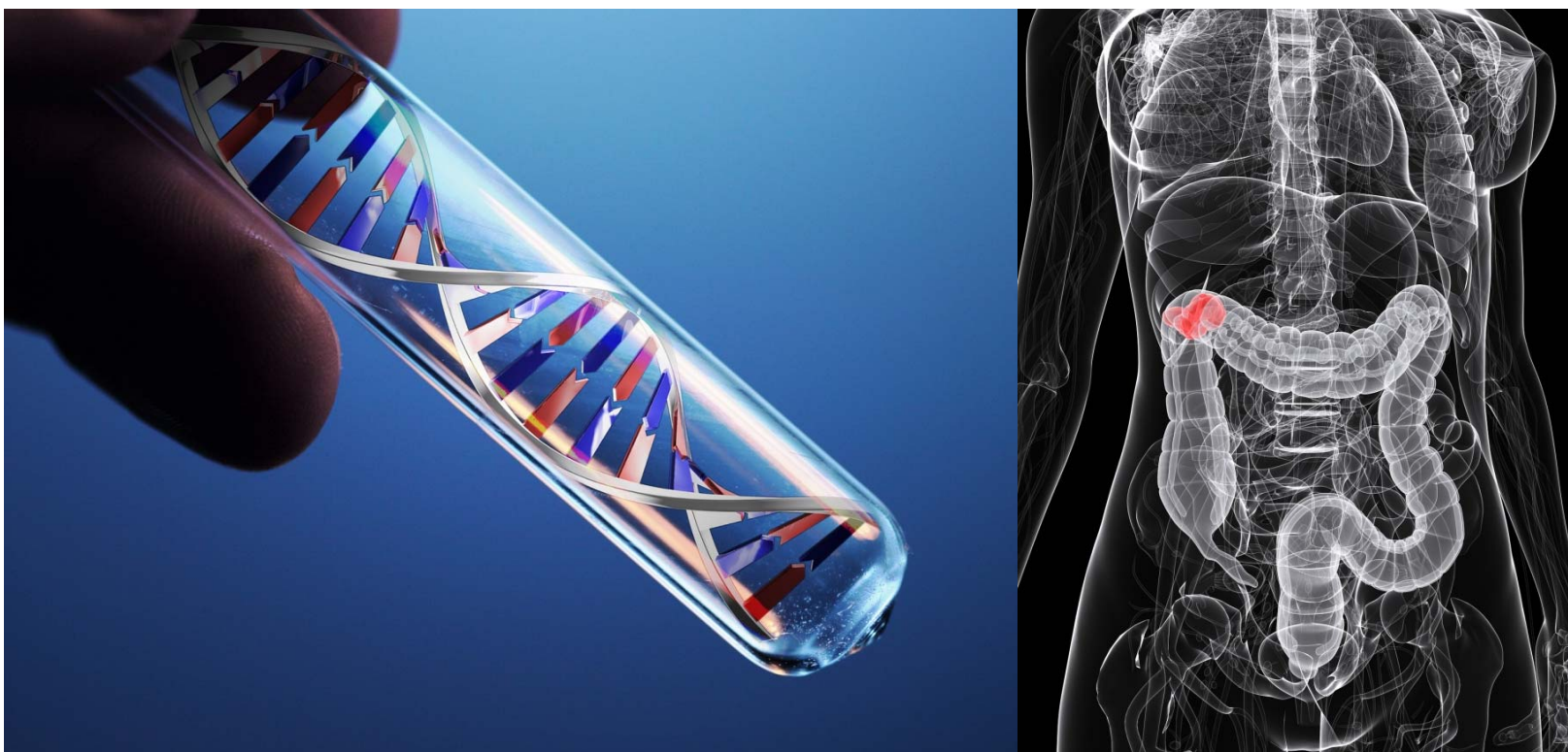


SAMENVATTING

ONCOGENETISCHE TESTEN VOOR LYNCH SYNDROOM EN FAMILIALE ADENOMATEUZE POLYPOSE





Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg is een parastatale, opgericht door de programmawet (1) van 24 december 2002 (artikelen 259 tot 281) die onder de bevoegdheid valt van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Het Centrum is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.

Raad van Bestuur

	<i>Effectieve Leden</i>	<i>Plaatsvervangende Leden</i>
Voorzitter	Pierre Gillet	
Leidend ambtenaar RIZIV (vice-voorzitter)	Jo De Cock	Benoît Collin
Voorzitter FOD Volksgezondheid (vice-voorzitter)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Voorzitter FOD Sociale Zekerheid (vice-voorzitter)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur-generaal FAGG	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Vertegenwoordigers Minister van Volksgezondheid	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruyse	Annick Poncé
Vertegenwoordigers Minister van Sociale Zaken	Lambert Stamatakis	Claudio Colantoni
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Vertegenwoordigers Ministerraad	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniel Devos	Wilfried Den Tandt
Intermutualistisch Agentschap	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Beroepsverenigingen van de artsen	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Beroepsverenigingen van de verpleegkundigen	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Ziekenhuisfederaties	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Sociale partners	Rita Thys	Leo Neels
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Kamer van Volksvertegenwoordigers	Lieve Wierinck	



Controle

Regeringscommissaris

Yves Roger

Directie

Algemeen Directeur
Adjunct Algemeen Directeur
Programmadirectie

Raf Mertens
Christian Léonard
Kristel De Gauquier

Contact

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)
Doorbuilding (10^e verdieping)
Kruidtuinlaan 55
B-1000 Brussel
België

T +32 [0]2 287 33 88
F +32 [0]2 287 33 85
info@kce.fgov.be
<http://www.kce.fgov.be>

SAMENVATTING

ONCOGENETISCHE TESTEN VOOR LYNCH SYNDROOM EN FAMILIALE ADENOMATEUZE POLYPOSE

JO ROBAYS, BRUCE POPPE



COLOFON

Titel:	Oncogenetische testen voor Lynch syndroom en familiale adenomateuze polypose – Samenvatting
Auteurs:	Jo Robays (KCE), Bruce Poppe (Universitair Ziekenhuis Gent)
Project coordinator:	Sabine Stordeur (KCE)
Senior supervisor:	Frank Hulstaert (KCE)
Reviewers:	Germaine Hanquet (KCE), Raf Mertens (KCE)
Externe experts:	Marc De Man (gastro-enteroloog, OLV Ziekenhuis Aalst), Nicolas Janin (geneticus, Université catholique de Louvain), Patrick Pauwels (patholoog, UZ Antwerpen), Christine Sempoux (pathologe, Cliniques universitaires Saint-Luc), Isabelle Sinapi (medisch oncologe, Grand hôpital de Charleroi), Marijke Spaepen (moleculair bioloog, genetica, UZ Leuven), Sabine Tejpar (digestief oncologe, UZ Leuven), Urielle Ullmann (genetica, Institut de Pathologie et de Génétique), Jenneke van den Ende (genetica, UZ Antwerpen)
Stakeholders:	Marc Abramowicz (College of Human Genetics en Hôpital Erasme-ULB), Claude Cuvelier (Belgische Vereniging Pathologie en UZ Gent), Jacques De Greve (Belgische Vereniging voor Medische Oncologie en UZ Brussel), Marc Peeters (Belgische Vereniging voor Medische Oncologie en UZ Antwerpen), Eric Van Cutsem (Belgian Group of Digestive Oncology en voorzitter van de patiëntenorganisatie Familial Adenomatous Polyposis Association (FAPA) en UZ Leuven)
Externe validatoren:	Eric Legius (UZ Leuven), Patrik Vankrunkelsven (Katholieke Universiteit Leuven en CEBAM), Hans Vasen (Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Leiden, Nederland)
Acknowledgements:	De auteurs bedanken Martine Goossens (CEBAM) voor de methodologische inbreng tijdens het validatieproces.
Andere gemelde belangen:	<p>Honoraria of een andere compensatie voor het schrijven van een publicatie of het deelnemen aan de ontwikkeling ervan: Marc Abramowicz (onderzoeksbeurzen voor genetisch onderzoek van de hersenaandoeningen)</p> <p>Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Marc De Man (Roche, Merck), Marijke Spaepen (HNPCC conferentie Mallorca), Sabine Tejpar (Sanofi, Merck Serono), Hans Vasen</p> <p>Voorzitterschap of verantwoordelijkheidsfunctie van een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Eric Legius (Departementshoofd van de afdeling van de menselijke genetica, Universitair Ziekenhuis van Leuven), Sabine Tejpar (bestuur EORTC)</p> <p>Verder moet worden opgemerkt dat alle experts en stakeholders, alsmede de validatoren binnen dit rapport werden geselecteerd omwille van hun deskundigheid op het gebied van oncogenetische testen. Daarom kunnen ze potentieel belangen hebben van diverse aard met betrekking tot het onderwerp van deze studie.</p>



Layout:

Ine Verhulst

Disclaimer:

- **De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum:

25 februari 2014

Domein:

Good Clinical Practice (GCP)

MeSH:

Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis; Adenomatous Polyposis Coli; Neoplastic Syndromes, Hereditary; Genetics

NLM classificatie:

WI 529

Taal:

Nederlands

Formaat:

Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot:

D/2014/10.273/24

Copyright:

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

Robays J, Poppe B. Oncogenetische testen voor Lynch syndroom en familiale adenomateuze polypose – Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 220As. D/2014/10.273/24.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.



■ VOORWOORD

Toen men in 1990 het '*Human Genome Project*' op de sporen zette, werd dit initieel begroot op 3 miljard dollar. In 2003, twee jaar eerder dan gepland, was ons genoom voor het eerst zo goed als volledig in kaart gebracht. Maar intussen evolueerden de technieken razendsnel: De firma Illumina biedt vandaag reeds een sequencer aan die een volledig genoom kan bepalen voor minder dan 1000\$. Ook de desktop genoom sequencer is inmiddels een realiteit, en het ziet er niet naar uit dat we aan het eind zijn van deze evolutie.

De fundamentele doorbraak is dat genetische informatie vlot beschikbaar wordt in de dagelijkse praktijk. Informatie die echter erg geladen kan zijn, omdat ze het risico op toekomstige aandoeningen kan voorspellen, en dit niet alleen voor de patiënt zelf, maar ook voor diens bloedverwanten. Dit is bijvoorbeeld het geval voor sommige vormen van dikkedarmkanker. Wanneer een patiënt met dikkedarmkanker drager is van bepaalde genen, dan kan men aan de hand van genetische testen ook het risico op deze vorm van kanker gaan voorspellen bij bloedverwanten. Vindt men bij sommigen onder hen een verhoogd risico, dan kan men hun een regelmatige opsporingsonderzoek voorstellen om de kanker, wanneer hij optreedt, in een vroeg stadium te ontdekken en te behandelen.

De genetische testen gebeuren in een centrum voor menselijke erfelijkheid, en in principe ook de counseling die met dit soort geladen informatie best gepaard gaat. Maar het is meestal de oncoloog die de darmkankerpatiënt ziet en de eerste testen zal voorstellen aan de patiënt. Daarom was het belangrijk dat we voor deze praktijkrichtlijn de genetici en de oncologen samen rond de tafel konden brengen.

Deze tests bestaan al lang, maar toch is de know-how hierover alsnog niet breed verspreid. Dit rapport is dan ook een nuttige aanvulling bij de recent gepubliceerde praktijkrichtlijn over de diagnose en behandeling van colonkanker (KCE rapport 218). Wij konden bij dit werk beroep doen op een multidisciplinaire groep van externe experts, en wij danken hen voor hun bereidwillige medewerking en wetenschappelijke inbreng.

Terwijl de mogelijkheden op gebied van genetische diagnostiek zeer snel evolueren, groeit ook het risico dat het al dan niet oordeelkundig gebruik explodeert en de budgetten voor genetische analyses onder druk zet. Daarom is het belangrijk om over evidence-based praktijkrichtlijnen te beschikken. En nu we het toch over voorspellen hadden: dit rapport is ongetwijfeld slechts de eerste in de rij; andere oncogenetische praktijkrichtlijnen zullen zeker volgen.

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



■ SAMENVATTING

INLEIDING

Oncogenetische testen zijn testen die helpen bij de diagnose van specifieke kankers met een belangrijke erfelijkheidscomponent. Dergelijke testen kunnen ook helpen bij het identificeren van familieleden die een risico lopen op het ontwikkelen van specifieke vormen van kanker. Er zijn criteria nodig voor de identificatie van personen die risico lopen en hun doorverwijzing naar genetische centra voor counseling, eventueel gevolgd door genetische testen.

Deze klinische praktijkrichtlijn is het resultaat van een samenwerking tussen het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), het College voor Genetica en het College voor Oncologie. Deze richtlijn geldt als een aanvulling bij de recent gepubliceerde richtlijn voor colorectale kanker, en vormt een eerste rapport in een korte reeks richtlijnen voor oncogenetische testen.

DOEL EN TOEPASSINGSGEBIED VAN DEZE RICHTLIJN

Deze richtlijn geeft op basis van actuele wetenschappelijke bewijzen aanbevelingen voor de identificatie en de doorverwijzing van patiënten naar genetische centra voor counseling, eventueel gevolgd door genetische testen. Clinici worden aangemoedigd om deze aanbevelingen te interpreteren in de context van de situatie van de individuele patiënt, met zijn waarden en voorkeuren. Dit rapport behandelt de aspecten van de oncogenetische testen van colorectale kanker, en in het bijzonder het Lynch syndroom, ook wel genoemd "hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)", en "familial adenomatous polyposis (FAP)". Dit rapport gaat niet verder in op mogelijke prophylactische behandelingen (bv. profylactische chirurgie). Microsatellietinstabiliteit wordt besproken als voorspeller van de doeltreffendheid van de behandeling en als voorspeller van het Lynch syndroom.



METHODES

Literatuurzoektocht

Er werden aparte zoektochten uitgevoerd voor Lynch syndroom en FAP. De zoekstrategie is hier eerder algemeen beschreven, meer details zijn beschikbaar in het rapport.

Klinische praktijkrichtlijnen zijn opgezocht via OVID Medline, National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) and Guidelines International Network (www.g-i-n.net).

De weerhouden richtlijnen werden gescoord met het AGREE II instrument.

Voor een update van de literatuur werden meer recente systematische reviews en primaire studies gezocht via OVID Medline, EMBASE, CENTRAL en de Cochrane Database van Systematische Reviews.

Quality appraisal

De kwaliteitsbeoordeling van de systematische reviews gebeurde aan de hand van de AMSTAR checklist. Voor de kwaliteitsbeoordeling van gerandomiseerd onderzoek werd de Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool gebruikt.

Data extractie en samenvatting

Voor elke onderzoeksvraag werden de feiten en aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen gehaald en als tekst weergegeven. De update bestond uit nieuwe bevindingen gerapporteerd in systematische reviews of primaire studies.

Formuleringen van de aanbevelingen

Een richtlijn ontwikkelingsgroep werd samengesteld bestaande uit de auteurs en de externe experts vermeld in de colofon. De gegevenstabellen en de voorlopige richtlijnen werden door KCE voorbereid en gecirculeerd naar de richtlijn ontwikkelingsgroep een week voor de vergadering. De aanbevelingen werden aangepast indien ondersteund door belangrijke nieuwe bevindingen. Op basis van de bespreking op de eerste vergadering werd een tweede ontwerp met aanbevelingen voorbereid en opnieuw naar de richtlijn ontwikkelingsgroep gestuurd. Door de huidige methodologische beperkingen van het GRADE-systeem voor diagnostische testen werd GRADE niet toegepast.

De door de werkgroep voor richtlijnontwikkeling voorbereide aanbevelingen werden vervolgens rondgestuurd naar stakeholders (artsenverenigingen en patiënt organisaties). Elke vereniging werd gevraagd om één hoofdvertegenwoordiger aan te stellen om het ontwerp van praktijkrichtlijn te reviseren. Ze traden op als externe reviewers en kenden aan alle aanbevelingen een score toe, gaande van 1 ("helemaal oneens") tot 5 ("helemaal eens"), en bespraken ze vervolgens tijdens een vergadering.

Uiteindelijk werd het rapport gevalideerd door drie externe validatoren, zoals vermeld in de colofon. De valideringsvergadering werd voorgezeten door CEBAM en vond plaats op 20 december 2013. Naast de validering van de wetenschappelijke inhoud werd ook de AGREE II-checklijst gebruikt.

De belangenverklaringen door de externe experts, stakeholders, en validatoren zijn opgenomen in de colofon.



KLINISCHE AANBEVELINGEN

De details van het bewijs dat gebruikt werd om de aanbevelingen te formuleren kunt u onderaan vinden in het wetenschappelijke rapport en zijn bijlagen. De tabellen hieronder volgen de respectieve hoofdstukken van het wetenschappelijke rapport.

Lynch syndroom

Aanbevelingen

De familiale voorgeschiedenis moet geëvalueerd worden met behulp van een gevalideerd voorspellingsmodel (bv. PREMM1,2,6) of de herziene Bethesda-criteria. Patiënten met een verhoogd risico moeten doorverwezen worden voor genetische counseling. Een eerste stap kan erin bestaan dat na de gepaste geïnformeerde toestemming, bewaard materiaal van familieleden wordt opgevraagd en onderzocht met immunohistochemie. Dit wordt dan mogelijks gevolgd door een genetische analyse bij de doorverwezen persoon.

Het is aanbevolen alle colorectale kankers te onderzoeken met immunohistochemie (IHC) op de vier mismatch repair eiwitten (MMR) of met microsatellietinstabiliteitstesten (MSI). In het geval van een positieve familiale voorgeschiedenis (bv. op basis van PREMM1,2,6) moeten zowel IHC als MSI uitgevoerd worden als MSI of IHC alleen geen sluitend resultaat gaven.

Immunohistochemie- en MSI-testen mogen enkel uitgevoerd worden in laboratoria die een ISO-accreditatie hebben zijn voor deze testen.

Indien de enige reden voor genetisch onderzoek bestaat uit een positieve IHC voor MLH1, dan moet ook een MLH1-promotor-methylering of een BRAF-mutatie-analyse gebeuren.

Patiënten met een positief IHC of MSI resultaat moeten een genetische counseling aangeboden krijgen, wat kan resulteren in een genetische analyse.

Bij families waarbij een oorzakelijke mutatie vastgesteld is, moet aan alle verwanten vanaf 18 jaar een voorspellende genetische test aangeboden worden na genetische counseling.

Bij patiënten met een aangetoond Lynch syndroom is een jaarlijkse controle (inclusief colonoscopie) aanbevolen. Om het risico op endometriale en eierstokkanker maximaal te voorkomen, is hysterectomie en bilaterale ovariëctomie een optie die moet besproken worden met mutatiedragers die geen kinderwens meer hebben, vooral na de leeftijd van 40 jaar. De optie van opvolgcontroles op endometriale kanker moet ook met de patiënt besproken worden; daarbij moet vermeld worden dat het nut momenteel nog niet bewezen is.

Bij families zonder vastgestelde oorzakelijke mutatie moet de beslissing rond opvolgcontroles gebeuren op basis van de familiale of persoonlijke voorgeschiedenis.

Deelname van patiënten aan het FAPA-register^a wordt aanbevolen en moet aan de betrokken patiënten aangeboden worden.

^a Familial Adenomatous Polyposis Association



Familiale adenomateuze polypose (FAP)

Aanbevelingen

Eerstegraads familieleden van patiënten met klassieke adenomateuze polypose en een pathogene APC-mutatie (adenomateuze polyposis coli) worden bij voorkeur op de leeftijd van 10-12 jaar doorverwezen voor genetische counseling. Indien er bij meerdere familieleden een klinisch beeld wordt waargenomen dat kenmerkend is voor een geattenueerde vorm van familiale adenomateuze polypose (AFAP), kan dit op latere leeftijd (jong volwassen) uitgevoerd worden.

Wordt er een pathogene APC-mutatie gevonden bij de index-patiënt, dan kunnen genetische testen uitsluitend bieden voor alle familieleden met betrekking tot het risico op de aandoening. Kinderen van mutatiedragers hebben 50 % kans op genetische predispositie voor (A)FAP.

Bij een persoon met adenomateuze polypose door bi-allelische mutaties in het MUTYH-gen (MAP), moeten alle broers en zussen van deze persoon doorverwezen worden voor genetische evaluatie, aangezien ze 25% kans hebben op genetische predispositie. De kans op MAP bij een kind van een patiënt met MAP is a priori <1%, aangezien de andere ouder een klein risico ($\pm 2\%$) heeft op het eveneens dragen van de MUTYH-mutatie. Om het risico voor eventuele kinderen van een patiënt met MAP te bepalen, wordt aangeraden om een MUTYH-mutatie-analyse uit te voeren op de partner (andere ouder). Indien de partner een mutatiedragers blijkt te zijn, hebben de kinderen 50 % kans op bi-allelische MUTYH-mutaties.

Patiënten jonger dan 60 jaar met cumulatief meer dan 10 adenomen moeten doorverwezen worden voor genetische counseling. Uitzonderlijk moet doorverwijzing voor genetische counseling tevens overwogen worden voor jongere personen met minder dan 10 adenomen (hooggradige dysplasie).

Bij personen van boven de 60 jaar met cumulatief meer dan 10 adenomen moeten genetische testen overwogen worden bij een positieve familiale voorgeschiedenis van meervoudige adenomen.

Periodiek endoscopisch onderzoek wordt aanbevolen bij de volgende patiënten:

- Patiënten met FAP, AFAP, MAP of 'adenomateuze polypose van onbekende oorsprong'
- Personen met een pathogene APC mutatie
- Personen met bi-allelische pathogene MUTYH mutaties.
- Risicodragers: eerstegraads familieleden van patiënten met adenomateuze polypose waarbij de aandoening niet kan worden aangetoond door mutatie-analyse omdat er geen pathogene mutatie gevonden is bij de index-patiënt
- Risicodragers: eerstegraads familieleden van mutatiedragers, die zelf (nog) niet getest werden.

Klassieke FAP: bij mutatiedragers of risicodragers van de klassieke FAP is jaarlijkse opvolging met sigmoidoscopie aanbevolen vanaf de leeftijd van 10 à 12 jaar.

AFAP of MAP: bij mutatiedragers of risicodragers van AFAP of MAP, is opvolging met colonoscopie aanbevolen om het jaar of om de twee jaar, vanaf de leeftijd van 18 jaar.

Deelname van patiënten in het FAPA-register^b wordt aanbevolen en moet aan de betrokken patiënten aangeboden worden.

APC-mutatiedragers moeten gescreend worden op ziektemanifestaties buiten het colon.

^b Familial Adenomatous Polyposis Association



BIJKOMENDE OVERWEGINGEN

Counseling voor erfelijke aandoeningen, mogelijks gevolgd door genetische testen heeft niet enkel implicaties voor de patiënt, maar ook voor zijn/haar familie. Er moet niet enkel rekening gehouden worden met de medische aspecten, maar ook met de voorkeur van de patiënt. De patiënt moet goed en tijdig geïnformeerd worden over alle opties en hun voor- en nadelen.

Tijdens de vergadering van stakeholders werd de noodzaak van pre- en post-test counseling besproken. Het is duidelijk dat ook oncologen een belangrijke rol moeten spelen in het verstrekken van informatie aan de patiënten en eventueel hun verwanten.

Succesvolle implementatie van deze praktijkrichtlijn is ook afhankelijk van de kwaliteit van de immunohistochemische testen die gebruikt worden voor het identificeren van patiënten met het Lynch syndroom.

Deze richtlijn moet gezien worden als een basis om programma's te ontwikkelen voor kwaliteitsverbetering voor alle betrokken zorgverleners. Daartoe horen acties om zorgverleners bewust te maken en hun praktijk te verbeteren, en de ontwikkeling (of herwerking) van sets van kwaliteitsindicatoren voor het proces en het resultaat.

Bijwerken van de praktijkrichtlijn

Er bestaat er vlotte evolutie in de technische mogelijkheden voor het uitvoeren van meerdere genetische testen. Daarom zullen de auteurs de klinische introductie van een breed panel aan genetische testen bij personen met verhoogd risico opvolgen. Bij voldoende bewijs dient deze richtlijn te worden aangepast. In afwachting van de update dienen belangrijke nieuwe bevindingen mee in beschouwing te worden genomen in het medisch beslissingsproces.



■ AANBEVELINGEN^c

Aan de Technisch-Geneskundige Raad

- Voor de identificatie van het Lynch syndroom mogen enkel klinisch gevalideerde testen voor micosatelliet instabiliteit en immunohistochemie gebruikt en terugbetaald worden. Ze mogen enkel uitgevoerd worden in laboratoria die deelnemen aan externe kwaliteitscontroles en die ISO-geaccrediteerd zijn voor deze testen.

Aan het College voor Genetica en het College voor Oncologie

- De implementatie van deze richtlijn moet aangemoedigd worden door het College voor Genetica en het College voor Oncologie, bij voorkeur via een gemeenschappelijke set van (online) hulpmiddelen, bvb via EBMPacticeNet.
- De klinische introductie van een breed panel van genetische testen bij personen met een verhoogd risico dient te worden opgevolgd. Deze richtlijn dient te worden bijgewerkt van zodra er voldoende bewijs is voor routinematig klinische gebruik van deze technologie.

Aan de verenigingen van de verleners van zorg aan deze patiënten

- Deze richtlijn moet verspreid worden via diverse kanalen, zoals websites of voortgezette opleidingen. De verspreiding van deze richtlijn kan verder ondersteund worden door het omzetten van dit materiaal in aantrekkelijke en gebruiksvriendelijke tools op maat van groepen zorgverleners en patiëntenverenigingen.

^c Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.

