‘Medicamenteuze behandeling bij LUTS’
-
Adaptatie van Duodecim-richtlijn ‘Benigne Prostaathyperplasie’

Jeroen Egas, Universiteit Antwerpen

Promotor: Prof. Dr. Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2019 – 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.

Inhoudstafel

Abstract p. 3

Inleiding p. 4

Doelstelling p. 4

Methode p. 5

Resultaten p. 8

- Fase 1: Screeningsfase p. 8
  - Stap 1: Het definiëren van klinische vragen
  - Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen
  - Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen
  - Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen
    - Stap 4.1: AGREE II
    - Stap 4.2: Inventarisering
    - Stap 4.3: Waardering op samenhang
    - Stap 4.4: Waardering op courantheid
    - Stap 4.5: Waardering op toepasbaarheid
  - Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie
  - Stap 6: Nazicht door leescommissie
- Fase 2: Adaptatiefase p. 12
  - Stap 7: Eerste versie opmaken
- Fase 3: Implementatiefase p. 14
  - Stap 8: Peer Review
  - Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

Discussie p. 15

Besluit p. 17

Referenties p. 18

Bijlagen p. 19

Abstract

Context. De internationaal geaccrediteerde richtlijnen van de Finse artsenvereniging Duodecim zijn voor de huisarts een handig hulpmiddel in de alledaagse praktijk. Via de evidence-linker in het EMD kunnen deze richtlijnen snel worden teruggevonden. In dit onderzoek werd bekeken of de inhoud van de richtlijn 'Benigne Prostaathyperplasie' (BPH) (1) overeenkomt met de meest recente evidentie. De focus van dit onderzoek ligt op de medicamenteuze behandeling. De aanbevelingen met betrekking tot 5α-Reductase remmers (5-ARI), alfablokkers en fosfodiësterase 5-inhibitoren (PDE5 inhibitoren) werden vergeleken met de huidige evidentie. Tot slot werden de aanbevelingen getoetst op hun toepasbaarheid in de praktijk.
Voor de klachten die door BPH kunnen ontstaan wordt vaak de term LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms)* gebruikt. LUTS is een veelvoorkomende klacht bij de oudere man en kan een enorme impact hebben op de *Quality of Life* (QOL). Van de mannen ouder dan 40 jaar blijken tussen de 20 en 25% matig tot ernstige mictieklachten te ervaren (2). Tussen de 60 en 70% van deze mannen bezoekt ook daadwerkelijk de huisarts, wat de noodzaak voor een goede richtlijn benadrukt.
Onderzoeksvraag. De volgende klinische vraag werd geformuleerd: "Welke zijn de medicamenteuze behandelingen voor mannen met LUTS?". De verschillende PIPOH-elementen werden geïdentificeerd: *Patients* = mannen met LUTS, *Interventions* = 5-ARI/alfablokkers/PDE5 inhibitoren, *Professionals* = huisartsen, *Outcomes* = klachtenreductie, *Healthcare setting* = huisartsenpraktijk.
Methode. Dit onderzoek volgde de negen stappen van het 'Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen' (3). Deze werden onderverdeeld in drie fasen: screeningsfase, adaptatiefase en implementatiefase. In de eerste fase werd een literatuuronderzoek verricht in veertien databanken. De meeste relevante richtlijnen werden geselecteerd en beoordeeld met AGREE II. De geformuleerde aanbevelingen werden gewaardeerd op samenhang, courantheid en toepasbaarheid. Vervolgens werd gezocht naar recente literatuur van na de publicatiedatum van de geselecteerde richtlijnen. Aan de hand van de gevonden evidentie werden de Duodecim aanbevelingen in fase twee geadapteerd of behouden. In de derde en laatste fase werd de richtlijn voorgelegd aan een LOK-groep, seminariegroep en aan een opleidingspraktijk (*peer review)*. Hiermee werden eventuele problemen met betrekking tot het toepassen van de aanbevelingen in de Belgische context geïdentificeerd. Uiteindelijk werd een samenvattende steekkaart opgesteld.
Resultaten. De literatuurzoektocht leverde 549 resultaten op, waarvan drie richtlijnen van NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (4), EAU (*European Association of Urology*) (5) en NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) (2) werden weerhouden en AGREE II op werd toegepast. Na toepassing van AGREE II bleken alleen de richtlijnen van NICE en EAU van voldoende kwaliteit voor de verdere adaptatie. De aanbevelingen van 5-ARI en alfablokkers werden niet aangepast, terwijl de aanbeveling van de PDE5 inhibitoren wel werd geadapteerd. De volgende aanbevelingen werden hierbij geformuleerd: 1) Bij een vergrote prostaat (>30ml) of PSA >1.5 µg/l wordt een 5-ARI of alfablokker aanbevolen (GRADE 1B). 2) Indien de prostaat niet vergroot is (<30ml) of PSA <1.5 µg/l dan is de eerste keuze een alfablokker (GRADE 1B). 3) Laag gedoseerde PDE5 inhibitoren kunnen overwogen worden bij mannen met een comorbiditeit van erectiele dysfunctie (GRADE 2C).
Conclusie. Uit de *peer review* werd geconcludeerd dat de meeste artsen alfablokkers als eerste keuze voorschrijven. De 5-ARI en PDE5 inhibitoren werden zelden door de ondervraagde huisartsen gebruikt en hun exacte plaats in de behandeling van LUTS waren eveneens minder goed gekend. Met het opstellen van een samenvattende steekkaart werd een handig tool gecreëerd om huisartsen te ondersteunen en de kennis met betrekking tot de medicamenteuze behandeling van LUTS te verbeteren.

Inleiding

EBPracticeNet is bij de meeste huisartsen ondertussen goed gekend. Via een koppeling in het elektronisch medisch dossier kunnen we in één klik verschillende richtlijnen raadplegen. Bij dit initiatief van het RIZIV uit 2010 werden ook de internationaal geaccrediteerde richtlijnen van de Finse artsenvereniging Duodecim geïntegreerd. Deze richtlijnen zijn echter niet aangepast aan de Belgische zorgcontext. De adaptatie van deze richtlijnen is noodzakelijk om de richtlijnen te kunnen toepassen in de alledaagse praktijk en vormt het voorwerp van een project van EBPracticeNet waaraan meerdere huisartsen in opleiding samenwerken. Mijn collega, Magali Aerts, en ik hebben de richtlijn van Benigne Prostaathyperplasie (BPH) (1) onder de loep genomen. De hoge prevalentie van LUTS in de huisartsenpraktijk was een belangrijke reden voor ons om voor deze richtlijn te kiezen. Van de mannen ouder dan 40 jaar blijken tussen de 20 en 25% matig tot ernstige mictieklachten te ervaren en tussen de 60 en 70% van deze mannen bezoekt ook daadwerkelijk de huisarts (2). De focus van mijn masterproef ligt op de therapeutische aanpak en, meer specifiek, op de medicamenteuze behandeling van BPH. Magali belicht in haar masterproef het diagnostisch aspect.

Voorafgaandelijk aan het onderzoek dient opgemerkt te worden dat de titel van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn een ongelukkige keuze is geweest. Benigne prostaathyperplasie is een diagnose die alleen met beeldvorming kan worden vastgesteld. Een patiënt die op consultatie bij de huisarts komt, zal dus nooit aan zijn arts kunnen melden dat hij Benigne prostaathyperplasie heeft. Hij zal bij de huisarts komen met klachten van de lagere urinewegen, ook wel bekend als *Lower urinairy tract symptoms* (LUTS). De huisarts zal altijd eerst verder onderzoek dienen te voeren vooraleer er gesproken kan worden over BPH. Om die reden zou LUTS mijns inziens een duidelijkere en meer correcte titel zijn voor de Duodecim-richtlijn. In het vervolg van dit onderzoek zal dan ook de term LUTS gehanteerd worden in plaats van BPH.

LUTS is een veelvoorkomende klacht bij de oudere man en kan een enorme impact hebben op de *Quality of Life* (QOL). Het wordt onderverdeeld in opslagsymptomen (buitensporige mictiefrequentie, nycturie, urinaire urgency en urge-incontinentie) en mictieklachten (moeite met plassen te beginnen, zwakke urinestraal, het moeten inspannen om te plassen, onderbroken mictie, gevoel van onvolledige blaaslediging en urineretentie). Wanneer na onderzoek en overleg met de patiënt wordt besloten om te starten met medicatie, kan er volgens de huidige Duodecim-richtlijn worden gekozen tussen drie medicamenten: de 5α-reductase remmers (finasteride, dutasteride), de alfablokkers (tamsulosine, alfuzosine, silodosine, terazosine) en de fosfodiësterase 5-Inhibitoren (tadalafil, avanafil, sildenafil, vardenafil).

Doelstelling

Het doel is om de aanbevelingen in de richtlijn aan te passen aan de meest recente, beschikbare evidentie en hiermee de kwaliteit van de medicamenteuze behandeling van LUTS in de eerstelijnszorg te verbeteren. Om dit te bewerkstelligen werd de volgende klinische vraag geformuleerd: “Welke zijn de medicamenteuze behandelingen voor mannen met LUTS?”

De aanbevelingen van de Duodecim-richtlijn met betrekking tot de 5α-reductase remmers, de alfablokkers en de fosfodiësterase 5-inhibitoren zullen in deze masterproef vergeleken worden met de beschikbare evidentie en worden, indien nodig, geadapteerd. Vervolgens zal de (geadapteerde) richtlijn worden voorgelegd aan verschillende huisartsen om de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext te toetsen en om te achterhalen welke drempels de huisartsen eventueel ervaren bij het toepassen van de aanbevelingen. Tot slot zal een steekkaart worden ontwikkeld en verdeeld onder de deelnemende huisartsen.

Methode

Dit onderzoek volgt de negen stappen zoals beschreven in het Handboek "Adaptatie Duodecim richtlijnen versie 7" (3). Deze stappen zijn onderverdeeld in drie fases: de screeningsfase (stap 1 tot 6), adaptatiefase (stap 7), implementatiefase (stappen 8 en 9).

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1: Het definiëren van klinische vragen

Deze eerste fase van het onderzoeksproject bestaat uit zes stappen. De richtlijn wordt inhoudelijk geanalyseerd en aan de hand daarvan wordt de relevante klinische vraag opgesteld, die vervolgens wordt uitgewerkt in PIPOH-elementen. PIPOH staat respectievelijk voor *Patient*, *Interventions*, *Professionals*, *Outcomes* en *Healthcare setting*. De focus van deze masterproef ligt op de medicamenteuze aanpak van LUTS. De volgende klinische vraag werd geformuleerd: "Welke zijn de medicamenteuze behandelingen voor mannen met LUTS?". Hierbij werden drie soorten medicamenten onder de loep genomen, namelijk 5α-reductase remmers (5-ARI), alfablokkers en fosfodiësterase 5-Inhibitoren (PDE5 inhibitoren).

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen

Tijdens de tweede stap werd er in de beschikbare databanken gezocht naar relevante richtlijnen met betrekking tot LUTS. Op 13 januari 2019 werden de databanken van MEDLINE (PubMed), G-I-N (Guideline International Network), guideline.gov, NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Trip Database, KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg), HGR (Hoge Gezondheidsraad), Minerva, Farmaka, Riziv (Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering), BCFi (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie), NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap), Domus Medica en FOD (Federale Overheidsdienst) geconsulteerd. Bij de databanken met zoekfunctie werden de volgende zoektermen gebruikt: "Prostatic hyperplasia", "Lower urinary tract symptoms", "BPH", "LUTS", "Prostaathypertrofie" en "Prostaat". Er werd alleen gezocht naar richtlijnen van 2010 of later. Bij de databanken zonder zoekfunctie (RIZIV, BCFi, Domus Medica, NHG) werden alle beschikbare richtlijnen gescreend op titel. Alle gevonden resultaten werden gescreend op abstract en titel. De duplicaten en alle irrelevante artikels werden verwijderd.

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

De weerhouden richtlijnen werden inhoudelijk geanalyseerd door twee onafhankelijke lezers. Allereerst werd gecontroleerd of het antwoord op de klinische vragen van zowel Magali als mij kon worden teruggevonden in de tekst van deze richtlijnen. Alle richtlijnen waarin geen antwoord werd gegeven op de klinische vragen werden geëxcludeerd. De kwaliteit van de overige richtlijnen werd beoordeeld door twee lezers door gebruik te maken van Mini-AGREE II, welke bestaat uit de items 7, 9 en 23 van AGREE II. Deze drie items beoordelen respectievelijk de volgende aspecten: 'Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal', 'De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven' en 'Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken'.

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1: Evaluatie van de richtlijnen met AGREE

De richtlijnen die goed scoorden op de Mini-AGREE werden beoordeeld met AGREE II (6).

Stap 4.2: Inventarisering van de inhoud

Gedurende deze stap werden de aanbevelingen die werden teruggevonden in de richtlijnen geformuleerd en werd de graad van evidentie genoteerd. Op deze manier werd een eerste vergelijking tot stand gebracht tussen de aanbevelingen van de Duodecim-richtlijn en de geformuleerde aanbevelingen in de weerhouden richtlijnen.

Stap 4.3: Waardering van de aanbevelingen op samenhang

Vervolgens werd er nagegaan op welke evidentie de aanbevelingen werden gebaseerd. Eerst, werd afgetoetst of de zoekstrategie consistent was met de klinische vraag. Daarna werd er geverifieerd of er consistentie aanwezig was tussen de geselecteerde evidentie, de interpretatie en de samenvatting van de auteurs. Tot slot werd de consistentie tussen de samenvatting en de geformuleerde aanbeveling beoordeeld.

Stap 4.4: Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Tijdens deze stap werd gecontroleerd of alle belangrijke evidentie gebruikt was in de richtlijnen. Allereerst werd geverifieerd of er updates van de richtlijnen beschikbaar waren. Daarna werd een nieuwe zoekopdracht uitgevoerd in de Cochrane- en MEDLINE-databanken met alle evidentie die na de publicatiedatum nog is verschenen en of deze invloed zou hebben gehad op de uiteindelijk geformuleerde aanbeveling.

Stap 4.5: Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Als laatste stap in de waardering van de aanbevelingen werd onderzocht of de gevonden aanbevelingen toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Bijkomend werden de gevonden aanbevelingen vergeleken met informatie gevonden in Belgische EBM bronnen van het BCFi, Riziv en Farmaka.

Stap 5: Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap werd besloten om de aanbevelingen te behouden of te adapteren. Per aanbeveling werden de bronnen geselecteerd waarmee rekening werd gehouden voor eventuele adaptatie en, indien nodig, werd een nieuwe aanbeveling geformuleerd.

Stap 6: Nazicht door de leescommissie

De gevonden gegevens van de voorgaande stappen werden voorgelegd aan de leescommissie van EBPracticeNet.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

In de tweede fase van het onderzoek werd een eerste versie opgemaakt van de Duodecim-richtlijn met de geadapteerde aanbevelingen en werd een GRADE-score toegekend (7). GRADE staat voor *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* en is een methode om de kwaliteit van wetenschappelijke studies te beoordelen en te graderen. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in de graad van de aanbeveling (1 = sterke aanbeveling, 2 = zwakke aanbeveling) en niveau van bewijskracht (A = hoog, B = matig, C = laag).

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review

Gedurende de derde fase werd de toepasbaarheid van de geadapteerde richtlijn getoetst in de praktijk. Allereerst werd de richtlijn voorgelegd aan 1 LOK-groep (6 huisartsen), 1 seminariegroep (9 huisartsen in opleiding en 1 huisarts) en in mijn eigen opleidingspraktijk (2 huisartsen). Voorafgaandelijk heeft de ethische commissie van de Universiteit Antwerpen goedkeuring verleend voor dit onderzoek (bijlage 1). Deze bijeenkomsten werden opgenomen met een dictafoon, waarvoor vooraf toestemming werd gevraagd. Met behulp van een PowerPointpresentatie (bijlage 2) werden vier stellingen voorgelegd aan voornoemde groepen. Het betrof twee diagnostische stellingen, die verder zullen worden uitgewerkt door collega Magali Aerts, en twee therapeutische stellingen. Bij elke stelling werd aan de deelnemers gevraagd om door middel van gekleurde kaarten het antwoord van hun voorkeur kenbaar te maken. Nadien volgde er een discussie met de betreffende groep en werden eventuele problemen of opmerkingen in groep besproken. Tot slot, werd er na de discussie aan de groep gevraagd of er iemand was die zich naar aanleiding van de discussie had bedacht en daarna werd de uiteindelijke richtlijn medegedeeld.

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

Op basis van voorafgaandelijk onderzoek en peer review werd een samenvattende steekkaart opgesteld en verdeeld onder de deelnemende huisartsen.

Resultaten

Fase 1: Screeningsfase

Stap 1: Het definiëren van klinische vragen

In tabel 1 worden de verschillende PIPOH-elementen van de klinische vraag weergegeven.

Tabel 1: PIPOH-elementen van de klinische vraag

"Welke zijn de medicamenteuze behandelingen voor mannen met LUTS?"

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	Mannen met LUTS	Geen
Interventions	1) 5α-reductase remmers (5-ARI) 2) Alfablokkers 3) Fosfodiësterase 5-Inhibitoren (PDE5 inhibitor)	Geen
Professionals	Huisarts	Geen
Outcomes	Klachtenreductie	Geen
Healthcare Setting	Huisartsenpraktijk	Geen

Stap 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen

De zoektocht in de verschillende databanken leverde een totaal van 549 zoekresultaten op. Na het lezen van het abstract en het verwijderen van de duplicaten en anderstalige (niet Nederlands- of Engelstalige) richtlijnen werden er initieel elf relevante richtlijnen weerhouden (bijlage 3).

Stap 3: Screening van de gevonden richtlijnen

In eerste instantie werden deze elf richtlijnen gescreend om te onderzoeken of er antwoord werd gegeven op de klinische vraag. Daarna werd afgetoetst of de richtlijnen voldeden aan items 7, 9 en 23 van de AGREE II. Van de elf richtlijnen bleken acht richtlijnen niet aan één of meerdere van deze criteria te voldoen. In drie richtlijnen werd geen antwoord gegeven op de klinische vraag. In de overige richtlijnen was er een te beperkte beschrijving van de gebruikte (systematische) methode of werden de sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijke bewijs niet beschreven. In één richtlijn was er sprake van conflicterende belangen. Alleen de richtlijnen van NICE (4) (*National Institute for Health and Care Excellence*), EAU (5) (*European Association of Urology*) en NHG (2) (Nederlands Huisartsen Genootschap) bleken van goede kwaliteit te zijn en voldeden aan alle criteria.

Stap 4: Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1: Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

De resultaten van de AGREE II toegepast op de richtlijnen van NICE, EAU en NHG zijn terug te vinden in bijlage 4. Sommige aspecten van de AGREE II konden niet expliciet in de

uiteindelijke richtlijn worden teruggevonden, maar werden wel teruggevonden in de handboeken van de richtlijnontwikkelaars (8, 9).

NICE

Deze richtlijn scoorde goed bij beide lezers op de items van de AGREE II. Er waren weinig noemenswaardige verschillen tussen beide beoordelingen. Op alle aspecten werd een goede score gegeven. Er werd geconcludeerd dat deze richtlijn bestempeld kan worden als '*strongly recommended*'.

EAU

Beide lezers waren het erover eens dat de richtlijn vooral gericht was op de specialisten en minder bedoeld is voor huisartsen. Het is echter een recente (2018) richtlijn, die goed inzicht geeft in de onderbouwing van de aanbevelingen. De richtlijn scoorde bij beide lezers slecht op het domein 'Toepassing'. Aangezien een belangrijk onderdeel van deze masterproef het beoordelen van de toepasbaarheid in de Belgische context is en de aanbevelingen nog worden voorgelegd aan verschillende huisartsen in het onderdeel '*peer review*', werd dit door beide lezers niet als probleem gezien. Er werd besloten de richtlijn te bestempelen als '*recommended*', rekening houdend met de toepasbaarheid in de huisartsenpraktijk.

NHG

Ook bij de beoordeling van deze richtlijn diende voor sommige items van AGREE II het handboek voor de ontwikkeling van NHG standaarden te worden gebruikt (10). Echter, bij het beoordelen van de richtlijn bleken veel details niet beschikbaar te zijn. De richtlijn scoorde op de meeste items van AGREE II goed, maar niet alle details konden gecontroleerd en teruggevonden worden. Evidentietabellen waren eveneens niet beschikbaar. Op basis van deze bevindingen kon de richtlijn worden bestempeld als '*recommended*', maar vanwege de superioriteit van de andere twee richtlijnen werd besloten om de NHG-richtlijn alsnog te excluderen. De NICE- en EAU-richtlijnen konden beter antwoord geven op onze klinische vragen.

Stap 4.2: Inventarisering van de inhoud

In de onderstaande tabel vindt u de geciteerde Engstalige aanbevelingen terug zoals ze worden weergegeven in de richtlijnen van Duodecim, NICE en EAU. Indien de aanbeveling een GRADE-score bevat, wordt deze erbij vermeld. De NICE-richtlijn geeft geen GRADE-score, maar beschrijft per uitkomstvariabele de kwaliteit van evidentie als '*very low*', '*low*', '*moderate*' of '*high*'.

Tabel 2: De aanbevelingen

	Duodecim	NICE	EAU
5-ARI	*If the prostate is markedly enlarged or PSA is > 1.5 µg/l either 5-alpha-reductase inhibitor (finasteride, dutasteride) (or an alpha1-blocker can be used.) The symptoms are alleviated, the urine flow is increased, and the obstruction is decreased.*	*Offer a 5-alpha reductase inhibitor to men with LUTS who have prostates estimated to be larger than 30 g or a PSA level greater than 1.4 ng/ml, and who are considered to be at high risk of progression (for example, older men).*	*Use 5α-reductase inhibitors in men who have moderate-to-severe LUTS and an increased risk of disease progression (e.g. prostate volume > 40 mL). (GRADE 1B)*

Alfablokkers	*If the prostate is not markedly enlarged on palpation or in ultrasonography (< 30 ml) and PSA is < 1.5 µg/l the first choice is an alpha1-blocker (e.g. tamsulosin or alfuzosin).*	*Offer an alpha blocker (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin or terazosin) to men with moderate to severe LUTS.*	*Offer α1-blockers to men with moderate-to-severe LUTS. (GRADE 1A)*
PDE5 inhibitoren	*Particularly the long-acting tadalafil at a dose of 5 mg daily has been shown to alleviate symptoms associated with urination significantly better than placebo. The more short-acting sildenafil and vardenafil can also be used.*	*Well designed, placebo-controlled studies are needed to confirm the impact of these drugs, alone or in combination with alpha blockers, to be able to make future recommendations for men with LUTS.*	*Use phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with moderate-to-severe LUTS with or without erectile dysfunction. (GRADE 1B)*

Stap 4.3: Waardering van de aanbevelingen op samenhang

5-ARI

De **NICE**-richtlijn formuleert de volgende klinische vraag: *'What is the effectiveness and comparative effectiveness of medications in reducing symptoms for managing lower urinary tract symptoms?*'. De vergelijking 5-ARI versus placebo leert ons dat het voorschrijven van een 5-ARI tot een duidelijke verbetering leidt van de symptoomscore na 1 tot 3 jaar behandeling. Neveneffecten zoals verlaagd libido, impotentie en gynaecomastie werden vastgesteld, maar het positieve effect op de symptomen werd belangrijker geacht. Vooral mannen met verhoogde kans op ziekteprogressie zoals oudere mannen met zwakker urinestraal, hoge symptoomscore, groot urineresidu, grote prostaat en hoog PSA, bleken het meeste baat te hebben bij een behandeling met een 5-ARI. Vanuit economisch oogpunt bleek 5-ARI minder kosteneffectief te zijn dan alfablokkers bij mannen met een normaal prostaatvolume. Bij mannen met een grote prostaat is behandeling met 5-ARI mogelijks wel kosteneffectief. In deze richtlijn is er dus een duidelijke consistentie tussen de gevonden evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

De **EAU**-richtlijn formuleert geen duidelijke klinische vraag. In vergelijking met placebo werd vastgesteld dat na 2 tot 4 jaar behandeling er een significante verbetering was opgetreden van de *International Prostate Symptom Score* (IPSS) en een vermindering van het prostaatvolume bij patiënten met een grote prostaat. Dutasteride is effectief gebleken vanaf een prostaatvolume van >30ml. Finasteride is waarschijnlijk minder effectief bij een prostaatvolume van <40ml. Vandaar dat de aanbeveling 5-ARI pas adviseert vanaf een volume van >40ml. Ook hier werd vastgesteld dat vooral patiënten met een grotere kans op ziekteprogressie meer baat bij deze behandeling lijken te hebben. Er is dus opnieuw een duidelijke consistentie tussen de gevonden evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

Alfablokkers

De **NICE**-richtlijn concludeert op basis van de evidentie dat er een duidelijke verbetering van de symptomen wordt waargenomen bij het gebruik van alfablokkers in vergelijking met placebo. Onafhankelijk van het prostaatvolume wordt er een verbetering vastgesteld. De belangrijkste neveneffecten die worden geconstateerd zijn orthostatische hypotensie, duizeligheid, vermoeidheid, rhinitis, erectiele dysfunctie en abnormale ejaculatie. Voor de aanbeveling overstegen de voordelen echter de nadelen, vooral bij mannen met matig tot ernstige klachten. Bij mannen met milde klachten kan een afwachtende houding

overwogen worden. Alfablokkers zijn eveneens kosteneffectief. Er is dus consistentie tussen de gevonden evidentie en de uiteindelijk aanbeveling.

De **EAU**-richtlijn stelt hetzelfde vast. Er is een duidelijke verbetering van de klachten in vergelijking met placebo. Dit effect is al te zien na enkele uren tot dagen. Alfuzosin, terazosin en doxazosin toonde een significant verhoogd risico op vasculaire events tegenover placebo. Eveneens wordt abnormale ejaculatie vastgesteld als belangrijke bijwerking. Bij mannen met matig tot ernstige LUTS overstijgen de voordelen de nadelen. Hiermee is er consistentie tussen de gevonden evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

PDE5 inhibitoren

Op het gebied van PDE5 inhibitoren verschillen de aanbevelingen van de NICE-richtlijn en de EAU-richtlijn significant. In een update van de **NICE**-richtlijn uit 2015 worden een 21-tal RCT's vergeleken. De richtlijn stelt vast dat deze studies een verbetering van de symptomen lijken aan te tonen, maar de meeste studies zijn van lage tot zeer lage kwaliteit. Bij velen lijkt bias ook een serieuze rol te spelen. In de meerderheid van de studies werd randomisatie en blindering niet adequaat gerapporteerd. Daarnaast waren veel van deze studies gesponsord door farmaceutische bedrijven. De meeste mannen geïncludeerd in de studies bleken een comorbiditeit van erectiele dysfunctie te hebben, wat het formuleren van een aanbeveling naar de algemene mannelijke populatie niet mogelijk maakt. Daarom concludeert de richtlijn dat er een potentieel positief effect is van PDE5 inhibitoren op de klachten, maar dat er verder (onafhankelijk) onderzoek nodig is.

De **EAU**-richtlijn stelt uit de evidentie vast dat PDE5 inhibitoren de IPSS-score lijken te verbeteren. Een 8-tal RCT's werden hierbij vergeleken. Tadalafil 5mg is hiervan de best onderzochte en toont in deze studies een reductie van de IPSS van 22 tot 37%. De meeste van deze RCT's zijn ook door de NICE-richtlijn vergeleken. Zoals eerder vermeld, betrof het in deze studies voornamelijk mannen met comorbiditeit van erectiele dysfunctie. De EAU-richtlijn is in deze dan ook niet consistent in haar aanbeveling door de resultaten van deze studies te extrapoleren naar de algemene mannelijk bevolking. Daarnaast is de maximumduur van deze studies 12 weken. Over eventuele (neven)effecten nadien is weinig gekend. Tot slot lijkt de richtlijn ook geen rekening te houden met de bias zoals eerder vermeld. Vanwege deze inconsistentie van de evidentie met de uiteindelijke aanbeveling werd er geen rekening gehouden met deze aanbeveling bij de uiteindelijke adaptatie.

Stap 4.4: Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Een zoektocht in de Cochrane- en MEDLINE-databanken leverde voor de 5-ARI en alfablokkers geen resultaten op die van invloed zouden kunnen zijn op de geformuleerde aanbevelingen van NICE en EAU. Voor de PDE5 inhibitoren werd er in de **Cochrane** databank een systematische review teruggevonden met nieuwe evidentie (11). Hieruit komt naar voren dat alle PDE5 inhibitoren een beperkt positief effect hebben in RCT's, indien laag gedoseerd, maar tadalafil werd het best onderzocht. Een vermindering van de klachten is aangetoond tot 12 weken behandeling. Er is weinig gekend over de lange termijn bijwerkingen en het effect na 12 weken behandeling. Er is meer onderzoek nodig naar de (neven)effecten op lange termijn. Deze review stelde eveneens vast dat de meeste studies van lage kwaliteit waren en dat bias een belangrijke rol heeft gespeeld hierin.

Onder andere de randomisatie werd niet altijd duidelijk beschreven. Daarnaast werd publicatie bias vermoed.

Stap 4.5: Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

De 5-ARI, alfablokkers en PDE5 inhibitoren zijn allen in de juiste doses beschikbaar op de Belgische markt. In het BCFi zijn specialiteiten voor de volgende medicamenten terug te vinden (12):

- 5-ARI: finasteride en dutasteride
- Alfablokkers: tamsulosine, alfuzosine, silodosine en terazosine
- PDE5 inhibitoren: tadalafil, avanafil, sildenafil en vardenafil

Van de PDE5 inhibitoren wordt alleen tadalafil 5mg in het BCFi vermeld als indicatie voor BPH. Op Farmaka, het geneesmiddelenformularium voor oudere patiënten, worden PDE5 inhibitoren niet vermeld als indicatie voor mictieklachten bij mannen (13). In een consensusvergadering van het Riziv van 12 mei 2011 over "Doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën" werden alfablokkers als eerste keuze vermeld bij matige of ernstige mictieklachten (14). Ze concludeerden dat de 5ARI aangewezen zijn voor een behandeling op lange termijn (langer dan een jaar) en na falen van de conservatieve strategie die bestaat uit voorlichting en geruststelling. De PDE5 inhibitoren werden op dat moment niet onderzocht, omdat deze toen nog niet de indicatie BPH hadden.

Zoals uit de aanbevelingen blijkt, kan de grootte van de prostaat bepalend zijn voor de keuze in medicamenteuze behandeling. Ook dit vormt geen probleem in België. De grootte kan ingeschat worden door middel van beeldvorming of een PSA-bepaling. Voor verdere informatie rond diagnostiek verwijs ik naar de masterproef van Magali Aerts. Er kan dus geconcludeerd worden dat de geformuleerde aanbevelingen uit de richtlijnen allen toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext.

Stap 5: Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie

Uitgezonderd de aanbeveling van de EAU-richtlijn met betrekking tot de PDE5 inhibitoren vanwege de eerdergenoemde inconsistentie, werden alle voorgaande aanbevelingen uit de NICE- en EAU-richtlijnen geselecteerd om mee te nemen bij het adapteren van aanbevelingen voor de Duodecim-richtlijn. Bijkomend werden voor de PDE5 inhibitoren de resultaten van de systematische Cochrane review meegenomen in de uiteindelijke adaptatie.

Stap 6: Nazicht door de leescommissie

Het nazicht door de leescommissie bracht geen verdere opmerkingen of nuanceringen naar voren met betrekking tot al het voorgaande.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

In onderstaande tabel vindt u een eerste versie van de geadapteerde richtlijn met betrekking tot de onderzochte klinische vraag. Er werd eveneens een GRADE-score toegekend.

Tabel 3 Samenvatting van de geadapteerde aanbevelingen

Geadapteerde aanbevelingen	
Doelgroep	Huisartsen
Patiëntenpopulatie	Mannen met LUTS
Klinische vraag	Welke zijn de medicamenteuze behandelingen voor mannen met LUTS? 1) 5α-reductase remmers (5-ARI) 2) Alfablokkers 3) Fosfodiësterase 5-Inhibitoren (PDE5 inhibitor)
Kernboodschappen	1) Bij een vergrote prostaat (>30ml) of PSA >1.5 µg/l wordt een 5-ARI of alfablokker aanbevolen. (GRADE 1B)
	2) Indien de prostaat niet vergroot is (<30ml) of PSA <1.5 µg/l, is de eerste keuze een alfablokker. (GRADE 1B)
	3) Laag gedoseerde PDE5 inhibitoren kunnen overwogen worden bij mannen met een comorbiditeit van erectiele dysfunctie. (GRADE 2C)
Toelichting	1) Evidentie toont duidelijk een afname van de symptomen, verbetering van de urinaire flow en afname van obstructie bij patiënten met een vergrote prostaat. Het effect wordt gezien na enkele maanden behandeling. Indien na 6 maanden geen beterschap wordt vastgesteld, kan operatieve behandeling overwogen worden. Impotentie is een mogelijke bijwerking. Er moet rekening gehouden worden met een daling van het PSA tot 50%, toch blijft een stijging van het PSA een indicatie voor doorverwijzing naar de uroloog.
	2) Evidentie toont een afname van de symptomen (IPSS), verbetering van de urinaire flow en afname van urineresidu. Het effect treedt snel op na het starten van de behandeling. Veel voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, orthostatische hypotensie en ejaculatiestoornissen.
	3) Tadalafil 5mg is het best onderzocht en toont een afname van de symptomen (IPSS). Sildenafil en vardenafil kunnen ook gebruikt worden.
Basis voor de aanbeveling	1) Er wordt een duidelijke verbetering gezien van de klachten, urinaire flow en obstructie in vergelijking met placebo in verschillende RCT's. Studies tonen een significante verbetering van de symptomen tegenover placebo na 1 tot 3 jaar behandeling met een matig kwaliteit van bewijs na 1 jaar en een hoog kwaliteit van bewijs na 3 jaar. De IPSS-score verbetert na 1 tot 4 jaar behandeling met 15 tot 30%.
	2) De meeste RCT's tonen een duidelijke verbetering van de symptomen in vergelijking met placebo en hebben een matig tot hoog kwaliteit van bewijs.
	3) Er wordt in de literatuur een afname gezien van de symptomen (IPSS) tot 12 weken. Het effect nadien is niet duidelijk. Langetermijn (neven)effecten zijn niet goed gekend. De kwaliteit van het bewijs is laag.
Peer review	Uit het peer review kan geconcludeerd worden dat de meeste huisartsen starten met een alfablokker. De indicaties voor het starten van een 5-ARI zijn niet gekend. PDE5 inhibitoren worden zeer zelden gestart.
Planning update	Vijfjaarlijks
Referenties	(4), (5), (11)
Lijst van auteurs en belangenvermenging	De auteurs van deze richtlijn zijn Magali Aerts en Jeroen Egas. Zij adapteerden deze richtlijn in het kader van hun master-na-masteropleiding Huisartsgeneeskunde. Er is geen sprake van belangenvermenging.

GRADE: onderbouwing

De 5-ARI en alfablokkers kregen een GRADE-score van 1B. De vergeleken RCT's toonden een duidelijk effect van de medicamenten in vergelijking met placebo vandaar de sterke aanbeveling. Met betrekking tot de belangrijkste uitkomstmaat, namelijk symptoomreductie, wordt er een significante verbetering gezien na 1 tot 3 jaar behandeling met 5-ARI en na enkele dagen tot 4 jaar behandeling met alfablokkers. In de meeste studies was er een beperkte of afwezige uitleg van de randomisatie methode en ook geen beschrijving van de methode waarop de medicatie werd toegewezen. De kwaliteit van de studies met betrekking de uitkomst symptoomreductie werd hierdoor als 'moderate' bestempeld.

De PDE5 inhibitoren kregen een score van 2C. Zoals eerder beschreven zijn de meeste studies van lage kwaliteit en is er bij veel studies sprake van bias. Eveneens werden de randomisatie methode en methode van toewijzing niet duidelijk uitgelegd in de meeste studies. In een aantal studies is er sprake van belangenvermenging. In het beperkt aantal studies wordt wel een positief effect gezien op de klachten. Er is echter nog onduidelijkheid over het evenwicht van voordelen en nadelen op lange termijn. Gelet op het laag niveau van bewijskracht, betreft het daarom een zwakke aanbeveling.

Fase 3: Implementatiefase

Stap 8: Peer review

In bijlage 5 vindt u de samenvattende transcriptie van de verschillende bijeenkomsten. In de discussie van deze masterproef zullen de inhoudelijke opmerkingen per stelling verder worden besproken. Zoals eerder aangegeven worden stellingen 1 en 2 door Magali Aerts uitgewerkt. De stellingen die hieronder worden besproken zijn:

<u>Stelling 3: Als ik LUTS medicamenteus behandel, kies ik voor:</u>

a) Alfa blokkers (Tamsulosine, Alfuzosine, Silodosine, Terazosine)
b) 5 alfa reductase inhibitoren (Dutasteride, Finasteride)
c) PDE5 inhibitoren (Tadalafil, Sildenafil, Vardenafil, Avanafil)
d) Ik start nooit een medicamenteuze behandeling

<u>Stelling 4: Ik gebruik de uitslag van PPA, echografie en/of PSA-bepaling in mijn keuze wat betreft medicamenteuze behandeling" Waarom wel/niet.</u>

a) Ja
b) Nee

In totaal namen 18 artsen deel waarvan 9 huisartsen en 9 huisartsen in opleiding. Tabellen 4 en 5 geven de resultaten van de stellingen na elke stemming weer, zowel vóór de discussie als na de discussie.

Tabel 4: Resultaten stemmingen stelling 3

	Stemmen vóór discussie				Stemmen na discussie			
	LOK	**Sem.**	**Opl.**	**Tot.**	**LOK**	**Sem.**	**Opl.**	**Tot.**
Alfablokkers	5 (+1*)	8	2	**15 (+1*)**	5 (+1*)	9	2	**16 (+1*)**
5-ARI	0 (+1*)	0	0	**0 (+1*)**	0 (+1*)	0	0	**0 (+1*)**
PDE5 inhibitoren	0 (+1*)	0	0	**0 (+1*)**	0 (+1*)	0	0	**0 (+1*)**
Geen medicatie	0	2	0	**2**	0	1	0	**1**

** Eén arts stemde voor zowel alfablokkers, als 5-ARI, als PDE5 inhibitoren. Sem. = Seminariegroep, Opl. = Opleidingspraktijk, Tot. = totaal.*

Tabel 5: Resultaten stemmingen stelling 4

	Stemmen vóór discussie				Stemmen na discussie			
	LOK	**Sem.**	**Opl.**	**Tot.**	**LOK**	**Sem.**	**Opl.**	**Tot.**
Ja	1	1	2	**4**	0	3	2	**5**
Nee	5	9	0	**14**	6	7	0	**13**

Stap 9: Formuleren van praktijkconsensus

Van de geadapteerde aanbevelingen werd een steekkaart gemaakt, welke onder de deelnemende artsen werd verspreid (bijlage 6).

Discussie

Adaptatie

Wat betreft de 5-ARI en de alfablokkers werd er besloten de richtlijn niet te adapteren. De NICE- en EAU-richtlijnen nuanceren in hun aanbeveling om alleen te behandelen bij matig tot ernstige symptomen. Dit kan worden geobjectiveerd gebruik makend van de IPSS-score. Een score van 8 t/m 19 is matig en van 20 t/m 35 wordt bestempeld als ernstig. Het spreekt voor zich dat een behandeling pas nuttig is bij mannen die er veel klachten van ondervinden in het dagelijks leven. Het blijft dan ook belangrijk om samen met de patiënt te overleggen over het al dan niet starten van een behandeling. In de Duodecim-richtlijn wordt de IPSS-score vermeld als hulpmiddel bij het al dan niet bepalen om een behandeling op te starten. Om die nuance nog toe te voegen aan de aanbeveling was dus overbodig. De richtlijn vermeldt eveneens dat follow-up in milde gevallen voldoende kan zijn.

Alle richtlijnen onderschrijven hetzelfde principe: alfablokkers kunnen worden gestart ongeacht de grootte van de prostaat en 5-ARI zijn pas nuttig bij mannen met een grote prostaat. De aanbevelingen van de Duodecim-richtlijn zijn mijns inziens duidelijker, omdat de Duodecim-richtlijn uitdrukkelijk vermeldt dat de grootte van de prostaat bepalend kan zijn voor de keuze in behandeling. Bij een grote prostaat kan de huisarts kiezen tussen 5-ARI of alfablokker en bij een kleine prostaat is alfablokker duidelijk de beste optie. Naast eventuele bijwerkingen, contra-indicaties en snelheid van werking zal tevens het verschil in kostprijs een belangrijke factor zijn in de keuze tussen een 5-ARI en

een alfablokker. Alfablokkers zijn op de Belgische markt vooralsnog veel goedkoper te verkrijgen dan 5-ARI.

Voor de PDE5 inhibitoren bleken er wel duidelijke verschillen aanwezig te zijn tussen de drie richtlijnen. De Cochrane review bracht hierin wat meer duidelijkheid. De initiële Duodecim aanbeveling luidde:

"*Particularly the long-acting tadalafil at a dose of 5 mg daily has been shown to alleviate symptoms associated with urination significantly better than placebo. The more short-acting sildenafil and vardenafil can also be used. These drugs are particularly suitable for patients with mild to moderate urination symptoms and concomitant need of treatment for erectile dysfunction.*"

Naar aanleiding van de gevonden evidentie werd geconcludeerd dat deze aanbeveling vanwege lage bewijskracht afgezwakt dient te worden. Daarom werd besloten de oorspronkelijke aanbeveling aan te passen naar: "Laag gedoseerde PDE5 inhibitoren **kunnen overwogen worden** bij mannen met een comorbiditeit van erectiele dysfunctie." Aangezien de studies vooral werden uitgevoerd bij mannen met een comorbiditeit van erectiele dysfunctie, werd besloten om dit ook explicieter in de nieuwe aanbeveling te vermelden. De initiële aanbeveling was naar mijn mening niet duidelijk genoeg hierin. Daarnaast werd GRADE 2C toegevoegd om duidelijk aan te geven dat het een zwakke aanbeveling is met een lage kwaliteit van bewijs. Bij de keuze voor dit medicament dient ook rekening gehouden te worden met de hoge kostprijs.

De combinatie van een 5-ARI en een alfablokker vallen buiten de scope van deze adaptatie. Het dient wel gezegd te worden dat alle richtlijnen een bijkomend positief effect opmerken bij mannen met een grote prostaat waarbij monotherapie niet succesvol bleek. Combinatie preparaten met dutasteride (of solifenacine) en tamsulosine zijn beschikbaar op de Belgische markt.

Peer review

Hierna volgt een samenvattende bespreking van elke stelling zoals bediscussieerd tijdens de drie bijeenkomsten. Uit de resultaten blijkt dat er weinig verschil is tussen de stemmingen vóór de discussie en na de discussie. Er werd zelden van standpunt veranderd. Eén arts van de seminariegroep veranderde haar mening van het nooit opstarten van medicatie naar het voorschrijven van alfablokkers. Een tweetal artsen veranderde hun keuze bij stelling 4 van 'geen rekening houden met de diagnostische gegevens' naar hier wel mee rekening houden. Dit gebeurde nadat één arts had aangegeven te weten dat de grootte van de prostaat de keuze kan beïnvloeden, maar bij niemand was exact gekend wanneer dit dan zou zijn. Eén arts van de LOK-groep veranderde zijn mening in tegenovergestelde richting. Hij dacht initieel een echografie nodig te hebben om de grootte in te schatten en maligniteit uit te sluiten, maar zijn collega's beweerden dat de grootte van de prostaat niet bepalend zou zijn. Hierna veranderde hij van mening.

Stelling 3: Uit de resultaten van de bijeenkomsten blijkt duidelijk dat alfablokkers vaak als eerste keuze worden gestart. Vijftien van de achttien deelnemers koos alleen voor alfablokkers. De belangrijkste argumenten die naar voren werden gebracht waren de snelle werkzaamheid en de lage kostprijs. Opvallend was dat de meeste artsen zelf geen

5-ARI of PDE5 inhibitor als medicatie opstarten. Dit wordt eerder gezien als een tweedelijns behandeling. Een enkeling was op de hoogte van het feit dat 5-ARI pas nuttig zijn bij mannen met een grote prostaat, maar de afkapwaarden waren bij niemand gekend. De meeste artsen wisten niet wanneer ze een 5-ARI het best zouden starten. Er was maar één arts die aangaf PDE5 inhibitoren te starten bij mannen met comorbiditeit van erectiele dysfunctie. De meeste artsen waren niet bekend met het gegeven dat PDE5 inhibitoren een indicatie hebben bij LUTS. Zelfs als men wist dat PDE5 inhibitoren een indicatie hebben bij LUTS, start men toch eerder een alfablokker op vanwege de kostprijs. Twee deelnemers deelden mee nooit medicatie op te starten, omdat ze te weinig kennis hadden over de diagnostiek en behandeling van LUTS en stuurden hun patiënten met LUTS door naar de uroloog. Opvallend was dat de oudere artsenpopulatie nog regelmatig plantaardige middelen opstart met Serenoa repens (Prostaserene®, Prosta Urgenin®). Bij de jonge artsen werd hierover niet gesproken. Deze middelen hebben geen wetenschappelijk aangetoond effect.

Stelling 4: Met veertien stemmen tegenover vier gaven de meeste deelnemers aan geen rekening te houden met diagnostische gegevens zoals PPA, echografie en/of PSA bij hun beslissing om een medicamenteuze behandeling op te starten. Zoals bij stelling 3 wisten de meeste deelnemende artsen niet wanneer 5-ARI gestart kunnen worden. De meesten gaven aan een alfablokker te starten en daarbij niet te kijken naar PSA-waarden of gegevens van een eventuele echografie. In principe is het niet verkeerd om, ongeacht de diagnostische gegevens, te starten met een alfablokker. Deze medicatie blijkt immers bij iedere patiënt met LUTS werkzaam, ongeacht de grootte van de prostaat. Bewustwording van het feit dat een 5-ARI ook zeker een optie kan zijn in de eerste lijn bij mannen met een grote prostaat blijkt op basis van deze bijeenkomsten noodzakelijk te zijn. Daarnaast kunnen 5-ARI overwogen worden als er contra-indicaties zijn voor alfablokkers, zoals bijvoorbeeld antecedenten van orthostatische hypotensie of syncopes.

Tijdens de discussies in het *peer review* kwamen er geen belemmerende factoren naar voren voor de toepassing van de richtlijn in de Belgische zorgcontext.

Besluit

Aan de hand van de meest recente evidentie met betrekking tot de medicamenteuze behandeling bij LUTS werd vastgesteld dat de aanbevelingen in de Duodecim-richtlijn met betrekking tot 5-ARI en alfablokkers niet dienden aangepast te worden. De aanbeveling met betrekking tot PDE5 inhibitoren werd afgezwakt en aangepast. De volgende aanbevelingen werden geformuleerd:

1) Bij een vergrote prostaat (>30ml) of PSA >1.5 µg/l wordt een 5-ARI of alfablokker aanbevolen. (GRADE 1B)
2) Indien de prostaat niet vergroot is (<30ml) of PSA <1.5 µg/l, is de eerste keuze een alfablokker. (GRADE 1B)
3) Laag gedoseerde PDE5 inhibitoren kunnen overwogen worden bij mannen met een comorbiditeit van erectiele dysfunctie. (GRADE 2C)

Uit het *peer review* kwam naar voren dat de meeste huisartsen alfablokkers als eerste keuze hebben, dit vooral vanwege de lage kostprijs en snelle werkzaamheid. Zeer zelden

worden in de eerste lijn 5-ARI of PDE5 inhibitoren opgestart. De indicaties voor het starten van een 5-ARI (vergrote prostaat (>30ml) of PSA >1.5 µg/l) waren bij geen enkele huisarts gekend. Er werden geen obstakels vastgesteld met betrekking tot de toepasbaarheid van de aanbevelingen in de Belgische zorgcontext. De aanbevelingen werden samengevoegd in een samenvattende steekkaart en verdeeld onder de deelnemende huisartsen.

Referenties

1. Benign Prostatic Hyperplasia. Duodecim Medical Publications. 2017.
2. Blanker M, Breed S, Heide Wvd, Norg R, Vries Ad, Wolters R, et al. Mictieklachten bij mannen. Nederlands Huisartsengenootschap. 2014.
3. Delvaux N, Velde SVd, Philips H, Royen PV, Vanschoenbeek J, Goossens M. Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen. 2018.
4. NICE - National Institute for Health + Care Excellence. Lower urinary tract symptoms in men: management (CG97) [Guideline]. 2010 [updated 01.06.2015. Available from: http://guidance.nice.org.uk/CG97.
5. Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS. EAU Guidelines. 2018.
6. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. AGREE Next Steps Consortium. 2009.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.
8. Health and Social Care Directorate Quality standards Process guide NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE 2016.
9. EAU Handbook for Guidelines Development European Association of Urology. 2017.
10. Handleiding ontwikkelen van NHG-standaarden. Nederlands Huisartsengenootschap. 2015.
11. Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, Mathew JL, Agarwal MM, Hwang EC, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia.
12. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. https://wwwbcfibe/nl/start. 2020.
13. Farmaka. https://farmakabcfibe/nl/formularium. 2020.
14. Janssens W, Leunckens I, Merckx S, Spinnewijn B, Van Belle P, Vandeursen H, et al. Doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën. Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering. 2011.

Bijlage 1: Protocol en Goedkeuring ethisch comité

Protocol Masterproefproject

Duodecim Benigne Prostaathyperplasie

Inleiding

In dit masterproefproject werd de Finse Duodecim richtlijn 'Benigne prostaathyperplasie' vergeleken met de meest recente literatuur en aangepast naar de Belgische zorgcontext. Om te controleren of deze adaptatie toepasbaar is werd het volgende onderzoeksproject opgesteld.
De richtlijn zal worden voorgesteld bij LOK-groepen, seminariegroepen en opleidingspraktijken. Tijdens deze bijeenkomsten worden verschillende stellingen voorgelegd aan de deelnemers. De discussies die hieruit volgen zullen worden uitgewerkt om zo eventuele problemen op te sporen en de richtlijn, indien nodig, aan te passen. Deze bijeenkomsten zullen worden opgenomen na mondelinge toestemming van de deelnemers.

Draaiboek

Hieronder vindt u het draaiboek met betrekking tot deze bijeenkomsten.

- Introductie:
  - Voorstelling Magali en Jeroen
    - 2e jaar haio
    - Jeroen 2e jaar in dezelfde opleidingspraktijk in Bornem, PO Ruth Temmerman
    - Magali 2e jaar in dezelfde opleidingspraktijk in Deurne, PO Roger Renders
  - Uitleg Duodecim-richtlijnen
    - Finse richtlijnen, gekocht door Belgische overheid, moeten aangepast worden aan Belgische zorgcontext.
    - Kunnen snel gevonden worden via evidence linker.
  - Doelstelling:
    - Richtlijn BPH aanpassen aan de Belgische zorgcontext
    - Klinische vragen:
      - Welke symptomen en klinische onderzoeken kunnen worden gebruikt in de DD bij mannen met LUTS?
        - Anamnese risicofactoren
        - PPA
      - Welke laboratorium onderzoeken kunnen worden gebruikt in de DD bij mannen met LUTS?
        - Urine analyse
        - PSA-bepaling
      - Welke zijn medicamenteuze behandelingen bij mannen met LUTS?
        - Alfablokkers
        - 5 alfa reductase inhibitoren
        - PDE5 inhibitoren
  - Uitleg verloop avond:
    - 4 stellingen over diagnose en behandeling BPH/LUTS, waarover gediscussieerd wordt. (De stellingen worden in PowerPoint vorm gepresenteerd.)
    - De discussie wordt opgenomen.
    - Opnames worden door Jeroen en Magali herbeluisterd, de belangrijke informatie wordt genoteerd en verwerkt in de scriptie. Eventueel wordt de aanbeveling aangepast aan de nieuwe inzichten.
    - Mondelinge toestemming opname vragen
  - Uitleg: wat is BPH/LUTS?

- 2 diagnostische stellingen + discussie (ongeveer 10-15 minuten per stelling)
  - Iedereen krijgt een rood en groen papiertje en moet deze in de lucht houden om aan te geven of ze het eens of oneens zijn met de stelling. Jeroen en Magali noteren de aantallen op een blad.
  - Na elke stelling wordt de richtlijn weergegeven op de PowerPointpresentatie en uitgelegd.
- 2 therapeutische stellingen + discussie (ongeveer 10-15 min per stelling)
  - Iedereen krijgt een rood, groen en wit papiertje. Op de PowerPoint staat: rood = alfablokker; groen = 5 alfa reductase inhibitor; wit = PDE5 inhibitor. Jeroen en Magali noteren de aantallen op een blad.
  - Na elke stelling wordt de richtlijn weergegeven op de PowerPointpresentatie en uitgelegd.
- Afsluiten. Melden dat wie geïnteresseerd is, een steekkaart toegestuurd kan krijgen met een korte samenvatting van de richtlijn.

Stellingen:

- Diagnostisch:
  - *''Ik bepaal PSA bij iedere patiënt met LUTS.''Waarom wel/niet*
    - Onderliggend: Vinden huisartsen PSA-bepaling een goede diagnostische marker bij LUTS? Welke redenen worden aangegeven voor het al dan niet bepalen van PSA? (Wordt PSA bepaald met in het achterhoofd dat de uroloog het toch zal bepalen?)
  - *''Ik voer altijd een PPA uit bij een patiënt met LUTS.'' Waarom wel/niet.*
    - Onderliggend: Vinden huisartsen dat ze een PPA kunnen beoordelen? Hoeveel huisartsen voeren effectief een PPA uit?
- Therapeutisch:
  - *''Als ik LUTS medicamenteus behandel, kies ik voor a) alfablokkers; b) 5 alfa reductase inhibitoren c) PDE5 inhibitoren. d) ik start nooit een medicamenteuze behandeling. '' Waarom?*
    - Onderliggend: Welke medicatie wordt door huisartsen het vaakst gebruikt bij LUTS? Welke factoren beïnvloeden hun keuze?
  - *''Ik gebruik de uitslag van PSA-bepaling en PPA in mijn keuze qua behandeling.'' Waarom wel/niet?*
    - Onderliggend: Volgen de huisartsen de aanbeveling om bij een normale PSA en niet vergrote prostaat op PPA een alfablokker te gebruiken en bij verhoogde PSA en vergrote prostaat alfablokker of 5 alfa reductase inhibitor?

→Magali verwerkt de diagnostische stellingen, Jeroen de therapeutische stellingen.

Informed consent:

- Mondelinge toestemming vragen aan de deelnemers. Alle deelnemers zijn huisartsen (in opleiding).
- Er wordt nagevraagd of iedereen ermee instemt dat de discussie over diagnose en therapie bij BPH/LUTS opgenomen wordt. Belangrijke gegevens zullen schriftelijk en anoniem verwerkt worden in de masterproef van Magali Aerts en Jeroen Egas. De opname wordt na verwerking vernietigd.

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen
ETHISCH COMITE

Prof. dr. P. Van Royen
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 38 97

Duodecim project: adaptatie van richtlijn 'benigne prostaathyperplasie' (Manama HA geneeskunde Magali Aerts en Jeroen Egas).

Belgisch Registratienummer: B300201942309

datum	ons kenmerk	contactpersoon
2/12/2019	19/46/533	Secretariaat Ethisch Comité ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen bevestigt dat bovenvermelde studie voldoet aan de criteria gesteld in de wet van 7 mei 2004 en geeft een gunstig advies dd. 2/12/2019.

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- CV onderzoeker
  M. Aerts, J. Egas
- Protocol
  2019-2020

BPH / LUTS

ADAPTATIE DUODECIM RICHTLIJN I.K.V. MASTERPROEF

HAIO'S: EGAS JEROEN & AERTS MAGALI

Planning:

Uitleg masterproef en Duodecim

Definitie LUTS

Stellingen + discussie

Meegeven richtlijnen

Duodecim- richtlijnen

Finse richtlijnen, gekocht door Belgische overheid, moeten aangepast worden aan Belgische zorgcontext.

- Vorig academiejaar:
  - Opzoeken van meest recente literatuur en nagaan of de richtlijn nog up-to-date is.
    - Gebruik gemaakt van de NICE en de EAU richtlijn
  - Nagaan of aanbevelingen toepasbaar zijn in Belgische zorgcontext

Kunnen snel gevonden worden via evidence linker en EBPracticenet

Richtlijn 'Benigne prostaathyperplasie'

Klinische vragen:

Welke symptomen en klinische onderzoeken kunnen worden gebruikt in de DD bij mannen met LUTS?

- Anamnese risicofactoren
- PPA

Welke laboratorium onderzoeken kunnen worden gebruikt in de DD bij mannen met LUTS?

- Urine analyse
- PSA-bepaling

Welke zijn medicamenteuze behandelingen bij mannen met LUTS?

- Alfa blokkers
- 5 alfa reductase inhibitoren
- PDE 5 inhibitoren

LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms:

Opslagsymptomen
- Buitensporige mictiefrequentie
- Nycturie
- Urinaire urgency
- Urge-incontinentie

Mictieklachten
- Moeite om te beginnen plassen
- Zwakke urinestraal
- Moet zich inspannen bij het plassen
- Onderbroken mictie
- Gevoel van onvoldoende blaaslediging
- Urineretentie

Stellingen

4 stellingen: 2 diagnostische en 2 therapeutische
- Antwoorden worden gegeven m.b.v. gekleurde kaartjes
- Discussie over de stellingen
- Stelling wordt herhaald, er wordt opnieuw antwoord gegeven m.b.v. kaartjes
- Na elke stelling wordt richtlijn meegedeeld

Discussie wordt opgenomen
- Opname wordt nadien door ons beluisterd en belangrijke informatie wordt genoteerd en anoniem verwerkt in de scriptie.
- Iedereen akkoord? (mondelinge informed consent)

Stelling 1

Ik bepaal PSA bij iedere patiënt met LUTS. DISCUSSIE

Neen 

Ja 

Stelling 1: Richtlijn

PSA bepaling:

Geef bij mannen met LUTS en vermoeden van obstructie door BPH, abnormale PPA of ongerustheid over prostaatkanker informatie over PSA-bepaling.

De patiënt moet weten welke implicaties een verhoogde PSA heeft op verder onderzoek en behandeling, zodat hij een geïnformeerde keuze kan maken over het al dan niet laten bepalen van PSA.

Bepaal PSA als de uitslag hiervan kan helpen in de keuze van de behandeling.

Stelling 2

Ik voer altijd een PPA uit bij een patiënt met LUTS. DISCUSSIE

Neen 

Ja 

Stelling 2: richtlijn

PPA is nodig bij de initiële oppuntstelling van LUTS

Stelling 3

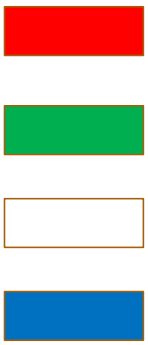
Als ik LUTS medicamenteus behandel, kies ik voor: DISCUSSIE

a) Alfa blokkers (Tamsulosine, Alfuzosine, Silodosine, Terazosine)

b) 5 alfa reductase inhibitoren (Dutasteride, Finasteride)

c) PDE 5 inhibitoren (Tadalafil, Sildenafil, Vardenafil, Avanafil)

d) Ik start nooit een medicamenteuze behandeling



Stelling 4

Ik gebruik de uitslag van de PPA, echografie en/of PSA-bepaling in mijn keuze qua behandeling.
DISCUSSIE

Neen

Ja



Stelling 3 en 4: richtlijn

a) Alfa blokkers (Tamsulosine, Alfuzosine, Silodosine, Terazosine)

If the prostate is not markedly enlarged on palpation or in ultrasonography (< 30 ml) and PSA is < 1.5 µg/l the first choice is an alpha1-blocker (e.g. tamsulosin or alfuzosin).

b) 5 alfa reductase inhibitoren (Dutasteride, Finasteride)

If the prostate is markedly enlarged or PSA is > 1.5 µg/l either 5-alpha-reductase inhibitor (finasteride, dutasteride) or an alpha1-blocker can be used. The symptoms are alleviated, the urine flow is increased, and the obstruction is decreased.

c) PDE 5 inhibitoren (Tadalafil, Sildenafil, Vardenafil, Avanafil)

Low-dosed phosphodiesterase-5 inhibitors aren't fhe first choice in the treatment of lower urinary tract symptoms, but they can be considered in patiënts with a comorbidity of erectile dysfunction.

Stelling 3 en 4: richtlijn

Samengevat:

Kleine prostaat? (<30ml en PSA <1.5) = **Alfa-blokkers**

Vergrote prostaat? (>30ml of PSA >1.5) = **5-alfa reductase inhibitoren** of **alfa-blokkers**.

Comorbiditeit erectiele dysfunctie? PDE-5 inhibitoren kunnen worden overwogen.

Dankwoord

Wie geïnteresseerd is kan een steekkaart toegestuurd krijgen met een korte samenvatting van de richtlijn rond BPH/LUTS

Bijlage 3: De 11 weerhouden richtlijnen van Stap 2

Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie - jaar
Lower urinary tract symptoms in men: management	NICE	VK	2010 (update 2015)
Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)	AUA	VS	2003 (revised 2010)
Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms associated with Benign Prostatic Hyperplasia	AHRQ	VS	2015
Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update	CUA	Canada	2018
Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)	EAU	Europa	2015
Doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën	RIZIV	België	2011
Mictieklachten bij mannen	NHG	Nederland	2014
Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test	Canadian Task Force on Preventive Health Care	Canada	2014
Mictieklachten bij mannen	Farmaka	België	2017
Mictieklachten bij mannen (BPH)	BCFi	België	2017
Tadalafifil for the treatment of symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (terminated appraisal)	NICE	VK	2013

RICHTLIJN TITEL:

	Item	NICE Evaluator 1	NICE Evaluator 2	EAU Evaluator 1	EAU Evaluator 2	NHG Evaluator 1	NHG Evaluator 2
Scope and purpose	1	3	4	4	5	6	5
	2	7	7	4	4	6	6
	3	7	7	7	7	7	7
TOTAAL /21		17	18	15	16	19	18
Stakeholder involvement	4	4	4	3	3	6	6
	5	6	5	3	2	5	6
	6	4	4	3	2	5	7
TOTAAL /21		14	13	9	7	16	19
Rigour of development	7	7	7	6	6	7	7
	8	5	6	5	6	4	4
	9	7	7	5	5	4	4
	10	6	7	7	7	2	2
	11	7	7	7	7	6	5
	12	7	7	7	7	6	5
	13	6	7	2	2	4	4
	14	6	7	7	7	1	1
TOTAAL /56		51	55	46	47	34	32
Clarity and presentation	15	7	7	7	7	7	7
	16	7	7	7	7	7	7
	17	7	7	7	7	7	7
TOTAAL /21		21	21	21	21	21	21
Applicability	18	4	6	1	1	1	1
	19	6	7	2	2	6	7
	20	7	7	1	1	3	4
	21	1	4	1	1	1	1
TOTAAL /28		18	24	5	5	11	13
Editorial independence	22	1	3	7	7	7	7
	23	7	7	3	2	7	7
TOTAAL /14		8	10	10	9	14	14
OVERALL ASSESSMENT							
Strongly recommend		**xxx**	**xxx**				
Recommend (with provisos / alterations)				**xxx**	xxx	**xxx**	xxx
Would not recommend							
Unsure							

Bijlage 5: Transcriptie van peer review

Hieronder volgt de transcriptie van de *peer review* bijeenkomsten en de opmerkingen die zijn gemaakt bij stellingen 3 en 4. Stellingen 1 en 2 zijn uitgewerkt door collega Magali Aerts.

Sessie 1: LOK te Deurne op 12/12/19.

Jeroen en Magali zijn beide aanwezig, verder 6 huisartsen waarvan 5 mannen en 1 vrouw, allemaal artsen uit de regio Deurne en met vele jaren ervaring.

Stelling 3: "Als ik LUTS medicamenteus behandel, kies ik voor: 1) alfablokker, 2) 5-ARI, 3) PDE5 inhibitoren of 4) ik start nooit een medicamenteuze behandeling" Waarom?

- Wie stemt wat? 5 stemmen voor alfablokkers, en 1 persoon stemt voor zowel alfablokkers, 5-ARI als PDE5 inhibitoren. Dit verandert niet na discussie.
- Belangrijkste argumenten:
    - De meeste artsen stemde voor alfablokker. Vooral omdat dit het goedkoopst medicament is en weinig bijwerkingen heeft.
    - Eén arts stemde zowel voor alfablokkers, 5-ARI, als PDE5 inhibitoren. Zijn onderbouwing was dat geen enkel medicament superieur zou zijn volgens een recente bijscholing. Hij gebruikt ze allemaal voor BPH. Bij erectieproblemen en BPH start hij Tadalafil 5mg.
    - Meerdere artsen werkten nog met plantaardige medicamenten (Prostaserene, Prosta Urgenin).
    - Volgens 1 arts zou er ook veel placebo-effect zijn.
    - De groep was het erover eens dat diagnostisch onderzoek (zoals echografie) belangrijk is om de oorzaak te achterhalen en maligniteit uit te sluiten.
    - Neveneffecten zijn ook belangrijk bij de keuze. Bij hypotensie geen alfablokker.
    - Eén arts bevestigde te weten dat de PSA vermindert bij 5-ARI en daarmee rekening gehouden moet worden.
    - Kostprijs is belangrijk in de keuze. PDE5 inhibitoren en 5-ARI worden om die reden minder snel voorgeschreven.

Stelling 4: "Ik gebruik de uitslag van PPA, echografie en/of PSA-bepaling in mijn keuze qua behandeling." Waarom wel/niet.

- Wie stemt wat? 5 stemmen Nee, 1 stem Ja. Na discussie: 6 stemmen Nee, 0 stemmen Ja.
- Belangrijkste argumenten:
    - Argumenten om het wel te doen:
        - Echografie nodig om grootte te beoordelen. Echter, de grootte op echografie geeft geen indicatie over de ernst van obstructie. Residu wel. Echografie zou worden uitgevoerd om residu te bepalen en hiermee de ernst te beoordelen.
    - Argumenten om het niet te doen:
        - Er zou geen correlatie zijn tussen LUTS en prostaatpathologie. Overactieve blaas kan ook mogelijke oorzaak zijn van LUTS.
        - Een nodule voelen tijdens PPA is doorverwijzen. Beoordeling van de grootte met PPA is geen belangrijk onderzoek in de keuze qua medicatie.
        - PSA zou geen invloed op de keuze hebben.
    - Opmerking: Tijdens de discussie wordt de grootte van de prostaat niet direct gezien als argument voor het starten van een bepaalde behandeling.

Sessie 2: Seminariegroep Jeroen op 07/01/20

Jeroen en Magali zijn beide aanwezig, verder 9 HAIO's en 1 StaCo met een gelijke verdeling man-vrouw.

Stelling 3: "Als ik LUTS behandel, kies ik voor: 1) alfablokker, 2) 5-ARI, 3) PDE5 inhibitoren of 4) ik start nooit een medicamenteuze behandeling." Waarom?

- Wie stemt wat? 8 stemmen voor alfablokkers, 2 personen starten nooit medicatie. Na discussie: 9 stemmen voor alfablokkers, 1 persoon start nooit medicatie.
- Belangrijkste argumenten:
    - Alfablokker is het eerste medicament dat opgestart wordt wanneer de patiënt terugkomt van de uroloog.
    - Eén arts vermeldde dat ze wist dat de grootte van de prostaat bepalend is, maar aangezien ze onvoldoende kennis heeft hierover steeds beslist om de patiënt door te sturen naar de uroloog. Ze start nooit zelf medicatie op.
    - De deelnemers stelden allen vast nog nooit een patiënt gezien te hebben die Tadalafil neemt als medicament voor het behandelen van LUTS.
    - Hypotensie is een bepalende factor in de keuze, maar niet direct gekend van welk medicament dit een neveneffect is.
    - Eén arts argumenteert: Nog nooit gestart, ik weet er te weinig over.

Stelling 4: "Ik gebruik de uitslag van PPA, echografie en/of PSA-bepaling in mijn keuze qua behandeling." Waarom wel/niet.

- Wie stemt wat? 9 stemmen Nee, 1 stem Ja. Na discussie: 7 stemmen Nee, 3 stemmen Ja.
- Belangrijkste argumenten:
    - Om het niet te doen:
        - De meeste deelnemers weten niet wanneer welk medicament gestart kan worden. Neveneffecten zijn niet goed gekend. Limieten (volume prostaat en PSA) zijn niet gekend.
    - Om het wel te doen:
        - Eén arts wist dat de grootte van de prostaat belangrijk is. Bij een grote prostaat kunnen 5-ARI gebruikt worden, maar hij wist niet exact vanaf welke waarde dit is.

Sessie 3: Huisartsenpraktijk Jeroen te Bornem op 07/02/2020

Enkel Jeroen is aanwezig, verder 2 vrouwelijke artsen uit de praktijk.

Stelling 3: "Als ik LUTS behandel kies ik voor: 1) alfablokker, 2) 5-ARI, 3) PDE5 inhibitoren of 4) ik start nooit een medicamenteuze behandeling." Waarom?

- Wie stemt wat? 2 stemmen voor alfablokkers. Dit verandert niet na discussie.
- Belangrijkste argumenten:
    - Alfablokkers hebben snel effect.
    - Kostprijs is van belang.
    - Eén arts geeft aan niet vertrouwd te zijn met het opstarten van de andere medicamenten. De andere medicamenten worden eerder als tweedelijns medicamenten gezien.
    - PSA daalt bij het geven van 5-ARI, geeft een valse verlaging.
    - De deelnemers hebben geen ervaring met PDE5 inhibitoren bij patiënten met indicatie LUTS.

Stelling 4: "Ik gebruik de uitslag van PPA, echografie en/of PSA-bepaling in mijn keuze qua behandeling." Waarom wel/niet.

- Wie stemt wat? 2 stemmen Ja. Dit verandert niet na discussie.
- Belangrijkste argumenten:
    - Nee:
        - Geen argumenten
    - Ja:

- Een arts zou bij een erg grote prostaat overwegen om te starten met 5-ARI. Afkapwaarde met betrekking tot het volume prostaat en het opstarten van 5-ARI is niet gekend.
- Vooral echografie zou volgens de deelnemende artsen belangrijk zijn.
- PSA-bepaling is niet gekend als een belangrijke factor in de keuze van medicamenteuze behandeling.

Steekkaart LUTS

Richtlijnen diagnostiek

Klachten bij LUTS

Opslagsymptomen	Mictieklachten
Buitensporige mictiefrequentie	Moeite om te beginnen plassen
Nycturie	Zwakke urinestraat
Urinaire urgency	Moet zich inspannen bij het plassen
Urge-incontinentie	Onderbroken mictie
	Gevoel van onvolledige blaaslediging
	Urineretentie

Anamnese bij LUTS:

VOER EEN ANAMNESE UIT BIJ ELKE MAN MET LUTS. VERWIJS BIJ EEN NIET-PLUIS GEVOEL DOOR NAAR EEN SPECIALIST. (GPP)

- Voor beoordeling van de ernst van LUTS kan de **IPSS** (International Prostate Symptom Score) gebruikt worden.
- **Verwijs** bij een niet-pluis gevoel en in volgende gevallen door naar een specialist: Patiënt is jonger dan 50 jaar, snel ontwikkelende symptomen, hematurie, diabetici die misschien neuropathie hebben, voorgeschiedenis van bekkenoperatie of bestraling, neurologische ziekte of verwonding die de functie van de blaas beïnvloedt, noodzakelijke medicatie die de functie van de urineblaas beïnvloedt, pijn in de onderbuik als belangrijkste symptoom.

Klinisch onderzoek bij LUTS

VOER EEN PPA UIT BIJ MANNEN MET LUTS. (GPP)

Interpretatie PPA:

Normale prostaat	Rubberachtig, 2.5 cm lang, niet gevoelig, 2 lobben
Acute prostatitis	Gezwollen, warm, zachter, gevoelig
BPH	Normale grootte/symmetrisch vergroot, glad en stevig/elastisch, mogelijk minder prominente sulcus, mogelijk protrusie in lumen rectum
Prostaatkanker	Normaal/harde delen palpabel, onregelmatig oppervlak, mogelijk geen sulcus palpabel

Aanvullend onderzoek bij LUTS

VOER EEN URINEONDERZOEK UIT BIJ MANNEN MET LUTS. (GPP)

Controleer bij mannen met LUTS de urine met een **dipstick** of door het staal naar het **labo** te sturen. Dit kan een **urineweginfectie**, **proteïnurie**, **hematurie** en **glucosurie** aan het licht brengen, wat verder onderzoek nodig maakt.

GA NA OF EEN MAN MET LUTS BAAT HEEFT BIJ PSA-BEPALING EN LAAT HEM MEE BESLISSEN OVER HET AL DAN NIET UITVOEREN VAN DE TEST. (GPP)

Ga na of de patiënt bij een diagnose van prostaatkanker nog behandeld wilt/kan worden voor deze kanker. Leg uit dat LUTS geen symptomen zijn van prostaatkanker.

Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van PSA-bepaling en de eventuele gevolgen hiervan. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van bijgevoegde tabel.

Richtlijnen behandeling

Niet medicamenteuze behandeling

Bij milde symptomen kan in overleg met de patiënt een afwachtende houding worden aangenomen.
Volg de patiënt jaarlijks op en raadt hem aan terug te komen, indien de klachten veranderen. De IPSS kan gebruikt worden in de follow-up.

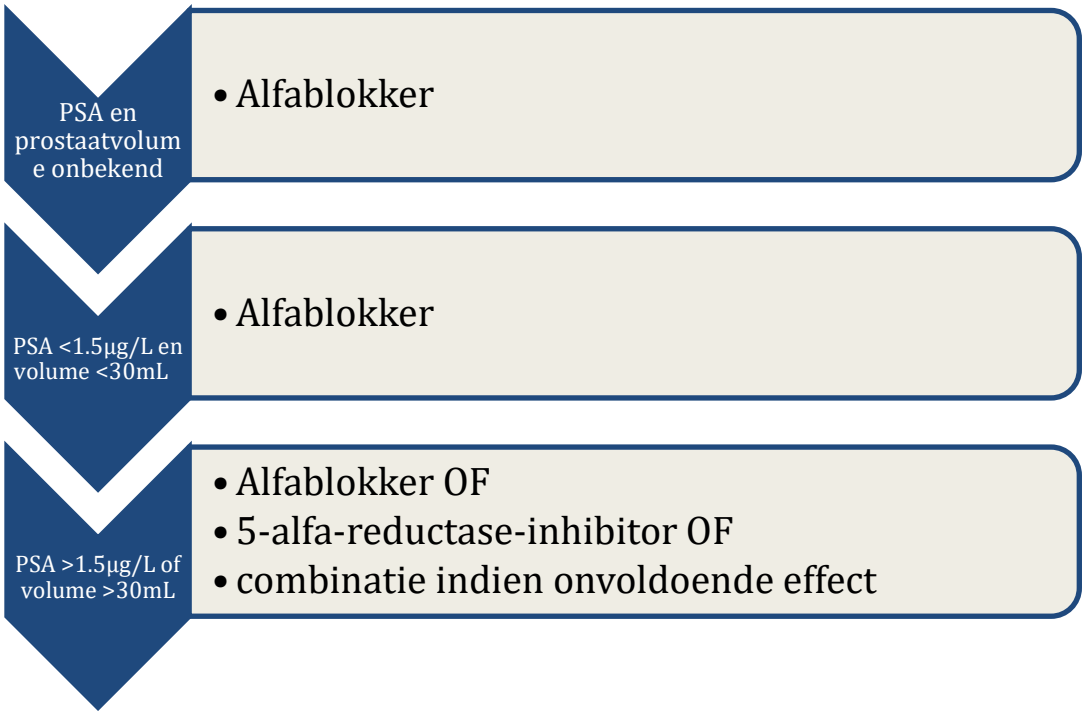
Medicamenteuze behandeling

INDIEN DE PROSTAAT NIET VERGROOT IS (<30ML) OF PSA <1.5 MG/L, IS DE EERSTE KEUZE EEN **ALFABLOKKER**. (GRADE 1B)

BIJ EEN VERGROTE PROSTAAT (>30ML) OF PSA >1.5 MG/L WORDT EEN **5-AFA-REDUCTASE-INHIBITOR** OF **ALFABLOKKER** AANBEVOLEN. (GRADE 1B)

LAAGGEDOSEERDE **FOSFODIËSTERASE V INHIBITOREN** (TADALAFIL 5 MG) ZIJN NIET DE EERSTE KEUZE IN DE BEHANDELING VAN LUTS, MAAR KUNNEN OVERWOGEN WORDEN BIJ EEN COMORBIDITEIT VAN ERECTIELE DYSFUNCTIE. (GRADE 2C)

Praktisch:



De effectiviteit van phytotherapie (o.a. seronea repens) is niet aangetoond in RCT's

Keuzetabel: Wel of geen PSA test voor vroegtijdige opsporing van prostaatkanker

Vaak gestelde vragen	Indien u wel een PSA test laat doen	Indien u geen PSA test laat doen
Wat zijn de belangrijkste voordelen?	Van alle 100 prostaatkankers die aan het licht komen zijn er 34 agressief (34%). Bij deze kankers kan vroegtijdige behandeling voordelig zijn. Zo voorkomt een vroege behandeling voor 3 op 100 mannen met prostaatkanker (3%) dat ze sterven aan de ziekte. Voor 8 op 100 mannen met prostaatkanker (8%) voorkomt vroege behandeling dat de kanker zich naar andere delen van het lichaam verspreidt.	Een verhoogde PSA waarde wijst niet altijd op prostaatkanker. Of dit zo is gaat men na met een biopsie. Indien u de PSA test niet laat doen, dan vermijdt u de risico's van een biopsie. Ook vermijdt u de risico's verbonden aan de behandeling van een vorm van prostaatkanker die geen behandeling vereist.
Heb ik dan minder kans om te sterven aan prostaatkanker?	Waarschijnlijk niet. Door in een vroeg stadium te testen kan bij minder dan 1 klachtenvrije man op 100 (0,2%) voorkomen worden dat hij aan prostaatkanker sterft.	Neen.
Als mijn PSA waarde hoog is, heb ik dan zeker prostaatkanker?	Neen: 76 op 100 mannen (76%) met een hoge PSA waarde hebben geen prostaatkanker. Of dit zo is, wordt onderzocht met een biopsie.	Als u ervoor kiest om zich niet te laten testen, zult u uw PSA waarde niet kennen.
Als mijn PSA waarde laag is, heb ik dan zeker geen prostaatkanker?	Neen: Minder dan één man op 100 (0,5%) met een normale PSA waarde heeft toch prostaatkanker.	In dit geval zult u uw PSA waarde niet kennen.
Welke zijn de voornaamste nadelen?	Op 100 prostaatkankers zijn er 66 (66%) die zo traag groeien dat ze zonder behandeling geen problemen zouden veroorzaken. Voor deze kankers is behandeling niet nodig, maar het is moeilijk vooraf te zeggen of dit zo'n kanker is. Testen kan dus onnodige behandeling uitlokken. Hiernaast kan de PSA test laten doen leiden tot ongerustheid en twijfel over volgende keuzes.	Het risico bestaat dat een agressieve prostaatkanker niet vroegtijdig wordt ontdekt. Ook als u zich niet laat testen kunt u ongerust zijn en twijfelen.
Welke nadelen brengt een prostaatbiopsie met zich mee?	Na de biopsie kan een man te kampen krijgen met onder meer bloed in de urine (langer dan drie dagen bij ongeveer 25 op 100 mannen, 25%) of pijn (bij ongeveer 5 op 100 mannen, 5%). Meer ernstige neveneffecten zoals infectie komen minder vaak voor.	Deze risico's worden vermeden als u zich niet laat testen. Immers, enkel bij een verdachte PSA-waarde wordt een biopsie gedaan.
Wat zijn de risico's van een behandeling voor prostaatkanker	Dit hangt af van het type behandeling. Neveneffecten op lange termijn zijn bv. erectieproblemen (bij 40 tot 58 op 100 mannen; ±40-58%), urineverlies (na operatie bij ongeveer 32 op 100 mannen; ±32%) en darmklachten (na bestraling bij ongeveer 25 op 100 mannen ±25%). Een man kan er samen met zijn arts ook voor kiezen om zich niet meteen te laten behandelen.	Als u zich niet laat testen is het minder waarschijnlijk dat u vroegtijdig behandeld wordt voor prostaatkanker.

Bron: www.dekeuzemaken.be