

Een differentiaaldiagnostische benadering

# Het insult tijdens de zwangerschap

drs. M.J.M. Monfrance *anios*

dr. J. Langenveld *gynaecoloog*

dr. P.E.A.M. Mercelina *gynaecoloog*

*Allen afdeling Gynaecologie & Obstetrie, Atrium Medisch Centrum*

**Wij beschrijven een patiënte die gedurende haar graviditeit opgenomen werd met een insult, waarbij er in eerste instantie gedacht werd aan eclampsie. Na aanvullend onderzoek bestond er een verdenking op een laaggradig glioom. Op basis van deze casus wordt aandacht geschonken aan de differentiaaldiagnose van een insult gedurende de zwangerschap.**

## Casus

Wij begeleiden een 25-jarige primigravida. Zij wordt op eigen wens in de tweede lijn vervolgd na een traject van primaire subfertiliteit. Behoudens endometriose heeft zij een blanco voorgeschiedenis.

De eerste helft van de zwangerschap verloopt ongecompliceerd. Rond de twintig weken klaagt zij voor het eerst over moeheid en polydipsie. Het Hb is dan 7,6 mmol/l en de glucosewaarde (niet nuchter) 4,5 mmol/l. De klachten worden niet als pathologisch geïnterpreteerd, maar als zwangerschapperelateerde klachten. De moeheidsklachten zijn langzaam progressief. Tegen het einde van de zwangerschap ligt patiënte nagenoeg de gehele dag in bed en is niet meer in staat om te werken.

Bij een zwangerschapsduur van 36 weken en 1 dag wordt de patiënte verwezen door de SEH waar zij zich presenteert met een tonisch-clonisch insult. Wij treffen haar post-ictaal aan; ze klaagt over moeheid, hoofdpijn, is lichtschuw en heeft een pijnlijke tong ten gevolge van een tongbeet.

Er wordt direct gestart met magnesiumsulfaat bij een waarschijnlijkheidsdiagnose eclampsie, bij een goede foetale conditie. Aanvullend onderzoek toont een bloeddruk van 119/63 mmHg (een waarde die niet afwijkt van eerder in de zwangerschap) en het laboratorium onderzoek toont een Hb van 7,7 mmol/l, glucose 5,5 mmol/l, trombocyten  $319 \cdot 10^9/l$ , ASAT 13 U/l, ALAT 7 U/l, urinezuur 0,39 mmol/l, kreatinine 43  $\mu\text{mol/l}$  en er is geen proteïnurie. De werkdiagnose eclampsie werd hiermee verworpen. Differentiaal diagnostisch wordt er dan gedacht aan een cerebraal veneuze sinustrombose, de novo epilepsie, of een maligniteit. Hierbij wordt de neurologie in consult gevraagd.

Er wordt een MRI-venogram schedel verricht waarop een groot ruimte-innemend proces rechts temporo-frontoparietaal gezien wordt van 62x46 mm, verdacht voor een laaggradig glioom. Naar aanleiding van deze bevinding en het klinisch beeld bij de patiënte wordt er gestart met depakine.

In multidisciplinair overleg samen met neurologie, neurochirurgie en gynaecologie wordt er een behandelplan opgesteld. Na raadpleging van de literatuur en overleg met een derdelijns centrum wordt er besloten tot een primaire sectio caesarea bij 38 weken en 6 dagen onder algehele anesthesie in verband met risico's op inklemming en massawerking. De ingreep verloopt ongecompliceerd. Er wordt een gezonde zoon geboren. De patiënte knapt postoperatief goed op en gaat na zes dagen met ontslag.

Acht weken post-partum ondergaat zij een partiële resectie van de tumor (10-15% rest tumor). Het restweefsel zal uiteindelijk ontaarden in een slecht gedifferentieerd, maligne proces. De levensverwachting voor de patiënte ligt tussen de 3 en 15 jaar.

## Beschouwing

Naar aanleiding van de bovenstaande casus zal de differentiaaldiagnose bij een insult gedurende de zwangerschap besproken worden.

### *Het eclamptisch insult in de zwangerschap*

In de bijzondere situatie van een zwangerschap en een insult denk je a priori aan het eclamptisch insult. In Nederland is hypertensie gedurende de zwangerschap de belangrijkste oorzaak voor maternale morbiditeit en mortaliteit.<sup>1</sup> Het optreden van de ziekte is gebonden aan de aanwezigheid van trofoblast. Aangenomen wordt dat door cel-apoptose en/of -necrose op basis van een placentaire insufficiëntie, danwel door het aanwezig zijn van een overmaat aan placenta-weefsel, placentaire afvalstoffen in de maternale circulatie terecht komen. Deze afvalstoffen veroorzaken endotheelschade en dientengevolge het brede scala aan maternale symptomen. Een ernstige complicatie van hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap is het eclamptisch insult. De behandeling

**Tabel 1. Oorzaken insult in volwassen populatie**

Oorzaak	%
Vasculair (CVA)	50
Metabool/Endocrien (DM)	6 - 30
Trauma	4 - 17
Degeneratief	9 - 16
Iatrogeen	10
Infectieus	3
Overige	< 0,5

van deze aandoening bestaat momenteel uit toediening van magnesiumsulfaat i.v. en het nastreven van de baring na stabilisatie van de moeder. Drie tot vier moeders per 100.000 levend geboren kinderen overlijden aan deze hypertensieve aandoening.<sup>2</sup> De incidentie van eclampsie ligt momenteel rond de 1/2000 zwangerschappen.

Verschillende andere, in de zwangerschap voorkomende, aandoeningen kunnen worden aangezien voor pre-eclampsie. Hierbij moet gedacht worden aan: *acute fatty liver*, trombotische trombocytopenische purpura (TTP), hemolytisch-uremischsyndroom (HUS), SLE, acuut antiphospholipidensyndroom, een systemische virale sepsis veroorzaakt door herpes en septische shock. Met name SLE en de trombotische micro-angiopathiën waaronder TTP & HUS kunnen zich eveneens met insulden presenteren.<sup>3</sup>

#### Het epileptisch insult

Wanneer geen sprake is van zwangerschap staat het epileptisch insult frequent in de differentiaaldiagnose. Het epileptisch insult is het resultaat van elektrische hypersynchronisatie van neuronale netwerken in de cerebrale cortex. Bij de grootste groep van deze patiënten is de epilepsie genetisch bepaald. Het aantal nieuwe gevallen epilepsie wordt geschat op 47 tot 54 per 100.000 mensen per jaar. In Nederland wordt een incidentie gevonden van 30 per 100.000 mensen van 14 jaar of ouder.<sup>4</sup>

Naast het daadwerkelijke epileptisch insult bestaan er, evenals bij het eclamptisch insult, tal van imitatoren, waarbij er sprake is van gedragsveranderingen die het doen lijken op een epileptisch insult maar zonder de typische neurofysiologische veranderingen. Voorbeelden hiervan zijn psychologische stoornissen en TIA's.<sup>5</sup>

#### Andere oorzaken voor een insult:

Naast het ziektebeeld epilepsie zijn er tal van andere oorzakelijke factoren voor insulden. Een overzicht van deze oorzaken, zoals ze gezien worden in de algemene volwassen populatie, vindt men terug in tabel 1.

De meeste insulden worden veroorzaakt door problemen in de vascularisatie en dan vooral door een insufficiëntie in de vasculariesatievoorzieningen, aneurysmata en stollingsstoornissen. Vijftig procent van alle de novo insulden kan worden toegeschreven aan een CVA<sup>5,6</sup>, dit betreft 10% van de totale populatie CVA-patiënten. Verstoringen in de elektrolytenbalans, het zuur-base-evenwicht en de zuurstofvoorziening in de hersenen, liggen mogelijk ten grondslag aan deze insulden. Het risico van het optreden van epileptische insulden is het grootst bij die patiënten die pas enkele weken na het initiële CVA een insult doormaken. Mogelijk dat de vorming van littekenweefsel hieraan bijdraagt.<sup>7</sup>

Voor 6 tot 30% van de insulden ligt de oorzaak op endocrinologisch/metabool vlak. Hierbij moet gedacht worden aan hypoglycemie en non-ketotische hyperglycemie bij diabetespatiënten, maar ook aan elektrolytstoornissen als hyponatriëmie, hypocalciëmie, uremie & hypomagnesiëmie.<sup>5,6</sup>

Bij 4 tot 17% van de insulden treedt het insult op ten gevolge van een (ernstig) hoofdtrauma.<sup>5,6</sup> Meestal heeft een dergelijk trauma dan een craniële bloeding op intracerebraal, epiduraal, of subduraal niveau tot gevolg gehad, waardoor de klacht verklaard kan worden.

In de oudere populatie zijn cerebrale degeneratieve processen vaak een oorzaak voor insulden. Tussen de 9 en 17% van de insulden op oudere leeftijd zijn het gevolg van Alzheimer.<sup>5,6</sup>

10% van de de novo insulden vindt zijn origine op iatrogeen gebied en daarmee in het gebruik van- en de onttrekking aan bepaalde medicamenten, waaronder analgetica (tramadol), antibiotica (cefalosporinen, metronidazol, penicillinen) en anti-depressiva (amitriptyline). Polyfarmacie speelt hierbij een grote rol en dit probleem zal men dus ook met name aantreffen in een oudere populatie. Ook onttrekking aan alcohol kan insulden teweeg brengen.<sup>6</sup>

De kleinste groep betreft de infectieuze oorzaken. Intracraniale infecties, waaronder meningitis, presenteren slechts 3% van de insulden in de volwassen populatie. Het risico van intracraniale infecties is groter bij immunogecompromitteerde patiënten.<sup>5,6</sup>

- Bij een insult in de zwangerschap lijkt de kans a priori het grootst dat dit veroorzaakt wordt door een eclampsie.
- Een brede differentiaaldiagnostische benadering is bij een insult in de zwangerschap ten zeerste van belang aangezien sommige ziektebeelden een snelle en adequate aanpak vereisen, waaronder het CVA of een cerebraal veneuze sinus-trombose.

### Het gloom en insulden:

In zeldzamere gevallen kunnen insulden veroorzaakt worden door neoplasmata, zoals gezien wordt bij onze patiënte. Bij haar ligt de oorzaak in het bestaan van een oligoastrocytroom. Gliomen, waaronder ook het oligoastrocytroom valt, zijn primaire tumoren van het zenuwstelsel uitgaande van het gliaweefsel. De incidentie van het gloom bedraagt 5 tot 7 per 100.000. Voor Nederland betekent dit per jaar 800 tot 1000 nieuwe patiënten met een gloom. Het aandeel van oligodendrogliomen en oligo-astrocytomen hierbinnen wordt geschat rond de 10%. Meestal worden deze gliomen pas symptomatisch op oudere leeftijd.<sup>8</sup> Mogelijk bestaat er een negatieve interactie tussen zwangerschap en diffuse gliomen. In elk geval dient men de patiënt te informeren over het mogelijk risico op tumorgroei en maligne transformatie.<sup>9</sup> De klachten en verschijnselen van de patiënt met een gloom zijn afhankelijk van de lokatie van de tumor. De klinische verschijnselen bestaan onder andere uit insulden, uitvalsverschijnselen, of psychische veranderingen.<sup>8</sup> Bij het laaggradig gloom, zoals in de casus beschreven, staan insulden op de voorgrond en is het neurologisch onderzoek vaak zonder afwijkingen (bij de patiënte was er alleen sprake van een beiderzijds suspecte voetzoolreflex). De initiële beeldvormende diagnostiek van gliomen geschiedt met CT en MRI. Deze beeldvormende technieken zijn zeer sensitief voor het afbeelden van gliomen, maar matig specifiek. Een gloom is meestal zichtbaar als een gebied met signaalverandering waarbij er een matige afgrenzing is met het omgevende hersenweefsel. De gouden standaard is histopathologisch onderzoek.<sup>8</sup> Behandeling van gliomen kan plaatsvinden door middel van neurochirurgie, radiotherapie, of chemotherapie. Bij operatie wordt een maximale reductie van tumormassa nagestreefd, waarbij uitgangspunt is dat de ingreep niet ten koste van neurologische functies mag gaan. Vroege radiotherapie geeft uitstel van recidief groei (mediane progressie vrije overleving: 5,3 jaar vergeleken met 3,4 jaar respectievelijk). De rol van initiële behandeling met chemotherapie wordt nog onderzocht, maar er zijn aanwijzingen dat laaggradige gliomen op chemotherapie kunnen responderen. De patiënte dient in elk geval levenslang te worden vervolgd.

### Conclusie

Het insult kent een grote variatie aan oorzaken. De a-priorikans dat een insult in de zwangerschap veroorzaakt wordt door eclampsie is wellicht het grootst. Echter u dient toch rekening te houden met alle bovenstaande oorzaken, ook in de zwangerschap, zeker aangezien sommige ziektebeelden een snelle en adequate aanpak vereisen.

### Referenties

1. Schutte, J.M., L. de Jonge, N.W. Schuitemaker, J.G. Santema, A. Steegers & J. van Roosmalen, *Indirect maternal mortality increases in the Netherlands*. Acta Obstet Gynecol Scand 2010 Jun; 89(6):762-8.
2. van der Tuuk, K., C.M. Koopmans, H. Groen, B.W. Mol, M.G. van Pampus, *Impact of the HYPITAT trial on "doctors", behaviour and prevalence of eclampsia in the Netherlands*. HYPITAT study Group - BJOG 2011 Dec; 118(13):1658-60.
3. Bahai, B.M., *Imitators of severe pre-eclampsia*. Seminars of perinatology. 2009; 33:196-205.
4. *Epilepsie, Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling* - Werkgroep Richtlijnen NVN - Herziene, tweede versie, januari 2006.
5. Schachter, S.C., *Evaluation of the first seizure in adults*. Uptodate: juni 2013
6. Verhoeven, S., G.H.M.I. Beusmans, S.T.B. van Bentum, J.J. van Binsbergen, H.J.C.M. Pleumeekers, J. Schuling & T.J. Wiersma, *NHG Standaard CVA*. Huisarts Wet 2004; 47(101):509-20.
7. Boggs, J.G., *Seizures and epilepsy in the elderly patient: Etiology, clinical presentation, and diagnosis*. Uptodate: mei 2013
8. Gliomen, *Landelijke richtlijn* - IKNL (Oncoline) - Versie 2.0, oktober 2007
9. Pallud, J., H. Duffau, R.A. Razak, P. Barbarino-Monnier, L. Capelle, D. Fontaine, M. Frenay, F. Guillet-May, E. Mandonnet & L. Taillandier, *Influence of pregnancy in the behavior of diffuse gliomas: clinical cases of a French glioma study Group*. J Neurol. 2009 Dec; 256(12):2014-20.

## Samenvatting

**Achtergrond** Wanneer patiënten zich presenteren met een insult kunnen er verschillende oorzaken aan ten grondslag liggen. In de zwangerschap denkt men met name aan een eclamptisch insult.

**Casus** Wij beschrijven een 25-jarige primigravida met een de novo tonisch-clonisch insult gedurende de zwangerschap. Na aanvullend onderzoek blijkt er sprake van een tempero-frontoparietaal gelegen glioom.

**Conclusie** Het insult kent een grote variëteit aan oorzaken. De a-priorikans dat een insult in de zwangerschap veroorzaakt wordt door eclampsie is wellicht het grootst. Er dient echter altijd rekening te worden gehouden met alle mogelijk oorzaken, ook in de zwangerschap, zeker aangezien sommige ziektebeelden een snelle en adequate aanpak vereisen.

## Trefwoorden:

Insult, Zwangerschap, Differentiaal diagnose

## Summary

**Background** There are several underlying causes which might provoke a seizure. During pregnancy one may especially think of an eclamptic seizure.

**Case description** We describe a 25-year-old woman, pregnant of her first child. She presented herself with a de novo tonic-clonic seizure. After an extensive examination and imaging it appeared that this insult was caused by a fronto-temporo-parietal situated glioma.

**Conclusion** Seizures have a large variety of causes. During pregnancy eclampsia is the most probable cause for a de novo seizure. However, it remains important to wield a wide range of differential diagnosis, especially since some causes require a rapid and effective approach.

## Keywords

Insult, Pregnancy, Differential diagnosis

## Contactgegevens

drs. M.J.M. Monfrance

e maurice\_170687@hotmail.com

Cavaliestraat 55, 6135 JM, Sittard

t 06-55825503

## Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling.



### Verkorte samenvatting van de productkenmerken

**Naam van het geneesmiddel:** Menopur. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Menotrofine (HMG) (met een biologische activiteit van meer dan 2000 IE per mg actief bestanddeel), overeenkomend met 75 IE FSH en 75 IE LH per injectieflacon. **Farmaceutische vorm:** poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. **Therapeutische indicaties:** Stoorissen in de fertiliteit ten gevolge van een onvoldoende endogene stimulatie van de gonaden. Bij de vrouw: infertiliteit veroorzaakt door anovulatie (inclusief polycysteus ovarium syndroom [PCOS]), indien behandeling met clomifencitraat geen resultaat heeft gehad. Bij de man: geselecteerde gevallen van een gestoorde spermatogenese. Menopur kan tevens gebruikt worden voor gecontroleerde ovarieel hyperstimulatie om meervoudige follikelgroei te induceren bij geassisteerde reproductietechnieken, zoals zoals in vitro fertilisatie gevolgd door embryo transfer (IVF/ET), gamete intra-fallopian transfer (GIFT) en intracytoplasmatische sperma injectie. **Contra indicaties:** Bij vrouwen: Zwangerschap en lactatie, gynaecologisch bloedverlies met onbekende oorzaak, tumoren van de uterus, ovaria of mammae, tumoren van hypofyse of hypothalamus, overgevoeligheid voor het actief bestanddeel of één van de hulpstoffen. In de volgende situaties is een positief behandelingsresultaat onwaarschijnlijk en daarom dient Menopur niet te worden toegepast bij: primair ovariumfalen, ovariumcysten of vergrote ovaria die niet het gevolg zijn van PCOS, malformatie van de geslachtsorganen niet verenigbaar met zwangerschap, fibroïde tumoren van de uterus niet verenigbaar met zwangerschap. Bij mannen: prostaatkarcinoom, testistumor **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Vóór en tijdens de behandeling dient bij vrouwen de ovarieel activiteit gecontroleerd te worden door middel van echografie en serumoestradiaal bepalingen. Bij de eerste verschijnselen van overmatige ovarieel hyperstimulatie dient de behandeling onmiddellijk te worden afgebroken en dient te worden afgezien van hCG toediening. Deze voorzorgsmaatregel is vooral van belang bij patiënten met polycystische ovaria. Vóór behandeling met Menopur 75 IE dient een lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd om anatomische afwijkingen van de geslachtsorganen, primair ovariumfalen of niet-gonadale endocrinologische afwijkingen uit te sluiten. De kans op meermalig-zwangerschappen of spontane abortus is verhoogd bij ovulatie-inductie. Wees voorzichtig bij vrouwen met een verhoogd risico op tromboembolische gebeurtenissen. **Bijwerkingen:** overmatige ovarieel hyperstimulatie, bekkenpijn, hoofdpijn, buikpijn, opgezette buik, misselijkheid, pijn en reactie op de injectieplaats. **Registratiehouder:** Ferring B.V., Polarisavenue 130, 2132 JX Hoofddorp. **Registratienummer:** RVG 24536. **Afleverstatus:** UR. **Datum:** Juli 2009

Ferring B.V. • Postbus 184, 2130 AD Hoofddorp  
Tel: 023 568 03 00 • Fax: 023 568 03 90



**Verkorte productinformatie Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte** **Samenstelling:** Elke tablet met verlengde afgifte bevat 50 mg mirabegron. **Farmacotherapeutische categorie:** Middelen bij urine-incontinentie, Urinaire antispasmodica, ATC-code: G04BD12. **Indicatie:** Symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met het overactieve blaas (OAB) syndroom. **Dosering:** Aanbevolen dosering voor volwassen (inclusief ouderen) is 50 mg eenmaal daags met of zonder voedsel. De tablet dient niet te worden gekauwd, gedeeld of fijngemaakt. Zie de volledige SmPC voor aanbevelingen voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie al dan niet gecombineerd met sterke CYP3A-remmers. Mirabegron dient niet gebruikt te worden bij kinderen jonger dan 18 jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** nierinsufficiëntie: Betmiga is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen (of patiënten die hemodialyse nodig hebben) en wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten. Zie de volledige SmPC voor aanbevelingen voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie al dan niet gecombineerd met sterke CYP3A-remmers. **Leverinsufficiëntie:** Betmiga is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten. Zie de volledige SmPC voor aanbevelingen voor patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie al dan niet gecombineerd met sterke CYP3A-remmers. **Hypertensie:** Betmiga is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige ongecontroleerde hypertensie en wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten. **QT-interval verlenging:** Bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging of patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, dient mirabegron met voorzichtigheid te worden gebruikt. Betmiga wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Mirabegron dient niet te worden gebruikt tijdens borstvoeding. **Interacties:** Er worden geen klinisch relevante geneesmiddeleninteracties verwacht tussen mirabegron en geneesmiddelen die één van de CYP-isozymen of transporteiwitten remmen, induceren of hiervoor een substraat vormen, met uitzondering van het remmend effect van mirabegron op het metabolisme van CYP2D6-substraten. Mirabegron is een matige en tijdsafhankelijke remmer van CYP2D6 en een zwakke remmer van CYP3A. Er is geen doseringsaanpassing nodig indien toegevend met CYP2D6-remmers of bij slechte CYP2D6-metaboliseerders. Voorzichtigheid is geboden als mirabegron gelijktijdig wordt toegevend met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index en die in belangrijke mate worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals thioridazine, antiaritmica type 1C (bijv. flecainide, propafenon) en tricyclische antidepressiva (bijv. imipramine, desipramine). Voorzichtigheid is ook geboden indien mirabegron gelijktijdig wordt toegevend met CYP2D6-substraten waarvan de dosis afzonderlijk wordt getitreerd. Mirabegron is een zwakke remmer van P-gp. Bij patiënten waar gestart wordt met een combinatie van Betmiga en digoxine, dient in eerste instantie de laagste dosering voor digoxine te worden voorgeschreven. Serumconcentraties van digoxine dienen te worden gemonitord en gebruikt voor titratie van de digoxinedosering. Wanneer Betmiga gecombineerd wordt met gevoelige P-gp-substraten zoals dabigatran, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid tot remming van P-gp door mirabegron. Zie voor interacties ook bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (en volledige SmPC). **Bijwerkingen:** Vaak: Urineweginfectie, Tachycardie, Soms: Vaginale infectie, Cystitis, Palpaties, Atriumfibrilleren, Dyspepsie, Gastritis, Urticaria, Huiduitslag, Maculaire uitslag, Papulaire uitslag, Pruritus, Gewrichtszwelling, Vulvovaginale pruritus, Verhoogde bloeddruk, GGT verhoogd, ASAT verhoogd, ALAT verhoogd, Zelden: Ooglid-oedeem, Lip-oedeem, Leukocytoclastische vasculitis, Purpura **Afleveringsstatus:** Uitsluitend recept **Raadpleeg de volledige productinformatie (SmPC) voor meer informatie over Betmiga.** Op aanvraag verkrijgbaar bij Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden Nederland, tel 071-5455854, www.astellas.nl Datum: 06-03-2014 (gebaseerd op SmPC van januari 2013) 13-MIR-008

Referentie: 1. Betmiga Samenvatting van de Productkenmerken, januari 2013.

