



Ketenprotocol

De rol van acetylsalicylzuur, gestart ≤ 16 weken amenorrhoe duur ter preventie van pre-eclampsie en foetale groeirestrictie bij zwangere vrouwen.

Auteurs: M.W. de Jong, W. Griffioen,
J. Roelofsen

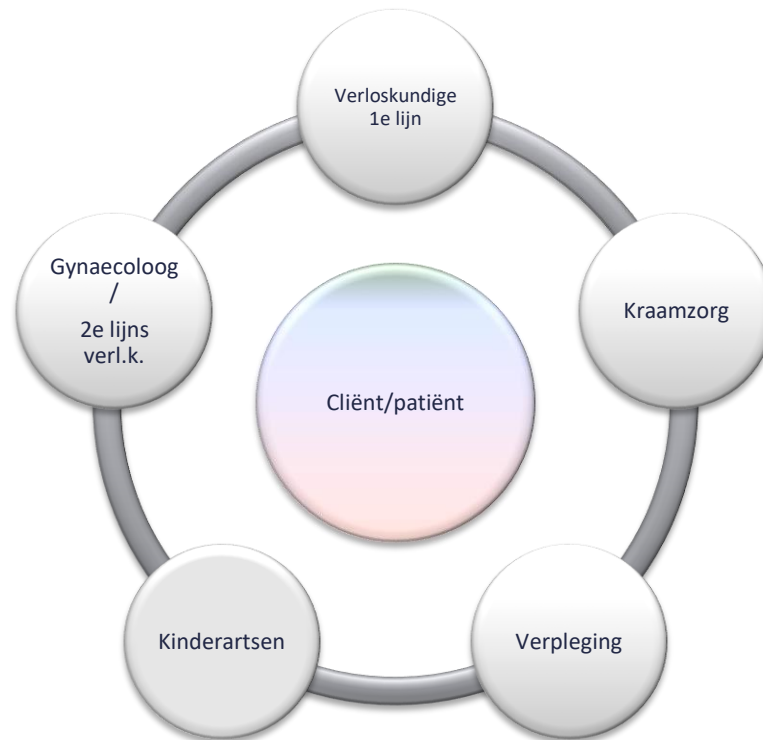
Versie 1.0

Datum 28-01-2021

Algemeen

Het Verloskundig Samenwerkings Verband Zoetermeer (VSV Zoetermeer) is in 2012 formeel opgericht ter verbetering van de verloskundige zorg in Zoetermeer. Het uitgangspunt is het bieden van een samenhangend zorgtraject waarbij alle ketenpartners verantwoordelijk zijn binnen hun eigen domein.

Stroomdiagram verloskundige keten



Doel van dit protocol

Het protocol beschrijft de profylactische behandeling met ASA bij vrouwen met een hoog risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie (PE) en foetale groei restrictie (FGR)

Uitgangspunten

Betrokken disciplines bij dit protocol

Verloskundigen 1^e lijn
Verloskundigen 2^e lijn
O/(G) Verpleegkundigen
Gynaecologen

Inhoud:

Afkortingen en definities	p 3
Algemeen	p 3
Uitgangsvragen	p 3-4
• 1: zwangere vrouwen met risicofactoren voor PE	
• 2: zwangere vrouwen met risicofactoren voor PE, zonder PE in de voorgeschiedenis.	
• 3: zwangere multipara zonder risicofactoren voor PE	
Overwegingen	p 5
• 4: zwangere vrouwen met groeivertraging in de voorgeschiedenis	p 6
Werking acetylsalicylzuur	p 6
Contra-indicaties van acetylsalicylzuur	p 7
Dosis advies	p 7
Starttijd advies acetylsalicylzuur	p 7
Bijwerkingen	p 7
Kosten	p 8
Aanbevelingen	p 8
Kennislacunes	p 9
Literatuur	p 9
Bijlage: patiënten informatie	p11

Afkortingen en definities:

- PE: Zwangerschapshypertensie (RR \geq 140/90 mmHg) in combinatie met proteïnurie (totaal eiwit \geq 300mg/24 uur)
- FGR: FAC $<$ p10 (Verburg) en/of EFW $<$ p10 (Hadlock) en/of EFW negatief verschil van 20 percentielen in minimaal 2 weken bij zekere termijn.

Algemeen:

Pre-eclampsie is één van de meest voorkomende zwangerschapscomplicaties. In Nederland krijgt ongeveer 2-5% van de zwangere vrouwen pre-eclampsie. Pre-eclampsie wordt gekenmerkt door een hoge bloeddruk en proteïnurie welke kan ontstaan in de tweede helft van de zwangerschap. De observatie dat pre-eclampsie geassocieerd is met verhoogde trombocyten turnover en verhoogde thromboxaan spiegels hebben geleid tot onderzoek naar het gebruik van acetylsalicylzuur ter preventie van pre-eclampsie. Vrouwen die al eerder een zwangerschap met pre-eclampsie hebben doorgemaakt hebben een verhoogd risico op het herhaald optreden van de aandoening. Preventieve behandeling met acetylsalicylzuur gestart \leq 16 weken amenorroeduur kan mogelijk het risico op herhaalde pre-eclampsie verlagen.

Uitgangsvragen (beschrijving literatuur):

1. Is er een rol voor acetylsalicylzuur ter preventie van pre-eclampsie bij zwangere vrouwen met risicofactoren voor pre-eclampsie?
2. Is er een rol voor acetylsalicylzuur ter preventie van pre-eclampsie bij zwangere vrouwen met risicofactoren voor pre-eclampsie, maar zonder pre-eclampsie in de voorgeschiedenis?
3. Is er een rol voor acetylsalicylzuur ter preventie van pre-eclampsie bij zwangere multipara vrouwen zonder risicofactoren voor pre-eclampsie?
4. Is er een rol voor acetylsalicylzuur ter preventie van groeivertraging?

1: zwangere vrouwen met risicofactoren voor PE.

In totaal werden 3708 vrouwen (14 RCT's) geïncludeerd, waarvan 1838 vrouwen in de interventie groep en 1870 vrouwen in de controle groep. Doseringen varieerden van \leq 60 – 150 mg/dag. Een behandeling met acetylsalicylzuur verlaagt bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico op pre-eclampsie significant de kans op pre-eclampsie (RR 0.49, 95% BI 0.36 tot 0.67) in vergelijking met de controle groep. Dit resulteert in een absolute risico reductie (risicoverschil) van 7,4% ten gunste van de interventiegroep. Om één geval van pre-eclampsie te voorkomen dienen 13 zwangeren met een verhoogd risicoprofiel \leq 16 weken zwangerschap te starten met een lage dosering acetylsalicylzuur (NNT, Number Needed to Treat: 13,5).

matig GRADE	<p>Acetylsalicylzuur profylaxe gestart ≤ 16 weken amenorroeduur verlaagt het risico op pre-eclampsie bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie.</p> <p>Deze conclusie is gebaseerd op 14 RCT's waarin zwangere vrouwen met een breed en gevarieerd scala aan risicofactoren en/of combinaties van risicofactoren zijn geïncludeerd.</p> <p><i>Bronnen: Roberge (2017), Rolnik (2017), Xu (2015)</i></p>
------------------------	---

2: zwangere vrouwen met risicofactoren voor PE, zonder PE in de voorgeschiedenis.

De ASPRE trial onderzocht het effect van acetylsalicylzuur (150 mg/dag) in een subgroep van 359 patiënten met een verhoogd risico op pre-eclampsie (risicoprofiel opgesteld in het eerste trimester a.d.h.v. algoritme waaronder maternale factoren, arteriële druk, Uterine Artery Pulsatility Index (UtA-PI), serum PIGF (placental growth factor) en/of maternale zwangerschaps-geassocieerde plasma proteïne A factor) zonder een belaste voorgeschiedenis van pre-eclampsie. Poon (2017) toont in een sub analyse van de ASPRE studie dat pre-existente hypertensie wel gepaard gaat met een verhoogd risico op pre-eclampsie, maar dat acetylsalicylzuur in die patiënten geen aanleiding gaf tot afname van het risico op pre-eclampsie.

laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of acetylsalicylzuur profylaxe gestart ≤ 16 weken amenorroeduur het risico op pre-eclampsie vermindert bij zwangere vrouwen met een hoog risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie, maar zonder pre-eclampsie in de voorgeschiedenis.</p> <p>Deze conclusie is gebaseerd op één RCT (ASPRE trial) waarin een subgroep analyse is uitgevoerd (gering aantal patiënten en breed betrouwbaarheidsinterval). Er is onvoldoende literatuur beschikbaar om uitspraken te doen over deze specifieke subgroep en individuele risicofactoren.</p> <p><i>Bronnen: Rolnik (2017), Poon (2017)</i></p>
-----------------------	--

3: zwangere multipara zonder risicofactoren voor PE.

Er zijn geen studies die dit hebben onderzocht.

geen GRADE	<p>Vanwege het ontbreken van data is de rol van acetylsalicylzuur bij multipara vrouwen zonder risicofactoren op het ontwikkelen van pre-eclampsie onduidelijk.</p> <p><i>Bronnen: geen studies</i></p>
-----------------------	---

Overwegingen en samenvatting :

Een verhoogd risicoprofiel wordt in de literatuur gekenmerkt door een breed scala en diversiteit aan risicofactoren, o.a. zoals beschreven in Tabel 1 en is geassocieerd met een verhoogde incidentie (5-17%) van pre-eclampsie waarbij de gerapporteerde relatieve risico's variëren tussen de 1,5-8,4.

Er wordt in de literatuur vaak onderscheid gemaakt tussen een hoog of matig risico.

In geval van eerder doorgemaakte pre-eclampsie lijkt acetylsalicylzuur profylaxe het meest effectief.

Echter, bij welke overige pre-existente risicofactoren zwangere vrouwen het meest gebaat zijn bij behandeling met acetylsalicylzuur is niet goed uit te maken. De risicofactoren zijn divers en omdat de meeste studies combinaties van risicofactoren hanteren is het effect van preventieve behandeling op basis van geïsoleerde risicofactoren niet goed te bepalen. De ASPRE studie laat bij analyse van een subgroep zien dat pre-existente hypertensie wel gepaard gaat met een verhoogd risico op pre-eclampsie, maar dat acetylsalicylzuur in die patiënten geen aanleiding gaf tot afname van het risico op pre-eclampsie. Echter, dit betrof een subgroep analyse met een gering aantal patiënten.

Bij gebruik van acetylsalicylzuur door zwangere vrouwen met een verhoogd risico op pre-eclampsie wordt een absolute risico reductie van 7,4% gezien.

Een pragmatische benadering zoals gehanteerd in de NICE richtlijn (NICE, 2010) en USPSTF richtlijnen (U.S. Preventive Services Task Force) en de meer recente meta-analyse van Bartsch wordt in meerdere landen aanbevolen. (zie Tabel 1)

Tabel 1. Risicofactoren voor pre-eclampsie

Risico	Risicofactor
HOOG	Pre-eclampsie in een eerdere zwangerschap Chronische nierziekten Auto-immuun aandoeningen zoals SLE of APS Type 1 of 2 diabetes mellitus Pre-existente hypertensie
MATIG	Nullipariteit Maternale leeftijd \geq 40 jaar interval tussen zwangerschappen > 10-jaar Pre-eclampsie in de familie-anamneses (moeder of zuster) Obesitas (BMI > 35 kg/m ²) Meerlingzwangerschap Placentaire insufficiëntie in de obstetrische voorgeschiedenis (bijv. eerder kind met laag geboortegewicht of perinatale sterfte t.g.v. placenta insufficiëntie of onverklaarde perinatale sterfte) Zwangerschap na eiceldonatie

Bron: gebaseerd op de NICE-guideline 'Hypertension in pregnancy: diagnosis and management' (NICE, 2010), de USPSTF richtlijn (LeFevre, 2014) en Bartsch, 2016.

Met de NICE richtlijn is er een screen positieve factor van 10% met een detectiegraad voor à terme pre-eclampsie van 33,5% (31,0-36,2 95%CI) en voor preterm pre-eclampsie van 40,8%. (40,5-49,2 95% CI) (FIGO percentages *4). De detectiegraad gaat omhoog als naast de maternale factoren maternale karakteristieken worden gebruikt: de mean arteriële druk (MAP), en uteriene arteriële pulsatility index (UTPI) en biomarkers: pregnancy-associated plasma proteïne (PAPP-A), serum plasma growth factor (PLGF) . De laatste 3 worden in Nederland niet standaard bepaald. Voor maternale factoren gecombineerd met MAP is de detectiegraad voor à terme pre-eclampsie 38,2% (35,6-40,9 95%CI) en voor preterm pre-eclampsie 50,5%. (46,1-54,9 95% CI)

De Fetal Medicine Foundation heeft een predictiemodel waarbij bovenstaande waarden ingevoerd kunnen worden. Bij een risico groter dan 1/100 wordt aspirine geadviseerd.

<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/background>

De MAP dient tussen 11 en 13 weken, na 5 minuten rust, zittend aan 2 armen 2x gemeten te worden met een 1-minuten interval. Het gemiddelde van de 4 metingen is de in te voeren MAP.

4: zwangere vrouwen met groeivertraging in de voorgeschiedenis.

Op dit moment is het beleid in de wereld niet uniform aangaande de behandeling met ASA bij zwangeren met een groeivertraging in de voorgeschiedenis. De ACOG adviseert geen ASA, omdat men stelt dat de meerderheid van het bewijs ter ondersteuning van een vermindering van foetale groeivertraging door het gebruik van acetylsalicylzuur profylaxe komt uit studies van vrouwen die ook een verhoogd risico op pre-eclampsie hebben.

De literatuur, waarbij acetylsalicylzuur ter preventie van pre-eclampsie wordt voorgeschreven, beschrijft wel een 10-20% reductie van foetale groeivertraging.

Landen als Canada, Nieuw Zeeland, Ierland en Frankrijk adviseren wel ASA gebruik bij een FGR <p10 of <p5 in de voorgeschiedenis. De richtlijn van de NVOG uit 2017 adviseert dat indien een patiënte een hoog risico heeft op het ontstaan van FGR op basis van placenta insufficiëntie ASA een gunstig effect lijkt te hebben in de preventie hiervan indien deze gestart is voor 16 weken. Op basis van de literatuur is niet aan te geven welke risicofactoren hiervoor gebruikt kunnen worden. Een groeivertraging i.a. ter voorkoming van PE is een risicofactor die als matig wordt geclassificeerd en ASA bij 2 of meer matige risicofactoren moet worden overwogen.

Werking acetylsalicylzuur:

Over het algemeen wordt zo veel mogelijk geen medicatie voorgeschreven in de periode van de organogenese. Acetylsalicylzuur heeft een halfwaardetijd van 30 minuten en het zorgt voor Cyclo-Oxygenase (COX) inhibitie in de trombocyt die de gehele levensduur van de trombocyt (7-10 dagen) aanhoudt. Gebruik vermindert de TXA2 (tromboxaan A2) synthese terwijl de prostacycline synthese in de vaatwand behouden blijft. Bij 12 weken is al een abnormale verhouding tussen deze 2 stoffen aangetoond. Acetylsalicylzuur passeert de placenta en inhibeert het COX ook in de foetale trombocyt. Het advies is daarom minimaal een week voorafgaand aan de partus of een operatieve ingreep (sectio) de acetylsalicylzuur te staken, d.w.z. bij 36 weken amenorroeduur, tenzij een partus eerder verwacht wordt.

Contra-indicaties van acetylsalicylzuur:

maagklachten, maagpijn bij eerder gebruik, ulcus pepticum (actief of in de voorgeschiedenis), maag-darmbloedingen (actief of in de voorgeschiedenis), maagdarmperforatie, gastritis, optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis, ernstige nier- en leverinsufficiëntie, ernstig hartfalen en/of hemorragische diathese (Farmacotherapeutisch Kompas).

Dosis advies:

Doseringen van meer dan 100 mg/dag acetylsalicylzuur lijken een groter preventief effect te hebben. Een dosering van 80-100 mg/dag is de minimaal benodigde dosering die werkzaam lijkt. In de ASPRE trial wordt bij een dagelijkse dosering van 150 mg/dag geen verhoogd bloedingsrisico gevonden. Echter, de risico's van hogere doseringen zijn nog niet uitgebreid onderzocht. Echter, de meest optimale dosering is niet in de literatuur middels direct vergelijkende studies onderzocht. Het VSV heeft er voor gekozen acetylsalicylzuur 160 mg (2x 80mg) voor te schrijven, omdat de 150 mg niet in Nederland te verkrijgen is. (Deze dosering wordt op expert opinion in bv Australië ook gebruikt). Acetylsalicylzuur wordt in de avond ingenomen.

Starttijd advies acetylsalicylzuur:

Ook de amenorroeduur waarop de toediening wordt gestart zou een effect kunnen hebben op de effectiviteit van de interventie. De preventieve behandeling met acetylsalicylzuur dient bij voorkeur ≤ 16 weken te worden gestart, waarbij de meeste bewijskracht beschikbaar is voor het starten van de behandeling vanaf 12 weken.

Bijwerkingen:

Er lijkt voldoende bewijs dat een lage dosis acetylsalicylzuur als preventieve medicatie niet gepaard gaat met een verhoogd risico op abruptio placentae, postpartum bloeding of foetale intracraniale bloeding. Meta analyses en internationale richtlijnen onderstrepen allen de veiligheid en beperkte risico's. Het is onduidelijk of er straffeloos eerder gestart kan worden dan 12 weken. Dit is slechts beperkt in een kleine IVF series onderzocht. De aantallen zijn te klein om te mogen constateren dat er geen risico is. De bijwerkingen zijn bij lage doseringen zeldzaam en omvatten naast overgevoeligheidsverschijnselen of allergieën een verlenging van de bloedingstijd (1-10%) en soms maagklachten (0,1-1%) (Farmacotherapeutisch Kompas). Daarentegen levert het voorkomen van pre-eclampsie mogelijk gezondheidswinst op door reductie van het aantal opnames, inleidingen en iatrogene premature partus. Echter, zoals bij het voorschrijven van elke medicatie moet een afweging worden gemaakt tussen de te verwachten positieve effecten tegenover de nadelen van behandeling. Ook indien zich tijdens behandeling neveneffecten voordoen moet die afweging opnieuw worden gemaakt.

Kosten:

De kosten van acetylsalicylzuur zijn gering (5 eurocent per tablet). Een geringe reductie ter voorkoming van pre-eclampsie en/of groeivertraging kan aanleiding geven tot aanzienlijke gezondheidswinst en dus kostenreductie.

Aanbevelingen:

- Adviseer het gebruik van acetylsalicylzuur aan zwangere vrouwen met een hoog risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie en/of groeivertraging (<P5 ia). Gebruik de NICE richtlijn of het Fetal Medicine Foundation predictiemodel.
- Bespreek bij gebruik van de NICE richtlijn de mogelijkheid om acetylsalicylzuur te gebruiken bij zwangere vrouwen met twee of meer matige risicofactoren voor pre-eclampsie. Hierbij verdient het aanbeveling met de vrouw te bespreken dat er bewijs is van 'matig niveau' dat er sprake is van gunstige effecten in populaties met een breed scala en diversiteit aan risicofactoren, o.a. zoals beschreven in Figuur 1.
- Bespreek bij gebruik van het FMF-model de mogelijkheid om acetylsalicylzuur te gebruiken bij vrouwen met een risico van 1:100 of groter.
- Start profylaxe met acetylsalicylzuur in een dosering van 160 mg per dag vanaf 12 weken amenorroe en bij voorkeur vóór het voltooien van de 16e week. Staak de behandeling minimaal een week voorafgaand aan de partus of een operatieve ingreep (sectio), d.w.z. bij 36 weken amenorroeduur, tenzij een partus eerder verwacht wordt. Acetylsalicylzuur wordt in de avond ingenomen.
- Counseling door eigen verloskundig hulpverlener. Patiënten worden in het MDO besproken en de ASA wordt voorgeschreven. Patiënten krijgen de patiënten informatie (zie bijlage) uitgereikt, wat wordt genoteerd is het dossier.



Figuur 1: Doelgroep voor het gebruik van ASA profylaxe in de zwangerschap

*Foetale groeirestrictie in anamnese <P5

Kennislacunes:

- ✓ Het is onvoldoende onderzocht of acetylsalicylzuur profylaxe bij zwangere vrouwen met geen of een matig risicoprofiel tot minder pre-eclampsie leidt.
- ✓ Het is onvoldoende onderzocht wat de optimale dosering van acetylsalicylzuur is om pre-eclampsie en/of groeivertraging te voorkomen bij zwangere vrouwen met een verhoogd risicoprofiel. De bewijskracht over de veiligheid van hogere doseringen, zoals 150 mg/dag is beperkt en er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar naar de optimale dosering.
- ✓ Het gebruik van een screenings strategie in het eerste trimester zoals gebruikt in de ASPRE trial dient verder onderzocht te worden en geeft de gelegenheid factoren te isoleren die niet alleen geassocieerd zijn met een verhoogd risico op pre-eclampsie maar bij wie ook effect verwacht kan worden van acetylsalicylzuur profylaxe.

Literatuur:

1. NVOG-module ‘Wat is de rol van acetylsalicylzuur, gestart ≤ 16 weken amenorroeduur, ter preventie van pre-eclampsie bij zwangere vrouwen?’ (behorende bij de richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de Zwangerschap) Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, december 2018
2. NVOG-richtlijn Foetale groeirestrictie (FGR), 2017
3. Protocol ASA EMC Rotterdam
4. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides K. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jul;213(1):62.e1-62.e10
5. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. Tan MY ea. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51(6):743-750.
6. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Poon LC ea. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145 Suppl 1:1-33.
7. Low-dose aspirin during pregnancy, ACOG Committee Opinion, No 743. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):e44-e52.
8. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S855-S868.

Goedgekeurd op	: 28 januari 2021
Ingangsdatum	: 28 januari 2021
Verantwoordelijk voor implementatie	: VSV Zoetermeer
Revisiedatum	: Januari 2024

Alle protocollen van het VSV Zoetermeer zijn terug te vinden op het publieke deel van onze website. In het Lange Land Ziekenhuis zijn zij via een link in iProva op te vragen. De herzieningstermijn van de VSV-protocollen is 3 jaar.

Bijlage:

Patiënten informatie aspirine gebruik (ASA) ter voorkoming van zwangerschapsvergiftiging (pre-eclampsie) en/of groeivertraging van het ongeboren kind

Geachte Mevrouw,

U heeft in uw huidige zwangerschap een verhoogd risico op het optreden van zwangerschapsvergiftiging en/ of groeivertraging van uw ongeboren kind.

Om dit risico te verminderen heeft uw verloskundig hulpverlener u geadviseerd 2 kinderaspirines in de avond in te nemen, wat een lage dosering van aspirine is (ASA 80 mg 1 maal daags 2 tabletten in de avond). Het gebruik start bij 12 weken zwangerschap (in ieder geval voor 16 weken) tot 36 weken, tenzij de bevalling eerder wordt verwacht.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft last van maag/darmbloedingen.
- U lijdt aan een maagzweer.
- U bent allergisch (overgevoelig) voor salicylzuurverbindingen of soortgelijke pijnstillende middelen (dit geldt voor sommige astma-patiënten; zij kunnen een aanval krijgen of flauwvallen), of u bent overgevoelig voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. (aardappelzetmeel, microkristallijne cellulose (E460), lactose)
- U lijdt aan ernstige leveraandoeningen of ernstige nierklachten.
- U lijdt aan een neiging tot bloeden of stoornissen in de bloedstolling (zoals hemofilie en hypotrombinemie).
- U heeft een hersenbloeding gehad.
- U lijdt aan ernstig hartfalen.
- U leidt aan de huidziekten urticaria of angio-oedeem

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Benauwdheid door kramp van de spieren van de luchtwegen kan optreden als u lijdt (of hebt geleden) aan astma of allergische aandoeningen.
- Als u last krijgt van maagdarmklachten. In dit geval kan uw arts overwegen om u een maagbeschermer voor te schrijven.

- Als u andere geneesmiddelen gebruikt die invloed hebben op de vorming van bloedstolsels: middelen die de vorming van bloedstolsels tegengaan (anticoagulantia), middelen die bloedstolsels oplossen (trombolytica), pijnstillers met ontstekingsremmende en koortswerende werking (NSAID's) en selectieve serotonineheropnameremmers (antidepressiva).

MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen onder meer voorkomen:

Vaak (10% of minder, maar meer dan 1%)

- verlengde bloedingstijd
- overgevoeligheidsverschijnselen bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of allergie
- gestoorde spijsvertering

Soms (1% of minder, maar meer dan 0,1%)

- neusverkoudheid, kortademigheid
- huiduitslag met hevige jeuk en vorming van bultjes
- maagklachten

Zelden (0,1% of minder, maar meer dan 0,01%)

- zwelling veroorzaakt door allergie, overgevoeligheidsreacties.
- bloedvatontsteking met bloedingen
- kramp van de luchtpijptakken, astma aanvallen
- ernstige maagdarmbloedingen, misselijkheid, braken
- ernstige huidreacties (Steven-Johnsons syndroom, Lyells syndroom, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme)

Bronnen:

<https://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h102607.pdf>

<https://www.vsvzoetermeer.nl/index.php/ketenprotocollen>