

## CLINICAL IMAGE

## Black oesophagus: a clinical pearl disclosed by autopsy

A.L. van den Boom<sup>1</sup>, G. Eker<sup>2</sup>, L. Dawson<sup>3</sup>

Department of <sup>1</sup>Surgery, <sup>2</sup>Pathology and <sup>3</sup>IntensiveCare, Reinier de Graaf Hospital, Delft, the Netherlands

### Correspondence

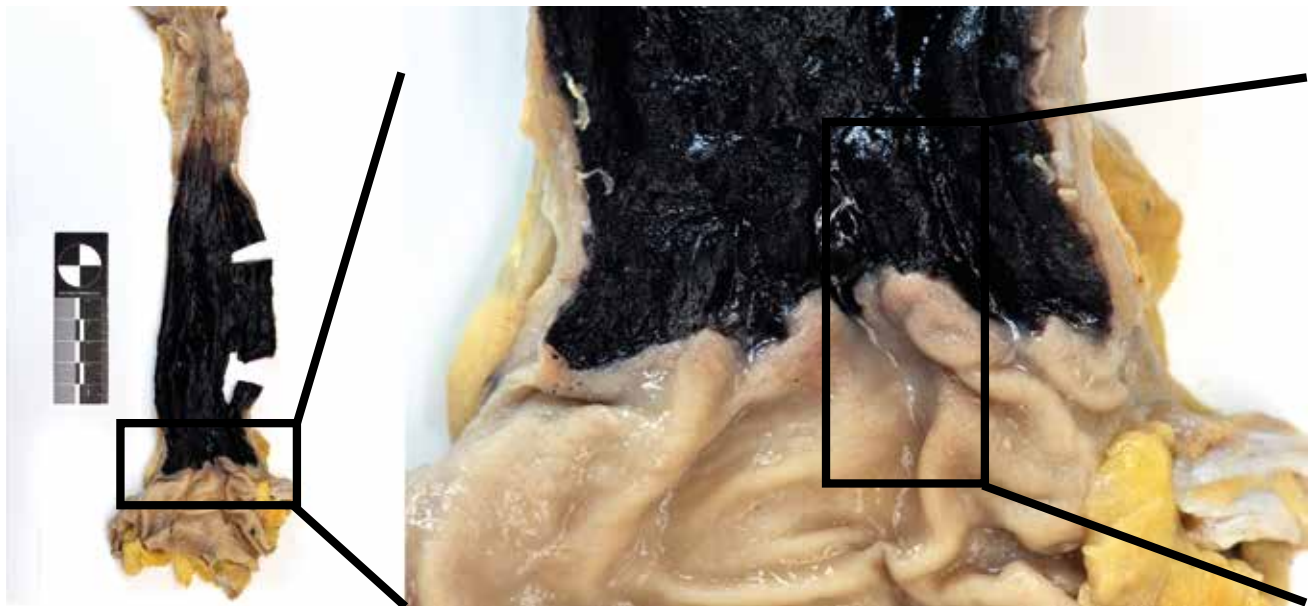
A.L. van den Boom – a.vandenboom@rdgg.nl

**Keywords** - black oesophagus, acute oesophageal necrosis, autopsy

### Abstract

A 73-year-old woman came to our hospital with abdominal pain thought to be due to diverticulitis and hence treated with antibiotics. One week later, she returned to the emergency department with nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain due to an ileus. Her clinical condition rapidly deteriorated with signs of shock. An emergency laparotomy showed an inflammatory stenotic process of the sigmoid and a Hartmann procedure was performed. Postoperatively, despite treatment in the intensive care unit, the patient developed refractory shock with multiple organ failure and died within several hours. Pathological examination of the resection specimen revealed a colorectal adenocarcinoma. Autopsy showed a pseudomembranous colitis (*Clostridium difficile*, PCR+) of the entire colon. As an unsuspected finding, the distal third of

the oesophagus was necrotic and perforated with the typical appearance of a black oesophagus (acute oesophageal necrosis). Black oesophagus is characterised by a black colouring that stops abruptly at the gastro-oesophageal junction. The underlying pathophysiology involves ischaemic death of the oesophagus and was first described by Goldenberg et al. in 1990<sup>[1]</sup>. Due to the better vascularised proximal and middle parts of the oesophagus compared with the distal segment, the necrosis starts distally on the watershed blood supply and extends proximally as the disease progresses. The aetiology of black oesophagus is not clear. It is thought to develop subsequently to a number of factors, such as corrosive injury caused by reflux of acid gastric content and decreased tissue perfusion in patients with seriously impaired peripheral circulation. Treatment is mainly supportive



**Figure 1.** Black oesophagus (acute oesophageal necrosis). Inset in figure 1: the oesophagus with gastro-oesophageal transition. Note the black mucosa of the oesophagus.

and depends on underlying illnesses. Mortality approaches 32%. The black oesophagus in this case was probably due to the combination of shock with a low flow state and the pre-existence of an ileus with gastro-oesophageal reflux in a patient diagnosed post-mortem with a malignancy. Previous treatment with antibiotics led to coexistent pseudomembranous colitis of the entire colon. The autopsy in this case gave us the opportunity to re-evaluate the initial diagnoses and treatment. In this very special case an important unsuspected and rare finding is revealed that contributed to the rapid deterioration of this patient: the black oesophagus.

## References

1. Goldenberg SP, Wain SL, Marignani P. Acute necrotizing esophagitis. *Gastroenterology*. 1990;98:493-6.



**Figure 2.** Inset in figure 1: the gastro-oesophageal zone. Gastric mucosa is intact, but the oesophageal mucosa has been sloughed off, and the surface is covered with an exudate showing signs of peptic digestion.

**Referenties:** 1. Samenvatting van de productkenmerken van ZYVOXID<sup>®</sup>. 2014. **Z. Flamm RK et al.** *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76(2):206-213. **3. Z-Index** Taxe April 2015.

**Verkte productinformatie ZYVOXID** (opgesteld: december 2014). **De volledige productinformatie (SPC) is op aanvraag verkrijgbaar. Samenstelling:** ZYVOXID 600 mg, 600 mg filmomhulde tabletten bevatten 600 mg linezolid. ZYVOXID 2 mg/ml oplossing voor infusie, bevat 2 mg/ml linezolid. De 300 ml infusieschakel bevatten 600 mg linezolid. Hulstofren: elke 300 ml bevat 13,7 g glucose en 114 mg natrium. **Indicaties:** Nosocomiale pneumonie, buiten het ziekenhuis verworven pneumonie indien veroorzaakt of vermoedelijk veroorzaakt door gevoelige grampositieve bacteriën. Niet werkzaam tegen infecties veroorzaakt door gramnegatieve pathogenen. Gecompliceerde huid- en weke delen infecties **alleen** geïndiceerd wanneer uit microbiologisch onderzoek is gebleken dat de infectie wordt veroorzaakt door gevoelige grampositieve bacteriën. Uitsluitend toepassen bij volwassenen met geïmpliceerde huid- en weke delen infecties bij een bewezen of vermoede gelijktijdige infectie met gramnegatieve pathogenen, als er geen andere behandelingsmogelijkheden meer zijn. Onder deze omstandigheden moet gelijktijdig worden gestart met behandeling gericht tegen gramnegatieve pathogenen. Behandeling uitsluitend starten in een ziekenhuisomgeving en na overleg met een relevante specialist zoals een microbioloog of infectioloog. **Officiële richtlijnen over passend gebruik van antibacteriële middelen in overweging nemen. Farmacotherapeutische categorie:** Overige bacteriële middelen; ATC-code: J01 XX08. **Dosering:** 600 mg (oraal, intraveneus) tweemaal per dag gedurende 10-14 dagen. De maximale behandelingsduur is 28 dagen. De veiligheid en effectiviteit van linezolid zijn niet vastgesteld, wanneer langer dan 28 dagen toegediend. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor linezolid of voor één van de hulstoffen. Niet toepassen bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de monoamino-oxidasen A of B remmen (bv. fenelaine, isocarboxazide, selegiline, moclobemide) of binnen twee weken na gebruik van dergelijke geneesmiddelen. Niet toedienen aan patiënten met de volgende onderliggende klinische aandoeningen of aan patiënten die gelijktijdig behandeld worden met de volgende geneesmiddelen, tenzij er mogelijkheden zijn voor een nauwkeurige observatie van de patiënt en voor controle van de bloedtiter: patiënten met ongecontroleerde hypertensie, feochromocytoom, carcinoid, thyrotoxicose, bipolaire depressie, schizoaffectieve stoornis, acute verwardheid, patiënten die één van de volgende geneesmiddelen innemen: serotonine heropnameremmers, tryptofaan-antidepressiva, serotonine 5-HT<sub>2</sub> receptor agonisten (triptanen), direct en indirect werkende sympathicomimetische stoffen (inclusief de adrenerge bronchodilatatoren pseudo-efedrine en fenylproparinetamine), vasopressorische stoffen (bv. adrenaline en noradrenaline), dopaminerge stoffen (bv. dopamine en drotamine), pethidine of buspirone. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Myelosuppressie: Myelosuppressie (inclusief anemie, leukopenie, pancytopenie en trombocytopenie) werd gerapporteerd bij patiënten die linezolid kregen. In gevallen met bekende afloop stegen de getroffen hematologische parameters bij stopzetting van linezolid opnieuw naar de waarden vóór de start van de behandeling. Het risico op deze effecten lijkt gebonden te zijn aan de behandelingsduur. Andere patiënten kunnen een groter risico op bloedingsrisico's hebben dan jongere patiënten. Trombocytopenie kan vaker optreden bij patiënten met ernstige neutrofilieën, ongeacht of zij dialyse ondergaan. Nieuwsgoed monitoren van bloedwaarden is daarom aangeraden bij patiënten met bestaande anemie, granulocytopenie of trombocytopenie; patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen krijgen die de hemoglobinespiegels kunnen laten dalen, het aantal bloedcellen kunnen onderdrukken of het aantal bloedplaatjes of hun functie negatief beïnvloeden; patiënten met ernstige nierversuifliciteit; patiënten die langer dan 10 tot 14 dagen behandeld worden. Linezolid zou alleen aan deze patiënten toegediend moeten worden als de mogelijkheid bestaat hemoglobinespiegels, bloedwaarden en het aantal bloedplaatjes nauwgezet te monitoren. Als significante myelosuppressie optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden tenzij voortzetting als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd. Wanneer dit het geval is dienen intensief monitoren van de bloedwaarden en geschikte behandelingsstrategieën gelijktijdig te worden. Aangeerd wordt om **waakzaam** de volledige bloedwaarden (inclusief hemoglobinespiegels, bloedplaatjes- en rode en witte bloedcellen) te monitoren, ongeacht de behandelingsduur. In compassaatieve 'studies werd een hogere incidentie van ernstige anemie gemeld bij patiënten die langer behandeld werden met linezolid dan de maximaal aanbevolen duur van 28 dagen. Deze patiënten vereisten vaker een bloedtransfusie. Gevallen van anemie die een bloedtransfusie vereiste, zijn eveneens postmarketing gemeld; daarbij deden zich meer gevallen voor bij patiënten die een linezolidbehandeling toegediend kregen gedurende meer dan 28 dagen. Gevallen van sideroblastische anemie zijn postmarketing gemeld. Wanneer het tijdstip van ontstaan bekend was, hadden de meeste patiënten een linezolidbehandeling gedurende meer dan 28 dagen toegediend gekregen. Antibioticumgeassocieerde diarree en colitis: Pseudomembranous colitis is gemeld. Bij patiënten die diarree vertonen na de toediening van een antibacterieel middel dient deze diagnose in overweging genomen te worden. In gevallen van vermoede of vastgestelde antibioticum-geassocieerde colitis, kan stopzetting van linezolid nodig zijn. Geschikte behandelingsstrategieën dienen ingesteld te worden. Antibioticumgeassocieerde diarree en antibioticumgeassocieerde colitis, inclusief pseudomembranous colitis, kan *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree zijn gemeld, waarvan de ernst kan variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Deze diagnose dient overwogen te worden bij patiënten die ernstige diarree krijgen tijdens of na het gebruik van linezolid. In dat geval de bekende antibioticumbehandeling, inclusief linezolid, stopzetten en onmiddellijk gepaste therapeutische maatregelen nemen. Geneesmiddelen die de peristaltiek onderdrukken zijn dan gecontra-indiceerd. Lactatacidose: Lactatacidose is gemeld bij gebruik van linezolid. Patiënten die verschijnselen en symptomen van metabole acidose ontwikkelden tijdens behandeling met linezolid, dienen onmiddellijk medische zorg te krijgen. Als lactatacidose optreedt, dienen de doelen van het voortzetten van linezolid te worden geëvalueerd tegenover de potentiële risico's. Mitochondriale disfunctie: Linezolid remt de mitochondriale proteïnesynthese. Bijwerkingen, zoals lactatacidose, anemie en neuropathie (optisch en perifeer) kunnen optreden als gevolg van deze remming; deze voorvallen zijn frequenter wanneer het geneesmiddel langer dan 28 dagen wordt gebruikt. Serotoninesyndroom: Bij gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen, waaronder antidepressiva zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), werden spontane meldingen van serotoninesyndroom gerapporteerd. Gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen is gecontra-indiceerd, behalve wanneer de gelijktijdige toediening van linezolid en serotonerge middelen noodzakelijk is. In deze gevallen de patiënt nauwgezet observeren voor verschijnselen en symptomen van serotoninesyndroom. Als deze optreden, de stopzetting van één of beide middelen overwegen; als het serotonerge middel stopgezet wordt, kunnen ontweningsverschijnselen optreden. Perifeer neuropathie: Perifeer neuropathie, optische neuropathie en optische neuritis, soms overgegaan tot visusverlies zijn gemeld. Deze meldingen deden zich voornamelijk voor bij patiënten die langer dan 28 dagen behandeld werden. Alle patiënten dient geëvalueerd te worden om symptomen van visusstoornissen te melden. In dergelijke gevallen is een onmiddellijke evaluatie aanbevelen met een eventuele verwijzing naar een oogarts. Bij patiënten die langer dan 28 dagen met Zyxoid behandeld worden, dient de visuele functie regelmatig gecontroleerd te worden. Als perifeer of optische neuropathie voorkomt, dient het voortzetten van het gebruik van Zyxoid te worden afgevoerd tegenover de potentiële risico's. Er kan een verhoogd risico op neuropathie zijn wanneer linezolid wordt gebruikt bij patiënten die tegelijkertijd of recent antimicrobiële middelen voor de behandeling van tuberculose innemen, respectievelijk innamen. Convulsies: Convulsies zijn gemeld bij patiënten tijdens behandeling met Zyxoid. In de meeste gevallen was een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of risicofactoren voor epileptische aanvallen gemeld. Patiënten dient geëvalueerd te worden hun arts te informeren indien zij een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen hebben. Monoamino-oxidasen-inhibitoren: Linezolid is een reselectieve, niet-selectieve monoamino-oxidasen-inhibitor (MAOI) en de doseringen die gebruikt worden in de antibacteriële therapie, heeft het effect geen anti-depressief effect. Er zijn erg weinig gegevens uit geneesmiddelinteractiestudies en over de veiligheid van linezolid indien toegediend aan patiënten met onderliggende aandoeningen en/of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen waardoor ze kans zouden kunnen lopen op MAOI-inhibite. Linezolid wordt bijgevolg niet aanbevelen voor gebruik onder deze omstandigheden tenzij nauwkeurige observatie en controle van de ontvangen mogelijk gebruik met vramenitrië worden met worden antiaan grote hoeveelheden tyramineerij voedsel te gebruiken. Superinfectie: De effecten van linezolidbehandeling op de normale flora zijn niet geëvalueerd in klinische studies. Indien superinfectie tijdens de behandeling voorkomt, dienen aangepaste maatregelen genomen te worden. **Oplossing voor infusie:** De oplossing bevat glucose. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus of andere omstandigheden geassocieerd met glucose-intolerantie. De oplossing bevat ook natrium. Bij patiënten op een gecontroleerd natriumdieet dient er rekening gehouden te worden met de hoeveelheid natrium. **Voor een volledige beschrijving van waarschuwingen en voorzorgen wordt verwezen naar de SPC. Bijwerkingen:** Bijwerkingen die met een frequentie  $\geq 0.1\%$  of die ernstig geacht werden in klinische onderzoeken ( $> 200$  volwassen patiënten die de aanbevolen dosering ontvingen, max 28 dagen). De meest gemelde bijwerkingen waren diarree (8.4%), hoofdpijn (6.5%), misselijkheid (6.3%) en braken (4.0%). De meest gemelde bijwerkingen die leidden tot stoppen van de behandeling: hoofdpijn, diarree, misselijkheid en braken. Ongeveer 3% van de patiënten stakke de behandeling om deze reden. Extra bijwerkingen gemeld tijdens postmarketing evaluatie zijn opgenomen in de tabel met de frequentie categorie. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. De volgende bijwerkingen werden opgemerkt en gemeld met de volgende frequenties: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): candidiasis, orale candidiasis, vaginale candidiasis, schimmelinfectie, anemie, slaperigheid, hoofdpijn, smaakverandering (metalkaak), duizeligheid, hypertensie, diarree, misselijkheid, braken, abnormale eetlust, obstipatie, dyspepsie, abnormale leverfunctiestoornissen, verhoogde AST, ALT of alkalische fosfatase, pruritus, rash, verhoogd BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen. Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, verhoogd totaal proteïne, albumine, natrium of calcium, verhoogd of verlaagd kalium of bicarbonaat, verhoogde neutrofielen of eosinofielen, verlaagde hemoglobine, hematocriet of aantal rode bloedcellen, verhoogd of verlaagd aantal trombocyten of witte bloedcellen.** Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, eosinofiele, hyponatremie, convulsies, hypo-esthetische, paresthesie, waag zien, trillen, aritmie (tachycardie), voortliggende tachecardie, aanvallen, febricitas, trombofilië, pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, droge mond, glossitis, weke ontlasting, stomatitis, tongverkleuring of stomitis, verhoogde totaal bilirubine, uricaaria, dermatitis, diaphoresis, nierfalen, verhoogde creatinine, polyurie, vluvoagnale stoornis, koude rillingen, vermoedelijkheid, toegenomen dorst, verhoogd natrium of calcium, verlaagd niet-suikerige glucose, verhoogd of verminderd choline, verhoogd aantal reticulocyten, verlaagd aantal neutrofielen. Zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): antibioticum geassocieerde colitis, waaronder pseudomembranous colitis, pancytopenie, veranderingen van geïmpliceerde stromen, oppervlakkige tandverkleuring. **Niet bekend**: onder de studievoorwaarden niet vastgesteld kan worden op basis van de beschikbare gegevens. **Verhoogde BUN, kortz, abnormale pijn, verhoogde LDH, creatin kinase, lipase, analyse van niet-suikerige glucose, ver**