Screeningsinterventies naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in de huisartsenpraktijk

Adaptatie van Duodecim-richtlijn aan Belgische context

Auteur: Gevers Lore, Katholieke Universiteit Leuven

Coauteur: Catho Verbiest, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Delvaux Nicolas, Katholieke Universiteit Leuven

Co-promotoren: Prof. Dr. Everaerts Wouter, Universitair Ziekenhuis Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2019– 2022

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.

ABSTRACT

***Doelgroep voor richtlijn**: huisartsen (eerste lijn)*
***Patiëntenpopulatie**: asymptomatische mannen*
Trefwoorden

- *ICPC-2 code: Y77: malignant neoplasm prostate*
- *ICD-10: C61: malignant neoplasm of prostate*

Introductie en achtergrond

Prostaatkanker (PCa) is de meest gediagnosticeerde kanker bij mannen in België en kent een belangrijke mortaliteit en morbiditeit. In de huisartsenpraktijk wordt screening naar PCa door middel van verschillende screeningsinstrumenten, zoals PPA (palpatie per anum) en PSA-bepaling (prostate specific antigen), dan ook dagelijks uitgevoerd. Echter bestaat over deze screeningsinterventies nog veel controverse in de literatuur. Voor onze masterproef hebben we gekozen om de Duodecim-richtlijn "PSA for screening of prostate cancer" te adapteren naar de Belgische context.

Onderzoeksvragen

Er werden door ons 5 klinische vragen opgesteld aan de hand van PIPOH-elementen. Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA-bepaling in de eerste lijn aangewezen? Wat zijn de risicofactoren bij asymptomatische mannen die de beslissing tot PSA bepaling kunnen beïnvloeden in de huisartsensetting? Dient PPA (palpatie per anum) te gebeuren in de huisartsenpraktijk in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen? Wanneer is de herbepaling van PSA-waarden nuttig in follow-up na eerste PSA-bepaling in huisartsensetting? Wanneer gaan we als huisarts doorverwijzen als er een afwijkend PSA in huisartsensetting wordt vastgesteld (m.b.t. gebruik van risico-modellen)?

Methode

Aan de hand van deze onderzoeksvragen werd er gezocht naar relevante richtlijnen in verschillende databasen. Na een eerste screening van de gevonden richtlijnen werden deze geëvalueerd aan de hand van AGREE-II instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). Samenhang, courantheid en toepasbaarheid van de richtlijn werden in kaart gebracht en gedocumenteerd. Hierna werd een eerste versie van de aanbeveling geformuleerd. Alle aanbevelingen werden afgetoetst aan een multidisciplinair panel. Deze groepsdiscussie werd achteraf door ons verwerkt en aanbevelingen werden zo nodig aangepast op basis van de input tijdens deze live-meeting. Indien aanbevelingen worden goedgekeurd door de leescommissie zullen deze geraadpleegd kunnen worden via ebpracticenet.

Resultaten

2 richtlijnen werden weerhouden na een literatuurstudie in 10 verschillend databasen. De aanbeveling dat huisartsen enkel prostaatkankerscreening door middel van PPA of PSA-bepaling mogen doen indien patiënt voldoende werd geïnformeerd werd door ons geadopteerd. Verder wordt er door ons ook afgeraden een PSA-bepaling te doen, gezien de beperkte voordelen en gekende nadelen. Echter formuleerde EAU een sterke aanbeveling om PSA-bepaling wel uit te voeren in de screening naar PCa. Belangrijke reden om deze richtlijn te adapteren is dat een groot deel van de PCa een indolent verloop kent en de gekende screeningsinterventies kunnen resulteren in vals positieve resultaten. Deze geadapteerde aanbeveling werd ondersteund door het multidisciplinair panel. Daarnaast raden we ook af om te screenen naar PCa door enkel en alleen het uitvoeren van PPA. Tot slot kan het gebruik van risicomodellen noch aangeraden noch afgeraden worden, gezien er tot op heden hierover te weinig significant bewijs gepubliceerd is. Er kon dan ook geen aanbeveling worden geformuleerd. Indien de arts toch beslist om een risicomodel te gebruiken, is het zijn of haar persoonlijke voorkeur dewelke er wordt gebruikt, omdat er tot op heden geen superioriteit kon worden aangetoond.

Conclusie

De Duodecim-richtlijn "PSA for screening of prostate cancer" werd geadapteerd naar de Belgische context. Aanbevelingen over het gebruik van PSA-bepaling en PPA als screeningsinterventies naar PCa in de huisartsenpraktijk werden geformuleerd. Tot slot werd ook een aanbeveling gegeven over het gebruik van risicomodellen, ter inschatting van risico op PCa. Deze aanbevelingen werden afgetoetst aan een multidisciplinair panel, waarna definitieve aanbevelingen werden geformuleerd.

DANKWOORD

"Achter elke man staat een sterke vrouw" is een gezegde dat we gebruiken wanneer iemand iets heeft verwezenlijkt, maar waarbij we vooral willen benadrukken dat het bereikte enkel mogelijk was dankzij de mensen die hem/haar hebben omringd in het verleden. Zo geldt dit gezegde ook voor mij. Graag zou ik dan ook van deze gelegenheid gebruik willen maken om iedereen te bedanken die mij gesteund heeft in de afgelopen jaren. Zodat ik kon geraken waar ik nu sta: vlak voor het afstuderen als (huis)arts.

Natuurlijk gaat een eerste dankjewel uit naar mijn familie, zowel mijn grootouders als mijn ouders, zus en broer. Zij hebben mij altijd warm ontvangen wanneer ik in het weekend naar huis kwam en hebben gezorgd voor ontspanning wanneer ik deze het hardste nodig had. Deze liefde en ontspanning kreeg ik ook van mijn vriend Stef, die zelf als student begreep wanneer ik tijd nodig had om iets voor te bereiden of op te zoeken, maar ook wanneer het tijd was om samen erop uit te trekken. Ook wil ik het team van "Huisartsenpraktijk Gompel" en "Groepspraktijk Mol" bedanken om gehoor te geven aan mijn vragen en verzuchtingen en om mij uit te dagen tijdens mijn HAIO-jaren (huisarts-in-opleiding). Dit heeft gezorgd dat ik kon groeien als arts, maar ook als mens. Niet enkel bij hen, maar ook bij onze promotor prof. Dr. Nicolas Delvaux, Martine Goossens en het multidisciplinair panel konden we terecht met onze vragen. Prof. Dr. Delvaux zorgde voor tussentijdse opleidingsmomenten, relevante feedback en gaf ons opbouwende kritiek, waardoor we ons telkens opnieuw gemotiveerd voelden om onze masterproef te herwerken.

Tot slot wil ik dit dankwoord eindigen aan mijn coauteur en mijn vriendin Catho Verbiest. In het begin heb ik even getwijfeld of het schrijven van een masterproef met een vriendin een goed idee was. Achteraf gezien had ik het niet anders gewild en zou ik het dan ook onmiddellijk opnieuw doen. Door met Catho samen te werken, hadden we de mogelijkheid om ongeremd te ventileren tegen elkaar, eens goed te lachen, maar ook om samen efficiënt te werken. We zijn dan ook beiden tevreden met het resultaten dat we hebben afgeleverd.

Daarom aan allen, ook diegene die hier niet specifiek werden vernoemd, een oprechte dankjewel. Bedankt om mij te helpen groeien.



AFKORTINGEN

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AUC	Area under the curve
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BMJ	British Medical Journal
CAP	Clustered randomized trial of PSA testing for prostate cancer
CI	Confidence interval
EAU	European Association of Urology
EBPNet	ebpracticenet
ERSPC	European Randomized study of Screening for Prostate Cancer
FOD	Federale Overheidsdienst Financiën
FU	Follow-up
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HAIO	Huisarts-In-Opleiding
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
mpMRI	multi-parametric magnetic resonance imaging
NND	Number Needed to Diagnose
NNI	Number Needed to Invite
NNS	Number Needed to Screen
NNT	Number Needed to Treat
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PICO	
	P: patient population / disease characteristics
	I: intervention(s) of interest
	C: comparison
	O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
PIPOH	
	P: patient population / disease characteristics
	I: intervention(s) of interest
	P: professionals targeted by the guideline
	O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
	H: healthcare setting and context
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
PPA	Palpatie per anum
PSA	Prostate-specific Antigen
QALY	Quality-adjusted life-year
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
TRUS	Transrectale echografie

INHOUD

1. Inleiding
2. Methode
   - 2.1. Klinische vragen en PIPOH-elementen
   - 2.2. Systematische literatuurstudie
   - 2.3. Waardering gevonden richtlijnen
   - 2.4. Selectie aanbeveling voor verder adaptatie
3. Resultaten
   - **3.1. Algemeen**
   - **3.2. Definitieve aanbevelingen**
   - **3.3. Klinische vraag 1**
     - 3.3.1. Adaptatiefase
     - 3.3.2. Implementatiefase
   - **3.4. Klinische vraag 3**
     - 3.4.1. Adaptatiefase
     - 3.4.2. Implementatiefase
   - **3.5. Klinische vraag 5**
     - 3.5.1. Adaptatiefase
     - 3.5.2. Implementatiefase
4. Discussie
5. Conclusie
6. Belangenvermenging
7. Planning voor update
8. Referenties
9. Bijlagen
   - Bijlage 1: Duodecim-richtlijn " PSA for screening of prostate cancer"
   - Bijlage 2: PIPOH-elementen
   - Bijlage 3: Zoekopdracht richtlijnen: geconsulteerde databanken
   - Bijlage 4: Matrix AGREE-II instrument
   - Bijlage 5: Conflict of interest
   - Bijlage 6: Samenvatting aanbevelingen
10. Appendices
    - Appendix 1: Prostaat onderzoek door palpatie per anum (PPA)

1. Inleiding

PCa (prostaatkanker) is de meest gediagnosticeerde kanker bij mannen in België en kent een belangrijke mortaliteit en morbiditeit. In 2012 was 26% van alle kankers die gediagnosticeerd werden bij de mannelijke populatie PCa.[1] In de huisartsenpraktijk wordt screening naar PCa door middel van verschillende screeningsinstrumenten, zoals PPA (palpatie per anum) en PSA-bepaling (prostate specific antigen), dan ook dagelijks uitgevoerd. Echter zijn PCa slecht voor 3% verantwoordelijk voor sterftegevallen bij mannen, ondanks hoge incidentiecijfers.[2] Deze discrepantie komt enerzijds doordat een belangrijk aantal van prostaattumoren een indolent verloop kent. Anderzijds is geweten dat PSA-bepalingen in de screening naar PCa een lage sensitiviteit en specificiteit hebben (rond de 50%), wat resulteert in vals positieve en vals negatieve resultaten. Een afwijkend resultaat tijdens screening kan dan ook leiden tot onnodige invasieve diagnostiek en behandeling. Dit leidt bijgevolg tot daling van levenskwaliteit van de patiënt omwille van fysieke en mentale impact. Dit alles brengt een enorme kostprijs met zich mee. Deze kostprijs wordt geschat op meer dan 500 000 dollar per gewonnen levensjaar wanneer er 1 keer in de 2 jaar gescreend wordt.[3] Deze prijs varieert afhankelijk van cut-off van doorverwijzing, leeftijd van bepaling en interval van PSA-bepaling. Hierbij dient vermeld te worden dat de grootste kostprijs niet wordt bepaald door screeninginterventie met PSA-bepaling, maar door vervolgonderzoeken en behandeling. Hierdoor bestaat er tot op heden veel controverse over de implementatie van PSA en PPA in screeningsinterventies voor PCa.

EBPNet (ebpraticenet) is een elektronisch platform waar (huis)artsen en andere zorgverleners evidence based richtlijnen en informatie kunnen terugvinden. De richtlijn over PCa screening aangeboden door EBPNet stelt dat PSA-bepaling bij mannen tussen 55 en 69 resulteert in een daling van PCa specifieke mortaliteit in dezelfde mate als daling van borstkanker specifieke mortaliteit door screening bij vrouwen door middel van mammografie. Er moeten volgens deze richtlijn 781 mannen worden gescreend om 27 overlijdens ten gevolge van PCa te voorkomen.[4] Ook wordt er gesteld dat er voorlopig geen redenen zijn om georganiseerde screeningsprogramma's te starten. Dit staat haaks op de aanbeveling van EAU (European Association of Urology), waarin wordt aangeraden PSA-bepaling te doen ter screening naar PCa bij asymptomatische mannen die ouder zijn dan 50 jaar, mits voldoende geïnformeerd.[5] Deze aanbeveling is een sterke aanbeveling. In tegenstelling tot de aanbeveling van EAU wordt in de Duodecim-richtlijn, dit is een internationaal geaccrediteerde richtlijn, vermeld dat screening naar PCa door middel van PSA-bepaling de totale mortaliteit niet doet dalen.[6] Bijgevolg werd in de richtlijn van Duodecim een zwakke aanbeveling geformuleerd tegen het gebruik van PSA-bepaling als screeningsinterventie naar PCa. Echter is het niet duidelijk op welke primaire studies deze aanbevelingen werden gebaseerd.

Het doel van deze thesis is dan ook om de Duodecim-richtlijn "PSA for screening of prostate cancer" te herbekijken en de adapteren naar de Belgische zorgcontext, dit rekening houdende met de meest recente wetenschappelijke literatuur en na review lokale experten. De finale versie van onze masterproef zal gelezen worden door de leescommissie van EBPNet. Na goedkeuring is er de mogelijkheid tot publicatie van deze richtlijn op EBPNet, waardoor deze toegankelijk zal zijn voor alle zorgverleners in België.

2. Methode

Herziening van de Duodecim-richtlijn "PSA for screening of prostate cancer" gebeurde in 3 stappen (screeningsfase, adaptatiefase en implementatiefase).[7] Hierbij werden enkele richtlijnen geselecteerd, waarmee de Duodecim-richtlijn werd vergeleken. Dit om een praktische en wetenschappelijk onderbouwde aanbeveling te formuleren, dewelke toepasbaar is in de Belgische zorgcontext. Voor alle HAIO's (huisartsen-in-opleiding), die hun masterproef doen over het adapteren van Duodecim-richtlijnen naar de Belgische context, werd een handboek voorzien.[8]

2.1. Klinische vragen en PIPOH-elementen

Vertrekkende vanuit PIPOH-elementen werden 5 onderzoeksvragen opgesteld (bijlage 1).

- **Klinische vraag 1:** Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA-bepaling in de eerste lijn aangewezen?
- **Klinische vraag 2:** Wat zijn de risicofactoren bij asymptomatische mannen die de beslissing tot PSA bepaling kunnen beïnvloeden in de huisartsensetting?
- **Klinische vraag 3**: Dient PPA (palpatie per anum) te gebeuren in de huisartsenpraktijk in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen?
- **Klinische vraag 4:** Wanneer is de herbepaling van PSA-waarden nuttig in follow-up na eerste PSA-bepaling in huisartsensetting?
- **Klinische vraag 5:** Wanneer gaan we als huisarts doorverwijzen als er een afwijkend PSA in huisartsensetting wordt vastgesteld? (m.b.t. gebruik van risico-modellen)

Van de 5 bovenstaande klinische vragen zullen zowel klinische vraag 1 als 3 en 5 verder besproken worden (cfr. infra). Gezien het meeste controverse bestaat rondom aanbevelingen om al dan niet een PSA-bepaling uit te voeren als screeningsinstrument in de eerste lijn bij asymptomatische mannen werd klinische vraag 1 uitgewerkt samen met coauteur Catho Verbiest.

2.2. Systematische literatuurstudie

Er werden twee onafhankelijke systematische literatuurzoektochten uitgevoerd in maart en april 2020 in verschillende databanken: G-I-N, Evidence.nhs.uk, Trip Database, KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg), HGR-CSS, Minerva, FOD (Federale Overheidsdienst Financiën) Volksgezondheid, RIZIV (Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering), Farmaka, BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) (bijlage 3). In deze databanken werd gebruik gemaakt van "prostaat kanker" als algemene zoekterm.
Alle gevonden richtlijnen werden vervolgens door ons gelezen. Uit deze richtlijnen vond een ruwe selectie plaats op basis geformuleerde PIPOH-elementen (bijlage 2). Er werd gezocht naar richtlijnen, dewelke een aanbeveling hadden geformuleerd over screeningsinterventies naar PCa bij asymptomatische mannen en dit bij voorkeur in de eerste lijn. Verder werden de referentielijsten van de geselecteerde richtlijnen bekeken. Vervolgens werd er een systematische literatuurstudie uitgevoerd naar bijkomende relevante primaire studies, dewelke nog niet werden geïncludeerd in de geselecteerde richtlijnen.
Tot slot werd er door ons ook een systematische literatuurstudie uitgevoerd om te controleren of er na publicatiedatum van de gevonden richtlijnen nog nieuwe en klinisch relevante primaire studies werden gepubliceerd, dewelke een mogelijke impact zouden kunnen hebben op de aanbeveling.

2.3. Waardering gevonden richtlijnen

De gevonden richtlijnen werden getoetst aan het AGREE-II instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (bijlage 4).[9] Het doel van AGREE-II instrument is om de kwaliteit van richtlijnen te beoordelen. Hierbij werd niet enkel gekeken naar relevantie van de onderzoeksvraag, maar werden ook de methodologie

en de toepasbaarheid beoordeeld. Verder werden ook de betrokkenen, belanghebbenden en de onafhankelijkheid van opstellers nagegaan.

2.4. Selectie aanbeveling voor verdere adaptatie

Per vooropgestelde klinische vraag werd er in de richtlijnen bekeken wat de aanbevelingen zijn en wat de onderbouwing hiervan is. Mogelijke verschillen in aanbevelingen werden gedocumenteerd. Op basis van gevonden informatie werd er door ons een aanbeveling geformuleerd per klinische vraag, dewelke gebruikt kan worden ter ondersteuning van de huisarts wanneer een mannelijke patiënt zich presenteert op raadpleging met vragen over prostaatkankerscreening. Deze aanbeveling dient in overeenstemming te zijn met Belgische praktijk en/of context.
Deze aanbevelingen werden geadopteerd (zonder aanpassing) of geadapteerd (met aanpassing) uit de geselecteerde richtlijnen. Ook dit proces van adoptatie/adaptatie werd uitvoerig beargumenteerd en gedocumenteerd. Na formulering van deze aanbevelingen werd er nagegaan of deze overeenkwamen met de aanbevelingen uit Duodecim-richtlijn.

2.5. Adaptatiefase

Tijdens deze fase werd een eerste versie opgemaakt van de aanbevelingen. Voor elke aanbeveling werd er een sterkte van aanbeveling geformuleerd volgens de GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) methodologie.[10,11] Voor de vooropgestelde aanbevelingen werden in deze fase de wetenschappelijke onderbouwing, kwaliteit van het bewijs en praktische uitvoering toegelicht. Bijkomend werden de waarden en voorkeuren van de patiënt en arts beschreven. Tot slot werd ook kort de economische impact en de balans tussen gewenste en ongewenste effecten beschreven voor elke klinische vraag.

2.5. Implementatiefase

Na de adaptatiefase werden alle aanbevelingen met wetenschappelijke onderbouwing voorgelegd aan een multidisciplinair panel tijdens een live-meeting. Voor het multidisciplinair werden artsen uit eerste lijn, tweede en derde lijn uitgenodigd. Naast experten en eindgebruikers van de aanbevelingen werd er ook een mannelijke patiënt aangeschreven. Alle panelleden ondertekenden een conflict of interest (bijlage 5).

3. Resultaten

3.1. Algemeen

Beschrijving van geïncludeerde studies:
Na de uitvoering van de systematische literatuurstudie in 10 verschillende databanken konden 2 richtlijnen weerhouden worden (bijlage 3). Dit betreft de richtlijn door European Association of Urology (EAU) “Guideline on prostate cancer” en de richtlijn van British Medical Journal (BMJ) “Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline”. [12,13]
De richtlijn van BMJ werd geselecteerd, omdat de wetenschappelijke onderbouwing van de aanbeveling transparant en helder werd gedocumenteerd.[14] Hierbij werd de onderzoeksvraag specifiek omschreven en was deze in overeenstemming met onze eigen geformuleerde onderzoeksvragen. Verder was het goed afgelijnd voor wie en in welke setting de richtlijn bedoeld was.
Voor de richtlijn van EAU werd de wetenschappelijke onderbouwing, in tegenstelling tot aanbeveling van BMJ, niet duidelijk gedocumenteerd.[12] Ook werd er geen specifieke onderzoeksvraag geformuleerd met betrekking tot prostaatkankerscreening bij asymptomatische mannen. Voor de richtlijn van EAU werd er één algemene zoekstrategie teruggevonden, dewelke werd gebruikt voor het schrijven van de volledige richtlijn. Verder werd er voor de wetenschappelijke onderbouwing niet enkel gebruik gemaakt van primaire studies, maar ook van systematic reviews, letter to the editor,… . Toch hebben we gekozen om deze richtlijn mee te includeren, omdat de richtlijn van EAU gebruikt wordt ter onderbouwing van medisch handelen en/of beslissingen door een belangrijk aantal urologen en huisartsen in België. Gezien de aanbeveling van EAU over PSA-bepaling bij asymptomatisch mannen in tegenstrijd is met de aanbeveling van BMJ, vonden we het dan ook belangrijk om beide richtlijnen te bekijken. Dit om een correcte aanbeveling te kunnen formuleren en te onderbouwen.

Adaptatiefase
Verschillende aanbevelingen werden geadopteerd, enkelen werden geadapteerd. De specifieke beschrijving van deze fase zal voor elke onderzoeksvraag specifiek beschreven worden verder in de tekst.

Implementatiefase
Voor het multidisciplinair panel hebben we niet enkel huisartsen uitgenodigd, maar ook specialist urologen uit tweede en derde lijn. De mannelijke patiënt die werd aangeschreven was een asymptomatische patiënt zonder voorgeschiedenis van PCa. Na ondertekenen van conflict of interest werden er geen belangenvermengingen aangegeven door de panelleden (cfr. infra).
Alle geformuleerde aanbevelingen met hun wetenschappelijke onderbouwing werden voorgelegd aan dit multidisciplinair panel tijdens een live-meeting.

3.2. Definitieve aanbevelingen

➔ **Klinische vraag 1: Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA (prostate specific antigen)-bepaling in de eerste lijn aangewezen?**

Indien een patiënt zijn PSA-waarde wenst te laten bepalen voor screening naar prostaatkanker, dient hij voldoende geïnformeerd te zijn over de gekende nadelen en beperkte voordelen **– GRADE 1A**

Bepaal niet systematisch de PSA-waarde in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting - **GRADE 2C**

Overweeg opportunistische bepaling van PSA-waarde in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting, mits de patiënt voldoende geïnformeerd is - **GRADE 2C**

➔ **Klinische vraag 3: Dient PPA (palpatie per anum) te gebeuren door de huisarts bij asymptomatische mannen in de screening naar prostaatkanker?**

Wij raden af om enkel PPA te gebruiken in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting - **GRADE 2C**

➔ **Klinische vraag 5: Wanneer gaan we als huisarts doorverwijzen als er een afwijkend PSA in huisartsensetting wordt vastgesteld? (m.b.t. gebruik risicomodellen)**

Op dit moment kunnen we geen aanbeveling formuleren over het gebruik van risicomodellen in de huisartsensetting in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen, gezien er tot op heden onvoldoende evidentie is hierover. We kunnen het gebruik van risicomodellen dan ook noch afraden nog aanbevelen.

Indien de arts een risicomodel wenst te gebruiken, is het op dit moment een persoonlijke keuze welke hij/zij wenst te gebruiken, gezien geen superioriteit voor een risicomodel werd aangetoond. - **GRADE 1C**

3.3. Klinische vraag 1: Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA (prostate specific antigen)-bepaling in de eerste lijn aangewezen?

***Doelgroep voor richtlijn**: huisartsen (eerste lijn)*
***Patiëntenpopulatie**: Asymptomatische mannen*
***Promotor:** prof. Dr. Nicolas Delvaux, K.U. Leuven*
Auteurs:

- *Catho Verbiest, Huisarts-in-Opleiding, K.U. Leuven*
- *Gevers Lore, Huisarts-in-Opleiding, K.U. Leuven*

3.3.1. Adaptatiefase

3.3.1.1. Kernboodschap: eerste versie

Indien patiënt PSA-waarde wenst te laten bepalen voor screening naar prostaatkanker, dient patiënt voldoende geïnformeerd te zijn **– GRADE 1A**

- **Sterkte van aanbeveling: 1**
  - Sterke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht: A**
  - Hoog niveau van bewijs kracht

Wij suggereren dat de bepaling van PSA-waarde in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting niet kan worden aanbevolen - **GRADE 2C**

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
  - Zwakke aanbeveling tegen het gebruik van PPA als screening
- **Niveau van bewijskracht: C**
  - Laag niveau van bewijs kracht

Wij suggereren dat opportunistische bepaling van PSA-waarde in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting mogelijk is, mits de patiënt voldoende geïnformeerd is - **GRADE 2C**

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
  - Zwakke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht: C**
  - Laag niveau van bewijs kracht

3.3.1.2. Toelichting tot de aanbeveling

PSA is een serineprotease, dewelke wordt geproduceerd door goedaardige en kwaadaardige epitheliale cellen van de prostaatklier. Serineprotease is een enzym dat sperma vloeibaar maakt, door het klieven van bepaalde eiwitten.[15] Bij een normale prostaat komt er slecht een kleine hoeveelheid in de bloedcirculatie terecht. Bij een abnormale prostaat kunnen er grotere hoeveelheden PSA in circulatie terecht komen. Hierbij zal de totale PSA-concentratie in het bloed stijgen. We spreken van een abnormale prostaat bij prostatitis, PCa, benigne prostaathypertrofie… . Ook andere factoren kunnen totale PSA-concentratie in het bloed doen stijgen, zoals fysieke activiteit, ejaculatie, fietsen, uitvoeren van PPA, urineweginfectie… .
Wanneer de patiënt PSA wenst te laten bepalen, dient een bloedname te gebeuren. Het duurt enkele uren alvorens het resultaat hiervan gekend is. Vaak wordt een PSA-waarde van <4ng/mL als normaal beschouwd. Echter neemt het prostaatvolume toe met toenemende leeftijd. Dit heeft tot gevolg dat PSA-waarde mee zal stijgen.[16]

3.3.1.3. Basis voor de aanbeveling

1. Beschrijving bewijs

1.1. Inhoud

In de richtlijn van European Association of Urology (EAU) "Guidelines on Prostate Cancer" wordt gesteld dat een PSA-bepaling dient aangeboden te worden aan mannen ouder dan 50 jaar.[5] Ook wordt door hen geadviseerd geen PSA-bepaling uit te voeren bij mannen voordat ze werden geïnformeerd over de potentiële risico's en voordelen. Beide zijn sterke aanbevelingen. Tot slot werd er aanbevolen dat deze geïndividualiseerde strategie enkel aangeboden mag worden aan mannen met een levensverwachting van minstens 10 tot 15 jaar. Deze aanbeveling was een zwakke aanbeveling.

Echter werden deze aanbevelingen gebaseerd op zeer heterogeen bewijs (zowel primaire studies als letter's to the editor, systematic review, samenvattingen van guidelines,… .) Het was het niet mogelijk te achterhalen of er een specifieke zoekstrategie werd toegepast. Er werd enkel een algemene zoekstrategie teruggevonden voor de volledige richtlijn over PCa, dewelke niet specifiek was voor screeningsinterventie naar PCa met PSA-bepaling. De richtlijn van EAU baseerde zich voornamelijk op de meta-analyse van Cochrane, dewelke 5 RCT's (randomised controled trial) includeerde: Nörkopping studie, ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer Screening Trial), Quebec en Stockholm studie.[17]

In de richtlijn van BMJ werd gebruik gemaakt van een specifieke zoek zoekstrategie en werden enkel primaire studies geïncludeerd (tabel 1).[6] Hierbij werd er gebaseerd op de CAP (clustered randomized trial of PSA testing for prostate cancer) studie, ERSPC, PLCO, Quebec en Lundgren studie.[17]

Zowel in de studie van Lundgren *et al.* als in de CAP (clustered randomized trial of PSA testing for prostate cancer) studie werd in de interventiegroep eenmalig een PSA-waarde bepaald.[18,19] Lundgren *et al.* hanteerde een cut-off van 10ng/mL voor verder diagnostisch onderzoek. In de CAP-studie werd een cut-off van 3ng/mL gehanteerd. In beide studies werd geen significante reductie van PCa specifieke mortaliteit vastgesteld. Er werd hieruit dan ook geconcludeerd dat eenmalige PSA-bepaling niet kan worden toegepast in screeningsinterventies voor PCa. Bijkomend werd in de CAP-studie een onderdetectie vastgesteld van klinische relevante PCa.[19] Dit is mogelijks door de low-intervention strategy die werd toegepast in de studie.

In de PLCO studie werd er jaarlijks een PSA-meting uitgevoerd gedurende 6 jaar.[20] Mannen in controlegroep werden niet jaarlijks uitgenodigd voor PSA-bepaling, maar deze mannen ondergingen wel opportunistische screening, zoals tot op heden wordt aangeraden. Na 7 tot 10 jaar FU (follow-up) werd er geen significant verschil vastgesteld in PCa specifieke mortaliteit. Ook na uitbreiding van FU tot 13, 15 en 17 jaar was er geen significant verschil.[21,22,23] Gezien meer dan 40% van de mannen in de controlegroep in het eerste jaar en 52% na 6 jaar FU een opportunistische PSA-bepaling hebben ondergaan, werd er geconcludeerd dat er tot op heden geen voordeel tussen georganiseerde t.o.v. opportunistische screening is.

In tegenstelling tot de niet-significante resultaten van de PLCO studie, werd in de ERSPC studie na 13 jaar FU een significante relatieve risico reductie van 21% vastgesteld in de screeningsgroep.[24] Het screeningsinterval was 4 jaar, behalve in de Zweedse subgroep waarbij er om de 2 jaar een uitnodiging tot PSA-bepaling werd gestuurd. Ondanks de significante daling van PCa specifieke mortaliteit, was er geen significante daling van de algemene mortaliteit. Begin 2019 werd er opnieuw een update van ERSPC gepubliceerd met een FU van 16 jaar.[25] Waarbij er een verdere significante daling van PCa specifieke mortaliteit werd vastgesteld. De trend die eerder al bij 13 jaar FU significant was, had zich dus verdergezet. Er werd hieruit dan ook geconcludeerd dat prostaatkankerscreening mogelijk is door PSA-bepaling bij een geïnformeerde patiënt. Na 13 jaar FU was NNI (number needed to invite) 781 om 1 overlijden ten gevolge van PCa te vermijden en NND (number needed to diagnose) was 27.[24] Na 16 FU daalde de NNI naar 570 en NND naar 18.[25]

Studie	Type studie, land	Inclusie-criteria	Uitvoering studie	Aantal mannen in studie: Interventie / controle	Screenings-methode	Screenings-frequentie	Primaire outcome	Secundaire outcome
CAP[19]	Cluster RCT, multicentra - UK	Man 50-69j	2001-2009 10j FU	195 912/ 219 445	PSA. Als PSA ≥3 ng/mL gestandaardiseerde prostaatbiopsie	Éénmalig	PCa specifieke mortaliteit	All-cause mortality, PCa stadium, Gleason score bij diagnose, harms
ERSPC (core)[24]	RCT, multicentra - 9 Europese landen	Man 55-69j	1993-2003 13j FU	72 891/ 89 352	PSA ± PPA. Als PSA ≥3 ng/mL gestandaardiseerde prostaatbiopsie	Elke 2-4j	PCa specifieke mortaliteit	All-cause mortality, PCa incidentie, klinisch stadium, QoL, harms
Labrie (Quebec)[26]	RCT - Quebec, Canada	Man 45-80j	1988-1999 11j FU	31 133/ 15 353	PSA ± PPA. Als PSA ≥3 ng/mL gestandaardiseerde prostaatbiopsie	Jaarlijks	PCa specifieke mortaliteit	PCa incidentie, klinisch stadium
Lundgren (Stock-holm)[18]	RCT - Stockholm, Zweden	Man 55-70j	1988-2003 20j FU	2400/ 25 081	PSA, PPA, TRUS. Biopsie afhankelijk van bevindingen bij PPA en TRUS of bij PSA > 10ng/mL	Éénmalig	PCa specifieke mortaliteit	All-cause mortality, PCa incidentie
PLCO[22]	RCT, multicentra – US	Man 55-74j	1993-2001 15j FU	38 340/ 38 343	PSA, PPA	Jaarlijks	PCa specifieke mortaliteit	All-cause mortality, PCa incidentie, klinisch stadium, Gleason score, harms

Tabel 1: Overzicht van studies die geïncludeerd werden in de meta-analyse van BMJ.[13]
RCT = Randomised controlled trial; PSA = prostaat specifiek antigen; PPA = palpatie per antum; TRUS = transrectale echografie; PCa = protaatkanker; QoL = Quality of life; CAP = clustered randomized trial of PSA testing for prostate cancer; ERSPC = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; PLCO= Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer Screening Trial

Gezien een belangrijk deel van PCa een indolent verloop kent, zijn studies met lange follow-upperiode belangrijk om na te gaan of PSA-bepaling al dan niet een significant effect heeft op prostaat specifieke mortaliteit en algemene mortaliteit. In de studie door Nörkopping was er FU van 20 jaar. De screeningsinterventie bestond initieel enkel uit PPA, maar vanaf de 3de screeningsronde werd PSA-bepaling ook toegevoegd. Er werd geen significante daling vastgesteld van PCa specifieke mortaliteit. Ook in de studie van Göteborg werd er geen significant effect vastgesteld op mortaliteit met een FU van 18 jaar.[27] Desondanks werd er wel geconcludeerd dat PSA-screening een positief effect heeft op mortaliteit.[27] Verder werd er gesuggereerd dat met langere FU PCa specifieke mortaliteit nog meer zal afnemen, waardoor het NNS bijgevolg ook zal afnemen.[17] Bijkomend onderzoek met een langere follow-upperiode zal dan ook moeten uitwijzen of dit uiteindelijk wel zal leiden tot een significante daling van PCa specifieke mortaliteit.
Wanneer resultaten van voorgaande primaire studies werden gepoold, werd er vastgesteld dat screening door PSA-bepaling met gemiddelde FU van 10 jaar geen significant effect heeft of PCa specifieke mortaliteit (tabel 2).[13,28]

Resultaat (mortaliteit en PCa incidentie na 10 jaar)	Studie resultaten en metingen	Schatting van absolute effect			Zekerheid van gemeten effect (kwaliteit van bewijs)	Samenvatting hoofdtekst
		Geen screening	PSA screening	Verschil (95% CI)		
All-cause mortality	IR 0.99 (95% CI 0.98 tot 1.01) Gebaseerd op data van 675 232 patiënten in 4 studies. FU 10-20 jaar	129/1000	128/1000	1 minder (3 minder tot 1 meer)	Matig *(Hoog risico op bias)*	PSA screening heeft waarschijnlijk weinig tot geen effect op all-cause mortality
PCa specifieke mortaliteit	IR 0.96 (0.85 tot 1.08) Gebaseerd op data van 721 718 patiënten in 5 studies. FU 10-20 jaar	3/1000	3/1000	0 (0)	Laag *(Hoog risico op bias en inconsistentie)*	PSA screening hefet mogelijks weinig tot geen effect op PCa mortaliteit
PCa incidentie (alle stadia)	IR 1.23 (1.03 tot 1.48) Gebaseerd op data van 675 232 patiënten in 4 studies. FU 10-20 jaar	32/1000	39/1000	7 meer (1 tot 15 meer)	Laag *(Hoog risico op bias en hoog, grote imprecisie tot gevolg)*	PSA screening kan de detectie van PCa stijgen (elke stadium)
Incidentie lokale PCa (Gleason I en II)	RR 1.39 (1.09 tot 1.79) Gebaseerd op data van 647 751 patiënten in 3 studies. FU 10-20 jaar	19/1000	26/1000	7 meer (2 tot 15 meer)	Laag *(Hoog risico op bias en hoog, grote imprecisie tot gevolg)*	PSA screening kan de detectie van gelokaliseerde PCa stijgen.
Incidentie gevorderde PCa (Gleason III en IV)	RR 0.85 (0.72 tot 0.99) Gebaseerd op data van 647 751 patiënten in 4 studies. FU 10-20 jaar	13/1000	11/1000	2 minder (4 tot 0 minder)	Laag *(Hoog risico op bias en inconsistentie)*	PSA screening kan detective van gevorderde PCa licht doen afnemen

Tabel 2: Samenvatting van gevonden resultaten van gepoolde analyse van alle geschikte studies - Meta-analyse van BMJ[13]
CI= Confidence interval; IR = incidence rate; RR = Relatieve risico; PCa = prostaatkanker; PSA = prostaat specifiek antigen

Ook in de meta-analyse van Cochrane werd na pooling van resultaten geen statistisch significant verschil aangetoond in PCa specifieke mortaliteit tussen de screenings- en controlegroep.[17] Toekomstige studies met een langere follow-upperiode zullen dan ook moeten uitwijzen of PSA-bepaling uiteindelijk wel zal kunnen zorgen voor daling van mortaliteit door PCa. Hiernaast werd er wel geconstateerd dat het RR (relatief risico) op PCa, alsook het RR op gelokaliseerde PCa, significant hoger lag in de screeningsgroep. Verder werden in de screeningsgroep ook significant minder geavanceerde PCa gediagnosticeerd en werd er een stijging van incidentie van PCa vastgesteld. [23] Dit laatste kan verklaard worden door het indolent verloop van PCa, waardoor het merendeel van PCa vanaf de eerste jaren klinisch niet-significant zijn. Bijkomend werd er geschat dat 2/3^{e} van de mannen met afwijkend PSA-waarde na prostaatbiopsie een vals positief PSA-resultaat bleken te hebben.[28] Er is dan ook nood aan een screeningsinstrument dat een onderscheid kan maken tussen klinische significante en niet significante PCa.

Over voorgaande conclusies dient vermeldt te worden dat zowel vals positieve PSA-waarde als toegenomen incidentie van PCa door PSA-bepaling leiden tot overdiagnostiek en hierdoor overbehandeling. Meer invasieve diagnostiek en behandeling gaat met potentiële bijwerkingen gepaard (cfr. infra). Er wordt dan ook door alle studies geconcludeerd dat mannen die een PSA-bepaling wensen te ondergaan voldoende dienen geïnformeerd te worden over de mogelijke voordelen en nadelen. De te bespreken voor- en nadelen werd duidelijk beschreven in de beslissingshulp voor mannen geschreven door KCE.[29]

1.2. Kwaliteit van bewijs

Zowel de EAU richtlijn als de BMJ richtlijn steunen op dezelfde RCT's. Alle RCT's hadden een risico op bias. Het BMJ artikel heeft het risico op bias in de verschillende studies samengevat in één figuur (tabel 3).[13,28]

PLCO[22]	Lundgren[18]	Labrie (Quebec)[26]	ERSPC[24]	CAP[19]	Studie
+	?	+	+	+	Random sequence generation (selectiebias)
-	-	?	?	-	Allocation concealment (selectiebias)
-	-	-	-	-	Blindering van studiepopulatie en personeel (uitvoeringsbias): verdacht, ziekte specifieke overleving, algemene overleving, stadium IV ziekte, metastasering
+	+	+	+	+	Blindering van studiepopulatie en personeel (uitvoeringsbias): niet verdacht, prostaat kanker diagnose
?	?	?	?	?	Blindering beoordeling uitkomst (detectiebias): verdacht, stadium IV ziekte, metastasering
+	-	-	+	+	Blindering beoordeling uitkomst (detectiebias): verdacht, ziekte specifieke overleving
+	+	+	+	+	Blindering beoordeling uitkomst (detectiebias): niet verdacht, algemene overleving, diagnose prostaatkanker
?	+	?	+	+	Onvolledige outcome data (attritiebias)
	?	?	?	+	Selectieve rapportering (rapporteringsbias)
?	?	-	?	-	Adherentie
-	?	?	?	?	Contaminatie

Tabel 3: Samenvatting van risico op bias voor elk klinisch stadium geïncludeerd in systematic review van meta-analyse BMJ[13]
CAP = clustered randomized trial of PSA testing for prostate cancer; ERSPC = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; PLCO = Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer Screening Trial

De EAU richtlijn heeft ook nog de Nörkopping studie geïncludeerd, waarvan het risico op bias ook hoog is. BMJ oordeelde dat alle RCT's, behalve ERSPC, een hoog risico op bias vertoonden.

1.3. Beoordeling aanbeveling

Voorgestelde aanbeveling is een zwakke aanbeveling, gezien we er niet van overtuigd zijn dat asymptomatische mannen een PSA-bepaling wensen uit te voeren, indien voldoende geïnformeerd over mogelijke voordelen en nadelen.

Kosten

Uitvoeren van PSA-bepaling, indien gewenst, is niet terugbetaald indien geen familiale voorgeschiedenis van PCa en kost ongeveer 10 euro. Ook de consultatie van de arts dient betaalt te worden. Hiernaast dient ook verplaatsing en eventuele afwezigheid op het werk in rekening gebracht te worden. Ook dient er rekening gehouden te worden dat bij een afwijkend PSA-waarde zal worden doorverwezen voor verder invasieve diagnostiek naar PCa. Hierbij kan de kostprijs wel oplopen afhankelijk van verdere onderzoeken en eventuele behandelingen.

In een recente kost-effectiviteit studie in de United States werd met simulatie aangetoond dat enkel een screeningsinterventie bij mannen tussen 55 en 69 jaar kosteneffectief is. En dit indien PSA-bepaling wordt uitgevoerd om de 4 jaar en laaggradige PCa (Gleason score ≤6) worden opgevolgd door active surveillance.[30] In deze studie werden screeningsinterventies als kosteneffectief beschouwd indien lager dan 100 000$ (+/- €85 000) per QALY (quality-adjusted life-year). In de studie van Heijnsdijk *et al*. werd geconcludeerd dat screeningsinterventies met PSA-bepaling kosteneffectief zouden zijn wanneer 2 of 3 keer een PSA-bepaling gebeurde tussen leeftijd van 55 en 69 jaar.[31] Screeningsinterventies waarbij gebruik wordt gemaakt van langere intervallen zouden minder kosteneffectief zijn. Ook werd vastgesteld dat screening boven leeftijd van 63 jaar

QALY doet dalen, ten gevolge van overdiagnose. Hierdoor zou screening bij mannen ouder dan 63j minder kosteneffectief zijn. Deze resultaten werden gebaseerd op ERSPC studie. Tot op heden werd er geen kostenbaten studie gedaan in België voor screeningsinterventie met PSA. Uitspraken hieromtrent zijn dan ook schattingen.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten van interventies

PSA-bepaling kan psychologisch en fysiek belastend zijn voor de patiënt. Patiënt die PSA-bepaling wensen uit te voeren, dienen hierover ingelicht te worden. PSA-bepaling kan uitgevoerd worden na een normale bloedname. Patiënten kunnen lichte ongemak ervaren tijdens een bloedname. Ook zou PSA-bepaling kunnen leiden tot diagnostiek in de vroege fase van PCa en hierdoor tijdige behandeling. Voor elke 1000 mannen die worden gescreend, zouden er 7 extra gediagnosticeerd worden met PCa en 7 mannen meer met laaggradige (lokale) PCa. Per 1000 gescreende mannen zou dit na 10 jaar leiden tot het vermijden van 0 tot 1 overlijden ten gevolge van PCa. Een verklaring hiervoor is dat een groot deel van PCa een indolent verloopt kent. Hierdoor zal PSA-bepaling lijden tot overdiagnostiek en dus ook tot overbehandeling. Verder is er bij elke uitvoering van een prostaatbiopsie een risico op complicaties, voornamelijk urinaire (urine-incontinentie, urineweginfectie, hematurie,…) en erectie problematiek. Ook bij de behandeling van PCa door middel van heelkunde of radiotherapie zijn verschillende complicaties gekend, zoals infectie, bloeding, urinaire problematiek, seksuele dysfunctie, … Dit alles heeft effect op morbiditeit van de patiënt en daling van kwaliteit van leven tot gevolg. Tot slot brengt de behandeling van PCa en FU een hoge kostprijs met zich mee.

Waarden en voorkeuren patiënt

De patiënt dient een bloedname te laten uitvoeren, waarbij de meeste patiënten slechts weinig ongemak ervaren. Verder zal er worden doorverwezen voor meer invasief onderzoek bij een afwijkende resultaat na PSA-bepaling. Het wachten op resultaten, zowel na bloedname als na verder onderzoek, kan voor patiënten psychisch belastend zijn.

Bijkomend onderzoek met behulp van prostaat biopsie kan gepaard gaan met complicaties (cfr. supra). Ook bij de behandeling van PCa door middel van heelkunde of radiotherapie zijn verschillende complicaties gekend, zoals infectie, bloeding, urinaire problematiek, seksuele dysfunctie, …

Hierbij dient vermeldt te worden dat een belangrijk aantal PCa een indolent verloop kent, dus zonder klinische gevolgen voor de patiënt wanneer PCa niet behandeld zou worden. Er is dan ook overdiagnostiek en overbehandeling met risico op complicaties, dewelke vaak effect hebben op de QoL (quality of life) op lange termijn van de patiënt en dus ook een toename in morbiditeit.

Uiteenlopende gegevens werden teruggevonden in studies die hebben onderzocht wanneer asymptomatische mannen een PSA-bepaling wensen te ondergaan, met betrekking tot verschillende waarde voor complicaties, NNT (number needed to treat) en NNS (number needed to screen).[13] Tot op heden zijn er geen studies die het verschil hebben onderzocht van waarden en voorkeuren bij mannen met/zonder familiale voorgeschiedenis en mannen met/ zonder risicofactoren.[28] Het is belangrijk patiënt hierover correct te informeren, zodat patiënt zijn waarden en normen kan uitdrukken en shared decision-making mogelijk is.

Waarden en voorkeuren arts

Artsen wensen een daling in ziekte specifieke en totale mortaliteit te bekomen met uitrollen van screeningsinterventies. Ook wensen zij deze kost zo laag mogelijk te houden zowel voor patiënt als voor de samenleving. Voordelen van screening (daling mortaliteit) moeten opwegen tegen nadelen (morbiditeit, adverse events door screening en behandeling).

Kwaliteit en vertrouwen in wetenschappelijk bewijs

Cfr. supra

Toepasbaarheid

PSA-bepaling kan gebeuren met een gewone bloedname tijdens een consultatie van huisarts. Indien afwijkend zal worden doorverwezen voor meer invasief onderzoek. Het shared decision-making proces is ook mogelijk in de Belgische context. Hiervoor heeft het KCE al een document opgesteld voor de patiënt te informeren en een voor de arts te begeleiden tijden het gesprek.[29]

2. Beschrijving eventueel aanvullende informatie

Het is belangrijk om op te merken dat geen enkele studie waarop onze aanbeveling is gebaseerd rekening houdt met het gebruik van mpMRI (multi-parametric magnetic resonance imaging). mpMRI wordt meer en meer gebruikt door Belgische urologen om bij verhoogde PSA-waarden klinisch significante PCa aan te kunnen tonen. De literatuur bevestigt de hoge negatieve predictieve waarde van mpMRI om klinisch niet-significante PCa uit te sluiten.[32] Het werd in 2015 ook al gebruikt als deel van het screeningsprotocol in de Göteborg RCT op een kleine populatie.[33] Hierbij werd er vastgesteld dat mpMRI de specificiteit van screening verhoogde. Een grotere RCT ProScreen die het gebruik van mpMRI bij verhoogde PSA-waarde na screening zal bestuderen, werd opgestart in 2017.[34] Resultaten hiervan zullen pas na 10 jaar worden gerapporteerd, maar zouden een invloed kunnen hebben op screeningsaanbevelingen naar PCa in de toekomst.

3.3.2. Implementatiefase

3.3.2.1. Peerreview proces

Alle panelleden gingen akkoord met de aanbeveling om alle mannen die prostaatkankerscreening wensen te ondergaan voldoende te informeren. Echter werd er wel geadviseerd om aan de aanbeveling toe te voegen dat asymptomatische mannen best geïnformeerd worden over de beperkte voordelen en de gekende nadelen, gezien het belangrijk is om te benadrukken dat er meer nadelen dan voordelen verbonden zijn aan deze manier van screenen naar PCa.

Verder gingen alle panelleden akkoord om geen systematische screening door middel van PSA-bepaling te doen bij asymptomatische mannen, gezien er weinig evidentie is over de mogelijk meerwaarde van deze screeningsinterventie naar PCa. Tot op heden werden er verschillende grote studies gepubliceerd over de impact van screeningsinterventies naar PCa door middel van PSA-bepaling. In op een na alle studies werd er geen significant verschil vastgesteld in PCa specifieke mortaliteit. Echter werd er wel een belangrijke toename vastgesteld van last *(=* burden, *Engels*) gerelateerd aan prostaatkankerscreening (kostprijs, psychologisch, QoL,…). Ook werd er vermeldt dat er in 2008 en 2012 een sterke aanbeveling tegen screening door middel van PSA-bepaling in United States geleid heeft tot toename van stijging van hoog risico PCa. [35,36] Prostaatkankerscreening door PSA-bepaling kan dan ook gebeuren in eerste lijn indien patiënt voldoende geïnformeerd is over gekende voordelen en belangrijke nadelen. Panelleden gingen dan ook allen akkoord met de aanbeveling om opportunistische bepaling van PSA-waarde wel te overwegen bij asymptomatische mannen in huisartsensetting, mits de patiënt voldoende geïnformeerd is.

Wel was er geen eensgezindheid over het al dan niet actief aanhalen van PSA-bepaling bij asymptomatische mannen ter screening naar PCa tijdens een consultatie. Een belangrijk argument dat werd aangehaald om dit wel te doen is dat een lagere socio-economische klasse een risicofactor is voor PCa. Echter zijn deze mensen vaak minder op de hoogte van mogelijke screening naar PCa en zullen hier dan ook minder vraag naar hebben. Indien artsen prostaatkankerscreening actief aanhalen tijdens hun consultatie krijgen ook deze patiënten de kans om na te denken of zij al dan niet screeningsinterventie naar PCa door middel van PSA-bepaling wensen te ondergaan. Een andere reden dat werd aangehaald tijdens paneloverleg om dit niet actief aan te halen tijdens consultatie is dat men op deze manier toch aan pseudoscreening gaat doen, ondanks dit wordt afgeraden volgens de aanbeveling.

3.3.2.2. Kernboodschap: definitieve versie

Indien een patiënt zijn PSA-waarde wenst te laten bepalen voor screening naar prostaatkanker, dient hij voldoende geïnformeerd te zijn over de gekende nadelen en beperkte voordelen **– GRADE 1A**

- **Sterkte van aanbeveling: 1**
  - Sterke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht: A**
  - Hoog niveau van bewijs kracht

Bepaal niet systematisch de PSA-waarde in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting - **GRADE 2C**

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
  - Zwakke aanbeveling tegen screeningsinterventie naar prostaatkanker door middel van PSA-bepaling
- **Niveau van bewijskracht: C**
  - Laag niveau van bewijs kracht

Overweeg opportunistische bepaling van PSA-waarde in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting, mits de patiënt voldoende geïnformeerd is - **GRADE 2C**

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
  - Zwakke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht: C**
  - Laag niveau van bewijs kracht

3.4. Klinische vraag 3: Dient PPA (palpatie per anum) te gebeuren door de huisarts bij asymptomatische mannen in de screening naar prostaatkanker?

***Doelgroep voor richtlijn**: huisartsen (eerste lijn)*
***Patiëntenpopulatie**: Asymptomatische mannen*
***Promotor:** prof. Dr. Nicolas Delvaux, K.U. Leuven*
***Auteurs:** Gevers Lore, Huisarts-in-Opleiding, K.U. Leuven*

3.4.1. Adaptatiefase

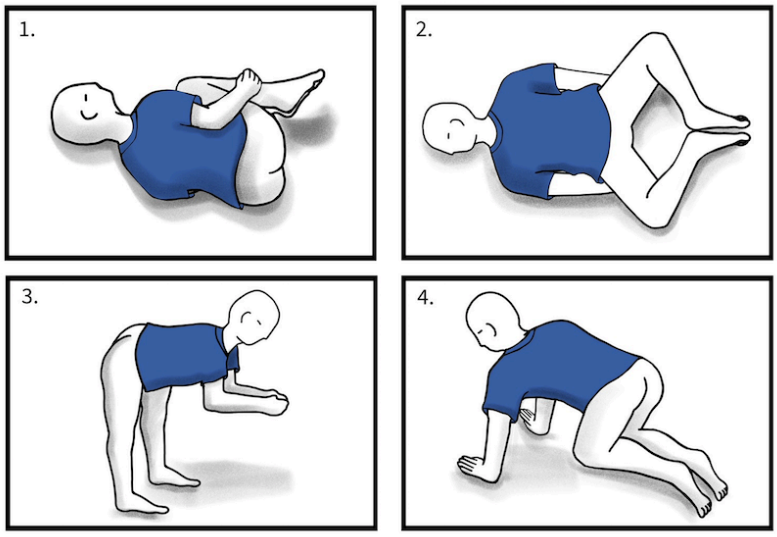
3.4.1.1. Kernboodschap: eerste versie

Wij suggereren dat het gebruik van enkel PPA in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting niet aan te bevelen is - **GRADE 2C**

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
  - Zwakke aanbeveling tegen het gebruik van PPA als screening
- **Niveau van bewijskracht: C**
  - Laag niveau van bewijs kracht

3.4.1.2. Toelichting tot de aanbeveling

Tijdens PPA onderzoek wordt met vingerling een rectaal toucher uitgevoerd. Alvorens uitvoering van PPA dient patiënt te urineren, zodat deze onderzocht kan worden met een lege blaas. PPA kan worden uitgevoerd in verschillende houdingen: in zijligging, in rugligging, staande houding gebogen over de tafel of geknield op de tafel waarbij gesteund wordt op de ellebogen of de handen.[37]

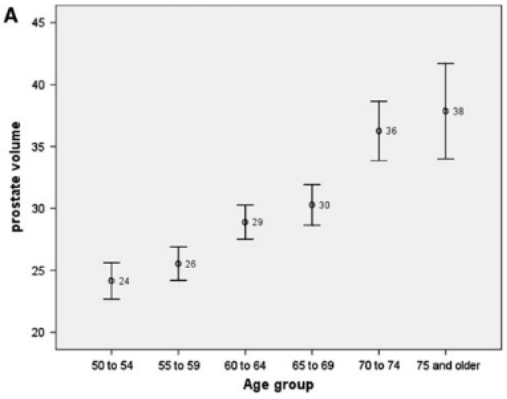


Afbeelding 1: Houdingen prostaatonderzoek: (1) Links-laterale positie: zijligging met opgetrokken knieën (2) Lithotomie positie: rugligging met opgetrokken knieën (3) Staande positie: staand met ellebogen leunend op de tafel (4) Geknielde positie: steunend op ellebogen of handen

Bij de uitvoering van een PPA doet de arts een rubberen wegwerphandschoen aan met lubrificans op de indexvinger. Bij inbrengen van indexvinger wordt aan de patiënt gevraagd rustig uit te ademen, dit om relaxatie van anale sfincter te bekomen.[37] Bij palpatie van prostaat wordt grootte, vorm, symmetrie en consistentie beoordeeld. Tijdens PPA zelf kunnen patiënten discomfort ervaren, waaronder aandrang tot urineren of het maken van stoelgang.

Een normale prostaat van een volwassen man boven de 50 jaar heeft een gemiddeld gewicht van 20-30 gram met de grootte en vorm van een walnoot (ongeveer 4 cm breed en 3 cm hoog). Hierbij dient vermeld te worden dat prostaatgrootte toeneemt naarmate de man ouder wordt (figuur 1).[38] De consistentie van een normale prostaat is elastisch, gelijkaardig aan consistentie van een duimmuis bij gesloten vuist (afbeelding 2).[37]

Er wordt gesproken van een abnormaal PPA bij de vaststelling van een vergrote prostaat, asymmetrische lobben, een induratie, een nodule en/of verharde zone op de prostaat.[29] PCa presenteert zich meestal in de perifere zone van een prostaat als een verharde nodule.



Figuur 1: Gemiddelde prostaatvolume met confidence interval op basis van leeftijd - Berges *et al.*[38]

3.4.1.3. Basis voor de aanbeveling

1. Beschrijving bewijs

1.1. Inhoud

In de richtlijn van EAU wordt vooropgesteld dat het gebruik van PPA in huisartsensetting een lage sensitiviteit en specificiteit heeft, mogelijks ten gevolge van weinig ervaring onder de huisartsen.[12] Er werd dan ook geadviseerd dat enkel PPA als screeningsinstrument naar PCa niet te gebruiken in eerste lijn. Dit werd gebaseerd op een meta-analyse van 7 studies, met een totaal van 9241 patiënten, die de diagnostische waarde van PPA in eerste lijn bestudeerde.[39]

Studie	Jaar	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
Al-Azab *et al.*[40]	2007	0.50	0.61	0.49	0.62
Brett *et al.*[41]	1998	0.67	NB	NB	NB
Crawford *et al.*[42]	1999	0.65	0.37	0.29	0.72
Elliott *et al.*[43]	2008	0.65	0.65	0.52	0.64
Faria *et al.*[44]	2012	0.24	0.72	0.36	0.59
Kirby *et al.*[45]	1994	0.73	NB	NB	NB
Pederson *et al.*[46]	1990	NB	NB	0.26	NB
Gepoolde analyse					
Geschat (95%, CI)		0.51 (0.36-0.67)	0.59 (0.41 – 0.76)	0.41 (0.31 -0.52)	0.64 (0.58 -0.70)
Heterogeniteit, I^2, %		98.4	99.4	97.2	95.0

Tabel 4: Samenvatting van bevindingen: diagnostische accuraatheid van PPA voor de screening naar prostaatkanker in huisartsensetting - Naji *et al*.[39]
PPV= positive predicted value; NPV= negative predictive value; NB = niet bepaald; CI = confidence interval; I^2 = chikwadraattoets

Gepoolde resultaten toonde een lage sensitiviteit van 0,51 en specificiteit van 0,59 aan. Bijgevolg was de gepoolde PPV 0,41 en gepoolde NPV 0,64 (tabel 4).[39] Een lage sensitiviteit en specificiteit resulteert in een hoog aantal vals positieve en vals negatieve resultaten. Vals positieve of vals negatieve resultaten leiden tot een groot aantal onnodige invasieve diagnostische testen. Lage sensitiviteit en specificiteit zijn mogelijks ten gevolge van onvoldoende know-how van huisartsen in eerste lijn wat betreft uitvoeren en interpretatie van PPA.[39] Pederson *et al.* stelde een hogere PPV vast bij urologen in vergelijking met huisartsen. Er werd gesteld dat opleidingen voor huisartsen in uitvoeren van PPA berekende PPV kan doen stijgen naar het niveau van urologen.[46]

Ook is geweten dat een belangrijk aantal van PCa een indolent verloop kent. In de studie van Kirby *et al.* lag de prevalentie van PCa na screening hoger dan de prevalentie in algemene populatie. Dit kan leiden tot onnodige invasieve diagnostiek en behandelingen.[45]
Deze gepoolde resultaten dienen echter kritisch geïnterpreteerd te worden, gezien grote heterogeniteit tussen verschillende studies.[39] Dit is ten gevolge van de grote variabiliteit voor de definitie van abnormale PPA in de

gepoolde studies. Verder kon er ook niet worden nagegaan of huisartsen genoten van een opleiding voor de uitvoering van PPA.
Kwaliteitsvolle studies over impact op mortaliteit en morbiditeit gerelateerd aan PCa door uitvoering van PPA in eerstelijnszorg bij asymptomatische mannelijke patiënten ontbreken tot op heden. Verder onderzoek zal dan ook moeten uitwijzen of PPA dient opgenomen te worden in screeningsinterventie in huisartsensetting.[46,45] Bijkomend dient in de toekomst bekeken te worden of PPA in combinatie met bijkomende interventies in eerste lijn (bv. bepaling PSA) wel zou kunnen leiden tot daling in mortaliteit ten gevolge van PCa.

1.2. Kwaliteit van bewijs

Verschillende factoren van de studies, die werden gebruikt in de meta-analyse, zorgden voor een lage kwaliteit van bewijs (tabel 5).[39]

Uitkomst	Aantal studies (studiepopulatie)	Ontwerp studie	Domein					
			Risico op bias	Indirect	inconsistentie	Imprecisie	Publicatie-bias	Test op accuraatheid
Sensitiviteit, specificiteit								
Echte positieven en vals negatieven	6 (3.3.04)	Cross-sectioneel (cohort type accuraatheids studie)	Ernstig	Niet ernstig	Heel ernstig	Heel ernstig	Geen	Heel laag
Echte negatieven en vals positieven	4 (5.877)	Cross-sectioneel (cohort type accuraatheids studie)	Ernstig	Niet ernstig	Heel ernstig	Heel ernstig	Geen	Heel laag
PPV en NPV								
Echt positieven en vals positieven	6 (4.581)	Cross-sectioneel (cohort type accuraatheids studie)	Ernstig	Niet ernstig	Heel ernstig	Heel ernstig	Geen	Heel laag
Echt negatieven en vals negatieven	4 (4.634)	Cross-sectioneel (cohort type accuraatheids studie)	Ernstig	Niet ernstig	Heel ernstig	Heel ernstig	Geen	Heel laag

Tabel 5: Kwaliteit van bewijs op basis van GRADE richtlijnen - Naji *et al.*[39]
PPV= positive predicted value ; NPV = negative predicted value

Ten eerste is in alle studies een hoog risico op bias. Zo is er bij geen enkele van de geïncludeerde studies (dubbel) geblindeerd en werd prostaatbiopsie om enkel uitgevoerd bij mannen met afwijkend PPA. Dit omwille van ethische redenen. Hierdoor is het mogelijk dat vals-negatieven worden onderschat. Dit zou kunnen resulteren in een overschatting van sensitiviteit en NPV van PPA. Verder werden in sommige studies resultaten bekomen nadat patiënten reeds werden doorverwezen voor verder diagnostisch onderzoek. Dit resulteert in een hogere voorafkans en een mogelijke bias wanneer PPA werd heruitgevoerd bij verwezen patiënten.
Ten tweede is er grote heterogeniteit tussen de verschillende geïncludeerde studies. Hierdoor dienen gepoolde resultaten met nodige omzichtigheid bekeken te worden. Zo is er geen uniforme definitie voor abnormaal PPA gebruikt en werd PPA in sommige studies uitgevoerd door getrainde artsen.
Ten derde werd er in een aantal studies slechts een klein aantal patiënten geïncludeerd. Dit zorgt voor imprecisie en bijgevolg een groot confidence interval.
Een laatste, belangrijk argument voor een zwakke aanbeveling is dat in geen enkele studie het effect op morbiditeit en mortaliteit na uitvoeren van PPA bij asymptomatische mannelijke bevolking werd onderzocht. Er werd in alle studies gekeken naar diagnostische accuraatheid van PPA als screeningsinstrument naar PCa. Dit laatste argument is enorm belangrijk gezien geweten is dat een groot aantal PCa een indolent verloop kent.

1.3. Beoordeling aanbeveling

Voorgestelde aanbeveling is een zwakke aanbeveling, gezien we er niet van overtuigd zijn dat asymptomatische mannen een PPA wensen te ondergaan, indien voldoende geïnformeerd over mogelijke voordelen en nadelen.

Kosten

Uitvoeren van PPA, indien gewenst, is niet-invasief en gratis voor de patiënt. Enkel de consultatie van de arts dient betaalt te worden. Echter dient er wel rekening mee gehouden te worden dat bij een afwijkende PPA zal worden doorverwezen voor verdere invasieve diagnostiek naar PCa. Hierbij kan de kostprijs oplopen afhankelijk van verdere onderzoeken en eventuele behandelingen.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten van interventies

De uitvoering van PPA-onderzoek is een niet-invasief onderzoek, kosteloos voor de patiënt en duurt slechts enkele seconden. Het gebruik PPA zou kunnen leiden tot de diagnostiek van PCa in een vroege fase van PCa en hierdoor tijdige behandeling. Tot op heden kent PPA een lage sensitiviteit en specificiteit, wat overdiagnostiek en overbehandeling tot gevolg heeft. Verder is er geweten dat een groot deel van PCa een indolent verloop kent. Dit zou kunnen leiden tot onnodige prostaatbiopsies, dewelke verschillende complicaties kent, zoals infectie, pijn, bloeding,… Ook deze biopsies kunnen leiden tot overdiagnostiek en overbehandeling. Verder heeft een behandeling voor PCa en verdere follow-up een hoge kostprijs, naast mogelijke complicaties van behandeling zelf. Deze gekende complicaties zijn erectiestoornis, urine-incontinentie,…. Dit alles heeft een daling van QoL tot gevolg. Het effect van de uitvoering van PPA op morbiditeit en mortaliteit specifiek door PCa is onvoldoende onderzocht. Vooropgestelde aanbeveling is dan ook een zwakke aanbeveling, gezien uiteenlopende voorkeuren waarschijnlijk zijn, wanneer patiënt voldoende geïnformeerd wordt.

Waarden en voorkeuren patiënt

Veel patiënten ervaren stress en schaamte voorafgaand aan de uitvoering van PPA. Verder hebben veel patiënten de overtuiging dat de uitvoering van PPA pijnlijk is. In de studie van Kirby *et al.* ervaarden 262 patiënten (56%) geen discomfort bij uitvoering van PPA en 41% een lichte discomfort.[45] Voor het gehele proces verklaarden 30% van de studiepopulatie weinig bezorgdheid te hebben ervaren. Dit in tegenstelling tot 69% van de patiënten, die geen bezorgdheid hebben ervaren. De belangrijkste reden voor deze bezorgdheid, was niet zozeer het uitvoeren van de screening zelf of verder onderzoek, maar het wachten op resultaten. Furlan *et al.* stelde dat na de uitvoering van PPA de gemiddelde VAS-score slechts 1,68 was en dat 98% van de patiënten het zou zien zitten om PPA jaarlijks te laten uitvoeren.[47]
Gezien PPA zelf, als bijkomende onderzoeken na afwijkend PPA zowel fysiek en psychisch belastend kunnen zijn, dient voorafgaand aan het onderzoek de patiënt hierover voldoende toelichting te krijgen.

Waarden en voorkeuren arts

Een belangrijk voordeel is dat elke dokter een PPA kan uitvoeren en hierdoor universeel beschikbaar is. Echter is de interpretatie van PPA subjectief en is het moeilijk om correct uit te voeren. Bijgevolg is er veel interobservator variatie. Bijkomend hebben niet alle huisartsen kunnen genieten van een uitleg en training van uitvoeren en beoordelen van PPA. Hierdoor voelt niet elke huisarts zich voldoende vertrouwd in de uitvoering ervan. In de toekomst zouden bijkomende trainingen in de uitvoering en het interpreteren van PPA een betrouwbaarder gebruik mogelijk kunnen maken.

Kwaliteit en vertrouwen in wetenschappelijk bewijs

cfr. supra

Toepasbaarheid

De aanbeveling kan worden toegepast in Belgische context. Niet alle huisartsen zijn opgeleid in het correct uitvoeren van PPA. Een correcte uitvoering van PPA zal verder worden toegelicht in de appendix (appendix 1).

2. Beschrijving eventueel aanvullende informatie

Geen bijkomende literatuur werd gevonden na uitvoering literatuurstudie in verschillende databasen.

3.4.2. Implementatiefase

3.4.2.1. Peerreview proces

Alle panelleden gingen akkoord met geformuleerde aanbeveling. Wel werd de vraag gesteld of de combinatie van PSA en PPA een hogere sensitiviteit en specificiteit met zich mee zou brengen. Er werden over dit onderwerp al verschillende studies gepubliceerd, waaronder onder andere de PLCO. Hierbij werd geen survival benefit aangetoond. Echter valt dit onderwerp buiten het bestek van deze thesis, gezien met onze klinische vraag enkel werd gekeken naar de waarde van enkel PPA in de screening naar PCa bij asymptomatische mannen. We ontkennen hiermee niet dat dit een zeer interessante onderzoeksvraag zou zijn geweest. Wij zijn dan ook van mening dat dit verder dient bekeken te worden om ook hierover een aanbeveling te kunnen formuleren voor de eerste lijn.

3.4.2.2. Kernboodschap: definitieve versie

Wij raden af om enkel PPA te gebruiken in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting - **GRADE 2C**

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
  - Zwakke aanbeveling tegen het gebruik van PPA als screening
- **Niveau van bewijskracht: C**
  - Laag niveau van bewijs kracht

3.5. Klinische vraag 5: Wanneer gaan we als huisarts doorverwijzen als er een afwijkend PSA in huisartsensetting wordt vastgesteld? (m.b.t. gebruik risicomodellen)

***Doelgroep voor richtlijn**: huisartsen (eerste lijn)*
***Patiëntenpopulatie**: Asymptomatische mannen*
***Promotor:** prof. Dr. Nicolas Delvaux, K.U. Leuven*
***Auteurs:** Gevers Lore, Huisarts-in-Opleiding, K.U. Leuven*

3.5.1. Adaptatiefase

3.5.1.1. Kernboodschap: eerste versie

Wij suggereren dat/ stellen voor om gebruik van risicomodellen in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting niet aan te bevelen - **GRADE 2C**

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
  - Zwakke aanbeveling tegen het gebruik van PPA als screening
- **Niveau van bewijskracht: C**
  - Laag niveau van bewijs kracht

Het is op dit moment een persoonlijke keuze welk risicomodel gebruik wordt, gezien geen superioriteit is aangetoond. - **GRADE 1C**

- **Sterkte van aanbeveling: 1**
  - Sterke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht: C**
  - Laag niveau van bewijskracht

3.5.1.2. Toelichting tot de aanbeveling

Voorbije jaren werden verschillende risicomodellen ontwikkelt om een inschatting te maken op klinisch relevante PCa voor de individuele patiënt. Hierbij wordt gebruikt gemaakt van verschillende risicofactoren zoals PSA-waarde, familiale voorgeschiedenis, leeftijd, PPA,…
Risicomodellen zijn gratis en vaak online te vinden. Hierbij dienen risicofactoren door de arts bepaald te worden. Deze kunnen vervolgens worden ingevuld in een risicocalculator. Op basis van het bekomen resultaat zal de arts het advies krijgen om al dan niet door te verwijzen naar tweede lijn voor verder invasieve diagnostiek. Bepaling van PSA-waarde en/of uitvoering PPA dient vaak vooraf te gebeuren om een risicomodel volledig te kunnen invullen. Zowel de onzekerheid tijdens het wachten op resultaten en de mogelijke bijkomende invasieve onderzoeken kunnen fysiek en psychologisch belastend zijn voor de patiënt. Wanneer de patiënt wenst gebruik te maken van risicomodel om individuele risico in te schatten, dient patiënt hier correct over ingelicht te worden.

3.5.1.3. Basis voor de aanbeveling

1. Beschrijving bewijs

1.1. Inhoud

In richtlijn van EAU “Guidelines on Prostate Cancer” wordt gesteld dat risicomodellen een hulp kunnen zijn om op het individuele risico op PCa te kunnen inschatten. Echter wordt in de richtlijn van EAU ook vermeld dat risicomodellen dienen gebruikt te worden, voorafgaand aan de uitvoering van een prostaatbiopsie, ter inschatting van het risico op PCa bij asymptomatische mannen met een normale PPA en PSA-waarden tussen 2-10ng/mL. Deze aanbeveling is een sterke aanbeveling.[12] In de richtlijn van EAU werden twee verschillende adviezen gegeven over het gebruik van risicomodellen voorafgaand aan prostaatbiopsie. Voor beide adviezen werd er niet gevonden op welke literatuur dit werd gebaseerd.

Er werd voor de onderbouwing van deze aanbevelingen verwezen naar de meta-analyse van Louie *et al.*. In deze meta-analyse werd de voorspellende waarde van verschillende risicotabellen in de diagnostiek naar PCa vergeleken.[48] Na de zoekstrategie werden > 100 unieke risicomodellen teruggevonden. Er werden slechts 6 modellen weerhouden. Bijgevolg werd er gesteld dat er veel zwak gevalideerde modellen bestaan. Ook lag de AUC (area under the curve) van risicomodellen in alle studies hoger dan de AUC van de PSA-waarde alleen. Louie *et al*. concludeerde hieruit dat risicomodellen een hogere sensitiviteit hebben, dan wanneer enkel gebruik wordt gemaakt van PSA-bepaling in screeningsinterventies naar PCa. Echter werd er niet vermeld of dit verschil al dan niet significant is.

Van deze 6 risicomodellen zijn er slechts 2 risicomodellen die geen gebruik maakten van TRUP (transrectale echografie van prostaat) en dus zouden kunnen gebruikt worden in de huisartsensetting. Karakiewicz *et al.* ontwikkelde 2 risicomodellen. Het eerste risicomodel maakte gebruik van 3 verschillende variabelen: leeftijd, PPA en PSA.[49] Hierbij was de AUC 69%. In het tweede risicomodel werd een meer specifieke variabele, %PSA, toegevoegd. Hiermee verhoogde AUC naar 77%.
Thompson *et al.* maakte gebruik van data uit de PCPT studie (Prostate Cancer Prevention Trial) om een risicomodel te ontwerpen. Verschillende variabelen werden gebruikt: leeftijd (leeftijd van biopsie), ras (wel of niet afro-Amerikaans), familiale voorgeschiedenis van PCa, PPA, PSA-waarde, PSA velocity, voorafgaande prostaatbiopsie. Het risicomodel had een AUC van 70,2%, welke niet significant verschillende van de AUC van PSA-waarde alleen (AUC = 67,8%). Voor de inschatting voor hooggradige PCa was AUC 69,8%. Echter is het voor beide modellen niet mogelijk om een onderscheid te maken tussen klinisch significante en niet-significante prostaattumoren.

<u>Bijkomende literatuur</u>
Met de literatuurstudie, uitgevoerd in januari 2021, konden nog 3 bijkomende studies geïncludeerd worden. Hierbij werden enkel studies geïncludeerd met risicomodellen, dewelke in huisartsensetting zouden kunnen gebruikt worden.
Zaytoun *et al.* ontwikkelde een risicomodel met 6 factoren: leeftijd, familiale voorgeschiedenis van PCa, ras (blank, zwart of andere), PPA-bevindingen, totaal PSA-waarde en %fPSA.[50] AUC van risicomodel met PSA-waarden van <4ng/mL en 4-10ng/mL was gelijkaardig aan voorgaande studies, respectievelijk 77% en 72%.
Van Leeuwen *et al*. ontwikkelde 3 verschillende risicomodellen. Een eerste risicomodel, dewelke enkel gebruik maakte van PSA-waarde.[51] Een tweede risicomodel model dat gebruik maakte van 5 factoren: leeftijd, PPA-bevindingen, PSA-waarde, vraag naar voorafgaande uitvoering vaan prostaatbiopsie, prostaatvolume (bepaald door MRI). En als laatste een advanced risicomodel, waarbij naast de 5 voorgaande factoren ook de PI-RADS score (Prostate Imaging Reporting and Data System) werd toegevoegd. Deze PI-RADS score werd bepaald door MRI. Er werd aangetoond dat het risicomodel met enkel PSA-waarde een AUC had van 57%. Het tweede risicomodel zonder inclusie van PI-RADS score had een AUC van 80%. Door toevoeging van PI-RADS score bij het advanced risicomodel lag de AUC significant hoger, dit met een AUC van 88% (p<0,001).
Gebruik van het risicomodel zonder incorporatie van PI-RADS score zou een daling geven van 16% van het aantal prostaatbiopsies. Gebruik van het advanced risicomodel zou zorgen voor daling van prostaatbiopsies met 28%, terwijl slechts 2,8% van significante PCa zouden gemist worden. Hieruit werd geconcludeerd dat gebruik van mpMRI in risicomodellen het aantal onnodige prostaatbiopsie en overdetectie van klinisch niet-significante PCA kan doen dalen.
Wagaskar *et al.* hebben een risicomodel ontworpen met zowel PI-RADS score door MRI als 4Kscore test ter predictie van PCa, csPCa (klinisch significante PCa) en uPCa (niet-gunstige PCa).[52] csPCa en uPCa waren PCa met Gleason score ≥3+4 en ≥4+3 op biopsie. Dit risicomodel had een AUC van 84%, 88% en 86% in de voorspelling naar PCa, csPCa en uPCa. Ook hier wordt gesteld dat 30% van de prostaatbiopsies vermeden zouden kunnen worden door gebruik te maken van het risicomodel. Bijgevolg zou dit leiden tot het vermijden van in totaal 41% van goedaardige biopsies en 19% van gediagnosticeerde indolente PCa. Dit zou resulteren in het missen van 9% van csPCa.

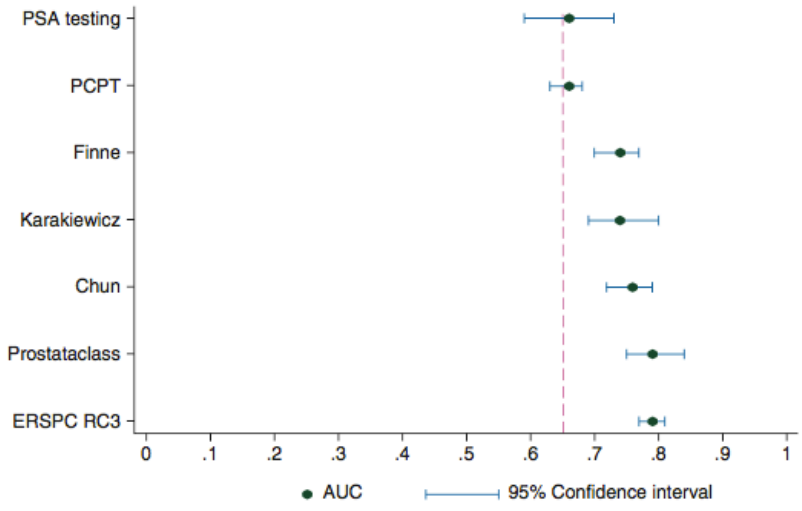
<u>Besluit</u>
Tot op heden is het niet geweten of risicomodellen de sensitiviteit in de diagnostiek van klinisch significante PCa zou kunnen verbeteren. Klinische impact op mortaliteit en morbiditeit door gebruik van risicomodellen in

eerste lijn zal dan ook moeten worden nagegaan met toekomstige kwalitatieve studies door middel van lange-termijn follow-up. Hun toegevoegde waarde is tot op dit moment dan ook nog onduidelijk. Bijgevolg kan gebruik van risicomodellen ter inschatting van PCa in huisartsensetting op dit moment niet worden aanbevolen. Ook werd er geen vergelijking gemaakt van verschillende risicomodellen in eenzelfde studiepopulatie. Omwille van grote heterogeniteit tussen de verschillende studies is het niet mogelijk om risicomodellen met elkaar te vergelijken. Het is dan ook niet mogelijk om superioriteit van de verschillende risicomodellen te bepalen. De mogelijke superioriteit van verschillende risicotabellen dient dan verder bekeken te worden. Tot slot dient ook de meerwaarde nagegaan te worden van het gebruik van risicomodellen bij mannen met hogere PSA-waarde bv > 10ng/mL.

1.2. Kwaliteit van bewijs

Risico op bias

Er is een grote heterogeniteit tussen de verschillende risicomodellen, hierdoor is het moeilijk om deze risicotabellen met elkaar te vergelijken en poolen van resultaten mogelijk te maken. Ook was geen enkele studie (dubbel)geblindeerd (figuur 2).[48]



Figuur 2: Area under the curve van PSA-bepaling ten opzichte van PCa risicomodellen om het verschil te maken tussen mannen met verhoogd risico op prostaatkanker ten opzichte van risico op een ander type kanker - Louie *et al.*[48]
AUC = area under the curve; PSA = prostate specific antigen; ERSPC = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; RC = risk calculator; PCPT = Prostate Cancer

Inconsistentie

De opgestelde forestplot toont een breed betrouwbaarheidsinterval (CI) en hoge I^2 (> 75%) . We kunnen hieruit besluiten dat er grote heterogeniteit tussen verschillende studies bestaat. Hierdoor is poolen van resultaten niet mogelijk.

Imprecisie

In de studie van Karakiewicz *et al.* en Thompson *et al.* werd er gebruikt gemaakt van een grote sample size.[49,53] Ondanks een grote studiepopulatie is er toch een groot CI en bijgevolg een lage power van de studies.

Indirectness

PICO van de meta-analyse van Louie *et al.* komt niet volledig overeen met PIPOH-elementen van de door ons opgestelde onderzoeksvraag. [48] Onze PIPOH gaat uit van een huisartsensetting, de PICO in meta-analyse gaat uit van een klinische setting, waarbij urologen of andere specialisten ook gebruik kunnen maken van risicomodellen. Hierdoor werden ook studies geïncludeerd over risicomodellen waarvoor het uitvoeren van een TRUS (transrectale echografie) prostaat noodzakelijk was. Deze is echter niet ter beschikking in huisartsensetting.

Publicatiebias

Publicatiebias werd geminimaliseerd door bijkomende sensitiviteitsanalyse, dewelke werd uitgevoerd door de auteurs van meta-analyse van Louie *et al.*[48] Verder werd publicatiebias nagegaan door middel van het opstellen van een funnel-plot.

1.3. Beoordeling van aanbeveling

Kosten

Vele risicomodellen zijn gratis ter beschikking op het internet. Enkel de consultatie van de arts dient betaald te worden. Verder dient er rekening gehouden te worden, dat bij een afwijkend resultaat, bekomen door invullen van het risicomodel, zal doorverwezen worden voor verder invasieve diagnostiek naar PCa. Hierbij kan kostprijs wel oplopen, afhankelijk van verdere onderzoeken en eventuele behandelingen.
In sommige risicomodellen wordt er gevraagd een risicofactor in te vullen dat enkel kan bekomen worden met bloedname. Ook dit brengt een kostprijs met zich mee.
Ook maken sommige risicomodellen gebruik van PI-RADS score bekomen door mpMRI of prostaatvolume bekomen door MRI. Uitvoeren van MRI heeft een hoge kostprijs voor de maatschappij. De Rooij *et al*. heeft de kostprijs vergelijken van gebruik van MRI of prostaatbiopsie met TRUS voor diagnostiek naar PCa.[54] Hiervoor werd Nederlandse data voor de kostprijs gebruikt. Er werd gesuggereerd dat de totale kost van een MRI gelijkaardig zou zijn aan de huidige diagnostiekstrategie. Met MRI kan hiernaast ook een reductie van overdiagnose en overbehandeling bekomen worden. Bijgevolg kan dit leiden tot een verbetering van QoL. Dit dient verder bekeken te worden met toekomstige kwaliteitsvolle studies.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten van interventies

PCa is de meest voorkomende kanker bij mannelijke populatie in België.[1] Het gebruik van risicomodellen zou kunnen leiden tot diagnostiek in de vroege fase van PCa en hierdoor tijdige behandeling. Echter is er geweten dat een groot deel van PCa een indolent verloopt kent. Gebruik van risicomodellen zou dan ook kunnen leiden tot onnodige biopsies met risico op bijhorende complicaties.[55] Verder brengen onnodige biopsies ook overdiagnostiek en overbehandeling met zich mee. Ook kan een behandeling en follow-up van PCa tot een hoge kostprijs leiden en kan een behandeling leiden tot complicaties, zoals erectiestoornis, urine-incontinentie, hematurie, infectie, fistelvorming,… .[56] Dit alles heeft daling van QoL tot gevolg. Gebruik van risicomodellen kunnen dan ook psychologisch en fysiek belastend zijn voor de patiënt. Patiënt die wensen gebruik te maken van risicomodel, dienen hierover ingelicht te worden.
Tot slot is er tot op heden onvoldoende onderzocht of het gebruik van risicotabellen in de predictie naar PCa zou kunnen leiden tot daling mortaliteit en morbiditeit specifiek gerelateerd aan PCa.

Waarden en voorkeuren patiënt

Waarden en voorkeuren van patiënt t.o.v. het gebruik van risicotabellen werd nog niet geïnvestigeerd. In veel risicomodellen dient er een PPA-onderzoek en bloedname te gebeuren (cfr. supra). Beiden zijn niet-invasieve onderzoeken. Indien het resultaat bekomen door een risicomodel een afwijkend resultaat toont, zal aan de patiënt geadviseerd worden voor meer invasieve diagnostiek te laten uitvoeren in 2^{e} lijn. Zowel de uitvoering en het wachten op resultaten kunnen fysiek en psychisch belastend zijn voor de patiënt. Dit dient voorafgaand aan het onderzoek voldoende toegelicht te worden aan de patiënt.

Waarden en voorkeuren arts

Artsen wensen vroegtijdig klinisch significante tumoren op te sporen met zo weinig mogelijk schade voor de patiënt. Zonder gebruik te maken van risicomodellen, is verwijzing voor verder diagnostiek naar PCa vaak een subjectieve inschatting van de arts. Een voordeel van het gebruik van risicomodellen is dat meeste variabelen objectieve waarden zijn. Hiermee wordt dan door het risicomodel de kans op PCa berekend. Enkel de uitvoering van PPA is een meer subjectief gegeven (cfr. supra), waar niet elke arts zich voldoende ervaren en opgeleid voelt voor de uitvoering van deze.

Kwaliteit en vertrouwen in wetenschappelijk bewijs

Cfr. supra

Toepasbaarheid

De aanbeveling kan worden toegepast in de Belgische context indien risicomodellen enkel gebruik maken van risicofactoren, dewelke bepaald kunnen worden met een anamnese, een bloedname en/of PPA.

Voor sommige risicomodellen is er een risicofactor nodig, dewelke wordt bekomen gebruikmakende van bevindingen met mpMRI. Interpretatie van mpMRI is enkel mogelijk door ervaren en gespecialiseerde radiologen.[51] Hiervoor dient toepasbaarheid in Belgische context verder bekeken te worden.

3.5.2. Implementatiefase

3.5.2.1. Peerreview proces

Niet alle panelleden ging akkoord met de stelling om risicotabellen niet te gebruiken in de eerste lijn. Dit met als hoofdreden dat we het gebruik van risicotabellen noch kunnen aanraden, noch kunnen afraden. De eerste stelling suggereert dat gebruik van risicotabellen eerder wordt afgeraden. Tot op heden is er onvoldoende bewijskracht voor de meerwaarde van risicotabellen in huisartsensetting in de screening naar PCa bij asymptomatische mannen, zoals hierboven beschreven. Echter wordt in de studies ook niet ontkracht dat er helemaal geen meerwaarde is voor het gebruik van risicotabellen. Door verschillende panelleden werd dan ook geadviseerd om een meer algemene stelling te formuleren rondom het gebruik van risicotabellen.
Alle panelleden gingen akkoord dat er tot op dit moment geen superioriteit werd bewezen voor de verschillende risicomodellen en dat het dan ook een persoonlijke keuze is welk risicomodel je gebruikt als arts.
De vraag wat we als huisarts moeten doen met een verhoogde PSA-waarde blijft onbeantwoord, gezien er geen strikte cut-off werd gehanteerd. Het blijft dan ook moeilijk te weten als huisarts wanneer we moeten doorverwijzen naar uroloog. Door enkele panelleden werd een herbepaling ter controle van PSA-waarde bij een verhoogde PSA-waarde gesuggereerd. Dit gezien veel PSA-waarden niet in ideale omstandigheden worden bepaald (recente seksuele activiteit, recente fietsactiviteit,…). Dit kan vervolgens tot een vals verhoogde resultaat van een PSA-waarde geven. Dit zal bijgevolg kunnen leiden tot onnodige doorverwijzingen en verdere onderzoeken.
Er werd dan ook geconcludeerd dat tot op heden er nog geen duidelijke plaats voor het gebruik van risicotabellen in de screening naar PCa bij asymptomatische mannen, maar dat wanneer er toch gebruik van wordt gemaakt het een persoonlijke keuze is, dewelke er wordt gehanteerd.

3.5.2.2. Kernboodschap: definitieve versie

Op dit moment kunnen we geen aanbeveling formuleren over het gebruik van risicomodellen in de huisartsensetting in de screening naar PCa bij asymptomatische mannen, gezien er tot op heden onvoldoende evidentie is hierover. We kunnen het gebruik van risicomodellen dan ook noch afraden nog aanbevelen.

Indien de arts een risicomodel wenst te gebruiken, is het op dit moment een persoonlijke keuze welke hij/zij wenst te gebruiken, gezien geen superioriteit voor een risicomodel werd aangetoond. - **GRADE 1C**

- **Sterkte van aanbeveling: 1**
  - Sterke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht: C**
  - Laag niveau van bewijskracht

Aanbevelingen

Systematische PSA-bepaling in de screening naar PCa bij asymptomatische mannen kan op dit moment niet worden aangeraden, gezien er geen daling van algemene mortaliteit kon worden aangetoond door verschillende grote primaire studies, zoals ERSPC en PLCO, maar ook niet door de meta-analyse van Cochrane.[25,20,21,22,23,17] ERSPC kon als enigste een significante daling van PCa specifieke mortaliteit aantonen.[25] Dit werd echter niet bevestigd door de meta-analyse van Cochrane, waarbij gepoolde resultaten geen significant verschil konden aantonen tussen interventiegroep met PSA-bepaling en controlegroep.[17] Ook het uitvoeren van enkel PPA in de screening naar PCa bij asymptomatische mannen in de huisartsenpraktijk werd afgeraden. In de meta-analyse van Naji *et al.* werden resultaten van verschillende primaire studies gepoold.[39] Hierbij werd een lage sensitiviteit en specificiteit vastgesteld voor de uitvoering van PPA in huisartsensetting.

Wanneer een patiënt toch een PSA-bepaling wenst te laten uitvoeren, dient hij voldoende geïnformeerd te zijn over gekende nadelen en beperkte voordelen. Hierbij is het belangrijk om te vermelden dat bij een afwijkend resultaat patiënt zal worden doorgestuurd voor verdere diagnostiek en eventuele behandeling. Dit alles heeft een fysieke, psychologische en financiële impact op de patiënt. Hierbij moet aan de patiënt ook vermeld worden dat er geweten is dat een belangrijk deel van PSA-bepalingen en bevindingen met PPA vals positief zijn, maar ook vals negatief. Dit kan leiden tot een vals gevoel van veiligheid of overdiagnostiek en hierdoor overbehandeling. Verder is het geweten dat een belangrijk deel van PCa een indolent verloop kent. Dit wil zeggen dat niet alle PCa symptomen zullen geven en slechts een kleine minderheid van PCa aanleiding zal geven tot overlijden van de patiënt. Ook dit zal leiden tot overdiagnostiek en overbehandeling. Er werd dan ook door verschillende studies, o.a. PLCO, ERSPC en meta-analyse van Cochrane, geconcludeerd dat een langere FU nodig is om aan te tonen of er een significante daling van PCa specifieke en totale mortaliteit is ten gevolge van screeningsinterventies door PSA-bepaling.[20,21,22,23,25,17] Gezien PCa op dit moment de meest gediagnosticeerd kanker is in de mannelijke populatie in België krijgen we dan ook vaak de vraag om te screenen naar PCa. Indien patiënt alsnog PSA-bepaling of PPA wenst te laten uitvoeren, ondanks volledig geïnformeerd te zijn, is opportunistische screening mogelijk. In de Duodecim-richtlijn werd systematische screening op populatieniveau met behulp van PSA-bepaling afgeraden. Deze aanbeveling is in overeenstemming met de door ons geformuleerde aanbeveling.[7] Echter werd er in de Duodecim-richtlijn geen aanbeveling geformuleerd over het gebruik van PPA in de huisartsensetting. Verder werd er wel beschreven dat met huidige screeningstechnieken geweten is dat dit leidt tot overdiagnostiek en bijgevolg tot overbehandeling, maar werd er niet toegelicht dat opportunistische screening mogelijk is mits patiënt voldoende geïnformeerd is. Tijdens multidisciplinair panelgesprek was er geen eensgezindheid over het al dan niet actief aanhalen van prostaatkankerscreening tijdens de consultatie bij de huisarts. Belangrijke reden om het wel te doen is dat een lagere socio-economische klasse een risicofactor is. Vaak zijn dit ook de patiënten die niet op de hoogte zijn van mogelijke screeningsinterventies en die we vaak ook moeilijker bereiken met andere screeningsinterventies. Echter werd er ook aangehaald, dat wanneer we PSA-bepaling bij iedereen gaan bespreken tijdens de consultatie we aan pseudoscreening gaan doen, ondanks we een aanbeveling formuleren om geen screening onder vorm van PPA of PSA-bepaling te doen bij de asymptomatische mannelijke populatie in de huisartsenpraktijk.

Verder werd er in de Duodecim-richtlijn geen aanbeveling geformuleerd over het gebruik risicomodellen in de screening naar PCa bij asymptomatische mannen.[7] Ook door ons was het niet mogelijk om een aanbeveling te formuleren over het gebruik van risicomodellen in huisartsenpraktijk, gezien er op dit moment geen duidelijk voordeel of nadeel kon worden aangetoond in de huidige literatuur. Indien men als huisarts toch een risicomodel wenst te gebruiken, is het zijn of haar persoonlijke keuze, dewelke gebruikt wordt. Dit gezien er geen superioriteit werd aangetoond tussen de verschillende risicomodellen.

Sterktes en beperkingen

Een van de sterktes van deze masterproef is dat de systematische literatuurstudie door 2 personen werd uitgevoerd. Ook had de zoekstrategie een algemene zoekterm, waardoor de kans op het missen van belangrijke literatuur werd verkleind. Verder werd er door beide personen nagegaan of er na publicatiedatum van de

richtlijnen nog belangrijke literatuur werd gepubliceerd die mogelijks een impact zouden kunnen hebben op de aanbeveling. Een bijkomende sterkte is dat de kwaliteit van alle gevonden richtlijnen werden beoordeeld met behulp van AGREE-II instrument. Samenhang, courantheid en toepasbaarheid werden in kaart gebracht en onafhankelijk van elkaar gedocumenteerd door beide personen. Hierna werden de ingevulde AGREE-II instrumenten met elkaar vergeleken (bijlage 4), waarna in overleg 2 richtlijnen werden geselecteerd. Een derde sterkte is dat er voor elke aanbeveling een sterkte van aanbeveling bepaald werd volgens de GRADE methodologie. Vervolgens werden deze aanbevelingen afgetoetst aan een multidisciplinair panel tijdens een live-meeting. Aan deze live-groepsdiscussie namen niet alleen artsen uit eerste, tweede en derde lijn deel, maar er werd ook een patiëntvertegenwoordiger uitgenodigd. Een andere sterkte van deze masterproef is dat er werd gekozen voor een live-meeting voor het peerreviewproces. Een voordeel van een live-meeting t.o.v. een vragenlijst is dat het voor alle deelnemers mogelijk is om deel te nemen aan de discussie. Ook is er ad hoc interactie mogelijk tussen de verschillende panelleden. Hierdoor krijgt iedereen de kans om zijn of haar mening te uiten, waardoor er meer input en dynamiek mogelijk is. Dit was belangrijk, omdat er over het onderwerp van onze masterproef tot op heden veel controverse bestaat.
Een belangrijke beperking van deze masterproef zijn de gebruikte primaire studies waarop de aanbeveling over PSA-bepaling werd gebaseerd. Al deze primaire studies hadden een belangrijke vorm van bias (figuur 1). Een andere beperking is dat deze masterproef zich enkel toegelegd heeft om de vooropgestelde onderzoeksvragen. Hierdoor werden geen aanbevelingen geformuleerd over o.a. urinemerkers, nieuwe serummerkers zoals kallikreïne. Wij zijn echter wel van mening dat de belangrijkste onderwerpen aan bod zijn gekomen. Bijkomende beperking van deze masterproef is dat de kostprijs van mogelijke screeningsinterventies naar PCa door ons niet onder de loop werd genomen. Tot slot werd er niet verder beschreven welke informatie een goed geïnformeerde patiënt dient te krijgen. We verwijzen hiervoor naar de beslissingshulp voor mannen die vragen hebben over de vroegtijdige opsporing van PCa opgesteld door KCE, waarin dit uitvoerig beschreven wordt.[29]

Implicaties voor gebruik
Allereerst is het belangrijk om te vermelden dan PSA-bepaling, PPA en risicomodellen gemakkelijk toegankelijk zijn in de huisartsenpraktijk. Wanneer één van voorgaande afwijkend is, dienen deze patiënten te worden doorgestuurd, allereerst naar specialist uroloog, waar er bepaald wordt of er verdere diagnostisch onderzoek dient te gebeuren. Hierbij stelt zich de vraag of het huidige Belgische zorgsysteem deze verwijzingen op dit moment kan dragen. Ook werd er enkel een aanbeveling geformuleerd over risicomodellen, dewelke gebruik maken van PSA-waarde, bevindingen bij PPA en anamnestische gegevens. Voor andere risicomodellen is een risicofactor nodig, dewelke wordt bekomen gebruikmakende van bevindingen met TRUS of mpMRI. mpMRI kan enkel geïnterpreteerd worden door gespecialiseerde radiologen. Daarenboven hebben specialist urologen en MRI's tot op heden een lange wachtlijst. Indien screeningsinterventies met PSA-bepalingen zullen worden aangeraden in België zullen deze enkel meer oplopen. Wanneer er in de toekomst, na wetenschappelijk bewijs van significante reductie van totale en PCa specifieke mortaliteit, zal beslist worden om een screeningsinterventie naar PCa in België uit te rollen, dient bekeken te worden hoe we dit praktisch kunnen aanpakken binnen het huidige zorgsysteem.
Verder dient er bekeken te worden wat de mogelijk kostprijs is van screeningsinterventies met behulp van PSA-bepaling wanneer deze in België zullen worden uitgevoerd. De gevonden literatuur uit Canada, United States en artikel van ERSPC maakte een schatting over financiële impact van screeningsinterventies met behulp van PSA-bepaling.[3,30,31] Echter zijn deze schattingen gebaseerd op de medische kostprijzen van dat land. Het is dan ook moeilijk om deze berekeningen te extrapoleren naar België om de financiële impact te berekenen.
Indien er in de toekomst wordt aangeraden om PPA uit te voeren in de screening naar PCa bij asymptomatische patiënten dient er een opleiding of handleiding te worden voorzien voor huisartsen in eerste lijn. Op heden ervaren veel artsen onzekerheid over uitvoering van PPA bij hun patiënten en werden ze onvoldoende opgeleid in het uitvoeren van PPA tijdens hun opleiding. Een beknopte omschrijving van uitvoering van PPA werd voorzien in appendix 1.

Toekomstperspectieven
De vooropgestelde onderzoeksvragen beperkten zich tot screening naar PCa door middel van PSA-bepaling. Met de vooropgestelde klinische vraag werd niet nagegaan wat de impact op morbiditeit en mortaliteit is

wanneer men PSA-bepaling én PPA tijdens eenzelfde consultatie zouden uitvoeren. Deze meerwaarde dient nog verder bekeken te worden in de huidige literatuur. Bijkomend is er ook nood aan screeningsinstrumenten die het onderscheid kunnen maken tussen klinische significante en niet significante PCa en screeningsinstrumenten die positieve impact hebben op PCa specifieke en totale mortaliteit. Op dit moment studies lopende, waarbij de waarde van mpMRI in de diagnostiek naar PCa wordt nagegaan. Hierbij werd er vastgesteld dat er minder indolente tumoren worden gevonden en er minder vals positieve resultaten zijn, wat zou kunnen resulteren in minder overdiagnostiek en overbehandeling.[51] Dit alles zou een positieve impact kunnen hebben op mortaliteit en kostprijs. Deze resultaten lijken veelbelovend, maar het valt nog af te wachten of gebruik van mpMRI ook effectief zal resulteren in een daling van PCa specifieke mortaliteit. Daarnaast werden recente studies gepubliceerd, waarbij de impact van nieuwe serummerkers, zoals kallikreïne of urinemerkers werden nagegaan. Studies zullen moeten uitwijzen wat de klinische relevantie is van deze nieuwe technieken alvorens ze toe te passen in screeningsinterventies naar PCa. Verder is er op dit moment nog te weinig wetenschappelijke onderbouwing over het al dan niet gebruiken van risicomodellen in de eerste lijn. Ook werd er tot op heden geen superioriteit aangetoond tussen verschillende risicomodellen. Toekomstig onderzoek zal dan ook moeten uitwijzen of risicomodellen kunnen gebruikt worden in de huisartsensetting om het risico in te schatten voor PCa bij asymptomatische mannen. Tot slot dient de kosten-baten van mogelijke screeningsinterventies bekeken te worden wanneer deze in België zullen worden uitgevoerd. Huidige schattingen werden gebaseerd op medische kostprijzen van andere landen dan België. Gezien elk land zijn eigen terugbetalingsregels en kostprijzen voor medische handelingen heeft, is dit dan ook moeilijk te extrapoleren naar België.

5. Conclusie

De Duodecim-richtlijn “PSA for screening of prostate cancer” werd geadapteerd naar Belgische context na systematische zoekopdracht in verschillende databanken. De gevonden richtlijnen werd afgetoetst aan AGREE-II instrument om kwaliteit van deze na te gaan. Hierna werd een eerste versie van de aanbevelingen opgesteld, waarna ze werden afgetoetst aan een multidisciplinair panel. Dit multidisciplinair panel bestond enerzijds uit huisartsen en anderzijds uit specialisten uit tweede en derde lijn. Ook was er een patiëntvertegenwoordiger aanwezig tijdens deze live-meeting. Definitieve aanbevelingen werden geformuleerd op basis van de discussie en feedback tijdens het panelgesprek. Er werd afgeraden om te screening naar PCa door enkel PPA uit te voeren of enkel PSA-bepaling te doen bij asymptomatisch mannen in de huisartsenpraktijk. Echter werd er wel geadviseerd dat opportunistische screening mogelijk is, mits de patiënt werd geïnformeerd over de beperkte voordelen en de gekende nadelen. Tot op heden is het niet mogelijk om het gebruik van risicomodellen in de huisartsenpraktijk aan of af te raden. Indien huisartsen toch wensen om een risicomodel te gebruiken, is hij of zij vrij om te kiezen dewelke er wordt gebruikt. Dit gezien er tot op heden geen superioriteit voor één risicomodel kon worden aangetoond. Deze aanbevelingen zullen worden voorgelegd aan het leescommissie van EBPNet. Door hen zal worden beoordeeld of de geformuleerde richtlijnen en aanbevelingen gepubliceerd kunnen worden.

6. Belangenvermenging

Er was geen belangenvermenging voor het schrijven van deze masterproef bij de (co)auteur, (co)promotor en multidisciplinair team tijdens panelgesprek.

(Co)auteur

- Auteur: Lore Gevers, huisarts-in-opleiding, student aan K.U. Leuven.
- Coauteur: Catho Verbiest, huisarts-in-opleiding, student aan K.U. Leuven.

(Co)promotoren

- Promotor: Prof. Dr. Nicolas Delvaux, huisarts en professor K.U. Leuven
- Copromotor: Prof. Dr. Wouter Everaerts, specialist uroloog aan UZ Leuven

Multidisciplinair panel

- Prof. Dr. Wouter Everaerts, specialist uroloog aan UZ Leuven (derde lijn) en deeltijds lesgever aan K.U. Leuven. Verder werden volgende belangenvermengingen aangegeven.
    - Ipsen: Fonds voor PCa onderzoek K.U. Leuven: unrestricted grant: beheerder van het fonds.
    - Janssen: Consultancy (via KU Leuven LRD)
    - Ferring: Sponsoring deelname congres (2019)
    - Ipsen: Sponsoring deelname congres (2019)
- Dr. Charlotte Schillebeeckx, specialist uroloog in AZ Turnhout (tweede lijn)
- Prof. Dr. Nicolas Delvaux, huisarts en professor huisartsgeneeskunde aan K.U. Leuven (eerste lijn)
- Dr. Bram Spinnewijn, huisarts (eerste lijn)
    - Hij wordt door Domus Medica betaald om PCa op te volgen en doet ongeveer 50 screeningstesten met behulp van PSA-bepaling per jaar.
- Carl Sels, patiëntvertegenwoordiger, vroegere werkgever Roche NV, werkte als bediende.

7. Planning voor update

Update dient te gebeuren bij nieuw bewijsmateriaal, dewelke mogelijks een impact kan hebben op geformuleerde aanbeveling.

8. Referenties

1. Belgian Cancer Registry. Cancer Incidence Projections in Belgium 2015 to 2025. 72–95 (2017).
2. KCE. Informatie over de opsporing van prostaatkanker met PSA op basis van de Belgische gegevens: informatie voor de arts (2014).
3. Pataky, R. *et al.* Is prostate cancer screening cost-effective? A microsimulation model of prostate-specific antigen-based screening for British Columbia, Canada Reka (2014).
4. NCCN. Prostate Cancer Prostate Cancer. *Abeloff's Clin. Oncol. 5/e* 8, 938–944 (2015).
5. Mottet, N. *et al.* Guidelines on Prostate Cancer. *Update* 53, 31–45 (2015).
6. DUODECIM PSA for screening of prostate cancer (2020).
7. PSA for screening of prostate cancer Level of evidence : B. 1–2 (2020).
8. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, G. M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. *EBMPracticeNet* 6th editio, 19 (2017).
9. Voor, N. & Richtlijnen, B. V. A. N. I Nstrument Voor Beoordeling. (2009).
10. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chinese J. Evidence-Based Med.* 9, 8–11 (2009).
11. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: Going from Evidence to Recommendations. *Chinese J. Evidence-Based Med.* 9, 257–259 (2009).
12. Guidelines on prostate cancer. *Eur. Assoc. Urol.* (2019).
13. Tikkinen, K. A. O. *et al.* Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A clinical practice guideline. *BMJ* 362, (2018).
14. Ilic, D. *et al.* Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* 362, 1–12 (2018).
15. Sikaris, K. Prostate specific antigen. *Aust. Prescr.* 34, 186–188 (2011).
16. Laguna, M. P. & Alivizatos, G. Prostate specific antigen and benign prostatic hyperplasia. *Curr. Opin. Urol.* 10, 3–8 (2000).
17. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Screening for prostate cancer (Review). (2013). doi:10.1002/14651858.CD004720.pub3
18. Lundgren, P. O., Kjellman, A., Norming, U. & Gustafsson, O. Long-Term Outcome of a Single Intervention Population Based Prostate Cancer Screening Study. *J. Urol.* 200, 82–88 (2018).
19. Martin, R. M. *et al.* Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: The CAP randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 319, 883–895 (2018).
20. Andriole, G. L. *et al.* Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N. Engl. J. Med.* 360, 1310–1319 (2009).
21. Andriole, G. L. *et al.* Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.* 104, 125–132 (2012).
22. Pinsky, P. F. *et al.* Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 123, 592–599 (2017).
23. Pinsky, P. F. *et al.* Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int.* 123, 854–860 (2019).
24. Schröder, F. H. *et al.* Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384, 2027–2035 (2014).
25. Hugosson, J. *et al.* 'A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer' HHS Public Access. *Eur Urol* 76, 43–51 (2019).
26. Labrie, F. *et al.* Screening Decreases Prostate Cancer Mortality: 11-Year Follow-Up of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial. *Prostate* 59, 311–318 (2004).
27. Hugosson, J. *et al.* Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand. J. Urol.* 52, 27–37 (2018).
28. Tikkinen, K. A. O. *et al.* Rapid recommendation: Prostate cancer screening with prostate-specific

antigen (PSA) test : a clinical practice guideline. (2018).
29. Engelen, A., Vanderhaegen, J. & Van Audenhove, C. KCE. Beslissingshulp voor mannen met vragen over vroegtijdige opsporing van prostaatkanker. (2014).
30. de Carvalho, T. M., Heijnsdijk, E. A. M. & de Koning, H. J. Comparative effectiveness of prostate cancer screening between the ages of 55 and 69 years followed by active surveillance. *Cancer* 124, 507–513 (2018).
31. Heijnsdijk, E. A. M. *et al.* Cost-effectiveness of prostate cancer screening: A simulation study based on ERSPC data. *J. Natl. Cancer Inst.* 107, 1–9 (2015).
32. Fütterer, J. J. *et al.* Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur. Urol.* 68, 1045–1053 (2015).
33. Grenabo Bergdahl, A. *et al.* Role of Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Pilot Study Within the Göteborg Randomised Screening Trial. *Eur. Urol.* 70, 566–573 (2016).
34. Hietikko, R. *et al.* Expected impact of MRI-related interreader variability on ProScreen prostate cancer screening trial: a pre-trial validation study. *Cancer Imaging* 20, 72 (2020).
35. Gaylis, F. D. *et al.* Change in prostate cancer presentation coinciding with USPSTF screening recommendations at a community-based urology practice. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 35, 663.e1-663.e7 (2017).
36. Cancer, P., Services, U. S. P. & Force, T. Clinical Guideline OF AND. 157, (2012).
37. Romero, F. R. *et al.* The prostate exam. *Health Educ. J.* 71, 239–250 (2012).
38. Berges, R. & Oelke, M. Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older. *World J. Urol.* 29, 171–178 (2011).
39. Naji, L. *et al.* Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Fam. Med.* 16, 149–154 (2018).
40. Al-Azab, R., Toi, A., Lockwood, G., Kulkarni, G. S. & Fleshner, N. Prostate Volume Is Strongest Predictor of Cancer Diagnosis at Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy with Prostate-Specific Antigen Values Between 2.0 and 9.0 ng/mL. *Urology* 69, 103–107 (2007).
41. Brett, T. D. An analysis of digital rectal examination and serum-prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer in general practice. *Family Practice* 15, 529–533 (1998).
42. Crawford, E. D., Leewansangtong, S., Goktas, S., Holthaus, K. & Baier, M. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate* 38, 296–302 (1999).
43. Elliott, C. S., Shinghal, R. & Presti, J. C. Racial Variations in the Performance of Prostate Specific Antigen and Prostate Specific Antigen Density in the Era of Extended Prostate Biopsy Schemes. *J. Urol.* 180, 1318–1324 (2008).
44. Faria, E. F. *et al.* Use of low free to total PSA ratio in prostate cancer screening: Detection rates, clinical and pathological findings in Brazilian men with serum PSA levels < 4.0 ng/mL. *BJU Int.* 110, 653–657 (2012).
45. Kirby, R. S. *et al.* Screening for carcinoma of the prostate: a GP based study. *Br. J. Urol.* 74, 64–71 (1994).
46. Varenhorst, E., Pedersen, K. V., Carlsson, P., Berglund, K. & Löfman, O. Screening for carcinoma of the prostate in a randomly selected population. *Recent Results Cancer Res.* 126, 25–30 (1993).
47. Furlan, A. B. *et al.* Patient's reactions to digital rectal examination of the prostate. *Int. Braz J Urol* 34, 572–576 (2008).
48. Louie, K. S., Seigneurin, A., Cathcart, P. & Sasieni, P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann. Oncol.* 26, 848–864 (2015).
49. Karakiewicz, P. I. *et al.* Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J. Urol.* 173, 1930–1934 (2005).
50. Zaytoun, O. M. *et al.* Development of improved nomogram for prediction of outcome of initial prostate biopsy using readily available clinical information. *Urology* 78, 392–398 (2011).
51. van Leeuwen, P. J. *et al.* A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of significant prostate cancer prior to biopsy. *BJU Int.* 120, 774–781 (2017).

52. Wagaskar, V. G. *et al.* A 4K score/MRI-based nomogram for predicting prostate cancer, clinically significant prostate cancer, and unfavorable prostate cancer. *Cancer Rep.* 1–9 (2021). doi:10.1002/cnr2.1357
53. Thompson, I. M. *et al.* Assessing prostate cancer risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 98, 529–534 (2006).
54. De Rooij, M. *et al.* Cost-effectiveness of Magnetic Resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: A modelling study from a health care perspective. *Eur. Urol.* 66, 430–436 (2014).
55. Efesoy, O., Bozlu, M., Çayan, S. & Akbay, E. Complications of transrectal ultrasound-guided 12-core prostate biopsy: A single center experience with 2049 patients. *Turk Urol. Derg.* 39, 6–11 (2013).
56. Nam, R. K. *et al.* Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: A population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 15, 223–231 (2014).

9. Bijlagen

Bijlage 1: Duodecim guideline " PSA for screening of prostate cancer"[6]

PSA for screening of prostate cancer

Evidence summaries
27.7.2017 • Completely updated
Editors

Level of evidence: B

Screening with PSA testing appears not to decrease total mortality but might possibly decrease prostate cancer-specific mortality at the cost of a high degree of over-diagnosis, treatment and screening related harms
The quality of evidence is downgraded by inconsistency (unexplained variability in results).

Weak recommendation against using an intervention: ê

The use of PSA cannot be suggested for screening prostate cancer.
The recommendation attaches a relatively high value on avoiding adverse consequences of overdiagnosis and overtreatment.

Summary

A Cochrane review [1] «»1 included 5 studies with a total of 341 342 subjects. All involved PSA testing, with or without digital rectal examination (DRE), though the interval and threshold for further evaluation varied across trials. The age of participants ranged from 50 to 80 years and duration of follow up from 7 to 20 years.
Meta-analysis of the five included studies indicated no statistically significant difference in prostate cancer-specific mortality between men randomised to the screening and control groups (RR 1.00, 95% CI 0.86 to 1.17). The two studies with low risk of bias - The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) and the US Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial - provided contradicting results. The ERSPC study reported a significant reduction in prostate cancer-specific mortality (RR 0.84, 95% CI 0.73 to 0.95), whilst the PLCO study concluded no significant benefit (RR 1.15, 95% CI 0.86 to 1.54). The ERSPC was the only study that reported a significant reduction in prostate cancer-specific mortality, in a pre-specified subgroup of men aged 55 to 69 years of age. Sensitivity analysis for overall risk of bias indicated no significant difference in prostate cancer-specific mortality when referring to the meta analysis of only the ERSPC and PLCO trial data (RR 0.96, 95% CI 0.70 to 1.30). Subgroup analyses indicated that prostate cancer-specific mortality was not affected by the age at which participants were screened.
Meta-analysis of four studies investigating all-cause mortality did not determine any significant differences between men randomised to screening or control (RR 1.00, 95% CI 0.96 to 1.03). A diagnosis of prostate cancer was significantly greater in men randomised to screening compared to those randomised to control (RR 1.30, 95% CI 1.02 to 1.65). Localised prostate cancer was more commonly diagnosed in men randomised to screening (RR 1.79, 95% CI 1.19 to 2.70), whilst the proportion of men diagnosed with advanced prostate cancer was significantly lower in the screening group compared to the men serving as controls (RR 0.80, 95% CI 0.73 to 0.87).
Screening resulted in a range of harms that can be considered minor to major in severity and duration. Common minor harms from screening include bleeding, bruising and short-term anxiety. Common major harms include overdiagnosis and overtreatment, including infection, blood loss requiring transfusion, pneumonia, erectile dysfunction, and incontinence. Harms of screening included false-positive results for the PSA test and overdiagnosis (up to 50% in the ERSPC study). Adverse events associated with transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsies included infection, bleeding and pain. No deaths were attributed to any biopsy procedure. None of the studies provided detailed assessment of the effect of screening on quality of life or provided a comprehensive assessment of resource utilization associated with screening (although preliminary analyses were reported).

Table 1. Screening for prostate cancer

Outcome	Relative effect No (95% CI)	Assumed risk – Screening	Corresponding risk – Screening (95% CI)	Participants (studies)
All-cause mortality	RR 1 (0.96 to 1.03)	21 per 100	21 per 100 (20 to 22)	294856 (4 studies)
Prostate cancer-specific mortality	RR 1 (0.86 to 1.17)	7 per 1000	7 per 1000 (6 to 8)	341342 (5 studies)
Prostate cancer diagnosis	RR 1.3 (1.02 to 1,65)	68 per 1000	88 per 1000 (69 to 112)	294856 (4 studies)
Tumour stage (localised T1-2, N0, M0)	RR 1.79 (1.19 to 2,78)	6 per 100	10 per 100 (7 to 15)	247954 (3 studies)
Tumour stage (advanced T3-4, N1, M1)	RR 0.8 (0.73 to 0,87)	11 per 1000	9 per 1000 (8 to 9)	247954 (3 studies)

This document is linked to the following articles:

- Lever of evidence and strength of recommendation: criteria and wording in EBM Guidelines Evidence Summaries *1*
- Population Screening for cancer *2*
- Prostate Cancer *3*

References

Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M *et al*. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (1):CD004720. «PMID: 23440794»PubMed

Last reviewed as up-to-date 27.7.2017 • Latest change 27.7.2017 Article ID: evd07043 (000.000)
© 2020 Duodecim Medical Publications Ltd

Bijlage 2: PIPOH-elementen

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA-bepaling in de eerste lijn aangewezen?	
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**
Population	Mannen
Interventions	PSA-bepaling
Professionals	Health professionals active in primary care/ huisarts
Outcomes	Diagnose prostaatkanker (diagnose gelokaliseerde prostaatkanker en diagnose gevorderde prostaatkanker), vals positieve (gestegen PSA, normale biopsie), bijwerkingen van biopsie (hemospermie, urinaire incontinentie, pijn, koorts en sepsis), bijwerkingen van behandeling prostaatkanker bestraling en chirurgie (urinaire incontinentie, erectiele dysfunctie), QoL, overdiagnose (aantonen van een kanker die zonder screening zich nooit zou hebben gemanifesteerd)
Healtcare Setting	Eerstelijnszorg

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Wat zijn de risicofactoren bij asymptomatische mannen die de beslissing tot PSA bepaling kunnen beïnvloeden in de huisartsensetting?	
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**
Population	Mannen
Interventions	Exposure/ risicofactor (leeftijd, Afrikaanse afkomst, eerste of tweedegraads familieleden met voorgeschiedenis van prostaatkanker, lage socio-economische klasse)
Professionals	Health professionals active in primary care / huisarts
Outcomes	Diagnose prostaatkanker (diagnose gelokaliseerde prostaatkanker en diagnose gevorderde prostaatkanker), vals positieve (gestegen PSA, normale biopsie), bijwerkingen van biopsie (hemospermie, urinaire incontinentie, pijn, koorts en sepsis), bijwerkingen van behandeling prostaatkanker bestraling en chirurgie (urinaire incontinentie, erectiele dysfunctie), QoL, overdiagnose (aantonen van een kanker die zonder screening zich nooit zou hebben gemanifesteerd)
Healtcare Setting	Eerstelijnszorg

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Dient PPA (palpatie per anum) te gebeuren in de huisartsenpraktijk in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen?	
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**
Population	Mannen
Interventions	PPA-bepaling
Professionals	Health professionals active in primary care / huisarts
Outcomes	Diagnose prostaatkanker (diagnose gelokaliseerde prostaatkanker en diagnose gevorderde prostaatkanker), vals positieve (gestegen PSA, normale biopsie), QoL, overdiagnose (aantonen van een kanker die zonder screening zich nooit zou hebben gemanifesteerd)
Healtcare Setting	Eerstelijnszorg

Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: Wanneer is de herbepaling van PSA-waarden nuttig in follow-up na eerste PSA-bepaling in huisartsensetting?	
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**
Population	Mannen met eerste bepaling PSA-waarde
Interventions	Herbepaling van PSA-waarde
Professionals	Health professionals active in primary care / huisarts
Outcomes	Diagnose prostaatkanker (diagnose gelokaliseerde prostaatkanker en diagnose gevorderde prostaatkanker), vals positieve (gestegen PSA, normale biopsie), bijwerkingen van biopsie (hemospermie, urinaire incontinentie, pijn, koorts en sepsis), bijwerkingen van behandeling prostaatkanker bestraling en chirurgie (urinaire incontinentie, erectiele dysfunctie), QoL, overdiagnose (aantonen van een kanker die zonder screening zich nooit zou hebben gemanifesteerd)
Healtcare Setting	Eerstelijnszorg

Geselecteerde klinische vraag 5: Wanneer gaan we als huisarts doorverwijzen als er een afwijkend PSA in huisartsensetting wordt vastgesteld? (m.b.t. gebruik van risicomodellen)	
PIPOH-elementen	**Inclusiecriteria**
Population	Mannen met afwijkend PSA-waarde
Interventions	Doorverwijzing specialist (m.b.t. risicotabellen)
Professionals	Health professionals active in primary care/ huisarts
Outcomes	Diagnose prostaatkanker (diagnose gelokaliseerde prostaatkanker en diagnose gevorderde prostaatkanker), vals positieve (gestegen PSA, normale biopsie), bijwerkingen van biopsie (hemospermie, urinaire incontinentie, pijn, koorts en sepsis), bijwerkingen van behandeling prostaatkanker bestraling en chirurgie (urinaire incontinentie, erectiele dysfunctie), QoL, overdiagnose (aantonen van een kanker die zonder screening zich nooit zou hebben gemanifesteerd)
Healtcare Setting	Eerstelijnszorg

Bijlage 3: Zoekopdracht richtlijnen: geconsulteerde databanken

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	Prostate cancer	61	publicatiejaar > 2015	28/mrt/20
Evidence.nhs.uk	Prostate cancer AND screening (guidance and policy)	385	publicatiejaar > 2015	28/mrt/20
Trip Database	Prostate cancer AND PSA AND Screening (guidelines)	174	publicatiejaar > 2015	28/mrt/20
KCE	Prostaatkankerscreening PSA	91		28/mrt/20
HGR-CSS	Prostaatkanker	23		28/mrt/20
Minerva	Prostaatkanker	17		28/mrt/20
FOD Volksgezondheid	Prostaatkanker	64		28/mrt/20
RIZIV	prostaatkanker	0		28/mrt/20
Farmaka	/	0		28/mrt/20
BCFI	/	0		28/mrt/20

Bijlage 4: MATRIX AGREE-II instrument

RICHTLIJN TITEL:		EAU		RICHTLIJN TITEL:		BMJ	
	Item	Evaluator 1 (LORE)	Evaluator 2 (CATHO)		Item	Evaluator 1 (LORE)	Evaluator 2 (CATHO)
Scope and purpose	1	7	7	**Scope and purpose**	1	7	6
	2	4	4		2	5	5
	3	6	7		3	5	6
TOTAAL /21		17	18	TOTAAL /21		17	17
Stakeholder involvement	4	4	5	**Stakeholder involvement**	4	7	7
	5	2	1		5	5	6
	6	4	4		6	4	3
TOTAAL /21		10	10	TOTAAL /21		17	17
Rigour of development	7	7	7	**Rigour of development**	7	7	7
	8	6	6		8	6	5
	9	6	7		9	5	5
	10	4	5		10	5	6
	11	6	6		11	7	7
	12	6	6		12	7	6
	13	6	6		13	4	6
	14	7	5		14	4	3
TOTAAL /56		48	48	TOTAAL /56		45	45
Clarity and presentation	15	5	6	**Clarity and presentation**	15	5	5
	16	6	6		16	7	6
	17	7	7		17	5	6
TOTAAL /21		18	19	TOTAAL /21		17	17
Applicability	18	2	1	**Applicability**	18	3	5
	19	4	4		19	3	5
	20	1	1		20	2	2
	21	1	1		21	1	1
TOTAAL /28		7	8	TOTAAL /28		9	13
Editorial independence	22	7	7	**Editorial independence**	22	7	7
	23	7	7		23	7	7
TOTAAL /14		14	14	TOTAAL /14		14	14
OVERALL ASSESSMENT				**OVERALL ASSESSMENT**			
Strongly recommend				Strongly recommend			
Recommend (with provisos / alterations)		x	x	Recommend (with provisos / alterations)		x	x
Would not recommend				Would not recommend			
Unsure				Unsure			

Bijlage 5: Conflict of interest

Algemene belangenverklaring – Prostaatkankerscreening in de eerste lijn.

We zijn er ons van bewust dat een hoog wetenschappelijk expertiseniveau vaak samengaat met diverse belangen. Sommige van deze belangen zouden, intern of van buitenaf, beschouwd kunnen worden als mogelijk van invloed op de onpartijdigheid van de beslissingen van een groep van deskundigen. Daarom vragen we u om elk **financieel of ander belang** in ondernemingen, instellingen en groeperingen aan te geven, zodat we in staat zijn de procedures aangaande belangenconflicten toe te passen. Deze verklaring moet spontaan worden geüpdatete bij iedere wijziging waarvoor het de moeite loont ze door te geven.

Naam	**Werkgever(s)***
Voornaam	**Functie(s)**

Gelieve hieronder (indien van toepassing), elke vorm van mogelijk financieel of ander belang in ondernemingen, instellingen en groeperingen aan te geven:

……..

Met dit document verklaar ik, ……., naar eer en geweten, dat alle rechtstreekse en onrechtstreekse belangen vermeld werden, die ik heb in ondernemingen, instellingen en groeperingen die in relevant zijn. In geval van wijziging verbind ik mij ertoe deze wijzigingen onmiddellijk en uit eigen beweging te melden aan de Werkgroep.

Datum	**Naam, voornaam**	**Handtekening**
……	……..	…….

Bijlage 6: Samenvatting definitieve aanbevelingen per klinische vraag

➔ Klinische vraag 1: Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA (prostate specific antigen)-bepaling in de eerste lijn aangewezen?

Indien een patiënt zijn PSA-waarde wenst te laten bepalen voor screening naar prostaatkanker, dient hij voldoende geïnformeerd te zijn over de gekende nadelen en beperkte voordelen **– GRADE 1A**

Bepaal niet systematisch de PSA-waarde in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting - **GRADE 2C**

Overweeg opportunistische bepaling van PSA-waarde in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting, mits de patiënt voldoende geïnformeerd is - **GRADE 2C**

➔ Klinische vraag 3: Dient PPA (palpatie per anum) te gebeuren door de huisarts bij asymptomatische mannen in de screening naar prostaatkanker?

Wij raden af om enkel PPA te gebruiken in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in huisartsensetting - **GRADE 2C**

➔ Klinische vraag 5: Wanneer gaan we als huisarts doorverwijzen als er een afwijkend PSA in huisartsensetting wordt vastgesteld? (m.b.t. gebruik risicomodellen)

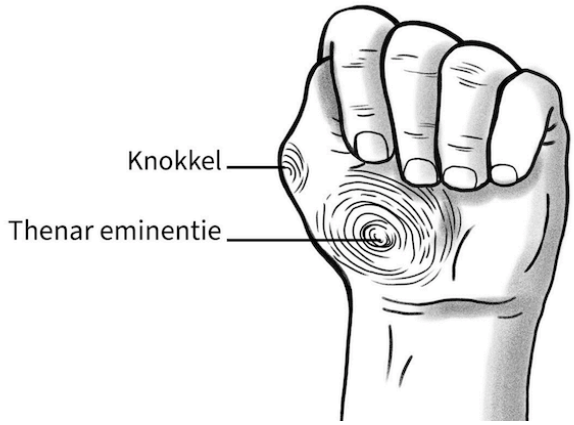
Op dit moment kunnen we geen aanbeveling formuleren over het gebruik van risicomodellen in de huisartsensetting in de screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen, gezien er tot op heden onvoldoende evidentie is hierover. We kunnen het gebruik van risicomodellen dan ook noch afraden nog aanbevelen.

Indien de arts een risicomodel wenst te gebruiken, is het op dit moment een persoonlijke keuze welke hij/zij wenst te gebruiken, gezien geen superioriteit voor een risicomodel werd aangetoond. - **GRADE 1C**

10. Appendix

Appendix 1: Prostaat onderzoek door palpatie per anum (PPA)[37]

	Normaal	Abnormaal
Grootte	• 50 jaar: 20-30 gram (~ grootte walnoot) *Prostaat wordt groter met de leeftijd (figuur 1)*	• Vergrote prostaat
Vorm	• Sulcus palpeerbaar in het midden tussen rechter en linker lobus • Symmetrisch • 4 cm breed en 3 cm hoog (~ vorm walnoot) • Glad oppervlakte	• Asymmetrische lobben • Onregelmatige vorm • Lokale nodule
Consistentie	• Elastisch ~ consistentie van duimmuis bij gesloten vuist (afbeelding 2)	• Diffuus verhard • Lokale verharding • Induratie • Abces: lokaal zacht en/of fluctuerend



Afbeelding 2 : Prostaat consistentie

Contra-indicaties:

- Latex allergie bij gebruik van latexhandschoenen
- Inname van immunosuppresiva
- Immuungecompromitteerde patiënten en/of neutropenie
- Geprolabeerde interne hemorroïden die getromboseerd zijn
- Stricturen
- Uitgesproken anale pijn
- Rectaal trauma
- Rectale heelkunde
- Recent intracraniale bloeding
- Recent myocardinfarct
- Kleplijden van het hart
- Biologische of mechanische kunstklep

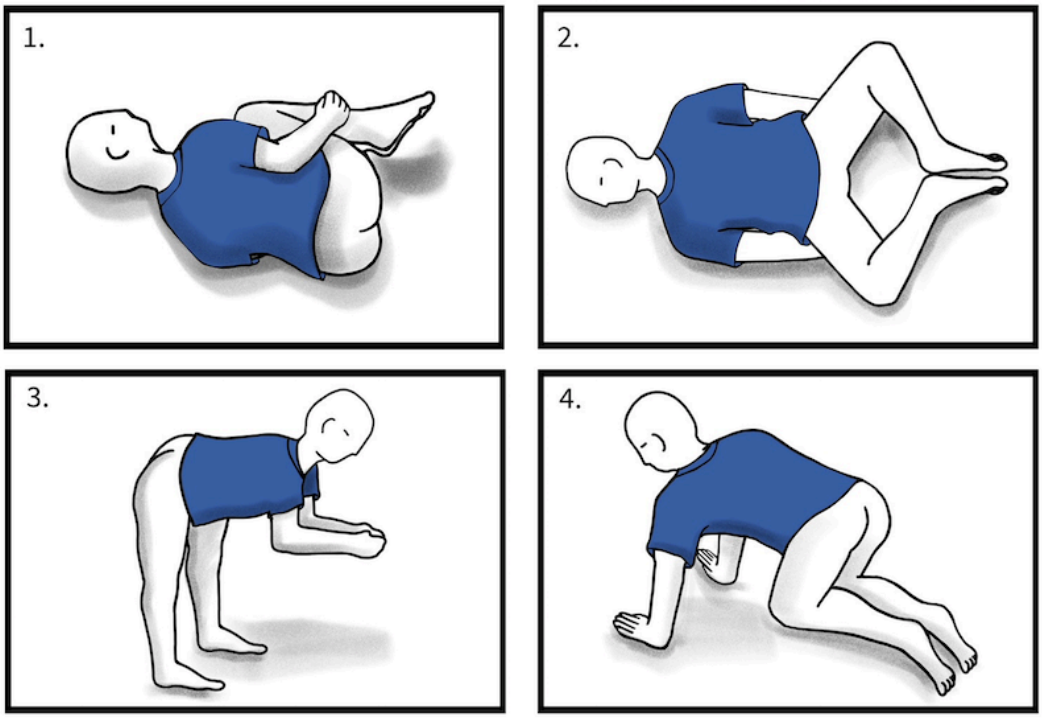
Uitvoeren palpatie per anum voor onderzoek van de prostaat

Benodigdheden

- Handschoenen (indien mogelijk latex-vrij)
- Lubrificans
- Papier zakdoekjes
- Lichtbron
- Onderzoekstafel

STAP 1: Voor uitvoeren PPA

- Uitleg over het onderzoek
- Patiënt dient te gaan plassen
- Geef duidelijke kleding instructies
- Laat patiënt een comfortabele houding aannemen (afbeelding 3)
    - (1) Links-laterale positie: Zijligging: op linker zijde met opgetrokken knieën tegen borstkas
    - (2) Lithotomie positie: Rugligging: op de rug met opgetrokken knieën tegen borstkas
    - (3)Staande positie: gestrekte knieën voorovergebogen steunend met ellebogen op onderzoekstafel
    - (4) Geknielde positie: Op de tafel op de knieën steunend op ellebogen of handen



Afbeelding 3: Houdingen prostaatonderzoek: (1) Links-laterale positie (2) Lithotomie-houding (3) Staande positie (4) Geknielde positie

STAP 2: Uitvoering PPA

- Was je handen
- Doe handschoenen aan
- Doe lubrificans op index-vinger
- Spreid de billen van de patiënt en inspecteer anus
- Leg indexvinger op achterkant van anale rand (op 6 uur wanneer je naar wijzers van de klok kijkt). Door enkele seconden lichte druk uit te oefenen op anale sfincter zal deze zich meer ontspannen
- Zeg tegen patiënt dat je hem gaat aanraken en dit oncomfortabel kan aanvoelen
- Instrueer patiënt om uit te ademen en anale sfincter te ontspannen
- Breng index vinger in met lichte draaibeweging terwijl je de index-vinger naar posterieur richt
- Palpeer volledige omtrek van anaal kanaal
- Vraag patiënt om sfincter kort aan te spannen ter evaluatie van sfinctertonus

STAP 3: Techniek palpatie prostaat

- Trek je vinger licht terug en richt je vinger naar anterieur om prostaat te voelen
- Leg vingertop in het midden ter hoogte van mediane sulcus (niet altijd voelbaar bij normale prostaat)
- Beweeg je vinger over de eerste lob, daarna de andere lob
    - Van mediaal naar lateraal
    - Van superieur naar inferieur
- Bepaal
    - Grootte
    - Vorm en symmetrie
    - Consistentie
    - Mobiliteit
    - Abnormaliteiten: nodule, induratie, gevoeligheid,…

STAP 4: Na uitvoeren PPA

- Inspecteer na terugtrekken vingerling kleur en consistentie stoelgang en of er bloed aanwezig is
- Verwijderen je handschoenen en was je handen
- Geef patiënt papieren zakdoek om resten lubrificans te verwijderen en vragen of patiënt graag even naar toilet gaat
- Geef patiënt instructies om zichzelf aan te kleden
- Bespreek onderzoek met patiënt en maak ruimte voor bespreken van eventuele ongemakken door het onderzoek