Screeningsinterventies naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in de huisartsenpraktijk

Adaptatie van Duodecim-richtlijn aan Belgische context

Auteur: Catho Verbiest, Katholieke Universiteit Leuven

Co-auteur: Lore Gevers, Katholieke Universiteit Leuven

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

Co-promotor:Prof. Dr. Everaerts Wouter, UZ 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

Achtergrond:
Prostaatkankerscreening bij asymptomatische mannen is een hot-topic in de media. Hierdoor wordt de huisarts geregeld met deze vraag geconfronteerd. Jammer genoeg heerst er vaak onduidelijkheid rond de meest recente screeningsaanbevelingen.

Doel
De huisarts bijstaan bij vragen en beslissingen rond prostaatkankerscreening.

Methodologie
De adaptatie van een Duodecim richtlijn verloopt altijd volgens een vooropgelegde methodologie. Eerst is er een screeningsfase. Hierin werden de onderzoeksvragen bepaald. Daarna volgde er een systematische literatuurzoektocht naar andere richtlijnen waarop de nieuwe aanbevelingen werden gebaseerd. Deze richtlijnen werden onderworpen aan een beoordelingsprocedure om na te gaan of de richtlijnen voldoende kwalitatief en up-to-date zijn. Daarna volgde de adaptatiefase waarbij een nieuwe versie van de richtlijn werd opgemaakt. Ten laatste werd deze vernieuwde richtlijn in de implementatiefase aan een panel van experten en eindgebruikers voorgelegd.

Resultaten en Conclusie
De klinische vragen die hier aan bod zullen komen zijn: 1: "*Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA-bepaling in de eerste lijn aangewezen?", 2: "Wat zijn de risicofactoren bij asymptomatische mannen die de beslissing tot PSA bepaling kunnen beïnvloeden in de huisartsensetting?"* en *4:"Wanneer is de herbepaling van PSA-waarden nuttig in follow-up na eerste PSA-bepaling in huisartsensetting?".*
De vernieuwde aanbevelingen werden gebaseerd op een richtlijn van EAU[1] en van BMJ[2].

Klinische vraag 1:
Beide richtlijnen adviseren enkel PSA bepaling bij een goed geïnformeerde patiënt, deze aanbeveling werd door ons geadopteerd. Verder stelt de EAU een sterke aanbeveling voor het aanbieden van PSA bepaling terwijl BMJ juist een zwakke aanbeveling doet tegen PSA bepaling aanbieden als screeningsmiddel. Na overleg met het experten panel werd besloten een zwakke aanbeveling te maken tegen systematische bepaling van PSA-waarde in de huisartsensetting naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen. Het panel keurde wel een zwakke aanbeveling goed voor opportunistische PSA bepaling in kader van screening op vraag van de patiënt als die patiënt goed geïnformeerd werd over de gekende nadelen en beperkte voordelen.

Klinische vraag 2:
Enkel de EAU richtlijn maakt een aanbeveling in kader van risicofactoren op prostaatkanker, het BMJ artikel doet dit niet. De aanbevelingen van de EAU werden geadapteerd door het panel. Het panel besloot dat familiale voorgeschiedenis en BRCA2 mutatie risicofactoren voor het ontwikkelen van prostaatkanker zijn. De patiënt dient enkel geïnformeerd te worden dat familiale voorgeschiedenis het risico verhoogt, de beslissing tot screening blijft een persoonlijke beslissing. Bij patiënten met BRCA2 mutatie dient de huisarts wel proactief screening te bespreken.

Klinische vraag 4:
Enkel de EAU richtlijn maakt een aanbeveling in kader van herbepaling van PSA. Er wordt gesteld dat er geen evidentie is voor prostaatkankerscreening te herhalen binnen de 8 jaar bij mannen zonder een verhoogd risico. Voor manen met een verhoogd risico op prostaatkanker is er geen evidentie om PSA bepaling te herhalen binnen de 2 jaar. Deze aanbevelingen werden na overleg met het panel geadopteerd.

Lijst van afkortingen

PCa	prostaatkanker
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
BMJ	British Medical Journal
EAU	European Association of Urology
CAP	Clustered randomized trial of PSA testing for prostate cancer
ERSPC	European Randomized study of Screening for Prostate Cancer
FU	Follow-up
HAIO	Huisarts-In-Opleiding
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

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

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

KCE	Het federal kenniscentrum voor gezondheidszorg
SDM	Shared decision making

Dankwoord

Deze thesis is mede tot stand gekomen dankzij de omkadering vanuit de universiteit KU Leuven. Meer bepaald was de uitstekende begeleiding van prof. dr. Nicolas Delvaux onmisbaar om tot dit eindwerk te kunnen komen. Voor zijn tijd en inzet zijn zowel ik als de co-auteur van deze thesis, Lore Gevers, zeer dankbaar.

De bijdrage van mijn co-auteur, Lore Gevers, was eveneens van onmisbare waarde. Samen vormden we een hecht en capabel team. Zonder haar doorzettingsvermogen, intellect en vriendschap waren we vandaag niet tot dit eindresultaat gekomen.

Ik wens ook nog het volledige expertenpanel, prof. dr. Wouter Everaerts, Dr. Charlotte Schillebeeckx, dr. Bram Spinnewijn en mr. Carl Sels te bedanken voor hun tijd en expertise. Hun bijdrage heeft onze literatuurstudie naar een hoger niveau getild.

Inhoudstafel

1. Inleiding

2. Methodologie

3. Screeningsfase
   - 3.1. Klinische vragen en PIPOH-elementen
   - 3.2. Systematische literatuurstudie
   - 3.3. Screening gevonden richtlijnen
   - 3.4. Waardering gevonden richtlijnen
     - 3.4.1. AGREE II
     - 3.4.2. Inventariseer de inhoud
     - 3.4.3. Beoordeel samenhang van de richtlijn
       - 3.4.3.1. Samenhang: klinische vraag 1
       - 3.4.3.2. Samenhang: klinische vraag 2
       - 3.4.3.3. Samenhang: klinische vraag 4
     - 3.4.4. Beoordeel courantheid van de aanbeveling
       - 3.4.4.1. Courantheid: klinische vraag 1
       - 3.4.4.2. Courantheid: klinische vraag 2
       - 3.4.4.3. Courantheid: klinische vraag 4
     - 3.4.5. Toepasbaarheid van de aanbeveling
   - 3.5. Selectie aanbeveling voor verder adaptatie

4. Adaptatiefase
   - 4.1. Overzicht finale aanbevelingen
   - 4.2. Resultaten adaptatiefase klinische vraag 1
     - 4.2.1. Kernboodschap adaptatiefase
     - 4.2.2. Toelichting tot de aanbeveling
     - 4.2.3. Basis voor de aanbeveling
       - 4.2.3.1. Inhoud van het bewijs
       - 4.2.3.2. Kwaliteit van het bewijs
     - 4.2.4. Beoordeling van de aanbeveling
     - 4.2.5. Aanvullende informatie
   - 4.3. Resultaten adaptatiefase klinische vraag 2
     - 4.3.1. Kernboodschap adaptatiefase
     - 4.3.2. Toelichting tot de aanbeveling
     - 4.3.3. Basis voor de aanbeveling
       - 4.3.3.1. Inhoud van het bewijs
       - 4.3.3.2. Kwaliteit van het bewijs
     - 4.3.4. Beoordelling van de aanbeveling
   - 4.4. Resultaten adaptatiefase klinische vraag 4
     - 4.4.1. Kernboodschap adaptatiefase
     - 4.4.2. Toelichting tot de aanbeveling
     - 4.4.3. Basis voor de aanbeveling
       - 4.4.3.1. Inhoud van het bewijs
       - 4.4.3.2. Kwaliteit van het bewijs
     - 4.4.4. Beoordeling van de aanbeveling
     - 4.4.5. Aanvullende informatie

5. Implementatiefase
    5.1. Consensusprocedure
        5.1.1. Panelleden
        5.1.2. Verloop gesprek
        5.1.3. Resultaten
            5.1.3.1. Klinische vraag 1
            5.1.3.2. Klinische vraag 2
            5.1.3.3. Klinische vraag 4

6. Discussie

7. Conclusie

8. Planning voor update

9. Belangenvermenging

10. Bronvermelding

11. Appendix

1. Inleiding

Prostaatkanker is de meest voorkomende kanker bij mannen in België.[3] De prevalentie van prostaatkanker in de belgische huisartsenpraktijken was in 2015 5,445/1000 patiënten, de incidentie was 0,677/1000 patiënten.[4] Prostaatkanker komt voornamelijk voor bij mannen ouder dan 60 jaar, de gemiddelde leeftijd bij diagnose is 70 jaar.[3]

Prostaatkanker kent meestal een indolent verloop. Hierdoor kan de aandoening langdurig aanwezig zijn vooraleer het klachten of een overlijden veroorzaakt. Het duurt gemiddeld 13 jaar bij laag risico tumoren voordat er metastasen opduiken, voor hoog risico tumoren duurt dit gemiddeld 5 jaar.[5] De vijfjaarsoverleving van prostaatkanker in België is hoog met 95,2 %.[3] Door de hoge prevalentie en lange overleving leven er veel oudere mannen met prostaatkanker zonder hieraan te overlijden.

De behandeling van prostaatkanker is enerzijds afhankelijk van de risicostratificatie van de tumor en anderzijds van de algemene conditie en levensverwachting van de patiënt. Na diagnose kan er worden geopteerd voor '*watchful waiting'* waarbij de patiënt wordt opgevolgd zonder specifieke onderzoeken of voor '*active surveillence'* waarbij er herhaaldelijk biopsies worden uitgevoerd. De interventionele behandelingstechnieken van prostaatkanker bestaan uit chirurgie, interne en externe radiotherapie. Zowel active surveillence als interventionele behandelingen kunnen gepaard gaan met ongewenste bijwerkingen.

Screening naar prostaatkanker kan worden uitgevoerd door PSA-bepaling (Prostate specific antigen) en PPA (palpatio per anum). PSA is een proteïne dat wordt aangemaakt door de prostaat en kan worden teruggevonden in het bloed. PSA neemt toe met het volume van de prostaat en de leeftijd. Verder kunnen ook andere factoren zoals prostatitis en fysieke activiteit het PSA tijdelijk verhogen.

Screening met behulp van PSA bepaling bij asymptomatische mannen staat al een tijd ter discussie. De wetenschappelijke evidentie achter PSA screening kon tot op heden een beperkt tot geen effect aantonen op de prostaatkanker specifieke mortaliteit. Bovendien moet er ook rekening gehouden worden met de nadelige effecten van screening zoals overdiagnose en de kostprijs.

EBPnet is een database van DUODECIM richtlijnen voor huisartsen en andere zorgverleners. Deze richtlijnen zijn beschikbaar via de evidencelinker die werd geïntegreerd in de softwarepaketten van de huisarts. De richtlijn van DUODECIM *" PSA for screening of prostatecancer"* stelt een aanbeveling tegen het gebruik van PSA bepaling als screeningsmiddel naar prostaatkanker (appendix 1). We bevonden deze richtlijn informatief eerder beperkt gezien het geen antwoord gaf op bepaalde klinische vragen die belangrijk zijn voor de huisarts. Verder steunt deze richtlijn enkel op 1 cochrane analyse uit 2013.

Het doel van deze thesis is de bestaande aanbevelingen in de DUODECIM richtlijn te evalueren en aan te passen aan de recenste wetenschappelijke literatuur en te adapteren aan de Belgische context.

2. Methodologie

Adaptatie van een Duodecim richtlijn verloopt altijd volgens een vooropgelegd stramien.

De eerste fase van het proces is de screeningsfase. Hierbij kiest een duo HAIO's eerst een onderwerp waarrond zal worden gewerkt. Rond dit onderwerp worden dan een aantal klinische vragen geformuleerd die men graag wil beantwoorden in de vernieuwde richtlijn.
Dan volgt een systematische literatuurzoektocht om richtlijnen te identificeren waarop men de nieuwe aanbevelingen kan baseren. De geselecteerde richtlijnen worden aan een nauwgezet beoordelingsproces onderworpen. Hierbij wilt men zich er van vergewissen dat de geïncludeeerde richtlijnen voldoende kwalitatief en up-to-date zijn om mee verder te gaan. Hierna inventariseert men de aanbevelingen uit de richtlijnen en beoordeelt men of de aanbevelingen al dan niet worden overgenomen. Deze aanbevelingen worden dan vergeleken met die van de bestaande Duodecim richtlijn.

De tweede fase is de adapatatiefase. Hierbij wordt een eerste versie van de vernieuwde richtlijn opgemaakt. Er wordt getracht de nieuwe aanbevelingen en een uiteenzetting van het achterliggende bewijs duidelijk te formuleren.

De laatste fase is de implementatiefase. Hier wordt de vernieuwe richtlijn voorgelegd aan een panel van experten en eindgebruikers. Deze keuren de vernieuwde aanbevelingen en adapteren ze aan de Belgische context.

3. Screeningsfase

Het doel van deze fase is om een wetenschappelijk correcte vernieuwde aanbeveling op te stellen die aangepast is aan de Belgische zorgcontext.

3.1 Klinische vragen

Mijn partner en ik besloten samen rond het onderwerp "*screeningsinterventies naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen"* te werken. We definieerde hieromtrent 5 klinische vragen die we graag in het bestek van onze thesis beantwoord wilden zien. Deze zijn:

- 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)

We besloten de eerste en belangrijkste klinische vraag samen uit te werken, de andere klinische vragen werden verdeeld. Ik nam de tweede en vierde klinische vraag voor mijn rekening, de uitwerking hiervan komt dan ook aan bod in deze thesis. Mijn partner werkte de derde en vijfde vraag verder uit, voor verdere uitwerking van deze klinische vragen verwijs ik graag naar haar werk.

De correspondeerde PIPOH's voor de klinische vragen die in deze thesis aan bod komen zijn de volgende:

1) Klinische vraag: Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA-bepaling in de eerste lijn aangewezen?
    a. Patiënt/populatie: asymptomatische mannen
    b. Interventie: PSA bepaling
    c. Professional: huisarts
    d. 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), Quality of life, overdiagnose (aantonen van een kanker die zonder screening zich nooit zou hebben gemanifesteerd)
    e. Healthcare setting: eerste lijn

2) Klinische vraag: Wat zijn de risicofactoren bij asymptomatische mannen die de beslissing tot PSA bepaling kunnen beïnvloeden in de huisartsensetting?
    a. Patiënt/populatie: mannen met verhoogd risico op prostaatkanker/ afwijkende PSA-waarden?
    b. Interventie: exposure/ risicofactor (leeftijd, Afrikaanse afkomst, eerste of tweedegraads familieleden met voorgeschiedenis van prostaatkanker, lage socio-economische klasse)
    c. Professional: huisarts
    d. 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), Quality of life, overdiagnose (aantonen van een kanker die zonder screening zich nooit zou hebben gemanifesteerd)
    e. Healthcare setting: eerste lijn

4) Klinische vraag: Wanneer is de herbepaling van PSA-waarden nuttig in follow-up na eerste PSA-bepaling in huisartsensetting?
    a. Patiënt/populatie: mannen met voorafgaande PSA bepaling
    b. Interventie: herbepaling PSA
    c. Professional: huisarts
    d. 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), Quality of life, overdiagnose (aantonen van een kanker die zonder screening zich nooit zou hebben gemanifesteerd)
    e. Healthcare setting: eerste lijn

3.2 Systematische literatuurstudie

Zowel de co-auteur als ikzelf voerde in maart 2020 afzonderlijk een systematische literatuurzoektocht uit. We zochten naar kwalitatief sterke richtlijnen waarop we onze aanbevelingen konden baseren.

We gebruikten dezelfde MESH-termen, inclusie- en exclusiecriteria bij onze zoektocht.De gebruikte MESH-termen waren “prostatecancer” en “screening”.
De inclusie -en exclusiecriteria zijn publicatiedatum (na 2015), type publicatie (guideline), taal (Engels en Nederlands), beschikbaarheid van de publicatie en of de inhoud overeenstemde met één van onze klinische vragen.

De resultaten van deze zoektocht en doorzochte databanken worden samengevat in de onderstaande tabel:

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits
G-I-N	prostate cancer	51
Guideline.gov	prostate cancer screening	5
Evidence.nhs.uk	prostate cancer	173
Trip Database	prostate cancer screening guidelines from:2015	359
KCE	prostaatkankerscreening PSA	91
HGR-CSS	Prostaatkanker	23
Minerva	Prostaatkanker	17
Farmaka	/	0
Riziv	Prostaatkanker	0
Bcfi	/	0
FOD Volksgezondheid	Prostaatkanker	64

Tabel 1: resultaten systematische literatuurzoektocht naar richtlijnen

3.3 Screen de gevonden richtlijnen

Na toepassen van inclusie-en exclusiecriteria en verwijderen van duplicaten selecteerde we 7 relevante richtlijnen van hoge kwaliteit:

1) Guidelines on prostate cancer -EAU- Europe
2) Prostate cancer – NHS- UK
3) Prostate cancer: screening – USPTF- US
4) Clinical Practice Guidelines for PSA Testing and Early Management of Test-Detected Prostate Cancer – CCA- Australia
5) Early detection of prostate cancer – AUA- North America
6) Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline- BMJ – UK
7) Recommendations on prostate cancer screening and early diagnosis – CAU- Canada

Na doornemen van de bovenstaande richtlijnen besloten we verder te gaan met 2 richtlijnen:

1) Guidelines on prostate cancer -EAU- Europe
2) Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline- BMJ – UK

De twee bovenstaande richtlijnen werden weerhouden omdat ze de meeste recente literatuurstudie bevatten en voldoende antwoord gaven op onze klinische vragen.

De richtlijn van de EAU werd bovendien ook geselecteerd omdat Belgische urologen hier graag op terugvallen. Het leek ons dan ook noodzakelijk voor de Belgische context om met deze richtlijn rekening te houden.

3.4 Waardeer de gevonden richtlijnen

Het doel van deze fase is voor elke aanbeveling uit elke richtlijn na te gaan of hij voldoende actueel, consistent met onderliggend bewijs en toepasbaar is in de Belgische context. Hiervoor werden onderstaanden stappen doorlopen voor beide richtlijnen.

3.4.1 AGREE II

Het AGREE II is een internationaal instrument waarmee men de kwaliteit en transparantie van een richtlijn kan beoordelen. Beide richtlijnen werden door middel van dit instrument door beide HAIO's onafhankelijk beoordeeld. Een gedetailleerd overzicht van de score kan worden teruggevonden in de bijlage (appendix 2). Beide richtlijnen scoorden bijzonder goed volgens het AGREE II model.

3.4.2 Inventariseer de inhoud van de richtlijn

Voor elke klinische vraag werden de aanbevelingen uit de richtlijnen geïdentificeerd en bijgehouden in een matrix. Op deze manier konden we makkelijk het overzicht behouden tussen de verschillende aanbevelingen.
Voor elke aanbeveling werd eveneens het niveau van evidentie dat in de bron werd vermeld genoteerd.

3.4.3 Beoordeel de samenhang van de richtlijn

In deze stap trachten we voor beide richtlijnen te achterhalen of de aanbevelingen up-to-date zijn en stroken met het achterliggende bewijs. Deze stap werd voor elke onderzoeksvraag opnieuw doorlopen.

3.4.3.1 samenhang: klinische vraag 1

Nazicht zoekstrategie

Voor de EAU richtlijn vinden we enkel informatie over de algemene zoekstrategie voor het volledige artikel. Er wordt geen specifieke vermelding gemaakt van PSA of prostaatkankerscreening. Er worden ook geen duidelijke inclusie- of exclusiecriteria geformuleerd. We probeerden meermaals tevergeefs contact op te nemen met de organisatie voor bijkomende informatie. Met de beschikbare bronnen moeten we besluiten dat de zoekstrategie van deze richtlijn onvoldoende transparant of systematisch was.

Bij het BMJ artikel wordt de zoekstrategie uitvoerig beschreven in een bijlage van de richtlijn. De toegepaste zoekstrategie is duidelijk zeer transparant en systematisch.

Evaluatie samenhang tussen de geselecteerde evidence

De evidentie die het EAU artikel aanhaalt is zeer heterogeen. De bronnen die worden aangehaald variëren van andere richtlijnen, RCT's, een systematic review tot retrospectieve populatiestudies. Er werd ook geen Summary-of-findings tabel opgesteld.

Er is een wel goede samenhang tussen de geïncludeerde studies bij het BMJ artikel.
Ze includeerde 5 grote RCT's waarvan ze de data gebruikten voor een meta-analyse op te stellen. Een overzicht van de geïncludeerde studies en hun resultaten kan worden teruggevonden in een summary of findings tabel.

Evaluatie interpretatie geselecteerde evidence

In de EAU richtlijn zijn er geen duidelijke evidence tabellen of statements terug te vinden. Na doornemen van de achterliggende bronnen lijkt hun interpretatie van het bewijs overeen te komen. Echter moet er opnieuw benadrukt worden dat er op een onoverzichtelijke wijze gewerkt wordt met zeer heterogene bronnen waarvan de zoekstrategie onduidelijk is.

In de BMJ richtlijn daarentegen worden er evidence statements per uitkomst beschreven. Hierdoor is er een duidelijke weergave hoe de auteurs de data hebben geïnterpreteerd. Hun interpretatie komt ook overeen met de achterliggende bronnen.

3.4.3.2 samenhang: klinische vraag 2

De BMJ richtlijn maakt geen harde aanbeveling in kader van risico factoren, het EAU artikel doet dit wel. Hierdoor kunnen we voor deze klinische vraag enkel steunen op het EAU artikel.

Nazicht zoekstrategie

Opnieuw vinden we enkel een algemene zoekstrategie terug die zich te weinig toespitst op screening of risicofactoren. Er zijn ook geen duidelijke inclusie-of exclusie criteria te vinden. Met de beschikbare bronnen moeten we opnieuw besluiten dat de zoekstrategie van deze richtlijn onvoldoende transparant of systematisch was.

Evaluatie samenhang tussen de geselecteerde evidence

Om hun aanbeveling in kader van familiale voorgeschiedenis te ondersteunen halen ze zeer beperkte evidentie aan. Ze steunen enkel op 1 retrospectieve studie.
Om de risicofactor Afrikaanse afkomst toe te lichten halen ze 4 observationele studies aan.
En voor de risicofactor BRCA2 mutatie bespreken ze maar één enkele trial.

Evaluatie interpretatie geselecteerde evidence

Na doornemen van de achterliggende bronnen lijkt de interpretatie van de EAU auteurs consistent met het bewijs.

3.4.3.3 samenhang: klinische vraag 4

Wederom maakt de BMJ richtlijn geen harde aanbevelingen in kader van herbepaling PSA dus gaan we opnieuw enkel verder met de EAU richtlijn.

Nazicht zoekstrategie

Nogmaals vinden we enkel een algemene zoekstrategie terug zonder inclusie-of exclusie criteria te vinden. Hier is de zoekstrategie dus ook onvoldoende systematisch of transparant.

Evaluatie samenhang tussen de geselecteerde evidence

De EAU richtlijn haalt 4 observationele studies en 1 RCT, dat niet screeningsinterval als primair eindpunt heeft, aan om hun aanbeveling te ondersteunen. Wederom voelt de selectie van achterliggend bewijs wat willekeurig aan.

Evaluatie interpretatie geselecteerde evidence

De aanbeveling komt overeen met de geselecteerde bronnen.

3.4.4 Beoordeel de courantheid van de aanbeveling

Om na te gaan dat de geselecteerde richtlijnen niet gebaseerd zijn op inmiddels gedateerde informatie voerden we opnieuw een literatuurstudie uit om meer recente evidence eveneens te includeren. Voor elke onderzoeksvraag werd een aparte literatuurstudie uitgevoerd.

3.4.4.1 courantheid: klinische vraag 1

Eerst werd de cochrane database doorzocht. Hier vonden we een cochrane systematic review terug die werd gepubliceerd in 2013.[6] Deze systematic review werd gebaseerd op een zeer grondige en systematische literatuurzoektocht die alle evidence includeerde tot 2012. Aangezien dit te gedateerd was besloten we nog een aanvullende literatuurzoektocht uit te voeren op MEDLINE (Pubmed) om zo literatuur die na 2012 werd gepubliceerd te includeren. Voor een gedetailleerd overzicht van deze zoekopdracht zie bijlage (appendix 4).

De EAU richtlijn haalt zeer diverse bronnen aan (van observationele studies tot andere richtlijnen). Onze bijkomende literatuurstudie focuste zich enkel op RCT's. EAU includeerde dezelfde RCT's (via een SR of als op zichzelfstaande RCT) behalve de meest recente update van PLCO.

Bij het BMJ artikel ontbrak de meest recente update van de PLCO en ERSPC trial.

Verder vonden we nog 2 grote lopende RCT waarvan het protocol reeds werd gepubliceerd maar waarvan nog geen resultaten bekend zijn. Geen enkel van de 2 richtlijnen vermeldde deze studies.

3.4.4.2 courantheid: klinische vraag 2

Voor elke risicofactor werd er een nieuwe literatuurzoektocht uitgevoerd. Voor een gedetailleerd overzicht hiervan zie bijlage (appendix 5).

De onderbouwing van EAU voor de riscofactor familiale voorgeschiedenis was zeer summier. Een bijkomende literatuurstudie leverde nog diverse artikels op.

Een bijkomende literatuurstudie voor de risicofactor Afrikaanse afkomst leverde zeer weinig bijkomende bronnen op die beantwoorde aan de PICO. We includeerde nog 5 bijkomende artikels. De artikels die werden geïncludeerd door de EAU waren reeds de meer relevante.

De literatuurzoektocht voor BRCA2 mutatie als riscofactor voor prostaatkanker leverde nog 6 bijkomende bronnen op. De bijkomende bronnen waren allen van lagere kwaliteit dan de reeds geïncludeerde trial.

3.4.4.3 courantheid: Klinische vraag 4

Voor een gedetailleerd overzicht van de literatuurzoektocht zie bijlage (appendix 6).
De bronnen die werden aangehaald door de EAU vinden we niet terug bij onze literatuurzoektocht. Echter vonden we nog diverse studies terug, die niet werden aangehaald door de EAU, die het ideale screeningsinterval bestuderen. We includeren 5 bijkomende publicaties, het betreft voornamelijk analyses van subgroepen in de grote RCT's.

3.4.5 Toepasbaarheid van de aanbeveling

De aanbevelingen zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext.
De studiepopulaties over de verschillende studies zijn voornamelijk kaukasisch en komen overeen met de Belgische populatie.
Bij het opstellen van beide bronrichtlijnen was een patiënt vertegenwoordiger aanwezig. Het BMJ artikel bespreekt uitgebreid de voorkeuren en verwachtingen van zowel patiënt als arts.

3.5 Selectie Duodecim richtlijn voor verdere aanpassing

In deze stap vergelijken we de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijn met deze in de reeds bestaande duodecimrichtlijn en beslissen we of een aanpassing aan de orde is.

Klinische vraag 1: Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA-bepaling in de eerste lijn aangewezen?

Duodecim richtlijn	EAU	BMJ
• Het gebruik van PSA kan niet worden aangeraden in screening naar prostaatkanker **- GRADE 2B**	• Voer enkel PSA bepaling uit bij goed geïnformeerde mannen • Biedt PSA bepaling aan aan goed geïnformeerde mannen > 50 jaar **Sterke aanbeveling, niveau evidence 3**	• Zwakke aanbeveling tegen PSA als screeningsmiddel - **Zwakke aanbeveling**

Klinische vraag 2: Wat zijn de risicofactoren bij asymptomatische mannen die de beslissing tot PSA bepaling kunnen beïnvloeden in de huisartsensetting?

Duodecim richtlijn	EAU	BMJ
• Geen aanbeveling	• Bied PSA testing aan bij mannen >45 jaar met een familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker • Bied PSA testing aan bij mannen >45 jaar van Afrikaanse oorsprong • Bied PSA testing aan bij mannen > 40 jaar met een BRCA2 mutatie **Sterke aanbeveling, level of evidence 2b**	• Geen aanbeveling

Klinische vraag 4: Wanneer is de herbepaling van PSA-waarden nuttig in follow-up na eerste PSA-bepaling in huisartsensetting?

Duodecim richtlijn	EAU	BMJ
• Geen aanbeveling	• Bied een risico-afhankelijk screeningsschema, gebaseerd op initieel PSA level aan: - Voor mannen met een verhoogd risico (PSA > 1ng/mL op 40 jaar, PSA >2 ng/mL op 60 jaar) om de 2 jaar - Bij mannen zonder een verhoogd risico kan PSA follow-up worden uitgesteld tot 8 jaar. **Sterke aanbeveling, level of evidence 2b**	• Geen aanbeveling

4. Adaptatiefase

4.1 Overzicht finale aanbevelingen

4.1.1 finale aanbevelingen klinische vraag 1: Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA-bepaling in de eerste lijn aangewezen?

Een patiënt moet voldoende geïnformeerd zijn over de beperkte voordelen en gekende nadelen omtrent PSA screening vooraleer hij een PSA bepaling kan ondergaan – GRADE 1A - **Sterkte van aanbeveling: 1** • sterke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht: A** • Hoog niveau van bewijskracht
Er is onvoldoende bewijs om systematische bepaling van PSA-waarde in de huisartsensetting naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in de huisartsensetting te ondersteunen. - GRADE 2B - **Sterkte van aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht: B** • Matig niveau van bewijskracht
De huisarts hoeft niet actief prostaatkankerscreening te bespreken. De arts moet wel de patiënten die er zelf vragen over stellen informeren over de beperkte voordelen en gekende nadelen. - **Expert opinion**
Opportunistische bepaling van PSA-waarde als screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen, op vraag van de patiënt, in de huisartsensetting, is mogelijk mits de patiënt is geïnformeerd over de beperkte voordelen en gekende nadelen. - GRADE 2C - **Sterkte van de aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht C** • Laag niveau van bewijskracht
Het panel verwijst graag naar de KCE beslishulp om de huisarts bij te staan in het SDM gesprek.

4.1.2 finale aanbevelingen klinische vraag 2: Wat zijn de risicofactoren bij asymptomatische mannen die de beslissing tot PSA bepaling kunnen beïnvloeden in de huisartsensetting?

Familiale voorgeschiedenis verhoogt het risico op prostaatkanker. – GRADE 2B - **Sterkte van aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht: B** • Matig niveau van bewijskracht
De patiënt dient enkel tijdens het SDM gesprek geïnformeerd te worden dat familiale voorgeschiedenis het risico op prostaatkanker verhoogt, de beslissing tot screening blijft een persoonlijke beslissing. - **Expert opinion**
Mannen die drager zijn van een BRCA2 mutatie, hebben een aanzienlijk verhoogd riscio op prostaatkanker – GRADE 2B - **Sterkte van de aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht B** • Matig niveau van bewijskracht
Het panel vondt het risico voldoende verhoogd bij mannen die drager zijn van de BRCA2 mutatie om wel proactief als huisarts het gesprek over prostaatkankerscreening aan te gaan. - **Expert opinion**

4.1.3 finale aanbevelingen klinische vraag 4: Wanneer is de herbepaling van PSA-waarden nuttig in follow-up na eerste PSA-bepaling in huisartsensetting?

Er is geen evidentie om opportunistische PSA screening, bij een goed geïnformeerde patiënt, binnen de 2 jaar te herhalen - GRADE 2B - **Sterkte van aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht: B** • Matig niveau van bewijskracht
Er is geen evidentie om bij mannen zonder een verhoogd risico op prostaatkanker opportunistische PSA screening te herhalen binnen de 8 jaar Patiënten zonder een verhoogd risico op prostaatkanker zijn: Mannen zonder familiale voorgeschiedenis op prostaatkanker Mannen tussen 40 en 60 jaar met een baseline PSA < 1 ng/ml Mannen vanaf 60 jaar met een baseline PSA < 2 ng/ml – GRADE 2B - **Sterkte van aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht: B** • Matig niveau van bewijskracht

4.2 Resultaten adaptatie fase Klinische vraag 1: Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA-bepaling in de eerste lijn aangewezen?

4.2.1 Kernboodschap adaptatiefase

Indien de patiënt PSA-waarde wenst te laten bepalen voor screening naar prostaatkanker, dient de 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 systematische 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

4.2.2 Toelichting tot de aanbeveling

PSA is een serineprotease, dewelke wordt geproduceerd door goedaardige en kwaadaardige epitheliale cellen van de prostaatklier. Serineprotease is een enzyme dat sperma vloeibaar maakt, door het klieven van bepaalde eiwitten.[7] 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. Totale PSA-waarde duurt enkele uren alvorens het resultaat gekend is. Vaak wordt een PSA-waarde van <4ng/mL als normaal beschouwd. Echter neemt het prostaatvolume toe met leeftijd, hierdoor zal de PSA waarde stijgen bij toenemende leeftijd.[8]

4.2.3 Basis voor de aanbeveling

4.2.3.1. Inhoud van het bewijs

In de richtlijn van European Association of Urology (EAU) “Guidelines on Prostate Cancer” wordt gesteld dat mannen voor ze PSA testing ondergaan voldoende geïnformeerd moeten zijn over de voor-en nadelen van screening, dat mannen die PSA screening krijgen aangeboden nog 10 tot 15 jaar levensverwachting moeten hebben en dat PSA-bepaling dient aangeboden te worden aan mannen ouder dan 50 jaar. Dit is een sterke aanbeveling.[1]

Echter werd de aanbeveling van EAU 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 includeerde (Nörkopping studie, ERSPC, PLCO, Quebec en Stockholm studie).[6]

De BMJ richtlijn poneert daarentegen een zwakke aanbeveling tegen systematische screening voor prostaatkanker doormiddel van PSA testing.
In de richtlijn van BMJ werd gebruik gemaakt van een specifieke zoekstrategie. Ze includeerde enkel primaire studies.[6] De RCT's waarop ze hun advies baseerde zijn grotendeels dezelfde als degene in de EAU studie, namelijk de CAP, ERSPC, Quebec, Stockholm en PLCO studie.

Beide richtlijnen verschaffen dus en een ander advies maar baseren zich grotendeels op dezelfde onderliggende studies. Om dit beter te begrijpen nemen we de onderliggende RCT's even onder de loep.

Zowel in de studie van Lundgren et al. als in clustered randomized trial of PSA testing for prostate cancer (CAP) studie werd in de interventiegroep eenmalig een PSA-waarde bepaald.[9,10] 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 prostaatspecifieke 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.[10] Dit is mogelijks door de low-intervention strategy die werd toegepast in de studie.

In de Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer Screening Trial (PLCO) studie werd er jaarlijks een PSA-meting uitgevoerd gedurende 6 jaar.[11] Mannen in controlegroep werden niet jaarlijks uitgenodigd voor PSA-bepaling, maar ondergingen wel opportunistische screening, zoals tot op heden wordt aangeraden. Na 7 tot 10 jaar follow-up (FU) werd er geen significant verschil vastgesteld in mortaliteit specifiek door PCa. Ook na uitbreiding van FU tot 13, 15 en 17 jaar was er geen significant verschil. [12,13,14] Gezien veel mannen in controlegroep 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 PLCOstudie, werd in de European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) studie na 13 jaar FU een significante relatieve risico reductie van 21% vastgesteld in de screeningsgroep. 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 prostaatspecifieke mortaliteit, was er geen significante daling van de algemene mortaliteit.
Begin 2019 werd opnieuw een update van ERSPC gepubliceerd met een FU van 16 jaar.[15] Waarbij er een verdere significante daling van PCa specifieke mortaliteit werd vastgesteld. De trend die eerder al bij 13 jaar FU significant was zet zich dus verder. Er werd hieruit dan ook geconcludeerd dat prostaatkankerscreening mogelijk is door PSA-bepaling bij een geïnformeerde patiënt. Na 13 jaar FU was number needed to invite (= NNI) 781 om 1 overlijden ten gevolge van prostaatkanker te vermijden en number needed to diagnose (=NND) was 27. Na 16 FU daalde de NNS naar 570 en NND naar 18.

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 prostaatspecifieke mortaliteit en algemene mortaliteit. In de studie van Nörkopping was er FU van 20 jaar. Screeningsinterventie bestond initiëel enkel uit PPA, maar vanaf de 3de

screeningsronde werd PSA-bepaling ook toegevoegd. Er werd geen significante daling vastgesteld van mortaliteit specifiek door PCa.[16] Ook in de studie van Göteborg werd er geen significant effect vastgesteld op mortaliteit met een FU van 18 jaar.[17] Desondanks werd er wel geconcludeerd dat PSA-screening een positief effect heeft op mortaliteit.[17] Verder werd er gesuggereerd dat met langere FU PCa specifieke mortaliteit nog meer zal afnemen, waardoor het NNS bijgevolg ook zal afnemen. Bijkomend onderzoek met een langere follow-upperiode zal dan ook moeten of dit uiteindelijk wel zouden kunnen leiden tot een significant daling van PCa specifieke mortaliteit.

studie	setting, land	inclusie criteria	Duur follow-up	screening methode	frequentie screening	Primaire eindpunten	Secundaire eindpunten
Lundgren (Stockholm)	RCT, Stockholm, Zweden	55-80 jaar	20 jaar	PSA, PPA, TRUS, biopsie bij afwijkingen of PSA >10 ng/mL	éénmalig	prostaatkanker specifieke mortaliteit	Algemene mortaliteit, prostaatkanker incidentie
CAP	RCT, multicenter, UK	50-69 jaar	10 jaar	PSA, bij PSA ≥ 3ng/ml biopsie	éénmalig	prostaatkanker specifieke mortaliteit	Algemene mortaliteit, prostaatkanker stadium, Gleason score bij diagnose, bijwerkingen
PLCO	RCT, multicenter, US	55-74 jaar	17 jaar	PSA, PPA, Bij PSA > 4 ng/ml biopsie	Jaarlijkse screening	Prostaatkanker specifieke mortaliteit	Algemene mortaliteit, prostaatkanker incidentie, stadium, Gleason score, bijwerkingen
ERSPC	RCT, multicenter, 9 Europese landen	55-69 jaar	16 jaar	PSA ± PPA, bij PSA ≥ 3ng/ml biopsie	Screening om de 2-4 jaar	Prostaatkanker specifieke mortaliteit	Algemene mortaliteit, prostaatkanker incidentie, stadium, QoL, bijwerkingen
Norkoppig	Zweden	55-69 jaar	20 jaar	PSA + PPA, Bij PSA >4 ng/ml biopsie	Screening om de 3 jaar	Prostaatkanker specifieke mortaliteit	Stadium, behandeling
Götenburg	Zweden	50-64 jaar	18 jaar	PSA + PPA, Bij PSA >2,5 ng/ml biopsie	Screening om de 2 jaar	Absolute en relatieve RR van prostaatkanker specifieke mortaliteit	deelname aan studie, prostaatkanker incidentie, prostaatkanker specifieke mortaliteit, RR

tabel 2: Overzicht geïncludeerde RCT's

Wanneer resultaten van voorgaande primaire studies werden gepoold, werd er vastgesteld dat screening met gemiddelde FU van 10 jaar de bepaling van totaal PSA in huisartsensetting geen significant effect heeft of prostaatspecifieke mortaliteit [2,18]

Ook in de meta-analyse van Cochrane uit 2014 werd na pooling van resultaten geen statistisch significant verschil aangetoond in PCa specifieke mortaliteit tussen de screenings- en controlegroep.[6] Toekomstige studies met een langere follow-upperiode zullen dan ook moeten uitwijzen of PSA-bepaling uiteindelijk wel zouden kunnen zorgen voor daling van mortaliteit door PCa. Hiernaast werd er wel geconstateerd dat het relatief risico (RR) 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. [14] 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 van mannen met afwijkend PSA-waarde na prostaatbiopsie een vals positief PSA-resultaat bleken te hebben.[18] 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 alle mannen die een PSA-bepaling wensen te ondergaan voldoende dienen geïnformeerd te worden over de mogelijke voordelen en nadelen.

4.2.3.2. Kwaliteit van het bewijs

Zowel de EAU richtlijn als de BMJ richtlijn steunen op dezelfde groep van RCT's.
Alle onderliggende RCT's hadden een risico op bias. BMJ oordeelde dat de ERSPC studie een lager risico op bias vertoonde ten opzichte van de andere geïncludeerde RCT's, maar ook hier was er nog steeds een aanzienlijk risico op bias.[19]

4.2.4. Beoordeling aanbeveling

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

Kosten

PSA bepaling wordt niet terugbetaald in België indien er geen familiale voorgeschiedenis is. De kost van een PSA-bepaling is ongeveer 10 euro. Verder dient de consultatie van de arts betaalt te worden. Hiernaast dient ook verplaatsing en eventuele afwezigheid op het werk in rekening te worden gebracht. Ook dient er rekening gehouden te worden met een doorverwijzing voor verdere diagnostiek bij een afwijkend resultaat. Hierbij kan kostprijs 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, indien PSA-bepaling wordt uitgevoerd om de 4 jaar en laaggradige PCa (Gleason-score ≤6) worden opgevolgd door active surveillance.[20] In deze studie werd screeningsinterventie 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.[21] 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 > 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. Patiënten die PSA-bepaling wensen uit te voeren, dienen hierover ingelicht te worden. Het KCE ontwikkelde reeds een mooi hulpmiddel voor de arts om deze balans met de patiënt te bespreken.[5]

PSA-bepaling kan uitgevoerd worden na een normale bloedname. Patiënten kunnen lichte ongemak ervaren tijdens bloedname.

Het gebruik PSA-bepaling zou kunnen leiden tot diagnostiek in vroeg fase van PCa en hierdoor (vroeg)tijdige behandeling. Om dit te illustreren nemen we de data van de ERSPC studie onder de loep. Deze studie vertoonde het laagste risico op bias en kon ook als enige een significant

effect van prostaatkankerscreening op prostaatkanker specifieke mortaliteit aantonen. Volgens hun data uit 2014 zal over een periode van 10 jaar prostaatkankerscreening geen effect hebben op de algemene mortaliteit en zal er op een groep van 1000 mannen slechts 1 overlijden aan prostaatkanker worden voorkomen.[2] Bij prostaatkankerscreening zullen er meer diagnoses van prostaatkanker worden gesteld. In een groep van 1000 mannen die screening ondergaan zouden er 18 extra mannen een diagnose van prostaatkanker krijgen, waarvan 14 laaggradig en gelokaliseerd zijn. Verder zouden er 3 mannen minder uit de groep van 1000 patiënten een diagnose van vergevorderde PCa krijgen.[2]
Een verklaring hiervoor is dat een groot deel van de prostaatkankers een indolent verloop kent, waardoor de patiënt niet zal overlijden door het prostaatcarcinoom. Hierdoor kan PSA-bepaling lijden tot overdiagnostiek en dus ook tot overbehandeling.

Elke prostaatbiopsie houdt een risico in op complicaties, dit betreft voornamelijk urinaire (urine-incontinentie, urineweginfectie, hematurie,…) en erectiele problematiek. Ook bij behandeling van prostaatkanker door middel van heelkunde of radiotherapie zijn verschillende complicaties gekend, zoals infectie, bloeding, urinaire problematiek, seksuele dysfunctie, … Dit alles heeft een effect op de morbiditeit van de patiënt en kan een daling van levenskwaliteit inhouden.

Waarden en voorkeuren patiënt

Screening kan negatieve gevolgen hebben voor de patiënt. De voornaamste negatieve gevolgen zijn: psychische belasting bij een afwijkende PSA waarde, complicaties van verder diagnostiek en de mogelijke bijwerkingen van de behandeling. Verder moet men ook in gedachten houden dat prostaatkanker vaak (maar niet altijd) indolent verloopt en voor een lange tijd geen symptomen zal veroorzaken. Door screening zal dus vaak de diagnose van prostaatkanker vroeger gesteld worden, waardoor de patiënt sneller het etiket krijgt van ‘kankerpatiënt’ en langer de mogelijke complicaties van een behandeling moet dragen.[5]

De beperkte voordelen die verbonden zijn aan screening zoals de beperkte reductie in prostaatkanker specifieke mortaliteit werden hierboven reeds besproken.

Wij zijn ervan overtuigd dat voor elke man de waarde van de voordelen en nadelen verbonden aan prostaatkankerscreening kan verschillen. Mannen die bijvoorbeeld meer waarde hechten aan de mogelijke complicaties van screening en behandeling te vermijden zullen eerder opteren om niet te screenen. Terwijl mannen die veel waarde hechten aan de beperkte reductie van prostaatkankerspecifieke mortaliteit zullen eerder opteren voor screening.

Toepasbaarheid

De nodige expertise en logistiek voor prostaatkankerscreening is reeds aanwezig in de huisartsenpraktijk. Het KCE ontwikkelde reeds een mooi hulpmiddel om de arts bij te staan in het ‘*shareddecision making’* gesprek waarbij de patiënt wordt geïnformeerd over de mogelijke voordelen en nadelen van screening.[5] Een PSA-bepaling kan gebeuren met een gewone bloedname tijdens de consultatie. Indien er een afwijkend resultaat wordt vastgesteld, zal worden doorverwezen voor meer invasief onderzoek naar de tweede lijn.
Een mogelijke valkuil bij de toepasbaarheid van PSA screening is dat de cut-off waarde en het ideale screeningsinterval van PSA bepaling onduidelijk blijft. Dit zal verder besproken worden in deze thesis en in het aansluitend werk van Lore Gevers.

4.2.5. Beschrijving 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. Het gebruik van mpMRI is ondertussen al ingeburgerd bij de Belgische urologen om bij verhoogde PSA klinisch significante prostaatkanker uit te sluiten. De literatuur bevestigt de hoge negatief predictieve waarde van mpMRI om klinisch significante prostaatkanker uit te sluiten.[22] Het werd in 2015 ook al gebruikt

als deel van het screeningsprotocol in de Göteborg RCT op een kleine populatie.[23] Hier stelden ze vast dat mpMRI de specificiteit van screening verhoogt. Een grotere RCT ProScreen die het gebruik van mpMRI bij verhoogd PSA na screening bestudeert, werd opgestart in 2017.[24] Resultaten hiervan worden pas na 10 jaar gerapporteerd maar kunnen een invloed hebben op screeningsaanbevelingen in de toekomst.

4.3. Resultaten adaptatie fase Klinische vraag 2: Wat zijn de risicofactoren bij asymptomatische mannen die de beslissing tot PSA bepaling kunnen beïnvloeden in de huisartsensetting?

4.3.1. Kernboodschap adaptatiefase

Wij suggereren dat mannen > 45 jaar met een familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker een verhoogd risico op prostaatkanker hebben - **Grade 2: B/A** - **Sterkte van aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht: B/A** • Matig niveau van bewijskracht
Wij suggereren dat mannen van Afrikaanse afkomst en > 45 jaar een verhoogd risico op prostaatkanker hebben. – **Grade C/B** - **Sterkte van aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht: C/B** • Laag niveau van bewijskracht
Wij suggereren dat mannen die drager zijn van BRCA2 mutatie en > 40 jaar zijn een verhoogd risico op prostaatkanker hebben - **Grade 2 B/A** - **Sterkte van de aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht B/A** • Matig niveau van bewijskracht

4.3.2 Toelichting tot de aanbeveling

Tijdens het shared-decision making (SMD) gesprek dat PSA bepaling dient vooraf te gaan komen er ook veel vragen naar boven van de patiënt. Een frequente vraag die wordt gesteld is “dokter, mijn vader/broer heeft prostaatkanker gehad. Moet ik mij nu zorgen maken?”

Het KCE heeft een tool ontwikkeld om artsen en patiënten bij te staan in het SDM gesprek. Het KCE stelt dat er maar weinig mannen zijn met zeer hoog risico (10 maal hoger risico) op prostaatkanker. Dit betreft mannen met minstens 3 gevallen van prostaatkanker bij verwanten van de eerste of tweede graad, 2 familieleden die gediagnosticeerd zijn vóór de leeftijd van 55 jaar of 2 familieleden die overleden zijn vóór 65 jaar aan prostaatkanker. Deze mannen worden best doorverwezen naar de tweede lijn. Mannen met een hoog risico (2 of 3 keer groter risico op prostaatkanker) zijn: mannen met antecedenten van prostaatkanker in de familie of mannen van Afrikaanse origine. [5]

We willen in de vernieuwde Duodecimrichtlijn de huisarts kunnen bijstaan bij vragen die tijdens het SDM -gesprek aan bod kunnen komen, risicofactoren op prostaatkanker is hier één van.

4.3.3 Basis voor de aanbeveling

De BMJ richtlijn bespreekt wel mogelijke risicofactoren op prostaatkanker maar maakt geen harde aanbevelingen hieromtrent. De EAU richtlijn doet dit wel. Hierdoor gaan we enkel dieper in op de EAU aanbevelingen.

4.3.3.1. Inhoud van het bewijs

Mannen >45 jaar met familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker

In de richtlijn van EAU wordt vooropgesteld dat mannen > 45 jaar met een familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker (zowel langs vaders als moederszijde) een groter risico hebben op het ontwikkelen van prostaatkanker. Hierdoor adviseren ze prostaatkankerscreening met behulp van PSA bepaling voor deze groep.[1]

Deze aanbeveling doen ze op basis van 1 retrospectieve populatie studie.
Hierin onderzochten ze het effect van familiale voorgeschiedenis op het relatief risico van prostaatkanker. Ze stelde vast dat familiale voorgeschiedenis significant het risico op prostaatkanker verhoogde en dat het risico toenam met toenemend aantal gediagnosticeerde familieleden. Het risico op prostaatkanker was ook groter bij gediagnosticeerde familieleden in eerste graad ten opzichte van tweede en derde graad.[25]

Een bijkomende literatuurstudie uitgevoerd door ons leverde nog enkele bronnen op die familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker bestudeerden.

Eén van de belangrijkste bijkomende bronnen die we vonden was een meta-analyse uit 2010, die resultaten uit 33 verschillende studies onderzocht. Het artikel concludeert dat familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker het incidentieratio met een factor 2 doet toenemen. Dit wil zeggen dat 50 % van de gevallen van prostaatkanker bij mannen met een familiale voorgeschiedenis kunnen worden toegeschreven aan familiale clustering. Een broer met prostaatkanker zou het risico op prostaatkanker meer doen toenemen dan een vader. Hoe meer gevallen van prostaatkanker in de familie voorkomen, hoe meer het risico toeneemt. Familiale voorgeschiedenis heeft een groter effect op het prostaatkanker incidentieratio voor mannen onder de 65 jaar. Dit lijkt een genetische factor/ gedeelde omgevingsfactor te suggereren voor vroegtijdige prostaatkanker.[26]

Een analyse van de Zwitserse data van de ERSPC studie stelde vast dat er significant meer diagnoses van PC werden gesteld in de groep met familiale voorgeschiedenis. In beide groepen waren meeste PC diagnoses laag risico.[27]
Een analyse van de Finse data van de ERSPC studie bevestigde ook dat het risico op prostaatkanker significant was toegenomen bij mannen met een familiale voorgeschiedenis maar ze wijzen er op dat selectieve screening van deze groep niet effectief is op populatie niveau. Ze stelden namelijk in deze populatie hogere PSA levels vast en diagnosticeerde meer intervalkankers (PC gediagnosticeerd tussen screeningsmomenten). Hierdoor is de sensitiviteit en specificiteit van PSA screening lager in de deze populatie.[28]

Verder werd het significant verhoogde risico op prostaatkanker bij familiale voorgeschiedenis ook vastgesteld in prospectieve cohorte studies in de Zweedse , Koreaanse en Braziliaanse populatie.[29,30,31]

Een secundaire analyse van een RCT die het effect van Dutasteride onderzocht bevond ook een significant verhoogd risico, maar niet voor de Noord-Amerikaanse populatie.[32] Ten laatste vermelden we nog een retrospectieve populatiestudie die vaststelde dat het relatief risico op dodelijke prostaatkanker significant verhoogd was bij familiale voorgeschiedenis en toenam met aantal familieleden dat overleed aan prostaatkanker.[33]

Mannen > 45 jaar met Afrikaanse afkomst

In de richtlijn van EAU wordt gesteld dat mannen > 45 jaar van Afrikaanse afkomst een groter risico hebben op het ontwikkelen van prostaatkanker. Hierdoor adviseren ze prostaatkankerscreening m.b.v. PSA bepaling voor deze groep.[1]

Deze aanbeveling doen ze op basis van zeer heterogene bronnen.
Ze halen een wereldwijde retrospectieve populatiestudie aan waarbij wordt vastgesteld dat mortaliteit van prostaatkanker in verhouding met de incidentie hoger is in minder ontwikkelde landen. Echter wordt er ook in de studie aangehaald dat dit vermoedelijk door verschillende factoren wordt veroorzaakt (zoals bijvoorbeeld meer rigoureuze screeningsprogramma's, dieet en obesitas incidentie).[34]
Er wordt ook een cohorte studie aangehaald van mannen met gediagnosticeerde prostaatkanker. Hier stelden ze vast dat de cohort Afro-Amerikaanse mannen een significant hogere Gleason score hadden en een hoger tumorvolume in vergelijking met PSA gehalte hadden.[35]
Verder steunen ze op observationele studies waarin wordt gesteld dat Afro-Amerikaanse mannen zich met verder gevorderde tumoren presenteren[36] en dat het relatieve risico op prostaatkanker voor de AfroAmerikaanse man significant hoger is.[37]

Een bijkomende literatuurstudie uitgevoerd door ons leverde nog enkele bijkomende bronnen op rond dit onderwerp.

Een meta-analyse die de resultaten van 48 studies onderzocht, stelde vast dat prostaatkanker specifieke mortaliteit significant hoger was in de groep van zwarte mannen. Als ze rekening hielden met klinische en socio-economische status bleef de PC specifieke mortaliteit hoger maar was het verschil niet meer significant. Recidief van ziekte was significant hoger bij zwarte mannen, ook na aanpassing voor klinische en socioeconomische factoren. Het artikel concludeert dat zwarte mannen een slechtere prognose hadden die niet volledig kon worden verklaard door comorbiditeiten, PSA screening gedrag of toegang tot betaalbare gezondheidszorg.[38]

Verder vonden we nog 2 retrospectieve cohortestudies. Één studie stelde vast dat zwarte mannen met prostaatkanker een significant hoger risico hadden om metastasen te ontwikkelen en te overlijden aan prostaatkanker.[39] De andere studie stelde dat het Afro-Amerikaanse ras geassocieerd was met een significant verhoogd risico op hoog-risico prostaatkanker maar niet geassocieerd was met laag-risico prostaatkanker.[40]

Mannen > 40 jaar die drager zijn van BRCA2 mutatie

In de richtlijn van EAU wordt vooropgesteld dat mannen > 40 jaar die BRCA2 mutatie dragen een groter risico hebben op het ontwikkelen van prostaat kanker. Hierdoor adviseren ze prostaatkankerscreening m.b.v. PSA bepaling voor deze groep.[1]

Dit doen ze op basis van de resultaten van de trial, IMPACT. [41,42] Hierbij werden 2481 mannen gerecruteerd waarvan 791 dragers van BRCA1 en 731 BRCA2 dragers. Alle deelnemers waren tussen 40-69 jaar (en 95 % was blank en de meeste waren hoog opgeleid). Bij start van de studie onderging iedereen een PSA bepaling.
Indien PSA >3,0 was werd er een biopsie uitgevoerd. 8% van de mannen had een PSA waarde hoger dan 3. Hieruit werden 59 prostaatkankers gediagnosticeerd.
De prostaatkanker detection rate was niet significant verschillend over de verschillende groepen bij aanvang. De postief predictieve waarde (PVV) van PSA bepaling verschilde niet significant over de groepen.

De studieparticipanten ondergingen jaarlijkse PSA screening en na 4 screeningsrondes (3 jaar

follow-up) werden er opnieuw resultaten gepubliceerd. Kanker incidentie ratio was significant hoger bij BRCA2 dragers. Voor BRCA1 dragers was er geen verschil. De PPV was significant hoger voor BRCA2 dragers. BRCA2 dragers waren ook significant jonger bij diagnose en waren meer waarschijnlijk om een klinisch significante tumor te vertonen t.o.v. niet dragers.
Deze studie loopt nog verder voor 5 jaar. Patiënten in deze studie zullen nog 2 screeningrondes ondergaan (5 screeningrondes in totaal). Hierna zullen de deelnemers nog bijkomend 5 jaar worden opgevolgd.

Een bijkomende literatuurstudie uitgevoerd door ons leverde nog twee relevante bronnen op.

Een prospectieve cohort studie die gepubliceerd werd in 2020 stelde vast dat BRCA2 dragers een 2-5 keer hoger risico hebben op prostaatkanker tov de algemene populatie en dat BRCA1 dragers een matig risico hebben op prostaatkanker met een 2 tot 4 keer hoger risico t.o.v. de algemene populatie. De studie stelt ook dat BRCA1 dragers geen significant hoger risico hebben op ernstigere ziekte (Gleason >6) of op prostaatkanker specifieke mortaliteit. Ze stellen wel dat BRCA2 dragers een significant hoger risico hebben op agressievere prostaatkanker (GS >7) en er een significante associatie bestaat tussen BRCA2 dragerschap en prostaatkanker specifieke mortaliteit.[43]

Een meta-analyse die werd gepubliceerd in 2019 stelde vast dat het risico op prostaatkanker 1,9 maal hoger is voor BRCA mutatie dragers. Dit verhoogde risico wordt voornamelijk veroorzaakt door het hogere risico bij BRCA2 dragers (2,64 keer hoger), BRCA1 dragers hebben maar een 1,35 keer toegenomen risico. Het hogere risico bij BRCA2 dragers kan mogelijks deels worden verklaard door de hogere frequentie van BRCA2 mutatie dragers bij patiënten met prostaatkanker (2,2 % BRCA2 vs 0,9% BRCA1). De studie stelde ook vast dat BRCA2- dragerschap geassocieerd was met een hoger risico op prostaatkanker specifieke mortaliteit.[44]

4.3.3.2. Kwaliteit van het bewijs

Mannen >45 jaar met familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker

De aanbeveling van de EAU is gefundeerd op 1 retrospectieve cohorte studie. In deze studie zijn er enkele potentiele confounders. Zo is er bijvoorbeeld geen beschrijving van de baseline karakteristieken van elke groep. De absolute effectgrootte is moeilijk te interpreteren, maar we zien wel een duidelijke dosis-respons. Mannen met meer familieleden met voorgeschiedenis van prostaatkanker hebben een hoger risico.

Mannen > 45 jaar met Afrikaanse afkomst

Deze aanbeveling werd gefundeerd op 4 retrospectieve observationele studies. Bij alle studies zijn er meerdere confounding factoren mogelijk.

Mannen > 40 jaar met BRCA2 mutatie

De aanbeveling is gefundeerd op 2 publicaties van éénzelfde controlled clinical trial (CCT). Deze studie is niet gerandomiseerd. Deelnemers werden onderverdeeld in groepen op basis van hun genetische status (BRCA1/2 drager of niet). De studie was niet geblindeerd. In de studie wordt er ook aanvullend een vergelijking gemaakt met de Gotenborg trial. Echter kan het vergelijken van deze 2 studies bias veroorzaken. De Gotenborg trial heeft andere inclusiecriteria (leeftijd en 2- jaarlijks PSA bepaling ipv jaarlijks). Er zijn momenteel ook nog geen andere CCT's die de resultaten van deze studie kunnen bevestigen of ontkrachten.

4.3.4. beoordeling aanbeveling

De voorgestelde aanbeveling is een zwakke aanbeveling, gezien we er niet van overtuigd zijn dat alle goed geïnformeerde mannen dezelfde beslissing zouden maken. Een beter begrip van risicofactoren zou wel een gerichtere screening mogelijk kunnen maken en een postieve invloed hebben op de kost-baten afweging van screening. Verder blijven eveneens de gemaakte opmerkingen bij klinische vraag 1 hier ook van toepassing.

4.4. Resultaten adaptatie fase Klinische vraag 4: Wanneer is de herbepaling van PSA-waarden nuttig in follow-up na eerste PSA-bepaling in huisartsensetting?

4.4.1. Kernboodschap adaptatiefase

Als een goed geïnformeerde man beslist tot prostaatkanker screening stellen wij een screeningsinterval voor op basis van het individueel risico van de patiënt:

- Patiënten met een verhoogd risico op prostaatkanker kunnen om de 2 jaar maximaal prostaatkanker screening met PSA bepaling ondergaan
    - patiënten met een baseline PSA > 1 ng/ml tussen 40 en 60 jaar
    - patiënten met een baseline PSA > 2 ng/ml vanaf 60 jaar
    - patiënten met familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker
- Patiënt zonder een verhoogd risico op prostaatkanker kunnen prostaatkankerscreening met PSA bepaling uitstellen tot 8 jaar na initiële screening.

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
    - Zwakke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht: B**
    - Matig niveau van bewijs kracht

4.4.2 Toelichting tot de aanbeveling

Huidige richtlijnen in België buigen zich vooral over de vraag of we moeten screenen op prostaatkanker of niet. We merken op dat er ondanks de huidige Belgische richtlijnen er nog steeds veel screening naar prostaatkanker doormiddel van PSA bepaling wordt uitgevoerd. We vinden in de Belgische richtlijnen weinig informatie terug over wat er gebeurt nadat de patiënt toch een PSA bepaling wenst. Zo tast de huisarts in het duister over wat volgt na die initiële screening. Door gebrek aan omkadering zien we dat patiënten en artsen frequent terugvallen op een jaarlijkse PSA bepaling.

Met deze richtlijn willen we artsen ondersteunen in situaties waarbij PSA bepaling toch wordt uitgevoerd. Hierbij willen we ze een beter inzicht geven op een goed screeningsinterval tussen twee PSA bepalingen en hoe dat ze dit moeten communiceren naar de patiënt toe.

4.4.3 Basis voor de aanbeveling

De BMJ richtlijn maakt geen aanbevelingen in kader van screeningsinterval, de EAU doet dit wel. Hierdoor gaan we enkel dieper in op de de aanbevelingen van de EAU.

4.4.3.1. Inhoud van het bewijs

De richtlijn van EAU benadrukt dat het optimale screeningsinterval niet gekend is, aangezien er over de verschillende prospectieve studies verscheidene screeningsintervals werden

bestudeerd. Zij stellen een geïndividualiseerde prostaatkankerscreening op basis van de initiële PSA waarde (*baseline PSA*) voor.[1]

Ze raden aan dat mannen met een laag baseline PSA (<1 ng/ml op 40 jaar en <2 ng/ml op 60 jaar) en zonder familiale voorgeschiedenis pas na 8 tot 10 jaar opnieuw prostaatkankerscreening ondergaan. Voor mannen met een verhoogd risico of een verhoogd baseline PSA level (>1 ng/ml op 40 jaar en >2 ng/ml op 60 jaar) stellen ze een screeningsinterval van 2 jaar voor. [1]

Om de associatie tussen baseline PSA en het risico op prostaatkanker aan te tonen haalt EAU vier bronnen aan.

Als eerste bespreken ze een retrospectieve case-control studie, waarbij werd vastgesteld dat het relatief risico van prostaatkanker specifieke mortaliteit was geassocieerd met het baseline PSA. 44 % van de doden werden vastgesteld in de groep mannen met een baseline PSA level in het 10de percentiel. Mannen met een baseline PSA onder de mediaan hadden een laag risico op mortaliteit na 15 jaar (0.09%).[45]

Ze bespreken ook een cohorte studie die het verband tussen PSA-waarden op 60 jaar en prostaatkanker incidentie en prostaatkanker specifieke mortaliteit 15 jaar later bestudeert. Deze studie stelde bij mannen met een PSA <2 ng/mL op 60 jaar een toename in incidentie van prostaatkanker zonder een afname in prostaatkanker specifieke mortaliteit vast. Bij mannen met een PSA waarde ≥2 ng/mL op 60 jaar stelden ze wel een grote reductie is prostaatkanker specifieke mortaliteit vast. [46]

De andere cohorte studie die ze vermelden stelde vast dat mannen met baseline PSA ≤1,0 ng/ml een risico van 3,4 % hadden op prostaatkanker over een periode van 10 jaar. De gediagnosticeerde prostaatkankers in deze groep waren allen laag risico. Mannen met een PSA >1,0 ng/ml hadden een risico van 15-39% op prostaatkanker en mannen met PSA 3-10 ng/ml hadden een risico van 39% op prostaatkanker. Het artikel concludeert dat screening bij mannen met een baseline PSA level <1,0 ng/ml kan worden uitgesteld tot 10 jaar.[47]

Verder halen ze nog een analyse van de Nederlandse arm van de ERSPC studie aan. Hierbij onderzochten ze de data van mannen die een baseline PSA level hadden van <1,0 ng/ml en twee opeenvolgende screeningen met PSA bepaling ondergingen met interval van 4 jaar.
Men stelde vast dat de overall cancer detection rate 0.47% was over een periode van 8 jaar.
Dit artikel concludeert dat PSA screening uitstellen tot 8 jaar bij mannen met een initieel PSA level <1,0 ng/ml mogelijk is.[48]
Ten laatste gebruiken ze ook nog de CAP studie om te illustreren dat éénmalige PSA bepaling niet kan worden aangeraden als screening naar prostaatkanker.[10]

Een aanvullende literatuurszoektocht werd door ons uitgevoerd en leverde nog enkele interesante bronnen op.

We vonden voornamelijk secundaire analyses van de ERSPC studie.
In de eerste analyse werden de resultaten van de Finse groep met die van de Zweedse groep vergeleken. De Zweedse arm rapporteerde een significate reductie in prostaatkanker specifieke mortaliteit, terwijl de Finse arm geen significante reductie kon aantonen. De Zweedes arm hanteerde een korter screeningsinterval (2 jaar tov 4 jaar) en een lagere PSA cut-off waarde. Het artikel concludeert dat het kortere screeningsinterval en lagere PSA cutoff niet de oorzaak kunnen zijn van het verschil in significantie.[49]
In een tweede analyse van de ERSPC studie werden de Nederlandse resultaten vergeleken met de Zweedse resultaten. De Nederlands groep hanteerde een screeningsinterval van 4 jaar. Deze studie concludeerde dat een screeningsinterval van 2 jaar significant de incidentie van vergevorderde PC vermindert. Maar meer frequente screening gaf ook een verhoogd

risico om gediagnosticeerd te worden met een laag-risico prostaatkanker. Het artikel pleit voor een geïndividualiseerde screeningsstrategie.[50]
Een derde studie analyseerde de resultaten van de Zwitserse groep. Deze studie bestudeerde de relatie tussen baseline PSA level en het ontwikkelen van agressieve prostaatkanker (Gleason 7-10) m.b.v. Cox regressie analyse. Ze stelden vast dat baseline PSA een onafhankele risicofactor was voor het ontwikkelen van agressieve prostaatkanker.[51]
In een vierde analyse van de ERSPC studie worden opnieuw de resultaten van de Nederlandse groep bekeken. Ze stelden vast dat de incidentie van prostaatkanker toenam in verhouding met baseline PSA waarde. Ze stelden gelijkaardige resultaten vast voor incidentie van agressieve prostaatkanker en prostaatkanker specifieke mortaliteit.[52]

Verder vonden we ook een prospectieve gerandomiseerde studie die gepubliceerd werd in 2005. Hierin werden mannen om de 2 jaar werden gescreend voor prostaatkanker. Follow-up van de studie was gemiddeld 7,6 jaar. Geen enkele man met baseline PSA <.50 ng/mL ontwikkelde tijdens de follow-up prostaatkanker. Het risico op prostaatkanker bij mannen met baseline PSA 0,5-1 ng/mL was ook zeer laag (0,9%). Het risico nam toe voor mannen met baseline PSA tussen 1.00 en 1.49 ng/mL (4,7%). Voor mannen met een baseline PSA groter dan 1,5 ng/mL varieerde het risico op prostaatkanker van 12.3% tot 76.8%. Ze stelden dus vast dat baseline PSA level was geassocieerd met het risco op prostaatkanker. Het artikel pleit ook voor geïndividualiseerde PSA screeningsintervals en dat screening bij mannen met baseline PSA <1 ng/mL veilig kan worden uitgesteld tot 3 jaar. [53]

Als laatste willen we nog een lopende RCT (PROBASE) vermelden waarvan in 2021 het study design werd gepubliceerd. Dit betreft een grote Duitse studie waarbij 46,642 mannen werden geïncludeerd. In de controlegroep werd enkel een uitgestelde PSA bepaling op 50 jaar, 5 jaar na start van de studie, uitgevoerd. In de interventiegroep werd een baseline PSA bepaald, op basis hiervan werd deze groep onderverdeeld in een laag-, intermediair- en hoog risicogroep. Het screeningsinterval was afhankelijk van de risicogroep. Het doel van deze studie is PSA screening aangepast aan het risicoprofiel te voorzien en zo overdiagnose en overbehandeling tegen te gaan en de nadelige effecten van PSA screening te verminderen. Er zijn tot op heden nog geen resultaten van deze studie gepubliceerd.[54] Resultaten van dit onderzoek zouden toekomstige screeningsstrategiën kunnen beïnvloeden

4.4.3.2. Kwaliteit van het bewijs

Het bewijs dat EAU aanhaalt is van wisselende kwaliteit.
Het eerste artikel betreft een case-control studie waardoor het automatisch een lagere klasse van bewijs is. De tweede studie is een cohorte studie waar mogelijke biases zijn, zo wordt er bijvoorbeeld tussen 2 verschillende populaties vergeleken. Het derde artikel is een cohorte studie waar op het eerste zicht een beperkte bias is, ook zien we een dosis-respons (hoe hoger baseline PSA, hoe groter risico op prostaatkanker). Het vierde artikel is een analyse van ERSPC, wat een RCT is met een laag risico op bias. Het laatste artikel is een RCT met een hoog risico op bias. Het stemt ook niet volledig overeen met de onderzoeksvraag hier in kwestie (matige directness).

4.4.4. beoordeling aanbeveling

De voorgestelde aanbeveling is een zwakke aanbeveling, gezien we er niet van overtuigd zijn dat alle asymptomatische mannen, die voldoende geïnformeerd zijn, dezelfde beslissing tot al dan niet screenen zullen maken.
Een goede screeningstrategie die gebaseerd is op het invidueel risico van de patiënt kan een invloed hebben op de overdiagnose en overbehandling en zo een gunstig effect hebben op balans tussen gewenste en ongewenste effecten van screening. De andere opmerkingen die werden gemaakt in kader van de eerste klinische vraag blijven opnieuw van toepassing hier.

5. Implementatiefase

5.1 Consensusprocedure

Onze vernieuwde aanbevelingen en het achterliggend bewijs werd op 26/10/2021 aan een panel van eindgebruikers en inhoudelijke experten voorgelegd.
Het gesprek verliep via videogeprek (Zoom) omwille van praktische overwegingen en geldende coronamaatregelen. Het verloop van het gesprek werd vooraf vastgelegd en meegedeeld aan de deelnemers

5.1.1 panelleden

- Prof. Dr. Wouter Everaerts, specialist uroloog aan UZ Leuven (derde lijn)
- 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) en medewerker bij Domus Medica
- Carl Sels, patiëntvertegenwoordiger, vroegere werkgever Roche NV, werkte als bediende, 60 jaar en geen symptomen of voorgeschiedenis van prostaatkanker.

5.1.2 verloop gesprek

Voor elke klinische vraag werd het volgende stramien doorlopen:

1) Achtergrond
2) Uiteenzetting achterliggend bewijs
    a. Bewijs aangehaald in BMJ en EAU
    b. Relevante bijkomende studies na aanvullende literatuurstudie
3) Voorstel vernieuwde aanbevelingen
4) Stemming via chatbericht op Zoom: keuze uit “akkoord, niet akkoord en geen mening”
5) Beurtelingse toelichting stem van elk panellid
6) Discussie
7) Eventuele aanpassing aan de aanbeveling
8) Opnieuw stemming door elk panellid voor aanname aangepaste stelling

5.1.3 Resultaten

5.1.3.1 Klinische vraag 1: Is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA-bepaling in de eerste lijn aangewezen?

Stelling 1: Indien een patiënt PSA bepaling wilt ondergaan moet de patiënt voldoende geïnformeerd zijn – GRADE 1A

Het panel ging akkoord met de stelling, maar stelde nog een nuancering voor. Ze wensten dat het begrip een ‘goed geïnformeerde patiënt’ werd toegelicht in de stelling. Ze besloten eenzelfde duiding als de richtlijn van USPSTF voor dit begrip te hanteren.

Dit brengt ons bij de aangepaste aanbeveling:

- **Een patiënt moet voldoende geïnformeerd zijn over de beperkte voordelen en gekende nadelen omtrent PSA screening vooraleer hij een PSA bepaling kan ondergaan.” – GRADE 1A**

Stelling 2: : Wij suggereren dat systematische bepaling van PSA-waarde in de huisartsensetting naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in de huisartsensetting niet kan worden aanbevolen. - GRADE 2C

Initieel was het panel verdeeld over deze stelling.
Ze ondersteunden allen wel dat er momenteel heel weinig evidentie is dat screening, zoals ze hier wordt aangeboden in een asymptomatische populatie, enige benefit biedt. De gekende epidemiologische data van de USPSTF die dit lijkt tegen te spreken werd aangehaald, maar werd onvoldoende bevonden. Het panel vondt dat de correlatie tussen deze data en het effect van screening heel beperkt is.
Verder werd er gediscussieerd over de emotionele component van screening. Vaak worden screeningsinterventies door de patiënt als een recht ervaren. Het niet bespreken of aanbieden van screening kan dan voor de patiënt aanvoelen als een ontnomen recht. Het panel kon aan de andere kant ook zeer goed begrijpen dat in licht van de achterliggende evidentie sommige patiënten geen screening wensen.
Er werd eveneens opnieuw verwezen naar de verwoording van USPSTF. Deze richtlijn stelt dat er geen argumenten zijn om bij mannen die geen vragen hebben rond screening om er actief over te beginnen. Het actief opbrengen als huisarts zou een pseudo systematische screening zijn. Hierdoor zullen er inderdaad bepaalde patiënten gemist worden. Maar hier is het belangrijk dat je de stelling inneemt dat het niet actief moet worden besproken. Alleen zo begaat de huisarts geen medische fout als hij het niet bespreekt en er later toch een prostaatcarcinoom wordt ontdekt. Verder werd de verwoording van de stelling nog aangepast om tot een correcte aanbeveling te komen waar het volledige panel unaniem in kon vinden.

Dit brengt ons bij 2 vernieuwde aanbevelingen:

- **Er is onvoldoende bewijs om systematische bepaling van PSA-waarde in de huisartsensetting naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen te ondersteunen. - GRADE 2B**
- **De huisarts hoeft niet actief prostaatkankerscreening te bespreken. De arts moet wel de patiënten die er zelf vragen over stellen informeren over de beperkte voordelen en gekende nadelen. – Expert opinion**

Stelling 3: Wij suggereren dat opportunistiche bepaling van PSA-waarde in de huisartsensetting naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in de huisartsensetting mogelijk is mits een goed geïnformeerde patiënt. - GRADE 2C

Alle panelleden waren akkoord met deze stelling.
Het panel benadrukte opnieuw het begrip van een goed geïnformeerde patiënt te nuanceren. Het panel beseft dat ‘een goed geïnformeerde patiënt’ in theorie een mooi begrip is maar in realiteit niet altijd evident is. Het panel verwijst graag naar de KCE beslishulp om de huisarts tijdens dit gesprek te begeleiden.

Dit breng ons bij een vernieuwde aanbeveling:

- **Opportunistiche bepaling van PSA-waarde als screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen, op vraag van de patiënt, in de huisartsensetting, is mogelijk mits de patiënt is geïnformeerd over de beperkte voordelen en gekende nadelen. - GRADE 2C**
- **Het panel verwijst graag naar de KCE beslishulp om de huisarts bij te staan in het SDM gesprek.**

5.1.4.2 Klinische vraag 2: Wat zijn de risicofactoren bij asymptomatische mannen die de beslissing tot PSA bepaling kunnen beïnvloeden in de huisartsensetting?

Stelling 1: Wij suggeren dat mannen > 45 jaar met een familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker een verhoogd risico op prostaatkanker hebben. Zwakke aanbeveling, matige evidentie (klasse 2B)

Alle panelleden stemden in met de stelling al waren er enkele opmerkingen.
Het panel was akkoord met de stelling maar benadrukte dat het achterliggende bewijs wel zeer laag blijft. Er moet dus voorzichtig met de consequenties van deze aanbeveling worden omgesprongen. De stelling mag zich niet vertalen tot een actieve screening van deze groep. De aanbeveling mag hoogstens gelden als een bewustmaking voor de patiënt dat familiale voorgeschiedenis het risico op prostaatkanker verhoogt. De keuze tot al dan niet screenen blijft een persoonlijke keuze van een goed geïnformeerde patiënt.
Eveneens wenste het panel dat het begrip familiale voorgeschiedenis verder wordt genuanceerd. Het panel was van mening dat bijvoorbeeld een grootvader waarbij op 80 jarige leeftijd prostaakanker werd vastgesteld niet geld als familiale voorgeschiedenis. Het panel kwam niet tot een gedetailleerde definitie van familiale voorgeschiedenis. Verder werd nog aangehaald dat de leeftijdsgrens van 45 jaar die in deze stelling werd gebruikt beter achterwege kon worden gelaten. De leeftijdsgrens, die uit de aanbeveling van de EAU werd overgenomen, wordt als zeer jong beschouwd door het panel. Er is immers geen onderzoek naar screening in deze leeftijdsgroep.

Dit breng ons bij een vernieuwde aanbeveling:

- **Familiale voorgeschiedenis verhoogt het risico op prostaatkanker. – GRADE 2B**
- **De patiënt dient enkel tijdens het SDM gesprek geïnformeerd te worden dat familiale voorgeschiedenis het risico op prostaatkanker verhoogt, de beslissing tot screening blijft een persoonlijke beslissing van een goed geïnformeerde patiënt. – Expert opinion**

Stelling 2: Wij suggereren dat mannen >45 jaar van Afrikaanse afkomst een verhoogd risico hebben op PC. Zwakke aanbeveling graad 2C

Het panel was niet akkoord met deze aanbeveling.
Enerzijds vonden ze het achterliggende bewijs te zwak. Anderzijds werd het begrip ‘Afrikaanse afkomst’ als te onnauwkeurig beschouwd. Verder werd opnieuw de cut-off leeftijd van 45 jaar bekritiseerd.

Er werd dus besloten **geen aanbeveling** te maken voor deze risicofactor.

Stelling 3: mannen die drager zijn van BRCA2 mutatie en > 40 jaar zijn hebben een verhoogd risico op prostaatkanker – GRADE 2B

Alle panelleden stemden akkoord.
Sterker nog vonden de panelleden het risico op prostaatkanker in deze groep voldoende verhoogd om als arts in deze groep wel pro-actief prostaatkankerscreening aan te kaarten.

Er werd besloten tot de volgende aanbeveling:

- **Mannen die drager zijn van een BRCA2 mutatie, hebben een aanzienlijk verhoogd riscio op prostaatkanker – GRADE 2B**

- **Het panel vondt het risico voldoende verhoogd om bij deze groep mannen wel proactief als huisarts het gesprek over prostaatkankerscreening aan te gaan. – Expert opinion**

5.1.4.3 Klinische vraag 4: Wanneer is de herbepaling van PSA-waarden nuttig in follow-up na eerste PSA-bepaling in huisartsensetting?

Stelling 1: Wij suggereren dat patiënten met een verhoogd risico op prostaatkanker maximaal om de 2 jaar screening met PSA bepaling kunnen ondergaan. Patiënten met een verhoogd risico betreft: mannen met een familiale voorgeschiedenis, Patiënten met baseline PSA > 1 ng/ml tussen 40 en 60 jaar en Patiënten met baseline PSA >2 ng/ml vanaf 60 jaar. -GRADE 2B

Het panel was akkoord met de stelling al stelden ze een andere verwoording voor die beter strookt met het achterliggend bewijs.

Dit brengt ons bij de gewijzigde aanbeveling:

- **Er is geen evidentie om opportunistische PSA screening, bij een goed geïnformeerde patiënt, binnen de 2 jaar te herhalen**. **- GRADE 2B**

Stelling 2: Wij suggereren dat patiënten zonder verhoogd risico op prostaatkanker prostaatkanker screening met PSA bepaling kunnen uitstellen tot 8 jaar na initiële screening GRADE 2 B

Het panel was akkoord met de stelling. Er volgde nog een discussie over het interval van 8 jaar. Dit tijdsinterval, dat werd overgenomen uit de aanbeveling van de EAU, is op zich een subjectief gekozen interval. Er zijn studies die tot 15 jaar gaan tussen PSA bepalingen. Het panel was van mening dat het het tijdsinterval van 8 jaar kon behouden blijven. Het voordeel van dit tijdsinterval is dat dit al een praktische houvast biedt voor de huisarts die tot op heden nog niet bestaat in Belgische richtlijnen en dat het in lijn is met de Europese richtlijn.

De aanbeveling werd gewijzigd naar:

- **Er is geen evidentie om bij mannen zonder een verhoogd risico op prostaatkanker PSA screening te herhalen binnen de 8 jaar – GRADE 2B**
- **Patiënten zonder een verhoogd risico op prostaatkanker zijn:**
  - **Geen familiale voorgeschiedenis op prostaatkanker**
  - **Mannen tussen 40 en 60 jaar met een baseline PSA < 1 ng/ml**
  - **Mannen vanaf 60 jaar met een baseline PSA < 2 ng/ml**

6. Discussie

Het adapteren van een Duodecim richtlijn is een rigoreus proces.
Het voordeel van een Duodecimadaptatie voor 2 onervaren onderzoekers is dat het wordt ondersteund met een nauwgezette handleiding en een gemotiveerd team vanuit de universiteit om dit te begeleiden. Desalniettemin kan het voor een beginneling een tijdsrovend en moeizaam proces zijn. We zijn ons ervan bewust dat het gebrek aan ervaring van de auteurs een effect kan hebben op de kwaliteit van de richtlijn. Echter zijn we ervan overtuigd dat door de goede ondersteuning vanuit de universiteit KU Leuven en het ongezoute advies van het expertenpanel er uiteindelijk een kwaliteitsvolle richtlijn is tot stand gekomen.

Een tweede sterkte van dit werk is dat de eerste fase, de screeningsfase, door 2 onafhankelijke onderzoekers werd uitgevoerd. Zo zijn we er zeker van dat er een grondige en onbevooroordeelde literatuurstudie aan de basis ligt.
De eerste, en in onze mening de belangrijkste, klinische vraag "*is prostaatkankerscreening bij mannen door middel van PSA-bepaling in de eerste lijn aangewezen*" werd eveneens door beide auteurs uitgewerkt zodat hier ook extra controle was.

Beide richtlijnen die werden geïncludeerd BMJ en EAU basseerden zich grotendeels op hetzelfde onderzoek, toch poneerden ze tegengestelde aanbevelingen. BMJ stelde een aanbeveling tegen PSA bepaling in kader van screening naar prostaatkanker terwijl EAU dit wel aanrade. Na doornemen van het achterliggend bewijs bevonden we de BMJ richtlijn meer kwaliteitsvol dan die van EAU. Hierdoor ondersteunen wij, en het expertenpanel, de aanbeveling van BMJ. Hun aanbeveling werd nog wel geadapteerd voor de Belgische context door het expertenpanel.

Een belangrijke kanttekening bij deze richtlijn is dat er geen rekening werd gehouden met de impact van mpMRI op prostaatkankerscreening. De oorspronkelijke studies die werden geïncludeerd door zowel BMJ als EAU maken geen gebruik van mpMRI in hun screeningsprotocol. Het is mogelijk dat mpMRI de specificiteit van screening verhoogt.[23] Om daadwerkelijk het effect van mpMRI op prostaatkankerscreening te kunnen weten, moeten we nog de resultaten van lopende studies afwachten.[24] Resultaten hiervan kunnen een invoeld hebben op de aanbevelingen in de toekomst.

Een andere opmerking die we moeten maken is dat we voor klinische vraag 2 en 4 enkel steunen op de richtlijn van EAU. Een bijkomende literatuurstudie leverde nog een verscheidenheid aan literatuur op. Jammer genoeg bleef zo goed als alle literatuur in kader van risicofactoren van eerder lage kwaliteit.

Idealiter werd de risicofactor familiale voorgeschiedenis meer nauwkeurig gedefinieerd in deze aanbeveling. Echter bleek het niet evident dit te definieren en deze definitie te staven met achterliggend onderzoek. De richtlijn van EAU geeft zelf geen meer nauwkeurige definitie van familiale voorgeschiedenis. Analyses van de ERSPC en PLCO studies omschrijven familiale voorgeschiedenis als minimaal 1 familielid in de eerste graad dat op eender welke leeftijd met prostaatkanker werd gediagnosticeerd.

7. Conslusie

In dit onderzoek werd de Duodecim richtlijn “PSA-bepaling in kader van screening naar prostaatkanker” geadapteerd aan de Belgische context. Dit verliep volgens een strakke vooropgelegde procedure. Deze procedure werd uitgebreid beschreven in de sectie methodologie.
De internationale richtlijnen rond prostaatkankerscreening van BMJ en EAU werden na een systematiche literatuurzoektocht geselecteerd als basis voor de nieuwe aanbevelingen. Beide richtlijnen werden onderworpen aan een rigoreus proces om na te gaan of ze voldoende kwalitatief en up-to-date waren. Het bewijs aangehaald in deze richtlijnen en bijkomende studies die werden geïncludeerd na een bijkomende literatuurstudie werden voorgelegd aan een panel bestaande uit experten en eindgebruikers. Dit panel keurden de geadapteerde aanbevelingen. Een overzicht van de finale aanbevelingen kan hieronder worden teruggevonden.

Een patiënt moet voldoende geïnformeerd zijn over de beperkte voordelen en gekende nadelen omtrent PSA screening vooraleer hij een PSA bepaling kan ondergaan – GRADE 1A - **Sterkte van aanbeveling: 1** • sterke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht: A** • Hoog niveau van bewijskracht
Er is onvoldoende bewijs om systematische bepaling van PSA-waarde in de huisartsensetting naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in de huisartsensetting te ondersteunen. - GRADE 2B - **Sterkte van aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht: B** • Matig niveau van bewijskracht
De huisarts hoeft niet actief prostaatkankerscreening te bespreken. De arts moet wel de patiënten die er zelf vragen over stellen informeren over de beperkte voordelen en gekende nadelen. - **Expert opinion**
Opportunistiche bepaling van PSA-waarde als screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen, op vraag van de patiënt, in de huisartsensetting, is mogelijk mits de patiënt is geïnformeerd over de beperkte voordelen en gekende nadelen. - GRADE 2C - **Sterkte van de aanbeveling: 2** • Zwakke aanbeveling - **Niveau van bewijskracht C** • Laag niveau van bewijskracht
Het panel verwijst graag naar de KCE beslishulp om de huisarts bij te staan in het SDM gesprek.

Familiale voorgeschiedenis verhoogt het risico op prostaatkanker. – GRADE 2B

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
    - Zwakke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht: B**
    - Matig niveau van bewijskracht

De patiënt dient enkel tijdens het SDM gesprek geïnformeerd te worden dat familiale voorgeschiedenis het risico op prostaatkanker verhoogt, de beslissing tot screening blijft een persoonlijke beslissing van een goed geïnformeerde patiënt.

- **Expert opinion**

Mannen die drager zijn van een BRCA2 mutatie, hebben een aanzienlijk verhoogd riscio op prostaatkanker – GRADE 2B

- **Sterkte van de aanbeveling: 2**
    - Zwakke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht B**
    - Matig niveau van bewijskracht

Het panel vondt het risico voldoende verhoogd bij mannen die drager zijn van de BRCA2 mutatie om wel proactief als huisarts het gesprek over prostaatkankerscreening aan te gaan.

- **Expert opinion**

Er is geen evidentie om opportunistische PSA screening, bij een goed geïnformeerde patiënt, binnen de 2 jaar te herhalen - GRADE 2B

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
    - Zwakke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht: B**
    - Matig niveau van bewijskracht

Er is geen evidentie om bij mannen zonder een verhoogd risico op prostaatkanker opportunistische PSA screening te herhalen binnen de 8 jaar
Patiënten zonder een verhoogd risico op prostaatkanker zijn:

Mannen zonder familiale voorgeschiedenis op prostaatkanker
Mannen tussen 40 en 60 jaar met een baseline PSA < 1 ng/ml
Mannen vanaf 60 jaar met een baseline PSA < 2 ng/ml
– GRADE 2B

- **Sterkte van aanbeveling: 2**
    - Zwakke aanbeveling
- **Niveau van bewijskracht: B**
    - Matig niveau van bewijskracht

8. Planning voor update

Update dient te gebeuren bij nieuw bewijsmateriaal, dewelke mogelijks een impact kan hebben op de geformuleerde aanbeveling. Wij stellen een update voor in 2027, 5 jaar na afronden van deze richtlijn.

9. Belangenvermening

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

(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 prostaatkanker 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 prostaatkanker 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.

10.Bronvermelding

1. Guidelines on prostate cancer. *Eur. Assoc. Urol.* (2019).
2. Tikkinen, K. A. O. *et al.* Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A clinical practice guideline. *BMJ* **362**, (2018).
3. Belgian Cancer Registry — Cijfers over kanker. Available at: https://kankerregister.org/Cijfers_over_kanker. (Accessed: 20th April 2022)
4. Resultaten — Intego. Available at: https://intego.be/nl/Resultaten. (Accessed: 21st April 2022)
5. KCE. Informatie over de opsporing van prostaatkanker met PSA op basis van de Belgische gegevens. (2014).
6. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Screening for prostate cancer (Review). (2013). doi:10.1002/14651858.CD004720.pub3
7. Sikaris, K. Prostate specific antigen. *Aust. Prescr.* **34**, 186–188 (2011).
8. Laguna, M. P. & Alivizatos, G. Prostate specific antigen and benign prostatic hyperplasia. *Curr. Opin. Urol.* **10**, 3–8 (2000).
9. 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).
10. 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).
11. Andriole, G. L. *et al.* Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1310–1319 (2009).
12. 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).
13. 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).
14. 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).
15. 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).
16. Sandblom, G., Varenhorst, E., Rosell, J., Löfman, O. & Carlsson, P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. doi:10.1136/bmj.d1539
17. 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).
18. Tikkinen, K. A. O. *et al.* R A P I D R E C O M M E N DAT I O N S Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test : a clinical practice guideline. (2018).
19. Ilic, D. *et al.* Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* **362**, 1–12 (2018).
20. 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).
21. 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).

22. 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).
23. 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).
24. 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).
25. Albright, F. *et al.* Prostate Cancer Risk Prediction Based on Complete Prostate Cancer Family History. **398**, 390–398 (2015).
26. Kicin´skikicin´kicin´ski, M., Vangronsveld, J. & Nawrot, T. S. An Epidemiological Reappraisal of the Familial Aggregation of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* **6**, 27130 (2011).
27. Randazzo, M. *et al.* A Positive Family History as risk factor for Prostate Cancer in a Population-based Study with organized PSA-Screening: Results of the Swiss ERSPC (Aarau). *BJU Int.* **117**, 576 (2016).
28. Saarimäki, L. *et al.* Family history in the finnish prostate cancer screening trial. *Int. J. Cancer* **136**, 2172–2177 (2015).
29. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. doi:10.1007/s00345-011-0801-1
30. Geun Choi, H. *et al.* The association between family history of prostate cancer and development of prostate cancer among Korean population A prospective cohort study using KoGES data. (2021). doi:10.1097/MD.0000000000024757
31. Muller, R. L. *et al.* Association between family history of prostate cancer and positive biopsies in a Brazilian screening program. *World J. Urol.* **31**, 1273–1278 (2013).
32. Ii, J.-A. T. *et al.* Prostate cancer risk in men with prostate and breast cancer family history: results from the REDUCE study (R1). doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02504.x
33. Albright, F. S., Stephenson, R. A., Agarwal, N. & Cannon-Albright, L. A. Relative Risks for Lethal Prostate Cancer Based on Complete Family History of Prostate Cancer Death. *Prostate* **77**, 41–48 (2017).
34. Kamangar, F. Patterns of Cancer Incidence , Mortality , and Prevalence Across Five Continents : Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. **24**, (2016).
35. Sanchez-ortiz, R. F. *et al.* African-American Men With Nonpalpable Prostate White Men. (2006). doi:10.1002/cncr.21954
36. Chornokur, G., Dalton, K., Borysova, M. E. & Kumar, N. B. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate* **71**, 985–997 (2011).
37. Karami, S., Young, H. A. & Henson, D. E. Earlier age at diagnosis : Another dimension in cancer disparity ? **31**, 29–34 (2007).
38. Evans, S., Metcalfe, C., Ibrahim, F., Persad, R. & Ben-Shlomo, Y. Investigating Black-White differences in prostate cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer* **123**, 430–435 (2008).
39. Mahal, B. A. *et al.* Racial disparities in prostate cancer outcome among prostate-specific antigen screening eligible populations in the United States. *Ann. Oncol.* **28**, 1098–1104 (2017).
40. Giovannucci, E., Liu, Y., Platz, E. A., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. doi:10.1002/ijc.22788

41. Bancroft, E. K. *et al.* Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers : Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. **66**, 489–499 (2014).
42. Page, E. C. *et al.* Interim Results from the IMPACT Study : Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. **76**, 0–11 (2019).
43. Nyberg, T. *et al.* Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur. Urol.* **77**, 24 (2020).
44. M, O. *et al.* The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate* **79**, 880–895 (2019).
45. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. doi:10.1136/bmj.f2023
46. Carlsson, S. *et al.* Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: Population based cohort study. *BMJ (Online)* **348**, (2014).
47. Gelfond, J. *et al.* Intermediate-term risk of prostate cancer is directly related to baseline prostate specific antigen: Implications for reducing the burden of prostate specific antigen screening. *J. Urol.* **194**, 46–51 (2015).
48. MJ, R., DW, R. & FH, S. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* **65**, 343–346 (2005).
49. Hugosson, J. *et al.* Impact of PSA threshold and screening interval in prostate cancer screening outcomes – Comparing the Swedish and Finnish ERSPC centres. *Eur Urol Focus* **5**, 186–191 (2020).
50. Van Leeuwen, P. J. *et al.* Towards an optimal interval for prostate cancer screening. *Eur. Urol.* **61**, 171–176 (2012).
51. Randazzo, M. *et al.* A 'pSA pyramid' for men with initial prostate-specific antigen ≤3 ng/ml: A plea for individualized prostate cancer screening. *Eur. Urol.* **68**, 591–597 (2015).
52. Bul, M., Van Leeuwen, P. J., Zhu, X., Schröder, F. H. & Roobol, M. J. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. *Eur. Urol.* **59**, 498–505 (2011).
53. Knutson, J. S. 基因的改变NIH Public Access. *Bone* **23**, 1–7 (2014).
54. Al-Monajjed, R., Arsov, · C & Albers, · P. (No Title). doi:10.1007/s00120-021-01505-9

11. Appendix

11.1 appendix 1: Duodecim richtlijn

PSA for screening of prostate cancer

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:

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 (95% CI)	Assumed risk - No 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-T2, N0, M0)	RR 1.79 (1.19 to 2.7)	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

11.2 appendix 2: AGREE II

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		

11.4 Appendix 4: Overzicht literatuurstudie klinische vraag 1

STAP 1: Cochrane literatuurzoektocht

- Uitgevoerd op 02/03/2021
- Gebruikte '*key words*': Prostate-specific-antigen OR prostate cancer screening OR PSA
- => 34 hits
- Inclusiecriteria volgens vooropgestelde PIPOH
- => 1 relevante systematic review werd geïncludeerd

STAP 2: MEDLINE (PUBMED) literatuurzoektocht

- Uitgevoerd op 02/03/2021
- Gebruikte zoektermen: ("Prostate-Specific Antigen"[Mesh]) AND "Early Detection of Cancer"[Mesh]
  + filter jaar: vanaf 2012
  + filter article type: Randomized controlled trial
- => 81 hits
- Inclusiecriteria volgens vooropgestelde PIPOH
- => 26 geïncludeerde artikels
- => allen waren gebaseerd op 3 onderliggende RCT's (en 2 RCT's waarvan enkel het design was gepubliceerd, resultaten hiervan moeten nog volgen)

11.5 Appendix 5: Overzicht literatuurstudie klinische vraag 2

11.5.1 Literatuurstudie familiale voorgeschiedenis

STAP 1: Cochrane literatuurzoektocht

- Uitgevoerd op 17/03/2021
- Gebruikte '*key words*': family history AND prostate cancer
- => 132 hits
- Inclusiecriteria volgens vooropgestelde PIPOH
- => 5 geïncludeerde artikels

STAP 2: MEDLINE (PUBMED)

- Uitgevoerd op 20/03/2021
- Gebruikte zoektermen: "Medical History Taking"[Mesh]) AND "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR "Prostate cancer, familial" [Supplementary Concept]
- => 148 hits
- Inclusiecriteria volgens vooropgestelde PIPOH
- => inclusie 16 artikels

11.5.2 Literatuurstudie Afrikaanse oorsprong

STAP 1: Cochrane literatuurzoektocht

- Uitgevoerd op 06/04/2021
- Gebruikte '*key words*': African AND prostate cancer
- => 15 hits
- Inclusiecriteria volgens vooropgestelde PIPOH

- => 0 artikels geïncludeerd

STAP 2: MEDLINE (PUBMED)
- Uitgevoerd op 22/03/2021
- Gebruikte zoektermen: "African Continental Ancestry Group"[Mesh]) OR "African Americans"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Prostatic Neoplasms"[Mesh]
- Gebruikte filter: publicatie datum 2021 - 2000
- => 185 hits
- Inclusiecriteria volgens vooropgestelde PIPOH
- => 9 artikels geïncludeerd

11.5.3 Literatuurstudie BRCA2

STAP 1: Cochrane literatuurzoektocht
- Uitgevoerd op 06/04/2021
- Gebruikte '*key words*': BRCA2 AND prostate cancer
- Filter Cochrane review
- => 0 hits

STAP 2: MEDLINE (PUBMED)
- Uitgevoerd op 06/04/2021
- Gebruikte zoektermen: "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) AND "Genes, BRCA2"[Mesh]
- => 106
- Inclusiecriteria volgens vooropgestelde PIPOH
- => 10 artikels geïncludeerd

11.6 Appendix 6: Overzicht literatuurstudie klinische vraag 4

STAP 1: Cochrane literatuurzoektocht
- Uitgevoerd op 08/05/2021
- Gebruikte '*key words*': prostate-specific antigen AND interval
- Filter Cochrane review
- => 15 hits
- Inclusiecriteria volgens vooropgestelde PIPOH
- => 0 artikels geïncludeerd

STAP 2: MEDLINE (PUBMED)
- Uitgevoerd op 08/05/2021
- Gebruikte zoektermen: vrije tekst " PSA screening interval"
- => 124
- Inclusiecriteria volgens vooropgestelde PIPOH
- => 9 artikels geïncludeerd

11.6 Appendix 7: Reflectieverslag

Afgelopen 3 jaar werkte ik samen met Lore Gevers aan onze ma-na-ma thesis "Screeningsinterventies naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen in de huisartsenpraktijk - *Adaptatie van Duodecim-richtlijn aan Belgische context".* We deden dit onder begeleiding van onze promotor prof. dr. Nicolas Delvaux en co-promoter prof. Dr. Wouter Everaerts.

Bij het kiezen van een onderwerp voor onze thesis viel ons oog onmiddellijk op het project " adaptatie van DUODECIM richtlijnen naar de Belgische context".
We wilden ons graag voor dit project engageren omdat we ervan overtuigd zijn dat Duodecim richtlijnen actief bijdragen aan de dagelijkse praktijkvoering van de huisarts. Duodecim richtlijnen zijn voor elke huisarts beschikbaar op EBMpracticenet. Ze zijn ook makkelijk te bereiken via de evidencelinker die in de softwarepakketen van de huisarts is geïntegreerd.

Het onderwerp van de richtlijn, screeningsinterventies naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen, is ook volledig geboren uit onze eigen interesse.
We hebben de organisatoren van het project misschien enigszins verrast met het voorstellen van een eigen onderwerp, maar wij zijn enorm blij dat we deze uitdaging zijn mogen aangaan onder hun begeleiding.

Screening naar prostaatkanker bij asymptomatische mannen is een onderwerp dat ons nauw aan het hart ligt. We merkten bij onszelf, en bij onze collega HAIO's, veel verwarring rond screeningsinterventies bij prostaatkanker. Na wat opzoekwerk stelden we ook vast dat de beschikbare richtlijnen voor de Belgische context niet meer up-to-date zijn of onvoldoende antwoorden gaven op onze vragen. Prostaatkankerscreening was de laatste jaren ook een hot-topic. Af en toe zagen we als jonge artsen tegenstrijdige standpunten in de media verschijnen die de verwarring alleen maar groter maakte.

De samenwerking tussen mij en Lore verliep zeer vlot. We waren al hechte vriendinnen voordat we aan dit werk begonnen. Ik was in het begin wat zenuwachtig dat samenwerken een negatieve impact zou hebben op onze vriendschap. Gelukkig kan ik vandaag zeggen dat dit zeker niet het geval was. We vulden elkaar goed aan als team. Als Lore ons vooruitduwde met haar energie, dan bracht ik rust. Als ik structuur voorzag, gaf Lore nieuwe ideeën. Ik kan in alle eerlijkheid zeggen dat Lore haar bijdrage mijn werk naar een hoger niveau heeft getild. Ik kan alleen maar hopen dat zij met hetzelfde gevoel terugkijkt op onze samenwerking. Maar door onze open en eerlijke communicatie lijkt dit mij wel het geval.

In werkelijkheid was het stuk dat Lore en ik samen schreven eerder beperkt.
We werkten rond hetzelfde onderwerp maar we hadden onze eigen verantwoordelijkheden. We doorliepen samen de eerste fase, de screeningsfase. Hierbij formuleerden we samen de relevante klinische vragen die we wilden beantwoord zien. We zochten samen naar richtlijnen waar we onze aanbeveling op wilden baseren en we beoordeelden deze richtlijnen. We besloten samen de eerste klinische vraag uit te werken. Het leek ons belangrijk dat de eerste vraag "is PSA screening in de eerste lijn aangewezen" zeer grondig en correct was uitgewerkt, aangezien het succes van onze thesis hierop steunde. Het leek ons dan ook het eerlijkste en veiligste om samen de verantwoordelijkheid hierin te delen.

Maar hierna liepen onze wegen uit elkaar. We hadden elks nog 2 klinische vragen waarvoor we zelf verantwoordelijk waren. We werkten dan niet meer echt samen maar bleven elkaar ondersteunen met advies en tips.

Ik moet toegeven dat het werk niet altijd gemakkelijk is geweest. Er zijn veel momenten geweest waar we volledig vastzaten en het even niet meer zagen zitten. Beide hadden we weinig ervaring met onderzoek en de vele aspecten die erbij kwamen kijken. Gelukkige werden we zeer goed begeleid vanuit de faculteit geneeskunde. We kregen meerdere lessen over het project waar we aan meewerkten en wat er juist van ons verwacht werd. Door het Duodecim project zelf werd ook een zeer goed kader gegeven. We kregen een zeer uitgebreide handleiding en realistische deadlines die ons op schema hielden. Maar de belangrijkste ondersteuning die we kregen was onze promoter prof. Dr. Nicolas Delvaux. Hij heeft ons werkelijk uitstekend begeleid. Bij hem konden we terecht met al onze vragen. Hij gaf gerichte antwoorden en duidelijke feedback die zeer nuttig was. Zonder hem waren we nooit tot dit resultaat gekomen waar we zelf ook best trots op zijn.

Ik ben er persoonlijk van overtuigd dat een vernieuwing van de DUODECIM richtlijn in kader van prostaatkanker screening een positief effect kan hebben op de dagelijkse praktijk van elke huisarts. Momenteel bevat onze richtlijn de meest recente literatuurstudie. Onze richtlijn geeft ook antwoord op klinische vragen die in andere documenten zoals de oude DUODECIM richtlijn of de richtlijn van het federaal kenniscentrum (KCE) niet aan bod komen. Zo denk ik bijvoorbeeld aan de klinische vragen rond risicofactoren of het ideale screeningsinterval tussen PSA bepalingen. Dit zijn naar onze mening reële vragen waar de huisarts mee zit. Een antwoord op al deze klinische vragen in één recente richtlijn lijkt mij dus absoluut een aanwinst in de huisartsenpraktijk.

Catho Verbiest
Ma-na-ma huisartsgeneeskunde, 3de fase.