

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”
Volume 39 – Nummer 3 – Maart 2012

CONSENSUS VERGADERING

12 mei 2011

Doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-Voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSÉN, J. GERARD, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: F. LORGE, W. OOSTERLINCK

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: D. AVONTS, D. BOUDRY, J. VANDENHOVEN

Leden CEG: F. NIESTEN, F. SUMKAY, G. VERPOOTEN

RIZIV: A. DE SWAEF

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl

Deskundigen (sprekers)

F. AMEYE, W. OOSTERLINCK, T. ROUMEGUÈRE, M. VANDEN BOSSCHE

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering

Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**DOELMATIGE BEHANDELINGEN
VAN BENIGNE EN MALIGNEN
PROSTAATPATHOLOGIEËN**

JURYRAPPORT

Brussel, 12 mei 2011

I. VOORWOORD

Op donderdag 12 mei 2011 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was: “Doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de vijftiende van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De voorzitter van het organisatiecomité motiveert de keuze van het onderwerp en van de gestelde vragen als volgt:

Benigne prostaathypertrofie is een frequente aandoening waarvan de epidemiologie in detail zal worden toegelicht. Het relatieve belang van verschillende geneesmiddelenklassen (alfa-blokkers, 5-alfa-reductase-inhibitoren), van geneesmiddelen op basis van planten, van geneesmiddelencombinaties en hun plaats ten opzichte van invasieve behandelingen, zal worden verduidelijkt.

Acute prostatitis werd tijdens een vorige consensusvergadering in oktober 2001 besproken. Het ontbreken van studies met voldoende niveau van bewijskracht om conclusies uit te trekken werd toen benadrukt. Deze conferentie zal dit onderwerp opnieuw behandelen als ook de stand van zaken in verband met chronische prostatitis.

Prostaatanker is volgens recente Britse bronnen (Cancer statistics registrations. Registrations of cancer diagnosed in 2007, England) de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen (25 % van de kankers bij mannen in 2007), maar met een lage mortaliteit in verhouding tot de incidentie. Uit het Belgische Kankerregister bleek (in 2008) dat het bij mannen om de frequentste vorm van kanker ging (27 % van de kankers), met 8.810 gevallen per jaar. De discussies over de opsporing en de behandeling ervan zijn nog steeds talrijk.

De consensusvergaderingen richten zich tot de voorschrijvers van de eerste lijn. Het thema van vandaag is dan ook beperkt tot de aspecten die rechtstreeks betrekking hebben op de medische beslissingen die in de eerste lijn worden genomen. De behandeling van prostaatanker zal dus niet alsdusdanig aan bod komen.

De cijfergegevens van Farmanet over de terugbetaling van geneesmiddelen, de voorstelling van het literatuuronderzoek, de uiteenzettingen van deskundigen, het publiek debat, de werkzaamheden en het rapport van de jury zullen betrekking hebben op alle aspecten van benigne prostaathypertrofie, acute of chronische prostatitis. Wat prostaatanker betreft, zullen enkel (op basis van de hierboven gepreciseerde beperkingen) de aspecten op het vlak van de epidemiologie, opsporing, preventie, vroegtijdige diagnose en actieve opvolging worden behandeld.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht en de teksten van de deskundigen kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail consensus@riziv.fgov.be). De lange tekst en de **methodologie** van de consensusvergaderingen kunnen ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

Vertegenwoordigers van de artsen

Wim Janssens (specialist)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Sofie Merckx (huisarts)
Bram Spinnewijn (huisarts)
Paul Van Belle (huisarts) Vice-voorzitter
Hendrik Vandeursen (specialist)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Ann Ceuppens
Chris Van haecht

Vertegenwoordiger van de apothekers

Daniel Duh

Vertegenwoordigers van de paramedici

Luk Dieleman
Jacques Gilsoul

Vertegenwoordigers van het publiek

Erik Briers (patiëntenvereniging)
Alain Servaes (patiëntenvereniging)

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)
André De Swaef (RIZIV)

III. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

5ARI	5-alfa-reductase-inhibitoren
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BOO	Bladder outlet obstruction
BPE	Benign prostatic enlargement
BPH	Benigne prostaathypertrofie / benigne prostaathyperplasie
BPO	Benign prostatic obstruction
cc	Cubic centimeter
CPPS	Chronic pelvic pain syndrome (chronisch pelvisch pijn syndroom)
CZS	Centraal Zenuwstelsel
DDD	Defined Daily Dose
EAU	European Association of Urology
EPS	Expressed Prostatic Secretions
IPSS	International Prostate Symptoms Score
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
mg	Milligram
MIT	Minimaal invasieve technieken
mL	Milliliter
MOC	Multidisciplinair Oncologisch Consult
ng	Nanogram
NIH	National Institutes of Health
NIH-CPSI	NIH Chronic Prostatitis Symptom Index
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen
OAB	Overactieve Blaas (Over Active Bladder)
PSA	Prostaat Specifiek Antigeen
RCT	Randomized Controlled Trial
TUMT	Transurethral microwave thermotherapie
TURP	Trans Urethrale Resectie van de Prostaat
VB	Voiding Bladder
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie

IV. GRADE:

- NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT, TOEGEKEND AAN CONCLUSIES
- GRADEN VAN AANBEVELING

NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (or very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRAAD VAN AANBEVELING

1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

V. OVERZICHT VAN DE SPECIALITEITEN

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

VI. DEFINITIES¹

WERKZAAMHEID

Het begrip **“werkzaamheid”** (**“efficacy”**) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

DOELTREFFENDHEID / DOELMATIGHEID

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** van een interventie is over het algemeen lager dan de **“werkzaamheid”** omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk. Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

SCREENING (WGO)

Het systematisch toepassen van een screeningstest in een asymptomatische populatie. De bedoeling van deze test is om personen met afwijkingen, die lijken te wijzen op een specifieke kanker of pre-kanker, te identificeren en hen meteen door te verwijzen voor diagnose en behandeling. Screeningsprogramma's zijn vooral effectief voor frequent voorkomende kankertypes waarvoor kosteneffectieve, betaalbare en aanvaardbare screeningstesten bestaan die toegankelijk zijn voor de meerderheid van de risicopopulatie.

SCREENING (MINERVA)

Screening komt van het Engelse woord ‘to screen’, wat ‘zeven’ of ‘ziften’ betekent. Bij screening wordt op initiatief van de onderzoekers en met behulp van eenvoudige middelen een bevolkingsgroep getest. Dit gebeurt met de bedoeling een groep af te zonde- ren of te ‘zeven’ met zoveel mogelijk personen die de op te sporen determinant hebben.

¹ Bronnen:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Opportunistische screening

Het initiatief van een opportunistische screening in de huisartsenpraktijk gaat uit van de individuele hulpverlener of patiënt. Wanneer de gelegenheid zich voordoet, wordt tijdens de praktijkvoering aan individuele patiënten een screeningsonderzoek aangeboden. Er is in de regel geen externe structuur die instaat voor de kwaliteitsbevordering en epidemiologische opvolging.

Georganiseerde of systematische screening

Een specifieke doelgroep wordt aangespoord om een screeningsonderzoek te ondergaan. Deze doelgroep wordt periodiek aangeschreven of bereikt via bijvoorbeeld school of werk. De kwaliteit van de uitgevoerde tests wordt opgevolgd onder een gecodeerde entiteit. De meerwaarde bij een goede organisatie is de verhoging van deelname en testkwaliteit. Via epidemiologische opvolging kan dit effect grondig worden geëvalueerd.

Selectieve screening (versus algemene screening)

Patiënten worden gescreend op basis van vooraf bepaalde risicofactoren. Als er valide selectieve screeningscriteria beschikbaar zijn, dan kan een kleine patiëntengroep met hoge prevalentie worden geselecteerd. Dit reduceert de werkbelasting, verhoogt de opbrengst van de screening en vermindert het aantal fout-positieven.

ACUTE PROSTATITIS

Acute prostatitis is een ernstige, goed gedefinieerde infectie van de prostaat, met koorts, plotseling optredende pijn en algemene symptomen. Acute prostatitis gaat bijna altijd gepaard met een zekere mate van urineretentie.

CHRONISCHE (BACTERIËLE) PROSTATITIS

Vanuit epidemiologisch standpunt vertegenwoordigt chronische bacteriële prostatitis slechts 3 tot 10% van de gevallen van chronische prostatitis, inflammatoire prostatitis 5 tot 12%, niet-inflammatoire 70 tot 80% en asymptomatische 2 tot 10%.

Chronische niet-inflammatoire prostatitis, die het meest voorkomt, wordt overigens beschouwd als een pijnlijk, waarschijnlijk niet prostaat-gerelateerd syndroom. Het moet worden geanalyseerd volgens de theorie van de fenotypering (UPOINT).

Dit syndroom zou variabele en identificeerbare klinische fenotypes hebben (**u**rinair, **p**sychosociaal, **o**rgaanspecifiek, **i**nfectie, **n**eurologisch en systemisch, “**t**eerheid” van de spieren) (UPOINT).

Een genetische of anatomische afwijking zou een basisgebeurtenis (infectie, trauma) kunnen versterken en neurologische mechanismen (allodynie, hyperalgesie, centrale

sensibilisatie) zouden het in stand kunnen houden of laten evolueren tot een chronisch syndroom.

Elke CPPS-patiënt (Chronic pelvic pain syndrome - chronisch pelvisch pijn syndroom) heeft een uniek klinisch fenotype en elk fenotypisch domein wordt geassocieerd met mogelijk werkzame therapieën.

BENIGNE PROSTAATHYPERTROFIE

Op basis van recente wetenschappelijke informatie, werd een moderne terminologie ontwikkeld die gebaseerd is op een beter begrip van de specifieke dysfuncties van de lage urinewegen. Deze terminologie vormt dan ook de optimale basis voor een rationele diagnostiek en adequate behandeling.

Volgende termen worden dan ook voorgesteld:

- BPH (benigne prostaathyperplasie): beschrijft het typische histopathologische beeld van de prostaat.
- BPE (benign prostatic enlargement): verwijst naar een vergroting van de prostaat als gevolg van een goedaardig proces, meestal als gevolg van BPH. Deze term wordt ook gebruikt als beschrijvende term van een rectaal onderzoek, wanneer klinisch geen maligniteit wordt vastgesteld.
- BPO (benign prostatic obstruction): vorm van obstructie ter hoogte van de blaasuitgang, meestal veroorzaakt door BPE als gevolg van BPH.
- BOO (bladder outlet obstruction): beschrijft elke vorm van obstructie ter hoogte van de blaasuitgang, zoals gemeten bij urodynamisch onderzoek. Er zijn dus ook nog andere oorzaken voor BOO dan BPE.
- LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms): dit is de algemene term om vullings- en ledigingsklachten te omschrijven.
- LUTS/BPO: dit is de generieke term die door de WGO wordt voorgesteld om de vullings- en ledigingsklachten van de ouder wordende man te beschrijven wanneer vermoed wordt dat deze symptomen het gevolg zijn van de obstructieve prostaatpathologie.

WATCHFUL WAITING (NATIONAL CANCER INSTITUTE)

De toestand van een patiënt zorgvuldig in het oog houden, maar niet behandelen zolang er geen symptomen optreden of wijzigen. Watchful waiting wordt gebruikt bij aandoeningen die slechts traag progressie vertonen, moeilijk te diagnosticeren zijn, of die zouden kunnen verbeteren zonder enige behandeling. Het wordt ook gebruikt als de risico's van de behandeling groter zijn dan de mogelijke voordelen. Tijdens de periode van watchful waiting kunnen bij de patiënt bepaalde testen en onderzoeken worden uitgevoerd. Watchful waiting wordt soms gebruikt bij prostaatkanker. Het is een type van afwachtend management.

ACTIEVE OPVOLGING (“ACTIVE SURVEILLANCE”) VERSUS WATCHFUL WAITING (LITERATUURSTUDIE)

De termen ‘actieve opvolging / surveillance active’ en ‘watchful waiting / zorgvuldig afwachten / temporisation’ worden vaak door elkaar gebruikt. Toch betreft het hier twee verschillende manieren van aanpak.

De term ‘**watchful waiting**’ werd ingevoerd in de periode dat de diagnose van prostaatkanker werd gesteld op basis van obstructieve urinaire klachten of een palpabele nodule bij het rectaal toucher.

Er wordt geschat dat via PSA-screening een kanker kan ontdekt worden gemiddeld 9 jaar vooraleer hij klinisch duidelijk zou geworden zijn zonder screening. Bijgevolg hebben patiënten bij wie de tumor in een vroeg stadium ontdekt wordt door PSA-screening een betere prognose, zelfs zonder behandeling, dan de patiënten in de oudere watchful waiting-studies.

De meeste van deze tumoren zullen niet leiden tot het overlijden van de patiënt en radicale behandeling van al deze patiënten zou resulteren in een zeer grote mate van overbehandeling.

Bijgevolg werd het concept van ‘**active surveillance**’ ontwikkeld. Active surveillance is een strategie met een curatieve intentie; hierbij wordt de patiënt van dichtbij opgevolgd en in geval van progressie wordt een curatieve behandeling opgestart.

De belangrijkste verschillen tussen active surveillance en watchful waiting worden hieronder opgesomd.

	Actieve opvolging	Watchful waiting
Hoofddoel	Geïndividualiseerde behandeling	Behandeling vermijden
Kenmerken patiënt	Geschikt voor radicale behandeling, leeftijd 50–80	Leeftijd >70 of levensverwachting <15 jaar
Tumorkenmerken	T1-T2, Gleason ≤ 7 , Initiële PSA <15	Eender welk T-stadium, Gleason ≤ 7 , Eender welke PSA
Monitoring	Frequente PSA-testen, Herhaalde biopsies	PSA-testen zijn niet belangrijk, Geen herhaalde biopsies
Indicaties voor behandeling	Korte verdubbelingstijd van PSA, Upgrading na biopsie	Symptomatische progressie
Timing van behandeling	Vroegtijdig	Uitgesteld
Doel behandeling	Curatief	Palliatief

Bron: Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. Lancet Oncol 2004;5:101-6

VII. BESLUITEN

Voor gegevens uit de literatuurstudie en aangebracht door de deskundigen verwijst de jury naar de lange tekst van het juryrapport (zie RIZIV-website).

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 12 mei 2011 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

VOORAFGAANDE OPMERKINGEN VAN DE JURY

1. Bedenkingen over titel van de consensusconferentie

Vooreerst wil de jury doen opmerken dat de congruentie ontbreekt tussen de titel van deze consensusconferentie: “Doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën” en de gestelde vragen. De titel lijkt een veel ruimer terrein in beschouwing te nemen dan de gestelde vragen.

↘ Over de niet-medicamenteuze behandeling van LUTS/BPH worden enkel volgende vragen gesteld:

Wat is de plaats van de niet-medicamenteuze versus de medicamenteuze behandelingen van BPH?

Wat zijn de dwingende indicaties en de contra-indicaties van een heelkundige ingreep?

De verschillende invasieve technieken worden niet onderling vergeleken. Over een hele reeks minimaal invasieve technieken (MIT) worden geen vragen gesteld.

↘ Over de behandeling van maligne prostaataandoeningen beperken de gestelde vragen zich tot:

Is een opsporing van prostaatkanker doelmatig? Hoe en in welke omstandigheden?

Bestaan er doelmatige preventieve maatregelen voor prostaatkanker?

In welke gevallen (precieze criteria) kan een actieve opvolging voor prostaatkanker verantwoord zijn?

In tegenstelling tot wat de titel van de consensusconferentie doet uitschijnen, wordt er in feite over de ‘echte’ behandeling van prostaatkanker geen vraag gesteld.

2. De jury wil zich aansluiten bij de duidelijke “Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep”.

Zie pag. 13 van de lange versie van het juryrapport.

3. Bovendien wil de jury doen opmerken dat

- ↘ In verband met de behandeling van BPH de algemeen aanvaarde ‘gouden standaard’ TURP weinig of niet aan bod komt.
- ↘ In de literatuurstudie TURP bij BPH niet aan bod komt en er dus ook geen vergelijking gemaakt wordt tussen deze gouden standaard en andere behandelingen.
- ↘ Over screening naar prostaatkanker, waarover volgende vraag gesteld wordt “Is een opsporing van prostaatkanker doelmatig? Hoe en in welke omstandigheden?”, alleen expertadvies gegeven werd en geen literatuurgegevens beschikbaar waren.
- ↘ Dat er zo goed als geen vragen naar economische aspecten gesteld worden.
- ↘ En dat waar de vraag (in het kader van screening) wel gesteld werd (Is een opsporing van prostaatkanker doelmatig? Hoe en in welke omstandigheden?) er geen gegevens terug te vinden zijn.

CIJFERS OVER DE AFGELEVERDE GENEESMIDDELEN IN DE AMBULANTE SECTOR

Bij BPH kunnen selectieve alfa₁-receptorblokkers worden toegepast. Ze zorgen voor ontspanning van het gladde spierweefsel van de blaashals en de urineleider, waardoor de urine-uitstroom kan verbeteren. Tot deze groep middelen behoren niet alleen de specifieke BPH-geneesmiddelen alfuzosine (Xatral®), tamsulosine (Omic®) en terazosine (Hytrin®), maar ook de al langer bestaande selectieve alfa₁-receptorblokkerende middelen die oorspronkelijk alleen als vaatverwijders bij hoge bloeddruk werden toegepast zoals prazosine.

De andere geneesmiddelen die bij BPH worden ingezet zijn de 5-alfa-reductase-inhibitoren (5ARI) finasteride (Proscar®) en dutasteride (Avodart®). Deze antihormonen bewerkstelligen een afname van het prostaatvolume doordat ze de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron remmen.

Er worden geen farmaceutische specialiteiten vergoed die enkel en alleen geïndiceerd zijn bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën. Het werkzaam bestanddeel terazosine (Hytrin® en generieken) is geïndiceerd bij de aanpak van hypertensie en benigne prostaatpathologieën.

De specialiteit wordt echter enkel vergoed als ze wordt gebruikt bij de behandeling van arteriële hypertensie, bevestigd door de behandelende arts. Het is ingeschreven in hoofdstuk IV van de lijst van vergoedbare farmaceutische specialiteiten.

Daar het onmogelijk is een onderscheid te maken in de indicaties zijn er geen gegevens beschikbaar in de behandeling van prostaatacarcinoom.

1. Gegevens over verbruik en uitgaven van geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën

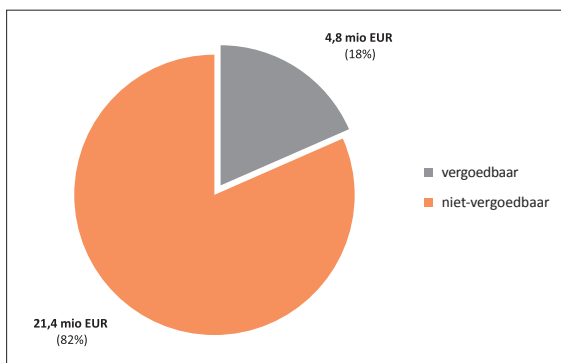
In 2009 bedroegen de uitgaven door de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen voor de vergunde geneesmiddelen ruim 2,68 miljard euro. De anatomische hoofdgroep van het hart vaatstelsel (met ATC-1-code C), waarbinnen de vergoedbare geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën zich situeren, heeft hierin een aandeel van 24,2%.

De uitgaven² aan geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën namen van de klasse C slechts een klein deel van 0,6% in beslag, namelijk 3,64 miljoen euro.

Uit vergelijkend onderzoek met de IMS-databank blijkt dat er in 2009 van de ongeveer 928.000 verkochte verpakkingen van de vergunde geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën ongeveer 16% vergoedbaar waren.

De uitgaven³ voor de vergoedbare geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën bedroegen meer dan 18% van de IMS-uitgaven⁴.

Figuur 1: vergelijking tussen het aandeel van de vergoedbare en niet vergoedbare farmaceutische specialiteiten voor de vergunde geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën in 2009, berekend op basis van de verkoopprijs aan publiek



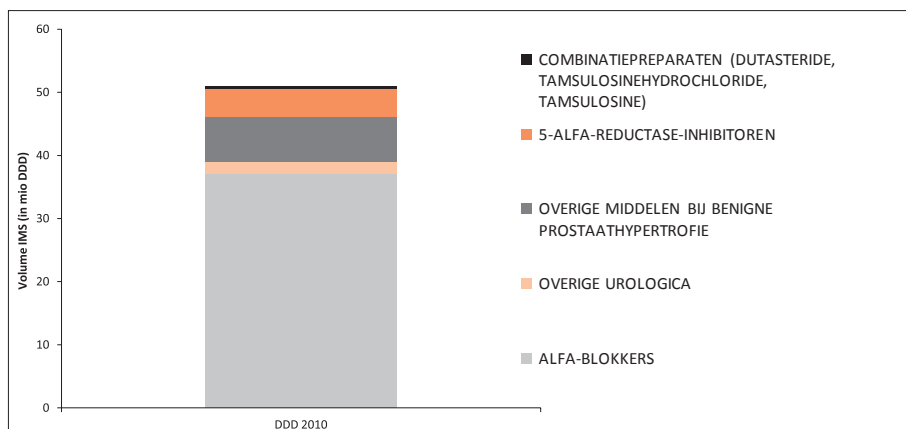
2 Het verbruik (in DDD) van vergoedbare geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën bedraagt 1,7% van het totale verbruik van 2009 in de klasse C

3 Brutogegevens in dit geval, d.w.z. de som van de uitgaven van de verplichte verzekering en de door de rechthebbenden betaalde persoonlijke aandelen

4 Berekend op basis van de verkoopprijs aan publiek

Verbruik per categorie van geneesmiddelen (IMS-gegevens 2010)

Figuur 2: verbruik (in miljoen DDD) per categorie van geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën in 2010 (IMS-gegevens)



2. Gegevens over aantal patiënten van vergoedbare terazosine

Uit de Farmanetgegevens blijkt dat 28.631 mannelijke patiënten in de loop van het jaar 2009 minstens één verpakking van terazosine afgeleverd kregen in een apotheek opengesteld voor het publiek. Dit aantal vertegenwoordigt ruim 0,9% van de mannelijke bevolking boven de 35 jaar in 2009.

Deze verdeling verloopt bij benadering volgens een klokvorm die een aanvang neemt vanaf 40 jaar en waarvan de top rond de leeftijd van 80 jaar ligt. Rond deze leeftijd wordt aan bijna 1 op 25 mannen het werkzame bestanddeel terazosine afgeleverd.

EPIDEMIOLOGIE / PREVALENTIE

1. Acute en chronische prostatitis

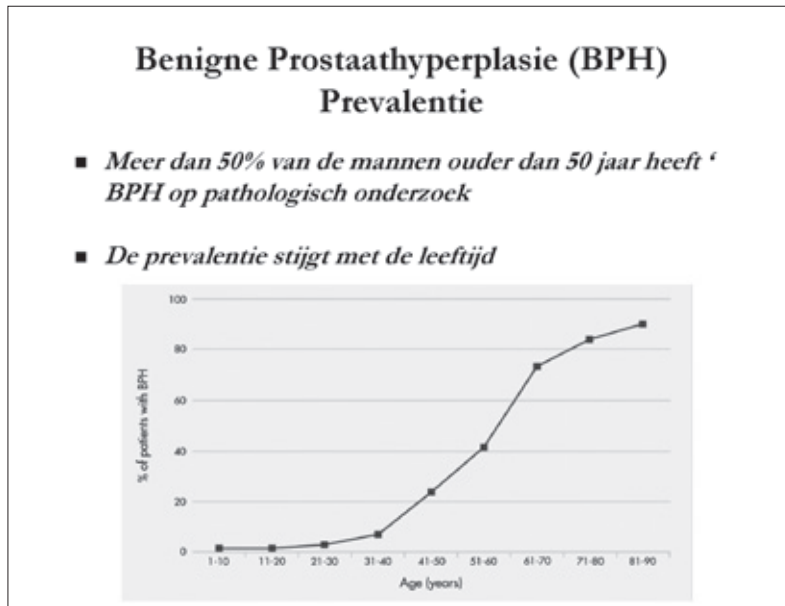
Er werden geen gegevens aangebracht noch door de literatuurstudie, noch door de deskundige.

2. Benigne prostaathypertrofie

De kennis over LUTS/BPO is de laatste 20 jaar enorm toegenomen. Toch is het natuurlijk verloop van deze ziekte nog steeds niet volledig bekend. Door het ontbreken van een algemeen aanvaarde en epidemiologisch hanteerbare definitie, wordt het natuurlijk beloop vaak apart beschreven voor de diverse klinische parameters

(symptomen, hinder, levenskwaliteit), de pathofysiologische parameters (Q_{max} , residu), de anatomische parameters (totale en transitiezone prostaat volume) en de biochemische parameters. Daarnaast wordt ook veel aandacht geschonken aan de analyse van predictieve factoren voor progressie, zoals het optreden van acute retentie of de noodzaak tot chirurgische of invasieve therapie. Het identificeren van deze predictieve factoren is belangrijk omdat nieuwe behandelingsstrategieën in ontwikkeling zijn die focussen op het voorkomen of vertragen van deze progressie.

Onderstaande slide van de deskundige geeft een goed idee van prevalentie.



Bron: presentatie Dr. F. Amey

3. Prostaatcarcinoom

Incidentie

Prostaatkanker is met 8.810 gevallen in 2008 (Belgische kankerregistratie 2008) de meest frequente tumor bij de man in België. Dit betekent 27% van alle tumoren. Het is dus socio-economisch een zeer relevante tumor. De tumor is uiterst zelden onder 40 jaar. Vanaf 50 jaar stijgt de incidentie progressief met de leeftijd. Toch is het met 1.410 gevallen slechts de derde meest belangrijke oorzaak van dood door kanker (9,3%). Tussen 1999-2004 ging het aantal gevallen van prostaatkanker in stijgende lijn. Nadien is de incidentie licht gaan zakken. Een evidente verklaring hiervoor is er niet.

Onderstaande slide van de deskundige geeft een duidelijk overzicht:

**Belgische kanker registratie
2008:prostaatkanker incidentie**

- N=8.810
- 27% van de tumoren bij de man = nr1
- Zelden voor 50j, nadien stijgend;leeftijd belangrijkste prognostische factor
- Stijgende incidentie sinds1970,met sterke toename sinds PSA van 1995 tot 2004
- =zelfde beeld in W-Europa en N-Amerika

Bron: presentatie Prof. Dr. W. Oosterlinck

Mortaliteit

Tussen 1999 en 2008 ziet men een lichte (4%) maar toch significante ($p=0,00$) afname van de mortaliteit in Vlaanderen en in de Brusselse regio. Voor Wallonië is de registratie nog onvoldoende lang om deze vaststelling te kunnen maken. De kans te sterven aan een ontdekte prostaatkanker is dus slechts 16%. Hiermee volgt ons land de trend van de meeste westerse landen waar veel PSA-testen worden uitgevoerd: flinke toename van het aantal en een lichte daling van de sterfte door prostaatkanker. Toename van het aantal prostaatkankers wordt voor een belangrijk deel verklaard door het ontdekken van klinisch insignificante tumoren bij middel van PSA-test. Deze tumoren zullen evenwel zelden de patiënt doden. Men stelt een aanzienlijke toename vast van prostaatkanker in vroege stadia en een afname van gevorderde stadia in Vlaanderen tussen 1999 en 2008. De evolutie van deze grafiek zou ons verleiden tot de conclusie dat de vroegere diagnose van prostaatkanker deze sterftevermindering heeft teweeg gebracht.

Men ziet evenwel een gelijkaardige evolutie in landen en regio's waar screening weinig gebeurt alhoewel de vermindering meer uitgesproken is in de regio's met meer screening. In elk geval wordt er overdiagnose aangetoond met beperkte winst in mortaliteit.

Prostaatbiopsies en curatieve ingrepen

Er worden per jaar ongeveer 17.000 prostaatbiopsies verricht (RIZIV-gegevens) waarvan dus ongeveer de helft tumor blijkt te vertonen. De verhouding biopsies/aantal prostaatkankers toont aan dat een zeer belangrijk deel via PSA-test wordt ontdekt en dat opportunistische screening in België wijd verspreid is, ondanks de adviezen van de wetenschappelijke verenigingen van omnipracticici om niet te screenen. Men zal dus in de aanbevelingen met deze realiteit rekening moeten houden.

Het aantal radicale prostatectomieën bereikte een top in 2006 van 3.551 ingrepen en zakte nadien tot 3.200 in 2008 (RIZIV-gegevens). Het verschijnen van de robots heeft dus niet geleid tot een toename van de ingrepen maar wel naar een verschuiving van open naar endoscopische behandeling. Daarbovenop komt nog de brachytherapie voor de laaggradige, gelokaliseerde prostaatanker die in 2008 ook 860 maal werd toegepast in België. Van radiotherapie met curatieve intentie heeft de deskundige geen RIZIV-gegevens.

Het hoge aantal curatieve behandelingen laat vermoeden dat actieve opvolging onvoldoende wordt voorgesteld.

1. ACUTE PROSTATITIS

1.1. Welke antibioticabehandeling voor een acute prostatitis? (vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen

Bij de vraag “*Welke antibioticabehandeling voor een acute prostatitis?*” moet in eerste instantie een onderscheid gemaakt worden tussen ernstige en minder ernstige vormen. Bij ernstige vormen of niet-respons op per os behandeling (binnen de 48 à 72 uur volgens de deskundige) moet hospitalisatie voor parenterale toediening overwogen worden. Antibiotica zijn absoluut noodzakelijk en dienen ideaal opgestart na afname van bloed en urine voor cultuur. (GRADE B, sterke aanbeveling)

Gezien de drie richtlijnen een fluorchinolon als eerste keuze vooropstellen en zowel in de BASHH- als in de BAPCOC-richtlijn ofloxacin en trimethoprim voorgesteld worden, opteert de jury voor:

1° keuze

- ofloxacin 400 mg per dag, in 1 of 2 giften, gedurende 21 dagen (sterke aanbeveling)
- trimethoprim 200 mg 2 maal daags, gedurende 21 dagen (magistraal te bereiden) (sterke aanbeveling)

Opmerkingen bij de keuze:

Levofloxacin (500 mg/dag, 21 dagen) kan ook gegeven worden, maar de jury koos voor ofloxacin gezien bewezen risico op torsades de pointes met levofloxacin. Bovendien is levofloxacin veel duurder voor de patiënt en de gemeenschap.

Nadeel van trimethoprim is dat het niet gecommercialiseerd is in België en magistraal moet bereid worden. Dit moet dan best gebeuren in overleg met de lokale apotheker

om een lange levertijd te vermijden. De jury stelt voor om het product terug te commercialiseren.

Co-trimoxazole (1600/320: 2 maal daags, 21 dagen) is wel gecommmercialiseerd maar het sulfamide is verantwoordelijk voor ‘meer bijwerkingen’ (voornamelijk allergieën – deskundige).

Ciprofloxacin (500 mg 2 maal daags gedurende 21 dagen) kan gegeven worden maar zou minder effectief zijn tegen *Chlamydia* spp.

Norfloxacin heeft onvoldoende penetratie in het prostaatweefsel en wordt afgeraden in deze indicatie (deskundige).

Voor de duur van de behandeling volgt de jury de BAPCOC-richtlijn en kiest hij voor minstens 21 dagen afhankelijk van de klinische evolutie.

Uiteraard moet de keuze van antibioticum desgevallend aangepast worden aan de gekweekte kiem en aan de resultaten van het antibiogram.

Bij ernstiger vormen is hospitalisatie en parenterale behandeling noodzakelijk. De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige die opteert voor de EAU-richtlijnen.

Gezien het ontbreken van klinische studies kan de jury zich noch over doeltreffendheid (vergelijkend), noch over doelmatigheid uitspreken. Inzake tolerantie en bijwerkingen, verwijst de jury – wat fluorochinolonen betreft – naar de literatuurstudie, die het BCFI aanhaalt :

Het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* vermeldt als belangrijkste ongewenste effecten voor chinolonen: gastro-intestinale last, allergische manifestaties, arthralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen en bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden), fotosensibilisatie en centrale verschijnselen, zeldzaam hematologische toxiciteit en hepatotoxiciteit.

QT-verlenging met risico van “torsades de pointes” is beschreven met levofloxacin en moxifloxacin, en kan niet uitgesloten worden voor de andere chinolonen.

Over neveneffecten van trimethoprim is noch in de literatuurstudie, noch in de tekst van de deskundige iets terug te vinden.

1.2. Welke andere behandelingen dan die met antibiotica voor een acute prostatitis? (vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen

De jury komt tot het besluit dat naast antibiotica bijkomende behandeling in principe niet nodig is.

Bij ernstiger urineretentie kan, zoals de deskundige suggereert, een alfa-blokker geassocieerd worden. Hiervoor bestaat echter geen ‘evidence’. (Zwakke aanbeveling)

De doeltreffendheid (vergelijkend) en doelmatigheid hiervan werd niet aangetoond. Wat tolerantie en bijwerkingen betreft, verwijst de jury naar de antwoorden op vraag 3.

In geval van urineretentie, die het plaatsen van een sonde vereist, moet volgens de deskundige geopteerd worden voor een suprapubische sonde gezien een urethra-sonde het risico op septicemie en/of abcedatie doet toenemen. De jury wil zich hierbij aansluiten. (Sterke aanbeveling)

2. CHRONISCHE BACTERIËLE PROSTATITIS

2.1. Is de chronische bacteriële prostatitis een goed definieerbaar ziektebeeld?

De jury komt tot het besluit dat, gezien de heterogeniteit van de diagnostische criteria gehanteerd in de geïncludeerde RCT's, chronische bacteriële prostatitis geen goed definieerbaar ziektebeeld is.

Volgens de classificatie van het NIH, aangebracht door de deskundige, moeten bacteriën (en leukocyten) gevonden worden in sperma of in de EPS en/of VB3 portie (na prostaatmassage) bij de test van Meares en Stamey.

Vanuit epidemiologisch standpunt vertegenwoordigt chronische bacteriële prostatitis (cat. II) slechts 3 tot 10% van de gevallen van chronische prostatitis, inflammatoire prostatitis 5 tot 12%, niet-inflammatoire 70 tot 80% en asymptomatische 2 tot 10%, stelt de deskundige.

2.2. Welke behandeling voor een chronische bacteriële prostatitis? (vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen

2.2.1. Antibiotica

De jury sluit zich aan bij de EAU-richtlijn, die zegt dat:

Bij chronische bacteriële prostatitis moet een fluorchinolon of trimethoprim oraal worden toegediend gedurende 2 weken na de initiële diagnose. De patiënt moet vervolgens opnieuw worden beoordeeld en de behandeling met antibiotica mag alleen

worden voortgezet als de pre-behandelingsculturen positief zijn en/of de patiënt positieve invloed van de behandeling heeft gemeld. Een totale behandelingsperiode van 4–6 weken wordt aanbevolen. (GRAAD B)

Indien een patiënt na een eerste episode met antibiotherapie prostatitisklachten blijft vertonen, is herevaluatie en eventueel specialistisch advies nodig.

Wat de keuze van het antibioticum betreft, sluit de jury zich eveneens aan bij de deskundige en de bestaande aanbevelingen. EAU stelt als eerste keuze een fluorchinolon of trimethoprim voor.

Uit de aangereikte gegevens opteert de jury voor (zwakke aanbeveling)

- Of trimethoprim 200 mg
- Of ciprofloxacin 500 mg
- Of ofloxacin 200 mg

twee maal per dag gedurende 2 weken, te verlengen tot 4–6 weken bij positieve cultuur of klinisch resultaat.

De jury weerhoudt levofloxacin niet omdat er een aangetoond risico op torsades de pointes bestaat en het bovendien veel duurder is voor patiënt en gemeenschap.

Norfloxacin heeft – volgens de deskundige – onvoldoende penetratie in het prostaatweefsel.

Een nadeel van trimethoprim is dat het niet gecommmercialiseerd is in België en magistraal moet bereid worden. De jury pleit voor het opnieuw commercialiseren van het geneesmiddel.

Uiteraard moet de keuze van antibioticum desgevallend aangepast worden aan de resultaten van de gekweekte kiem en het antibiogram.

2.2.2. Alfa-blokker bij CPPS

Op basis van onderzoek is geen conclusie mogelijk en kan de jury ook niet aanbevelen systematisch een alfa-blokker te gebruiken bij CPPS. (Zwakke aanbeveling)

2.2.3. Associatie alfa-blokker - antibioticum

De literatuurstudie en de deskundige vermelden een vergelijkende studie ‘Ciprofloxacin alleen versus associatie met alfa-blokker’. Deze studie van zeer slechte kwaliteit toont aan dat het associëren van een alfa₁-blokker met ciprofloxacin mogelijk is op het vlak van symptoomcontrole en prostaatsecretie-culturen, vergeleken met ciprofloxacin alleen.

Op basis van deze gegevens kan de jury het systematisch gebruik van een alfa-blokker niet aanraden. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

2.2.4. NSAID

Ook het gebruik van NSAID kan de jury niet aanbevelen. Enerzijds omdat er geen studies over bestaan en anderzijds wegens de gekende en niet te onderschatten neven-effecten van deze producten. (Sterke aanbeveling)

2.2.5. 5ARI

De jury komt weer tot dezelfde conclusie. Er bestaat geen overtuigende ‘evidence’ om deze farmaca aan te bevelen. (Zwakke aanbeveling)

2.2.6. Allopurinol

De jury sluit zich aan bij de bestaande richtlijnen en beveelt allopurinol niet aan in deze indicatie. (Zwakke aanbeveling)

2.2.7. Fytotherapie

De literatuurstudie stelt dat uit een studie over ‘Prulifloxacin alleen versus associatie met fytotherapie’ (GRADE C) blijkt dat het associëren van een combinatie van plantenextracten (*Serenoa Repens*, *Urtica dioica*, curcumin en quercetine) aan een behandeling met prulifloxacin werkzamer zou zijn op het vlak van symptoomcontrole (beoordeeld door de onderzoeker en gemeten aan de hand van scorelijsten (IPSS en NIH-CPSI na 1 en 6 maand)) vergeleken met enkel prulifloxacin. Bovendien was deze studie niet geblindeerd.

Prulifloxacin is niet beschikbaar in België. Of deze gegevens ook gelden in associatie met andere chinolonen is dus niet aangetoond.

Op basis van deze gegevens kan de jury het gebruik van deze fytotherapie dan ook niet aanbevelen. (GRADE C, sterke aanbeveling)

Over andere fytotherapieën bestaan er geen gegevens.

3. BENIGNE PROSTAATHYPERTROFIE

Definities en terminologie

Op basis van recente wetenschappelijke informatie, werd een moderne terminologie ontwikkeld, die gebaseerd is op een beter begrip van de specifieke dysfuncties van de lage urinewegen. Deze terminologie vormt dan ook de optimale basis voor een rationele diagnostiek en adequate behandeling.

De vooropgestelde termen werden weergegeven op p. 10.

LUTS-klachten worden onderverdeeld in drie groepen:

1. Vullingssymptomen: worden ervaren tijdens de vulling van de blaas (“storage”)

- Abnormaal vullinggevoel
- Abnormale mictiefrequentie (overdag)
- Nycturie
- Abnormale aandrang (urgency)
- Incontinentie voor urine (stress, urge of gemengd)
- Enuresis
- Continu-incontinentie

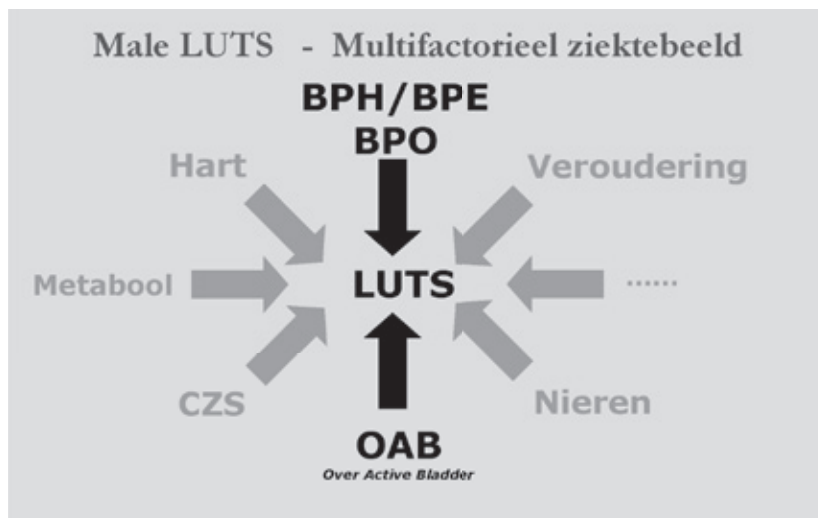
2. Ledigingssymptomen: worden ervaren tijdens de lediging van de blaas (“voiding”)

- Slappe straal
- Sproeistraal
- Onderbroken straal (intermittentie)
- Moeilijk op gang komende straal (hesitatie)
- Persen om te plassen
- Druppelsgewijs plassen

3. Symptomen na de mictie

- Residugevoel
- Nadruppelen

Niet alle LUTS-klachten worden veroorzaakt door BPH. Een differentiële diagnostiek moet dan ook steeds gemaakt worden bij LUTS-klachten.



Bron: presentatie Dr. F. Ameye

Evaluatie van LUTS door symptoomscore

Deze LUTS-klachten kunnen in de klinische praktijk systematisch bevroegd worden bij anamnese, en laten ons toe een globaal beeld op te maken van de ernst van de klachten, van de impact op levenskwaliteit en tenslotte een differentieel diagnose uit te bouwen. Het gebruik van gevalideerde symptoomscores, waarin bepaalde aspecten van deze LUTS-klachten meer in extenso worden bevroegd, met inschatting van verschillende graden van ernst, zijn een handig gebruiksmiddel voor een wat objectievere evaluatie van het klachtenpatroon. Ze bieden daarenboven een goed instrument om de doeltreffendheid van een therapie in de tijd te toetsen. In internationale klinische studies zijn deze symptoomscores een standaard geworden.

Tegenwoordig wordt de IPSS-score het meest gebruikt. Deze invullijst bestaat uit zeven vragen die gaan over het gevoel van onvolledige blaaslediging, mictiefrequentie, onderbroken micties, urgente micties, zwakke mictiestraal, hesitatie en nycturie. Elk item wordt gescoord op een schaal van 0 (nooit aanwezig) tot 5 (altijd aanwezig).

De symptoomindex kan dus variëren tussen 0 en 35. Uit de score wordt de ernst van de aandoening duidelijk.

- <7: weinig problemen
- 8–19: lichte (8–12) tot matige (> 12) problemen
- > 20: ernstig klachtenpatroon

Opmerking van de jury

De IPSS is nuttig om de ernst van de symptomen te evalueren alvorens verder onderzoek en eventueel een behandeling op te starten. De score is onder meer afhankelijk van de variatie in het voorafgaand gedrag op gebied van vochtinname. Men moet rekening houden met de intra-individuele variabiliteit. Om deze reden kan het in de klinische praktijk dus een misleidend instrument zijn om het effect van een geneesmiddel te meten. Evaluatie van het effect van een geneesmiddel in de klinische praktijk kan volgens de jury best via de subjectieve ervaring van de patiënt (helpt het of niet?) al dan niet in combinatie met IPSS. Men moet ook rekening houden met een belangrijk placebo-effect bij opstarten en een nocebo-effect bij het stoppen van medicatie.

Over the past month, how often have you...	Not at all	Less than 1 time in 5	Less than half the time	About half the time	More than half the time	Almost always	YOUR SCORE	
1. ...had a sensation of not emptying your bladder completely after you finish urinating?	0	1	2	3	4	5		
2. ...had to urinate again less than two hours after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5		
3. ...stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5		
4. ...found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5		
5. ...had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5		
6. ...had to push or strain to begin urination?	0	1	2	3	4	5		
7. Over the past month, how many times did you most typically get up to urinate from the time you went to bed at night until the time you got up in the morning?	None	Once	Twice	3 times	4 times	5 times or more		
TOTAL								
8. QUALITY OF LIFE DUE TO URINARY SYMPTOMS								
If you were to spend the rest of your life with your urinary condition the way it is now, how would you feel about that?								
Delighted	Pleased	Mostly satisfied	Mixed – about equally satisfied & dissatisfied	Mostly dissatisfied	Unhappy	Terrible		
0	1	2	3	4	5	6		

Diagnostiek

Wat de diagnostiek betreft, zijn de verschillende richtlijnen niet volledig gelijklopend.

	EAU	AUA
Medical history	Recommended	Recommended
Symptom score	Recommended	Recommended
Physical examination (incl. DRE)	Recommended	Recommended
Prostate specific antigen (PSA)	Recommended	Recommended (in select patients)
Creatinine measurement	Recommended	Not recommended
Urinalysis	Recommended	Recommended
Flow rates	Recommended	Optional
Post-void residual volume	Recommended	Optional
Pressure flow studies	Optional	* See below
Imaging of the upper urinary tract	Optional	No guidance
Imaging of the prostate	Optional	No guidance
Voiding charts (diaries)	Optional	In select patients

EAU BPH guidelines. Madersbacher S *et al.* *Eur Urol* 2004; **46**: 547–554
AUA Practice Guidelines Committee. *J Urol* 2003; **170**: 530–547

Bron: presentatie Dr. F. Ameye

De jury verwijst naar de uitgewerkte versie in de lange tekst (p.45).

3.1. Wat is de plaats van alfa-blokkers in de behandeling van BPH? Werkzaamheid - veiligheid - ongewenste effecten

Alfa-blokkers geven een beperkte winst op scorelijsten en urodynamische parameters, die niet steeds klinisch relevant is en zonder invloed te hebben op het prostaatvolume. Deze winst treedt snel op, namelijk binnen de maand (dynamisch effect). Het effect neemt geleidelijk af met nog een beperkt effect na 1 jaar.

Alfa-blokkers zijn de eerste keuze bij matige of ernstige klachten bij patiënten die wensen de klachten te behandelen en geen beterschap ondervinden van de conservatieve strategie die bestaat uit voorlichting, geruststelling (bijv. dat het niet om kanker gaat) en aanpassing van de levensstijl (restrictie van vocht, mijden van alcohol en cafeïne, blaastraining). (GRADE B, sterke aanbeveling)

Indien de patiënt geen subjectieve beterschap heeft na 1 maand, moet overwogen worden de behandeling te onderbreken om eventueel bij klachten opnieuw te starten (GRADE C, zwakke aanbeveling). Stoppen moet steeds overwogen worden na 1 jaar behandeling (GRADE C, sterke aanbeveling).

De in België beschikbare alfa-blokkers (alfuzosine, tamsulosine, terazosine en silodosine) zijn evenwaardig. Derhalve moet er aandacht besteed worden aan de kostprijs per dag, terug te vinden op bijv. www.bcfi.be (GRADE C, sterke aanbeveling).

De belangrijkste ongewenste effecten van alfa-blokkers zijn orthostatische hypotensie en duizeligheid (vooral bij ouderen en in combinatie met antihypertensiva). Zonder argumenten uit de literatuur en op advies van de deskundige wordt terazosine best getitreerd tot een optimale efficiëntie/tolerantie verhouding bereikt is, vooral in geval van cardiovasculaire co-morbiditeit. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

3.2. Wat is de plaats van 5-alfa-reductase-inhibitoren (5ARI) in de behandeling van BPH?

Werkzaamheid - veiligheid - ongewenste effecten

5ARI hebben een beperkt effect op scorelijsten en urodynamische parameters bij patiënten met een vergrote prostaat (minimum 30 mL). Dit effect is echter niet altijd klinisch relevant. De winst treedt maar op na 6 maanden (structureel effect). Bijgevolg zijn deze geneesmiddelen aangewezen voor de behandeling op lange termijn (langer dan een jaar) en na falen van de conservatieve strategie die bestaat uit voorlichting, geruststelling (bijv. dat het niet om kanker gaat) en aanpassing van de levensstijl (GRADE B, sterke aanbeveling). 5ARI verminderen het risico op urineretentie en de noodzaak aan chirurgisch ingrijpen. De jury besluit dat gezien het beperkte effect van deze medicatie, de gouden standaard bij geobjectiverde obstructie de heekkundige behandeling is (sterke aanbeveling). 5ARI kunnen overwogen worden bij patiënten waar operatie moet vermeden worden. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

De belangrijkste ongewenste effecten van 5ARI zijn de antiandrogene effecten (impotentie, verminderde libido, ejaculatiestoornissen, gynaecomastie). Als mogelijk zeldzaam ongewenst effect werd ook borstcarcinoom gesignaleerd. Aangezien 5ARI teratogeen zijn, moeten extra voorzorgen genomen worden ten aanzien van zwangere vrouwen of bij kindervens. (GRADE C, sterke aanbeveling)

5ARI veroorzaken een artificiële daling van het PSA, waarmee rekening moet gehouden worden bij bepaling van PSA. (GRADE B, sterke aanbeveling)

3.3. Wat is de plaats van de combinatie van een alfa-blokker met een 5-alfa-reductase-inhibitor (5ARI) in de behandeling van BPH? (vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen

Voorafgaande opmerking: de jury benadrukt dat de obstructiefactor bepalend is bij de interpretatie van de klachten.

1. Op korte termijn (1 jaar) is de combinatie alfa-blokker/5ARI niet doeltreffender dan een alfa-blokker. (GRADE A, sterke aanbeveling)
2. Op lange termijn (2–4 jaar), is de combinatie alfa-blokker/5ARI doeltreffender dan een alfa-blokker bij patiënten met matig tot ernstige LUTS/BPO-klachten en een vergrote prostaat (>30 mL). (GRADE A, zwakke aanbeveling)
3. Op lange termijn (2–4 jaar), is de combinatie alfa-blokker/5ARI niet doeltreffender dan een 5ARI op vlak van preventie van urinaire retentie en heekunde en geeft een niet-klinisch significante verbetering van de symptomen bij patiënten met matig tot ernstige LUTS/BPO-klachten en een vergrote prostaat (>30 mL). De jury besluit, gezien het beperkte effect van deze medicatie, dat de gouden standaard bij geobjectiveerde obstructie en na goede voorlichting van de patiënt heekunde is (sterke aanbeveling). 5ARI in combinatie met alfa-blokkers kunnen overwogen worden bij patiënten waar operatie moet vermeden worden (zwakke aanbeveling). Men moet na 1 jaar overwegen de alfa-blokker te stoppen. (GRADE A, sterke aanbeveling)
4. In beide trials waren medicatiegerelateerde neveneffecten meer aanwezig bij de combinatiebehandeling dan bij de monotherapie. Deze neveneffecten waren de gekende klasse-neveneffecten. (GRADE B)

3.4. Wat is de plaats van plantenextracten in de behandeling van BPH? (vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen

Omwille van onvoldoende klinische evidentie besluit de jury om plantenextracten niet aan te bevelen, noch als monotherapie, noch als adjuverende therapie (sterke aanbeveling). De meeste studies tonen weinig of geen verbetering en zijn van (zeer) slechte kwaliteit. (GRADE C)

Er worden weinig neveneffecten beschreven (gastro-intestinale klachten en erectiele dysfuncties). De kwaliteit van de studies zijn onvoldoende om ernstige neveneffecten (op lange termijn) te kunnen uitsluiten. (GRADE C)

3.5. Wat is de plaats van de niet-medicamenteuze versus medicamenteuze behandeling van BPH?

Lifestyle-advies moet worden aangeboden bij patiënten met LUTS voorafgaand of in combinatie met behandeling. (Sterke aanbeveling)

De jury meent dat gezien de goedaardige aard van de aandoening (na follow-up van 1 tot 5 jaar symptomatische verbetering bij 50 tot 80% van alle patiënten of geen verandering), goed geïnformeerde patiënten met (milde) symptomen goede kandidaten zijn voor een afwachtende houding (sterke aanbeveling). Dwingende indicaties tot chirurgie dienen uiteraard te worden uitgesloten (zie vraag 3.6).

De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige die stelt dat chirurgische behandeling (TURP of open prostatectomie) de gouden standaard blijft bij patiënten die niet meer reageren op de vroeger ingestelde medicamenteuze behandelingen of neveneffecten vertonen op deze medicatie. (Sterke aanbeveling)

TUMT behandeling is meer werkzaam dan terazosine in 1 studie, maar mits gebrek aan bewijs van superioriteit van TUMT ten opzichte van de gouden standaard wordt deze behandeling niet aanbevolen. (Sterke aanbeveling)

3.6. Wat zijn de dwingende indicaties en de contra-indicaties van een heelkundige ingreep?

Absolute indicaties voor heelkunde zijn:

- persisterende of recidiverende acute retentie
- recidiverende macroscopische hematurie, niet beantwoordend op 5ARI of antibiotica
- (postrenale) nierinsufficiëntie
- blaasstenen
- chronisch residu: er is een grote intra-individuele variabiliteit, doch een hoogste limietwaarde van residu ligt nog niet eenduidig vast (meestal > 200 à 300 cc)

(Sterke aanbeveling)

Contra-indicaties voor heelkunde zijn:

- patiënten met een zeer hoog perioperatief risico, (slechte Karnofsky, Severity Index 4)
- patiënten met zeer hoge kans op bloedingsdiathese en/of onder anti-co of plaatjes-inhibitoren, die niet kunnen gestopt worden

(Sterke aanbeveling)

4. PROSTAATKANKER

4.1. Is een opsporing van prostaatkanker doelmatig? Hoe en in welke omstandigheden?

Het besluit van de jury is dat er geen routinescreening van de ganse bevolking moet georganiseerd worden. Ofschoon een kwalitatief waardevolle studie (ERCP) aantoont dat screening de mortaliteit door prostaatkanker klinisch significant doet dalen, ziet de jury geen argument om aan te nemen dat deze voordelen (mortaliteitsreductie en reductie van metastasen) opwegen tegen de nadelen (invasieve onderzoeken en hun mogelijke complicaties, en de morbiditeit van (over)behandeling). (Sterke aanbeveling) Uiteraard moeten lopende en toekomstige studies opgevolgd worden.

Bovendien zijn er geen gegevens over de gezondheidseconomische aspecten van screening van grote bevolkingsgroepen.

De opsporing door het aanvragen van een PSA-test op vraag van de patiënt met uitleg van de mogelijke eruit voortvloeiende gevolgen is aanvaardbaar.

Het overleg tussen arts en patiënt over het geschikte gebruik van de goede diagnostische methode op het geschikte moment en over het aanvaarden van de gevolgen van de testresultaten en van de behandelingsopties in functie van de uitslagen, de leeftijd en de algemene toestand is essentieel. (Sterke aanbeveling)

Het opsporen van prostaatkanker door middel van de PSA-test wordt afgeraden indien de levensverwachting lager is dan 10 jaar of de patiënt ouder is dan 75 jaar. (Sterke aanbeveling)

Een screening bij mannen met verhoogd risico op familiale prostaatkanker is aangevraagd vanaf 40 jaar (sterke aanbeveling) (volgens de deskundige twee mannelijke verwanten voor de leeftijd van 55 jaar met kanker of voor de leeftijd van 65 jaar er aan gestorven zijn).

Afro-Amerikanen vormen ook een risicogroep, maar andere etnische risicogroepen zijn niet goed bepaald.

Bij deze risicopatiënten is een jaarlijkse controle van de PSA aan te raden. (Sterke aanbeveling)

Wat de PSA velocity betreft, moet een verhoging van 20% op jaarbasis opgevolgd worden.

4.2. Bestaan er doelmatige preventieve maatregelen tegen prostaatkanker?

De jury raadt het gebruik van 5ARI niet aan, aangezien er onvoldoende gegevens zijn over een daling van de mortaliteit veroorzaakt door prostaatkanker die teweeg wordt gebracht door dit type behandeling en omwille van een gebrek aan gegevens over bijwerkingen op lange termijn. Bovendien vestigt de jury de aandacht op de verhoging van de incidentie van het aantal slecht gedifferentieerde prostaatkankers. (Sterke aanbeveling)

Omdat de doeltreffendheid niet werd aangetoond, beveelt de jury het gebruik **niet** aan van:

- bètacaroteen, selenium, vitamine C en vitamine E (sterke aanbeveling).
- de combinatie van bètacaroteen met vitamine A of met vitamine E (sterke aanbeveling).
- de combinatie van selenium of vitamine C met vitamine E (sterke aanbeveling).
- de combinatie van bètacaroteen, vitamine C, vitamine E, selenium en zink (sterke aanbeveling).

De jury sluit zich aan bij de suggesties van de deskundige met betrekking tot de relatie tussen een verhoogde consumptie van runds- en varkensvlees, dierlijke vetten, een overdaad aan calorieën en prostaatkanker. (Sterke aanbeveling)

Gezien het feit dat geen enkele studie de doeltreffendheid van geneesmiddelen op basis van planten heeft aangetoond, beveelt de jury het gebruik ervan niet aan. (Sterke aanbeveling)

4.3. In welke gevallen (precieze criteria) kan een actieve opvolging voor prostaatkanker verantwoord zijn?

De jury is van oordeel dat actieve opvolging een systeem is dat aanvaardbaar is wanneer alle criteria gerespecteerd worden en als de patiënt akkoord gaat met een opvolging over een lange periode. In deze omstandigheden is een geïnformeerde toestemming van de patiënt nog belangrijker dan in andere gevallen.

Een definitief oordeel is echter voorbarig, rekening houdend met de huidige gegevens en het feit dat de studies op dit moment nog worden uitgevoerd.

De belangrijke elementen waarmee rekening moet worden gehouden bij de beslissing om tot actieve opvolging over te gaan, zijn als volgt:

- Levensverwachting (> 10 jaar, volgens de EAU-richtlijn) en goede algemene lichamelijke toestand
- Gelokaliseerde prostaatkanker met een laag risico
 - * Gleason-score (≤ 6 komt in aanmerking voor actieve opvolging volgens de meeste richtlijnen)

- * T1-T2a
- * PSA <10 ng/mL
- * <2 (of <3 volgens de richtlijn) positieve biopsies en <50% kanker in elke biopsie
- * De keuze van de patiënt
- * Het risico van bijwerkingen in het geval van heelkunde, vooral incontinentie en impotentie
- * Voor actieve opvolging kan vooral de angst van de patiënt de keuze van de behandeling beïnvloeden.

De jury meent dat de beslissing tot actieve opvolging of behandeling moet genomen worden na multidisciplinair overleg (MOC).

VIII. ALGEMEEN BESLUIT

Tot slot wil de jury volgende aanbevelingen formuleren:

- De jury zag graag dat trimethoprim opnieuw gecommmercialiseerd zou worden.
- De jury wil de ontwikkeling van aangepaste wetenschappelijk gevalideerde hulpmiddelen voor patiënten zoals folders, een website, e.a. aanmoedigen.
- In het kader van ‘opportunistische screening’ is dringend een consensus nodig tussen alle betrokkenen over de voorwaarden tot het ‘aanvragen van PSA’.
- Ook over ‘watchful waiting’ en ‘actieve opvolging’ moet de beroepsgroep, in samenspraak met alle betrokkenen, een consensus uitwerken en moeten de ervaringen op dit vlak gegroepeerd worden.
- De jury meent dat artsen ook beter moeten worden geïnformeerd over consensus en aanbevelingen.
- De jury stelt vast dat de huidige terugbetalingregels niet overeenkomen met de dagdagelijkse kliniek en de eigen RIZIV-voorschriften in opvolging van bepaalde prostaatpathologieën niet respecteren.
- De jury merkt op dat er tijdens de vergadering geen aandacht besteed is aan technieken zoals histoscan, PCA3, endorectale MRI.
- Indien er indicatie is voor blaastraining beveelt de jury aan bij voorkeur te verwijzen naar kinesitherapeuten met een bijzondere bekwaamheid op dat vlak.