

# Een patiënt met het syndroom van Costello en verhoogde catecholaminewaarden in de urine: een uitdagende follow-up

## A patient with Costello syndrome and elevated urine catecholamines: a challenging follow-up

dr. N.A. Oey<sup>1</sup>, drs. I.E. Morsing<sup>2</sup>, drs. S.W. Lavrijsen<sup>2</sup> en dr. G.A.M. Tytgat<sup>1</sup>

### Samenvatting

Het syndroom van Costello (CS) is een zeldzaam syndroom veroorzaakt door 'germline' mutaties in het *HRAS*-gen. Patiënten met het CS hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van kwaadaardige tumoren zoals neuroblastomen. Het is bekend dat CS-patiënten matig verhoogde catecholaminewaarden in de urine kunnen hebben zonder aanwijzingen voor een neuroblastoom. In deze casus beschrijven wij een 1 jaar oud meisje met het CS, verhoogde catecholaminewaarden en 5-hydroxyindol-azijnzuur (5-HIAA) in de urine en een verhoogd vasoactieve intestinaal peptide (VIP) in het serum zonder aanwijzingen voor een neuro-endocriene tumor bij aanvullend onderzoek. Gezien de van nature verhoogde catecholamines bij CS-patiënten, stellen wij voor om hogere normaalwaarden voor deze patiëntengroep te hanteren. Tevens kunnen aanvullende tumormarkers de sensitiviteit van de catecholamine-analyse in de urine verhogen. Bij de besproken patiënt zouden het verhoogde 5-HIAA en VIP kunnen zijn veroorzaakt door intestinale pathologie.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:221-4)

### Summary

Costello Syndrome (CS) is a rare syndrome caused by germline mutations in the *HRAS* gene. Patients with CS have a lifetime risk of 15% of developing malignant tumors such as neuroblastoma. These patients can have mildly elevated urine catecholamines without evidence of neuroblastoma, making screening for neuroblastoma complicated. In this case report we present a 1 year-old patient with CS, increased levels of catecholamines and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in urine and increased serum vasoactive intestinal peptide (VIP), with no evidence of a neuroblastoma on additional imaging. In our patient the increased 5-HIAA and VIP were most probably caused by intestinal pathology. We propose higher cut-off levels for urine catecholamines and the use of additional tumormarkers to enhance the sensitivity of urine metabolite analysis as a screening test for neuroblastoma in CS patients.

### Inleiding

Het syndroom van Costello (CS, OMIM 218040) is een zeldzaam syndroom dat wordt gekarakteriseerd door intra-uteriene groeiretardatie, postnatale 'failure to thrive' door voedingsproblemen, dysmorphe kenmerken, cardiomyopathie en ontwikkelingsachterstand.<sup>1</sup>

De incidentie in Nederland is niet bekend. In het Verenigd Koninkrijk wordt de incidentie geschat op 1:300.000 (ongepubliceerde gegevens).<sup>2</sup> Bijna alle patiënten hebben een 'germline' mutatie in het *HRAS*-gen.<sup>3</sup> Gezien de belangrijke rol van het *HRAS*-gen in het ontstaan van maligniteiten, is het niet verwonderlijk

<sup>1</sup>kinderarts-kinderoncoloog, afdeling kinderoncologie, Emma Kinderziekenhuis, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam,

<sup>2</sup>kinderarts, fellow kinderintensive care, afdeling Kinderintensive Care, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Correspondentie graag richten aan mw. N.A. Oey, kinderarts-kinderoncoloog, afdeling Kinderoncologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 62 93, e-mailadres: n.a.oey@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** catecholamine, neuroblastoom, syndroom van Costello

**Keywords:** catecholamine, Costello syndrome, neuroblastoma

**Tabel 1.** VMA-, HVA-, 5-HIAA-, cystathionine- en VIP-waarden van de besproken patiënt op de leeftijd van t=19, 23, 27 en 30 maanden.

	t=19 maanden	t=23 maanden	t=27 maanden	t=30 maanden
VMA	25,9 (19,7)*	17,8 (15,8)*	26,7 (17)*	21,3 (15,8)*
HVA	22,5 (19,3)*	19,4 (13,8)*	24,6 (14)*	27,7 (14)*
5-HIAA	-	13,3 (11,5)*	16,7 (20)*	20,4 (12)*
VIP	27 (20)*	-	17 (20)*	-
Cystathionine	-	<10 (12)*	-	-

\*= bovengrens van normaal voor de leeftijd.  
VMA, HVA, 5-HIAA, cystathionine (urine): mmol/mol/kreatinine VIP (serum): ng/l

dat CS-patiënten een verhoogd risico van 15% hebben om gedurende het leven een maligniteit te ontwikkelen.<sup>4</sup> De meest voorkomende vorm van kanker op de kinderleeftijd bij deze patiënten is het embryonaal rhabdomyosaroom. Daarnaast hebben deze patiënten als kind ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van een neuroblastoom. Bij beide tumoren zijn mutaties in het *HRAS*-gen aangetoond.<sup>5</sup> Vanaf de adolescentie leeftijd worden bij deze patiënten vooral blaascarcinomen en andere solide tumoren gezien.<sup>6</sup> Patiënten worden op de kinderleeftijd systematisch gescreend op maligniteiten door middel van een echo van de buik, een X-thorax en urinecatecholamine-analyse. Bij 90% van patiënten met een neuroblastoom worden verhoogde catecholaminewaarden in de urine gevonden. Het is bekend dat CS-patiënten een matige verhoging van catecholaminemetabolieten in de urine kunnen hebben, gemiddeld 2 tot 3 standaarddeviaties (SD) boven het gemiddelde, zonder een aantoonbaar neuroblastoom bij aanvullend onderzoek.<sup>7</sup> Verhoogde urinecatecholaminemetabolieten bij deze patiënten behoeven zorgvuldige interpretatie om onnodige, belastende onderzoeken bij de patiënt en onrust bij ouders te voorkomen.

### Casus

Onze patiënt is het tweede kind van niet-consanguïne ouders. In de 33<sup>e</sup> week van de zwangerschap werden supraventriculaire extrasystolen waargenomen. Bij 36 weken werd een keizersnede verricht in verband met tekenen van decompensatio cordis bij het ongeboren kind. Er werd een meisje geboren met een goede start en een geboortegewicht van 3.115 gram. Postnataal was sprake van een 'chaotic atrial tachycardia', passend bij het CS, bij een echografisch structureel en functioneel normaal hart. Ze werd hiervoor

behandeld met propranolol. Op basis van dysmorfe kenmerken werd gedacht aan het CS. Genetische diagnose liet een bekende de-novo-mutatie in het *HRAS*-gen zien (p.Gly12Cys) en hiermee werd de diagnose CS bevestigd. In verband met de verhoogde kans op het ontwikkelen van een maligniteit werd zij elke 3 tot 4 maanden gescreend. Op de leeftijd van 18 maanden ontwikkelde zij een chronische, waterige diarree. Evaluatie hiervan liet een matig verhoogd serum vasoactieve intestinaal peptide (VIP) zien. Een urinescreening liet verhoogde catecholaminemetabolieten zien. Daarnaast was het 5-hydroxyindol-azijnzuur (5-HIAA), een serotoninemetaboliet, ook matig verhoogd in de urine (zie Tabel 1). In verband met de bovenstaande bevindingen, werd bij deze patiënt aanvullende beeldvorming verricht, inclusief een iodine-131-meta-iodobenzylguanidine (MIBG)-scan. Deze liet geen aanwijzingen zien voor een neuro-endocriene tumor. Na het uitsluiten van verschillende oorzaken voor de chronische diarree en inmiddels meerdere voedingswisselingen, werd van een aminozuurvoeding overgegaan op een op soja gebaseerde voeding. Na het starten van deze voeding verdween de diarree en normaliseerde het VIP en 5-HIAA (zie Tabel 1). Tot nu toe zijn bij deze patiënt ondanks persistente verhoogde catecholaminewaarden in de urine, geen aanwijzingen voor een neuro-endocriene tumor of andere maligniteit gevonden.

### Discussie en conclusie

De catecholaminemetabolieten in de urine van deze patiënt waren met 2 tot 3 SD boven het gemiddelde verhoogd. Bij CS-patiënten is bekend dat zij verhoogde catecholaminewaarden in de urine kunnen hebben zonder aanwijzingen voor een neuroblastoom bij aanvullend onderzoek.<sup>7</sup> De oorzaak hiervan is

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Wij adviseren om bij de screening op neuroblastomen bij patiënten met het syndroom van Costello hogere normaalwaarden van catecholamine in de urine te hanteren. Tevens kunnen aanvullende tumormarkers de sensitiviteit van deze test verhogen.
2. Intestinale pathologie kan de oorzaak zijn van verhoogde 5-HIAA- en VIP-waarden bij patiënten zonder aanwijzing voor een neuro-endocriene tumor.

onduidelijk. Er zijn verschillende hypothesen voor deze catecholamineverhoging, zoals dat dit het gevolg zou kunnen zijn van langdurige stress door chronische ziekte, 'failure to thrive' en/of een cardiomyopathie. Ook zou een grotere hoeveelheid sympathisch weefsel kunnen leiden tot een verhoogde catecholamineproductie. Een andere hypothese is dat deze patiënten een neuro-endocriene tumor hebben die te klein is om te zien op beeldvorming. Het zou kunnen gaan om een uitgerijpte tumor die spontaan in regressie kan gaan, zoals bij een stadium IV neuroblastoom wel wordt waargenomen.

Bij patiënten met neuro-endocriene tumoren is bekend dat zij ernstige diarree kunnen hebben door oversecretie van het VIP. Een verhoogd VIP wordt bij neuroblastoompatiënten over het algemeen geassocieerd met een gunstigere prognose.<sup>8</sup> Deze patiënt had chronische diarree en een verhoogd VIP. Daarnaast vonden we in de urine niet alleen verhoogde catecholaminemetabolieten, maar ook een verhoogd 5-HIAA, een serotoninemetaboliet. Deze bevindingen kunnen wijzen op een carcinoïd, maar de leeftijd van deze patiënt maakt dat minder waarschijnlijk, aangezien een carcinoïd op deze leeftijd zelden voorkomt. Ook wordt het voorkomen van een carcinoïd bij CS-patiënten, die wel een verhoogd risico hebben op solide tumoren, tot nu toe niet beschreven.

Bij deze patiënt werd, na het uitsluiten van onderliggende pathologie voor de diarree, een op soja gebaseerde voeding gestart onder de verdenking van voedselintolerantie. Na het starten van deze voeding verdween de diarree en normaliseerde het VIP en 5-HIAA (zie *Tabel 1*). Tijdens de follow-up was het 5-HIAA wisselend verhoogd zonder aanwijzingen voor een carcinoïd. VIP en serotonine zijn beide belangrijke neurotransmitters in de darm. Het is bekend dat deze door oversecretie verhoogd kunnen zijn bij intestinale pathologie.<sup>9,10</sup> Het verhoogde VIP en 5-HIAA zou bij deze patiënt veroorzaakt kunnen zijn door voedselintolerantie en niet door een neuro-endocriene tumor.

Gezien de vaker (matig) verhoogde urinecatecholaminemetabolieten bij CS-patiënten zonder aanwijzingen voor een neuroblastoom, wordt in de literatuur voorgesteld de analyse van de catecholaminemetabolieten in de urine niet meer als screenend middel te gebruiken.<sup>7</sup> Dit zou namelijk leiden tot onnodige stress bij ouders en tot overdiagnostiek. Wij zijn echter van mening dat deze makkelijke en non-invasieve test wel degelijk van meerwaarde is, zeker ook om de evolutie van de catecholaminewaarden in de tijd te kunnen volgen. Bij een plotselinge stijging van deze waarden zou aanvullende diagnostiek, door middel van een MIBG-scan, naar een neuroblastoom moeten worden ingezet. Ook zou bij CS-patiënten een hogere bovengrens van normaal, 3 SD boven het gemiddelde, kunnen worden gehanteerd waarboven aanvullend onderzoek zou moeten worden ingezet. Het meten van alle metabolieten van het catecholaminemetabolisme in de urine, in plaats van alleen het 'homovanillic acid' (HVA) en 'vanillylmandelic acid' (VMA), wat vaak gebruikelijk is, verhoogt bovendien de sensitiviteit van deze test.<sup>11</sup> Tevens zou het gebruik van een andere tumormarker, zoals cystathionine, de sensitiviteit van de urinescreening kunnen verhogen. Een verhoogd cystathionine is bij neuroblastoompatiënten gecorreleerd met een slechtere prognose.<sup>11,12</sup> Bij deze patiënt was het cystathionine niet verhoogd (zie *Tabel 1*). De screening op tumoren bij deze patiëntengroep omvat niet alleen urinescreening, maar ook een echo van de buik en X-thorax, waarbij wordt gekeken naar een intra-abdominale of intra-thoracale tumor. De combinatie van diagnostische en klinische gegevens is uiteindelijk leidend of ook bij urinecatecholamineverhogingen tussen +2 tot 3 SD aanvullende beeldvorming geïndiceerd is.

Concluderend adviseren wij om bij de screening op neuroblastomen bij CS-patiënten hogere normaalwaarden van catecholamine in de urine te hanteren. Tevens kunnen aanvullende tumormarkers de sensitiviteit van deze screening verhogen. Desalniettemin

blijft screening van CS-patiënten op neuroblastomen een biochemische en klinische uitdaging.

## Referenties

1. Hennekam RC. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;117C(1):42-8.
2. Gripp KW, Lin AE. Costello Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, et al., eds. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): 1993.
3. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nature Gen* 2005;37(10):1038-40.
4. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, et al. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C(2):83-9.
5. Martinelli S, McDowell HP, Vigne SD, et al. RAS signaling dysregulation in human embryonal rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48(11):975-82.
6. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;137C(1):72-7.
7. Gripp KW, Kawame H, Viskochil DH, et al. Elevated catecholamine metabolites in patients with Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;128A(1):48-51.

8. Bourdeaut F, De Carli E, Timsit S, et al. VIP hypersecretion as primary or secondary syndrome in neuroblastoma: a retrospective study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant (SFCE). *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):585-90.
9. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut - functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(8):473-86.
10. Chandrasekharan B, Nezami BG, Srinivasan S. Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;304(11):G949-57.
11. Abeling NG, Van Gennip AH, Overmars H, et al. Biochemical monitoring of children with neuroblastoma. *Radiother Oncol* 1986;7(1):27-35.
12. Abeling NG, Van Gennip AH, Overmars H, et al. Simultaneous determination of catecholamines and metanephrines in urine by HPLC with fluorometric detection. *Clin Chim Acta* 1984;137(2):211-26.

Ontvangen 13 februari 2015, geaccepteerd 14 april 2015.



### 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. **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. **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. Avastin in combinatie met paclitaxel en 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. Avastin in combinatie met paclitaxel en cisplatine, of als alternatief paclitaxel en topotecan, bij patiënten die geen platinumbevattende behandeling kunnen ontvangen, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom. **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. **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 en op het ontwikkelen van fistels binnen of buiten het maag-darmstelsel wanneer zij behandeld worden met Avastin. Een ontsteking in de buikholte kan een risicofactor zijn voor maag-darmperforaties bij patiënten met mCRC, voorzichtigheid is geboden wanneer deze patiënten worden behandeld. Voorafgaande bestraling is een risicofactor voor maag-darmperforaties bij patiënten die behandeld worden met

Avastin voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom. Patiënten die behandeld worden met Avastin voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom hebben een verhoogd risico op maagdarm-vaginale fistels en voorafgaande bestraling en recidiverende kanker in het gebied van de voorafgaande bestraling waren belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van maagdarm-vaginale 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, maagdarmporforatie 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 of zonder 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 taxanen-bevattende therapieën bij de behandeling van NSCLC, gemetastaseerde borstkanker en in combinatie met paclitaxel en topotecan bij aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom. 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 intravitreal gebruik. Ernstige oculaire bijwerkingen en systemische bijwerkingen zijn gemeld na niet goedgekeurd intravitreal gebruik van Avastin. Avastin kan de vruchtbaarheid van de vrouw verstoren (ovariumfalen). **Bijwerkingen:** de meest ernstige bijwerkingen zijn maagdarmporforaties, 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, trombotopenie, anorexia, perifere sensorische neuropathie, dysartrie, hoofdpijn, dysgeusie, oogandoening, toegenomen tranproductie, veneuze trombo-embolie, dyspnoe, rinitis, rectale bloeding, stomatitis, obstipatie, misselijkheid, braken, wondgenezingscomplicaties, exfoliatieve dermatitis, droge huid, huidverkleuring, artralgie, proteinurie, ovariumfalen, pyrexie, pijn, slijmvliesontsteking en gewichtsverlies. **Afleverstatus:** U.R. Op verstrekking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de wettelijke sociale ziektekostenverzekeringen. Bezoek onze website [www.roche.nl](http://www.roche.nl) voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. 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., Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden, 0348-438171. Voor Roche Oncology services zie [www.rocheoncology.nl](http://www.rocheoncology.nl). **Datum:** 03/2015 (v5).