



OTITIS MEDIA MET EFFUSIE EN ALLERGIE

Auteur T.M. Bruggink

Trefwoorden allergie, otitis media met effusie, voedselallergie

Samenvatting

In dit overzichtsartikel wordt de mogelijke rol van een allergische component bij het chronisch inflammatoire proces van otitis media met effusie (OME) beschreven. Uit de literatuur komen aanwijzingen naar voren dat chronische of recidiverende OME samenhang vertoont met allergische aandoeningen zoals allergische rhinitis en astma.

In biopsiemateriaal van het epitheel van het middenoor worden geactiveerde mestcellen en eosinofiele cellen aangetoond. Tevens worden mediators van deze cellen, alsook mediators van neutrofiële cellen en T-lymfocyten, aangetroffen in het effusaat van kinderen met chronische OME. Deze bevindingen ondersteunen de

hypothese dat het middenoor deel uitmaakt van het concept van de united-airwaysconcept.

Ook komt uit klinische studies naar voren dat kinderen met een recidiverende of chronische OME vaker positieve huidtests voor inhalatie- en voedselallergenen hebben dan de controle-groepen.

De studies naar het effect van dieet op OME zijn erg divers van opzet en daardoor moeilijk samen te vatten. Een prospectief gerandomiseerd onderzoek kan mogelijk meer duidelijkheid geven over het effect van een dieetinterventie, in combinatie met sanatiemaatregelen en een medicamenteuze behandeling van allergie, op het ziektebeloop van OME.

(*Ned Tijdschr Allergie 2005;5:199-203*)

Inleiding

Otitis media met effusie (OME) wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van vloeistof in het middenoor zonder verschijnselen van een acute middenoorontsteking. Bij het ontstaan van OME kunnen vele factoren een rol spelen. OME kan spontaan ontstaan als gevolg van het onvoldoende functioneren van de buis van Eustachius of als complicatie bij een acute otitis media. Als predisponerende factoren kunnen anatomische afwijkingen (zoals een gespleten gehemelte en een vergroot adenoïd), immuundeficiënties, expositie aan sigarettenrook en een genetische aanleg voor OME (zoals bij het syndroom van Down) genoemd worden.¹ Ongeveer 90% van de kinderen maakt voor de schoolgaande leeftijd (tussen 6 maanden en 4 jaar) wel eens een periode van OME door. Vaak treedt spontaan herstel binnen 3 maanden op, maar bij ongeveer 33% van de kinderen recidiveert het ziektebeeld. Bij 5 tot 10% van de episodes duurt de OME langer dan een jaar.¹ Het gehoorverlies dat optreedt bij OME kan leiden tot

vertraging van de taal- en spraakontwikkeling en tot vermindering van de kwaliteit van leven. Dit benadrukt het belang van een goede diagnostiek en behandeling van OME.

De huidige behandeling van een chronische of recidiverende OME bestaat onder andere uit antibiotische therapie, adenotomie en het plaatsen van trommelvliesbuisjes. Er is weinig bekend over de factoren die de uitkomst op langere termijn bepalen. Er wordt gezocht naar preventieve maatregelen als aanvulling op de reguliere behandeling van OME. In dit licht wordt al langere tijd onderzoek verricht naar de mogelijke rol van een onderliggend allergisch reactiemechanisme. De vraag is of preventieve maatregelen, die bij allergische ziektebeelden zoals eczeem, rhinitis en astma worden toegepast, ook het beloop van OME gunstig kunnen beïnvloeden.

Allergische ontstekingsparameters bij OME

In een artikel dat in 2004 gepubliceerd werd, is een



overzicht gegeven van de cytokines die betrokken zijn bij OME.² Het effusaat van het middenoor bestaat vooral uit glycoproteïnen (mucines) die geproduceerd worden door de gobletcellen en belangrijk zijn voor het mucociliaire transport. Diverse mediators worden aangetroffen in het effusaat bij otitis media zoals histamine, prostaglandine E₂, leukotriënen (LT)-B₄ en -C₄, plaatjesactiverende factor (PAF) en adhesiemoleculen. Cytokines zijn echter de centrale regulatoren van het ontstekingsproces in het middenoor. Interleukine (IL)-2 reguleert het lokale ontstekingsproces door activering en differentiatie van T-cellen. Lokale deficiëntie van IL-2 kan het acute ontstekingsproces remmen en daardoor kan het beeld overgaan in een chronisch ontstekingsproces. Ook wordt een disregulatie in de lokale productie van IL-10 aangetroffen. IL-10 is het belangrijkste anti-inflammatoire cytokine, dat een downregulerend effect heeft op macrofagen en neutrofiële cellen. Een deficiëntie van IL-10 bij acute otitis media leidt onder andere tot een overproductie van inflammatoire cytokines zoals IL-1b, tumornecrosefactor (TNF)- α en IL-6, wat weefselschade en irreversibele veranderingen in de middenoormucosa kan veroorzaken. Een disbalans in de productie van IL-2 (dat de cellulaire respons in het acute ontstekingsproces stimuleert) en IL-10 (voor downregulatie van acute ontstekingsprocessen) resulteert in een chronisch ontstekingsproces.

Specifieke allergiegerelateerde cytokines zoals IL-4 en -5, worden tevens in verhoogde concentraties aangetoond in het effusaat bij OME. IL-4 stimuleert de immunoglobulineswitch in geactiveerde B-cellen en bevordert de productie en secretie van IgE. IL-5 is als cytokine betrokken bij de rijping en mobilisatie van eosinofiele cellen. IL-4 en -5 spelen een belangrijke rol bij allergische reacties.

Jang en Sobol vonden bij kinderen met een persistente OME, waarbij een myringotomie verricht werd, een hogere concentratie IL-4 in het effusaat van de allergische kinderen in vergelijking met de niet-allergische kinderen.^{3,4} Deze verhoogde IL-4-spiegel correleerde met een overwicht aan T-lymfocyten in de allergische groep.⁴

Er zijn ook aanwijzingen dat lymfocyten in het adenoidweefsel van kinderen met een recidiverende OME IL-4 produceren.^{5,6} Lokale overproductie van IL-4 werd vooral gevonden bij kinderen met een allergische aanleg.² Ook werden IgE⁺-cellen aangetoond in het adenoid bij kinderen met adenoidhyperplasie en OME.⁷ De kinderen met een allergische constitutie vertoonden een groter aantal IgE⁺-cellen dan de niet-allergische groep.

IL-5 en eosinofiele cellen werden ook in hogere concentraties aangetoond in het effusaat van allergische patiënten met een chronische OME.^{4,6,8} Er werd een positieve correlatie gevonden tussen de IL-5-concentratie en het aantal eosinofiele cellen in het effusaat, vooral bij patiënten waarbij tevens sprake was van astma. Dit suggereert dat de eosinofiele cellen in het effusaat niet alleen van lokaal IL-5 afhankelijk zijn, maar ook van systemisch IL-5. Het feit dat er verhoogde concentraties IL-4, -5 en eosinofiele cellen worden aangetoond bij allergische kinderen met een chronische OME, ondersteunt de hypothese dat allergische reacties ook een rol spelen bij de chronische OME in deze groep kinderen.

In de studies van Hurst wordt benadrukt dat het middenoor gezien kan worden als een vijfde sinus: het slijmvlies bestaat eveneens uit trilhaarepitheel en de holte wordt, net als de sinus, door een smalle opening gescheiden van de nasofarynx. Hurst onderzocht bij een grote groep OME-patiënten concentraties van 'eosinofiel cationic protein' (ECP, als marker voor activiteit van eosinofiele cellen) en tryptase (als marker voor mestcelactiviteit) in het effusaat.⁹ Hij vond dat 81% van de patiënten in de onderzochte groep allergisch was, waarvan 86% een verhoogde concentratie ECP had. Ook werd bij 64% van de patiënten uit deze groep een verhoogde tryptasespiegel gemeten. Er werd gesuggereerd dat ECP als marker kon worden gebruikt voor atopie, gezien de sterke correlatie met atopie. Daarbij werd echter aangemerkt dat bij 20% van de patiënten uit de allergische groep lage concentraties ECP en tryptase werden gemeten. In een studie van Jang werden ook hogere concentraties tryptase gemeten in het effusaat van atopische OME-patiënten in vergelijking met niet-atopische OME-patiënten.¹⁰

In een eerdere studie toonde Hurst actieve degranulatie van eosinofiele cellen en mestcellen aan in biopsiemateriaal van het middenoorslijmvlies en de nasofarynx van atopische patiënten.¹¹

In de studie van Nguyen werden de bevindingen van biopsiemateriaal uit het adenoid en het mucosalslijmvlies op de plaats van het ostium van de nasofarynx vergeleken met metingen van concentraties IL-4-mRNA-positieve cellen en eosinofiele cellen in het effusaat.¹² Hieruit werd geconcludeerd dat bij de patiënten uit de allergische groep het aantal eosinofiele cellen en de IL-4-concentraties verhoogd waren in zowel het adenoid, de nasofarynxmucosa als het effusaat. De inflammatoire veranderingen die bij OME optraden, werden vergelijkbaar geacht met de inflammatoire veranderingen zoals die bij een late astmatische reactie werden gevonden.

Bij chronische OME zijn zowel IgG, IgM, als secretair-IgA en IgE aangetoond in het effusaat. In de studie van Bernstein werd een hogere titer IgE aangetoond in het effusaat dan in het serum, wat wijst op een lokale overproductie van IgE in het middenoor.¹³ In overeenkomst met de lokale overproductie van IgE werd degranulatie van mestcellen aangetoond in biopsieën van het middenoorslijmvlies, wat duidt op een lokale allergische reactie.² De diverse immunoglobulinen die aanwezig zijn in het effusaat bij OME zijn het bewijs voor deelname van de humorale afweer in het inflammatoire proces in het middenoor.

Klinische studies naar de relatie tussen OME en allergie

Er zijn diverse studies verricht waarbij gekeken is naar het voorkomen van allergie (met huidpriktests en RAST) en allergische aandoeningen bij patiënten met chronische OME. In de ene studie wordt de samenhang tussen allergie en OME duidelijker dan in de andere. De patiëntselectie (grootte van de groep, gemiddelde leeftijd, aard van de OME), het al dan niet aanwezig zijn van een controlegroep, de criteria voor het stellen van de diagnose allergie en de diagnostische methodes verschillen per studie. Toch is de algemene tendens van de studies dat bij patiënten met een chronische of recidiverende OME vaker positieve huidpriktests en allergische ziektebeelden voorkomen dan bij controlegroepen.

Inhalatieallergie

In de meeste studies liggen de percentages positieve huidpriktests bij patiënten met OME tussen de 20 en 89% (6 van de 8 studies lieten percentages boven de 33 zien).^{6,12-15,17,18} In deze studies bestond de onderzochte groep uit patiënten met een recidiverende OME waarbij reeds adenotomie was verricht en/of waarbij trommelvliesbuisjes waren geplaatst. In een enkele studie, zoals in de studie van Caffarelli, werd geen significant verschil in aantallen positieve huidpriktests gevonden tussen de groep patiënten met OME en de controlegroep.¹⁶ Opvallend was dat in deze studie wel een significant hogere prevalentie van allergische rhinitis en eczeem aangetoond werd bij de patiënten met OME in vergelijking met de controlegroep.

In de studie van Alles, waarin 209 kinderen die de 'Glue Ear Clinic' bezochten werden geëvalueerd, werd zelfs bij 89% van de kinderen de diagnose allergische rhinitis gesteld en had 57% positieve huidpriktests.¹⁵ Het betrof een geselecteerde groep van patiënten met een recidiverende OME die naar deze kliniek waren

doorverwezen.

Ook in de studies van Doner en Mion werd vooral bij kinderen met OME, die meerdere ingrepen hadden ondergaan en ondanks dat recidiveerden, een allergie aangetoond in respectievelijk 36,4 en 33% van de gevallen.^{14,18}

Vooraf bij de groep kinderen met recidiverende OME kwam allergie vaker voor dan bij de controlegroepen. Dit bleek ook al uit de studies naar allergische parameters in het effusaat en in biopsiemateriaal bij OME-patiënten. In deze studies betrof het ook patiënten die een myringotomie of adenotomie moesten ondergaan.

Voedselallergie

De prevalentie van voedselallergie bij OME is in verschillende studies onderzocht.^{3,19-23} In deze studies werden vaker een positieve huidpriktest, RAST of cytotoxischeleucocyten test voor voedselallergenen bij OME-patiënten aangetoond (36,4 tot 78%), in vergelijking met controlegroepen.²²

In een retrospectief uitgevoerde studie van Juntti werd aangetoond dat bij kinderen met een koemelkeiwitallergie vaker een recidiverende OME voorkwam (27%) dan bij een grote controlegroep (12%).²⁰ Het aantal kinderen dat een adenotomie en/of tympanotomie had moeten ondergaan, was groter in de groep van patiënten met een koemelkallergie (48%) dan in de groep van controlepatiënten (28%). Er bleek een correlatie te zijn tussen koemelkallergie en OME, maar het volgen van een koemelkeiwitvrij dieet leek het beloop van de OME niet sterk te beïnvloeden. Er werd niet vermeld welke andere voedselallergenen bij deze groep kinderen ook een positieve huidpriktest lieten zien. Alleen het elimineren van melk bij kinderen met een koemelkallergie is mogelijk niet afdoende om het beloop van OME gunstig te beïnvloeden.

Een gunstig effect van het dieet werd wel in enkele andere studies aangetoond.²¹⁻²⁴ Hierbij trad een verbetering van het OME-beeld op bij 74-80% van de patiënten. In twee van deze studies werd echter geen controlegroep betrokken, zodat niet met zekerheid vast te stellen is of de verbetering die optrad na de dieetperiode daadwerkelijk door het dieet veroorzaakt werd.^{21,23}

Het is moeilijk uit bovengenoemde studies een conclusie te trekken over de relevantie van voedselallergie voor OME. Het ontbreken van controlegroepen en dubbelblinde voedselprovocaties zijn facetten die het beoordelen van de studies bemoeilijken. Daarnaast was de diagnostiek van voedselallergie vaak beperkt en het daarop ingestelde dieet waarschijnlijk niet volledig. Het is wenselijk dat er bij kinderen met een chronische



Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij kinderen met een chronische of recidiverende OME moet de diagnose allergische rhinitis/atopische constitutie overwogen worden. De diagnose allergische rhinitis kan ook op zeer jonge leeftijd worden gesteld.²⁵
2. Tijdige onderkenning van allergieën maakt gerichte therapie mogelijk en vergroot de kans op een goed herstel van de OME.

of recidiverende OME meer onderzoek volgt naar het effect van een dieetinterventie op het beloop van de OME over een lange termijn.

Discussie

Er worden verschillende theorieën gepostuleerd over de wijze waarop een allergische reactie OME kan veroorzaken. Twee theorieën zijn gebaseerd op het onvoldoende handhaven van een atmosferische druk in het middenoor door de buis van Eustachius (een lang bestaande onderdruk in het middenoor kan leiden tot OME): 1. een allergische rhinitis met als gevolg oedeem van de mucosa van de neus veroorzaakt obstructie van het ostium van de buis van Eustachius, waardoor de ventilatiefunctie verstoord wordt met een sereuse otitis tot gevolg; 2. de mucosa van de buis van Eustachius zelf kan het targetorgaan zijn waar een allergische reactie plaatsvindt, waardoor oedeem van de mucosa van de buis van Eustachius optreedt en daardoor vermindering van de ventilatiefunctie.

Een derde theorie is dat in de mucosa van het middenoor zelf een allergische reactie plaatsvindt. Uit diverse studies komt naar voren dat het middenoor hiertoe in staat is. De buis van Eustachius zou een toegangsweg kunnen zijn voor allergenen.

Conclusie

Er zijn genoeg aanwijzingen uit de literatuur die aannemelijk maken dat het middenoor deel uitmaakt van het united-airwaysconcept en dat allergische reacties ook in het middenoor kunnen optreden. Bij kinderen met een chronische of recidiverende OME moet de diagnose allergische rhinitis/atopische constitutie overwogen worden. Diagnostiek in de vorm van huidpriktests en/of RAST is aangewezen. Het nut van dieetinterventie wordt in de toekomst wellicht duidelijker.

Referenties

1. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, Hoberman A, Kenna MA, et al. *Clinical practice guideline: Otitis media with effusion.*

Otolaryngol Head Neck Surg suppl 2004;130(5 Suppl):S95-118.

2. Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. *The immunoregulatory and allergy-associated cytokines in the aetiology of the otitis media with effusion. Mediators Inflamm 2004;13:75-88.*

3. Jang CH, Kin YH. *Characterization of cytokines present in pediatric otitis media with effusion: comparison of allergy positive and negative. Int J Pediatr Otolaryngol 2002;66:37-40.*

4. Sobol SE, Taha R, Schloss MD, Mazer BD, Manoukian JJ, Tewfik TL, et al. *T(H)2 cytokine expression in atopic children with otitis media with effusion. J Allergy Clin Immunol 2002;110:125-30.*

5. Astrom K, Magnusson CG, Papatziomos G, Hemlin C, Scheynius A, Van der Ploeg I. *Analysis of epsilon germline transcripts and IL-4 mRNA expression in the adenoids suggests local IgE switching. Allergy 2000;55:1049-55.*

6. Nguyen LHP, Manoukian JJ, Sobol SE, Tewfik TL, Mazer BD, Schloss MD, et al. *Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: evidence linking otitis media with effusion to the united airway concept. J Allergy Clin Immunol 2004;111:1110-5.*

7. Papatziomos G, Van der Ploeg I, Hemlin C, Patwardhan A, Scheynius A. *Increased occurrence of IgE+ and FcRI+ cells in adenoids from atopic children. Allergy 1999;54:916-25.*

8. Nonaka M, Fukumoto A, Ozu C, Mokuno E, Baba S, Pawankar R, et al. *IL-5 and eotaxin levels in middle ear effusion and blood from asthmatics with otitis media. Acta Otolaryngol 2003;123:383-7.*

9. Hurst DS, Venge P. *Evidence of eosinophil, neutrophil, and mast-cell mediators in the effusion of OME patients with and without atopy. Allergy 2000;55:435-41.*

10. Jang CH, Jung JK. *Expression of mast cell tryptase in pediatric otitis media with effusion. Int J Pediatr Otolaryngol 2003;6:1185-8.*

11. Hurst DS, Fredens K. *Eosinophil cationic protein in mucosal biopsies from patients with allergy and otitis media with effusion. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117:42-8.*

12. Nguyen LH, Manoukian JJ, Tewfik TL, Sobol SE, Joubert P, Mazer BD, et al. *Evidence of allergic inflammation in the middle ear and nasopharynx in atopic children with otitis media with effusion. J Otolaryngol 2004;6:345-51.*

13. Bernstein JM, Lee J, Conboy K, Ellis E, Li P. *Further observations on the role of IgE mediated hypersensitivity in recurrent otitis media with effusion. Otolaryngol Head Neck Surg 1985;93:611-5.*

14. Doner F, Yarikas M, Demirci M. *The role of allergy in recurrent otitis media with effusion. J Invest Allergol Clin Immunol 2004;14:154-8.*



15. Alles R, Parikh A, Hawk L, Darby I, Romero JN, Scadding G. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:102-6.
16. Caffarelli C, Savini E, Giordano S, Gianlupi G, Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy* 1998;28:591-6.
17. Becker S, Koch T, Philipp A. [Allergic origin of recurrent middle ear effusion and adenoids in young children.] *HNO* 1991;39:182-4.
18. Mion O, Ferreira de Mello J, Lessa MM, Goto EY, Miniti A. The role of rhinitis in chronic otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:27-31.
19. Aydogan B, Kiroglu M, Altintas D, Yilmaz M, Yorgancilar E, Tuncer U. The role of food allergy in otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:747-50.
20. Juntti H, Tikkanen S, Kokkonen J, Alho OP, Niinimäki A. Cow's milk allergy is associated with recurrent otitis media during childhood. *Acta Otolaryngol* 1999;119:867-73.
21. Nsouli TM, Nsouli SM, Linde RE, O'Mara F, Scanlon RT, Bellanti J. Role of food allergy in serous otitis media. *Ann Allergy* 1994;73:215-9.
22. Ruokonen J, Paganus A, Lethi H. Elimination diets in the treatment of secretory otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1982;4:39-46.
23. Arroyave CM. Recurrent otitis media with effusion and food allergy in pediatric patients. *Rev Alerg Mex* 2001;48:141-4.

24. Hurst DS. Allergy management of refractory serous otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102:664-9.
25. Fokkens WJ, Vinke JG, De Jong SS, Bogaert DP, Kleinjan A, Eichorn E. Differences in cellulair infiltrates in the adenoid of allergic children compared with age- and gender matches controls. *Clin Exp Allergy* 1998;28:187-95.

Ontvangen 5 augustus 2005, geaccepteerd 27 september 2005.

Correspondentieadres

Mw. drs. T.M. Bruggink, internist-allergoloog

Kennemer Gasthuis
Lokatie Deo
Postbus 417
2000 AK Haarlem
E-mail: tbruggink@kg.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

SINGULAIR® 10 mg, tabletten

SINGULAIR® Junior en SINGULAIR® Kleuter, kauwtabletten

SAMENSTELLING

Tablet: natriummontelukast, equivalent aan 10 mg montelukast. Kauwtabletten: natriummontelukast, equivalent aan 5 mg montelukast en 4 mg montelukast.

INDICATIES

SINGULAIR wordt toegepast bij de behandeling van astma, als combinatietherapie, bij patiënten met licht tot matig chronisch astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden én bij wie kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van de astma geven. Bij astmapatiënten vanaf 15 jaar bij wie SINGULAIR voor astma geïndiceerd is, kan SINGULAIR ook symptomatische verlichting van seizoensgebonden allergische rhinitis geven. SINGULAIR wordt eveneens toegepast ter voorkoming van astma, wanneer de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

DOSERING

Volwassenen vanaf 15 jaar 1 tablet 10 mg per dag; kinderen van 6 t/m 14 jaar 1 kauwtablet 5 mg per dag en kinderen van 2 t/m 5 jaar 1 kauwtablet 4 mg per dag 's avonds. Zie voor therapie in relatie tot andere astmabehandelingen de volledige productinformatie (SPC).

CONTRA-INDICATIES

Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van dit product.

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN

Zeldzame gevallen zijn gemeld van patiënten met systemische eosinofilie, soms met kenmerken van vasculitis passend bij syndroom van Churg-Strauss waarvan het verband met het gebruik van SINGULAIR noch uitgesloten noch vastgesteld kan worden. Alertheid op eosinofilie, vasculitisische uitslag, verergering van pulmonaire symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie. Patiënten met voor aspirine gevoelige astma

moeten het gebruik van aspirine en andere prostaglandinesynthetaseremmers vermijden.

Patiënten met fenylketonurie moeten worden geïnformeerd dat SINGULAIR kauwtabletten fenylalanine (een component van aspartaam) bevatten.

Patiënten moeten het advies krijgen om nooit orale tabletten SINGULAIR te gebruiken ter behandeling van acute astma-aanvallen en om hun gebruikelijke noodmedicatie bij de hand te houden. Orale of inhalatiecorticosteroiden mogen niet door SINGULAIR worden vervangen. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

INTERACTIES

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met inductoren van CYP 3A4, zoals fenyntine, fenobarbital en rifampicine. Montelukast kan het metabolisme remmen van geneesmiddelen die voornamelijk door CYP 2C8 gemetaboliseerd worden (zoals paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide). Voorzichtigheid is geboden als montelukast samen met deze geneesmiddelen wordt toegediend.

GEBRUIK TIJDENS ZWANGERSCHAP EN HET GEVEN VAN BORSTVOEDING

Daar er geen gecontroleerd onderzoek is verricht mag SINGULAIR niet tijdens de zwangerschap of bij moeders die borstvoeding geven worden gebruikt, tenzij dit noodzakelijk wordt geacht.

BIJWERKINGEN

De meest voorkomende bijwerkingen zijn buikpijn, hoofdpijn en dorst.

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC) voor meer informatie over SINGULAIR, SINGULAIR Junior en SINGULAIR Kleuter.

Merck Sharp & Dohme BV
Postbus 581, 2003 PC Haarlem
Tel.: 023 - 5153 153
www.msd.nl

Augustus 2005



NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
ALLERGIE

Wilt u een artikel inzenden aan de hoofdredactie van het Nederlands Tijdschrift voor Allergie of heeft u mededelingen voor de agenda?

Neemt u dan voor verdere informatie contact op met:

Mw. drs. B.D. Hagenaars

Ariez Medical Publishing
Kruislaan 419
1098 VA Amsterdam
Tel.: 020 561 20 70
E-mail: ntva@ariezmp.nl

Plaatsingen van ingezonden artikelen, mededelingen of brieven zijn onder voorbehoud van goedkeuring door de hoofdredactieraad en uitgever.