



# Ontwikkeling en verloop van astma

## Trefwoorden

- ontwikkeling van astma
- natuurlijk beloop van astma
- perinatale factoren
- prognostische factoren

## Auteurs

J.M. Vonk

## Samenvatting

Op 12 mei 2004 promoveerde Judith Vonk op het proefschrift 'Development and outcome of asthma' aan de Rijksuniversiteit Groningen. Het onderzoek vond plaats onder leiding van promotor prof. dr. D.S. Postma, afdeling longziekten, Academisch Ziekenhuis Groningen en co-promotor dr. H.M. Boezen werkzaam bij de sectie epidemiologie van de faculteit medische wetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven. (*Ned Tijdschr Allergie* 2004;5:198-200)

## Inleiding

Blootstelling aan omgevingsfactoren die een Th1-respons van het immuunsysteem induceren bij (zeer) jonge kinderen speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van astma. Erfelijkheid en factoren in de zwangerschap en rond de geboorte zijn echter ook van belang bij de ontwikkeling van astma. Er zijn weinig onderzoeken bekend die over een langere periode de ontwikkeling van astma in verband brengen met deze perinatale factoren, met genetische aanleg en met factoren die later in het leven een risico vormen, zoals roken. In dit promotieonderzoek werden factoren geïdentificeerd die vroeg in het leven optreden en geassocieerd zijn met de aanwezigheid van astma op 20-jarige leeftijd.

Bovendien werd onderzocht welke factoren het verloop van astma voorspellen. Het verloop van astma van kinderleeftijd naar volwassenheid is zeer divers. Het is mogelijk dat er op volwassen leeftijd een ernstige(re) vorm van astma bestaat met irreversibele luchtwegobstructie en versnelde achteruitgang van longfunctie, maar de ziekte kan ook compleet verdwijnen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de ernst van astma op de kinderleeftijd de belangrijkste voorspellende factor is voor de ernst van astma op volwassen leeftijd. Hierbij werd de ernst van astma bepaald aan de hand van astmatische klachten en medicatiegebruik. Er zijn echter weinig langetermijnstudies die voorspellende factoren voor het verloop van andere aspecten van astma, zoals longfunctie en bronchiale hyperreactiviteit, onderzoeken.

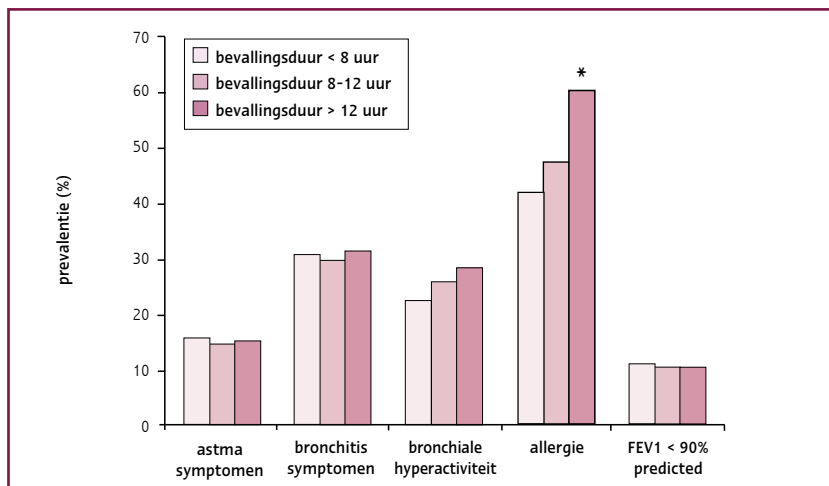
## Ontwikkeling van astma

Om risicofactoren voor de ontwikkeling van astma te identificeren is gebruik gemaakt van gegevens van alle 3162 baby's die tussen 1975 en 1978 in het Academisch Ziekenhuis Groningen zijn geboren. In 1997/1998 zijn deze baby's, die nu jonge volwassenen zijn, onderzocht met behulp van een vragenlijst en een medisch onderzoek.<sup>1,2</sup>

Een opmerkelijke bevinding is dat jong volwassene, waarvan de bevalling langer dan 12 uur duurde, een verhoogd risico hadden op de aanwezigheid van allergie (zie *figuur 1*, op pagina 199). Tijdens elke (vaginale) bevalling wordt het kind blootgesteld aan zeer hoge cortisol concentraties uit het bloed van de moeder. Mogelijk zorgt de langdurige blootstelling aan deze hoge cortisol concentraties bij een bevalling, die langer dan 12 uur duurt, ervoor dat het immuunsysteem van de zuigeling zich meer in allergische richting ontwikkelt.

Jong volwassene waarvan de moeder had gerookt tijdens de zwangerschap bleken minder vaak allergisch te zijn. Meestal vindt men geen effect van het roken van de moeder gedurende de zwangerschap op de ontwikkeling van allergie bij het kind, hoewel een aantal onderzoeken dezelfde associatie vinden als wij. Er is meer onderzoek nodig om duidelijkheid over deze associatie te krijgen.

Ten slotte bleek het hebben doorgemaakt van een ernstige luchtweginfectie in het eerste levensjaar verband te houden met de aanwezigheid van astmatische kenmerken op 20-jarige leeftijd (zie *figuur 2*, op pagina 199). Waarschijnlijk komt dit



**Figuur 1.** Bevallingsduur en respiratoire gezondheid op jong volwassen leeftijd.

\* = Chi<sup>2</sup>-toets,  $p < 0.05$

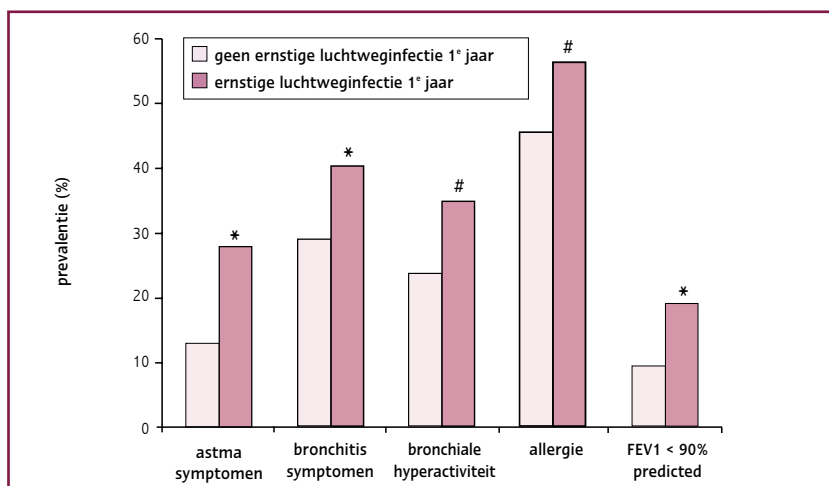
doordat juist de kinderen die een verhoogd risico lopen astma te ontwikkelen al vroeg in het leven minder gezonde luchtwegen hebben en daardoor dan ook meer kans hebben op luchtweginfecties.

### Verloop van astma

Teneinde factoren te identificeren die voorspellend zijn voor het verloop van astma zijn twee vervolgonderzoeken bij astmapatiënten verricht.<sup>3-5</sup> Hieruit bleek dat een lagere longfunctie en minder reversibiliteit bij het inclusieonderzoek geassocieerd waren met de aanwezigheid van irreversibele luchtwegobstructie 26 jaar later. Bovendien was een lagere longfunctie en een verminderde groei in longfunctie tot aan de leeftijd van 21-33 jaar geassocieerd met een kleinere kans dat de ziekte afwezig was bij het vervolgonderzoek. Dit duidt er op dat patiënten die al bij het inclusieonderzoek kenmerken van remodelling van de luchtwegen hadden een slechtere prognose hadden en dat luchtwegremodelling mogelijk al begonnen was ten tijde van het inclusieonderzoek.

Om deze remodelling, die al in een heel vroeg sta-

dium van de ziekte kan optreden, te voorkomen lijkt het beter om ontstekingsremmende behandeling met bijvoorbeeld inhalatiecorticosteroïden (ICS) zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose te starten.<sup>6</sup> Uit het hier beschreven promotieonderzoek blijkt inderdaad dat het gebruik van ICS beschermt tegen de ontwikkeling van irreversibiliteit van de luchtwegobstructie. De luchtwegobstructie zelf was echter bij 80% van de patiënten die ICS gebruikten nog wel aanwezig. Dit kan mogelijk verklaard worden door het feit dat er te laat na de diagnosestelling is gestart met ICS. Op het moment dat ICS in Nederland op de markt kwamen, hadden de meeste van 'onze' patiënten al langer dan 15 jaar astma. Deze lange periode zonder ontstekingsremmende therapie kan hebben geleid tot luchtwegremodelling met de daarbij optredende verslechtering in longfunctie. Op dit moment zijn er slechts kortetermijnstudies naar het effect van de vroege behandeling met ICS uitgevoerd. Om het effect op de langere termijn bij kinderen en volwassenen met astma te kunnen bepalen is meer onderzoek nodig. Interessant was dat een subgroep van patiënten vol-



**Figuur 2.** Het hebben door-gemaakt van een ernstige luchtweginfectie in het 1e levensjaar en respiratoire gezondheid op jong volwassen leeftijd.

\* = Chi<sup>2</sup>-toets,  $p < 0.05$

# = Chi<sup>2</sup>-toets,  $p < 0.10$

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1. Factoren gedurende de zwangerschap en de bevalling zijn geassocieerd met de aanwezigheid van kenmerken van astma op jong volwassen leeftijd.
2. Het niveau van de longfunctie, de reversibiliteit van de longfunctie en de groei van de longfunctie van kinderleeftijd naar volwassenheid zijn belangrijke voorspellers voor de prognose van astma.

ledig van de ziekte hersteld was ondanks het feit dat ze geen ICS hadden gebruikt. Tijdens het inclusieonderzoek verschilde deze groep niet van de andere patiënten maar de latere groei in longfunctie was opvallend veel groter. Het is mogelijk dat remodelling van de luchtwegen niet of in mindere mate heeft plaatsgevonden bij deze groep. Identificatie van deze patiëntengroep in toekomstig onderzoek kan leiden tot een effectiever en efficiënter behandelingsbeleid.

Meestal wordt remissie van astma gedefinieerd als de afwezigheid van respiratoire symptomen en geen medicatiegebruik. Uit ons onderzoek blijkt dat 50-70% van de patiënten die geen symptomen meer rapporteren bij het vervolgonderzoek, nog wel een lage longfunctie of bronchiale hyperreactiviteit hebben. Dit kan duiden op een voortdurende ontsteking van de luchtwegen bij de asymptomatische patiënten. Recent onderzoek heeft inderdaad aangetoond dat de luchtwegen van asymptomatische astmapatiënten, die geen medicatie gebruikten meer tekenen van ontsteking vertoonden dan die van gezonde controlepersonen.<sup>7</sup> Wanneer astmaremissie dus wordt bepaald aan de hand van symptomen en medicatiegebruik worden deze patiënten met subklinische actieve luchtwegontsteking en mogelijk luchtwegremodelling niet geïdentificeerd. Of deze patiënten een hoger risico lopen om later opnieuw symptomen te ontwikkelen en, zo ja, of dit kan worden voorkomen door het gebruik van ICS zal nader onderzocht moeten te worden.

### Conclusie

Voordat we volledig begrijpen welke mechanismen ten grondslag liggen aan de ontwikkeling en het verloop van astma moet er nog veel onderzoek gedaan worden. Dit promotieonderzoek laat zien dat epidemiologisch onderzoek binnen patiëntenpopulaties of in de algemene bevolking een grote bijdrage kan leveren aan het inzichtelijk maken van de achtergronden van astma, een ziekte die steeds vaker voorkomt en die, ondanks de beschikbaarheid van goede behandelmogelijkheden, nog steeds een hoge ziektelast heeft.

### Referenties

1. Boezen HM, Vonk JM, van Aalderen WMC, Brand PL, Gerritsen J, Schouten JP, et al. Perinatal predictors of respiratory symptoms and lung function at a young adult age. *Eur Respir J* 2002;20:383-90.
2. Vonk JM, Boezen HM, Postma DS, Schouten JP, van Aalderen WMC, Boersma ER. Perinatal risk factors for bronchial hyperresponsiveness and atopy after a follow-up of 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:270-6.
3. Panhuysen CIM, Vonk JM, Koëter GH, Schouten JP, van Altena R, Bleecker ER, et al. Adult patients may outgrow their asthma. A 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1267-72.
4. Gerritsen J, Koëter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1325-30.
5. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, Schouten JP, Koëter GH, Rijcken B, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30 year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1830-7.
6. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos A-B, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
7. Toorn van den LM, Overbeek SE, Jongste de JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins J-B. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2107-13.

### Correspondentieadres auteur:

**Mw. dr. J.M. Vonk**  
 Rijksuniversiteit Groningen  
 Faculteit der Medische Wetenschappen  
 Disciplinegroep Gezondheidswetenschappen  
 Sectie Epidemiologie  
 Academisch Ziekenhuis Groningen, kamer P1.133  
 Postbus 30.001  
 9700 RB Groningen  
 Tel: 050 - 3633211  
 Fax: 050 - 3633082  
 E-mail: j.m.vonk@med.rug.nl

Dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door financiële bijdragen van het Nederlands Astma Fonds en Stichting Astmabestrijding.

**PURETHAL® Pollen 20.000 AUeq/ml, suspensie voor subcutane injectie.**

**Samenstelling:** PURETHAL® Pollen bevat 20.000 AUeq/ml gemodificeerde allergen-extract van graspollen geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide.

**Indicaties:** PURETHAL® Pollen is geïndiceerd voor de behandeling van IgE gemedeerde allergie voor graspollen bij patiënten met klachten van allergische rhinitis, conjunctivitis en/of astma. De diagnose dient gebaseerd te zijn op een zorgvuldige anamnese en bepaling van de allergie door middel van een huidtest of RAST-inhibitie-test.

**Dosering en toediening:** De behandeling wordt begonnen met een injectie van 0,05 ml. De dosering wordt daarna stapsgewijze verhoogd tot maximaal 0,5 ml welke uiteindelijk in maandelijkse intervallen toegediend wordt. Schud de flacon voor gebruik. Voor de injectie moeten wegwerpspuiten gebruikt worden. De injectie moet strikt subcutaan zijn. De injectieplaats moet afgewisseld worden, links en rechts, aan de buitenkant van de bovenarmen, ongeveer 4 cm proximaal van de elleboog. Controleer altijd door aspiratie of de injectieplaats een bloedvat geraakt heeft. Nooit meer dan de maximale dosis van 0,5 ml toedienen. Voordat de injectie wordt toegediend: vraag de patiënt hoe de vorige injectie verdragen is, controleer de dosis en pas deze, indien noodzakelijk, aan.

**Contra-indicaties:** Aandoeningen die de werking van het afweersysteem beïnvloeden, maigrisieten, auto-immuunziekten, ernstige hart- en vaat-aandoeningen, aandoeningen die de therapietrouw negatief beïnvloeden, leeftijd onder de 5 jaar of boven de 60 jaar, medicamenteus moeilijk te behandelen astma, gebruik van  $\beta$ -blokkers of immunosuppressiva, zwangerschap, overgevoeligheid voor aluminiumhydroxide of één van de andere hulpstoffen, patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

**Waarschuwingen en voorzorgen:** De patiënt dient gedurende 30 minuten na elke injectie geobserveerd te worden.

**Bijwerkingen:** Lokale reacties zoals zwelling, roodheid en/of gevoeligheid rondom de injectieplaats kunnen zich voordoen. Systemische reacties, zoals conjunctivitis, rhinitis, urticaria, Quincke-oedeem, bronchoconstrictie, vermoeidheid, larynx oedeem en/of anafylactische shock kunnen optreden. Allergische symptomen kunnen verergeren.

**Bewaring:** PURETHAL® Pollen moet bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Niet invriezen.

**Presentatievorm/verpakking:** PURETHAL® Pollen wordt geleverd in een flacon met 3 ml.

voor meervoudige toediening samen met individueel verpakte steriele wegwerpspuiten.

**Registratiehouder:** HAL Allergenen Laboratorium BV.

**Registratienummer:** RvG 16254.

**Aflevering:** U.R.

De volledige IB1-tekst is op aanvraag verkrijgbaar.

HAL Allergenen Laboratorium BV  
Postbus 1007, 2001 BA Haarlem  
Tel: 023 - 531 95 12  
5 september 2001



**Elidel® Verkorte Productinformatie. Samenstelling:** Crème, pimecrolimus

10 mg/g. **Indicatie:** Elidel is geïndiceerd bij patiënten vanaf 2 jaar met milde tot matig-ernstige atopische dermatitis (eczem) voor de:

• kortdurende symptomatische behandeling

• intermitterende onderhoudsbehandeling om exacerbaties te voorkomen.

**Dosering:** Tweemaal per dag aanbrengen. Bij geen verbetering na 6 weken, andere behandeling overwegen. Bij de langdurige behandeling Elidel gebruiken zodra en zolang er symptomen zijn. Elidel kan op alle lichaamsdelen aangebracht worden, met uitzondering van de slijmvliezen. Elidel niet gebruiken onder occlusie.

**Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor pimecrolimus, voor andere macrocyclics of voor één van de hulpstoffen.

**Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Niet gebruiken op huiddelen die aangezet zijn door acute virale huidinfecties. Contact met de ogen vermijden. Niet gebruiken bij zwangerschap. Voorzichtigheid geboden bij gebruik tijdens borstvoeding.

**Interacties:** Interactie met vaccinatie is onwaarschijnlijk, maar niet onderzocht. Derhalve worden vaccinaties aanbevolen tijdens behandelingsvrije intervakies. Gelijktijdig gebruik met cutane corticosteroiden en andere cutane anti-inflammatoire producten is niet onderzocht en wordt derhalve ontreden.

**Bijwerkingen:** Zeer vaak: branderig gevoel op behandelde huid, vaak: irritatie, pruritus en erythem op behandelde huid, huidinfecties (folliculitis), soms: furunculitis, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, eczema herpeticum, molluscum contagiosum, huid papillomen, aandoeningen van de behandelde huid zoals rash, pijn, paresthesie, desquamatie, droge huid, oedeem en verslechterende conditie van de huid.

**Alleverstatus:** U.R. **Verpakking:** Tube van 30 g. **Prijs:** zie Z-index.

**Vergoeding:** Volledig vergoed. **Datering deel IB1:** Juli 2004. **Readpleeg** voor meer informatie de geregistreerde IB1-tekst. Te verkrijgen bij Novartis Pharma, Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via [www.novartis.nl](http://www.novartis.nl)

**Referenties:** 1. Meurer M et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002;205(3):271-277

2. Kaop A et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Aug;110 (2):277-284

3. Wehn U et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002

Jun; 110(1 Pt 1):x2

NOVARTIS

ELIDEL® (pimecrolimus) crème

scherm controle

**Xyzal® Samenstelling:** 5 mg levocetirizine dihydrochloride per tablet.

**Indicatie:** seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis en urticaria.

**Contra-indicatie:** overgevoeligheid voor één van de bestanddelen en voor andere substanties met een gelijkwaardige chemische structuur, ernstige stoornis in de werking van de nieren.

**Zwangerschap:** er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik tijdens de zwangerschap.

**Borstvoeding:** niet gebruiken wanneer borstvoeding wordt gegeven.

**Rijvaardigheid:** er zijn geen aanwijzingen dat, indien gebruikt in de aanbevolen dosering, de mentale alertheid, het reactievermogen of de rijvaardigheid vermindert.

**Bijwerkingen:** voornamelijk milde tot matige bijwerkingen (meer dan 1%) werden vermeld, zoals droge mond, hoofdpijn, moeheid en slapigheid. Andere niet vaak voorkomende bijwerkingen (minder dan 1%) zijn: krachteloosheid en buikpijn.

**Dosering:** vanaf 6 jaar en ouder: 1 tablet per dag. **Verpakkingsgrootte:** 30 stuks.

**RVG-nummer:** 26770. UCB-Pharma B.V. Druivenstraat 5, 4816 KB Breda. (uitgebreide productinformatie op aanvraag beschikbaar tel. nr. 076 587 92 22)

1) IB1 tekst. 2) Potter PC. *Allergy* 2003;58-893-9. 3) Grant J et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88;190-197. 4) Devalia J.L. et al. *Allergy* 2001;56:50-57. 5) Gandon J.M. et al. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:51-58. 6) Verster J.C. et al. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:623-627. 7) Verster J.C. et al. *Psychopharmacology* 2003;169:84-90. 8) Z-index.



Bij allergische rhinitis en urticaria.

**Samenvatting van de productkenmerken:**

**Naam van het geneesmiddel Acrias 0,5 mg/ml stroop. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** 1 ml stroop bevat 0,5 mg desloratadine. **Hulpstoffen:** Propyleenglycol, sorbitol, waterig citroenzuur, natriumcitraat, natriumbenzoaat, dimoniummetaat, gezuiverd water, sucrose, ruzenarijke en karamellijze smaken (karamellijze smaakstof), oranje kleurstof E110. **Farmacologische vorm:** Stroop. **Klinische gegevens:** **Therapeutische indicaties:** Acrias is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met: allergische rhinitis (AR) en chronische idiopathische urticaria (CIU). **Dosering en wijze van toediening:** Kinderen van 2 tot en met 5 jaar: 2,5 ml (1,25 mg) Acrias stroop eenmaal per dag, wel of niet bij de maaltijd. Kinderen van 6 tot en met 11 jaar: 5 ml (2,5 mg) Acrias stroop eenmaal per dag, wel of niet bij de maaltijd. **Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder):** 10 ml (5 mg) Acrias stroop eenmaal per dag, wel of niet bij de maaltijd. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor lactadine. **Bijwerkingen:** In klinische onderzoeken met een pediatriche populatie werd Acrias stroop aan 115 kinderen van 2 tot en met 11 jaar toegediend. De totale incidentie van bijwerkingen kwam overeen voor de groepen die Acrias stroop of placebo kregen. In klinische onderzoeken met volwassenen en adolescenten met een reeks indicaties waaronder AR en CIU, werden er bij de aanbevolen dosis bijwerkingen gemiddeld bij 5% meer patiënten die behandeld werden met Acrias dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemiddeld werden dan met placebo waren vermoeidheid (1,2%), droge mond (0,8%) en hoofdpijn (0,6%). Andere bijwerkingen die zeer zelden gemiddeld werden na het in de handel brengen, zijn: zwaarmoedeloosheidsaandoening; duizeligheid; slapigheid; hartaandoeningen: tachycardie, palpitatie; maagdarmsel-aandoeningen: abdominale pijn, missie, braken, dyspepsie, diarree; lever- en galtaandoeningen: verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine; algemene aandoeningen: overgevoeligheidsreacties (zoals anafylactische, angio-oedeem, pruritus, rash en urticaria). **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen EU/1/00/160/006 (50 ml), EU/1/00/160/019 (150 ml). Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum van herziening van de tekst:** 12 februari 2004.

**Naam van het geneesmiddel Acrias 5 mg filmomhulde tabletten. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke tablet bevat 5 mg desloratadine. **Hulpstoffen:** Tabletten: calciumwaterstofklofaat dihydrat, microkristallijne cellulose, maïszetmeel, talk. **Tabletomhulling:** filmomhulling (bevat lactose monohydrat, hypromellose, titaniumdioxide, macrogol 400, indigotine (E 132)), heldere omhulling (bevat hypromellose, macrogol 400), carmellose. **Klinische gegevens:** **Therapeutische indicaties:** Acrias is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met: allergische rhinitis (AR) en chronische idiopathische urticaria (CIU). **Dosering en wijze van toediening:** Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): één tablet, eenmaal per dag, wel of niet bij de maaltijd. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor lactadine. **Bijwerkingen:** In klinische onderzoeken met een reeks indicaties waaronder AR en CIU werden er bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag bijwerkingen waargenomen bij 3% meer patiënten die behandeld werden met Acrias dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemiddeld werden dan met placebo waren vermoeidheid (1,2%), droge mond (0,8%) en hoofdpijn (0,6%). Andere bijwerkingen die zeer zelden gemiddeld werden na het in de handel brengen, zijn: zwaarmoedeloosheidsaandoening; duizeligheid, slapigheid; hartaandoeningen: tachycardie, palpitatie; maagdarmsel-aandoeningen: abdominale pijn, missie, braken, dyspepsie, diarree; lever- en galtaandoeningen: verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine; algemene aandoeningen: overgevoeligheidsreacties (zoals anafylactische, angio-oedeem, pruritus, rash en urticaria). **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen SP Europe, Stallestraat 73, B-1180 Brussel, België. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen EU/1/00/160/006 (15 filmomhulde tabletten), EU/1/00/160/011 (30 filmomhulde tabletten). Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum van herziening van de tekst:** 12 februari 2004.

2004NL/03  
Schering-Plough BV  
Postbus 1364, 3600 BJ Maarssen

