

Gedeeltelijke revisie richtlijn Oesofaguscarcinoom: de wijzigingen op een rij

Partial revision of the guideline esophageal carcinoma: the changes at a glance

drs. J.J.F. de Groot¹ en prof. dr. P.D. Siersema, namens de multidisciplinaire richtlijnwerkgroep Oesofaguscarcinoom

Samenvatting

Bij de vorige revisie van de multidisciplinaire richtlijn Oesofaguscarcinoom (december 2010) is afgesproken deze richtlijn voortaan te onderhouden als 'levende richtlijn'. In het najaar van 2014 is de eerste tussentijdse revisie afgerond. Dit artikel beschrijft de belangrijkste inhoudelijke wijzigingen, maar ook de weg daar naartoe; een proces van vallen en opstaan met enkele leerpunten voor toekomstige modulaire revisies. (*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:74-7)

Summary

When the previous revision of the multidisciplinary guideline on esophageal carcinoma was completed (December 2010), the guideline working group agreed upon performing regular interim revisions of specific parts of the guideline. In the autumn of 2014 the first results were available. This article describes the main changes between the 2010 and 2014 version of the guideline. In addition, it pays attention to the road towards these changes; a process of trial and error with some lessons for future modular revisions.

Inleiding

De incidentie van oesofaguscarcinoom (slokdarmkanker) is in Nederland in de periode 2007-2011 toegenomen van ruim 1.600 naar ruim 2.000 per jaar. Dit aantal neemt naar verwachting de komende jaren verder toe tot ongeveer 2.800 in 2020.¹

Actuele richtlijnen zijn een hulpmiddel om diagnostiek en behandeling te verbeteren. Bij goedkeuring (december 2010) van de geheel gereviseerde richtlijn Oesofaguscarcinoom (versie 3.0) is daarom afgesproken deze richtlijn voortaan te onderhouden als 'levende richtlijn'. Niet één grote revisie om de 4 tot 5 jaar, maar - zo nodig - tussentijdse revisies van enkele specifieke onderdelen. Zo'n eerste tussentijdse revisie startte begin 2012 en duurde alles bij elkaar tot eind 2014 (afronding autorisatie).

Na een inventarisatie van mogelijke aandachtspunten binnen de werkgroep, focuste deze revisie op een viertal onderdelen (modules) van de richtlijn: beeld-

vormend onderzoek (pre-operatieve diagnostiek en herstadiëring), resectievrije marge (onderdeel uit de paragraaf prognostische factoren, hoofdstuk pathologie), neoadjuvante behandelingen, spreiding en concentratie.

Bespreking inhoud

Pre-operatieve diagnostiek

Deze module bestond in versie 3.0 uit een literatuurbespreking van (de waarde van) verschillende beeldvormende technieken bij verdenking op oesofaguscarcinoom, zonder daaruit voortvloeiende conclusies en aanbevelingen.

De revisie behandelt met name de waarde van PET en/of PET-CT als aanvulling op CT en/of EUS.² Hiervoor zijn nu (op basis van de gevonden literatuur) ook conclusies en aanbevelingen geformuleerd.

¹senior adviseur richtlijnontwikkeling Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), als procesbegeleider betrokken bij de revisie van de richtlijn Oesofaguscarcinoom, ²maag-darm-leverarts, Universitair Medisch Centrum Utrecht, als voorzitter van de richtlijnwerkgroep betrokken bij de revisie van de richtlijn Oesofaguscarcinoom. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. J.J.F. de Groot, IKNL locatie Maastricht, Robert Schumann domein 2, 6229 ES Maastricht, tel: 088 234 60 37, e-mailadres: j.degroot@iknl.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: beeldvormend onderzoek, concentratie (chirurgische) behandeling, modulaire revisie, neoadjuvante behandelingen, resectievrije marge, richtlijn oesofaguscarcinoom

Keywords: centralization of surgery, guideline esophageal carcinoma, imaging, modular revision, neoadjuvant treatment, resection margin

Tabel 1. Nieuwe aanbevelingen pre-operatieve diagnostiek.

- De werkgroep is van mening om in het kader van stadiëring van het oesofaguscarcinoom een CT-scan te combineren met een FDG-PET-scan bij patiënten die op basis van CT of EUS in aanmerking komen voor een in opzet curatieve behandeling.
- Als men de beschikking heeft over een PET-CT-machine is het van belang dat de daarop verrichte CT van 'state-of-the-art' diagnostische kwaliteit is om een gezamenlijke beoordeling van beide onderzoeken mogelijk te maken.

Herstadiëring

Deze module bestond in versie 3.0 uit een korte literatuurbespreking van (de waarde van) verschillende beeldvormende technieken, inclusief daarvan afgeleide conclusies en aanbevelingen.

De revisie richt zich op 1) de waarde van EUS respectievelijk PET-CT voor de herstadiëring na neoadjuvante behandeling, 2) de waarde van PET (of PET-CT) of CT voor de evaluatie van de behandelrespons tijdens neoadjuvante behandeling en 3) de waarde van PET (of PET-CT) of CT voor de evaluatie van behandelrespons na neoadjuvante behandeling.

De hiervoor geformuleerde conclusies en aanbevelingen zijn aanvullingen op de in de vorige versie reeds geformuleerde conclusies en aanbevelingen. Wat betreft de waarde van PET (of PET-CT) of CT voor de evaluatie van de behandelrespons tijdens neoadjuvante behandeling zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Tabel 2. Aanvullende aanbevelingen herstadiëring.

Herstadiëring na neoadjuvante behandeling:

- De werkgroep adviseert niet om routinematig een EUS, PET of PET-CT te verrichten om interval-metastasen op te sporen na neoadjuvante behandeling van een oesofaguscarcinoom. Slechts in geval er een duidelijke klinische reden is om dit wel te doen, kan een combinatie van deze onderzoeken worden verricht. Hierbij dient in het oog te worden gehouden dat zowel EUS als PET-CT slechts de specificiteit voor het vaststellen van lymfeklier- respectievelijk afstandsmetastasen doen toenemen.

Evaluatie behandelrespons na neoadjuvante behandeling:

- De werkgroep adviseert om niet routinematig EUS of PET (PET-CT) te verrichten om de respons op neoadjuvante therapie voor oesofaguscarcinoom te evalueren. Indien een of een combinatie van beide diagnostische modaliteiten wordt overwogen om de respons op neoadjuvante therapie te evalueren, dient dit slechts in studieverband te gebeuren.

Resectievrije marge

Het onderdeel resectievrije marge bestond in versie 3.0 uit een zeer korte literatuurbespreking. De hierop gebaseerde aanbeveling met betrekking tot het pathologieverslag was om daarin (onder andere) informatie te geven over 'de relatie van de tumor met de chirurgische resectieranden (proximaal/distaal en circumferentieel gemeten in mm).'

In de revisie staat de vraag centraal wat de beste definitie voor radicaliteit (R0/R1) ter plaatse van het circumferentiële resectievlak is. Daarbij worden definities van het (Engelse) 'Royal College of Pathologists' (RCP) en het 'College of American Pathologists' (CAP) vergeleken.

De hierop gebaseerde conclusies en overwegingen zijn geheel nieuw; de hierop gebaseerde aanbeveling vervangt de in de vorige versie reeds geformuleerde aanbeveling.

Tabel 3. Vervangende aanbevelingen resectievrije marge.

- Er wordt geadviseerd om in het pathologieverslag de afstand tussen de tumor en het circumferentiële resectievlak (CRM) in mm te vermelden.
- Daarnaast wordt geadviseerd om alleen indien de tumor direct tot in het circumferentiële resectievlak reikt, het snijvlak als positief (R1) te beschouwen.

Neoadjuvante behandelingen

Deze module omvat een drietal onderdelen, te weten 1) neoadjuvante chemotherapie, 2) neoadjuvante chemoradiotherapie en 3) neoadjuvante chemotherapie versus neoadjuvante chemoradiotherapie. Elk van deze onderdelen bestond in versie 3.0 uit een literatuurbespreking, conclusies, overwegingen en aanbevelingen. De revisie zorgt voor een aanvulling/update van al deze onderdelen. Deze update leidt echter niet tot andere aanbevelingen. Alle aanbevelingen zijn nog hetzelfde als in versie 3.0, op één uitzondering na. Aan de aanbeveling met betrekking tot neoadjuvante chemoradiotherapie is een nieuwe zin toegevoegd (cursief).

Tabel 4. Aanvullende aanbevelingen neoadjuvante chemoradiotherapie.

- De werkgroep adviseert unaniem om patiënten met een potentieel resectabel oesofaguscarcinoom (met uitzondering van T1N0-tumoren) voorafgaand aan een operatie te behandelen met gelijktijdige chemoradiotherapie.
- *De werkgroep is van mening dat deze voorafgaande behandeling bij voorkeur gebeurt met een schema waarbij de radiotherapie wordt gecombineerd met carboplatine en paclitaxel.*

Spreiding en concentratie

Het hoofdstuk Spreiding en concentratie, infrastructuur bestond in versie 3.0 uit een literatuurbespreking, conclusies, overwegingen en aanbevelingen.

De revisie zorgt voor een aanvulling/update van al deze onderdelen. Deze update leidt tot een wijziging van de aanbeveling, die met name betrekking heeft op de minimum volumennorm voor het uitvoeren van oesofagusresecties: van 'een volume van minder dan 10 wordt sterk afgeraden' naar 'een volume van meer dan 20 resecties per jaar wordt sterk aanbevolen.'

Ook de naamgeving van het hoofdstuk is gewijzigd, de nieuwe titel luidt Concentratie van (chirurgische) behandeling.

Tabel 5. Vervangende aanbevelingen concentratie.

- De zorg voor oesofaguscarcinoompatiënten dient te worden geconcentreerd in ziekenhuizen met een hoog volume, de juiste infrastructuur en specialisatiegraad van het medisch en paramedisch team.
- Uitvoeren van oesofagusresecties in een ziekenhuis met een volume van meer dan 20 resecties per jaar wordt sterk aanbevolen.
- Naast volume wordt transparantie met betrekking tot uitkomsten van zorg geadviseerd.
- De werkgroep adviseert - gezien de snel toenemende hoeveelheid literatuur hierover - vóór 1 juli 2016 opnieuw te beoordelen of het dan beschikbare wetenschappelijke bewijs aanleiding geeft tot een volgende revisie van dit onderdeel van de richtlijn.

Leerpunten proces

Het onderliggende idee van de levende richtlijn is nieuwe wetenschappelijke kennis sneller te vertalen

naar goed onderbouwde aanbevelingen voor de dagelijkse klinische praktijk. Tegen die achtergrond is een doorlooptijd van bijna 3 jaar voor het reviseren van een viertal modules te lang geweest. Daarom zijn enkele kanttekeningen op zijn plaats.

Het primaire proces, het daadwerkelijk werken aan inhoudelijke aanpassing van de richtlijn, verliep vrij voortvarend. Het bleek in principe mogelijk dit onderdeel van het proces (uitvoeren literatuuronderzoek, schrijven, bespreken en aanscherpen van daarop gebaseerde concept conclusies en aanbevelingen) binnen maximaal 6 maanden (inclusief tussenliggende zomerperiode) af te ronden.

Het oponthoud kwam vooral voort uit omringende, vanuit de inhoud gezien secundaire processen, zoals mandatering, consultatie en autorisatie. Hoewel er al enige tijd wordt gesproken over levende richtlijnen en de daarvan afgeleide voorkeur voor modulair reviseren, staat de hiervoor benodigde herinrichting van dergelijke processen nog in de kinderschoenen. Aangezien er nog geen richtlijn voor levende richtlijnen was en er dus improvisatie nodig was, maakte de richtlijnwerkgroep enkele achteraf gezien - met de ervaring van nú - ongelukkige keuzes. Het gaat te ver om hier in deze context diep op in te gaan, maar enkele op onze ervaringen gebaseerde aanbevelingen zijn hieronder samengevat.

Conclusie

De gedeeltelijk gereviseerde multidisciplinaire richtlijn Oesofaguscarcinoom bevat een aantal nieuwe of aangepaste aanbevelingen gericht op verdere verbetering van kwaliteit van zorg voor mensen met (verdenking op) oesofaguscarcinoom.

Naast de inhoudelijke opbrengst leidde de revisie ook tot bijgestelde inzichten op het gebied van modulair reviseren.

Tabel 6. Aanbevelingen met betrekking tot modulair onderhoud richtlijnen.

- Overweeg richtlijnwerkgroepen een verlengd mandaat van (ten minste) 3 tot 4 jaar te geven. Laat deze werkgroepen uit eigen gelederen een (multidisciplinaire) kerngroep kiezen. Laat deze kerngroep (jaarlijks) monitoren en adviseren aan betrokken verenigingen welke ontwikkelingen (nieuwe knelpunten en/of nieuw wetenschappelijk bewijs die mogelijk leiden tot andere aanbevelingen) om revisie van specifieke onderdelen van een richtlijn vragen. Richt hiertoe een permanent doorlopende knelpunteninventarisatie in; een virtueel loket waar iedereen onderbouwde suggesties voor noodzakelijk onderhoud kan indienen.
- Laat ruimte voor brede consultatie van het veld (niet alleen van betrokken verenigingen, maar bijvoorbeeld ook van regionale werkgroepen en individuele betrokkenen). Brede consultatie blijft belangrijk, ook om te voorkomen dat inhoudelijke discussies gaan doorlopen naar de autorisatiefase. In verband daarmee zijn ook representativiteit van gemandateerde werkgroep-leden en hun terugkoppeling aan mandaterende verenigingen aandachtspunten.
- Spreek vooraf per module af welke vereniging(en) bij autorisatie daarvan betrokken wil(len) worden. Anders dan bij (totale) revisies van gehele (multidisciplinaire) richtlijnen, is het bij modulaire revisies niet altijd per se noodzakelijk dat alle bij de richtlijn betrokken verenigingen ook alle afzonderlijke modules bij tussentijdse revisies autoriseren.

Referenties

1. Zie Kankerzorg in beeld (IKNL, januari 2014) en Kanker in Nederland tot 2020 - Trends en prognoses (Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding, Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) en KWF Kankerbestrijding, september 2011).

2. De Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) heeft inmiddels aangegeven bij de eerstvolgende revisie van de richtlijn graag ook de andere beeldvormende technieken (opnieuw) onder de loop te willen nemen.

Ontvangen 5 januari 2015, geaccepteerd 16 januari 2015.

Samenstelling multidisciplinaire richtlijnwerkgroep

Prof. dr. P.D. Siersema (MDL-arts, Universitair Medisch Centrum Utrecht) was voorzitter van de werkgroep. De richtlijnwerkgroep bestond verder uit dr. M.I. van Berge Henegouwen (chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam), dr. H.M. van Dullemen (MDL-arts, Universitair Medisch Centrum Groningen), dr. A. van der Gaast (internist-oncoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam), mw. dr. N.C.T. van Grieken (patholoog, VU medisch centrum, Amsterdam), dr. H.H. Hartgrink (chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum), prof. dr. R. van Hillegersberg (chirurg Universitair Medisch Centrum Utrecht), dr. M.C.C.M. Hulshof (radiotherapeut, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam), drs. G.J.B. Hurenkamp (huisarts, Utrecht), mw. M.H. Jager (patiëntenvertegenwoordiger, Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijverteringskanaal), prof. dr. E.J. van der Jagt (radioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen), drs. A.C. Kroese (anesthesioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht), mw. J.H.F. Leemhuis (patiëntenvertegenwoordiger, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties/Leven met kanker), dr. G.A.P. Nieuwenhuijzen (chirurg, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven), prof. dr. D.J. Richel (internist-oncoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam), drs. T. Rozema (radiotherapeut, Instituut Verbeeten, Tilburg), mw. dr. J.W. van Sandick (chirurg, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam), C.C.G. Schippers (verpleegkundig specialist/nurse practitioner, Universitair Medisch Centrum Utrecht), dr. G.W. Sloof (nucleair geneeskundige, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda), dr. M.N. Sosef (chirurg, Atrium Medisch Centrum Parkstad), mw. dr. V.M.C.W. Spaander (MDL-arts, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam), mw. dr. E.M.L. Verschuur (verplegingswetenschapper/associate lector Hogeschool Arnhem en Nijmegen), dr. B.P.L. Wijnhoven (chirurg, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam).



Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Avastin®

Samenstelling: Avastin (bevacizumab) 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. De 4 ml flacon bevat 100 mg bevacizumab en de 16 ml flacon bevat 400 mg bevacizumab. Avastin is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 flacon. **Indicaties:** Avastin in combinatie met fluoropyrimidinebevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom. Avastin in combinatie met paclitaxel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Avastin in combinatie met capecitabine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker bij wie behandeling met andere opties voor chemotherapie, waaronder taxanen of antracyclines, niet geschikt wordt geacht. Patiënten die in de 12 voorafgaande maanden op taxanen- en antracycline-gebaseerde regimes in de adjuvante setting hebben ontvangen, dienen te worden uitgesloten van behandeling met Avastin in combinatie met capecitabine. Avastin, toegevoegd aan platinumbevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare, gevorderde, gemetastaseerde of gerecidiveerde niet-kleincellige longkanker, anders dan met overheersend plaveiselcelhistologie. Avastin in combinatie met interferon alfa-2a is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker. Avastin in combinatie met carboplatine en paclitaxel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-stadia IIIB, IIIC en IV) epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom. Avastin, in combinatie met carboplatine en gemcitabine, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een eerste recidief platinum-sensitief epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die niet eerder zijn behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of middelen die aan de VEGF-receptor binden. Bevacizumab, in combinatie met paclitaxel, topotecan, of gepegyleerd liposomaal doxorubicine, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met platinum-resistent recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die niet meer dan twee eerdere chemotherapeutieken hebben ontvangen en die niet eerder zijn behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of middelen die aan de VEGF-receptor binden. **Contra-indicaties:** Avastin is gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen, bij overgevoeligheid voor Chinese hamster ovarium (CHO)-celproducten of andere recombinant humane of gehumaniseerde antilichamen en bij zwangerschap. **Werkingsmechanisme:** bevacizumab bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), de belangrijkste factor voor vasculogenese en angiogenese, en remt daardoor de binding van VEGF aan zijn receptoren, Flt-1 (VEGFR-1) en KDR (VEGFR-2), op het oppervlak van de endotheelcellen. Neutralisering van de biologische activiteit van VEGF verzwakt de vascularisatie van tumoren, normaliseert de achtergebleven tumorvasculatuur en remt de vorming van nieuwe tumorvasculatuur en daarmee de tumorgroei. **Wijze van toediening:** de aanvangsdosis moet gedurende 90 minuten worden toegediend via intraveneuze infusie. Wanneer de eerste infusie goed wordt verdragen, kan de tweede infusie gedurende 60 minuten worden toegediend. Wanneer de 60-minuten infusie goed wordt verdragen, kunnen alle daarop volgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend. Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt. **Waarschuwingen:** patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van maagdarm- en galblaasperforaties wanneer zij behandeld worden met Avastin. Een ontsteking in de buikholte kan een risicofactor zijn voor maag-damperforaties bij patiënten met mCRC, voorzichtigheid is geboden wanneer

deze patiënten worden behandeld. Patiënten die behandeld worden met Avastin kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van fistels. Ernstige complicaties bij wondgenezing, waaronder anastomotische complicaties, met een dodelijke afloop zijn gemeld. Behandeling dient niet gestart te worden binnen ten minste 28 dagen na een ingrijpende operatie of voordat de operatiewond geheel genezen is. Necrotiserende fasciitis, waaronder fatale gevallen, is zelden gemeld en is meestal secundair aan complicaties bij wondgenezing, maagdarmporatie of vorming van fistels. Een verhoogde incidentie van hypertensie is waargenomen bij met Avastin behandelde patiënten. In zeldzame gevallen is bij Avastin patiënten melding gemaakt van het ontwikkelen van symptomen die overeenkomen met het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). Patiënten met hypertensie in de anamnese kunnen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van proteinurie wanneer ze behandeld worden met Avastin. In klinische studies was de incidentie van arteriële trombo-embolische reacties hoger bij patiënten die Avastin kregen in combinatie met chemotherapie dan bij degenen die alleen chemotherapie kregen. Patiënten kunnen tijdens behandeling met Avastin risico lopen op ontwikkeling van veneuze trombo-embolische reacties, waaronder pulmonaire embolie. Patiënten die behandeld worden met Avastin hebben een verhoogd risico op bloedingen, vooral op tumorgeassocieerde bloedingen. Patiënten met NSCLC die behandeld worden met Avastin hebben mogelijk risico op ernstige, en in enkele gevallen fatale, pulmonaire bloedingen/hemoptyse. Reacties die samenhangen met congestief hartfalen (CHF) werden tijdens klinische onderzoeken gemeld. Een toename in het aantal voorvallen van ernstige neutropenie, febrile neutropenie of infectie met ernstige neutropenie zijn waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met enkele myelotoxische chemotherapeutieken in combinatie met Avastin in vergelijking met chemotherapie alleen. Dit werd voornamelijk gezien in combinatie met platinum- of taxanenbevattende therapieën bij de behandeling van NSCLC en gemetastaseerde borstkanker. Patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op het optreden van infusie-/overgevoeligheidsreacties. Gevallen van osteonecrose van de kaak zijn gemeld. Bij de meerderheid van deze gevallen betrof het patiënten die voorafgaand of gelijktijdig waren behandeld met intraveneuze bisfosfonaten. Avastin is niet geformuleerd voor intravitreaal gebruik. Ernstige oculaire bijwerkingen en systemische bijwerkingen zijn gemeld na niet goedgekeurd intravitreaal gebruik van Avastin. Avastin kan de vruchtbaarheid van de vrouw verstoren (ovariumfalen). **Bijwerkingen:** de meest ernstige bijwerkingen zijn maagdarmporaties, bloedingen, waaronder pulmonaire bloedingen/hemoptyse die vaker voorkomen bij patiënten met NSCLC, en arteriële trombo-embolie. De meest frequent waargenomen bijwerkingen in klinische onderzoeken bij patiënten die Avastin kregen zijn hypertensie, vermoeidheid of asthenie, diarree en buikpijn. Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn febrile neutropenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anorexia, perifere sensorische neuropathie, dysartrie, hoofdpijn, dysgeusie, oogaandoening, toegenomen traanproductie, veneuze trombo-embolie, dyspnoe, rinitis, rectale bloeding, stomatitis, obstipatie, misselijkheid, braken, wondgenezingscomplicaties, exfoliatieve dermatitis, droge huid, huidverkleuring, artralgie, proteinurie, ovariumfalen, pyrexie, pijn en slijmvliesontsteking. **Afleverstatus:** U.R. Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de wettelijke sociale ziektekostenverzekering. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente product-informatie. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden, 0348-438171. Voor Roche Oncology services zie www.rocheoncology.nl. **Datum:** 11/2014 (v4).