Adaptatie van de Duodecim-richtlijn over erectiele disfunctie (impotentie)

Valerie Discart, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Jan Verbakel

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2018 – 2020]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Samenvatting

Adaptatie van de Duodecim-richtlijn over erectiele disfunctie (impotentie)
Valerie Discart
Promotor: Jan Verbakel

Onderwerp
Deze thesis richt zich op de adaptatie van aanbevelingen uit de Duodecimrichtlijn rond enkele klinische vragen over erectiele disfunctie, alsook de implementatie van de geadapteerde aanbevelingen in de praktijk.

Introductie
Erectiele disfunctie is het aanhoudende onvermogen om een peniele erectie te krijgen en te behouden die voldoende is voor bevredigende seksuele activiteit. De Duodecim-richtlijn moet worden getoetst, zowel aan onderliggend wetenschappelijk bewijs, als aan de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

Materiaal en methode
Eerst werden enkele klinische vragen opgesteld, die vervolgens werden opgedeeld in PICO's (klinische voorgrondvragen). De vragen die in deze thesis behandeld werden zijn "Draagt een bloedname bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?", "Draagt een testosteronbepaling bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?", "Draagt een doorverwijzing voor gespecialiseerde testing en evaluatie bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?", "Draagt psychologische ondersteuning bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?", "Draagt levensstijladvies bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?", en "Draagt het gebruik van mechanische hulpmiddelen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?". Vervolgens werd in databanken gezocht naar andere richtlijnen die een antwoord konden bieden op deze vragen. Na selectie op relevantie en kwaliteit met behulp van de AGREE II-tool werd beslist om verder te gaan met de NHG- en AUA-richtlijnen. De aanbevelingen uit de drie richtlijnen werden dan gewaardeerd op samenhang, courantheid en toepasbaarheid. Op basis hiervan werden sommige aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn geadapteerd om meer in overeenstemming te zijn met de huidige kennis over de voor-en nadelen, de kosteneffectiviteit en de toepasbaarheid van sommige aanbevelingen. Hierna werden de geadapteerde richtlijnen getoetst aan de praktijk en geïmplementeerd in de opleidingspraktijk.

Resultaten
De aanbevelingen van vier van de zes PICO's werden geselecteerd voor adaptatie. Na peer review werd beslist nog kleine aanpassingen te doen aan de andere twee aanbevelingen ter verduidelijking. Een peiling naar de huidige klinische praktijk toonde aan dat er grote variatie is in hoe artsen beleid voeren rond erectiele disfunctie, en dat dit deels terug te brengen is op generatieverschillen. Een overzicht van parameters te bepalen bij een bloedafname, alsook de diagnostische en therapeutische opties werden opgemaakt om artsen en patiënten te helpen een geïnformeerde keuze te maken.

Conclusie
De huidige Duodecim-richtlijn verschilt zowel van de twee andere richtlijnen, als van de huidige klinische praktijk bij ondervraagde huisartsen. De huidige klinische praktijk is zowel qua diagnostiek als niet-medicamenteuze behandeling ook sterk variabel bij de verschillende huisartsen, wat wijst op de nood aan duidelijke richtlijnen, alsook aan hulpmiddelen om verschillende diagnostische en therapeuthische opties met patiënten te kunnen bespreken. In deze thesis worden enkele aanpassingen van de richtlijn en hulpmiddelen voor de praktijk voorgesteld die artsen hierbij zouden kunnen helpen.

Samenvatting 1
1. Inleiding 5
1.1. Keuze van het onderwerp 5
1.2. Erectiele disfunctie 5
1.3. Doel van deze thesis 5
1.4. Casus uit de dagelijkse praktijk 6
2. Methoden 7
2.1. De screeningsfase: opstellen van klinische vragen en studie van bestaande richtlijnen 7
2.1.1. Definiëring van de klinische vragen 7
2.1.2. Zoektocht naar relevante richtlijnen 9
2.1.3. Screening van gevonden richtlijnen 9
2.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen 9
2.1.5. Selectie van de Duodecim aanbevelingen voor aanpassing 10
2.1.6. Nazicht door de commissie 10
2.2. De adaptatiefase 10
2.3. De implementatiefase 11
2.3.1. Peer review 11
2.3.2. Formuleren van een praktijkconsensus 11
2.3.3. Dataverwerking 11
3. Resultaten 12
3.1. Fase 1: screeningsfase 12
3.1.1. De literatuurstudie 12
3.1.2. Het resultaat van AGREE II 12
3.1.3. De inhoud van de aanbevelingen uit de verschillende richtlijnen 13
3.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen op samenhang, courantheid en toepasbaarheid 17
3.1.5. Belgische EBM-info 21
3.1.6. Selectie van Duodecim-aanbevelingen voor verdere aanpassing 22
3.2. Fase 2: Adaptatiefase - het opmaken van een eerste versie 22
3.3. Fase 3: Implementatiefase 22
3.3.1. Klinische praktijk en peer review van de aangepaste richtlijnen 22
3.3.2. De praktijkconsensus 31
3.3.3. Finale versie aangepaste richtlijnen 31
4. Discussie 32
5. Conclusie 33
6. Bijlagen 34
7. Referenties 49

1. Inleiding

1.1. Keuze van het onderwerp

Richtlijnen maken steeds meer deel uit van de dagelijkse praktijk van huisartsen: om patiënten beter te kunnen helpen, wordt in deze tijd vaak de huidige stand van de wetenschappelijke kennis geraadpleegd via sites zoals ebpracticenet.be of NHG.org. Hier staat die kennis (indien beschikbaar) meestal verwoord in duidelijke, korte en toepasbare aanbevelingen. De totstandkoming van richtlijnen en het onderliggende bewijs van aanbevelingen staan eerder in de marge, en hier wordt in de dagelijkse praktijk niet al te veel aandacht aan geschonken. Het leek me dan ook erg nuttig en leerzaam om aan een Duodecim-project mee te werken: waar komen die aanbevelingen, waar we ons beleid vaak op baseren, vandaan?

1.2. Erectiele disfunctie

Mijn collega, Frances Christiaens, en ik kozen voor het onderwerp erectiele disfunctie (ED). Erectiele disfunctie kan worden gedefinieerd als het aanhoudende onvermogen om een peniele erectie te krijgen en te behouden die voldoende is voor bevredigende seksuele activiteit. Achter deze eenvoudige definitie schuilt echter een veel breder probleem. Erectiele functie is namelijk erg complex, en vergt een gecoördineerd evenwicht tussen neurologische, vasculaire en lokale componenten. ED kan dan ook een uiting zijn van een hele waaier aan onderliggende aandoeningen: psychisch onevenwicht, cardiovasculaire ziekten, diabetes, prostaatproblemen, bijwerkingen van medicatie, enzovoort. ED zelf kan een significante impact hebben op kwaliteit van leven van patiënten en hun partners. Er is ook toenemende evidentie dat ED een merker kan zijn voor (de ernst van) onderliggende aandoeningen [1]. Het is soms een moeilijk te bespreken probleem, gezien de ervaren schroom bij patiënten en huisartsen. Gezien de impact op de kwaliteit van leven, maar ook het potentieel als voorbode van ernstige cardiovasculaire events, is het echter belangrijk dat de aandoening onder de aandacht blijft.

Wat betreft de prevalentie zijn er geen cijfers voor België. Op de site van NHG wordt melding gemaakt van een vragenlijstonderzoek onder de Nederlandse bevolking waarin 8% van de mannen aangeeft erectieproblemen te hebben [2]. In de Massachusetts Male Aging Study (MMAS) wordt een prevalentie van een zekere graad (minimaal tot volledig) van ED van meer dan 50% vastgesteld bij mannen van 40 tot 70 jaar [3]. In de Cologne-studie was de prevalentie van ED 19.2%, met een sterke stijging met de leeftijd van 2.3% tot 53.4% [4]. Er is echter een groot verschil met het aantal patiënten dat dit meldt bij de huisarts [5]. Redenen hiervoor zijn schaamte bij zowel artsen als patiënten, gebrek aan tijd en kennis bij de artsen, en bij patiënten een gebrek aan vertrouwen in een oplossing of weerstand tegen behandeling, zoals medicatie of gesprekstherapie (beide meestal niet vergoed), of een beperkte lijdensdruk [5].

1.3. Doel van deze thesis

In deze thesis zullen de aanbevelingen die in Duodecim-richtlijn worden gegeven, getoetst worden, zowel aan onderliggend wetenschappelijk bewijs, als aan de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. Eerst worden in andere richtlijnen en literatuur antwoorden gezocht op twee klinische kernvragen (rond diagnose en niet-medicamenteuze behandeling). Daarna worden de aanbevelingen van de Duodecim-richtlijn aangepast en graden van aanbeveling gegeven. Ten slotte worden de aanbevelingen onderworpen aan een peer review, en wordt er in de praktijk een praktijkconsensus geformuleerd rond laboratoriumonderzoek en behandeling.

1.4. Casus uit de dagelijkse praktijk

Een man van 38 jaar komt op consultatie voor een bovenste luchtweginfectie. Hij gebruikt multipele psychofarmaca en heeft last van erectiele disfunctie waarvoor hij intermittent (wanneer hij een relatie heeft) tadalafil gebruikt. Op dit moment vraagt hij opnieuw om een voorschrift. Hij vermeldt dat dit voor hem goed werkt. De oorzaak van zijn erectiele disfunctie lijkt meest waarschijnlijk de psychofarmaca. Bij deze casus kan men zich verschillende vragen stellen in verband met de klinische vragen die in deze thesis onderzocht worden: is een laboratoriumonderzoek hier nuttig? Zou testosteron moeten bepaald worden? Is een diagnostische doorverwijzing nuttig? Zou men deze patiënt levensstijladvies geven, doorsturen voor psychologische ondersteuning, of de mechanische opties bespreken?

2. Methoden

Er werd voor deze thesis gebruik gemaakt van het handboek "Adaptatie Duodecim Richtlijnen", ter beschikking gesteld aan studenten die een Duodecimproject aanvatten (voor een gedetailleerde beschrijving van de methoden, zie handboek [6]). De adaptatieprocedure bestaat uit drie delen: de screening van bestaande richtlijnen, de adaptatiefase en de implementatiefase. In een Excel-document, de matrix, worden de verschillende stappen van de procedure gedetailleerd gedocumenteerd (de matrix is beschikbaar via deze link: https://drive.google.com/open?id=1y2rG57mOLSlu6PnR6qpxIJw9-x0s49bwCRl2Dwg-kiQ). Voor de derde fase werd goedkeuring gegeven door de ethische commissie van de KU Leuven (zie Bijlage A).

2.1. De screeningsfase: opstellen van klinische vragen en studie van bestaande richtlijnen

2.1.1. Definiëring van de klinische vragen

Allereerst werden enkele klinische vragen opgesteld (*stap 1*). Er wordt in het handboek aangeraden de klinische vragen te laten handelen over verschillende aspecten van de richtlijn, en op te stellen aan de hand van PIPOH-elementen. PIPOH staat voor:

- Populatie (***P**opulation*) en karakteristieken van de ziekte of aandoening
- Interventie (***I**ntervention*) of diagnostische test
- Doelgroep (***P**rofessionals*) aan wie de richtlijn gericht is
- Uitkomst (***O**utcomes*) voor de patiënt of publieke gezondheid
- Setting en context (**H**ealthcare setting)

De 4 klinische vragen die door ons werden geselecteerd in samenspraak met de promotor zijn te vinden in Tabel 1. Frances Christiaens behandelt vragen 1 en 2, mijn thesis gaat over vragen 3 en 4.

De aspecten van Duodecim richtlijnen waarop onze klinische vragen inzoomen zijn:

- Risicofactoren/-groepen/Screening - Frances (vraag 1)
- Diagnose - Valerie (vraag 3)
- Behandeling - Frances (vraag 2); Valerie (vraag 4)

Tabel 1: Klinische vragen (vragen 1 en 2 worden behandeld in de thesis van Frances Christiaens, vragen 3 en 4 worden in deze thesis behandeld)

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: **Wat zijn predisponerende factoren die ED bij mannen voorspellen?**		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Mannelijke populatie	Prepuberale mannen, vrouwen
Interventions	Aanwezigheid van risicofactoren (leeftijd, comorbiditeiten,...)	ED in het kader van een reeds gediagnosticeerd ziektebeeld (hypofysetumoren, steroïdendoping, prostaatcarcinoom....)
Professionals	Huisartsen, eerstelijnswerkers	Specialisten
Outcomes	Erectiele disfunctie (gedefinieerd als "persisterend onvermogen om een peniserectie te bereiken en te handhaven die voldoende is voor (bevredigende) seksuele activiteit")	Libidoverlies, vroegtijdige ejaculatie, vaginisme/pijn bij partner, vruchtbaarheidsproblemen,
Healtcare Setting	1ste lijn	2de en 3de lijn

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: **Welke patiëntgebonden factoren voorspellen een positief of een negatief effect van PDE5 inhibitoren?**		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Mannelijke populatie met PDE5I-gebruik	Prepuberale mannen, vrouwen, mannen zonder PDE5I-gebruik
Interventions	Patiëntgebonden factoren (tekens, comorbiditeiten,...)	Verkeerd gebruik PDE5-inhibitoren, kwaliteitsproblemen bij de medicatie (zwarte markt, online verkoop)
Professionals	Huisartsen, eerstelijnswerkers	Specialisten
Outcomes	Negatieve effecten (nevenwerkingen, morbiditeit, mortaliteit); positieve effecten (bevredigend seksleven, gezondheid)	Studies naar doeltreffendheid PDE5 zonder meer
Healtcare Setting	1ste lijn	2de en 3de lijn

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: **Welke technische onderzoeken dragen bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van de ED?**		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Mannelijke populatie met ED	Prepuberale mannen, vrouwen, mannen zonder ED
Interventions	Technische onderzoeken	
Professionals	Huisartsen, eerstelijnswerkers	Specialisten
Outcomes	Fysieke oorzaak van de ED (diabetes, hart- en vaatlijden, testosterontekort,...)	Psychische oorzaak
Healtcare Setting	1ste lijn	2de en 3de lijn

Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: **Welke niet-medicamenteuze adviezen/behandelingen dragen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt met erectiele dysfunctie?**		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	Mannelijke populatie met ED	Prepuberale mannen, vrouwen, mannen zonder ED
Interventions	Niet-medicamenteuze adviezen (levensstijladviezen, psychische ondersteuning, eenvoudige hulpmiddelen,...), behandelingen, dooverwijzingen naar seksuoloog	Medicatie, heelkunde
Professionals	Huisartsen, eerstelijnswerkers	Specialisten
Outcomes	Bevredigend seksleven, gezondheid (psychisch en fysiek)	
Healtcare Setting	1ste lijn	2de en 3de lijn

2.1.2. Zoektocht naar relevante richtlijnen

Een *tweede stap* was het vinden van richtlijnen waarin het antwoord op onze klinische vragen zou te vinden zijn. Er werd een zoektocht naar relevante richtlijnen ondernomen in verschillende nationale en internationale databases, met de zoektermen “erectile dysfunction” en “impotence”. De inclusiecriteria waren ten eerste dat de primaire scope van de richtlijn erectiele disfunctie is, en ten tweede dat de richtlijn minstens gedeeltelijk gericht was op eerstelijnswerkers. Exclusiecriteria die gehanteerd werden waren publicatiedatum ouder dan 5 jaar, en taal andere dan Engels of Nederlands. De geraadpleegde internationale bronnen waren databases van Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Trip Database (zie ook de matrix). De geraadpleegde nationale bronnen waren de van het Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), de Hoge Gezondheidsraad (HGR), Farmaka, het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), het Belgisch Centrum voor Therapeutisch Informatie (BCFI), de Federale Overheidsdienst (FOD) Gezondheidszorg, Cebam Digital Library for Health (cdlh). Op deze manier werd 10 bronnen weerhouden (zie matrix en sectie 3.1).

2.1.3. Screening van gevonden richtlijnen

Voor de *derde stap*, het screenen van de gevonden richtlijnen, werd een lijst gemaakt van de gevonden richtlijnen, met vermelding van de publicerende organisatie, de publicatiedatum, het land van publicatie, en de start- en einddatum van geselecteerde bronnen. De abstracts van de richtlijnen werden gelezen, waarbij er werd ingeschat of de richtlijnen voldeden aan de in- en exclusiecriteria, of ze een antwoord gaven op de klinische vragen en voldeden aan de basis-kwaliteitsvragen van het Agree II instrument [7]. Uiteindelijk werden vier bronnen weerhouden (zie matrix en sectie 3.1). Redenen voor exclusie waren gebrek aan info over gebruikte methoden voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal, te oude publicatiedatum, redundantie (richtlijn gebaseerd op andere richtlijnen zonder eigen basismateriaal).

2.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen

De vier richtlijnen werden twee keer gewaardeerd met behulp van het AGREE II instrument (*stap 4.1* in de matrix): één keer door elke onderzoeker, onafhankelijk van elkaar. AGREE II is een hulpmiddel om de methodologie en transparantie van de richtlijnontwikkeling te beoordelen. AGREE II bevat 23 items, verdeeld over zes domeinen, en een handleiding voor de juiste toepassing. De zes domeinen zijn: “Onderwerp en doel”, “Betrokkenheid van belanghebbenden” “Methodologie”, “Helderheid en presentatie”, “Toepassing”, “Onafhankelijkheid van opstellers”. De 23 items worden beoordeeld en elk domein wordt gescoord, met uiteindelijk een algemeen oordeel en persoonlijke inschatting van de bruikbaarheid van de richtlijn. De scores van de beide onderzoekers werden nadien met elkaar vergeleken. Bij afwijkende scores werden argumenten voor een bepaalde score vergeleken en werden aanpassingen gemaakt bij consensus. Na de AGREE II beoordeling, werden twee richtlijnen weerhouden voor verdere analyse (zie 3.1.2).

Vervolgens werden de klinische vragen waar nodig opgedeeld in PICO’s (zie Tabel 2; voor klinische vragen 1 en 2, zie masterthesis van Frances Christiaens).

De aanbevelingen voor elke PICO werden genoteerd in de matrix. Per aanbeveling werd de onderliggende evidentie onderzocht, en het evidentieniveau en de graad van de aanbeveling nagekeken (*stap 4.2*). Dit werd allemaal genoteerd in de matrix. Deze manier van werken liet toe om de richtlijnen te vergelijken, ook al waren er in de verschillende richtlijnen verschillende methoden om het evidentieniveau en de graad van aanbeveling weer te geven. Elke aanbeveling werd vervolgens gewaardeerd op samenhang, courantheid en toepasbaarheid (*stap 4.3 tot 4.5* in de matrix).

De beoordeling van de samenhang gebeurde door (1) een nazicht van de zoekstrategie, (2) een evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd, en (3) de evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de

evidentie en de geformuleerde aanbeveling. Courantheid betekent dat de richtlijn niet gedateerd is, en alle relevante recente referenties citeert. Per aanbeveling werd gezocht naar recentere informatie om deze, indien relevant, nog te includeren. Ten slotte laatste werden de aanbevelingen ook nog gewaardeerd op toepasbaarheid en dit in de Belgische context: meer concreet werd nagegaan of de verwachtingen en voorkeuren van patiënten in rekening werden gebracht en of deze dezelfde zouden zijn in België, werd gekeken naar de toepasbaarheid in de huisartsenpraktijk (expertise, organisatie, terugbetaling) en eventuele culturele verschillen. Daarna werd per klinische vraag Belgische Evidence-Based Medicine (EBM)-informatie genoteerd (*stap 4.6*).

Tabel 2: Klinische vragen en hun PICO's

Klinische vraag 3: Welke technische onderzoeken dragen bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van de ED? (Welke technische onderzoeken zijn nuttig bij ED?): • PICO 3.1: Draagt een bloedname bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED? • PICO 3.2: Draagt een testosteronbepaling bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED? • PICO 3.3: Draagt een doorverwijzing voor gespecialiseerde testen en evaluatie bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?
Klinische vraag 4: Welke niet-medicamenteuze adviezen dragen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt met erectiele dysfunctie? (Welke niet-medicamenteuze adviezen/behandelingen zijn nuttig bij ED?). • PICO 4.1: Draagt psychologische ondersteuning bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt? • PICO 4.2: Draagt levensstijladvies bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt? • PICO 4.3: Draagt het gebruik van mechanische hulpmiddelen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?

2.1.5. Selectie van de Duodecim aanbevelingen voor aanpassing

In *stap 5* werd voor elke klinische vraag de aanbeveling per richtlijn en hun onderbouwing nagekeken. Zo konden verschillen tussen richtlijnen verantwoord worden. De argumentatie rond een bepaalde aanbeveling, in combinatie met de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext, ondersteunde een keuze voor adaptatie of behoud van de Duodecim aanbeveling. Bij keuze voor adaptatie werd een eigen gesuggereerde aanbeveling per klinische vraag geformuleerd op basis van de eerdere argumentatie.
.

2.1.6. Nazicht door de commissie

Het resultaat van stap 1 tot en met 5 van de screeningsfase (in de matrix met bijlagen) werd doorgestuurd naar de leescommissie van ebpnet.be, die een tussentijdse evaluatie van het proces gaf (*stap 6*) (zie Bijlage B).

2.2. De adaptatiefase

In *stap 7* werden de aanbevelingen geformuleerd door de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit de matrix. Elke aanbeveling, ofwel de oorspronkelijke Duodecim aanbeveling, ofwel de nieuw geformuleerde aanbeveling, kreeg een niveau van bewijskracht en een graad van aanbeveling. Dit gebeurde met de GRADE-methode (“Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations”). Deze bevat 2 onderdelen, ten eerste een beoordeling van bewijskracht die wordt aangeduid met een lettercode (A = hoog; B = matig; C = laag en zeer laag), en ten tweede de graad van aanbeveling in een cijfer (1 = sterke aanbeveling; 2 = zwakke aanbeveling).

2.3. De implementatiefase

2.3.1. Peer review

Een vragenlijst die peilde naar de huidige praktijk rond erectiele disfunctie (zie Bijlage C) werd voorgelegd aan de medestudenten van de twee seminariegroepen van beide onderzoekers, en aan de collega's van de twee opleidingspraktijken. Ook werd de geadapteerde richtlijn voorgelegd met een Likert schaal met 6 punten voor duidelijkheid en toepasbaarheid, en met de mogelijkheid om opmerkingen toe te voegen (zie bijlage D) Na het invullen van beide formulieren, werd ruimte gegeven voor mondelinge discussie. De opmerkingen van de medestudenten en collega's werden genoteerd. De resultaten van de vragenlijst en de gegeven opmerkingen werden gebruikt om de geadapteerde richtlijn te evalueren. Indien relevant werden aanpassingen aan de aanbevelingen gedaan.

2.3.2. Formuleren van een praktijkconsensus

In de laatste stap van de implementatiefase keken we hoe we de richtlijn kunnen toepassen in de eigen opleidingspraktijk. Met behulp van de vragenlijst van de vorige stap (Bijlage C) werd gepeild naar de huidige praktijkvoering. Daarna werd de richtlijn overlopen. Er werd beslist een praktijkconsensus te formuleren rond de laboratoriumtesten, alsook rond de behandeling, zowel medicamenteus als niet-medicamenteus. Zo werd een overzichtje van de aan te vragen laboratoriumtesten gemaakt met redenen voor bepaalde parameters in een documentje dat aan de bibliotheek van CareConnect kon toegevoegd worden. Voor de behandeling werd een overzicht gemaakt dat met de patiënt kan overlopen worden, dus in duidelijke taal, zodat voor de patiënt duidelijker wordt wat de verschillende opties zijn.

2.3.3. Dataverwerking

Statistische verwerking werd uitgevoerd in R versie 3.5.1 [8]. Alvorens te kijken naar statistische verschillen tussen gemiddeldes van de groepen, wordt de normaliteit van de variantie nagegaan met Levene's test. Indien de p-waarde volgens deze test groter is dan het significantieniveau van 0.05 wordt besloten dat er geen aanwijzing is dat de variantie tussen groepen significant verschilt, en wordt er vervolgens gekeken naar significante verschillen tussen de gemiddeldes van de groepen met Student's t-test. Indien Levene's test uitwijst dat de variantie tussen de groepen niet homogeen is, wordt er naar verschillen in gemiddeldes van de groepen gekeken met de niet-parametrische Mann-Whitney U-test.

3. Resultaten

3.1. Fase 1: screeningsfase

3.1.1. De literatuurstudie

De literatuurstudie leverde in eerste instantie tien verschillende bronnen op die mogelijk relevant konden zijn voor de adaptatie. Deze bronnen worden hieronder opgelijst in formaat "Uitgevende instantie: titel richtlijn (datum publicatie of laatste herziening richtlijn)". De vier bronnen die na screening werden weerhouden staan in het vetjes.

1. Folia: Seksuele stoornissen door geneesmiddelen (2001)
2. **American Urology Association: Management of Erectile Dysfunction (2018)**
3. **Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG): Seksuele klachten (2015)**
4. Clinical Knowledge Summaries (CKS): Erectile dysfunction (2017)
5. Canadian Urology Association (CUA): Practice guidelines for erectile dysfunction (2015)
6. **European Association of Urology (EAU): Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation (2017)**
7. **British Society for Sexual Medicine (BSSM): Guidelines on the Management of Erectile Dysfunction in Men (2017)**
8. BMJ: Best Practice Erectile Dysfunction (2018)
9. Dynamed: Erectile dysfunction (update 2018)
10. Belgisch Centrum voor Therapeutisch Informatie: Impotentie

3.1.2. Het resultaat van AGREE II

Na toepassen van het AGREE II instrument door de twee onderzoekers, werden de scores die beide onderzoekers hadden gegeven met elkaar vergeleken. Bij grote verschillen werden argumenten voor bepaalde scores aangehaald en waar nodig werden de scores dan bij consensus aangepast. Na deze evaluatie werd beslist om verder te werken met de richtlijnen van de AUA en NHG, de richtlijnen van de BSSM en EAU werden uitgesloten (zie Tabel 3).

AGREE II score van de AUA-richtlijn
De AUA kreeg een algemene score van 5/7 van mij en 4/7 van Frances Christiaens.

De score voor methodologie was relatief laag, voornamelijk door onduidelijkheden rond zoekstrategie, en het ontbreken van de informatie rond overeenstemming, stemprocedures die tot de finale aanbevelingen hebben geleid. In vergelijking met de andere richtlijnen, scoorde de methodologie echter nog redelijk (zie Tabel 3). Ook de toepasbaarheid scoorde laag door het ontbreken van implementatiemateriaal en kosteninformatie. Dit leek ons echter minder belangrijk gezien het gaat over relatief gemakkelijk te implementeren maatregelen: anamnese, labo, medicatie waarvan de prijs ook per land verschilt.

De goed scorende elementen waren doel, duidelijkheid, en onafhankelijkheid van de opstellers. De redelijke score op methodologie in combinatie met de duidelijkheid heeft ons doen beslissen om met deze richtlijn verder te gaan.

AGREE II score van de NHG-richtlijn
De NHG-richtlijn "Seksuele klachten" bevat meer dan alleen info over erectiele disfunctie; de richtlijn gaat ook over seksuele klachten bij vrouwen, en over vroegtijdige zaadlozing bij mannen. Voor de beoordeling van de richtlijn hebben wij ons enkel gericht op de delen over erectiele disfunctie. De algemene score was 4/7 van mij en 5/7 van mijn collega-HAIO Frances Christiaens.

De score voor methodologie was relatief laag. Voor elke aanbeveling was er een aparte zoekstrategie, aparte resultaten, aparte beschrijving van de beoordeling van het bewijs en van de methode voor het komen tot aanbevelingen, etc. Voor sommige aanbevelingen was de methodologie heel goed, maar voor andere helemaal niet.

De scores op duidelijkheid, betrokkenheid van belanghebbenden en onafhankelijkheid van de opstellers waren de hoogst.

Gezien de methodologie voor sommige aanbevelingen echt goed was, en de algemene score redelijk, werd beslist om ook met deze richtlijn verder te werken.

AGREE II score van de BSSM-richtlijn
De score voor de methodologie van deze richtlijn was ondermaats (gebrek aan in- en exclusiecriteria, geen beschrijving van de kwaliteit van gebruikte evidentie, geen beschrijving van de procedures van de totstandkoming van aanbevelingen, geen beschrijving van externe beoordeling, geen procedure voor herziening van de richtlijn). Daarom werd beslist deze richtlijn niet verder te gebruiken, ook al waren de scores op bijvoorbeeld duidelijkheid en onafhankelijkheid wel goed.

AGREE II score van de EAU-richtlijn
De algemene score van beide onderzoekers voor de EAU-richtlijn was op de rand (allebei 4/7).

De goed scorende elementen waren doel, duidelijkheid en onafhankelijkheid van de opstellers. Echter minder goed scorende elementen waren de methodologie (criteria voor selecteren van bewijs, en evaluatie van het bewijs werden niet beschreven, en ook hier geen beschrijving van de procedures van de totstandkoming van aanbevelingen), en de doelgroep van de richtlijn en betrokkenheid van belanghebbenden (het was een richtlijn voor en door urologen). Daarom werd beslist om niet met deze richtlijn verder te gaan.

Tabel 3: AGREE II-scores (de vetgedrukte richtlijnen werden behouden), de procentuele scores werd berekend als de gemiddelde score gegeven op alle elementen van methodologie en dit voor de gecombineerde scores van zowel Valerie als Frances.

	AUA	**NHG**	BSSM	EAU
Algemene score	**5/7 (Valerie)** **4/7 (Frances)**	**4/7 (Valerie)** **5/7 (Frances)**	**4/7 (Valerie)** **3/7 (Frances)**	**4/7 (Valerie)** **4/7 (Frances)**
Doel	86%	61%	77%	69%
Betrokkenheid relevante groepen	59%	69%	41%	22%
Methodologie	60%	55%	32%	51%
Duidelijkheid	86%	64%	72%	61%
Toepasbaarheid	27%	50%	62%	19%
Onafhankelijkheid	75%	91%	100%	70%

3.1.3. De inhoud van de aanbevelingen uit de verschillende richtlijnen

De aanbevelingen zoals geformuleerd in de richtlijnen staan per PICO genoteerd in Tabel 4 (over technische onderzoeken) en Tabel 5 (over niet-medicamenteuze adviezen).

Diagnostiek
In Tabel 4 zien we dat de Duodecim-richtlijn een redelijk uitgebreide bloedafname aanraadt met complet formule, CRP, nuchtere glucose, leverwaarden, cholesterolwaarden, triglyceriden, TSH, creatinine, PSA, testosteron. Ook de AUA-richtlijn raadt dit aan, met bij hen ook nog creatinine en HbA1C. In de NHG-richtlijn wordt routinematig laboratoriumonderzoek niet aanbevolen.

Over testosteronbepaling is de aanbeveling van de Duodecim-richtlijn in een breder onderzoeksbeleid vervat, waarbij meestal eerst een niet-medicamenteuze aanpak wordt geprobeerd en pas in tweede tijd een bloedafname gebeurt, waarbij dan wel altijd testosteron mee moet worden bepaald. In de AUA-richtlijn wordt apart benadrukt dat bij alle mannen met ED het testosteronniveau moeten bepaald worden. Ook in de NHG-richtlijn wordt nog eens apart op deze vraag ingegaan, maar komt men tot een omgekeerde conclusie: namelijk dat routinematige testosteronbepaling niet zinvol is.

De aanbeveling van de Duodecim-richtlijn over gespecialiseerde testen luidt dat die te overwegen zijn bij jonge patiënten als de oorzaak niet duidelijk is. In de AUA-richtlijn wordt niets over leeftijd gezegd, en is het eigenlijk niet duidelijk bij welke groep mannen dit nodig zou zijn. In de NHG-richtlijn wordt de aanbeveling voor verwijzing eerder in het kader van mogelijke behandeling geformuleerd: verwijzing wordt geadviseerd bij laag testosteron, bij de vraag naar een vacuümpomp, bij standsafwijkingen van de penis, en bij PDE5-resistente erectieproblemen.

Niet-medicamenteuze adviezen

Over psychologische ondersteuning wordt in de Duodecim-richtlijn niet echt een aanbeveling gegeven, maar er staat wel ergens apart in de marge dat groepstherapie erectiele disfunctie zou kunnen verbeteren. De AUA-richtlijn hecht hier meer belang aan en stelt dat bij mannen met ED, een verwijzing naar een deskundige in de geestelijke gezondheid zou moeten overwogen worden om therapietrouw te verbeteren, prestatieangst te verminderen en behandelingen te incorporeren in een seksuele relatie. In de NHG-richtlijn staat dit eerder als tweede optie, als voorlichting en advies nog niet tot een oplossing hebben geleid bij een overwegend psychische oorzaak, maar ook bij patiënten met een overwegend lichamelijke oorzaak.

Levensstijladviezen komen in de drie richtlijnen terug. De Duodecim-richtlijn benadrukt het belang van het vinden van onderliggende oorzaken van erectiele disfunctie: onderliggende ziekten, mogelijke oorzakelijke medicatie moeten beoordeeld worden, diabetes en hypertensie behandeld, alcoholstop en rookstop wordt geadviseerd, waar mogelijk wordt oorzakelijke medicatie veranderd. Ook de AUA-richtlijn hanteert deze adviezen, hoewel minder nadruk wordt gelegd op medicatie, roken en alcohol. De NHG-richtlijn geeft een gelijkaardige aanbeveling, maar benadrukt dat het effect zeer beperkt zou kunnen zijn, en dat dit ook zo moet gecommuniceerd worden aan de patiënten.

Mechanische hulpmiddelen worden in de Duodecim-richtlijn niet vermeld. De AUA-richtlijn vermeld een vacuümpomp als een goede optie, die van in het begin besproken kan worden. In de NHG-richtlijn wordt dit eerder een als alternatieve optie voorgesteld.

Tabel 4: Overzicht van de inhoud van de verschillende richtlijnen per PICO van klinische vraag 3 over technische onderzoeken

Klinische vraag 3: Welke technische onderzoeken dragen bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van de ED?	
	PICO 3.1: Draagt een bloedname bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?
Duodecim	Blood tests are chosen according to the situation: basic blood count with platelet count, CRP, fasting blood glucose, GGT, plasma total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, TSH, creatinine, PSA, testosterone.
AUA	If recent laboratory results are not available: BUN/Creatinine, fasting lipids, fasting glucose, HbA1c, morning testosterone. Thyroid function and PSA may be appropriate for some men with ED.
NHG	Routinematig laboratoriumonderzoek wordt niet aanbevolen. Erectiele disfunctie is een laat symptoom van diabetes mellitus en hypothyreoïdie, routinematig onderzoek van nuchtere glucose en TSH wordt niet aanbevolen.
	PICO 3.2: Draagt een testosteronbepaling bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?
Duodecim	Investigation strategy in general practice 1. Possible underlying diseases and predisposing medications are assessed. Diabetes and hypertension are treated to as a good balance as possible. A recommendation is given to stop smoking and alcohol consumption. Suspicious drugs are changed to others. A new appointment is given, for 2–3 months later. 2. If dysfunction has not improved (or when the patient would like to try the medication immediately, without the follow-up period) the following tests are carried out: serum testosterone or free testosterone in all cases, and serum prolactin, if serum testosterone concentration is decreased and, besides erectile dysfunction, sexual desire is low other above-mentioned blood tests according to suspected aetiology.
AUA	In men with ED, morning serum total testosterone levels should be measured.
NHG	De relatie tussen testosteronspiegel en seksuele klachten is bij oudere mannen onduidelijk en routinematige testosteronbepaling is niet zinvol.
	PICO 3.3: Draagt een doorverwijzing voor gespecialiseerde testing en evaluatie bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?
Duodecim	Investigations at a specialist clinic may come into question in young patients if the cause of the dysfunction is unclear and the symptoms cause significant harm.
AUA	For some men with ED, specialized testing and evaluation may be necessary to guide treatment.
NHG	(aanbevelingen over doorverwijzing gaan niet over diagnostiek) Verwijs naar uroloog: Mannen met een gemiddeld testosteron < 11 nmol/l (evt. naar arts-seksuoloog). Mannen die geen PDE-5-remmers willen of kunnen gebruiken en een vacuümpomp willen proberen. Een standsafwijking van de penis die penetratie lastig of onmogelijk maakt en waarvoor de man een operatie wenst of overweegt. PDE-5-remmer-resistente erectieproblemen met een overwegend lichamelijke oorzaak (vaatlijden, prostaatkankerbehandelingen, diabetische neuropathie), waarbij de man intracaverneuze injecties, intra-urethraal alprostadil of een penisprothese wenst of overweegt. Indien de mogelijkheid er is, heeft het soms de voorkeur te verwijzen naar een samenwerkingsverband (centrum seksuele gezondheid, poli seksuologie, bekkenbodemteam), bestaande uit verschillende specialisten (bijvoorbeeld zowel bekkenfysiotherapeut als seksuoloog, psycholoog)

Tabel 5: Overzicht van de inhoud van de verschillende richtlijnen per PICO van klinische vraag 4 over niet-medicamenteuze interventies

Klinische vraag 4: Welke niet-medicamenteuze adviezen dragen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt met erectiele dysfunctie? (Welke niet-medicamenteuze adviezen/behandelingen zijn nuttig bij ED?).	
	PICO 4.1: Draagt psychologische ondersteuning bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?
Duodecim	Group psychotherapy may improve erectile dysfunction.
AUA	For men being treated for ED, referral to a mental health professional should be considered to promote treatment adherence, reduce performance anxiety, and integrate treatments into a sexual relationship.
NHG	Patiënten met erectiele disfunctie met een overwegend psychische oorzaak bij wie voorlichting en advies niet tot verbetering hebben geleid, kunnen worden verwezen naar een seksuoloog. Ook patiënten met een overwegend lichamelijke oorzaak van de erectiele disfunctie kunnen baat hebben bij verwijzing naar een seksuoloog.
	PICO 4.2: Draagt levensstijladvies bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?
Duodecim	Possible underlying diseases and predisposing medications are assessed. Diabetes and hypertension are treated to as a good balance as possible. A recommendation is given to stop smoking and alcohol consumption. Suspicious drugs are changed to others.
AUA	Clinicians should counsel men with ED who have comorbidities known to negatively affect erectile function that lifestyle modifications, including changes in diet and increased physical activity, improve overall health and may improve erectile function.
NHG	Geef patiënten met erectiele disfunctie leefstijladviezen volgens de standaard CVRM; niet roken, genoeg lichaamsbeweging, goede voeding, streef naar BMI ≤ 25 kg/m2 en matig alcoholgebruik. Het is van belang de patiënt te melden dat deze adviezen kunnen leiden tot enige verbetering van de erectie, maar dat niet aan te geven is óf dit optreedt en in welke mate.
	PICO 4.3: Draagt het gebruik van mechanische hulpmiddelen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?
Duodecim	Niet vermeld
AUA	Men with ED should be informed regarding the treatment option of a vacuum erection device (VED), including discussion of benefits and risks/burdens.
NHG	Bij de behandeling van erectiele disfunctie kunnen niet-medicamenteuze hulpmiddelen worden ingezet, bijvoorbeeld als de patiënt hier de voorkeur aan geeft of als er contra-indicaties bestaan voor PDE-5-remmers. Naast hulpmiddelen die de prikkeling intensiveren (zoals vibrerende hulpmiddelen) zijn er de elastische penisring en de vacuümpomp met elastisch constrictiebandje.

3.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen op samenhang, courantheid en toepasbaarheid

A. Samenhang

Er werden voor geen enkele van de gebruikte richtlijnen *evidence*-tabellen of *summary of findings*-tabellen gevonden. De waardering van samenhang gebeurde dus op basis van de beschikbare gegevens in de bespreking van de grond voor de aanbevelingen. Er werd daarbij extra informatie verkregen na contactname met de auteurs van de AUA-richtlijn. De Duodecim richtlijn werd niet besproken aangezien informatie over de gebruikte evidence in deze richtlijn ontbreekt.

PICO 3.1: Draagt een bloedname bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?

Samenhang van de AUA-richtlijn

De zoekstrategie van de AUA-richtlijn rond deze vraag is niet helemaal duidelijk gezien de gebruikte zoektermen ontbreken ondanks contactname met de auteurs (de gebruikte databases, in- en exclusiecriteria en beoordeling van het bewijsmateriaal werd wel in het algemeen beschreven in de inleiding).

Er lijkt consistentie te zijn tussen de beschreven evidentie en de manier waarop de auteurs dit hebben geïnterpreteerd. Hoewel er geen *summary of findings*, noch een *basis of recommendation* is, worden in het hoofdstuk over epidemiologie (pagina 7-8) de studies over risicofactoren beschreven die de basis vormen voor de aanbeveling om onderliggende aandoeningen op te sporen. 35% van mannen met hypertensie zouden een zekere graad van ED hebben, concluderen de auteurs op basis van enkele studies, voornamelijk de prevalentie-studies van Selvin et al. [9], van Seftel et al. [10], en de MALES-studie uit 2004 [11]. Verhoogde niveaus van totale cholesterol en LDL cholesterol zijn significant gecorreleerd met matige tot ernstige ED volgens de studie van Seftel et al. [10] met 272 325 patiënten. In enkele crosssectionele studies varieert de prevalentie van ED bij patiënten met diabetes mellitus afhankelijk van de ernst en duur van de diabetes van 20 tot 85%, en omgekeerd heeft 20% van de mannen met ED ook diabetes [9], [12], [13]. De Massachusetts Male aging study rapporteerde een verhoging van het risico op diabetes met factor 3 bij mannen met ED [3].

Er is geen bespreking van de link tussen het bewijs en de aanbeveling: geen bespreking van de primaire eindpunten van geselecteerde studies, noch de heterogeniteit van de studies, en zelfs niet echt een samenvatting van de studies. Er wordt beargumenteerd dat hoewel diagnostische studies waarschijnlijk geen invloed zullen hebben op het beleid van de ED, ze toch een belangrijke component van de evaluatie zijn omdat ze onderliggende ziekten kunnen onthullen die behandeling vereisen.

Samenhang van de NHG-richtlijn

De zoekstrategie voor deze aanbeveling werd niet teruggevonden (noch in het document “Zoekstrategie”, noch in noot 29). Noot 29 vermeldt de NHG-standaarden "Diabetes mellitus type 2" en "Schildklieraandoening", en Leusink 2012 [14] als bron (deze laatste referentie gaat over vroegtijdige zaadlozing). De evidentie in de NHG-standaard "Diabetes mellitus type 2" rond ED was een crosssectioneel Nederlands onderzoek [15], een Canadees cross-sectioneel onderzoek [16], en enkele andere studies waarvan de opzet of betrouwbaarheid niet wordt besproken [17], maar waarvan één een Cochrane review is over de efficiëntie van PDE5-inhibitoren bij mannen met diabetes [18].

PICO 3.2: Draagt een testosteronbepaling bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?

Samenhang van de AUA-richtlijn

De gedetailleerde zoekstrategie werd bekomen na contactname met de auteurs en is consistent met de klinische vraag.

Er is consistentie tussen de evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten, maar er zijn beperkingen. Er wordt verwezen naar de AUA-richtlijn over testosteron, en naar enkele crosssectionele studies rond variatie van testosteron (diurne variatie, variatie bij acute of chronische ziekten, of door medicatie). Er wordt vermeld dat de studies meestal observationeel zijn en vaak testosteronwaarden

niet als primaire uitkomst hadden. Er was verder geen uitleg over kwaliteit, consistentie tussen bevindingen etc. In de AUA-richtlijn over testosteron [19] wordt de link tussen testosteronniveaus en ED meer gedetailleerd besproken: er lijkt een link tussen ED en laag testosteron te zijn, echter de studies zijn niet consistent en er zijn verstorende variabelen (bijvoorbeeld leeftijd, body mass index, comorbiditeiten, depressie) waardoor een causaal verband niet kan bewezen worden.

Er geen duidelijke link tussen de samenvatting van de evidentie en de formulering van de aanbeveling.

Samenhang van de NHG-richtlijn

De zoekstrategie is consistent met de klinische vraag (zie noot 30). Er is consistentie tussen de evidentie en de manier waarop de auteurs deze samenvatten. Een studie toonde verband tussen goede gezondheid, leeftijd en testosteron. 2 cross-sectionele onderzoeken toonden geen relatie tussen testosteron en seksuele symptomen. Een ander onderzoek toonde een omgekeerd verband tussen seksuele activiteit en testosteron (maar gevolg en oorzaak kunnen niet onderscheiden worden). Verder werd een meta-analyse over het verband met diabetes en een prospectief cohortonderzoek over de invloed van buikomtrek besproken. De conclusies van de verschillende onderzoeken varieerden van geen verband (tussen seksuele klachten en testosteron) tot een zwak verband. De conclusie van de auteurs was dat er geen duidelijk verband was tussen testosteronspiegel en seksuele klachten.

Op basis hiervan concluderen de auteurs van de richtlijn dat routinematige bepaling van de testosteronspiegel niet aangewezen is, gezien volgens hun evidentie er geen duidelijk verband is tussen seksuele klachten en testosteron.

<u>PICO 3.3: Draagt een doorverwijzing voor gespecialiseerde testen en evaluatie bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?</u>

Samenhang van de AUA-richtlijn

De aanbeveling hier gaat over expert opinion, wat inhoudt dat er weinig tot geen bewijs is. Net als voor PICO 3.1 ontbraken de gebruikte zoektermen ondanks contactname met de auteurs (de gebruikte databases, in- en exclusiecriteria en beoordeling van het bewijsmateriaal werd wel in het algemeen beschreven in de inleiding). Er is geen samenvatting van de evidentie: de types patiënten bij wie gespecialiseerde testen nodig zou kunnen zijn worden opgelijst zonder referentie. Daarna worden de verschillende mogelijke gespecialiseerde testen opgesomd en uitgelegd zonder bespreking van de gerefereerde artikels.

Samenhang van de NHG-richtlijn

In de NHG-richtlijn wordt geen aanbeveling geformuleerd rond deze vraag.

<u>PICO 4.1: Draagt psychologische ondersteuning bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?</u>

Samenhang van de AUA-richtlijn

De gedetailleerde zoekstrategie werd bekomen na contactname met de auteurs, maar er werd echter geen melding gemaakt van specifieke zoektermen.

Er is consistentie tussen de evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten. De evidentie wordt beschreven: het gaat om (1) vier gerandomiseerde studies die medicatie/vacuumpomp/IC-injectie alleen, psychische interventie alleen, of de combinatie vergelijken (wel met heel uiteenlopende onderzochte populaties). Ook (2) wordt een meta-analyse beschreven die een groep “psychotherapie” vergelijkt met een wachtlijst-controle. Verder (3) worden studies beschreven van mannen na prostatectomie die in voordeel van psychotherapie concludeerden. Er wordt geconcludeerd dat er een consistentie is in de evidentie dat psychologische interventie nuttig is, maar dat er tekort is aan evidentie van goede kwaliteit voor specifieke psychologische interventies voor specifieke types patiënten. Het risico op bias werd geschat op laag tot matig vanwege tekort aan informatie over randomisatie en allocatie. De link met de aanbeveling was ook goed: de methode voor toekenning van bewijskracht werd besproken en correct toegepast, de inclusie- en exclusiecriteria van de gebruikte studies komt overeen met die van de richtlijn. De kosten en baten werden echter niet besproken.

Samenhang van de NHG-richtlijn

De zoekstrategie is consistent met de klinische vraag (zie noot 54). Er is ook consistentie tussen de evidentie en hoe de auteurs deze samenvatten: ze beschrijven de conclusies van drie meta-analyses. De inclusie- en exclusiecriteria van de gebruikte studies kwamen overeen, en de kosten en baten werden besproken.

PICO 4.2: Draagt levensstijladvies bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?

Samenhang van de AUA-richtlijn

De gedetailleerde zoekstrategie werd bekomen na contactname met de auteurs, maar er werd ook voor deze aanbeveling geen melding gemaakt van specifieke zoektermen. De beschreven studies zijn gerandomiseerde studies, sommige met mannen met metabole condities, sommige met cardiovasculaire condities, met verschillende interventies (dieet, oefentherapie, gewichtsverlies), en concludeerden allemaal een positieve impact op de ED (meestal gebaseerd op de IIEF-EF score) en op de gezondheid had (bij sommige studies een groter effect dan andere). Er wordt geconcludeerd dat het algemeen leek dat de verbeteringen in algemene gezondheid leidden tot verbetering van erectiele functie, maar dat er een tekort was aan evidentie van goede kwaliteit om een specifieke interventie aan te raden voor een specifieke soort patiënt. De meeste studies waren gerandomiseerde trials, maar er waren grote verschillen in inclusiecriteria, interventies, en uitkomstmaten, met verschillen in risico op bias. De link met de aanbeveling was ook goed: de methode voor toekenning van bewijskracht werd besproken en correct toegepast, de inclusie- en exclusiecriteria van de gebruikte studies komt overeen met die van de richtlijn. De kosten en baten werden echter niet besproken.

Samenhang van de NHG-richtlijn

De zoekstrategie is consistent met de klinische vraag (zie noot 52). Er is ook consistentie tussen de evidentie en hoe de auteurs deze samenvatten: ze beschrijven de conclusies van een meta-analyse, een RCT en een cohort-prospectief onderzoek. De systematische review en meta-analyse van Gupta et al. [20] concludeerde tot een verbetering van erectiefunctie door levensstijlinterventies, wat werd overgenomen door NHG (matige kwaliteit van bewijs). In de prospectieve studie van Pourmand [21] werd een variatie in uitkomst geobserveerd na stoppen met roken. De gerandomiseerde studie van Chan [22] toonde een verbetering van de erectiefunctie na rookstop, maar niet hoe groot de verbetering was en of de rookstop geobjectiveerd was. De conclusie was dat er onzekerheid was rond het effect van stoppen met roken op de erectiefunctie wegens lage kwaliteit van bewijs. De methode voor toekenning van bewijskracht werd besproken, de inclusie- en exclusiecriteria van de gebruikte studies kwamen overeen, en de kosten en baten werden besproken.

PICO 4.3: Draagt het gebruik van mechanische hulpmiddelen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?

Samenhang van de AUA-richtlijn

De zoekstrategie werd bekomen na contact met auteurs en is zeer gedetailleerd beschreven. Het gaat om een groot aantal studies, echter met veel beperkingen: sommige dateren van voor de tijd van gestandaardiseerde vragenlijsten, of zelfs voor de tijd van orale PDE5I-medicatie, het gaat vaak om observationele studies, met veel verschillende doelpopulaties. De conclusies van de studies zijn consistent dat de VED meestal bijdroegen tot seksuele functie en tevredenheid. De conclusie van de auteurs van de richtlijn is dat hoewel het relatief grote aantal studies meestal in het voordeel van de VEDs concludeerden, er grote beperkingen zijn aan de studies zelf: meer dan 90% van de studies is observationeel, inclusiecriteria variëren, er is vaak geen info over comorbiditeiten of de ernst van de ED, de meeste studies zijn ouder dan IIEF-vragenlijsten of dateren zelfs van voor de intrede van PDE5I. De ernst van ongewenste bijwerkingen wordt niet altijd gespecificeerd. Het zijn vaak kleine populaties, en de studies die wel met een grote populatie werkten, zijn twee post-marketing enquêtes.

Over andere mechanische hulpmiddelen wordt niet gesproken.

Samenhang van de NHG-richtlijn

De zoektstrategie staat beschreven in het document “zoekstrategie”, in noot 53 worden de gebruikte referenties geciteerd. Er wordt verwezen naar 2 richtlijnen (van de Nederlandse Vereniging voor Urologie en de UK management guideline) die waarschijnlijk echter al verouderd zijn (ze dateren van 2001 en 2000).

B. Courantheid

De periode waarin naar literatuur werd gezocht was bij de AUA-richtlijn van 1965 tot en met 2017. Voor de NHG was dat 2001 tot en met 2015.

PICO 3.1: Draagt een bloedname bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?
Er worden voor deze PICO in de AUA-richtlijn zes crosssectionele studies, één longitudinale studie, één retrospectieve studie, één expert opinion, een consensus statement en een beschrijvende review geciteerd. In de NHG-richtlijn worden zes crosssectionele studies, één longitudinale studie, één retrospectieve studie, één expert opinion, en een beschrijvende review geciteerd. De gebruikte studies verschillen tussen beide richtlijnen.

Studies die in geen van beide richtlijnen werden teruggevonden, maar wel na eigen opzoekwerk, zijn:

- Een meta-analyse van Vlachopoulos et al. van 2013 [23]: deze meta-analyse includeerde 14 longitudinale studies: de conclusie was dat ED geassocieerd is met verhoogd risico op cardiovasculaire events, met een hoger relatief risico bij jongere populatie.
- Een meta-analyse van Fan et al. van 2018 [24]: deze paper includeerde 7 prospectieve studies: vooral ernstige ED bleek geassocieerd met een hoger algemeen sterfterisico (niet significant bij milde ED).
- Een systematische review van Osondu et al. van 2018 [25]: deze review beschreef de associatie tussen ED en carotide intima media dikte, endotheliale dysfunctie (aanwezig in studies onafhankelijk van ouderdom, studiekwaliteit, publicatiedatum). De resultaten waren niet conclusief voor associatie met coronaire calcificatie. Algemeen was het besluit wel dat agressieve cardiovasculaire risico-assessment nodig is bij personen met ED.
- Een meta-analyse van Kouidrat et al. van 2017 [26]: de auteurs beschreven dat erectiele disfunctie heel veel voorkomend is bij diabetespatiënten (meer dan de helft van de mannen, met OR 3,62 in vergelijking met controlegroep).
- Een systematische review van Raheem et al. van 2017 [27]: voordeel van evaluatie en management van cardiovasculair risico in jonge mannen met matige tot ernstige ED.

De conclusie van al deze studies was gelijkaardig: ED is een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen, en cardiovasculaire screening is nodig bij ED. Hieruit kan men onrechtstreeks het nut van bloedwaarden van cholesterol en suiker afleiden als deze niet recent bepaald zouden zijn.

PICO 3.2: Draagt een testosteronbepaling bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?
In de AUA-richtlijn wordt verwezen naar de AUA "Testosterone Deficiency Guideline" als belangrijkste bron (die zelf verwijst naar 29 studies, waaronder de EMAS en MMAS) [19], en naar enkele crosssectionele en observationele studies voor de onderbouwing van de cut-off waarde van testosteron en de nood aan herhaalde metingen. In de NHG-richtlijn worden één observationele, vijf crosssectionele, één cohortonderzoek, één beschrijvende review geciteerd. Ook voor deze PICO verschillen de geciteerde onderzoeken tussen beide richtlijnen.

Studies die in geen van beide richtlijnen werden teruggevonden, maar wel na eigen opzoekwerk, zijn:

- Dean et al. (2015) [28]: De studie van Dean et al. (2015) is bij verder nazicht niet helemaal relevant omdat het gaat over mannen met verschillende symptomen van hypogonadisme (bijvoorbeeld verminderd libido, depressie, verminderde kracht).
- Isidori et al. (2014) [29]: De studie van Isidori et al. (2014) bevat een algoritme waarin wordt aangeraden om testosteron te bepalen bij ED, zeker in aanwezigheid van andere tekenen van hypogonadisme, en bij jonge leeftijd.

- Algeffari et al. (2018) [30]: Algeffari et al. (2018) bespreken testosteron-therapie bij diabetespatiënten: gezien het tekort aan gegevens over lange termijneffecten, besluiten zij dat dit een optie kan zijn, maar pas als alternatieven (PDE5-inhibitoren bijvoorbeeld) niet behulpzaam zijn gebleken.

Algemeen lijkt het dus zo dat testosteronbepaling in de eerste lijn niet nuttig is. Het kan nuttig zijn in specifieke gevallen (bij jonge leeftijd, wanneer testosteronsubstitutie zou overwogen worden omdat andere alternatieven niet bruikbaar zijn, bij tekenen van hypogonadisme), maar dan lijkt een doorverwijzing op zijn plaats.

PICO 3.3: Draagt een doorverwijzing voor gespecialiseerde testen en evaluatie bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?
In de AUA-richtlijn beschrijft men vooral de procedures van de gespecialiseerde testen, terwijl we in de richtlijn voor de eerste lijn vooral willen weten wie moet doorverwezen worden voor deze testen. In de NHG-richtlijn is geen sprake van gespecialiseerde testen. Eigen opzoekwerk kon evenmin relevante artikels opleveren.

PICO 4.1: Draagt psychologische ondersteuning bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?
In de AUA-richtlijn worden negen RCT's en één meta-analyse geciteerd; in de NHG richtlijn 3 meta-analyses (waarvan één dezelfde als in de AUA). Er zijn twee meta-analyses die wel in de NHG gebruikt worden, maar niet in de AUA (de onderzoeken van Berner [31] en Frühauf [32]); de conclusie is echter dezelfde (zie hoger in sectie B).

Een bijkomende meta-analyse en beschrijvende review die gevonden werd na eigen opzoekwerk [33] kwam eveneens tot de conclusie dat psychologische ondersteuning nuttig kan zijn, zowel bij ED met een fysieke als psychische oorzaak.

PICO 4.2: Draagt levensstijladvies bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?
In de AUA-richtlijn worden twaalf RCTs geciteerd, en de Princeton III Consensus Recommendations; in de NHG-richtlijn één meta-analyse, één RCT en één prospectief onderzoek. Eigen opzoekwerk leverde geen extra relevante extra referenties op.

PICO 4.3: Draagt het gebruik van mechanische hulpmiddelen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?
De geciteerde onderzoeken in de AUA-richtlijn zijn 51 studies waarvan de meeste voor 2000, de meeste observationeel en van lage kwaliteit. De NHG-richtlijn verwijst naar twee verouderde richtlijnen (zie hoger in sectie A).

Een studie die niet teruggevonden werd in de richtlijnen, maar mogelijk wel relevant is, is de review van Yuan et al. [34], die enkele gerandomiseerde studies bespreekt, en uiteindelijk tot dezelfde conclusie komt: er zijn weinig nadelen en enkele voordelen verbonden aan het gebruik van VEDs, voornamelijk wanneer PDE5-I niet werken, te duur zijn of gecontra-indiceerd zijn.

C. Toepasbaarheid

Alle aanbevelingen zijn gemakkelijk toepasbaar en implementeerbaar in de Belgische zorgcontext: de doelgroep is gelijkaardig, de verwachtingen en voorkeuren zouden meest waarschijnlijk overeenkomen tussen de Amerikaanse, Nederlandse en Belgische populaties, seksuologen en psychologen zijn waarschijnlijk overal redelijk laagdrempelig.

3.1.5. Belgische EBM-info

Deze was enkel beschikbaar in BCFI. Er was enkel info rond PICO 4.1 (over psychologische ondersteuning) en PICO 4.2 (over levensstijladvies).

- PICO 4.1: In geval van erectiestoornissen van voornamelijk psychogene oorsprong hebben uitleg en counseling en zo nodig doorverwijzing de voorkeur; medicatie is alleen aangewezen als kortdurende ondersteuning.
- PICO 4.2: Rookstop, gewichtsverlies bij obesitas, beperking van het alcoholgebruik en lichaamsbeweging hebben een positief effect op erectiestoornissen.

3.1.6. Selectie van Duodecim-aanbevelingen voor verdere aanpassing

Na evaluatie van de aanbevelingen en hun onderbouwing, is beslist dat sommige Duodecim-aanbevelingen aanpassingen vereisen (voor een oplijsting van de oorspronkelijke en geadapteerde aanbevelingen zie Bijlage E), met name de aanbevelingen over de bloedafname (PICO 3.1), over testosteronbepaling (PICO 3.2), over psychologische ondersteuning (PICO 4.1) en over mechanische hulpmiddelen (PICO 4.3). De redenen voor de beslissing worden hier per onderwerp besproken, met korte motivatie voor de nieuwe formulering.

Wat betreft de aanbeveling over de bloedname, leek een aanpassing nodig gezien de Duodecim-richtlijn raadt veel testen aanraadt, die niet allemaal nuttig lijken voor de eerste lijn. Opmerkelijk is dat de NHG-richtlijn (in tegenstelling tot de AUA- en Duodecim-richtlijnen, en verschillende andere meta-analyses en systematische reviews) geen bloedafname aanraadt. De evidentie voor of tegen een bloedname is in elk geval laag, maar de voordelen van een beperkte bloedanalyse lijken toch groter dan de kost.

Over testosteronbepaling lijkt in de literatuur geen consensus te bestaan. Er is grote onduidelijkheid over de rol van testosteron bij ED, zowel wat betreft het causaal verband als het nut van testosteronsubstitutie bij lage testosteronwaarden. Dit verklaart de grote verschillen tussen de verschillende richtlijnen. De evidentie is in elk geval laag, maar de voordelen van testosteronbepaling zouden in geselecteerde casussen toch groter kunnen zijn dan de kost. Bij lage testosteronwaarden lijkt het in onze setting eerder nuttig om door te verwijzen, gezien de beperkte ervaring met hormoonbepalingen in eerste lijn.

Psychische ondersteuning bij ED wordt algemeen beschouwd als een nuttige interventie. In de Duodecim-richtlijn wordt opmerkelijk genoeg alleen groepstherapie vermeld. Individuele psychotherapie lijkt mogelijk nuttig voor verschillende redenen: om de erectiele functie op zich te verbeteren, maar ook om therapietrouw te verbeteren, het verminderen van faalangst, de integratie van behandeling in een seksuele relatie. Het kan overwogen worden voor ED met een psychische oorzaak, maar ook bij mannen met fysieke oorzaak van ED.

Mechanische hulpmiddelen, ten slotte, worden niet vermeld in de Duodecim-richtlijn, maar zouden een plaats mogen krijgen bij de behandeling van ED in eerste lijn, aangezien er weinig contra-indicaties lijken te zijn, weinig nevenwerkingen, en het relatief gemakkelijk toe te passen zou zijn.

3.2. Fase 2: Adaptatiefase - het opmaken van een eerste versie

In de matrix (tabblad stap 7) en Bijlage E zijn per PICO de aanbevelingen genoteerd: voor de vragen over de bloedafname (PICO 3.1), over testosteronbepaling (PICO 3.2), over psychologische ondersteuning (PICO 4.1) en over mechanische hulpmiddelen (PICO 4.3) werden nieuwe aanbevelingen geformuleerd, voor PICO 3.3 over diagnostische doorverwijzing en 4.2 over levensstijladvies werden de oorspronkelijke aanbevelingen behouden.

3.3. Fase 3: Implementatiefase

3.3.1. Klinische praktijk en peer review van de aangepaste richtlijnen

De huidige klinische praktijk werd bevraagd bij medestudenten van de twee seminariegroepen van beide onderzoekers, en aan de collega's van de twee opleidingspraktijken (zie Bijlage C, relevante

vragen 7, 8, 9, 10, 13, 14 en 15). De praktische haalbaarheid en de duidelijkheid van de aangepaste richtlijn werd bevraagd met behulp van een 6-punt Likert-schaal met de mogelijkheid om opmerkingen toe te voegen (zie Bijlage D). Er werd ook een mondelinge discussie gehouden na het invullen van de vragenlijsten. De vragenlijst over de huidige klinische praktijk werd eveneens verstuurd naar de wachtkringen van beide onderzoekers. Per PICO worden hieronder de huidige praktijk, de evaluatie van de aangepaste richtlijn en de opmerkingen van respondenten besproken.

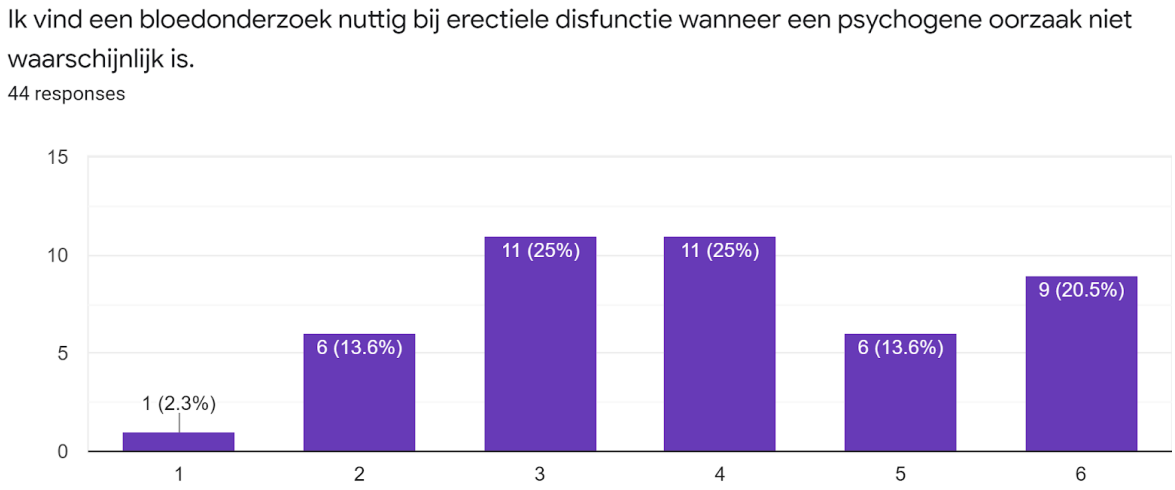
Profiel respondenten "huidige klinische praktijk"

Door het versturen van de vragenlijst naar de wachtkringen, is een breder profiel van respondenten bekomen: zo is slechts 44,4% van de respondenten HAIO (21 respondenten), en hebben 24 huisartsen (53,3%) de vragenlijst ingevuld. Van de huisartsen hebben de meesten (11 respondenten) meer dan twintig jaar ervaring, 3 tussen de tien en de twintig jaar ervaring, en nog eens 2 meer dan vijf jaar ervaring. De meeste respondenten (37, 82,2%) werken in een groepspraktijk. Meer dan de helft van de respondenten (55,6%) is vrouw.

Klinische vraag 3, PICO 3.1: Draagt een bloedname bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?

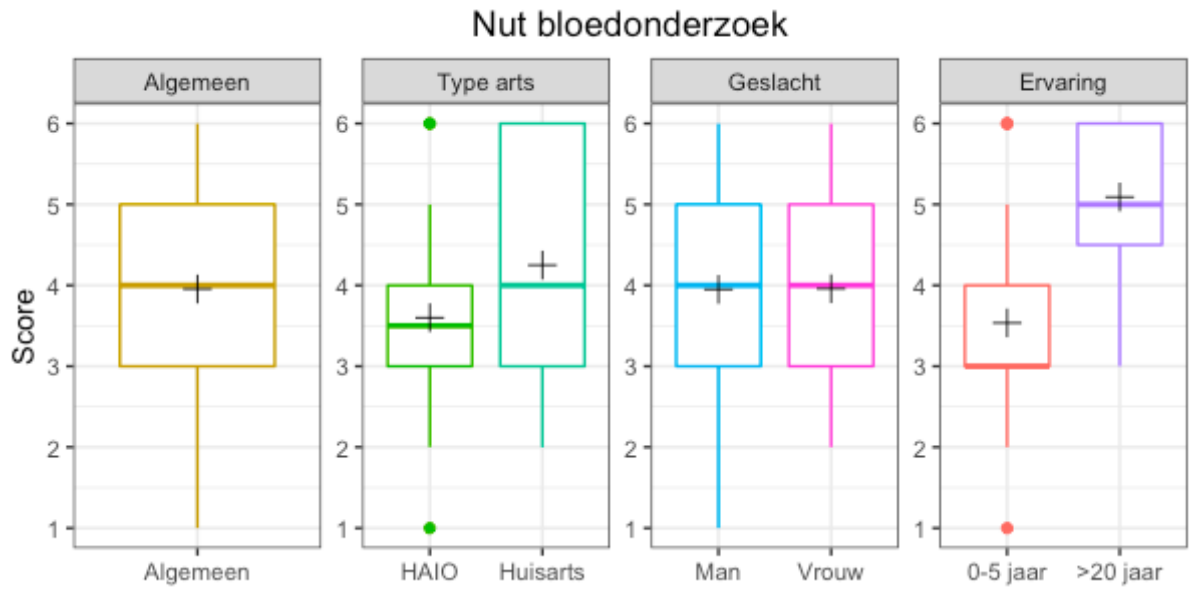
A. Huidige praktijk:

Voor deze PICO zijn twee zaken bevraagd: het nut van een bloedonderzoek bij ED en welke bloedwaarden men zou bepalen bij ED. De antwoorden op de eerste vraag zijn zeer variabel (zie Figuur 1): één arts vindt een bloedonderzoek nooit nuttig bij ED, maar iets meer dan de helft (26 respondenten) vindt het soms tot altijd nuttig.



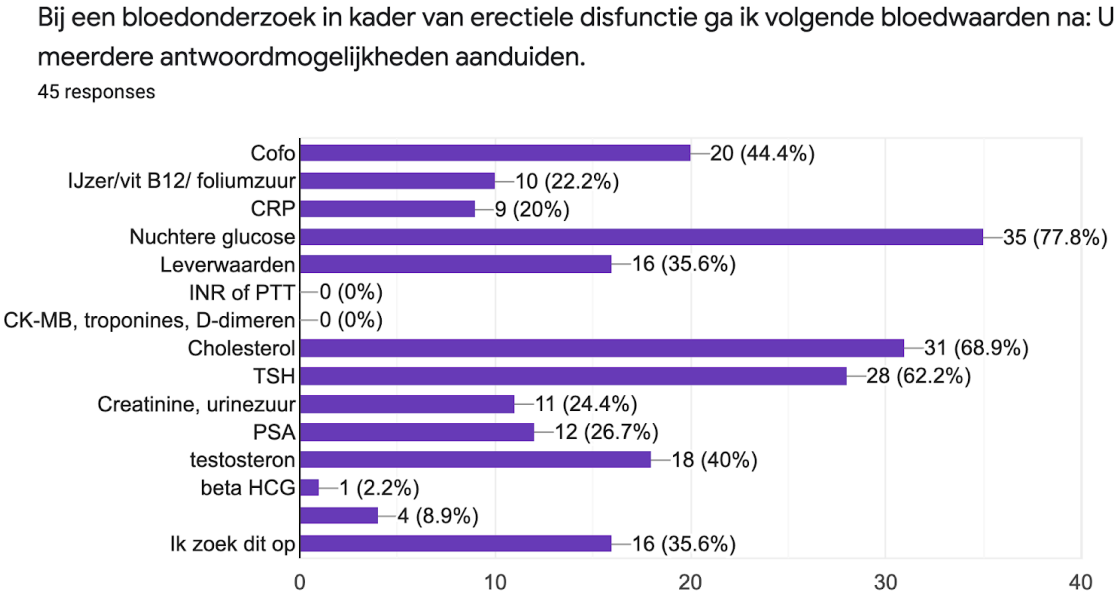
Figuur 1: Bevraging nut van bloedonderzoek bij ED met 1 = nooit nuttig; 6 = altijd nuttig.

Het is moeilijk om conclusies te trekken uit de vergelijking van verschillende subgroepen, gezien het relatief lage aantal respondenten en de grote variatie in antwoorden. Wat betreft de inschatting van het nut van een bloedname bij de verschillende subgroepen van artsen, zijn geen significante verschillen gevonden tussen HAIO's en huisartsen, noch tussen mannen en vrouwen, maar wel tussen de artsen met minder dan vijf jaar ervaring en meer dan twintig jaar ervaring, waarbij de oudere beroepsgroep meer nut ziet van een bloedname ($p<0,001$) (zie Figuur 2). Ook valt op dat bij de jongere groep de scores meer variaties vertonen.



Figuur 2: Boxplotvoorstelling van de gemiddelde (plus-teken) en mediane (volle lijn) score van de Likert-schaal over het nut van een bloedonderzoek bij ED. Opmerking: de groep tussen vijf en twintig jaar ervaring is niet beoordeeld omdat hier te weinig datapunten van zijn.

Er is ook een grote variatie van de parameters die artsen (zie Figuur 3). Meer dan driekwart van de artsen zou een nuchtere glucose bepalen, de meesten van deze artsen zouden ook cholesterol en TSH bepalen. Alle andere waarden zouden door minder dan de helft van de artsen bepaald worden. Slechts 35 % van de artsen zou het opzoeken. Vier artsen zouden geen bloedafname doen (dit is minder dan het aantal artsen dat bij de vorige vraag een bloedafname als eerder niet nuttig beschouwden).



Figuur 3: Parameters die artsen zouden bepalen bij ED.

B. <u>Evaluatie aangepaste richtlijn:</u>

De meerderheid van de respondenten vond de eerste versie van de aangepaste aanbeveling duidelijk en toepasbaar. Er waren enkele opmerkingen die onze aandacht verdienen:

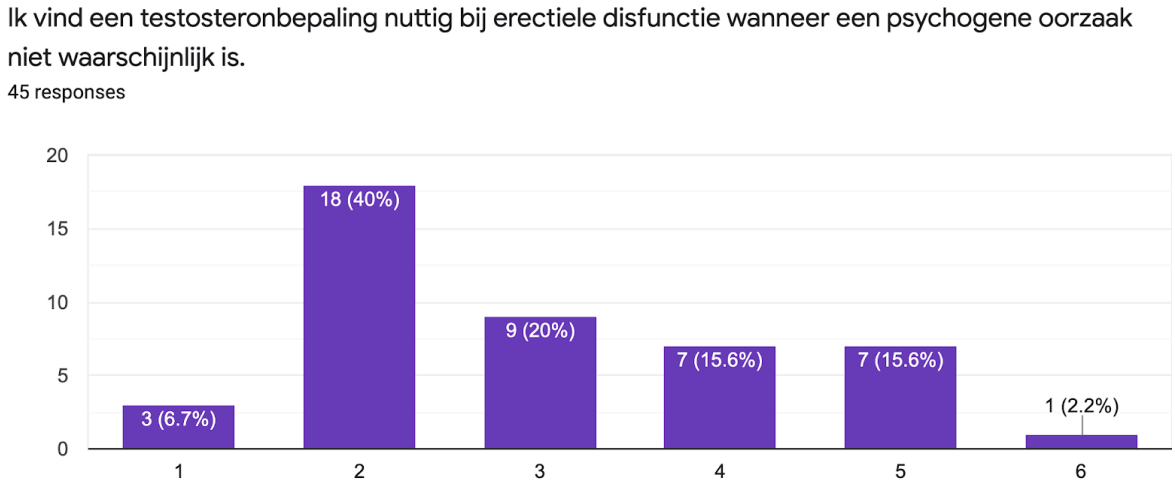
i. De belangrijkste opmerking is dat moet verduidelijkt worden wanneer een bloedafname precies nuttig is, en wanneer welke tests moeten aangevraagd worden. De aanbeveling werd dan ook geherformuleerd om dit te verduidelijken.

ii. Verder werd gevraagd of de leeftijd belangrijk is bij het beslissen tot een bloedafname. Het lijkt zo dat bij een hogere leeftijd meer gedacht zou kunnen worden aan een cardiovasculaire oorzaak (uiteraard afhankelijk van de context en het verhaal), waarvoor een bloedafname nuttig zou zijn, en bij een jongere leeftijd eerder aan een structurele of genetische afwijking, waarvoor een doorverwijzing nuttig zou zijn.
iii. Nog een vraag is of het ook nodig is bij een psychogene oorzaak: dit lijkt eerder niet het geval, tenzij het profiel van de patiënt een cardiovasculair risico of andere aandoening doet vermoeden.
iv. Verder werd gevraagd of de bloedafname moet herhaald worden: dit lijkt afhankelijk van de specifieke situatie (het cardiovasculair risicoprofiel bijvoorbeeld).

<u>Klinische vraag 3, PICO 3.2: Draagt een testosteronbepaling bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?</u>

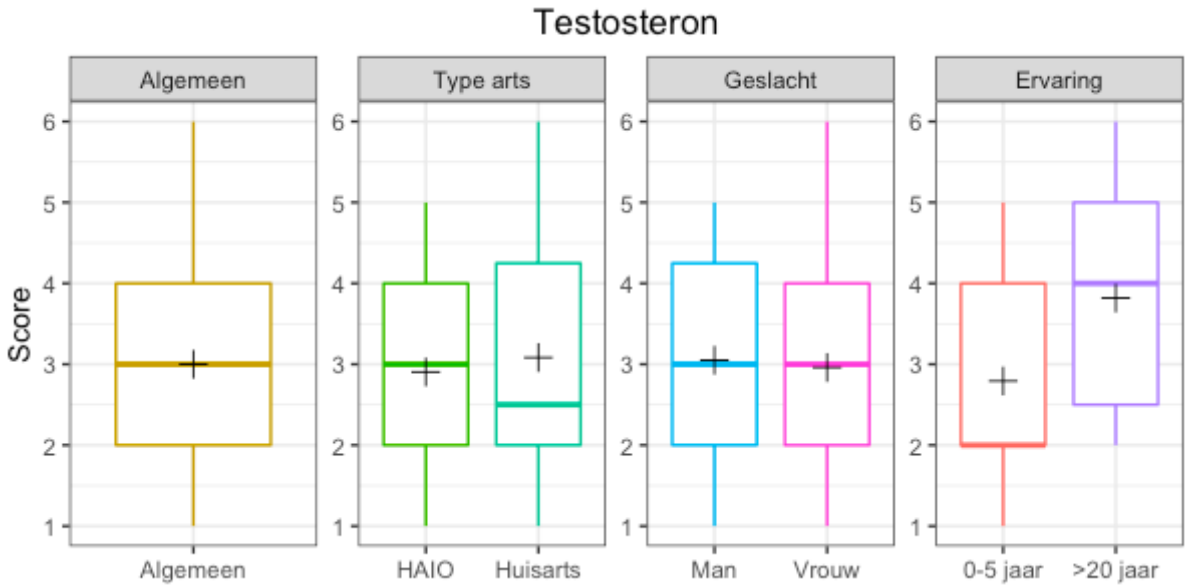
A. Huidige praktijk:

Deze vraag sluit aan bij de vorige vraag over de parameters die zouden bepaald worden. Boven werd al duidelijk dat 40 % (18 artsen) een testosteronbepaling zou doen. Bij de vraag naar de inschatting van het nut zijn er nochtans maar 15 van de 45 artsen die het als (eerder) nuttig beschouwen, waaronder maar 1 arts als altijd nuttig (zie Figuur 4).



Figuur 4: Bevraging nut van testosteronbepaling bij ED met 1 = nooit nuttig; 6 = altijd nuttig.

Wat betreft de verschillende subgroepen, is ook hier het grootste verschil te vinden tussen de artsen met minder dan vijf jaar ervaring en de artsen met meer dan 20 jaar ervaring ($p<0,05$): de artsen met meer ervaring beschouwen een testosteronbepaling vaker als nuttig (zie Figuur 5).



Figuur 5: Boxplotvoorstelling van de gemiddelde (plus-teken) en mediane score (volle lijn) van de Likert-schaal over het nut van een testosteronbepaling bij ED. Opmerking: de groep tussen vijf en twintig jaar is niet beoordeeld omdat hier te weinig datapunten van zijn.

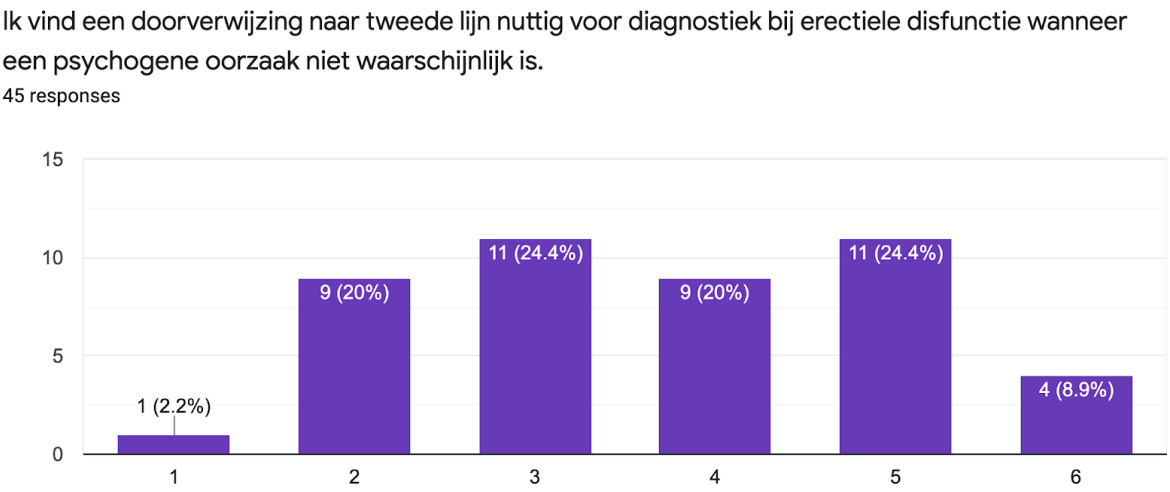
B. Evaluatie aangepaste richtlijn

De meeste artsen (telkens 23 van de 26) vinden de richtlijn duidelijk en toepasbaar. Een persoon vroeg zich af hoe lang precies bedoeld wordt met "a few months". Dit is inderdaad iets dat individueel moet afgewogen worden en besproken met de patiënt. In de oorspronkelijke richtlijn wordt 2-3 maanden aanbevolen. Men zou namelijk ook meteen kunnen beginnen met een medicamenteuze behandeling. Een andere vroeg zich af of levensstijlaanpassingen niet een meer centrale plaats moeten krijgen, en wat levensstijlaanpassingen precies zouden inhouden: dit komt terug bij PICO 4.2 over levensstijladvies.

<u>Klinische vraag 3, PICO 3.3: Draagt een doorverwijzing voor gespecialiseerde testen en evaluatie bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?</u>

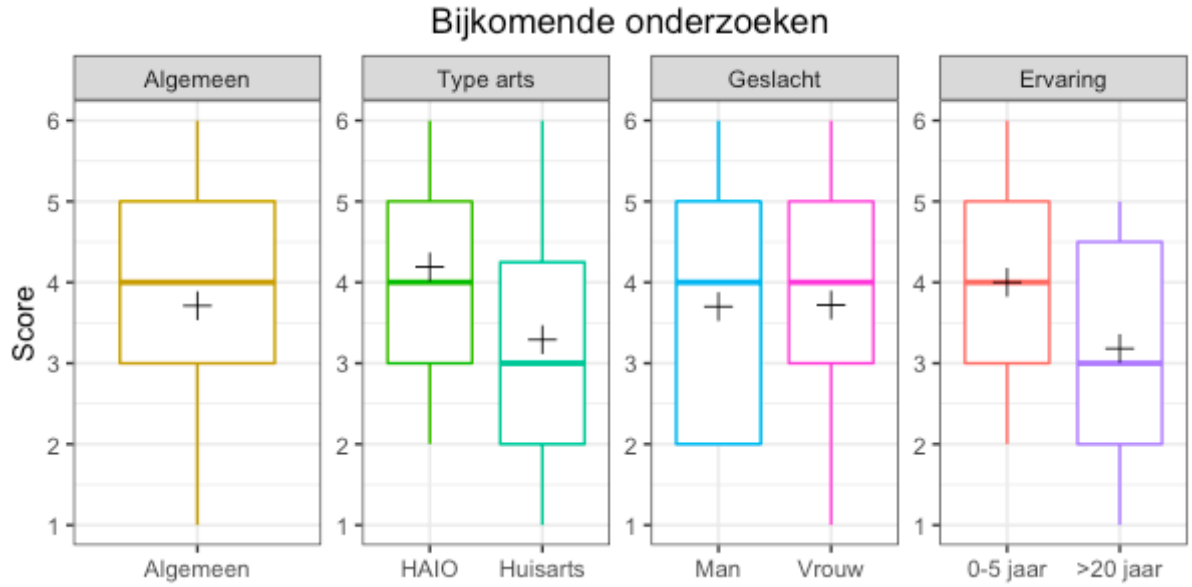
A. Huidige praktijk:

24 van de 45 artsen vindt een doorverwijzing nuttig met ook hier een grote variatie in de exacte score (zie Figuur 6).



Figuur 6: Bevraging nut van verwijzing voor diagnostiek bij ED met 1 = nooit nuttig; 6 = altijd nuttig.

Wat betreft de verschillende subgroepen, is ook hier een verschil te zien tussen HAIO's en huisartsen ($p<0,05$): de HAIO's beschouwen een doorverwijzing vaker als nuttig (zie Figuur 7). Dit verschil komt ook terug ($p<0,1$) bij artsen met minder dan vijf versus meer dan twintig jaar ervaring: artsen met meer ervaring zouden minder doorverwijzen.



Figuur 7: Boxplotvoorstelling van de gemiddelde (plus-teken) en mediane score (volle lijn) van de Likert-schaal over het nut van een verwijzing voor bijkomende onderzoeken bij ED. Opmerking: de groep tussen vijf en twintig jaar is niet beoordeeld omdat hier te weinig datapunten van zijn.

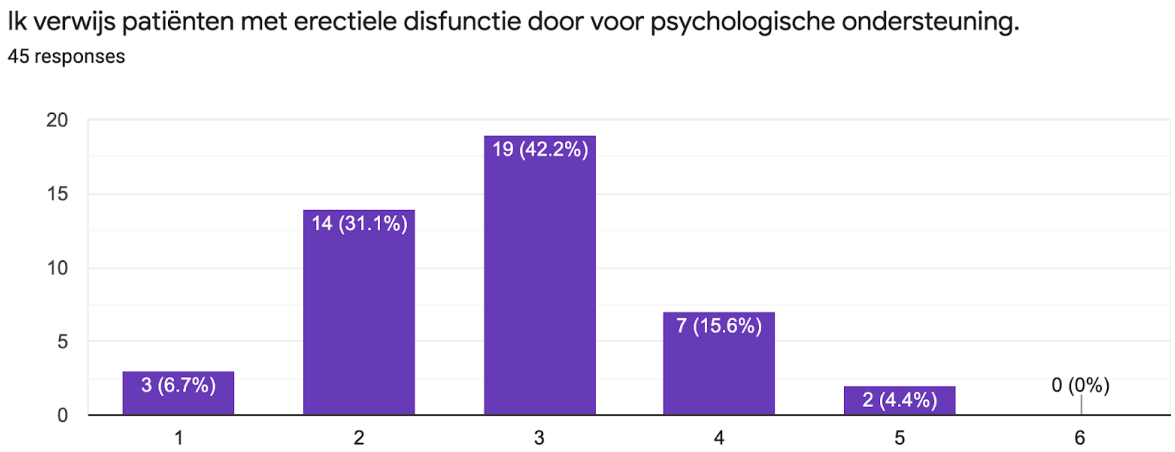
B. Evaluatie aangepaste richtlijn

20 van de 26 artsen vinden de richtlijn eerder tot zeer duidelijk, en 25 van de 26 artsen vinden ze toepasbaar. Bij de bespreking vroegen sommige artsen zich af of er een cut-off voor leeftijd is: wanneer er geen psychogene oorzaak of een duidelijk cardiovasculair risicoprofiel is, lijkt de leeftijd van 40 jaar een mogelijke cut-off. maar hier zijn geen studies rond. Verder is gevraagd naar wat voor specialist zou moeten doorverwezen worden. Dit hangt ook af van het profiel van de patiënt en de oorzaak die vermoed wordt. Men zou kunnen denken aan een endocrinoloog als men een probleem in de hormoonhuishouding vermoed, of een uroloog wanneer men eerder een structureel probleem vermoed.

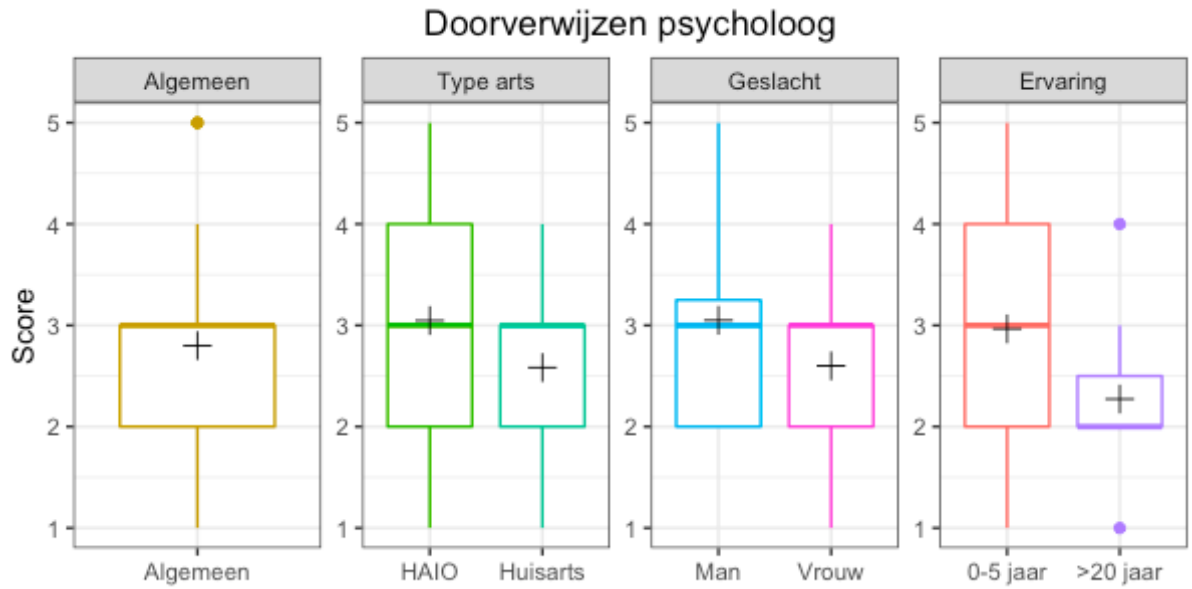
<u>Klinische vraag 4, PICO 4.1: Draagt psychologische ondersteuning bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?</u>

A. Huidige praktijk:

Slechts 9 van de 45 respondenten vindt een doorverwijzing voor psychologische ondersteuning nuttig (Figuur 8). Wat betreft de verschillen tussen verschillende groepen, is ook hier het grootste verschil te zien tussen artsen met veel en weinig ervaring ($p<0.05$): de artsen met meer ervaring zouden minder doorverwijzen voor psychologische ondersteuning (zie Figuur 9).



Figuur 8: Bevraging nut van verwijzing voor psychologische ondersteuning bij ED met 1 = nooit nuttig; 6 = altijd nuttig.



Figuur 9: Boxplotvoorstelling van de gemiddelde (plus-teken) en mediane score (volle lijn) van de Likert-schaal over het nut van een doorverwijzing voor psychologische ondersteuning bij ED. Opmerking: de groep tussen vijf en twintig jaar is niet beoordeeld omdat hier te weinig datapunten van zijn.

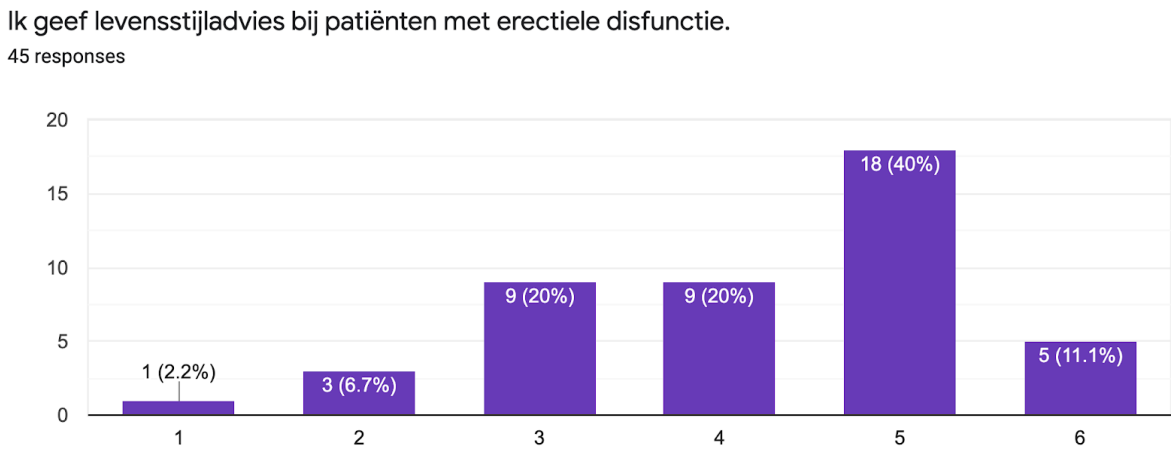
B. Evaluatie aangepaste richtlijn

De overgrote meerderheid (25 van de 26) artsen vindt de richtlijn eerder duidelijk en toepasbaar. Een arts merkte op dat sommige patiënten een drempel lijken te ervaren bij het verwijzen naar een seksuoloog.

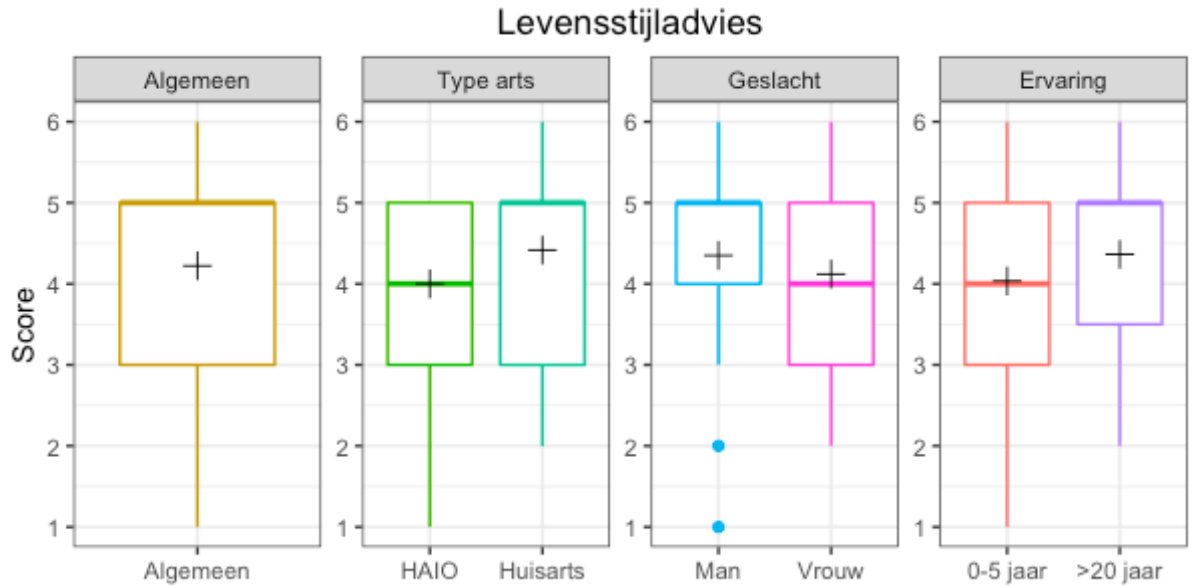
<u>Klinische vraag 4, PICO 4.2: Draagt levensstijladvies bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?</u>

A. Huidige praktijk:

De meeste artsen (32 van de 45) zouden levensstijladvies geven bij ED (zie Figuur 10). Wat betreft levensstijladvies zijn alle subgroepen van artsen het met elkaar eens over het nut ervan (zie Figuur 11). Er zijn geen significante verschillen tussen de groepen gevonden.



Figuur 10: Bevraging van de inschatting van het nut van levensstijladvies bij ED met 1 = nooit nuttig; 6 = altijd nuttig.



Figuur 11: Boxplotvoorstelling van de gemiddelde (plus-teken) en mediane score (volle lijn) van de Likert-schaal over het nut van een levensstijladvies bij ED. Opmerking: de groep tussen vijf en twintig jaar is niet beoordeeld omdat hier te weinig datapunten van zijn.

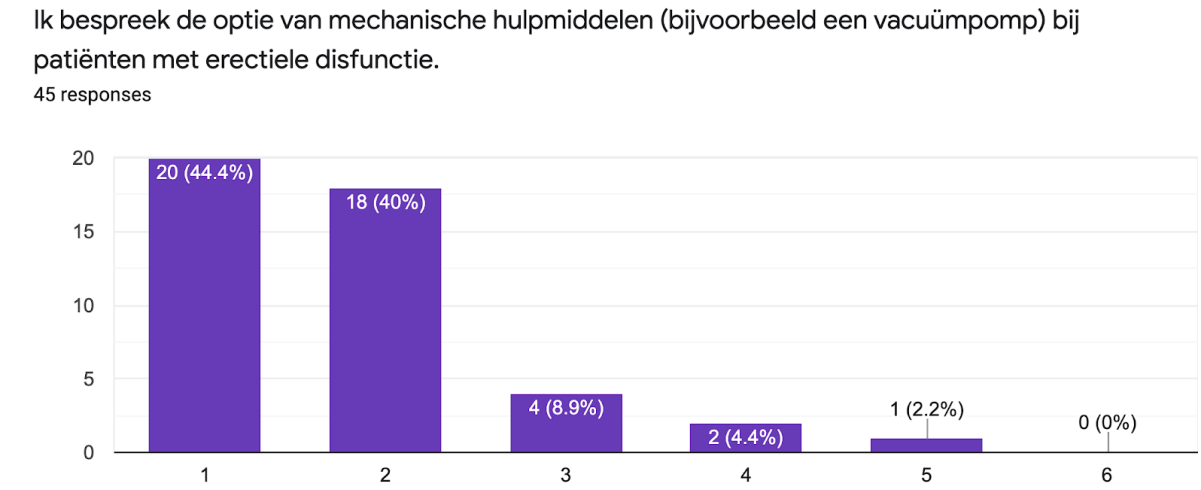
B. Evaluatie aangepaste richtlijn

Alle artsen vinden de richtlijn eerder tot zeer duidelijk, 25 van de 26 vinden ze toepasbaar. Wat niet duidelijk was of volledige alcoholstop is aangewezen: in de oorspronkelijke richtlijn wordt volledige alcoholstop aangeraden. Dit is niet zo in de NHG-richtlijn, en in de AUA-richtlijn wordt alcohol niet vermeld (wel dieetaanpassingen zonder specificatie wat dit inhoudt, gewichtsverlies en lichaamsbeweging). In de praktijk lijkt volledige alcoholstop vooral nodig voor problematische gebruikers. Verder wordt gevraagd wat er moet gebeuren als medicatie niet kan vervangen worden. Dit is inderdaad een belangrijke vraag, aangezien voor sommige medicatie, bijvoorbeeld psychofarmaca, geen goede alternatieven voorhanden zijn. Als dit het geval is, zou men PDE5-inhibitoren kunnen voorstellen, met een goede afweging van voor-en nadelen, en in acht name van mogelijke interacties (dit wordt in geen van de drie richtlijnen specifiek besproken, maar er wordt in de AUA-richtlijn wel gerefereerd naar meta-analyses over PDE5-inhibitoren bij medicatie-geïnduceerde ED).

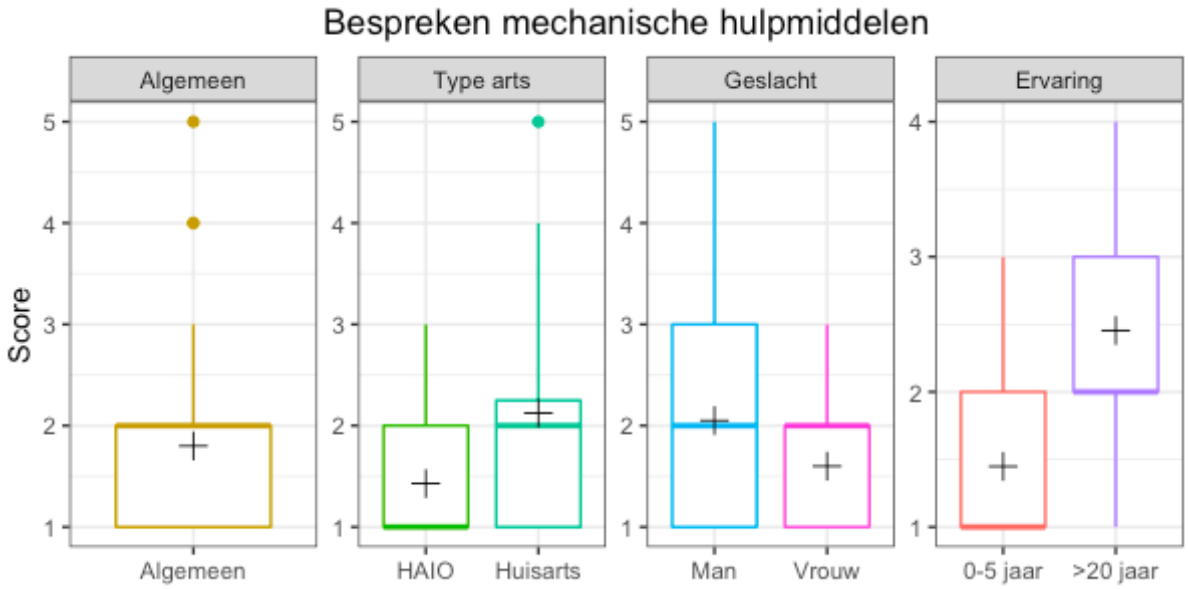
<u>Klinische vraag 4, PICO 4.3: Draagt het gebruik van mechanische hulpmiddelen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?</u>

A. Huidige praktijk:

De optie van mechanische hulpmiddelen ligt nog moeilijker: slechts drie van de 45 artsen zouden dit eerder wel bespreken (zie Figuur 12), en twintig van de 45 zouden dit nooit bespreken. Van de drie artsen die het eerder wel zouden bespreken zijn er twee met meer dan 20 jaar ervaring, en één met meer dan 10 jaar ervaring. Algemeen lijkt het ook zo dat artsen met meer dan 20 jaar ervaring dit eerder zouden bespreken dan artsen met minder dan 5 jaar ervaring ($p<0.001$, zie Figuur 13).



Figuur 12: Bevraging naar bespreking van de optie van mechanische hulpmiddelen bij ED met 1 = nooit; 6 = altijd.



Figuur 13: Boxplotvoorstelling van de gemiddelde (plus-teken) en mediane score (volle lijn) van de Likert-schaal over het bespreken van mechanische hulpmiddelen voor ED. Opmerking: de groep tussen vijf en twintig jaar is niet beoordeeld omdat hier te weinig datapunten van zijn.

B. Evaluatie aangepaste richtlijn

23 van de 26 artsen vinden de richtlijn eerder duidelijk, maar slecht 14 artsen vinden ze toepasbaar. Er is slechts weinig kennis over deze optie: zo werd gevraagd naar specifieke omstandigheden wanneer dit aangeraden zou kunnen worden en naar praktische informatie.

D. De praktijkconsensus

Aflijnen van het onderwerp

Op basis van de vragenlijsten die de huidige praktijk toetsten kon al nagegaan worden waar de huidige praktijk sterk afwijkt van de richtlijn. Zowel wat betreft de labobepalingen als de bespreking van niet-medicamenteuze opties leek de praktijk soms af te wijken van de richtlijnen.

Formuleren van de praktijkconsensus

Het lijkt zo dat de aanpak per arts en per patiënt (afhankelijk van hoe open de patiënt erover kan en wil praten, en of hij gewoon zijn voorschrift “Viagra” wil) verschilt. Na bespreking leek het de artsen van de praktijk nuttig om een overzicht te hebben van de meest essentiële parameters om te bepalen bij een bloedonderzoek en om eventueel een overzicht te hebben van de (medicamenteuze en niet-medicamenteuze) behandelopties. Deze werden bij consensus opgesteld en zijn te vinden in Bijlage F en G.

E. Finale versie aangepaste richtlijnen

Op basis van de opmerkingen werd opnieuw een kritische analyse gemaakt van de richtlijnen en werden waar nodig nog extra aanpassingen gedaan (zie bijlage E).

11. Discussie

Onze 38-jarige patiënt (zie Inleiding) gebruikt verschillende psychofarmaca die mogelijk aan de basis liggen van zijn ED. De psychofarmaca kunnen niet veranderd worden gezien zijn psychiatrische comorbiditeit. Gelukkig is er goede werking van Tadalafil. Er is een uitgebreid laboratoriumonderzoek gebeurd in het recente verleden, echter meer in het kader van aanhoudende bronchitisklachten en vermoeidheid. De niet-medicamenteuze opties zijn nog niet met hem overlopen gezien de goede werkzaamheid van Tadalafil in dit geval.

Zou hier, als het nog niet beschikbaar was geweest, een laboratoriumonderzoek aan de orde zijn geweest? Volgens de richtlijn is dit niet helemaal duidelijk gezien de oorzaak wel bepaald is. Over het algemeen zou een algemene inschatting van zijn cardiovasculair risicoprofiel wel nuttig kunnen zijn: een bepaling van BMI, eventueel de Findrisc-score, en de cholesterol. De niet-medicamenteuze opties met hem overlopen zou nuttig kunnen zijn voor het stimuleren van een gezonde levensstijl.

In deze masterpaper werden enkele aanbevelingen van de Finse Duodecim-richtlijn vergeleken met twee andere richtlijnen, met name de AUA- en NHG-richtlijnen. Er werden over het algemeen veel verschillen gevonden tussen de verschillende richtlijnen. De verklaring hiervoor is deels dat de verschillende richtlijnen gebruik maken van ander bewijsmateriaal, en deels dat er per richtlijn soms een andere interpretatie van het beschikbare bewijsmateriaal is. Na het bestuderen van het bronmateriaal van de verschillende richtlijnen, alsook het zelf zoeken naar recent bewijsmateriaal dat nog niet geïncludeerd werd, werden waar nodig nieuwe aanbevelingen geformuleerd die het meest stroken met het beschikbare bewijsmateriaal (voor een overzicht van de nieuwe aanbevelingen zie Bijlage E).

Hierna werd de huidige klinische praktijk bevraagd om in te schatten hoezeer deze verschilt van de richtlijnen, en werd gekeken of er een verschil was in beleid tussen HAIO en huisarts, mannen en vrouwen, veel of weinig ervaring. De geadapteerde aanbevelingen werden ook onderworpen aan een peer review, waarbij verschillende suggesties voor verbetering en praktische vragen naar boven kwamen. Om de meest relevante opmerkingen te implementeren werden extra aanpassingen aan de aanbevelingen gedaan (zie Bijlage E).

De inschatting van het nut van een bloedafname bij ED varieerde sterk tussen de individuele huisartsen. Er was geen significant verschil tussen HAIOs en huisarts, noch tussen mannen of vrouwen, maar wel tussen artsen met meer of minder ervaring. De artsen met meer ervaring schatten het nut van een bloedafname hoger in. De reden hiervoor is jammer genoeg niet duidelijk, aangezien dit niet gevraagd is. Het lijkt in elk geval zo dat de meeste artsen hier niet zeker over zijn om twee redenen: (1) er lijkt een grote variatie te zijn de parameters die artsen zouden aanvragen, en (2) bij de opmerkingen kwam heel veel terug dat er moet verduidelijkt worden wanneer een bloedafname precies nuttig is, en welke tests in welke omstandigheden moeten aangevraagd worden. Opmerkelijk is dat ondanks deze onzekerheid slechts 35% van de artsen aangeeft dat ze zouden opzoeken welke parameters moeten bepaald worden.

De meeste artsen beschouwen testosteronbepaling bij ED als eerder niet nuttig. Ook hier is het grootste verschil tussen de artsen met minder dan vijf jaar ervaring en de artsen met meer dan 20 jaar ervaring ($p<0,05$): de artsen met meer ervaring beschouwen testosteronbepaling als eerder wel nuttig. Uit de opmerkingen kwam hier geen verklaring voor naar boven.

Meer dan de helft van de artsen ziet minstens in sommige gevallen het nut in van een doorverwijzing voor gespecialiseerde testen, waarbij HAIOs en jongere artsen vaker zouden doorverwijzen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat jongere artsen minder met deze problematiek geconfronteerd worden bij hun vaak eerder jonge populatie aan patiënten, waardoor zij zich minder zeker voelen over de diagnostiek en behandeling.

De meeste artsen vinden psychologische ondersteuning bij ED in de meeste gevallen niet nodig, waarbij de artsen met meer ervaring dit vaker als niet nuttig beschouwen. Een arts gaf bij de opmerkingen aan dat patiënten soms een drempel ervaren bij het verwijzen naar een seksuoloog.

De meeste artsen beschouwen levensstijladvies als nuttig bij ED, zonder verschillen tussen de verschillende subgroepen van artsen. Dit lijkt logisch gezien niet alleen het effect op ED, maar ook op de algemene gezondheid. Van belang is hier dat vanuit het oogpunt van de behandeling van ED, moet verduidelijkt worden dat levensstijlaanpassingen slechts een beperkt effect hebben, en dat oorzakelijke medicatie niet altijd kan aangepast worden.

De meeste artsen zijn niet vertrouwd met deze optie. De artsen met meer ervaring zouden het iets meer bespreken, maar nog steeds slechts in een minderheid van de gevallen. Bij de opmerkingen komt vooral het gebrek aan kennis over deze optie naar voor, zowel de plaats in het spectrum van behandelingsopties (zoals bij contra-indicaties voor PDE5-I), als de precieze werking en de kost.

12. Conclusie

De huidige Duodecim-richtlijn verschilt in vele opzichten zowel van de twee andere richtlijnen (van de NHG en de AUA), als van de huidige klinische praktijk bij de 45 respondenten van onze vragenlijst. De huidige klinische praktijk is zowel qua diagnostiek (bloedafname en verwijzing voor gespecialiseerde testing) als niet-medicamenteuze behandeling (pychologische, mechanische hulpmiddelen) ook sterk variabel bij de verschillende huisartsen, wat wijst op de nood aan duidelijke richtlijnen, alsook aan hulpmiddelen om verschillende diagnostische en therapeutische opties met patiënten te kunnen bespreken. In deze thesis worden enkele aanpassingen van de richtlijn en hulpmiddelen voor de praktijk voorgesteld die artsen hierbij zouden helpen.

13. Bijlagen

Bijlage A: Gunstig advies Ethische Commissie

KU LEUVEN

UZ LEUVEN

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

English version below.

Ons kenmerk: MP012100
Uw kenmerk: Masterproef studie: Erectiele disfunctie (impotentie): aanpassing van de Duodecim-richtlijn naar de Belgische zorgcontext
Leuven, 16-12-2019

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Jan Verbakel
Geachte Frances Christiaens, Valerie Discart

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 16-12-2019

Het betreft een herindiening. De Commissie heeft geen verdere opmerkingen en keurt de aanvraag goed. De commissie wil graag nog wijzen op een aantal tekstuele fouten in de informatiebrief. Deze zullen via mail worden aangeleverd. Graag deze aanpassen v

Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie.

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 06-12-2019 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven

Bijlage B: Beoordeling matrix leescommissie

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: Erectiele dysfunctie			
Naam haio: Valerie Discart			
Naam lid leescomité: Van Royen Paul			
Vragen			
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de klinische vragen concreet (duidelijk afgelijnd)?	nee	KV1 en KV2 eerder als achtergrondvragen	meer klinische formulering: bij welke pten PDE5 inhibitoren starten (en evt
Kunnen er klinische vragen geschrapt worden?	ja		
Zijn alle klinische vragen uit de Duodecim-richtlijn opgelijst?	nee	andere therapieën dan PDE5 niet opgenomen	
Stap 2	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Werd in alle relevante internationale bronnen gezocht?	ja		datum van search nog toevoegen
Werd in alle relevante Belgische bronnen gezocht?	ja		
Werden alle mogelijke trefwoorden in aanmerking genomen bij het zoeken naar richtlijnen?	ja		
Zijn de richtlijnen waarmee vergeleken wordt up-to-date?	ja		
Stap 3	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Worden de redenen van exclusie en inclusie van de richtlijn(en) voldoende* aangegeven?	ja		
Wordt in voldoende mate aangegeven in welke periode de auteurs van de richtlijn naar literatuur hebben gezocht?	ja		
Stap 4.1 (enkel van toepassing voor screening door studenten)	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Is de AGREE II-procedure correct toegepast door ten minste 2 beoordelaars?	ja		
Is bij negatieve scores voldoende duidelijk wat de majeure kritieken zijn?	ja		
Stap 4.2-4.5			
4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de geïnventariseerde antwoorden op de klinische vragen gericht op klinisch handelen (achtergrond-informatie hoeft niet in de tabel te staan)?	ja		
Worden de niveaus van bewijskracht en/of grades of recommendation aangegeven en is het duidelijk welk classificatiesysteem er gebruikt wordt?	ja		
4.3 courantheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de geciteerde evidence als onderbouwing voor de aanbeveling(en) actueel genoeg?	ja		
Zo niet, is er een quick search gebeurd naar recentere evidentie met hoog niveau van bewijskracht?	ja		
Zo ja, worden deze referenties in het raster vermeld?	ja		
4.4 samenhang	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de beoordeling van samenhang tussen zoekstrategie, evidence en aanbeveling goed uitgevoerd en helder geformuleerd?	ja		
4.5 toepasbaarheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de conclusie correct mbt het al dan niet extrapoleerbaar zijn van de aanbeveling naar de Belgische zorgcontext?	ja		
Stap 5	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de redenen voor adaptatie voldoende duidelijk?	nee		
Is de conclusie tot het al dan niet adapteren van de aanbevelingen KLINISCH/METHODOLOGISCH correct?	nee		nog niet duidelijk geformuleerd
Werd voldoende vergeleken met Belgische informatie?	nee		stap 4.6 niet uitgevoerd
Is de keuze van de richtlijn voor adaptatie van de aanbeveling gefundeerd?			
Eindoordeel	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Het resultaat van fase 1 vormt een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, en wordt zonder aanpassingen goedgekeurd.			
Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.	ja		nog verdere aanvullingen nodig - en aanzet tot adaptatie is nog niet geformuleerd
Het resultaat van fase 1 voldoet niet (als basis voor de eventuele verdere adaptatiefase), en dient opnieuw te worden doorlopen.			
Advies mbt adaptatie	**Advies**	**Commentaar**	
Wat is uw advies met betrekking tot het al dan niet adapteren van deze Duodecim-richtlijn?	mineure adaptatie	de kernboodschappen van de Duodecim richtlijn moeten beperkt aangevuld worden	
* met voldoende bedoelen we dat het zoek- en selectietraject voldoende transparant werd weergegeven zodat een derde partij het kan reproduceren,			

Bijlage C: Toetsing huidige praktijk

Informatiebrief

Beste,

In kader van onze masterpaper over erectiele disfunctie willen we graag de huidige praktijkaanpak beter in kaart brengen. Hiervoor hebben we op basis van de huidige Duodecim-richtlijn Erectiele Disfunctie (impotentie) enkele meerkeuzevragen opgelijst met onderwerpen gaande van patiëntenpopulaties, diagnostiek tot behandeling.

Het invullen van deze vragenlijst zal ongeveer 10 minuten in beslag nemen. De gegevens worden volledig anoniem verwerkt. Door het invullen en verzenden van deze vragenlijst geeft u uw toestemming tot het gebruik van de verzamelde gegevens.

Indien u vragen heeft over de vragenlijst, de gegevensverwerking of onze masterpaper kan u steeds contact opnemen met Frances Christiaens (frances.christiaens@kuleuven.be) of Valerie Discart (valerie.discart@kuleuven.be).

Hartelijk dank voor uw medewerking!

Frances en Valerie

Profiel respondent

Ik ben:
a. Huisarts
b. HAIO
c. Assistent
d. Andere (vb psycholoog,....)

Praktijkervaring:
a. 0-5 jaar
b. 5-10 jaar
c. 10-20 jaar
d. > 20 jaar

Voor huisartsen: ik ben werkzaam:
a. Als solo-arts
b. In een groepspraktijk (eventueel multidisciplinair)
c. In een wijkgezondheidscentrum
d. Niet van toepassing

Geslacht:
a. Man
b. Vrouw
c. X

Huidige praktijk

Gelieve bij onderstaande stellingen het antwoord aan te duiden dat het beste aansluit bij uw dagelijkse praktijkvoering.

Bevraging

1. Ik vind het nuttig om erectiele disfunctie te bevragen bij patiënten met een chronische aandoening (bijvoorbeeld hypertensie, diabetes, metabool syndroom,...).

Nooit nuttig	Zelden nuttig	Soms nuttig	Vaak nuttig	Meestal nuttig	Altijd nutt

2. Ik vind het nuttig om erectiele disfunctie te bevragen bij patiënten met een chronische psychische aandoening (bijvoorbeeld depressie, schizofrenie,...).

Nooit nuttig	Zelden nuttig	Soms nuttig	Vaak nuttig	Meestal nuttig	Altijd nutt

3. Ik vind het nuttig om erectiele disfunctie te bevragen bij patiënten met bepaalde medicatie die dit als bijwerking kan hebben (bijvoorbeeld antidepressiva).

Nooit nuttig	Zelden nuttig	Soms nuttig	Vaak nuttig	Meestal nuttig	Altijd nutt

4. Ik vind het moeilijk om erectiele disfunctie ter sprake te brengen.

Heel moeilijk	Moeilijk	Eerder moeilijk	Eerder gemakkelijk	Gemakkelijk	Geen enkel probl

5. Ik vind het moeilijk om erectiele disfunctie ter sprake te brengen omwille van:
Duidt de antwoorden aan die het meeste van toepassing zijn voor u (meerdere antwoorden mogelijk).

a. Tijdsgebrek
b. Onvoldoende kennis
c. Niet weten hoe het gesprek hierover aan te gaan.
d. Schaamte voor het onderwerp
e. Angst om de patiënt voor het hoofd te stoten
f. Andere: …
g. Niet van toepassing

7. Ik zou erectiele disfunctie vaker/gemakkelijker bevragen indien *(meerdere antwoorden mogelijk)*:

. Er een melding zou verschijnen wanneer ik risicomedicatie voorschrijf.
a. Er een melding zou verschijnen bij een patiënt met een risicoprofiel.
b. Er een bewustmakingscampagne zou zijn voor artsen of patiënten zodat er minder schaamte rond het onderwerp is.
c. Ik hiervoor een standaard zin zou kunnen gebruiken.
d. Andere: …
e. Niet van toepassing (ik bevraag het gemakkelijk/vind het niet nodig)

Diagnostiek

7. Ik vind een bloedonderzoek nuttig bij erectiele disfunctie wanneer een psychogene oorzaak niet waarschijnlijk is.

Nooit nuttig	Zelden nuttig	Soms nuttig	Vaak nuttig	Meestal nuttig	Altijd nutt

8. Bij een bloedonderzoek in kader van erectiele disfunctie ga ik volgende bloedwaarden na:
U kan meerdere antwoordmogelijkheden aanduiden.

a. Cofo
b. Ijzer/vitamine B12/Foliumzuur
c. CRP
d. Nuchtere glucose
e. Leverwaarden
f. INR of PTT
g. CK-MB / troponines / D dimeren
h. Cholesterol waarden
i. TSH
j. Creatinine, urinezuur
k. PSA
l. Testosterone
m. Beta HCG
n. Andere: …
o. Niet van toepassing (ik doe geen bloedname)
p. Ik zoek dit op, bijvoorbeeld via ebpracticenet

9. Ik vind een testosteronbepaling nuttig bij erectiele disfunctie wanneer een psychogene oorzaak niet waarschijnlijk is.

Nooit nuttig	Zelden nuttig	Soms nuttig	Vaak nuttig	Meestal nuttig	Altijd nutt

10. Ik vind een doorverwijzing naar tweede lijn nuttig voor diagnostiek bij erectiele disfunctie wanneer een psychogene oorzaak niet waarschijnlijk is.

Nooit nuttig	Zelden nuttig	Soms nuttig	Vaak nuttig	Meestal nuttig	Altijd nutt

<u>Behandeling medicamenteus</u>

11. Ik vind het nuttig PDE5-inhibitoren voor te schrijven bij psychogene erectiele disfunctie.

Nooit nuttig	Zelden nuttig	Soms nuttig	Vaak nuttig	Meestal nuttig	Altijd nutt

12. In volgende situaties schrijf ik nooit PDE5-inhibitoren voor (absolute contra-indicaties).
U kan meerdere antwoordmogelijkheden aanduiden.

a. Lage bloeddruk (<90 mmHg systolisch)
b. Hoge bloeddruk (>140 mmHg systolisch)
c. Recent thrombo-embolisch event (bijvoorbeeld myocardinfarct of cardiovasculair accident)
d. Hoge cardiovasculaire belasting (bijvoorbeeld hartfalen, dagelijkse angina pectoris)
e. Hartklepafwijkingen
f. Sikkelcelanemie
g. Diabetes mellitus type 2
h. Erfelijke degeneratieve retina ziekten
i. Nitraat-gebruik
j. Gebruik van bloeddrukverlagende medicatie (bijvoorbeeld tamsulosine, ACE-inhibitoren,...)
k. Roken
l. Andere:....
m. Ik zoek dit op, bijvoorbeeld via Ebpracticenet

Behandeling niet-medicamenteus

13. Ik verwijs patiënten met erectiele disfunctie door voor psychologische ondersteuning.

Nooit	Zelden	Soms	Regelmatig	Bijna altijd	Altijd

14. Ik geef levensstijladvies bij patiënten met erectiele disfunctie.

Nooit	Zelden	Soms	Regelmatig	Bijna altijd	Altijd

15. Ik bespreek de optie van mechanische hulpmiddelen (bijvoorbeeld een vacuümpomp) bij patiënten met erectiele disfunctie.

Nooit	Zelden	Soms	Regelmatig	Bijna altijd	Altijd

Bijlage D: Peer review

Informatiebrief

Beste,

In kader van onze masterpaper over erectiele disfunctie willen we graag de toepasbaarheid en duidelijkheid van onze aangepast Duodecim-richtlijn Erectiele Disfunctie (impotentie) toetsen bij collega huisartsen. Hieronder volgt een oplijsting van alle geëvalueerde - en waar nodig geacht herziene - aanbevelingen. Bij elke aanbeveling is de mogelijkheid voorzien om een waardering te geven op vlak van toepasbaarheid, duidelijkheid en de mogelijkheid om aanvullende opmerkingen te noteren.

Het invullen van deze vragenlijst zal ongeveer 15 minuten in beslag nemen. De gegevens worden anoniem verwerkt. Door het invullen van deze vragenlijst geeft u uw toestemming tot het gebruik van de verzamelde gegevens.

Indien u vragen heeft over de vragenlijst, de gegevensverwerking of onze masterpaper kan u steeds contact opnemen met Frances Christiaens (frances.christiaens@kuleuven.be) of Valerie Discart (valerie.discart@kuleuven.be).

Hartelijk dank voor uw medewerking!

Frances en Valerie

Peer review

U mag bij elke richtlijn aanduiden of u deze duidelijk en toepasbaar vindt. Kan u daarenboven eventuele suggesties voor verbetering noteren?

1. We suggest addressing the topic of sexual health with male patients at any given moment. Special attention should be given to men with psychological issues, a history of sexual abuse, a chronic physical condition, chronic use of medication associated with sexual side effects or an illness or a long term hospital admission of their partner. (GRADE 2C)

Zeer onduidelijk	Eerder onduidelijk	Eerder duidelijk	Zeer duidelijk

Niet toepasbaar	Moeilijk toepasbaar	Eerder niet toepasbaar	Eerder wel toepasbaar	Toepasbaar	Zeker toepasb

Opmerkingen/suggesties:_____

_____

_____

2. Phosphodiesterase type-5 (PDE-5) inhibitors are effective in the treatment of erectile dysfunction of different aetiologies. (GRADE 2C)

Zeer onduidelijk	Eerder onduidelijk	Eerder duidelijk	Zeer duidelijk

Niet toepasbaar	Moeilijk toepasbaar	Eerder niet toepasbaar	Eerder wel toepasbaar	Toepasbaar	Zeker toepasb

Opmerkingen/suggesties:_____

_____

_____

3. PDE-5 inhibitors enhance the blood-pressure-lowering effect of nitrates, molsidomine, α1-blockers and riociguat, and should thus not be used concomitantly with these drugs. Contraindications for PDE-5 inhibitors include severe cardiovascular disease (e.g. cardiac failure, angina that easily becomes symptomatic), severe hepatic insufficiency, very low blood pressure (< 90mmHg systolic), recent cerebral infarction or myocardial infarction, hereditary degenerative retinal disease and sickle cell anaemia. For avanafil severe kidney insufficiency poses an additional contraindication. (GRADE 1B)

Zeer onduidelijk	Eerder onduidelijk	Eerder duidelijk	Zeer duidelijk

Niet toepasbaar	Moeilijk toepasbaar	Eerder niet toepasbaar	Eerder wel toepasbaar	Toepasbaar	Zeker toepasb

Opmerkingen/suggesties:_____

_____

_____

4. Blood tests are chosen according to the situation: basic blood count with platelet count, CRP, fasting blood glucose, GGT, plasma total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, TSH, creatinine, PSA, morning testosterone. (GRADE 2C)

Zeer onduidelijk	Eerder onduidelijk	Eerder duidelijk	Zeer duidelijk

Niet toepasbaar	Moeilijk toepasbaar	Eerder niet toepasbaar	Eerder wel toepasbaar	Toepasbaar	Zeker toepasb

Opmerkingen/suggesties:_____

_____

_____

5. Investigation strategy in general practice, after underlying diseases are treated, lifestyle recommendations are given:

If dysfunction has not improved after a few months (or when the patient would like to try the medication immediately, without the follow-up period) the following tests are carried out:

- serum testosterone or free testosterone in all cases,
- serum prolactin, if serum testosterone concentration is decreased and, besides erectile dysfunction, sexual desire is low
- other above-mentioned blood tests according to suspected aetiology. (GRADE 2C)

Zeer onduidelijk	Eerder onduidelijk	Eerder duidelijk	Zeer duidelijk

Niet toepasbaar	Moeilijk toepasbaar	Eerder niet toepasbaar	Eerder wel toepasbaar	Toepasbaar	Zeker toepasb

Opmerkingen/suggesties:_____

_____

_____

6. Investigations at a specialist clinic may come into question in young patients if the cause of the dysfunction is unclear and the symptoms cause significant harm. (GRADE 2C)

Zeer onduidelijk	Eerder onduidelijk	Eerder duidelijk	Zeer duidelijk

Niet toepasbaar	Moeilijk toepasbaar	Eerder niet toepasbaar	Eerder wel toepasbaar	Toepasbaar	Zeker toepasb

Opmerkingen/suggesties:_____

_____

_____

7. For men with ED with a psychological cause, when short-term medical treatment and advice have not led to improvement, we suggest considering referral to a mental health professional. For men with physical causes of ED, referral could be considered to promote treatment adherence, reduce performance anxiety, and integrate treatments into a sexual relationship. (GRADE 2B)

Zeer onduidelijk	Eerder onduidelijk	Eerder duidelijk	Zeer duidelijk

Niet toepasbaar	Moeilijk toepasbaar	Eerder niet toepasbaar	Eerder wel toepasbaar	Toepasbaar	Zeker toepasb

Opmerkingen/suggesties:_____

_____

_____

8. Possible underlying diseases and predisposing medications are assessed. Diabetes and hypertension are treated to as good a balance as possible. A recommendation is given to stop smoking and alcohol consumption. Suspicious drugs are changed to others. (GRADE 1C)

Zeer onduidelijk	Eerder onduidelijk	Eerder duidelijk	Zeer duidelijk

Niet toepasbaar	Moeilijk toepasbaar	Eerder niet toepasbaar	Eerder wel toepasbaar	Toepasbaar	Zeker toepasb

Opmerkingen/suggesties:_____

_____

_____

9. We suggest informing men with erectile dysfunction about the treatment option of a vacuum erection device (VED). (GRADE 2B)

Zeer onduidelijk	Eerder onduidelijk	Eerder duidelijk	Zeer duidelijk

Niet toepasbaar	Moeilijk toepasbaar	Eerder niet toepasbaar	Eerder wel toepasbaar	Toepasbaar	Zeker toepasb

Opmerkingen/suggesties:_____

_____

_____

Bijlage E: Overzicht van de klinische vragen, de oorspronkelijke aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn, en de geadapteerde aanbevelingen voor en na peer review

Klinische vraag 3: Welke technische onderzoeken dragen bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van de ED? (Welke technische onderzoeken zijn nuttig bij ED?):

- **PICO 3.1: Draagt een bloedname bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?**
  - Oorspronkelijke aanbeveling: "*Men presenting with symptoms of ED should undergo a thorough medical, sexual, and psychosocial history; a physical examination; and selective laboratory testing. If recent laboratory results are nog available: BUN/Creatinine, fasting lipids, fasting glucose, HbA1c, morning testosterone. Thyroid function and PSA may be appropriate for some men with ED.*"
  - Geadapteerde aanbeveling: "*Blood tests are chosen according to the situation: fasting blood glucose,plasma total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, creatinine, testosterone, and in selected cases TSH, or PSA.*"
    - Graad van aanbeveling: 2C
  - Aanpassingen na peer review: "*Blood tests are chosen according to the situation: in all cases (if no recent values are available) fasting blood glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, creatinine, and in selected cases (when signs or symptoms are suggestive) TSH, PSA, or testosterone."*

- **PICO 3.2: Draagt een testosteronbepaling bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?**
  - Oorspronkelijke aanbeveling: "I*nvestigation strategy in general practice: 1. Possible underlying diseases and predisposing medications are assessed. Diabetes and hypertension are treated to as a good balance as possible. A recommendation is given to stop smoking and alcohol consumption. Suspicious drugs are changed to others. A new appointment is given, for 2–3 months later. 2. If dysfunction has not improved (or when the patient would like to try the medication immediately, without the follow-up period) the following tests are carried out: serum testosterone or free testosterone in all cases, and serum prolactin, if serum testosterone concentration is decreased and, besides erectile dysfunction, sexual desire is low other above-mentioned blood tests according to suspected aetiology."*
  - Geadapteerde aanbeveling: "*Investigation strategy in general practice, after underlying diseases are treated, and lifestyle recommendations are given: If dysfunction has not improved after a few months (or when the patient would like to try the medication immediately, without the follow-up period) the following tests are carried out: above-mentioned blood tests according to suspected aetiology; morning testosterone if besides erectile dysfunction, other signs of hypogonadism are present, with referral to an endocrinologist if testosterone is decreased (after confirmation with a second sample).* "
    - Graad van aanbeveling: 2C
  - Aanpassingen na peer review: /

- **PICO 3.3: Draagt een doorverwijzing voor gespecialiseerde testen en evaluatie bij tot het diagnosticeren van een fysieke oorzaak van ED?**
  - Oorspronkelijke aanbeveling: "*Investigations at a specialist clinic may come into question in young patients if the cause of the dysfunction is unclear and the symptoms cause significant harm.*"
  - Geadapteerde aanbeveling: / (oorspronkelijke aanbeveling behouden)
    - Graad van aanbeveling: 2C
  - Aanpassingen na peer review: "I*nvestigations at a specialist clinic (urologist, endocrinologist) may come into question for young patients (younger than 40-50 years) if the cause of the dysfunction is unclear and the symptoms cause significant harm."*

Klinische vraag 4: Welke niet-medicamenteuze adviezen dragen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt met erectiele dysfunctie? (Welke niet-medicamenteuze adviezen/behandelingen zijn nuttig bij ED?).

- **PICO 4.1: Draagt psychologische ondersteuning bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?**
  - Oorspronkelijke aanbeveling: "*Group psychotherapy may improve erectile dysfunction."*
  - Geadapteerde aanbeveling: "*For men with ED with a psychological cause, when short-term medical treatment and advice have not led to improvement, we suggest considering referral to a mental health professional. For men with physical causes of ED, referral could be considered to promote treatment adherence, reduce performance anxiety, and integrate treatments into a sexual relationship.*"
    - Graad van aanbeveling: 2C
  - Aanpassingen na peer review: /

- **PICO 4.2: Draagt levensstijladvies bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?**
    - Oorspronkelijke aanbeveling: "*Possible underlying diseases and predisposing medications are assessed. Diabetes and hypertension are treated to as a good balance as possible. A recommendation is given to stop smoking and alcohol consumption. Suspicious drugs are changed to others.*"
    - Geadapteerde aanbeveling: / (oorspronkelijke aanbeveling behouden)
        - Graad van aanbeveling: 1C
    - Aanpassingen na peer review: "*Possible underlying diseases and predisposing medications are assessed. Diabetes and hypertension are treated to as a good balance as possible. A recommendation is given to stop smoking and limit alcohol consumption. Suspicious drugs are changed to others when possible. If not, the use of PDE5-inhibitors could be considered.*"

- **PICO 4.3: Draagt het gebruik van mechanische hulpmiddelen bij tot een bevredigend seksleven en de gezondheid van de patiënt?**
    - Oorspronkelijke aanbeveling: Niet vermeld
    - Geadapteerde aanbeveling: "*We suggest informing men with ED regarding the treatment option of a vacuum erection device (VED).*"
        - Graad van aanbeveling: 2C
    - Aanpassingen na peer review: /

Bijlage F: Laboratoriumtesten aan te vragen bij erectiele disfunctie

Altijd (als geen gekende waarden): Nuchter labo met

- Lipiden: totale cholesterol, HDL cholesterol, triglyceriden (ED is cardiovasculaire risicofactor, dus cardiovasculair risicoprofiel op te stellen)
- Glycemie (ED kan een eerste symptoom van diabetes zijn)
- Creatinine (ED is teken van vasculaire schade, dus ook nierschade is mogelijk)

Op indicatie:

- Schildklier: bij tekenen van hypothyreoïdie (gewichtstoename, kouwelijkheid, obstipatie, bradycardie, myxoedeem in het gezicht en traagheid)
- PSA: bij risicofactoren voor prostaatkanker, bij mannen boven 50 jaar, nooit bij mannen ouder dan 70 en altijd na bespreking voor- en nadelen (**https://www.domusmedica.be/richtlijnen/themadossiers/themadossier-prostaatkankerscreening** - **http://www.dekeuzemaken.be/nl/welkom**)
- Testosteron: bij tekenen van hypogonadisme (vermoeidheid, minder kracht, depressie, minder libido,...):
    - Ochtendstaal
    - Als afwijkend: herhalen
    - Bij twee afwijkende waarden: doorverwijzing endocrinoloog

Bijlage G: Informatie voor patiënten met behandelingsoverzicht lichamelijke oorzaak

Oorzaken:

- Psychisch: af en toe nog een erectie (bijvoorbeeld ochtenderectie)
- Lichamelijk: zelden of nooit voldoende stijfheid
    - Door leeftijd, levensstijl, ziekte, medicatie of operatie

Wat kijken we na bij vermoeden van een lichamelijke oorzaak (als dat nog niet gebeurd is recent):

- Gewicht, BMI, bloeddruk
- Nuchtere bloedname voor cholesterol, suiker, nierfunctie, testosteron en eventueel schildklier of PSA (zie beslishulp www.dekeuzemaken.be)

Advies en behandeling

1. **Levensstijl** kan in beperkte mate bijdragen aan erectiele functie, maar is in elk geval belangrijk voor een gezond leven
    1. Stoppen met roken
    2. Geen alcohol of maximum 1 glas per dag en niet iedere dag
    3. Lichaamsbeweging: minstens 30 minuten per dag
    4. Gezonde voeding
2. **Bij onderliggende ziekte**, moet deze behandeld worden (bijvoorbeeld diabetes, testosterontekort)
3. **Medicatie als oorzaak:** er kan gekeken worden of oorzakelijke medicatie kan gestopt of veranderd worden
4. **PDE5-inhibitoren** ('viagra'): er zijn verschillende opties

Product	Hoe te nemen?	Vanaf wanneer werkt het?	Hoe lang werkt het?
Sildenafil	Op een nuchtere maag	Na 30-60 minuten	4 à 5 uur
Vardenafil	Op een nuchtere maag	Na 30-60 minuten	4 à 5 uur
Tadalafil	Geen invloed van eten	Na 60-120 minuten	Tot 36 uur
Avanafil	Geen invloed van eten	Na 15-30 minuten	Tot 6 uur

Opmerkingen:

- De pillen werken alleen bij zin en opwinding
- Soms moeten ze een viertal keer geprobeerd worden voor ze goed werken
- In sommige omstandigheden mogen de pillen niet gebruikt worden:
    - Bij een recent (<3 mnd) hartinfarct of beroerte, of bij ernstige hart-, nier- of leverproblemen
    - Als u een heel lage bloeddruk heeft
    - Gebruik nooit gelijktijdig een nitraat (bijvoorbeeld Cedocard, Minitran)
- Als de medicatie niet goed lijkt te werken, kan een consult bij de seksuoloog nuttig zijn om het juiste gebruik aan te leren.

5. **Wat als de medicatie niet werkt of bij jou niet gebruikt mag worden**?

a. Er zijn nog enkele eenvoudige alternatieven

- Een penisring doet u om de basis van de stijve penis zodat deze langer stijf blijft. De ring mag 30 minuten blijven zitten.
- Een penis-vacuumpompje zorgt dat er meer bloed naar de penis stroomt. Daarna houdt u uw penis met een penisring langer stijf. De penisring mag 30 minuten blijven zitten

- Deze hulpmiddelen zijn verkrijgbaar bij seksshops en internetwinkels.

b. Andere alternatieven (injecties in de penis, prothese) worden enkel door de uroloog opgestart

Nuttige links:
https://www.thuisarts.nl/erectieproblemen/ik-wil-iets-doen-aan-mijn-erectieprobleem
https://www.thuisarts.nl/erectieproblemen/ik-heb-erectieproblemen
https://www.thuisarts.nl/erectieproblemen/ik-wil-erectiepil-gaan-gebruiken
https://www.uzgent.be//nl/home/Lists/PDFs%20patienteninformatiefolders/Erecti%C3%ABle-dysfunctie.pdf (dit bevat uitleg over gebruik van de vacuümpomp)

14. Referenties

[1] A. Nehra *et al.*, "The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease," *Mayo Clin. Proc.*, 2012.

[2] H. Kedde, "Seksuele disfuncties in Nederland: prevalentie en samenhangende factoren," *Tijdschr. voor Seksuol.*, 2012.

[3] H. A. Feldman, I. Goldstein, D. G. Hatzichristou, R. J. Krane, and J. B. McKinlay, "Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study," *J. Urol.*, 1994.

[4] M. Braun, G. Wassmer, T. Klotz, B. Reifenrath, M. Mathers, and U. Engelmann, "Epidemiology of erectile dysfunction: Results of the 'Cologne Male Survey,'" *Int. J. Impot. Res.*, 2000.

[5] J. Bouma *et al.*, "Nhg-Standaard Seksuele klachten (eerste herziening)," in *Nhg-Standaarden voor de huisarts*, 2015.

[6] N. Delvaux, S. Van de Velde, H. Philips, P. Van Royen, J. Vanschoenbeek, and M. Goossens, "Adaptatie Duodecim richtlijnen - Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBPracticeNet.be." p. Versie 7, 2018.

[7] "AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE) II Instrument. www.agreetrust.org." .

[8] R Development Core Team, "R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing," 2016.

[9] E. Selvin, A. L. Burnett, and E. A. Platz, "Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in the US," *Am. J. Med.*, 2007.

[10] A. D. Seftel, P. Sun, and R. Swindle, "The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction," *J. Urol.*, 2004.

[11] R. O. Rosen, W. A. Fisher, I. Eardley, C. Niederberger, A. Nadel, and M. Sand, "The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population," *Curr. Med. Res. Opin.*, 2004.

[12] C. G. Bacon, F. B. Hu, E. Giovannucci, D. B. Glasser, M. A. Mittleman, and E. B. Rimm, "Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men.," *Diabetes Care*, 2002.

[13] J. H. Romeo, A. D. Seftel, Z. T. Madhun, and D. C. Aron, "Sexual function in men with diabetes type 2: Association with glycemic control," *J. Urol.*, 2000.

[14] P. Leusink *et al.*, "Richtlijn 'Vroegtijdige zaadlozing,'" *Ned. Tijdschr. Geneeskd.*, 2012.

[15] F. G. W. Cleveringa, M. G. G. Meulenberg, K. J. Gorter, M. van den Donk, and G. E. H. M. Rutten, "The association between erectile dysfunction and cardiovascular risk in men with Type 2 diabetes in primary care: it is a matter of age," *J. Diabetes Complications*, 2009.

[16] S. A. Grover *et al.*, "The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: Importance of risk factors for diabetes and vascular disease," *Arch. Intern. Med.*, 2006.

[17] L. S. Malavige and J. C. Levy, "Erectile dysfunction in diabetes mellitus," *Journal of Sexual Medicine*. 2009.

[18] M. Vardi and A. Nini, "Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus," *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.

[19] J. P. Mulhall *et al.*, "Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline," *J. Urol.*, 2018.

[20] B. P. Gupta, M. H. Murad, M. M. Clifton, L. Prokop, A. Nehra, and S. L. Kopecky, "The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis," *Archives of Internal Medicine*. 2011.

[21] G. Pourmand, M. R. Alidaee, S. Rasuli, A. Maleki, and A. Mehrsai, "Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping?: A prospective study," *BJU Int.*, 2004.

[22] S. S. C. Chan *et al.*, "Smoking-cessation and adherence intervention among Chinese patients with erectile dysfunction," *Am. J. Prev. Med.*, 2010.

[23] C. V. Vlachopoulos, D. G. Terentes-Printzios, N. K. Ioakeimidis, K. A. Aznaouridis, and C. I. Stefanadis, "Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction a systematic review and meta-analysis of cohort studies," *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2013.

[24] Y. Fan, B. Hu, C. Man, and F. Cui, "Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies," *World Journal of Urology*. 2018.

[25] C. U. Osondu *et al.*, "The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis," *Vascular Medicine (United Kingdom)*. 2018.

[26] Y. Kouidrat *et al.*, "High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies," *Diabetic Medicine*. 2017.

[27] O. A. Raheem, J. J. Su, J. R. Wilson, and T. C. Hsieh, "The Association of Erectile Dysfunction and

Cardiovascular Disease: A Systematic Critical Review," *Am. J. Mens. Health*, 2017.
[28] J. D. Dean *et al.*, "The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men," *J. Sex. Med.*, 2015.
[29] A. M. Isidori *et al.*, "A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment - A systematic review," *European Urology*. 2014.
[30] M. Algeffari, C. N. Jayasena, P. MacKeith, A. Thapar, W. S. Dhillo, and N. Oliver, "Testosterone therapy for sexual dysfunction in men with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *Diabetic Medicine*. 2018.
[31] M. Berner and C. Günzler, "Efficacy of Psychosocial Interventions in Men and Women with Sexual Dysfunctions-A Systematic Review of Controlled Clinical Trials: Part 1-The efficacy of psychosocial interventions for male sexual dysfunction Berner and Günzler Psychosocial Interventions," *J. Sex. Med.*, 2012.
[32] S. Frühauf, H. Gerger, H. M. Schmidt, T. Munder, and J. Barth, "Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: A systematic review and meta-analysis," *Arch. Sex. Behav.*, 2013.
[33] H. M. Schmidt, T. Munder, H. Gerger, S. Frühauf, and J. Barth, "Combination of psychological intervention and phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction: A narrative review and meta-analysis," *Journal of Sexual Medicine*. 2014.
[34] J. Yuan, A. N. Hoang, C. A. Romero, H. Lin, Y. Dai, and R. Wang, "Vacuum therapy in erectile dysfunction-science and clinical evidence," *International Journal of Impotence Research*. 2010.