

## **SAMENVATTING**

# **NATIONALE PRAKTIJKRICHTLIJN VOOR DE BEHANDELING VAN GELOKALISEERDE PROSTAATKANKER – DEEL 2**





## Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) is een parastatale, opgericht op 24 december 2002 onder de bevoegdheid van de minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. KCE is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering

### Raad van Bestuur

	<i>Effectieve leden</i>	<i>Plaatsvervangers</i>
Voorzitter	Pierre Gillet	
CEO - Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (vice-president)	Jo De Cock	Benoît Collin
Voorzitter van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu (vice-president)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Voorzitter van de Federale Overheidsdienst Sociale Zekerheid (vice-president)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur-generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Vertegenwoordigers van de minister van Volksgezondheid	Bernard Lange Bernard Vercruysse	Brieuc Van Damme Annick Poncé
Vertegenwoordigers van de minister van Sociale Zaken	Lambert Stamatakis Ri De Ridder	Claudio Colantoni Koen Vandewoude
Vertegenwoordigers van de Ministerraad	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
Intermutualistisch Agentschap	Daniel Devos Michiel Callens Patrick Verertbruggen Xavier Brenez	Wilfried Den Tandt Frank De Smet Yolande Husden Geert Messiaen
Representatieve beroepsorganisaties van artsen	Marc Moens Jean-Pierre Baeyens	Roland Lemye Rita Cuypers
Representatieve beroepsorganisaties van verpleegkundigen	Michel Foulon Myriam Hubinon	Ludo Meyers Olivier Thonon
Verenigingen van ziekenhuizen	Johan Pauwels Jean-Claude Praet	Katrien Kesteloot Pierre Smiets
Sociale partners	Rita Thys Paul Palsterman	Catherine Rutten Celien Van Moerkerke
Kamer van Volksvertegenwoordigers	Lieve Wierinck	



## Controle

Regeringscommissaris

Steven Sterckx

## Directie

Algemeen directeur  
Adjunct Algemeen directeur  
Programmadirecteur

Raf Mertens  
Christian Leonard  
Kristel De Gauquier  
Dominique Paulus

## Contact

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)  
Doorbuilding (10<sup>e</sup> verdieping)  
Kruidtuinlaan 55  
B-1000 Brussel  
België

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>



## SYNTHESE

# NATIONALE PRAKTIJKRICHTLIJN VOOR DE BEHANDELING VAN GELOKALISEERDE PROSTAATKANKER – DEEL 2

BERTRAND TOMBAL, ANJA DESOMER, PASCALE JONCKHEER, GENEVIÈVE VEEREMAN, CHRISTIAAN D'HONT, ROLAND VAN VELTHOVEN, AXEL FEYAERTS, DIRK SCHRIJVERS, THIERRY GIL, LAURETTE RENARD, GERT DE MEERLEER, SANDRINE RORIVE, BRAM SPINNEWIJN, ALAIN SERVAES, NANCY VAN DAMME, HANS VAN BRABANDT



## COLOFON

Titel:	Nationale praktijkrichtlijn voor de behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker – deel 2 - Samenvatting
Auteurs:	Bertrand Tombal (Cliniques Universitaires Saint-Luc), Anja Desomer (KCE), Pascale Jonckheer (KCE), Geneviève Veereman (KCE), Christiaan D’Hont (ZNA), Roland Van Velthoven (BAU-SBU), Axel Feyaerts (BAU-SBU; Cliniques Universitaires Saint-Luc), Dirk Schrijvers (BSMO; ZNA), Thierry Gil (BSMO; Institut Jules Bordet), Laurette Renard (ABRO, Cliniques Universitaires Saint-Luc), Gert De Meerleer (BVRO; UZ Gent), Sandrine Rorive (Hôpital Erasme), Bram Spinnewijn (Domus Medica), Alain Servaes (patiëntenvertegenwoordiger), Nancy Van Damme (Kankerregister), Hans Van Brabandt (KCE)
Projectcoördinator:	Marijke Eyssen (KCE)
Reviewers:	Kirsten Holdt Henningsen (KCE), Jo Robays (KCE)
Externe experts:	Steven Joniau (UZ Leuven), Sara Junius (BVRO; AZ Groeninge Kortrijk), Denis Schallier (BSMO; UZ Brussel) Daarnaast namen ook 2 patiënten deel aan de richtlijnwerkgroep. Hun namen worden omwille van privacy redenen niet vermeld in deze colofon.
Stakeholders:	Filip Ameye (Maria Middelaers Gent), Herlinde Dumez (UZ Leuven), Karin Haustermans (UZ Leuven), Nicolaas Lumen (UZ Gent), Ward Rommel (Vlaamse Liga tegen Kanker), Johan Govaerts (St Maarten ziekenhuis Mechelen), Bruno Mortelmans (Imelda ziekenhuis Bonheiden) Daarnaast namen ook 3 patiënten deel aan de stakeholderwerkgroep. Hun namen worden omwille van privacy redenen niet vermeld in deze colofon.
Externe beoordelaars:	Nicolas Mottet (CHU St Etienne, France), Guy Soete (VUB)
CEBAM validatoren:	Patrik Vankrunkelsven (voorzitter), Geert Goderis (huisarts ACHG), Trudy Bekkering (methodologisch expert), Alex Breugelmans (uroloog, H-H Leuven, gebruiker-validator)
Acknowledgements:	Leen Verleye (KCE), Joan Vlayen (KCE) De richtlijnwerkgroep (Guideline Development Group – GDG) houdt eraan het Britse National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C) en het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) te bedanken. De wetenschappelijke onderbouwing van het merendeel van de aanbevelingen in deze richtlijn is overgenomen uit hun brondocumenten.
Andere gemelde belangen:	Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Axel Feyaerts Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker (‘principal investigator’) of onderzoeker: Bertrand Tombal (Voorzitter EORTC 60 Group), Dirk Schrijvers (studie Abiraterone acetaat en cabazitaxel), Gert De Meerleer (SBRT voor oligometastaten prostaat CA), Sandrine Rorive (studie biomarkers prostaatkanker), Nicolaas Lumen (PI Lomp trial) Consultancy of tewerkstelling voor een bedrijf, vereniging of organisatie die financieel kan winnen of verliezen



door de resultaten van dit rapport: Dirk Schrijvers (advisor Janssens Pharmaceuticals en Sanofi), Alain Servaes (Euromut)

Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Gert De Meerleer (Oncoforum), Nicolaas Lumen (Astra Zeneca, Ipsen, Amgen, Janssen)

Layout:

Ine Verhulst

**Disclaimer:**

**De externe deskundigen werden geraadpleegd over een (voorlopige) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**

**Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. De validatoren zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**

**Tot slot werd dit rapport goedgekeurd by common assent door de Raad van Bestuur.**

**Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden. De aanbevelingen aan de overheid vallen ook onder de volledige verantwoordelijkheid van het KCE.**

Publicatiedatum:

3 juli 2014

Domein:

Good Clinical Practice (GCP)

MeSH:

Prostatic Neoplasms; Prostatectomy; Radiotherapy

NLM-classificatie

WJ762

Taal:

Nederlands

Formaat:

Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot:

D/2014/10.273/50

Copyright:

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de licentie Creative Commons "by/nc/nd"

<http://kce.fgov.be/content/about-copyrights-for-kce-reports>.



Hoe verwijzen naar dit document?

Tombal B, Desomer A, Jonckheer P, Veereman G, D'Hont C, Van Velthoven R, Feyaerts A, Schrijvers D, Gil T, Renard L, De Meerleer G, Rorive S, Spinnewijn B, Servaes A, Van Damme N, Van Brabandt H. Nationale praktijkrichtlijn voor de behandeling van gelokaliseerde prostaatanker – deel 2 – Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 226As. D/2014/10.273/50.

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







## ■ VOORWOORD

Samen met borstkanker is prostaatkanker één van de onderwerpen die al het meeste aandacht kreeg in onze studies. Terecht, want het is de meest frequente kanker bij de man. En ook al gaat het vaak om een weinig agressieve tumor, toch zijn er varianten die al onze aandacht verdienen. We produceerden reeds een richtlijn over de conservatieve aanpak van gelocaliseerde prostaatkanker. Voor u ligt nu het tweede deel, waarin het gaat over de actieve behandeling ervan. Het KCE is uiteraard niet de enige onderzoeksinstelling die zich over dit onderwerp buigt, en vooraleer het wiel opnieuw uit te vinden zijn we op zoek gegaan naar bestaande richtlijnen van goede kwaliteit. Niet toevallig kwamen we uit bij een recente richtlijn van het Britse National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE heeft niet alleen een indrukwekkende productiecapaciteit, maar kan ook gerekend worden tot de meest hoogstaande instellingen in het domein van de richtlijnproductie.

Maar zelfs al geldt het grootste deel van de bevindingen van NICE ook voor de patiënten in ons land, toch is het zaak om zorgvuldig te waken over de toepasbaarheid en aanvaardbaarheid van hun aanbevelingen in de Belgische context. Zoals steeds bij het produceren van een richtlijn, kon het KCE ook in dit project een beroep doen op een groep uitgelezen experts van het terrein om precies deze contextuele aspecten te bewaken. Wij danken hen voor hun gedreven en uiterst waardevolle inbreng.

Onze richtlijnen zijn in de eerste plaats bedoeld voor de medici die instaan voor de zorg voor deze patiënten. Toch stellen we vast dat in toenemende mate ook patiënten zelf dit soort bronnen consulteren, en hiermee met hun arts in gesprek gaan. Zoals uit verschillende van onze recente rapporten blijkt, is dit bijzonder relevant voor de opsporing van prostaatkanker, en voor de aanpak van gelocaliseerde kankers, maar dit sluit helemaal niet uit dat ook bij meer gevorderde tumoren de voorkeuren van de patiënt in rekening worden gebracht. Goede gezondheidszorg wordt hoe langer hoe meer een verhaal waar gewetensvolle zorgverleners, mondige patiënten en zorgvuldig onderzoek met elkaar in interactie gaan. Hierbij ons stukje bijdrage in dit verhaal.

Christian LÉONARD  
Adjunct Algemeen directeur

Raf Mertens  
Algemeen directeur



## ■ SAMENVATTING

### 1. INLEIDING

De onderhavige tekst is een samenvatting van deel 2 van de Belgische nationale richtlijn voor de behandeling van gelocaliseerde prostaat­kanker. Deze is opgesteld door experts afgevaardigd door het College voor Oncologie, in samenwerking met het Belgisch Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Het heeft betrekking op de actieve behandelingsopties bij gelocaliseerde prostaat­kanker. In deel 1 werd de rol van “waakzaam afwachten” en “active surveillance” belicht.<sup>1</sup> In een afzonderlijk rapport voerde het KCE een kwalitatief onderzoek uit naar factoren die een invloed uitoefenen op de aanvaarding van active surveillance door een patiënt en de bereidheid van een arts om active surveillance te bieden.<sup>2</sup>

### 2. DOELSTELLINGEN EN SCOPE VAN DEZE RICHTLIJN

Deze richtlijn heeft betrekking op de actieve behandelingsopties bij gelocaliseerde prostaat­kanker. Aspecten die verband houden met de diagnose, follow-up, of de behandeling van recidief na radicale behandeling worden niet besproken. Er werden geen formele kosten-baten-analyses uitgevoerd.

#### 2.1. Definities

- Het begrip gelocaliseerde prostaat­kanker verwijst naar het klinische beeld waarin de kanker zich beperkt tot de prostaat­klier, zonder dat er invasie is van de lymfeklieren of zonder dat er metastasen zijn (T1-T2 N0 M0). Sommige auteurs beschouwen tumoren die doorheen het prostaat­kapsel gedrongen zijn (T3a) nog als gelocaliseerd, terwijl andere deze als een lokaal-gevorderde kanker bestempelen. In de onderhavige richtlijn gaat het om T1-T2 tumoren.
- Prostaat­specifiek antigeen (PSA) is een glycoproteïne dat wordt aangemaakt door de cellen van de prostaat­klier. De PSA bloedspiegel wordt gebruikt als een tumormarker bij mannen van wie wordt vermoed dat ze prostaat­kanker hebben. De meeste artsen beschouwen 0 - 4,0 ng/ml als een normale waarde. Waarden van 4 tot 10 en van 10 tot 20 ng/ml zijn respectievelijk mild en matig verhoogd.



PSA-waarden moeten worden aangevuld met andere tests om een betrouwbare diagnose van prostaatkanker te kunnen stellen.<sup>3</sup>

- De Gleason-score is een anatomo-pathologisch begrip dat de graad van differentiatie van de prostaatkanker weergeeft. De precieze omschrijving ervan wordt nog regelmatig aangepast. In deze tekst wordt verwezen naar de definitie die in gebruik is sinds 2011.
- Risicofraticatie: Gelocaliseerde prostaatkanker wordt door de European Association of Urologists in 3 categorieën onderverdeeld op basis van het risico op ziekteprogressie:<sup>4</sup>
  - Laag risico: T1-2a EN Gleason < 7 EN PSA <10 ng/ml.
  - Intermediair risico: T2b-c OF Gleason 7 OF PSA 10-20 ng/ml.
  - Hoog risico: T3a OF Gleason > 7 OF PSA > 20 ng/ml.

## 2.2. Doelpopulatie

Deze richtlijn is bedoeld voor gebruik door zorgverleners die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met gelocaliseerde prostaatkanker, vooral oncologen, urologen en radiotherapeuten. Ze is ook van belang voor patiënten en hun partners, huisartsen, radiologen, pathologen en beleidsmakers.

## 2.3. Onderzoeksvragen

Als resultaat van een uitgebreid overleg met stakeholders in 2011, dat zoals eerder beschreven een webonderzoek omvatte,<sup>1</sup> werd besloten om in deze richtlijn een antwoord te geven op de volgende klinische vragen:

- Wat is de rol van chirurgie in de behandeling van gelocaliseerde prostaatkanker? Wat is de vergelijkende doeltreffendheid van de verschillende vormen van chirurgie (open chirurgie, standaard laparoscopische chirurgie, robotgeassisteerde laparoscopische chirurgie) in termen van werkzaamheid en bijwerkingen?
- Wat is de rol van radiotherapie in de behandeling van gelocaliseerde prostaatkanker? Wat is de vergelijkende doeltreffendheid van verschillende vormen van radiotherapie (uitwendige radiotherapie, brachytherapie) in termen van werkzaamheid en bijwerkingen?
- Wat is de rol van HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) in de behandeling van gelocaliseerde prostaatkanker?

- Wat is de rol van hormonale therapie in de behandeling van gelocaliseerde prostaatkanker? Is er een rol voor hormonen in monotherapie? Is er een rol voor hormonale therapie als adjuvans bij chirurgie? Is er een rol voor hormonale therapie als adjuvans bij radiotherapie?

De klinische vragen over HIFU en hormonen in monotherapie werden door de richtlijnwerkgroep (Guideline Development Group – GDG) van bijzonder belang geacht.



## 3. METHODEN

### 3.1. Bronrichtlijn

In februari 2013 werd gezocht naar bestaande praktijkrichtlijnen opgesteld door andere instellingen. We wilden nagaan of er recente kwaliteitsvolle richtlijnen beschikbaar waren die onze klinische onderzoeksvragen behandelden. We zochten in de volgende databases: de National Guideline Clearinghouse, NICE, SIGN, en GIN. Daarnaast werd ook gezocht naar richtlijnen op websites van oncologische organisaties. We vonden 30 richtlijnen die kritisch werden beoordeeld door twee onafhankelijke onderzoekers met behulp van het AGREE II-instrument ([www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org)). In een eerste selectieronde werd een snelle beoordeling uitgevoerd op basis van specifieke elementen uit domein 3 (Nauwkeurigheid van ontwikkeling) van het AGREE II-instrument: vraag 7 ("systematische methoden gebruikt bij het zoeken naar bewijs"), vraag 8 ("de criteria voor selectie van bewijsmateriaal waren duidelijk beschreven") en vraag 10 ("methoden voor het formuleren van aanbevelingen zijn duidelijk beschreven"). Dit resulteerde in de selectie van 15 praktijkrichtlijnen die in een volgende ronde volledig werden geëvalueerd met het AGREE II-instrument. Op basis van de eindscores werd de NICE-richtlijn 2008<sup>5</sup> beoordeeld als de meest kwaliteitsvolle van deze richtlijnen.

Omdat we wisten dat NICE een actualisering van de 2008-richtlijn voorbereidde, hebben we besloten om de publicatie af te wachten van de overeenkomstige "Drafts for Consultation". Ze kwamen in juli 2013 beschikbaar<sup>6, 7</sup> tesamen met een uitvoerige "Evidence Review"<sup>8</sup>. We gebruikten deze documenten om de huidige Belgische richtlijn voor te bereiden. In januari 2014 publiceerde NICE uiteindelijk haar nieuwe richtlijn ("CG175").<sup>9,10</sup> Ze bevat een aantal aanbevelingen waarvoor het onderliggende wetenschappelijk bewijsmateriaal volledig werd herzien, terwijl voor andere aanbevelingen een herziening door NICE niet noodzakelijk werd geacht. Dat laatste was gebaseerd op een evaluatie van het National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C) in april 2011. Het NCC-C zocht toen naar eventuele nieuwe studies met behulp van de originele zoekstrategieën en vroeg naar het standpunt van de leden van de oorspronkelijke GDG, terwijl het ook rekening hield met feedback die het had ontvangen na publicatie van de 2008-richtlijn.<sup>11</sup>

Binnen de beperkte scope van de huidige Belgische richtlijn waren 18 aanbevelingen van de NICE-2014 praktijkrichtlijn relevant. Voor 7 van de 18 aanbevelingen werd het ondersteunende wetenschappelijk bewijsmateriaal (gepubliceerd tot mei 2013) uitvoerig door NICE herzien. Voor de andere 11 besloot NICE dat een nieuwe systematische review niet nodig was. Van deze 18 NICE aanbevelingen werden er 17 geschikt geacht voor adaptatie aan de Belgische context,<sup>12</sup> terwijl we voor die over het gebruik van high-intensity focused ultrasound (HIFU) zelf een volledige nieuwe systematische review hebben verricht. We hebben ook een *de novo* aanbeveling toegevoegd over het gebruik van hormonen in monotherapie, zoals hieronder uiteengezet.

### 3.2. *De novo* aanbevelingen

Twee items werden van bijzonder belang geacht door de Belgische GDG: het ene over het gebruik van HIFU en het andere over het gebruik van hormonen in monotherapie bij gelocaliseerde prostaatanker. Aangezien het onderliggend wetenschappelijk bewijs voor HIFU niet was geactualiseerd in de NICE-2014 praktijkrichtlijn, en het gebruik van hormonen in monotherapie buiten de scope van NICE lag, voerden we zelf een systematische review uit om er *de novo* aanbevelingen voor op te stellen.

Voor elke onderzoeksvraag volgden we een standaardprocedure om het beste wetenschappelijk bewijsmateriaal te vinden. We zochten naar systematische reviews in MEDLINE, Embase en de Cochrane Library. Er werd voor HIFU gezocht naar publicaties van februari 2008 tot 15 mei 2013. Voor hormonale monotherapie startte de zoektocht bij publicaties vanaf 2008 voor wat betreft SR's. Er was geen gedefinieerde startdatum voor RCT's. De einddatum was voor zowel SR's als RCT's 22 januari 2014.



Als een recente kwaliteitsvolle systematische review beschikbaar was, werd slechts gezocht naar later gepubliceerde primaire studies in MEDLINE en Embase. Als er geen systematische review beschikbaar was, werd gezocht naar primaire studies zonder datumlímiet in deze databases. De leden van de GDG werden ook geraadpleegd om bijkomende relevante wetenschappelijke studies te vinden die bij het zoeken over het hoofd gezien zouden zijn. Volledige details over de methodologie en de resulterende gegevens worden verstrekt in de volledige rapporttekst van deze richtlijn.

### 3.3. Formuleren van aanbevelingen

Voor *de novo* aanbevelingen werd een eerste ontwerp opgesteld door een kleine werkgroep op basis van de gevonden wetenschappelijke studies. Deze werkgroep bestond uit de KCE-onderzoekers en enkele andere GDG-leden (de voorzitter en soms een extra specialist afhankelijk van het onderwerp) die suggesties gaven via e-mail. De aan de Belgische context te adapteren aanbevelingen werden letterlijk gekopieerd uit de NICE-richtlijn 2014.<sup>9</sup>

Deze eerste versie van de aanbevelingen werden, samen met een overzicht van de onderliggende studies, verspreid onder de leden van de GDG. Dat gebeurde 2 weken voor de face-to-face vergaderingen die plaatsvonden op 18 september 2013, 4 februari 2014 en 18 maart 2014.

Tijdens de bijeenkomsten kon de formulering van de aanbevelingen worden gewijzigd indien dit noodzakelijk werd geacht, bijvoorbeeld om meer duidelijkheid te scheppen. Meer diepgaande veranderingen konden ook worden gemaakt als deze werden ondersteund door belangrijke nieuwe studies. De resultaten van de studies die door NICE geciteerd werden konden anders worden geïnterpreteerd door de Belgische GDG. Deze beslissing werd nauwkeurig gerapporteerd in de volledige tekst van de richtlijn in een aparte paragraaf onder de titel "Belgian GDG assessment". Op basis van de discussie tijdens de vergaderingen werd een tweede ontwerp van aanbevelingen voorbereid en opnieuw verspreid

onder de GDG-leden voor goedkeuring op 4 februari, 18 maart en 5 mei 2014.

Er werden vertalingen naar het Nederlands en het Frans voorbereid door respectievelijke autochtone Nederlandstalige of Franstalige KCE-onderzoekers. Deze werden ook besproken op 5 mei 2014 tijdens een bijeenkomst waarop zowel stakeholders als GDG-leden waren uitgenodigd.

Om het wetenschappelijk bewijsniveau (Level of Evidence - LoE) en de sterkte van elke aanbeveling te kwalificeren, werd de GRADE-methodiek gevolgd (Tabellen 1 & 2) voor *de novo* aanbevelingen.

Voor de *geadapteerde* aanbevelingen, d.w.z. diegene die we overnamen van NICE, werd enkel een LoE toegekend aan de aanbevelingen waarvoor NICE een nieuwe systematische review had verricht (aangeduid als [2014] in de volledige rapporttekst). Het blijkt ook dat NICE zich strikt houdt aan de standaard GRADE-procedure en het een LoE toekent voor elke uitkomst afzonderlijk. Dat leidt soms tot verschillende LoE's voor een enkele aanbeveling. Omwille van de duidelijkheid, kenden wij slechts één LoE per aanbeveling toe. We gebruikten met name de LoE die NICE rapporteerde voor de uitkomst die wij het belangrijkste vonden.

We kenden geen LoE toe aan aanbevelingen waarvoor NICE geen recente beoordeling van bewijsmateriaal had verricht (aangeduid als [2008]), ten eerste omdat er geen recente herziening van bewijsmateriaal was uitgevoerd, en ten tweede omdat NICE het GRADE-beoordelingssysteem in 2008 nog niet toepaste.

De sterkte van een aanbeveling (Strength of Recommendation - SoR) is afhankelijk van de balans tussen alle gewenste en ongewenste effecten van een interventie, de kwaliteit van de beschikbare gegevens, waarden en voorkeuren, en de geschatte kosten (hoewel er geen formele kosten-effectiviteitsstudie werd uitgevoerd). De GRADE procedure om een SoR toe te kennen werd zowel voor *de novo* als voor *geadapteerde* aanbevelingen gebruikt.

**Tabel 1 – Niveaus van bewijskracht volgens GRADE**

Kwaliteitsniveau	Definitie	Methodologische kwaliteit van het ondersteunend bewijsmateriaal
<b>Hoog</b>	We betrouwen er sterk op dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt	RCT's zonder ernstige beperkingen of overweldigend bewijs uit observationele studies
<b>Matig</b>	We hebben een matig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect zal waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect liggen, maar de mogelijkheid bestaat dat er een aanzienlijk verschil is	RCT's met ernstige beperkingen (inconsistente resultaten, methodologische beperkingen, indirect of onnauwkeurig bewijs) of uitzonderlijk sterk bewijs uit observationele studies
<b>Laag</b>	Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect	RCT's met zeer ernstige beperkingen of observationele studies of patiëntenreeksen
<b>Zeer laag</b>	We hebben erg weinig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect zal waarschijnlijk aanzienlijk verschillen van het geschatte effect	

**Tabel 2 – Interpretatie van sterke en voorwaardelijke (zwakke)\* aanbevelingen<sup>3</sup>**

Betekenis	Sterke aanbeveling	Zwakke aanbeveling
<b>Voor patiënten</b>	De meeste personen in deze situatie zouden deze aanbevolen handelwijze verkiezen, slechts een klein aandeel niet. Er is waarschijnlijk geen formele beslissingshulp vereist om individuen te helpen een beslissing te nemen die aansluit bij hun waarden en voorkeuren.	De meeste personen in deze situatie zouden deze voorgestelde handelwijze verkiezen, maar een aanzienlijk aantal dan ook weer niet.
<b>Voor medici</b>	De meeste individuen zouden deze interventie moeten krijgen. Het aansluiten bij deze aanbeveling volgens de richtlijn kan worden gebruikt als een kwaliteitscriterium of prestatie-indicator.	Erken dat verschillende keuzes mogelijk zijn voor individuele patiënten en dat u iedere patiënt moet helpen te komen tot een beslissing die aansluit bij haar of zijn waarden en voorkeuren. Beslissingshulpen kunnen nuttig zijn om individuen te helpen beslissingen te nemen die aansluiten bij hun waarden en voorkeuren.
<b>Voor beleidsmakers</b>	De aanbeveling kan in de meeste situaties worden toegepast.	De beleidsvorming zal een grondig debat en een verregaande betrokkenheid van de verschillende betrokken actoren vergen.

\* de termen "voorwaardelijk" en "zwak" gelden als synoniem



Op 5 mei 2014 werden de door de GDG voorbereide aanbevelingen voorgelegd aan de belangrijkste vertegenwoordigers van beroepsverenigingen, aan patiënten en aan vertegenwoordigers van patiënten (zie colofon). Dat gebeurde met het oog op een beoordeling van de ontwerpaanbevelingen met betrekking tot duidelijkheid, volledigheid en aanvaardbaarheid. Ze beoordeelden alle aanbevelingen met een score variërend van 1 ('helemaal mee oneens') tot 5 ('helemaal mee eens') en bespraken ze tijdens een vergadering. Kleine aanpassingen aan de aanbevelingen konden worden doorgevoerd als ze werden goedgekeurd door de voorzitter van de GDG en de aanwezige leden van de GDG (die ook allen werden uitgenodigd om deze vergadering bij te wonen). Elk van deze beslissingen werd zorgvuldig gerapporteerd in de volledige tekst van de richtlijn in een aparte paragraaf onder de titel "Other considerations".

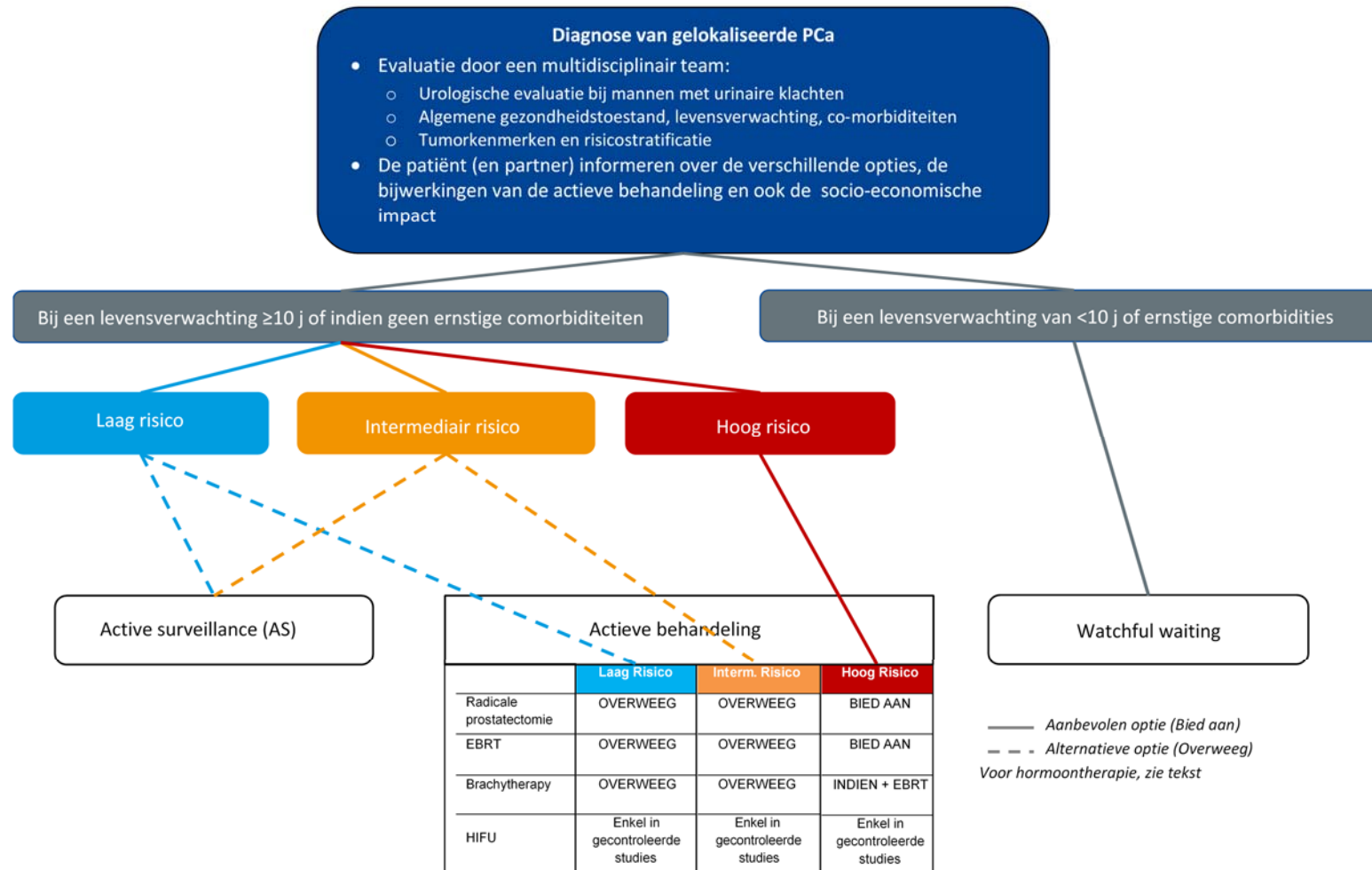
Op 23 mei 2014 werd de richtlijn besproken ("external assessment") met 2 onafhankelijke externe deskundigen (zie colofon), aan wie werd gevraagd om de wetenschappelijke inhoud van de richtlijn te valideren. Kleine tekstuele wijzigingen konden nog steeds worden doorgevoerd als ze door deze deskundigen noodzakelijk werden geacht. Ze werden gerapporteerd in de tekst.

De definitieve richtlijn werd uiteindelijk voorgelegd aan CEBAM, het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine, voor een validatie op basis van het AGREE II-instrument.

Belangenverklaringen werden officieel geregistreerd voor iedere persoon die bij het ontwikkelingsproces van deze richtlijn was betrokken.



### 4. ALGORITME



Aanbevelingen met betrekking tot waakzaam afwachten (watchful waiting) en active surveillance zijn beschreven in deel 1 van deze richtlijn<sup>1</sup>

EBRT : External beam radiotherapy of externe radiotherapie

HIFU : High Intensity Focused Ultrasound





## 5. AANBEVELINGEN

De details van de wetenschappelijke studies die gebruikt werden om de onderstaande aanbevelingen te formuleren zijn beschikbaar in het wetenschappelijk rapport en de bijvoegsels. De tabellen volgen de volgorde van de hoofdstukken van het rapport.

### 5.1. Patiënteninformatie

Aanbeveling	Niveau van bewijskracht	Sterkte van aanbeveling
<p>Informeer voor het starten van de behandeling van de prostaatkanker de patiënt en desgewenst zijn partner dat elke actieve behandelingsvorm een wijziging met zich kan meebrengen van de seksuele beleving en kan leiden tot een verlies van seksuele functies.</p>	NA	Sterk
<p>Informeer de patiënt en desgewenst zijn partner dat een actieve behandeling van de prostaatkanker kan leiden tot een mogelijk verdwijnen van een ejaculatie en een verlies van vruchtbaarheid. Bespreek de mogelijkheid van sperma bewaring.</p>	NA	Zwak
<p>Informeer de patiënt en desgewenst zijn partner dat een actieve behandeling van de prostaatkanker mogelijk een effect zal hebben op de urinaire functie, in het bijzonder het risico op incontinentie en de spijsverteringsfunctie.</p>	NA	Sterk
<p>Bied een urologische evaluatie aan bij mannen met urinaire klachten vóór de behandeling van de prostaatkanker.</p>	NA	Sterk
<p>Bespreek met de patiënt de socio-economische gevolgen van een radicale behandeling met inbegrip van mogelijke werkonbekwaamheid en niet-terugbetaalde kosten ten gevolge van de nevenwerkingen van de behandeling.</p>	NA	Sterk



## 5.2. Radicale behandeling

Aanbeveling	Niveau van bewijskracht	Sterkte van aanbeveling
Bij mannen met gelocaliseerde prostaatkanker aan wie “active surveillance” is aangeboden maar die deze weigerden, overweeg een standaard radicale behandeling met curatief doel (d.w.z. radicale prostatectomie, externe radiotherapie of brachytherapie).	NA	Zwak
Bij mannen met een intermediair risico gelocaliseerde prostaatkanker, overweeg een standaard radicale behandeling met curatief doel (d.w.z. radicale prostatectomie, externe radiotherapie of brachytherapie).	NA	Zwak
Bij mannen met een hoog-risico gelocaliseerde prostaatkanker, bied een standaard radicale behandeling met curatief doel aan (d.w.z. radicale prostatectomie of externe radiotherapie).	NA	Sterk
Gebruik geen adjuverende hormonale behandeling in combinatie met radicale prostatectomie bij mannen met een pN0, zelfs niet in geval van een positief snijvlak.	NA	Sterk
Bij mannen met gelocaliseerde prostaatkanker die behandeld worden met externe radiotherapie, moeten behandelingstechnieken toegepast worden die de stralingsdosis op de tumor optimaliseren, terwijl het risico op schade van de omliggende weefsels beperkt wordt.	NA	Sterk
Bij mannen met gelocaliseerde prostaatkanker die behandeld worden met externe radiotherapie met curatief doel, geef een minimum dosis equivalent aan 74 Gy, gespreid over 7 tot 8 weken.	NA	Sterk
Gebruik bij hoog-risico gelocaliseerde prostaatkanker geen brachytherapie als enige vorm van radiotherapie.	NA	Sterk
Overweeg bij mannen met intermediair risico gelocaliseerde prostaatkanker die behandeld worden met radicale externe radiotherapie het gelijktijdig gebruik van androgeen deprivatie therapie (ADT). Overweeg een ADT behandelingsduur van 6 maanden.	Laag	Zwak
Gebruik bij mannen met hoog-risico gelocaliseerde prostaatkanker die behandeld worden met radicale externe radiotherapie gelijktijdig androgeen deprivatie therapie (ADT). De ADT moet meer dan 6 maanden en niet langer dan 3 jaar duren.	Laag	Sterk



### 5.3. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Aanbeveling	Niveau van bewijskracht	Sterkte van aanbeveling
Overweeg HIFU als een behandelingsmodaliteit bij mannen met gelocaliseerde prostaatkanker enkel in de context van een gecontroleerde klinische studie.	Zeer laag	Zwak

### 5.4. Hormonen in monotherapie

Aanbeveling	Niveau van bewijskracht	Sterkte van aanbeveling
Gebruik geen hormonale behandeling in mono-therapie bij mannen met een gelocaliseerd prostaatcarcinoom (ongeacht het risico niveau).	Matig	Sterk



## 6. UITVOERING EN ACTUALISERING VAN DE RICHTLIJN

### 6.1. Uitvoering

#### 6.1.1. Multidisciplinaire aanpak

De noodzaak van een multidisciplinaire aanpak van gelocaliseerde prostaatkanker is specifiek benadrukt in deel 1 van deze richtlijn.<sup>1</sup> De GDG achtte het noodzakelijk om de gebruiker van de huidige richtlijn te herinneren aan het belang van deze aanbeveling. Daarom wordt in de tekst herhaald dat de algemene gezondheidstoestand van een man, zijn individuele levensverwachting en de comorbiditeiten door een multidisciplinair team moeten worden beoordeeld voordat een behandelingsbesluit kan worden genomen.

#### 6.1.2. Patiëntgerichte zorg

Verschiedende aanbevelingen die in deze richtlijn zijn geformuleerd, benadrukken de noodzaak om de voorkeuren van een patiënt (en indien hij dat wenst die van zijn partner) op te nemen in de therapeutische besluitvorming. De aanbevelingen kijken niet alleen naar de positieve aspecten, maar ook naar de mogelijke bijwerkingen van de behandeling.

Het lag buiten het opzet van onderhavige richtlijn om te zoeken naar, en een appreciatie te formuleren van beslissingshulpinstrumenten die patiënten (en hun partner) moeten helpen een keuze te maken tussen de hen voorgestelde therapeutische opties.

In een afzonderlijk recent rapport voerde het KCE een kwalitatief onderzoek uit naar factoren die een invloed hebben op de aanvaarding van active surveillance door een patiënt en de bereidheid van een arts om active surveillance aan te bieden.<sup>2</sup>

#### 6.1.3. Belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van deze richtlijn

De mogelijke belemmerende en bevorderende factoren die verband houden met het gebruik van deze richtlijn zijn op de bijeenkomst van stakeholders op 5 mei 2014 besproken. Meer informatie over het bepalen van belemmerende en bevorderende factoren bij de implementatie van richtlijnen is te vinden in een recent KCE-rapport (zie website KCE).

Een mogelijke belemmering voor de implementatie zou kunnen zijn dat de richtlijn niet voldoende bekend is door de zorgverleners die betrokken zijn bij de behandeling van prostaatkanker. Stakeholders benadrukten het belang van een brede verspreiding van de richtlijn via verschillende websites en de professionele organisaties.

#### 6.1.4. Actoren van de implementatie van deze richtlijn

Klinische richtlijnen vormen een hulpmiddel dat artsen kunnen raadplegen in de verschillende behandelingenstadia van de patiënt: screening, diagnose, behandeling en follow-up. Ze zijn ontwikkeld volgens een strikt omschreven procedure aan de hand van wetenschappelijke informatie die regelmatig wordt geactualiseerd op basis van de internationale wetenschappelijke literatuur. KCE formuleert aanbevelingen die gericht zijn aan specifieke doelgroepen (artsen, beleidsmakers, ziekenfondsen, RIZIV, beroepsorganisaties, ziekenhuismanagers). KCE is niet betrokken bij de besluitvorming zelf, noch bij de uitvoering van de beslissingen.

De implementatie van deze richtlijn moet worden bevorderd/uitgevoerd door het College voor Oncologie. Er zal een online implementatie-instrument worden ontwikkeld, vergelijkbaar met de instrumenten die de vorige richtlijnen begeleidden ([www.collegeoncologie.be](http://www.collegeoncologie.be)).

Een samenvatting van de richtlijn zal ook toegankelijk zijn op [www.ebmpracticenet.be](http://www.ebmpracticenet.be), een Belgische database van evidence-based praktijkrichtlijnen. Deze wordt gesponsord door het RIZIV en is gratis voor gebruik door de Belgische gezondheidsbeoefenaars. Bovendien maakt de software die is ingebouwd in het elektronisch medisch dossier (EMD) van de Belgische huisartsen een directe link mogelijk tussen het dossier van een patiënt en deze database, wat de implementatie van de richtlijn(en) bevordert.



Verder is de inhoud van deze richtlijn bedoeld om door professionele organisaties te worden verspreid onder hun leden en patiëntbelangengroepen. Zij kunnen dit materiaal omzetten in aantrekkelijke en gebruiksvriendelijke tools op maat van zorgverlenergroepen. Zij zullen ook een belangrijke rol spelen door verspreiding via diverse kanalen, zoals websites of permanente vormingssessies.

### 6.2. De zorgkwaliteit bewaken

Deze richtlijn kan worden beschouwd als een hulp voor de ontwikkeling van programma's ter verbetering van de kwaliteit van zorg. Ze is bestemd voor alle betrokken zorgverleners. Ze kan worden gebruikt als een instrument om het gezondheidsbeleid te ondersteunen in het verbeteren van de zorgkwaliteit. Dat kan bijvoorbeeld door de ondersteuning van acties die zorgverleners bewuster maken en hun praktijk verbeteren, of door de ontwikkeling (of herziening) van procespakketten en kwaliteitsindicatoren van resultaten.

Een reeks van prestatiekwaliteitsindicatoren zijn bijvoorbeeld voorgesteld door de Schotse Cancer Taskforce.<sup>16</sup> Zij omvatten bijvoorbeeld het percentage patiënten met stadium pT2 prostaatanker die radicale prostatectomie ondergingen en bij wie kanker in het operatie-snijvlak aanwezig is. Een doelstelling van <25% wordt hierin voorgesteld voor deze kwaliteitsindicator.

KCE heeft eerder al aanbevolen om een integratief kwaliteitssysteem voor oncologie op te zetten, met het oog op de ontwikkeling en implementatie van klinische praktijkrichtlijnen, de bewaking van de zorgkwaliteit met kwaliteitsindicatoren, feedback aan zorgverleners en organisaties en gerichte maatregelen om de kwaliteit te verbeteren waar nodig.<sup>17</sup>

### 6.3. Actualisering richtlijn

Gezien de snelle evolutie van de wetenschap dient deze richtlijn elke 5 jaar te worden geactualiseerd. Indien in de tussentijd belangrijk nieuw bewijsmateriaal beschikbaar zou komen, moet dit in aanmerking worden genomen.

De KCE-processen voorzien dat de relevantie van een actualisering jaarlijks door de auteurs wordt geëvalueerd voor elke gepubliceerde beleidslijn. Beslissingen worden genomen op basis van nieuwe wetenschappelijke publicaties over een bepaald onderwerp.

Deze beoordeling leidt tot een beslissing over de vraag of een richtlijn of specifieke delen ervan al dan niet moet worden geactualiseerd, om er zeker van te zijn dat de aanbevelingen in lijn blijven met de nieuwste wetenschappelijke ontwikkelingen.



## ■ BELEIDS AANBEVELINGEN<sup>a</sup>

### Aan het College voor Oncologie

- Er dienen hulpmiddelen te worden ontwikkeld en verspreid om de implementatie van deze richtlijn te ondersteunen. Dit kan onder meer via presentaties van de richtlijn op meetings waar de betrokken disciplines aanwezig zijn.
- Een vijfjaarlijkse herevaluatie van de wetenschappelijke literatuur over deze richtlijn wordt aanbevolen. In afwachting van een bijgewerkte richtlijn moeten belangrijke nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar gesteld worden op de website van het College voor Oncologie.

### Aan de verantwoordelijken van EBMPacticeNet

- Deze aanbevelingen moeten beschikbaar gesteld worden via de “point of care” software in het elektronisch medisch dossier van patiënten.

### Aan de wetenschappelijke en beroepsverenigingen

- De implementatie van deze richtlijn dient te worden gestimuleerd aan de hand van gebruiksvriendelijke hulpmiddelen die aangepast zijn aan de noden van de diverse zorgverleners. Diverse communicatiekanalen dienen hiervoor gebruikt te worden zoals websites en seminaries voor permanente navorming.

### Onderzoeksagenda

- Een set van kwaliteitsindicatoren voor de behandeling van prostaatanker in België moet worden uitgewerkt.

---

<sup>a</sup> Het KCE is als enige verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



## ■ REFERENTIES

1. Mambourg F, Jonckheer P, Piérart J, Van Brabandt H. A national clinical practice guideline on the management of localised prostate cancer. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2012.
2. Jonckheer P, Van Landeghem S, Christiaens W, De Winter L, Piérart J, Mertens R. The decisional process for the choice of active surveillance in localised prostate cancer. Brussel: 2013.
3. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, et al. Comparative Effectiveness of Robot-Assisted and Open Radical Prostatectomy in the Postdissemination Era. *J Clin Oncol.* 2014.
4. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol.* 2011;59(1):61-71.
5. NICE. Prostate cancer. Diagnosis and treatment. CG58. London (UK): 2008. NICE clinical guideline 58 Beschikbaar op: <http://guideline.gov/content.aspx?id=14315>
6. NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Draft for consultation. (49 pagina's) 2013. NICE Clinical Guidelines. Beschikbaar op: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13583/64486/64486.pdf>
7. NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Clinical Guideline. Full Guideline. Draft for consultation. (453 pagina's). London (UK): 2013. NICE Clinical Guidelines Beschikbaar op: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13583/64485/64485.pdf>
8. NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Update of clinical guideline 58. Evidence review. Draft for consultation. (1353 pagina's). 2013. NICE Clinical Guidelines Beschikbaar op: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13583/64489/64489.pdf>
9. NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. CG 175. (46 pagina's). 2014. NICE clinical guidelines (NICE clinical guideline 175) Beschikbaar op: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14348/66226/66226.pdf>



10. NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Clinical Guideline. Full Guideline. Draft for consultation. (480 pagina's). London (UK): 2014. NICE Clinical Guidelines Beschikbaar op: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14348/66232/66232.pdf>
11. NICE. The guidelines manual 2009. 2009. Available from: [http://www.nice.org.uk/media/615/64/The\\_guidelines\\_manual\\_2009.pdf](http://www.nice.org.uk/media/615/64/The_guidelines_manual_2009.pdf)
12. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care*. 2006;18(3):167-76.
13. Obyn C, Mambourg F. Rapid assessment of a selection of new treatments for prostate cancer and benign prostate hypertrophy. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2008 24/10/2008. KCE Reports 89 Beschikbaar op: <https://kce.fgov.be/publication/report/rapid-assessment-of-a-selection-of-new-treatments-for-prostate-cancer-and-benign->
14. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
15. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):151-7.
16. Scottish Government. Prostate Cancer. Clinical Quality Performance Indicators. Scottish Cancer Taskforce; 2012 May 2012. Beschikbaar op: [http://www.healthcareimprovementscotland.org/our\\_work/cancer\\_care\\_improvement/programme\\_resources/cancer\\_qpis.aspx](http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/cancer_care_improvement/programme_resources/cancer_qpis.aspx)
17. Vlayen J, Stordeur S, Vrijens F, Van Eycken E. Quality indicators in oncology: prerequisites for the set-up of a quality system. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011. Good Clinical Practice (GCP) KCE Report 152 (D/2011/10.273/01)





