

Consensusvergadering

12 mei 2011

Juryrapport
Volledige (lange) tekst

Doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën

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. ELSSEN, 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

Consensusvergadering

12 mei 2011

Doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

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

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Ann Ceuppens
Chris Van haecht

Vertegenwoordiger apothekers

Daniel Duh

Vertegenwoordigers paramedici

Luk Dieleman
Jacques Gilsoul

Vertegenwoordigers publiek

Erik Briers (patiëntenvereniging)
Alain Servaes (patiëntenvereniging)

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)
André De Swaef (RIZIV)

Inleiding

Op donderdag 12 mei 2011 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over de doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën.

Deze consensusvergadering is de vijfentwintigste in de reeks.

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

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.

Prostaatkanker 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 (Henau 2008) 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 prostaatkanker 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 prostaatkanker 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.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 12 mei 2011. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. 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.

3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

1. Acute prostatitis

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

2. Chronische bacteriële prostatitis

- 2.1. Is de chronische bacteriële prostatitis een goed definieerbaar ziektebeeld?
- 2.2. Welke behandeling voor een chronische bacteriële prostatitis?
(vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen

3. Benigne prostaathypertrofie

- 3.1. Wat is de plaats van de alfa-blokkers in de behandeling van BPH?
(vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen
- 3.2. Wat is de plaats van de 5-alfa-reductase-inhibitoren in de behandeling van BPH?
(vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen
- 3.3. Wat is de plaats van de combinatie van een alfa-blokker met een 5-alfa-reductase-inhibitor in de behandeling van BPH?
(vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen
- 3.4. Wat is de plaats van plantenextracten in de behandeling van BPH?
(vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen
- 3.5. Wat is de plaats van de niet-medicamenteuze versus de medicamenteuze behandelingen van BPH?
(vergelijkende) doeltreffendheid – doelmatigheid – tolerantie – bijwerkingen
- 3.6. Wat zijn de dwingende indicaties en de contra-indicaties van een heelkundige ingreep?

4. Prostaatkanker

- 4.1. Is een opsporing van prostaatkanker doelmatig? Hoe en in welke omstandigheden?
- 4.2. Bestaan er doelmatige preventieve maatregelen voor prostaatkanker?
- 4.3. In welke gevallen (precieze criteria) kan een actieve opvolging voor prostaatkanker verantwoord zijn?

4. Lijst van gebruikte afkortingen

5ARI	5-alfa-reductase-inhibitoren
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AUA	American Urological Association
AUR	Acute urineretentie
BMJ	British Medical Journal
BOO	Bladder outlet obstruction
BPE	Benign prostatic enlargement
BPH	Benigne prostaathypertrofie / benigne prostaathyperplasie
BPO	Benign prostatic obstruction
CBP	Chronische bacteriële prostatitis
cc	Cubic centimeter
CPPS	Chronic pelvic pain syndrome (chronisch pelvisch pijn syndroom)
CT	Computertomografie
CVA	Cerebrovasculair accident
CZS	Centraal Zenuwstelsel
DDD	Defined Daily Dose
DHT	Dihydrotestosteron
EAU	European Association of Urology
EBM	Evidence Based Medecine
EPS	Expressed Prostatic Secretions
ESWL	Extracorporeel Shock Wave Lithotripsy
FDA	Food and Drug Administration
g	Gram
IPSS	International Prostate Symptoms Score
IVP	Intraveneuze pyelografie
L	Liter
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
mg	Milligram
MIT	Minimaal invasieve technieken
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter kwikdruk
MOC	Multidisciplinair Oncologisch Consult
ng	Nanogram
NIH	National Institutes of Health
NIH-CPSI	NIH Chronic Prostatitis Symptom Index
NMR	Nucleaire Magnetische Resonantie
NNT	Number Needed to Treat
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen
OAB	Overactieve Blaas (Over Active Bladder)
PMR	Post-mictioneel residu
PSA	Prostaat Specifiek Antigeen
PSAD	PSA-Densiteit
PVR	Post-void residual
QoL	Levenskwaliteit (Quality of Life)
RCT	Randomized Controlled Trial
RRR	Relatieve risicoreductie
TRUS	Transrectale prostaatechografie
TUIP	Transurethrale incisie van de prostaat
TUMT	Transurethral microwave thermotherapie
TUNA	Transurethral needle ablation
TUR-syndroom	Transurethrale resectie syndroom
TURP	Trans Urethrale Resectie van de Prostaat

TUVP	Transurethral vaporization of the prostate
UTI	Urinary Tract Infection
VB	Voiding Bladder
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie

5. 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>).

6. Definities²

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

Offsettijd

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

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.

² Bronnen:

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

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 zonderen of te 'zeven' met zoveel mogelijk personen die de op te sporen determinant hebben.

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, plaatselijk 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 (urinair, psychosociaal, orgaanspecifiek, infectie, neurologisch en systemisch, "teerheid" 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 2004

Besluiten

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 convergentie 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?*

Over een hele reeks andere minimaal invasieve technieken (MIT) worden geen vragen gesteld. De deskundige haalt ze wel aan en stelt dat deze MIT verschillende fysische bronnen (laser, ultrasound, microwaves,...) gebruiken om hetzelfde desobstruerende effect te bekomen, zoals TURP, doch met de bedoeling perioperatieve morbiditeit (bloedingen, TUR-syndroom,...) te beperken. Deze MIT hebben actueel nog geen bewijs van superioriteit aangetoond ten opzichte van TURP, die de gouden standaard referentie blijft, waar alle nieuwe chirurgische of minimaal invasieve behandelingen aan getoetst worden.

In onderstaand slide haalt hij deze technieken aan:

Methoden



intraprostatische stents

TUNA (naald ablatie)

TUMT (microgolven)

LASER

TUVP (vaporisatie)

TUIP (incisie)

TURP (resectie)

(1826: Pierre Salomon Ségalas d'Etchepare)

Bron: presentatie Prof. Antony Verbaeys

- 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”.

Benigne prostaathypertrofie

- De literatuurgroep heeft zich beperkt tot de producten bepaald door het organiserend comité. Middelen die niet de indicatie BPH hebben (anticholinergica en fosfodiësterase type 5-inhibitoren) werden niet opgenomen in dit literatuuronderzoek.
- De level of evidence, toegekend via de GRADE methode, moet geïnterpreteerd worden binnen zijn methodologisch kader. Als er voor een bepaald geneesmiddel een “hogere level of evidence” is, betekent dit niet noodzakelijk dat dit geneesmiddel ook werkzamer is dan andere. Het aantal studies voor een bepaalde vergelijking is bijv. geen criterium in de GRADE-evaluatie. Een studie van goede kwaliteit kan leiden tot een “high quality of evidence” label, terwijl voor andere vergelijkingen meerdere studies beschikbaar zijn die kunnen leiden tot een “moderate quality of evidence”, als meerdere van deze studies methodologische beperkingen hebben.
- De studies, zeker met de oudere producten, zijn vaak van korte duur.
- De meeste studies zijn gesponsord en soms ook uitgevoerd door onderzoekers van de firma die een van de onderzochte geneesmiddelen produceert.
- Er zijn beperkingen aan de gerapporteerde eindpunten. Zowel symptoomscores als urodynamische parameters vertonen sterke spontane fluctuaties in de tijd. De studies geven vaak weinig informatie over werkzaamheid op klachten die de patiënt als storend ervaart zoals nycturie. Harde eindpunten zoals optreden van retentie en nood aan heekunde worden zelden gerapporteerd.
- De klinische relevantie van de gevonden verschillen qua werkzaamheid is niet duidelijk. BPH is een aandoening met een fluctuerend verloop, ook zonder behandeling kan er tijdelijke verbetering optreden. De hoge placeborespons in deze studies is dan ook niet verwonderlijk.
- Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid op lange termijn. Ook gegevens over geneesmiddeleninteracties ontbreken; dit is nochtans niet onbelangrijk voor geneesmiddelen die vaak jarenlang ingenomen worden, vaak door oudere gepolymediceerde patiënten.
- Er is een groot gebrek aan goede studies die medicamenteuze behandeling vergelijken met invasieve aanpak.

Bacteriële prostatitis

- Er zijn geen gecontroleerde studies over acute prostatitis.
- De weinig beschikbare studies over chronische bacteriële prostatitis zijn klein en van korte duur. Bovendien zijn ze heterogeen wat betreft inclusie- en diagnostische criteria.

Preventie van prostaatkanker

- De beschikbare studies tonen aan dat finasteride en dutasteride prostaatkanker kunnen voorkomen, dit echter op puur histologisch vlak. Er kan echter niet uit besloten worden wat de plaats is van deze middelen in de klinische praktijk.

- Preventieve interventies die vaak worden aangeraden en toegepast zoals sojarijke voeding, regelmatige inname van rode wijn, andere diëten of fysieke activiteit zijn totaal niet onderzocht in gerandomiseerde studies. Ook lycopen en groene thee zijn slechts heel beperkt onderzocht.

Aanpak van prostaatkanker: actieve opvolging versus onmiddellijke behandeling

- Alhoewel actieve opvolging en watchful waiting twee verschillende manieren van aanpak zijn, worden de termen vaak door elkaar gebruikt.
- Er is een totaal gebrek aan gerandomiseerde studies over de plaats van active surveillance. Een aantal studies zijn lopende, maar de resultaten hiervan zijn nog niet bekend.
- Bij gebrek aan RCT's formuleren de richtlijnontwikkelaars hun aanbevelingen op basis van observationele gegevens en expert opinion.

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 prostaatcarcinoom.

Tabel 1 geeft een overzicht van de weerhouden geneesmiddelen:

Werkzaam bestanddeel	ATC-code	Farmaceutische specialiteit	Vergoedbaar?
DAPOXETINE	G04BX14	LESPEDA	NEEN
ALFUZOSINE	G04CA01	ALFUZOSINE MYLAN	NEEN
		ALFUZOSINE SANDOZ	NEEN
		XATRAL 5 RETARD	NEEN
		XATRAL UNO	NEEN
TAMSULOSINE	G04CA02	DOCTAMSULOSINE	NEEN
		MERCK TAMSULOSINE	NEEN
		OMIC	NEEN
		OMIC IMPEXCO	NEEN
		OMIC OCAS	NEEN
		OMIC OCAS IMPEXCO	NEEN
		RANOMAX	NEEN
		TAMSULOSINE EG	NEEN
		TAMSULOSINE	NEEN
		TAMSULOSINE MYLAN	NEEN
		TAMSULOSINE RATIOPH	NEEN
		TAMSULOSINE SANDOZ	NEEN
		TAMSULOSINE TEVA	NEEN
		TERAZOSINE	G04CA03
HYTRIN	JA		
MERCK TERAZOSINE	JA		
TERAZOSABB	JA		
TERAZOSINE EG	JA		
TERAZOSINE RATIOPH	JA		
TERAZOSINE SANDOZ	JA		
URO-HYTRIN STARTERPACK	JA		
FINASTERIDE	G04CB01	DOCFINASTERIDE	NEEN
		FINASTERIDE EG	NEEN
		FINASTERIDE MYLAN	NEEN
		FINASTERIDE RANBAXY	NEEN
		FINASTERIDE SANDOZ	NEEN
		FINASTERIDE TEVA	NEEN
DUTASTERIDE	G04CB02	AVODART	NEEN
		AVODART PI PHARMA	NEEN
PYGEUM AFRICANUM	G04CX01	PROSTATONIN	NEEN
FYTOTHERAPEUTICUM	G04BX70	PROSTALANE	NEEN
		URGENIN	NEEN
		PROSTA URGENIN	NEEN
		PROSTASERENE	NEEN
COMBINATIEPREPARAAT (DUTASTERIDE, TAMSULOSINEHYDROCHLORIDE, TAMSULOSINE)	G05CA52	COMBODART	NEEN

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

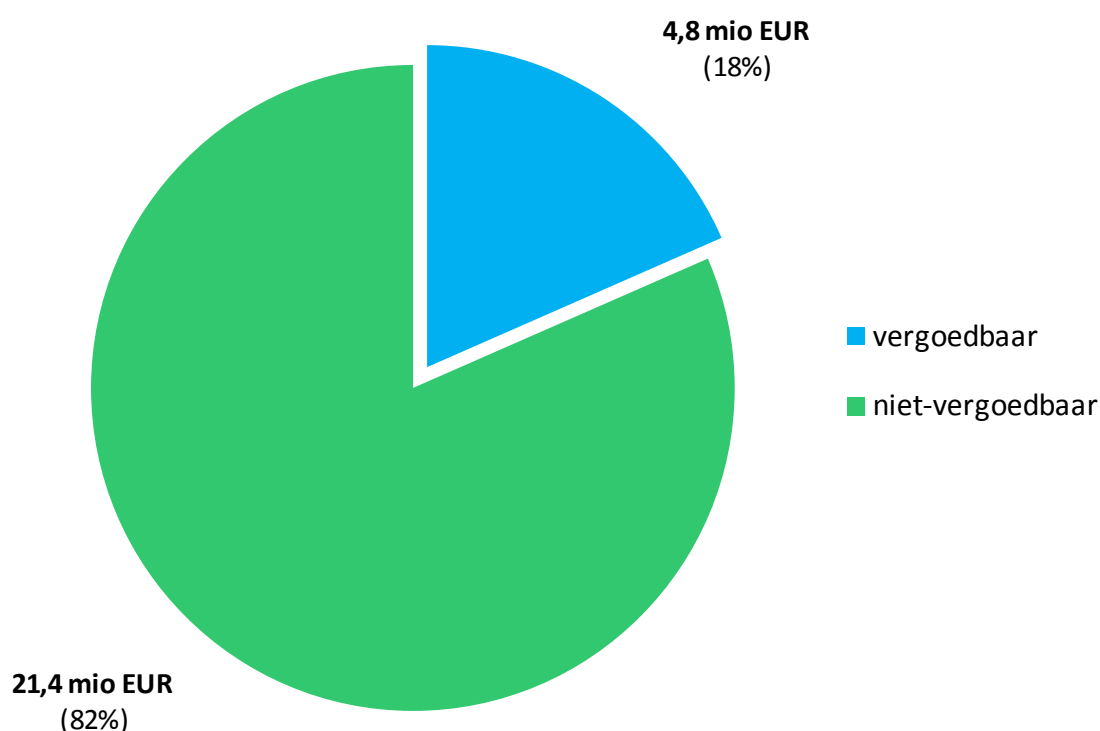
In 2009 bedroegen de uitgaven door de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen voor de vergunde geneesmiddelen ruim 2,68 miljard euro. De anatomische hoofdgroep van het hart vaatstelsel (met ATC-1-code C), waarbinnen de *vergoedbare* geneesmiddelen bij de aanpak van benigne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

De uitgaven^[1] 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 uitgaven^[2] voor de vergoedbare geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën bedroegen meer dan 18% van de IMS-uitgaven^[3].

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



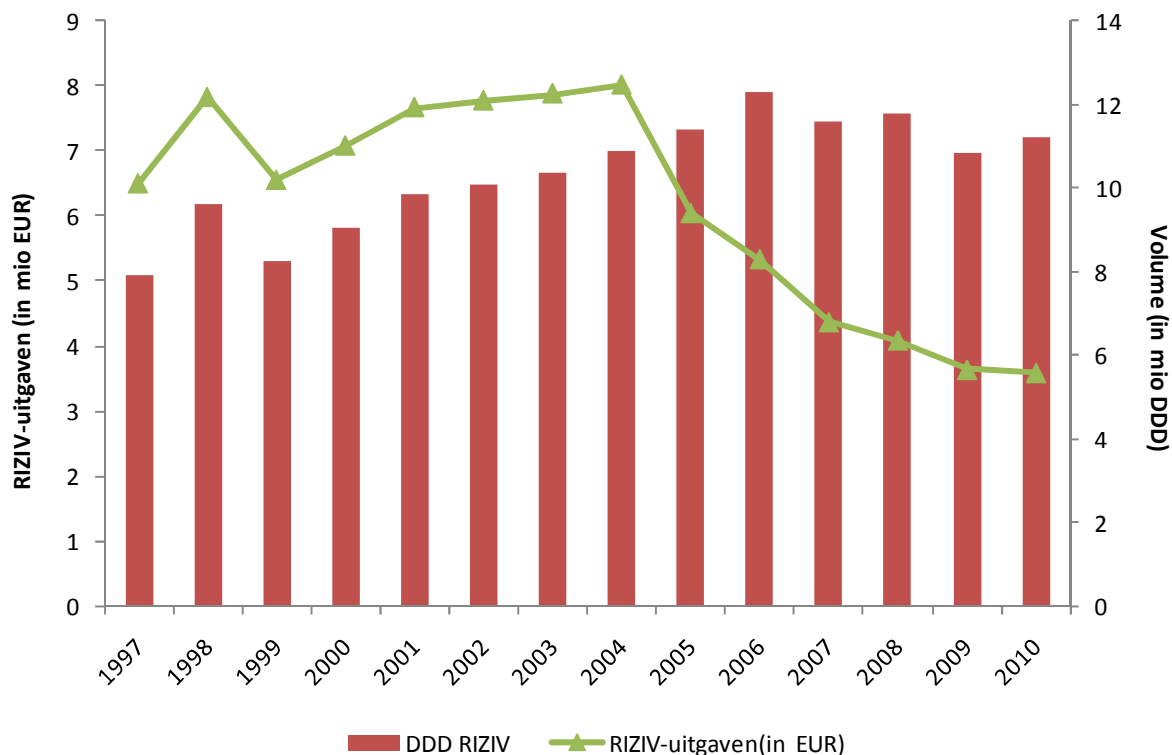
^[1] Het verbruik (in DDD) van vergoedbare geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën bedraagt 1,7% van het totale verbruik van 2009 in de klasse C

^[2] Brutogegevens in dit geval, d.w.z. de som van de uitgaven van de verplichte verzekering en de door de rechthebbenden betaalde persoonlijke aandelen

^[3] Berekend op basis van de verkoopprijs aan publiek

Evolutie Farmanet-gegevens in 1997-2010

Figuur 2: evolutie van de uitgaven en het verbruik in de periode 1997 - 2010 voor geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën (Farmanet-gegevens)



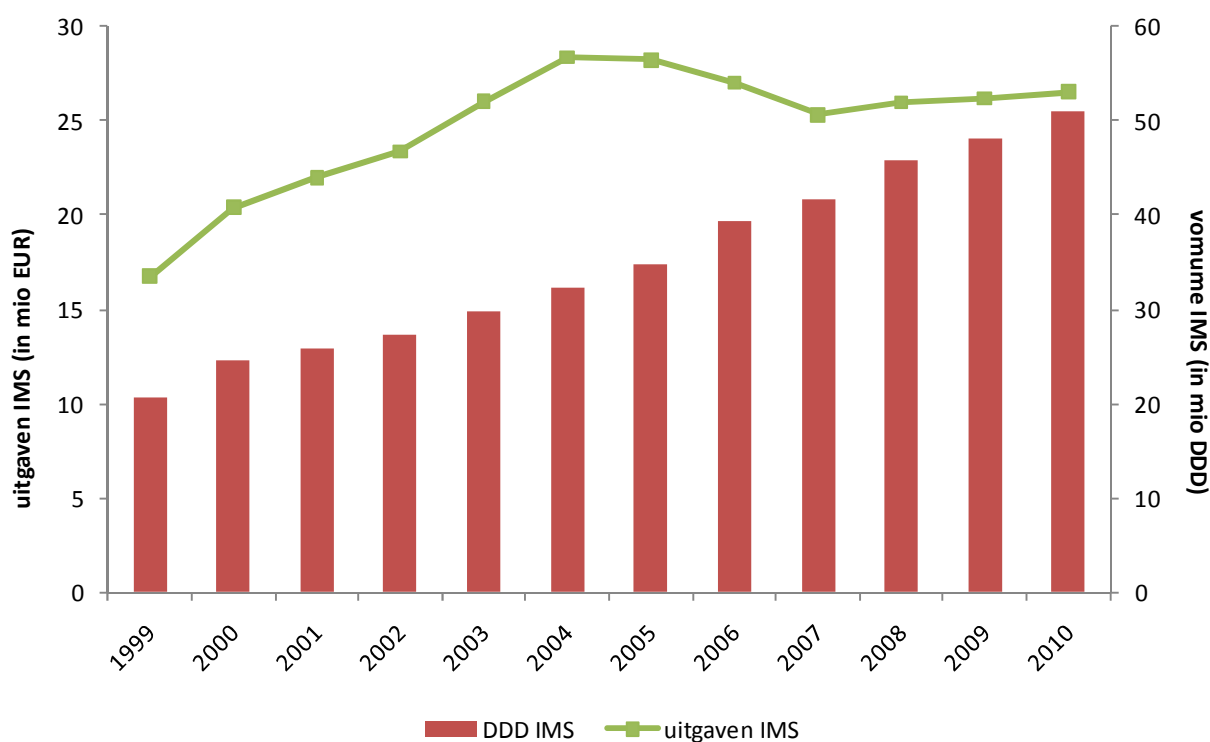
Tabel 2: evolutie van uitgaven en verbruik (in DDD) in de periode 1997 - 2010 voor de geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën (Farmanet-gegevens)

Jaar	DDD RIZIV	RIZIV-uitgaven (in EUR)
1997	7.917.110	6.494.559
1998	9.632.027	7.814.787
1999	8.267.882	6.547.364
2000	9.024.852	7.071.918
2001	9.834.903	7.659.403
2002	10.082.735	7.765.631
2003	10.358.294	7.873.242
2004	10.896.235	8.006.783
2005	11.393.080	6.036.575
2006	12.288.580	5.332.462
2007	11.578.923	4.366.848
2008	11.780.997	4.087.105
2009	10.826.854	3.638.417
2010	11.221.097	3.591.233

Evolutie IMS-gegevens in 1999-2010

In figuur 3 zien we dat het aantal afgeleverde DDD van geneesmiddelen bij de behandeling van benigne prostaatpathologieën in de periode 1999 – 2010^[4] jaarlijks toenam van ongeveer 20,6 miljoen DDD naar 50,9 miljoen DDD, wat een gemiddelde jaarlijkse stijging van 8,6% betekent. De uitgaven kenden een stijgend verloop tot 2004, waarna deze weer afnamen en stagneerden tot ongeveer 26 à 27 miljoen EUR.

Figuur 3: evolutie van de uitgaven en het verbruik in de periode 1999 - 2010 voor geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën (IMS-gegevens)



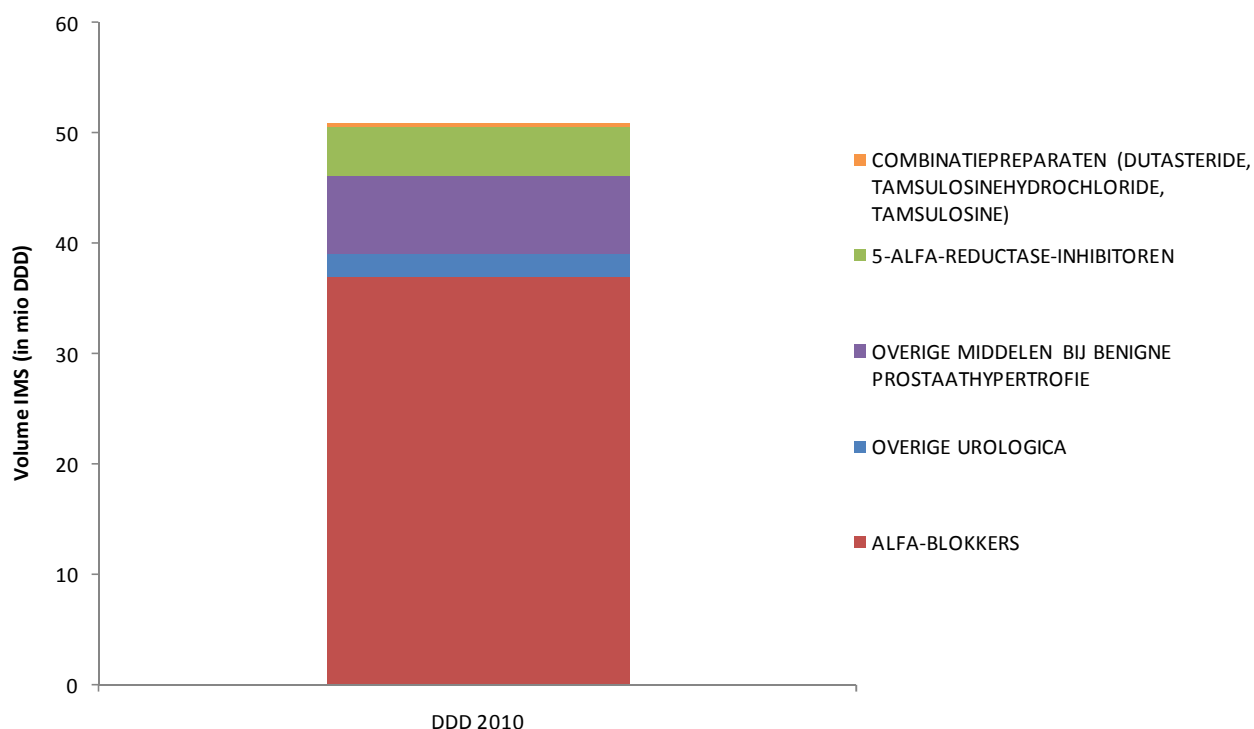
^[4] Vanaf 1 januari 2008 werden de kleine risico's van de zelfstandigen (ongeveer 8% van de bevolking) opgenomen in de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen. Deze integratie heeft de uitgaven en het verbruik met een (geschatte) 5,4% bijkomend doen toenemen t.o.v. 2007.

Tabel 3: evolutie van uitgaven en verbruik (in DDD) in de periode 1999 - 2010 voor de geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën (IMS-gegevens)

Jaar	DDD IMS	Uitgaven IMS (in EUR)
1999	20.609.638	16.754.846
2000	24.577.078	20.393.712
2001	25.915.219	21.979.733
2002	27.241.560	23.381.526
2003	29.791.395	26.020.823
2004	32.237.534	28.350.222
2005	34.864.406	28.222.056
2006	39.356.041	27.022.396
2007	41.644.569	25.307.077
2008	45.823.482	25.965.061
2009	48.158.715	26.199.472
2010	50.932.470	26.539.471

Verbruik per categorie van geneesmiddelen (IMS-gegevens 2010)

Figuur 4: verbruik (in miljoen DDD) per categorie van geneesmiddelen bij de aanpak van benigne prostaatpathologieën in 2010 (IMS-gegevens)

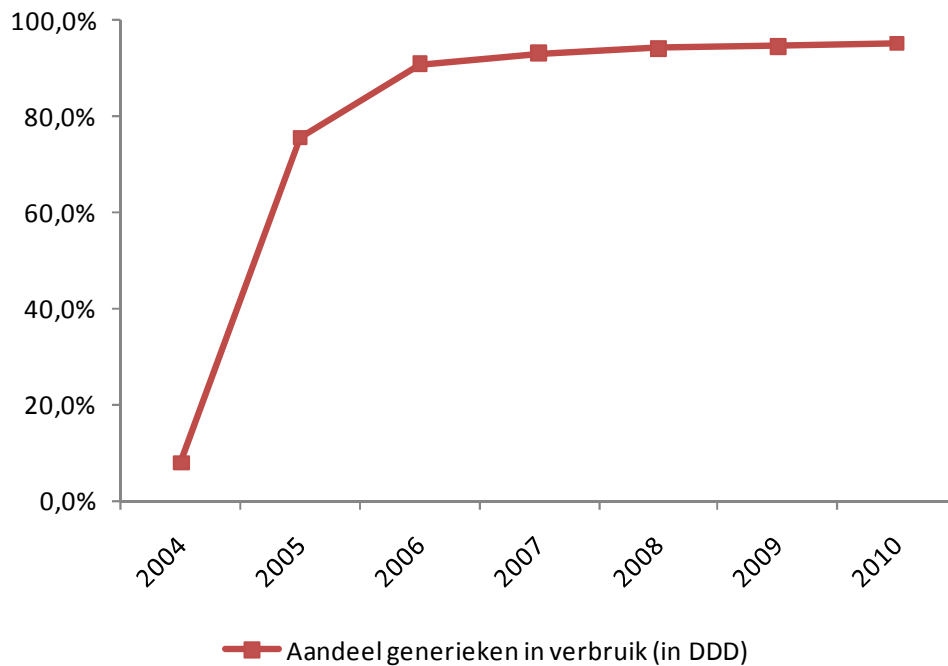


Evolutie van aandeel generieken in periode 1997-2010 (Farmanetgegevens)

De eerste generische variant van terazosine kwam in de handel vanaf 1/8/2004.

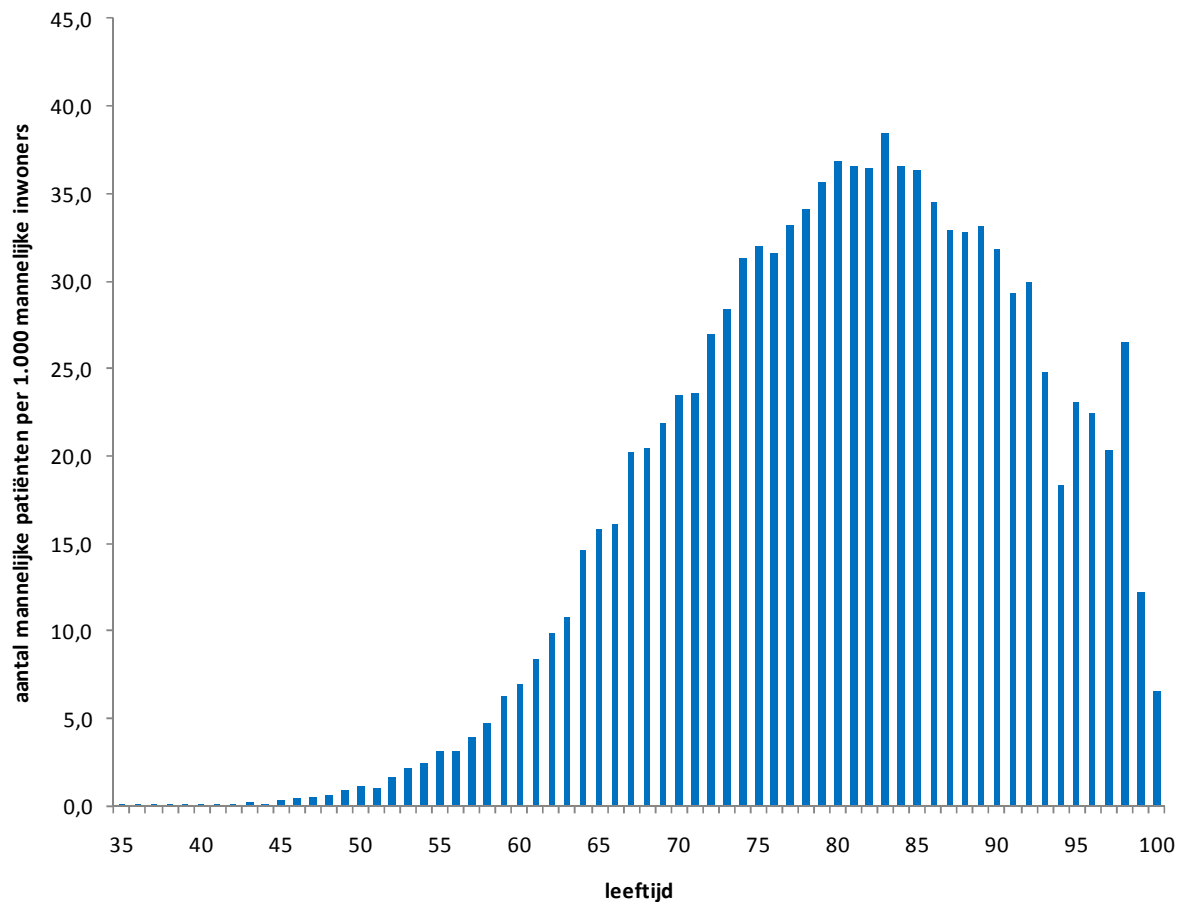
Vrij snel namen deze generieken het grootste deel van het verbruik in; zo is ongeveer 95% van het verbruik (in DDD) in 2009-2010 afkomstig van generische geneesmiddelen.

Figuur 5: evolutie van het aandeel in verbruik van vergoedbare generische specialiteiten bij de aanpak van benigne prostaatpathologie in 2004 – 2010 (Farmanetgegevens)



2. Gegevens over aantal patiënten van vergoedbare terazosine

Figuur 6: aantal mannelijke patiënten per 1.000 mannelijke inwoners voor terazosine in 2009



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.

Bovenstaande figuur 6 toont ons de verdeling van deze mannelijke patiënten per leeftijd.

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.

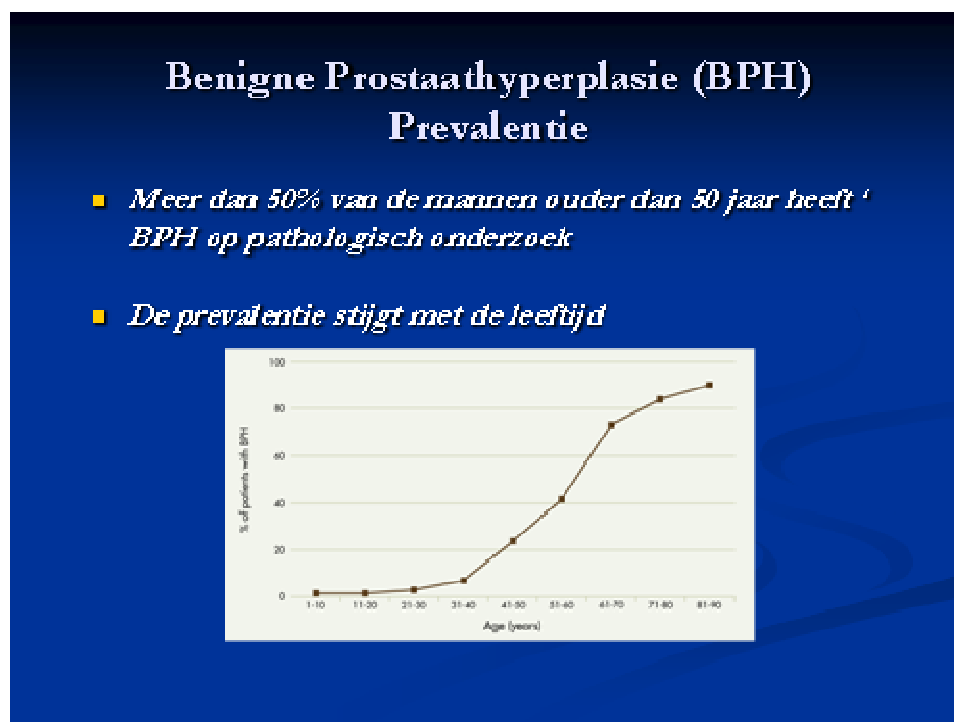
2. Benigne prostaathypertrofie

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 (Qmax, 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.

De beschikbare informatie over het natuurlijke beloop van LUTS/BPO is verkregen uit drie bronnen

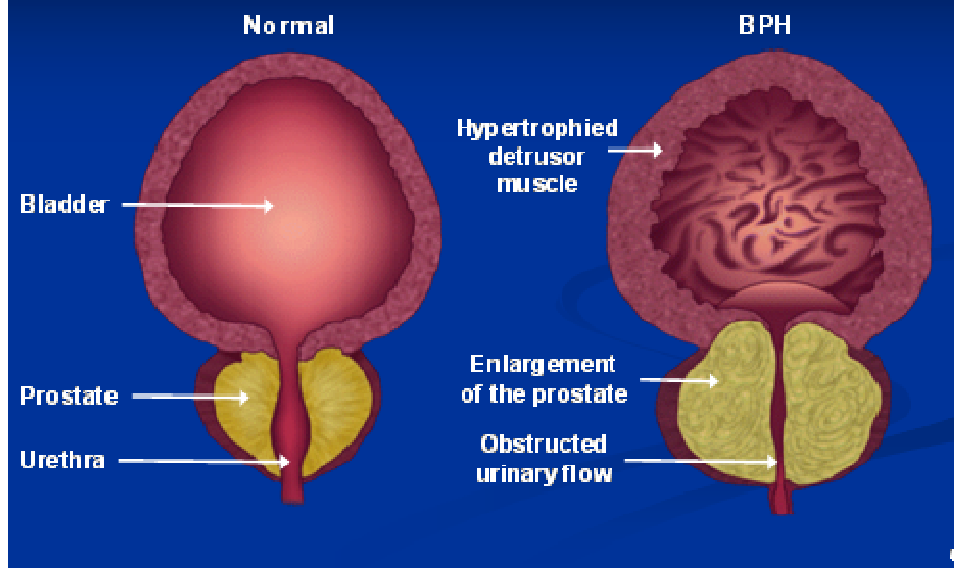
- Longitudinale populatiestudies
- Controle groepen van placebo gecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken van verschillende behandelingsmodaliteiten
- Cohorten van mannen in een setting van waakzaam afwachten.

Onderstaande slides van de deskundige geven een goed idee van prevalentie en natuurlijke evolutie.



Bron: presentatie Dr. F. Ameye

BPH – Natuurlijke evolutie



Bron: presentatie Dr. F. Ameye

3. Prostaatkarcinoom

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 (Lu-Yao 2002) alhoewel de vermindering meer uitgesproken is in de regio's met meer screening (Collin 2008). In elk geval wordt er overdiagnose aangetoond met beperkte winst in mortaliteit (Welch 2010).

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 omnipratici 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 prostaat­kanker 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.



- Between 1999 and 2005, an increase (3.5%) is observed in incidence rates in the Flemish Region. After 2005, the incidence rate decreases (3.2%).
- Between 1999 and 2008, mortality rate in the Flemish Region decreases (EAPC = 4.0% [p = 0.00]).
- A similar decrease is observed in the Brussels Capital Region (EAPC = -3.6% [p = 0.00]).
- In the Walloon Region, the incidence rate shows a significant drop. The reason is most likely the inclusion of prevalent cases, a known problem in cancer registration in the first years of complete coverage¹⁰¹.

Figure 80 Prostate cancer incidence by stage, Flemish Region 1999-2008



- Stage I tumours are rare, since every prostate cancer that is pathologically staged, is minimum a stage II tumour due to TNM classification rules⁽¹⁰⁾.
- Until 2004, a rapid increase (8.2%) is observed in stage II tumours. After 2004 a plateau is reached.
- A significant decrease is observed in stage III (EAPC = -2.3% [p = 0.02]) and stage IV (EAPC = -6.0% [p = 0.00]) tumours.

1. Acute prostatitis

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

1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden geen studies gevonden die beantwoorden aan de inclusiecriteria.
Op basis van de literatuur kan bijgevolg geen antwoord gegeven worden op deze vraag.
De bestaande richtlijnen geven volgende aanbevelingen:

BASHH	<p>Behandeling acute prostatitis: Aangezien acute prostatitis een ernstige en zware ziekte is, moet onmiddellijk met empirische therapie worden gestart nadat bloed- en urineculturen werden ingesteld. De keuze voor parenterale of orale behandeling moet gebeuren op basis van de klinische toestand van de patiënt. Bij achteruitgang of indien niet wordt gereageerd op de orale therapie moet dringende opname en parenterale therapie worden voorzien.</p> <p>Behandeling met antibiotica moet worden voortgezet of gewijzigd naargelang de gevonden gevoeligheid.</p> <p>Voor patiënten die parenterale therapie nodig hebben, moet gebruik worden gemaakt van antibiotica die inwerken op aannemelijke organismen.</p> <p>Een hoge dosis breedspectrum cefalosporine (bijvoorbeeld cefuroxime, cefotaxime of ceftriaxone) plus gentamicine (niveau van bewijskracht IV, graad van aanbeveling C)</p> <p>Indien klinische verbetering optreedt, kan worden overgeschakeld op orale behandeling in overeenstemming met de gevoeligheid van de bacteriën.</p> <p>Voor patiënten die in aanmerking komen voor orale therapie kunnen chinolonen worden gebruikt:</p> <p>Ciprofloxacin 500 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen (IV, C) of ofloxacin 200 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen (IV, C)</p> <p>Voor patiënten met intolerantie of allergie tegen chinolonen is een alternatief: Trimethoprim 200 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen (IV, C).</p>
BAPCOC	<p>Behandeling acute bacteriële prostatitis: Antibiotica worden aanbevolen. (niveau III, graad B). In geval van een seksueel overdraagbare aandoening moet de partner ook worden behandeld. In België neemt de resistentie van gonokokken tegen chinolonen steeds toe.</p> <p>1ste keuze (niveau IV, graad C):</p> <ul style="list-style-type: none">- ofloxacin 400 mg per dag, in 1 of 2 innames, 21 dagen- levofloxacin 500 mg per dag, 21 dagen <p>Alternatieven (niveau IV, graad C):</p> <ul style="list-style-type: none">- amoxicilline & clavulanaat 1,5 g per dag, in 3 innames, 21 dagen- co-trimoxazol (alleen gevoelige bacteriën, niet actief tegen Chlamydia spp.) 1600/320 mg per dag, in 2 innames, 21 dagen
EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY	<p>Behandeling acute bacteriële prostatitis: Antibiotica zijn levensreddend bij acute bacteriële prostatitis. Parenterale toediening van hoge dosissen van een bacterieciel antibioticum is gewoonlijk nodig, en dit kan een breedspectrum penicilline, een cefalosporine van de derde generatie of een fluorchinolon zijn.</p> <p>Al deze middelen kunnen worden gecombineerd met een aminoglycoside als initiële therapie.</p> <p>De behandeling is vereist tot er geen koorts meer optreedt en tot de infectieparameters opnieuw normaal zijn (LE: 3, GR: B). Nadat de koorts verdwenen is en de infectieparameters genormaliseerd zijn, kan overgestapt worden op de orale therapie die gedurende ongeveer 2–4 weken wordt voortgezet. In minder ernstige gevallen kan een fluorchinolon oraal worden toegediend gedurende 10 dagen (LE: 3, GR: B).</p>

1.1.2. Wat zegt de deskundige?

Acute prostatitis is een ernstige, goed gedefinieerde infectie met koorts, plaatselijk pijn en algemene symptomen. In de EAU-richtlijn (Grabe 2010) is de behandeling ervan duidelijk vastgelegd.

Hoge dosissen van bacterieciële antibiotica worden parenteraal toegediend.

- Breedspectrumpenicilline
- Cefalosporine van de 3^{de} generatie
- Fluorchinolon

In het begin kan de behandeling worden gecombineerd met een aminoglycoside.

Zodra de koorts verdwenen is en de infectieparameters genormaliseerd zijn, kan overgestapt worden op orale behandeling die gedurende 2 tot 4 weken wordt voortgezet.

In de minder ernstige gevallen kan een oraal fluorchinolon worden voorgeschreven gedurende 10 dagen.

1.1.3. Besluit van de jury

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. (BASHH) (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^o 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 (BCFI) met levofloxacin. Bovendien is levofloxacin veel duurder voor de patiënt en de gemeenschap.

Nadeel van trimethoprim is dat het niet gecommmercialiseerd 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 fluorchinolonen betreft – naar de literatuurstudie, die het BCFI aanhaalt:

Het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* (BCFI 2010) vermeldt als belangrijkste ongewenste effecten voor chinolonen: gastro-intestinale last, allergische manifestaties, arthralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen en bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden), 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

1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden geen studies gevonden die beantwoorden aan de inclusiecriteria. Op basis van de literatuur kan bijgevolg geen antwoord gegeven worden op deze vraag.

1.2.2. Wat zegt de deskundige?

Acute prostatitis gaat bijna altijd samen met een zekere mate van urineretentie. Dit kan worden verbeterd door het nemen van alfa-blokkers als de urinelozen aanhouden of vereist suprapubische blaasdrainage aangezien blaassondage kan leiden tot septicemie of abcesvorming.

1.2.3. Besluit van de jury

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 urethrasonde het risico op septicemie en/of abcesvorming 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?

2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De weinig beschikbare studies over chronische bacteriële prostatitis (CBP) zijn klein en van korte duur. Bovendien zijn ze heterogeen wat betreft inclusie- en diagnostische criteria.

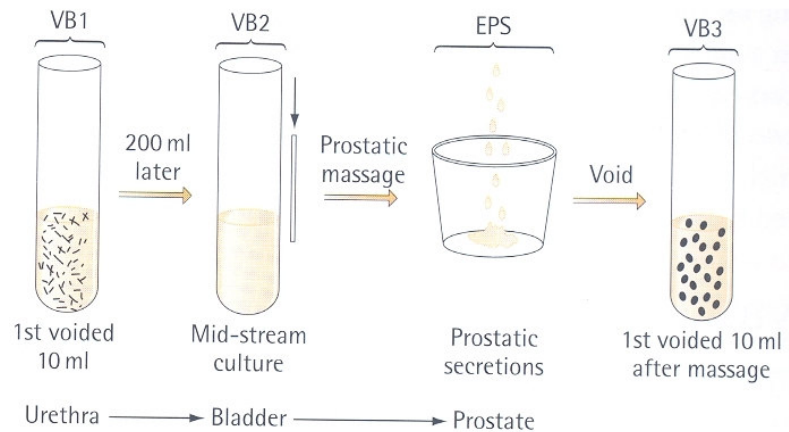
Samenvatting: diagnostische criteria gehanteerd in de geïncludeerde RCT's

Lomefloxacin versus ciprofloxacin bij de behandeling van CBP. (Naber 2002)	Voorgeschiedenis van minstens 2 episodes van prostatitis en/of Urinary Tract Infection (UTI) binnen de laatste 2 jaar en met tekenen en symptomen aanwezig, en bacteriologisch bevestigd (4 glazen test)
Levofloxacin versus ciprofloxacin bij de behandeling van CBP. (Bundrick 2003)	Voorgeschiedenis van chronische bacteriële prostatitis (een eerdere episode van minstens 4 weken of 2 of meer episodes van eender welke duur tijdens de voorbije 12 maanden), actuele klinische tekenen en symptomen van prostatitis, laboratorium evidentie van prostatitis (Meares Stamey).
Alfa-blokkers voor de behandeling van chronische prostatitis gecombineerd met antibiotica. (Barbalias 1998)	Geen duidelijke definitie.
Serenoa repens geassocieerd met Urtica dioica en curcumine en quercetine extracten zijn in staat om de doeltreffendheid van prulifloxacin te verbeteren bij patiënten met bacteriële prostatitis: resultaten uit een prospectieve gerandomiseerde studie. (Cai 2009)	Symptomen gerelateerd aan chronische bacteriële prostatitis (CBP) gedurende minstens 3 maanden (volgens de Europese richtlijnen) en positieve 4 glazen test van Meares Stamey.
Veiligheid en doeltreffendheid van levofloxacin 750 mg gedurende 2 weken of 3 weken vergeleken met levofloxacin 500 mg gedurende 4 weken bij de behandeling van chronische bacteriële prostatitis. (Paglia 2010)	Klinische tekenen en symptomen van prostatitis en een vastgestelde voorgeschiedenis van CBP, geen microbiologische diagnose vereist.

2.1.2. Wat zegt de deskundige?

Er worden 4 types van chronische prostatitis onderscheiden die opgenomen werden in de classificatie van het NIH (National Institutes of Health) gebaseerd op de test van Meares en Stamey (Meares 1968, Nyberg 1999).

Tabel 4: Test van Meares en Stamey



VB: Voiding Bladder, EPS: Expressed Prostatic Secretions

Tabel 5: Classificatie van het NIH

Categorie	Bacteriën (sperma/EPS/VB3)	Leukocyten (sperma/EPS/VB3)
I Acute prostatitis	+	+
II Bacteriële chronische prostatitis	+	+
III A Inflammatoire CPPS	-	+
III B Niet-inflammatoire CPPS	-	-
IV Asymptomatische inflammatoire prostatitis	-	+

VB: Voiding Bladder, EPS: Expressed Prostatic Secretions, CPPS: Chronic Pelvic Pain Syndrome

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% (Collins 1998).

Chronische niet-inflammatoire prostatitis (cat. III B), die het meest voorkomt, wordt nu beschouwd als een pijnlijk, waarschijnlijk niet-prostaatgerelateerd syndroom. Het moet worden geanalyseerd volgens de theorie van de fenotypering (UPOINT) (Nickel 2010).

Dat syndroom zou variabele en identificeerbare klinische fenotypes hebben (urinair, psychosociaal, orgaanspecifiek, infectie, neurologisch en systemisch, «teerheid» 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 heeft een uniek klinisch fenotype en elk fenotypisch domein wordt geassocieerd met mogelijk werkzame therapieën.

2.1.3. Besluit van de jury

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. Wat zegt de literatuurstudie?

2.2.1.1. Antibiotica onderling

2.2.1.1.1. Lomefloxacin versus ciprofloxacin (Naber 2002)

In deze studie blijkt lomefloxacin 400 mg/dag even werkzaam als ciprofloxacin 2 keer 500 mg/dag gedurende 4 weken in de behandeling van chronische bacteriële prostatitis; dit zowel op vlak van eradicatie van de betrokken kiem als op 'klinisch succes' (genezen of verbeterd). (GRADE B)

Ongewenste effecten: er wordt geen statistische toets gerapporteerd.

Het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* (BCFI 2010) vermeldt als belangrijkste ongewenste effecten voor chinolonen: gastro-intestinale last, allergische manifestaties, arthralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen en bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden), fotosensibilisatie en centrale verschijnselen (vooral vertigo, agitatie, zelden convulsies), 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.

2.2.1.1.2. Levofloxacin versus ciprofloxacin (Bundrick 2003)

Levofloxacin 500 mg/dag gedurende 4 weken is even werkzaam als ciprofloxacin 2 keer 500 mg/dag gedurende 4 weken. Dit zowel op vlak van eradicatie van de betrokken kiem als op 'klinisch succes'. (GRADE B)

Ongewenste effecten: er wordt geen statistische toets gerapporteerd.

Het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* (BCFI 2010) vermeldt als belangrijkste ongewenste effecten voor chinolonen: gastro-intestinale last, allergische manifestaties, arthralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen en bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden), fotosensibilisatie en centrale verschijnselen (vooral vertigo, agitatie, zelden convulsies), 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.

2.2.1.2. Levofloxacin: vergelijking van de behandelingsduur en de dosis (Paglia 2010)

Deze studie toont aan dat, op korte termijn, een behandeling met 750 mg/dag levofloxacin gedurende 2 weken even werkzaam is als een behandeling met 500 mg/dag gedurende 4 weken. 750 mg gedurende 3 weken is niet minder werkzaam. De werkzaamheid werd na 6 maand beoordeeld door de onderzoeker op basis van ‘klinisch succes’. Na 3 maanden blijken evenwel zowel de 2 weken als de 3 weken behandeling minder werkzaam.

In de groep met 750 mg gedurende 2 weken werd er tevens een grotere uitval vastgesteld. (GRADE C)

Het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* (BCFI 2010) vermeldt als belangrijkste ongewenste effecten voor levofloxacin: gastro-intestinale last, allergische manifestaties, arthralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen en gelijktijdig gebruik van corticosteroiden), fotosensibilisatie en centrale verschijnselen (vertigo, agitatie, zelden convulsies), acute verslechtering van myasthenia gravis, hematologische toxiciteit en hepatotoxiciteit (zeldzaam).

QT-verlenging met risico van “torsades de pointes” is beschreven met levofloxacin.

2.2.1.3. Ciprofloxacin alleen versus associatie met alfa-blokker (Barbalias 1998)

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.

(GRADE C, very low)

Ongewenste effecten: er wordt geen statistische toets gerapporteerd.

2.2.1.4. Prulifloxacin alleen versus associatie met fytotherapie (Cai 2009)

Het associëren van een combinatie van plantenextracten (*Serenoa Repens*, *Urtica dioica*, curcumin en quercetine) aan een behandeling met prulifloxacin zou werkzamer zijn op het vlak van symptoomcontrole (beoordeeld door onderzoeker en gemeten aan de hand van scorelijsten (IPSS en NIH-CPSI) na 1 en 6 maand) vergeleken met enkel prulifloxacin.

(GRADE C)

Ongewenste effecten: er wordt geen statistische toets gerapporteerd.

De bestaande richtlijnen geven volgende aanbevelingen:

BASHH	Behandeling van chronische bacteriële prostatitis: De keuze van behandeling met antibiotica moet gebeuren op basis van bacterieculturen en gevoeligheid. Fluorchinolonen zijn de zorgstandaard geworden bij CBP (Ib, A) De aanbevelingen voor andere antibiotica zijn gebaseerd op kleine studies plus de mening van deskundigen. Voor patiënten met CBP omvat de eerstelijnsbehandeling een chinolon zoals ciprofloxacin 500 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen (Ib, A) Of levofloxacin 500 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen (Ib, A) Of ofloxacin 200 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen (III, B) Of norfloxacin 400 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen (III, B) Voor patiënten met intolerantie of allergie tegen chinolonen is een alternatief: Er is weinig bewijskracht voor deze alternatieve antibiotica. Minocycline 100 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen (III, B) (In de praktijk zouden de meeste deskundigen doxycycline 100 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen gebruiken omwille van de hogere toxiciteit met minocycline.) Of trimethoprim 200 mg tweemaal daags gedurende 28 dagen (IV, B) Alfa-blokkers: er is weinig bewijskracht dat het toevoegen van alfa-blokkers aan
-------	--

	antibiotica de symptomen van chronische bacteriële prostatitis en het recidiefpercentage zou verbeteren, maar de studie was moeilijk te analyseren.
BAPCOOC	Behandeling van chronische prostatitis: De mogelijke rol van antibiotica bij de behandeling van klinisch vermoede chronische prostatitis is controversieel. Anderzijds wordt een antibioticum aanbevolen voor een microbiologische gedocumenteerde chronische prostatitis.
EUROPESE UROLOGISCHE VERENIGING	Behandeling van chronische bacteriële prostatitis: 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 (LE/ 3, GR: B).

Over de indicaties en dosering van antibiotica zegt de literatuurstudie:

	indicatie vlgs. bijsluiter	dosering vlgs. bijsluiter	dosering vlgs. BCFI
ciprofloxacine	prostatitis (acuut en chronisch)	500 mg 2x/dag tot 750 mg 2x/dag 4-6 weken (chronisch)	250 à 500 mg per dag in 2 giften
levofloxacine	chronische bacteriële prostatitis	500 mg één maal daags, 28 dagen	250 à 500 mg per dag in 1 gift
moxifloxacine	-	-	-
norfloxacine	chronische prostatitis	400 mg 2x/dag, 28 dagen	800 mg per dag in 2 giften (geen eerste keuze)
ofloxacine	hogere en lagere urineweginfecties	400 mg/dag	400 à 800 mg per dag in 1 à 2 giften

De literatuurstudie vat de aanpak van chronische prostatitis als volgt samen:

Klinische aanpak van het chronisch prostatitis syndroom

- Objectieve de diagnose via microbiologie.
- **Geen ontstekingsstekens:**
 - Negatieve kweek, geen leuoc's
 - Geen evidentie voor antibiotica.
- **Indicatie van ontsteking:**
 - Negatieve kweek, **wel verhoogd aantal leuoc's.**
 - Onduidelijke evidentie voor antibiotica.
- **Tekens van bacteriële ontsteking:**
 - **Positieve kweek**, plus verhoogd aantal leuoc's?
 - Evidentie voor antibioticakuur.


vzw Farmaka asbl

2.2.2. Wat zegt de deskundige?

Multimodale behandeling voortvloeiend uit de UPOINT-fenotypering

Na decennia van behandeling met monotherapieën laat de fenotypische benadering van de patiënt nu toe om therapeutische strategieën uit te werken in functie van de classificatie in de 6 UPOINT-domeinen (Shoskes 2010).

U : Urinair	alfa-blokkers, antimuscarines
P : Psychosociaal	psychiatrisch, psychologisch advies, gedragstherapie, antidepressiva, anxiolytica
O : Orgaanspecifiek	alfa-blokkers, 5ARI, Quercetine, extract van Cernilton-pollen
I : Infectie	antibiotica
N : Neurologisch/systemisch	neuromodulators, tricyclische antidepressiva, Gabapentine, Pregabaline
T : Teerheid van de skeletspieren	spierverlappers, fysiotherapie voor het bekken, ESWL, oefeningen

Onderstaande tabel geeft een idee van de frequentie van voorkomen van de verschillende types.

Fenotypering

➤ U: urinair	52%
➤ P: psychosociaal	34%
➤ O: orgaanspecifiek	61%
➤ I: infectie	16%
➤ N: neurologisch/systemisch	37%
➤ T: teerheid van de spieren	53%

Bij chronische bacteriële prostatitis werden volgende bacteriën aangetoond (Grabe 2010):

- Escherichia Coli
- Klebsiella
- Proteus Mirabilis
- Enterococcus Faecalis
- Pseudomonas Aeruginosa

De omstreden pathogenen zijn:

- Stafylokokken
- Streptokokken
- Corynebacterium
- Chlamydia
- Ureaplasma
- Mycoplasma

Ofwel is de prostaatinfectie bewezen door culturen, ofwel is er een sterk vermoeden in geval van CPPS. Een orale behandeling van 2 weken met fluorochinolonen wordt aanbevolen met als alternatief trimethoprim.

Na 2 weken wordt een nieuwe beoordeling gedaan en de behandeling wordt voortgezet als de pre-behandelingsculturen positief waren of indien de behandeling van 2 weken doeltreffend is. De totale duur van de behandeling zal dan 4 tot 6 weken bedragen.

Als intracellulaire pathogenen worden ontdekt of vermoed (chlamydia, ureaplasma, mycoplasma) worden tetracyclines of macroliden of ofloxacine voorgesteld.

Redenen om ook antibiotica te geven (een test van 2 weken) bij niet-bacteriële inflammatoire prostatitis? (Pavone-Macaluso 2007)

- Aanwezigheid van antibacteriële factoren in het zaadvocht en in het sperma.
- Mogelijke blokkering van de prostaatkanalen door inflammatoir oedeem, fibrose en stenen.
- Positief resultaat voor bacteriële producten.
- Isolering van bacteriën in biopsiespecima.
- Het feit dat empirisch gezien de patiënten van categorie III op de behandeling reageren.

2.2.2.1. Keuze van het antibioticum

Antibiotica dringen slechts in beperkte mate door in de prostaat en in de prostaatvloeistoffen. De farmacokinetiek van antibiotica op dat niveau hangt af van de mate van ionisatie, van eiwitbinding en de oplosbaarheid van de vetstoffen. De in vitro sensibiliteit speelt dus een geringere rol in verhouding tot de farmacokinetiek. Trimethoprim heeft de meest gunstige farmacokinetiek gevolgd door de chinolonen, de macroliden en de tetracyclines. Betalactamen en aminoglycosiden dringen slechts zwak door in de prostaat.

Trimethoprim is de eerstekeuze omwille van de uitstekende penetratie in de prostaatvloeistoffen. In de combinatie trimethoprim-sulfonamide (co-trimoxazole) heeft het sulfamide-bestanddeel slechts geringe activiteit maar het kan wel ongewenste reacties, voornamelijk allergische, veroorzaken. Het wordt vooral gebruikt omdat trimethoprim alleen weinig gecommercialiseerd is in Europa. De behandeling met fluorochinolonen blijft echter de standaardbehandeling. Norfloxacin heeft slechts een zwakke penetratie en moet niet meer worden voorgeschreven voor deze indicatie. Ofloxacin is werkzaam tegen chlamydia. Ciprofloxacin en levofloxacin hebben goede farmacokinetische eigenschappen en een breed werkingspectrum. Uit studies blijkt dat de resultaten van levofloxacin en van ciprofloxacin vergelijkbaar zijn (70% respons) (Bjerklund Johansen 1998, Bundrick 2003). De responspercentages zijn lager bij eerder behandelde patiënten. Bij vermoeden van chlamydia en/of ureaplasma heeft ofloxacin de beste werking. Bij de macroliden hebben clarithromycine en azithromycine een goede werking tegen deze micro-organismen. Azithromycine wordt bovendien in een enkele dosis aanbevolen bij acute chlamydia-urethritis en een behandeling op lange termijn met dit antibioticum wordt voorgesteld voor met chlamydia geassocieerde CPPS (Smelov 2004, Pavone-Macaluso 2007).

Intraprostatische injecties

Verschillende auteurs probeerden injecties in de prostaat van mengsels van antibiotica en corticoïden met wisselend resultaat. Geen enkele goed uitgevoerde studie heeft hiervan de doeltreffendheid bewezen. Het gebrek aan uniforme distributie van het geneesmiddel en het invasieve en pijnlijke aspect van de behandelingen kregen veel kritiek (Jimenez-Cruz 1988).

2.2.2.2. Voor- en nadelen van de verschillende klassen antibiotica (Grabe 2010)

VOORDELEN	NADELEN	AANBEVELING
<p>Fluorchinolonen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Goede farmacokinetiek ▪ Goede penetratie in de prostaat ▪ Oraal = parenteraal ▪ Goede werking tegen atypische pathogenen en <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> ▪ Goed veiligheidsprofiel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interacties met andere geneesmiddelen ▪ Fototoxiciteit ▪ Bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel 	<p>Aanbevolen</p>
<p>Trimethoprim</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Goede penetratie in de prostaat ▪ Orale en parenterale vormen: ? België ▪ Goedkoop ▪ Werkzaam tegen de meeste pathogenen 	<p>Niet werkzaam tegen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pseudomonas</i> ▪ Een paar enterokokken ▪ Een paar enterobacteriën 	<p>Te overwegen</p>
<p>Tetracyclines</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Goedkoop ▪ Oraal/parenteraal ▪ Goede werking tegen <i>Chlamydia</i> en <i>Mycoplasma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niet werkzaam tegen <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> ▪ Niet betrouwbaar tegen <ul style="list-style-type: none"> - Coagulase-negatieve stafylokokken - <i>E. Coli</i> - Enterobacteriën - Enterokokken 	<p>Te overwegen bij speciale indicaties</p>
<p>Macroliden</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Werkzaam tegen gram + ▪ Werkzaam tegen <i>Chlamydia</i> ▪ Goede penetratie in de prostaat ▪ Weinig toxisch 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niet betrouwbaar tegen gram - ▪ Weinig gegevens 	<p>Te overwegen bij speciale indicaties</p>

2.2.2.3. Andere behandelingen

2.2.2.3.1. Alfa-blokkers voor CPPS

De theoretische basis voor hun gebruik berust op het feit dat de alfa-blokker werkt door het tegengaan van de urethro-prostatische reflux en hypertonie die een neveneffect is van de verhoging van de toegenomen adrenerge stimulering (Barbalias 2000). Het urinair debiet is vaak verminderd vooral in combinatie met benigne prostaathypertrofie. Talrijke, vaak tegenstrijdige, studies werden uitgevoerd met terazosine, alfuzosine, doxazosine en tamsulosine waarvan sommigen een vermindering van de urinaire symptomen en pijn in het bekken aantoonde vooral als de NIH-CPSI-score verhoogd was in het urinaire domein en op het vlak van pijn. De NIH-CPSI- of de IPSS-scores daalden als de behandeling minstens drie maanden duurde en de niet eerder behandelde patiënten reageerden hier het beste op. Een recente placebogecontroleerde studie met alfuzosine toonde geen gunstig effect aan (Nickel 2008). Een meta-analyse concludeerde dat er te weinig gegevens waren om alfa-blokkers als doeltreffend te beschouwen (Mishra 2007). De European Association of Urology (EAU) stelde in zijn aanbevelingen voor om een onderzoek van minstens drie tot zes maanden uit te voeren vooraleer de doeltreffendheid van de behandeling te beoordelen (Fall 2009).

2.2.2.3.2. Combinatie van alfa-blokker en antibioticum

Een studie met een sterk bekritiseerde methodologie (niet erg duidelijk randomisatie, geen controlegroep) toonde de superioriteit aan van de combinatie alfa-blokker en antibioticum vergeleken met alleen maar antibiotica (Barbalias 1998).

2.2.2.3.3. Ontstekingsremmende middelen

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen leiden tot een, minstens tijdelijke, verbetering van de pijnsymptomen bij veel patiënten. Ze mogen niet langer dan vier weken worden gebruikt gezien de mogelijke bijwerkingen. Uit een prospectieve placebogecontroleerde studie bleek een statistisch significant gunstig effect voor rofecoxib (momenteel van de markt gehaald wegens bijwerkingen). Corticosteroïden worden niet aanbevolen (Fall 2009).

2.2.2.3.4. 5ARI

Finasteride werd bestudeerd op basis van het theoretische effect ervan op het prostaatvolume en zijn remmende werking op de angiogenese die, door ervoor te zorgen dat de prostaatcellen geen dihydrotestosteron meer krijgen, de densiteit van de bloedvaten in de prostaat kan verminderen en dus de ontsteking en het ongemak verminderen. Zelfs uit placebogecontroleerde studies bleek geen tendens tot verbetering van de symptomen. Er is geen ervaring gepubliceerd met dutasteride (Leskinen 1999, Nickel 2004).

2.2.2.3.5. Allopurinol

Urinereflux in de prostaatkanalen kan een ontsteking veroorzaken door de ophoping van purinen in de prostaatvloeistoffen en de vorming van kristallen. Ondanks gematigd positieve resultaten voor dit type behandeling wordt ze door de richtlijnen niet aanbevolen (Fall 2009, Kirby 1982, Persson 1996a, Persson 1996b).

2.2.2.3.6. Fytotherapie

Fytotherapie zou gunstig kunnen zijn door het ontstekingsremmende effect dat vaak wordt beschreven als een werkingsmechanisme van deze middelen. Ook worden mogelijk anti-androgene, antioxidante effecten vermeld en specifieke remming van cytokinen zoals Interleukin-8 (Pavone-Macaluso 2007). Met quercetine, een bioflavonoïde met antioxidante eigenschappen en remmer van stikstofmonoxide

werd een vermindering van de symptoomscores aangetoond versus placebo (67% versus 20%) (Shoskes 1999). Serenoa repens werd beschouwd als minder doeltreffend dan finasteride, dat zelf ook al niet erg overtuigend was (Kaplan 2004). Cernilton (cernitine pollen extract), waarvan het werkingsmechanisme slechts op veronderstellingen berust, zou kunnen werken door remming van de proliferatie van het stroma met klemtoon op de apoptose evenals een ontstekingsremmende werking. Recent werd door een goed uitgevoerde placebogecontroleerde studie aangetoond dat een behandeling van twaalf weken de symptomen aanzienlijk verbetert vergeleken met placebo vooral op het vlak van pijn (Wagenlehner 2009).

2.2.3. Besluit van de jury

2.2.3.1. Antibiotica

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

Bij chronische bacteriële prostatitis moet een fluorochinolon 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 her-evaluatie en eventueel specialistisch advies nodig. (zie inleiding punt 2.2.2. Verschillende types).

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 fluorochinolon 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 (BCFI) 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 gecommercialiseerd 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.

2.2.3.2. 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)

2.2.3.3. 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 werkzaam 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)

2.2.3.4. 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 neveneffecten van deze producten. (Sterke aanbeveling)

2.2.3.5. 5ARI

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

2.2.3.6. Allopurinol

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

2.2.3.7. 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, curcumine 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 (Abrams 2002, Corica 1999, Rhodes 1999, McConnell 2003, McDonnell 1998, Andersen 1997)

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.

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:

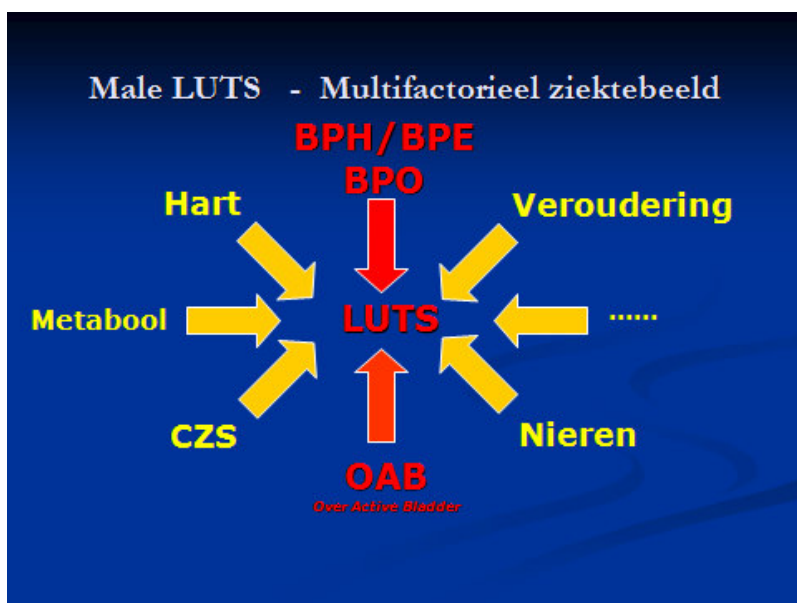
Bij **vullingssymptomen:**

- BPH
- Urethrastrictuur

- Blaashalssclerose
- Meatusstenose
- Detrusoratonie
 - Intrinsiek
 - Medicamenteus

Bij ledigingssymptomen

- BPH
- Overactieve blaas (OAB)
 - Primair
 - Secundair: BPH, neurogeen
- Infecties
- Blaastumoren
- (Nachtelijke) Polyurie
 - Diabetes/cardiaal/nefro
 - Hormonaal
 - Slaapapnee
 - Nachtelijk polyurie syndroom



CZS: Centraal zenuwstelsel
Bron: presentatie Dr. F. Ameye

LUTS/BPO is vooral een symptomatische aandoening gekenmerkt door lage urinewegklachten (LUTS) met een negatieve invloed op de levenskwaliteit (QoL).

LUTS/BPO is een progressieve ziekte, alhoewel patiënten spontane (tijdelijke) intermitterende verbeteringen kunnen ervaren.

Primaire risicofactoren voor progressie zijn: leeftijd, prostaatvolume (> 40 cc) en PSA-waarde (>1,4 ng/mL).

Secundaire risicofactoren voor progressie zijn: ernst van de symptomen (matig/ernstig) en afname van de urinaire flow rate (<12 mL/seconde).

Het doel van de LUTS/BPO behandeling moet gericht zijn op het herstellen van de levenskwaliteit van de patiënt door controle van de symptomen en afremmen van de natuurlijke evolutie.

LUTS-klachten bij (oudere) mannen worden meestal doch niet uitsluitend veroorzaakt door BPH/BPO!

Evaluatie van LUTS door symptoomscore (Corica 1999, Rhodes 1999, McConnell 2003)

Deze LUTS-klachten kunnen in de klinische praktijk systematisch bevraagd 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 bevraagd, 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).

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	

Bron: presentatie Dr. F. Ameye

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.

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

en brengt de deskundige volgende gegevens aan:

1. Anamnese

De klassieke anamnese bestaat uit het bevragen van het huidige klachtenpatroon, de voorgeschiedenis en het medicatiegebruik.

Uit de voorgeschiedenis wordt getracht andere aandoeningen van de lagere urinewegen, die eveneens aanleiding geven tot LUTS-klachten, uit te sluiten. Goedaardige en kwaadaardige blaasaandoeningen (bacteriële cystitis, blaasstenen, blaastumoren), urethrale problematiek, aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (cerebrovasculair accident (CVA), Parkinson) en ruggenmerg, alsook metabole aandoeningen kunnen specifiek bevraagd worden.

Het medicatiegebruik is niet alleen van belang voor de oppuntstelling, maar ook voor het starten van de therapie, bijv. remmende werking van de anticholinerge medicatie op de blaasfunctie.

Symptoomscores zoals de al besproken IPSS-score zijn handige hulpmiddelen voor een objectivering van de klachten en bieden een goed instrument om de doeltreffendheid van een behandeling op te volgen.

2. Mictielijsten of plaskalenders

Lijsten met notering van mictietijdstippen en hoeveelheden op 24 uur, en dit gedurende enkele dagen, geven tevens een objectivering van de bestaande klachten en laten ons toe een probleem van globale en/of nachtelijke polyurie te detecteren.

3. Klinisch onderzoek

Naast het algemeen klinisch onderzoek, het abdominaal onderzoek met uitsluiting van een chronische retentieblaas en inspectie van de uitwendige genitalia, wordt het rectaal onderzoek nog steeds als gouden standaard aanbevolen in de meeste richtlijnen (McVary 2011, Madersbacher 2004). De betrouwbaarheid van dit onderzoek, zowel wat betreft de aanwezigheid van prostaatkanker als het schatten van het prostaatvolume, is echter gering.

4. Echografie

De transabdominale echografie laat ons toe een evaluatie te maken van de hogere en lagere urinewegen, met meting van postmictioneel of chronisch residu en uitsluiting van hydronefrose.

De transrectale prostaatechografie (TRUS) laat ons toe een schatting te maken van zowel het totale prostaatvolume als de transitiezone, waar het obstructieve prostaatadenoom zich ontwikkelt. De betrouwbaarheid is ongeveer 80%, doch is sterk 'operator' dependent. Die volumeschatting is belangrijk voor het opvolgen van de toename in volume in de tijd, alsook voor het eventueel plannen van een endoscopische of een open heelkundige aanpak. TRUS laat ons soms toe kwaadaardige gezwellen te detecteren, doch de sensitiviteit en specificiteit zijn aan de lage kant.

5. Bloed- en urineonderzoek.

Serum creatinine wordt niet langer aanbevolen bij de initiële evaluatie van LUTS/BPO, tenzij er echografisch een chronisch residu of hydronefrose wordt vastgesteld (McVary 2011).

Het is waarschijnlijk niet zinvol om bij iedere man met mogelijk LUTS/BPO-klachten een *PSA-bepaling* uit te voeren, hoewel daar nog geen algemene consensus over bestaat. De test is zeker nuttig wanneer men een onderliggend prostaatcarcinoom vermoedt op klinische of echografische basis en logischerwijze ook wanneer men denkt dat de eventuele aanwezigheid van een prostaatcarcinoom de keuze van de behandeling zou beïnvloeden. In de andere gevallen dient de patiënt ingelicht over de voor- en nadelen van deze PSA-test.

Microscopisch onderzoek van de urine is altijd aangewezen bij een vermoeden van BPH wegens de frequente associatie met geïnfekteerde urine, pyurie of significante bacteriurie. Papillaire blaastumoren of vlak carcinoma in situ, die soms LUTS-klachten simuleren, veroorzaken vaak een microscopische hematurie.

Cytologisch onderzoek van de urine dient overwogen bij episodes van macroscopische hematurie, verdachte blaasechografie met microscopische hematurie of wanneer er vooral uitgesproken irritatieve LUTS-klachten zijn, zonder duidelijke tekenen van obstructie.

6. Urodynamische onderzoeken

Uroflowmetrie is een niet-invasief onderzoek waar de hoeveelheid (mL) geloosde urine per tijdseenheid (seconde) wordt gemeten. Dit onderzoek levert een aantal parameters op waarmee de mictie kan beoordeeld worden: geloosd volume, totale mictietijd, piekstroom (Q_{max}), gemiddelde stroom en de tijd tussen de start van mictie en het bereiken van de maximumwaarde. Vooral de Q_{max} en het volume wordt in de praktijk gebruikt voor de diagnose en de evaluatie en opvolging van een behandeling. De relatie tussen Q_{max} en BOO is echter niet vaststaand en in verschillende studies werd geen relatie gevonden tussen de initiële Q_{max} en het subjectieve resultaat van de behandeling. Daarenboven is deze Q_{max} afhankelijk van het geplaste volume, omgevingsfactoren en gekenmerkt door een belangrijke intrapatiëntvariatie. Dit onderzoek wordt in de EAU-richtlijn als standaard beschouwd (Madersbacher 2004), in de AUA-richtlijn als optioneel.

Vullingscystometrie en pressure-flow studies zijn meer gesofisticeerde onderzoeken, die enkel overwogen worden bij de meer complexe gevallen waar basisonderzoeken geen vaststaande diagnose brengen, bijv. bij patiënten met uitgesproken klachten doch goede Q_{max} , of als het vermoeden bestaat dat er onderliggende neurogene problematiek aanwezig is.

Andere onderzoeken

Een *cystoscopie* is voor de diagnostiek van LUTS/BPO een obsoleet onderzoek. Er is een internationale consensus dat er geen rechtvaardiging is voor het routinematig gebruik van dit onderzoek bij de evaluatie van LUTS/BPO, doch enkel als er een vermoeden is van onderliggende blaastumor of carcinoma in situ door voorgaande afwijkende onderzoeken (hematurie, verdachte cytologie en/of echografie).

Radiologische onderzoeken zoals intraveneuze pyelografie (IVP), cystografie en computertomografie (CT) of nucleaire magnetische resonantie (NMR) van hogere en lagere urinewegen worden niet aanbevolen bij de initiële oppuntstelling.

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

LUTS/BPO: behandelingsopties
 α_1 -blokkers: werkingsmechanisme

*Spanningsvermindering in de gladde spieren van prostaat, urethra en blaasbals
(behandeling van de dynamische component van de vesico-urethrale obstructie)*

Legend:
■ α_{1A} -receptoren
■ noradrenaline
■ α_1 -blokker

Noradrenaline stimuleert de α_{1A} -receptoren
Samentrekking van spiervezels
Obstructie van het plaskanaal

De α_1 -blokker hecht zich op de α_{1A} -receptoren en blokkeert het effect van noradrenaline
Openen van het plaskanaal

Bron: presentatie Dr. F. Ameye

Werkingsmechanisme

Stimulatie van de alfa-receptoren door noradrenaline veroorzaakt samentrekking van spiervezels en op die manier obstructie van het plaskanaal. De alfa-blokkers hechten zich op alfa-receptoren en blokkeren zo het effect van noradrenaline waardoor het plaskanaal zich weer opent.

Er werden twee groepen alfa-receptoren geïdentificeerd: alfa₁- en alfa₂-receptoren. De alfa₁-receptoren worden voornamelijk gevonden ter hoogte van de blaashals, de prostaat, het zenuwstelsel en de bloedvaten. Subtypes van receptoren zijn beschreven waarbij alfa_{1A}-receptoren voornamelijk in het prostaatstroma en alfa_{1D}-receptoren voornamelijk in de bloedvaten worden gevonden.

Terazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine en silodosine zijn alfa-blokkers die gebruikt worden voor de behandeling van LUTS/BPO. Ze vertonen allen een selectiviteit voor de alfa₁-receptoren. Tamsulosine en silodosine vertonen een subselectiviteit voor de alfa_{1A}-receptoren.

3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.1. Richtlijnen

- **NICE** (www.nice.org.uk 2010)

Een alfa-blokker aanbieden (alfuzosine, doxazosine, tamsulosine of terazosine) aan mannen met matige tot ernstige LUTS.

Alfa-blokkers versus placebo:

Het niveau van bewijskracht voor IPSS en Qmax was MATIG voor alfa-blokkers versus placebo.

Alfa-blokkers versus 5-alfa-reductase-inhibitoren (5ARI)

Het niveau van bewijskracht voor IPSS en Qmax was MATIG TOT HOOG voor alfa-blokkers versus 5ARI.

Alfa-blokkers versus PDE5-I of versus anticholinergica

Het niveau van bewijskracht voor deze vergelijkingen varieerde meestal van LAAG tot ERG LAAG. Deze vergelijkingen leverden zeer weinig bewijskracht op in vergelijking met die tussen alfa-blokkers en placebo of 5ARI.

- **DUODECIM (Helsinki 2008)**

Alfa₁-blokkers verminderen de symptomen, verhogen de piek urinestroom en verminderen het volume residuele urine aanzienlijk meer dan placebo. [A]

- **CANADIAN UROLOGICAL ASSOCIATION** (www.cua.org 2010)

Alfa-blokkers zijn een uitstekende eerstelijns therapie voor mannen met last van symptomen die een behandeling wensen. (Niveau van bewijskracht 1, Graad van aanbeveling A)

- **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY** (www.uroweb.org 2010)

Alfa-blokkers moeten worden aangeboden aan mannen met matige tot ernstige LUTS (Niveau van bewijskracht 1a, Graad van aanbeveling A)

3.1.1.2. Studies

3.1.1.2.1. Alfuzosine versus placebo (Agrawal 2009, Buzelin 1997, Carbin 1991, Hansen 1994, Jardin 1991, Martorana 1997, McNeill 2005, Nordling 2005, Resnick 2007, Roehrborn 2001, Roehrborn 2003, Roehrborn 2006, Rosen 2007, Schulman 1994, Van Kerrebroeck 2000)

Alfuzosine 7,5–10 mg/dag is in vergelijking met placebo werkzaam op het vlak van verbetering van symptoomscores. Afhankelijk van de gebruikte schaal bedraagt het verschil met placebo 1 à 2 punten (schaal van 0–27 (Boyarski) of 0–35 (IPSS)). Ook op het vlak van urodynamische parameters, zoals piekstromsnelheid en residueel volume na mictie, is er een verschil aangetoond. 2 studies konden een minimaal doch statistisch significant verschil aantonen op het vlak van nycturie: 0,3 punten op een schaal van 0–5 (subschaal van IPSS) en 10% meer patiënten die minstens 1 punt op een schaal van 0–5 beter scoren. Alfuzosine leidt echter niet tot minder acute retenties noch BPH-gerelateerde operaties.

(GRADE B)

Met alfuzosine wordt een kleine daling van de bloeddruk vastgesteld (1 tot 4 mmHg).

3.1.1.2.2. Doxazosine versus placebo (Andersen 2000, Chapple 1994, Christensen 1993, Fawzy 1995, Gillenwater 1995, Kirby 2003, McConnel 2003, Roehrborn 2005, Wilt 2006)

Doxazosine is werkzaam dan placebo gemeten met de subjectieve symptoomscores. In 2 studies (op 2) werd een hoger % patiënten teruggevonden met een klinisch relevante verbetering (73–66% versus 53–43%) in symptoomscore. Zowel de obstructieve als de irritatie gerelateerde symptoomscores verbeterden.

Doxazosine had slechts in 1 (op 4) studie een significant effect op nycturie en in 2 studies (op 2) een klein maar significant effect (-1,5 – -1,3 versus 0,3 – 0,7) op de plasfrequentie overdag. De tevredenheid over de levenskwaliteit verbeterde significant na het gebruik van doxazosine.

De piekstroomsnelheid (4,0 – 2,6 versus 2,2 – 0,8) en de gemiddelde stroomsnelheid verbeterden significant na het gebruik van doxazosine.
(GRADE B)

In alle 5 studies die bloeddruk geregistreerd hadden, werd een verlaging van de bloeddruk versus baseline vastgesteld na het gebruik van doxazosine.

3.1.1.2.3. Silodosine versus placebo (Kawabe 2006, Marks 2009, Chapple 2010)

Silodosine is op het vlak van symptoomverlichting gemeten aan de hand van symptoomscores (2,3 tot 2,9 punten op schaal van 0–35 en 0,3 punten op schaal van 0–6) werkzaam dan placebo. Er kon tevens een verbetering van piekstroomsnelheid vastgesteld worden: 0,8 tot 1,1 mL/seconde beter dan placebo.
(GRADE B)

Silodosine geeft in vergelijking met placebo aanleiding tot meer abnormale ejaculatie (bij 14,2% tot 22,3% van de patiënten).

3.1.1.2.4. Tamsulosine versus placebo (Wilt 2002, Nordling 2005, Chapple 2005, Djavan 2005, Mohanty 2003, Kaplan 2006)

Tamsulosine 0,4–0,8 mg/dag is werkzaam dan placebo op symptoomscores (2,5 tot 3,5 punten op een schaal 0–35), levenskwaliteit en urodynamische parameters. Slechts enkele studies rapporteren de incidentie van nycturie en vinden geen significante verschillen op dit vlak.
(GRADE B)

1 kleine studie onderzocht het effect van tamsulosine bij mannen die na een acute urinaire retentie in aanmerking kwamen voor een studie zonder katheter. Behandeling met tamsulosine tot een half jaar lang bleek niet werkzaam op het primair eindpunt van 3 urodynamische parameters. Enkel op een minder strikt, later bepaald eindpunt, werd werkzaamheid vastgesteld.
(GRADE C)

De totale incidentie van ongewenste effecten is niet significant verschillend tussen tamsulosine en placebo. In de twee grootste studies wordt een verhoogde incidentie van ejaculatoire stoornissen vastgesteld in de tamsulosinegroep.

3.1.1.2.5. Terazosine (2 to 20 mg) versus placebo (Agrawal 2001, Brawer 1993, Debruyne 1996, Di Silverio 1992, Elhilali 1996, Fabricius 1990, Lepor 1992, Lepor 1996, Lloyd 1992, Roehrborn 1996, Soloway 1992)

Gemeten met de subjectieve symptoomscores, is terazosine werkzaam dan placebo. Zowel de obstructieve als de irritatie gerelateerde symptoomscores verbeterden. Levenskwaliteit verbeterde significant na het gebruik van terazosine (gebaseerd op 2 studies).

De piekstroomsnelheid en de gemiddelde stroomsnelheid verbeterden significant na het gebruik van terazosine.
(GRADE B)

Terazosine bleek in 2 studies het aantal urineweginfecties te verminderen.

3.1.1.2.6. Alfa-blokkers onderling

3.1.1.2.6.1. *Alfuzosine versus tamsulosine* (Agrawal 2009, Buzelin 1997, Lapitan 2005, Nordling 2005)

Alfuzosine 7,5–10 mg/dag lijkt even werkzaam als tamsulosine 0,2–0,4 mg/dag, zowel op vlak van symptoomscores als urodynamische parameters.

(GRADE C)

De incidentie van ongewenste effecten is vergelijkbaar behalve een hogere incidentie van impotentie en ejaculatiestoornissen met tamsulosine en een grotere daling van de bloeddruk met alfuzosine.

3.1.1.2.6.2. *Alfuzosine versus prazosine* (Buzelin 1993)

Deze studie van beperkte kwaliteit, omvang en duur kan geen verschil in werkzaamheid aantonen tussen alfuzosine 7,5 mg/dag en prazosine 4 mg/dag.

(GRADE C)

Er worden geen gegevens gerapporteerd over ongewenste effecten.

3.1.1.2.6.3. *Doxazosine versus alfuzosine* (De Reijke 2004)

Voor de vergelijking tussen doxazosine en alfuzosine is slechts 1 studie beschikbaar. Uit deze studie bleek dat doxazosine werkzamer was dan alfuzosine gemeten met de symptoomscore, en dan vooral voor irritatie gerelateerde kenmerken (bevat o.a. nycturie).

Post-Void Residual (PVR) was significant verbeterd met doxazosine. Wat piekstromsnelheid betreft, was doxazosine even werkzaam als alfuzosine.

(GRADE B)

Tussen doxazosine en alfuzosine werd geen verschil in ongewenste effecten gevonden.

3.1.1.2.6.4. *Doxazosine versus tamsulosine* (Pompeo 2006, Rahardio 2006, Zhaoying 2007)

Voor de vergelijking tussen doxazosine en tamsulosine werd in 1 studie een significant betere symptoomscore gevonden voor tamsulosine. Het verschil tussen tamsulosine en doxazosine behandeling is echter zeer klein en vermoedelijk dus weinig klinisch relevant. De andere studies tonen geen significant verschil in werkzaamheid aan wat betreft de symptoomscore.

Voor de urodynamische parameters was er in 1 studie een significant verhoogde piekstromsnelheid na behandeling met tamsulosine. Voor de andere urodynamische parameters en in de andere studies werden er geen significante verschillen teruggevonden.

Het effect van een behandeling met tamsulosine is van dezelfde grootteorde als met doxazosine. Op basis van deze studies kan niet besloten worden dat tamsulosine of doxazosine meer werkzaam zou zijn dan het andere geneesmiddel.

(GRADE B)

Tussen doxazosine en tamsulosine werd geen verschil teruggevonden in de incidentie van ongewenste effecten. Er werd in 1 studie een significant lagere bloeddruk teruggevonden bij doxazosine met een hoger percentage patiënten die duizeligheid melden als gevolg.

3.1.1.2.6.5. *Doxazosine versus terazosine* (Kaplan 1995)

Voor de vergelijking tussen doxazosine en terazosine is slechts 1 studie beschikbaar. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden voor symptoomscore of piekstromsnelheid. Andere parameters werden niet gerapporteerd.

(GRADE C)

Tussen doxazosine en terazosine werd geen verschil in ongewenste effecten teruggevonden.

3.1.1.2.6.6. Naftopidil versus tamsulosine (Garimella 2009, Masumori 2009)

Er zijn geen overtuigende argumenten voor een verschil in werkzaamheid tussen naftopidil 50 mg/dag en tamsulosine 0,2 mg/dag. Voor urodynamische parameters worden geen significante verschillen gevonden. In 1 studie van beperkte methodologische kwaliteit blijkt naftopidil inferieur aan tamsulosine met betrekking tot de IPSS-score; de andere studies vinden geen significante verschillen. In 1 kleine studie blijkt naftopidil superieur met betrekking tot nycturie.
(GRADE C)

Er wordt geen significant verschil gevonden tussen naftopidil en tamsulosine voor de totale incidentie van ongewenste effecten.

3.1.1.2.6.7. Silodosine versus tamsulosine (Kawabe 2006, Miyakita 2010, Chapple 2010)

Silodosine 4–8 mg/dag blijkt even werkzaam te zijn als tamsulosine 0,2–0,4 mg/dag op het vlak van symptoomverlichting gemeten aan de hand van symptoomscores. Ook op het vlak van urodynamische parameters kan er ook geen verschil aangetoond worden. Enkel een studie van lage kwaliteit met beperkt aantal patiënten kan op het vlak van symptoomverlichting een groter effect van silodosine 8 mg in vergelijking met tamsulosine 0,2 mg aantonen. Deze studie toont ook een grotere reductie (-0,1 op schaal 0–5) van nycturie. Beide andere studies rapporteerden dit niet.
(GRADE C)

Silodosine zou tot iets meer ongewenste effecten leiden dan tamsulosine, waarbij abnormale ejaculatie duidelijk meer voorkomt (14–22%).

3.1.1.2.6.8. Terazosine versus alfuzosine (Fourcade 2000)

Voor de vergelijking tussen terazosine en alfuzosine is slechts 1 studie beschikbaar. Geen statistisch significant verschil werd gevonden voor symptoomscore. Andere parameters werden niet gerapporteerd.
(GRADE C)

Tussen terazosine en alfuzosine werd geen verschil in ongewenste effecten teruggevonden.

3.1.1.2.6.9. Terazosine versus tamsulosine (Lee 1997, Na 1998, Okada 2000, Tsujii, 2000)

Voor de vergelijking tussen terazosine en tamsulosine werd in 1 studie een significant betere symptoomscore gevonden voor tamsulosine. De andere studies tonen geen significant verschil in werkzaamheid aan wat betreft de symptoomscore, nycturie en levenskwaliteit.

Voor de urodynamische parameters werd geen significant verschil gevonden voor piekstroom-snelheid tussen terazosine en tamsulosine. Andere urodynamische parameters werden niet gerapporteerd.

Op basis van deze studies kan niet besloten worden dat tamsulosine of terazosine meer werkzaam zou zijn dan het andere geneesmiddel.
(GRADE C (very low))

Tussen terazosine en tamsulosine werd in 1 studie een significant verschil teruggevonden in de incidentie van ongewenste effecten. Voor tamsulosine werd vooral hoofdpijn en duizeligheid gemeld en voor terazosine hoofdpijn, duizeligheid, dyspepsie, constipatie en droge mond. In 2 studies werd een significant lagere bloeddruk teruggevonden bij gebruik van terazosine.

3.1.1.2.7. Alfa-blokkers: dosisvergelijkingen en verschillende galenische vormen onderling

3.1.1.2.7.1. Doxazosine: meerdere dosissen (Gillenwater 1995)

Voor de symptoomscore, gescoord naar hinderlijk voor de patiënt, werd enkel een statistisch significant effect gevonden voor 4 mg doxazosine. De klinische relevantie voor de patiënt van de gevonden verbetering kan in vraag gesteld worden. Op basis van urodynamische parameters werd een statistische significant effect gevonden vanaf 4 mg doxazosine voor de piekstromsnelheid.

Indien rekening gehouden wordt met de meer klinische relevante parameter waarbij een verbetering van 3 mL/seconde vooropgesteld wordt in de piekstroomsnelheid, is er pas significantie vanaf 8 mg doxazosine. Omdat er voor 12 mg doxazosine geen verbetering gevonden wordt, kan besloten worden dat 8 mg doxazosine de maximale effectieve dosis is, met al significante verbetering met 4 mg doxazosine.
(GRADE C)

Meest voorkomende ongewenste effecten in deze studie zijn duizeligheid, hoofdpijn en hypotensie. Het voorkomen van ongewenste effecten leek niet dosisafhankelijk te zijn.

3.1.1.2.7.2. Naftopidil 25 mg versus 75 mg (Garimella 2009)

In een studie van korte duur blijkt naftopidil 25 mg/dag even werkzaam als naftopidil 75 mg/dag op IPSS-score, levenskwaliteit en nycturie. Hooggedoseerd naftopidil blijkt iets werkzamer op de maximale urinestroomsnelheid.
(GRADE B)

Er wordt geen significant verschil gevonden tussen laag- en hooggedoseerd naftopidil voor de totale incidentie van ongewenste effecten.

3.1.1.2.7.3. Tamsulosine 0,4 mg versus 0,8 mg (Chapple 2005)

In 1 grote studie van korte duur werd geen significant verschil qua werkzaamheid gevonden tussen tamsulosine 0,4 of 0,8 mg/dag wat betreft IPSS en levenskwaliteit. Nycturie en urodynamische parameters worden niet gerapporteerd.
(GRADE B)

De totale incidentie van ongewenste effecten lijkt vergelijkbaar, maar de resultaten werden niet statistisch getoetst. Duizeligheid komt even vaak voor in beide groepen.

3.1.1.2.7.4. Doxazosine met vertraagde vrijstelling versus standaard doxazosine (Andersen 2000)

Doxazosine met vertraagde vrijstelling (GITS) is even werkzaam als standaard doxazosine (STA) wat betreft symptom score (nycturie inbegrepen) en urodynamische parameters. Er zouden minder stappen nodig zijn in de titratie van doxazosine GITS versus doxazosine standaard.
(GRADE A)

Er werd geen verschil gevonden in het type van ongewenste effecten tussen GITS en STA doxazosine behandeling, maar de frequentie van voorkomen van deze ongewenste effecten was lager in de GITS doxazosine behandeling, met andere woorden de GITS doxazosine behandeling lijkt beter verdragen te worden.

3.1.1.3. Belangrijkste ongewenste effecten

De belangrijkste ongewenste effecten van alfa₁-blokkers, en ook de meest zorgwekkende bij ouderen, zijn orthostatische hypotensie en duizeligheid; andere ongewenste effecten zijn moeheid en sedatie. De eerste dosis wordt best genomen bij het slapengaan, gezien het risico van syncope. Er wordt aangeraden met een lage dosis te starten en gradueel op te bouwen. Er zijn ook preparaten met vertraagde vrijstelling die meer constante plasmaspiegels geven; dergelijke preparaten zijn in België beschikbaar voor tamsulosine en alfuzosine.

Tot 15% van de patiënten hebben milde ongewenste effecten, waaronder hoofdpijn, duizeligheid, posturale hypotensie en zeldzaam syncope (<1%). De incidentie van ongewenste effecten neemt toe met de dosis.

Behandeling met tamsulosine kan leiden tot het zogenaamde "Floppy Iris Syndrome", dat een cataract-operatie technisch kan bemoeilijken en kan leiden tot een grotere kans op complicaties. Dit fenomeen werd niet gemeld met andere selectieve alfa₁-blokkers.

3.1.2. Wat zegt de deskundige?

Alfa-blokkers zijn de eerstelijnsvoorkeurbehandeling voor LUTS/BPO-klachten. Deze producten geven een snelle (binnen de zes weken) verbetering van de symptomen met 20 à 50% en van het maximaal urinair debiet met 20 à 30%. Indien er geen verbetering van de symptomen optreedt na 8 à 12 weken kan men ze beter stopzetten.

Alfa-blokkers kunnen ook intermitterend gebruikt worden voor patiënten die fluctuerende klachten hebben.

Ze hebben geen effect op prostaatvolume of op de kans of retentie.

Alle preparaten zijn beschikbaar voor eenmalige dagtoediening.

Om neveneffecten te vermijden worden doxazosine en terazosine best getitreerd tot een optimale efficiëntie/tolerantie verhouding wordt bereikt. Alfuzosine, tamsulosine en silodosine behoeven geen titratie en kunnen vrij veilig geassocieerd worden met andere cardio-vasculaire medicatie. Het placebo-effect bij het gebruik van alfa-blokkers is groot.

3.1.3. Besluit van de jury

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 in de behandeling van BPH?

Werkzaamheid - veiligheid - ongewenste effecten

LUTS/BPO: behandelingsopties
5 α -reductase inhibitoren: werkingsmechanisme

- *inhibitie van de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron (DHT) door 5 alpha reductase t.h.v. de prostaat*
 - Type 1 en type 2
 - Finasteride en dutasteride (5ARI)
- *leidt tot vermindering van het prostaatvolume : 20 à 30% (behandeling van de statische component van de vesico-urethrale obstructie)*



Bron: presentatie Dr. F. Ameye

Werkingsmechanisme

In de prostaat ondergaat het circulerend testosterone een metabolisatie tot het actieve dihydrotestosterone (DHT), het androgeen dat in hoofdzaak verantwoordelijk is voor de hyperplastische groei van de prostaat. Het verantwoordelijke enzyme voor deze metabolisatie is 5-alfa reductase. Hiervan bestaan twee iso-enzymen, type 1 en type 2. Type 1 is abundant aanwezig in de lever en huid, maar wordt ook in mindere mate gevonden in de prostaat. Type 1 is tevens het dominante enzym in de talgklieren. Type 2 is het dominante iso-enzym in de prostaat en is slechts minimaal aanwezig in de lever en de huid. De activiteit van het 5-alfa reductase en dus de omzetting naar DHT kan worden geblokkeerd door 5-alfa-reductase-inhibitoren (5ARI). Dit zijn 4-azasteroïden die een competitieve inhibitie aangaan met het 5-alfa reductase.

Er zijn momenteel twee 5ARI op de markt: finasteride en dutasteride. Finasteride inhibeert selectief het type 2 iso-enzym, terwijl dutasteride zowel type 1 als 2 inhibeert. Continue behandeling vermindert het serum-DHT met 70% voor finasteride en met 95% voor dutasteride. De prostaat DHT concentratie vermindert voor beide producten met ongeveer 85 à 90%.

De 5ARI induceren een apoptose van prostaatcellen en verminderen dus op middellange termijn het prostaatvolume met 15–25%. Ze veroorzaken zo een verlaging van de statische component van de obstructie ter hoogte van de blaasuitgang, met gunstig effect op klinische parameters zoals symptomen en Qmax. Het PSA daalt met 50% na 6 à 12 maanden behandeling.

3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.2.1.1. Richtlijnen

- **NICE** (www.nice.org.uk 2010)

Een 5ARI aanbieden aan mannen met LUTS die een prostaat hebben die op meer dan 30 g wordt geschat of met een PSA-gehalte hoger dan 1,4 ng/mL, en die worden beschouwd als hoogrisico voor progressie (bijvoorbeeld oudere mannen).

Geen niveaus van bewijskracht of graden van aanbeveling

- **DUODECIM (Helsinki 2008)**

De symptomen worden verlicht, de urinestroom verhoogt en de obstructie neemt af. [A] Het effect wordt het best opgemerkt bij patiënten met een grote prostaat. [A]

- **CANADIAN UROLOGICAL ASSOCIATION** (www.cua.org 2010)

De 5ARI dutasteride en finasteride zijn geschikte en doeltreffende behandelingen voor patiënten met LUTS geassocieerd met aantoonbare prostaatvergroting. In verschillende studies werd aangetoond dat, naast het verbeteren van symptomen, het natuurlijke verloop van BPH kan worden gewijzigd door een vermindering van het risico van acute urineretentie (AUR) en van de noodzaak voor heelkundige ingreep. (Niveau van bewijskracht 1, Graad van aanbeveling A)

- **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY** (www.uroweb.org 2010)

5ARI moeten worden aangeboden aan mannen met matige tot ernstige LUTS en een vergrote prostaat. 5ARI kunnen ziekteprogressie voorkomen op het vlak van acute urineretentie en de noodzaak voor heelkunde (Niveau van bewijskracht 1A, Graad van aanbeveling A)

3.2.1.2. Studies

3.2.1.2.1. Dutasteride versus placebo (Roehrborn 2002, Tsukamoto 2009)

Dutasteride 0,5 mg is werkzaamere dan placebo in symptoomverlichting gemeten aan de hand van symptoomscores (1,6 tot 2,2 punten beter dan placebo op schaal van 0–35). Ook op urodynamische parameters zoals Qmax scoort dutasteride beter (1,5 – 1,6 mL/seconde). Dutasteride verlaagt tevens het risico op acute retentie (RRR 57%, NNT 43 gedurende 2 jaar) en op heelkunde (RRR 48%, NNT 52 gedurende 2 jaar).

In de studies werden mannen met kleine prostaten (<30 cm³ en PSA < 1,5 ng/mL) geëxcludeerd. Uitspraken over de werkzaamheid gelden dan ook enkel bij deze subpopulatie van BPH-patiënten. Nycturie werd niet apart gerapporteerd. (GRADE B)

Impotentie, verminderd libido, gynaecomastie en ejaculatiestoornissen komen in 3 van de 4 studies frequenter voor.

3.2.1.2.2. Finasteride versus placebo (Agrawal 2001, Abrams 1999, Andersen 1995, Beisland 1992, Byrnes 1995, Gormley 1992, Finasteride Study Group 1993, Kirby 2003, Lepor 1996, Marberger 1998, Marks 1997, McConnel 1998, McConnel 2003, Nickel 1996, Polat 1997, Tammela 1993, Tenover 1997, Yu 1995)

Finasteride 5 mg is werkzaamere dan placebo in symptoomverlichting gemeten aan de hand van symptoomscores (0,6 tot 3,6 punten beter dan placebo op een schaal van 0–35). Ook op vlak van urodynamische parameters scoort finasteride beter (0,5 tot 1,8 mL/seconde). Een studie onderzocht apart nycturie maar kon geen verschil met placebo aantonen.

Op het vlak van hardere eindpunten zoals optreden van retentie en nood aan heelkunde zijn de resultaten minder eenduidig. Van de 7 studies die een reductie op beide eindpunten aantoonde, konden slechts 3 een statistisch significante reductie van het risico aantonen. Deze 3 zijn anderzijds wel de studies met het grootste aantal patiënten en het langst lopend, waaronder de PLESS-studie en de MTOPS-studie.

De PLESS-studie kon op het vlak van retentie een absolute risicoreductie van 4% (7% placebo versus 3% finasteride) aantonen. Dit komt overeen met een NNT van 25 gedurende 4 jaar. Wat het risico op heelkunde betreft, stelden de onderzoekers een absolute risicoreductie van 5% vast met een NNT van 20 gedurende 4 jaar. Voor de MTOPS zijn de resultaten minder overtuigend: voor retentie een absolute risico reductie van 1,7% met een NNT van 59 gedurende 4 jaar. Voor heelkunde 3,2% met een NNT van 31 gedurende 4 jaar. Deze resultaten zijn enkel van toepassing op mannen met aangetoonde vergrote prostaat (>30 mL).
(GRADE B)

3.2.1.2.3. Finasteride 5 mg versus 1 mg (Gormley 1992, Finasteride Study Group 1993)

Voor de vergelijking tussen 1 en 5 mg finasteride vermelden de studies geen statistische toets. Hierdoor is het niet mogelijk om hierover een uitspraak te doen. Finasteride 5 mg is statistisch significant werkzamer dan placebo, voor finasteride 1 mg kan dit niet aangetoond worden. Wat urodynamische parameters betreft, kan er geen statistisch significant verschil tussen 1 en 5 mg finasteride vastgesteld worden, meer bepaald op verbetering van de piekstromsnelheid. De geregistreerde dosis is 5 mg/dag.
(GRADE B)

3.2.1.2.4. Vergelijking van 5ARI met alfa-blokkers

3.2.1.2.4.1. Finasteride versus alfuzosine (Debruyne 1998)

Alfuzosine 10 mg/dag is in vergelijking met finasteride 5 mg/dag werkzamer op vlak van symptoomverlichting gemeten aan de hand van symptoomscores. Op een schaal van 0–35 scoort alfuzosine na 6 maand 1,1 punt beter. Op het vlak van piekstromsnelheid kon er geen verschil vastgesteld worden.
(GRADE B)

Finasteride leidt tot meer ejaculatiestoornissen en impotentie, vergeleken met alfuzosine.

3.2.1.2.4.2. Finasteride versus doxazosine (Kirby 2003, McConnel 2003)

Doxazosine 8 mg/dag is in vergelijking met finasteride 5 mg/dag werkzamer op vlak van symptoomverbetering gemeten aan de hand van symptoomscores en op vlak van urodynamische parameters. Op hardere eindpunten zoals risico op retentie en nood aan heelkunde is er geen statistische toets gebeurd voor de vergelijking. Finasteride reduceert wel statistisch significant de incidentie van deze eindpunten in vergelijking met placebo, doxazosine niet.
(GRADE B)

Geen statistische toets voor ongewenste effecten voor de vergelijking.

3.2.1.2.4.3. Finasteride versus tamsulosine (Lee 2002, Rigatti 2003)

Finasteride 5 mg/dag blijkt even werkzaam te zijn als tamsulosine 0,2 en 0,4 mg/dag. Dit zowel op het vlak van symptoomverlichting gemeten aan de hand van symptoomscores (schaal van 0–35 (IPSS) en schaal van 0–6 (QoL)), als op urodynamische parameters, met name piekstromsnelheid. Een studie vergelijkt echter finasteride met tamsulosine 0,2 mg, de gebruikelijke dosering in Aziatische landen, doch de helft van de aangeraden dosis in Europa.
(GRADE C)

De 2 studies kunnen geen significant verschil in ongewenste effecten aantonen.

3.2.1.2.4.4. Finasteride versus terazosine (Agrawal 2001, Lepor 1996)

Terazosine 10 mg/dag is mogelijks werkzamer dan finasteride 5 mg/dag op vlak van symptoomverlichting gemeten aan de hand van symptoomscores en op vlak van urodynamische parameters. De 2 studies spreken elkaar tegen doch de resultaten van de grootste (1.229 versus 140 patiënten) en meest kwalitatieve studie wegen hier het meest door. Nycturie werd door geen van de studies geanalyseerd.

(GRADE C)

Terazosine leidt tot meer duizeligheid terwijl finasteride meer impotentie en verminderd libido veroorzaakt.

3.2.1.3. Belangrijkste ongewenste effecten (Meyler's side effects of drugs 2006, Martindale, BCFI, Farmacotherapeutisch Kompas)

Ongewenste effecten van de 5ARI zijn: duizeligheid (5%), impotentie (4%), verminderde libido (3%), ejaculatiestoornissen (4%), gynaecomastie en rash.

Overgevoeligheidsreacties en testiculaire pijn zijn eveneens gerapporteerd.

Finasteride en dutasteride doen de serumwaarden van prostaatspecifiek antigeen (PSA) dalen met 50%, wat implicaties heeft voor screening van prostaatkarcinoom.

Finasteride en dutasteride zijn teratogeen. Gezien hun aanwezigheid in sperma, moet een condoom gebruikt worden in geval van seksuele betrekkingen met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger zou kunnen worden. Een zwangere vrouw mag geen tabletten op basis van finasteride of dutasteride manipuleren.

De literatuurgroep vermeldt ook dat recent met finasteride enkele gevallen van borstkanker werden gerapporteerd. Hierdoor werd de aandacht gevestigd op een mogelijks verhoogd risico op borstkanker.

3.2.2. Wat zegt de deskundige?

Behandeling met 5ARI zou enkel maar moeten overwogen worden bij patiënten met LUTS/BPO en een duidelijk vergrote prostaat. Door hun traag werkingsmechanisme, zijn deze 5ARI enkel geschikt voor lange termijnbehandelingen (> 1 jaar). Hun effect op het serum PSA moet in rekening worden genomen bij prostaatkankerscreening, waarbij na zes maand een correctiefactor x2 moet worden toegepast. Door hun effect op prostaatvascularisatie, kunnen 5ARI misschien het peroperatief bloedverlies verminderen.

3.2.3. Besluit van de jury

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 heelkundige 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 kinderwens. (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

3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.3.1.1. Richtlijnen

- **NICE (www.nice.org.uk 2010)**

Overweeg een combinatie van een alfa-blokker en een 5ARI aan te bieden aan mannen met hinderlijke matige tot ernstige LUTS en prostaten die groter dan 30 g worden geschat of met een PSA-gehalte hoger dan 1,4 ng/mL.

Geen niveaus van bewijskracht of graden van aanbeveling

- **DUODECIM (Helsinki 2008)**

Een combinatie van een 5ARI en een alfa₁-blokker verlicht symptomen doeltreffender dan monotherapie van beide geneesmiddelen. [A]

De grootte van de prostaat en het totaal serumgehalte aan PSA bepaalt de keuze van de therapie [A]. Als de prostaat niet duidelijk vergroot is bij palpatie of bij ultrasonografie (<30 mL) en het PSA-gehalte bedraagt <1,5 microgram/L, is de eerste keuze een alfa₁-blokker (bijv. tamsulosine of alfuzosine). Als de prostaat duidelijk vergroot is of het PSA-gehalte bedraagt >1,5 microgram/L, dan kunnen zowel een 5ARI (finasteride, dutasteride) [A] als een alfa₁-blokker worden gebruikt.

- **CANADIAN UROLOGICAL ASSOCIATION (www.cua.org 2010)**

De combinatie van een alfa-adrenerge receptorblokker en een 5ARI is een geschikte en doeltreffende behandeling voor patiënten met LUTS geassocieerd met prostaatvergroting. De combinatietherapie resulteert in een significante verbetering van de symptoomscore en piek urinestroom vergeleken met eender welke optie van monotherapie. Medische combinatietherapie kan effectief progressie van de ziektesymptomen vertragen, terwijl combinatietherapie en/of 5-alfa-reductase-monotherapie geassocieerd wordt met een verminderd risico van urineretentie en/of prostaatchirurgie. (Niveau van bewijskracht 1, Graad van aanbeveling A)

- **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY (www.uroweb.org 2010)**

Een combinatiebehandeling met alfa-bokkers samen met 5ARI moet worden aangeboden aan mannen met matige tot ernstige LUTS, vergrote prostaat, en verlaagde Q_{max} (mannen met veel risico van ziekteprogressie). Combinatiebehandeling is niet aanbevolen voor een kortetermijntherapie (< 1 jaar). (Niveau van bewijskracht 1b, Graad van aanbeveling A)

3.3.1.2. Studies

3.3.1.2.1. Alfablokker alleen versus combinatie met een 5ARI

3.3.1.2.1.1. Alfuzosine versus alfuzosine plus finasteride (Debruyne 1998)

Na zes maanden bood de toevoeging van finasteride 5 mg/dag aan een behandeling met alfuzosine 10 mg/dag vergeleken met een behandeling met alfuzosine 10 mg/dag als monotherapie geen meerwaarde, noch op het vlak van symptoomcontrole (IPSS 0–35) noch op het vlak van urodynamische parameters.

(GRAAD B)

Deze combinatie leidt daarentegen tot een toename van ejaculatiestoornissen en impotentie in vergelijking met monotherapie met alfuzosine.

3.3.1.2.1.2. Doxazosine versus doxazosine plus finasteride (Kirby 2003, McConnel 2003)

Vergeleken met finasteride 5 mg/dag als monotherapie bleek de combinatie van doxazosine 8 mg/dag en finasteride 5 mg/dag doeltreffender te zijn op het vlak van symptoomverbetering. Deze verbetering werd gemeten op basis van de symptoomscores en de urodynamische parameters. Op het vlak van belangrijker evaluatiecriteria, zoals het risico van urineretentie en de noodzaak van heekunde, beschikken we niet over enige statistische test die een vergelijking mogelijk maakt.

(GRAAD B)

Bijwerkingen: geen enkele statistische test werd gemeld.

3.3.1.2.1.3. Tamsulosine versus tamsulosine plus dutasteride (Barkin 2009, Montorsi 2010, Roehrborn 2008, Roehrborn 2010) CombAT study

Op het vlak van belangrijke evaluatiecriteria en met name acute urineretentie en heekunde voor BPH bleken tamsulosine + dutasteride aanzienlijk superieur aan tamsulosine als monotherapie.

Wat de scores voor symptomen, levenskwaliteit en patiënttevredenheid betreft, lijkt de combinatie dutasteride + tamsulosine een duidelijke verbetering te veroorzaken in vergelijking met monotherapie van tamsulosine. Na 4 jaar verbeterde de symptoomscore bij 67% van de patiënten met 25% (drempel van klinische relevantie) vergeleken met 52% voor de patiënten uit de groep met monotherapie van dutasteride. Dit verschil was statistisch significant.

Na twee jaar en na vier jaar leidde de combinatiebehandeling duidelijk tot een verbetering van het maximumdebiet. Er werd echter geen significant verschil vastgesteld tussen de combinatiebehandeling en de monotherapie wat betreft het % patiënten dat een verbetering van het maximumdebiet vaststelde van meer dan 3 mL/seconde (waarde die als klinisch relevant wordt beschouwd).

(GRAAD A)

De incidentie van de bijwerkingen die samenhangen met het gebruik van het geneesmiddel was significant hoger in de combinatiebehandeling dan in de monotherapie met tamsulosine.

Na 4 jaar veroorzaakt de combinatiebehandeling 0,9% van de gevallen van hartinsufficiëntie, vergeleken met 0,6% voor de behandeling met monotherapie van dutasteride (niet significant verschil).

3.3.1.2.2. 5ARI alleen versus combinatie met een alfa-blokker

3.3.1.2.2.1. Dutasteride versus dutasteride plus tamsulosine (Barkin 2009, Montorsi 2010, Roehrborn 2008, Roehrborn 2010) CombAT study

Op het vlak van belangrijke evaluatiecriteria en met name acute urineretentie en chirurgie voor BPH werd geen enkel significant verschil vastgesteld tussen de combinatie dutasteride + tamsulosine versus dutasteride als monotherapie.

Wat de scores voor symptomen, levenskwaliteit en patiëntentevredenheid betreft, lijkt de combinatie dutasteride + tamsulosine een duidelijke verbetering te veroorzaken in vergelijking met monotherapie van dutasteride. De verschillen waren echter gering. Na 4 jaar verbeterde de symptoomscore (relevant klinisch criterium) bij 67% van de patiënten met 25% vergeleken met 61% voor de patiënten uit de groep met monotherapie van dutasteride. Dit verschil was statistisch significant.

Na twee jaar verbeterde de combinatiebehandeling duidelijk het maximumdebiet, maar na vier jaar was het verschil tussen de combinatiebehandeling en de monotherapie niet meer significant. De verschillen waren eens te meer erg gering en weinig relevant op klinisch vlak. Er werd nog steeds geen significant verschil vastgesteld tussen de combinatiebehandeling en de monotherapie wat betreft het % patiënten dat een verbetering van het maximumdebiet vaststelde van meer dan 3 mL/seconde (waarde die als klinisch relevant wordt beschouwd). Men stelde evenmin een verschil vast tussen de combinatiebehandeling en de monotherapie op het vlak van PMR (post-mictioneel residu). (GRAAD A)

De incidentie van de bijwerkingen die samenhangen met het gebruik van het geneesmiddel was significant hoger in de combinatiebehandeling dan in de monotherapie met dutasteride.

Na 4 jaar veroorzaakt de combinatiebehandeling 0,9% van de gevallen van hartinsufficiëntie, vergeleken met 0,2% voor de behandeling met monotherapie van dutasteride.

3.3.1.2.2.2. Finasteride versus finasteride plus alfuzosine (Debruyne 1998)

Vergeleken met finasteride 5 mg/dag als monotherapie bleek de combinatie van alfuzosine 10 mg/dag en finasteride 5 mg/dag doeltreffender te zijn op het vlak van symptoomscores. Er werd geen enkel significant verschil vastgesteld op het vlak van urodynamische parameters. (GRAAD B)

Bijwerkingen: geen enkele statistische test werd gemeld.

3.3.1.2.2.3. Finasteride versus finasteride plus doxazosine (Kirby 2003, McConnel 2003)

Vergeleken met finasteride 5 mg/dag als monotherapie bleek de combinatie van doxazosine 8 mg/dag en finasteride 5 mg/dag doeltreffender te zijn op het vlak van symptoomverbetering. Deze verbetering werd gemeten op basis van de symptoomscores en de urodynamische parameters. Op het vlak van belangrijker evaluatiecriteria, zoals het risico van urineretentie en de noodzaak van heekunde, beschikken we niet over enige statistische test die een vergelijking mogelijk maakt. (GRAAD B)

Bijwerkingen: geen enkele statistische test werd gemeld.

3.3.2. Wat zegt de deskundige?

Klinische doelmatigheid

Verschillende studies hebben de doelmatigheid van deze combinatietherapie geëvalueerd ten opzichte van een alfa-blokker, 5ARI of placebo. De initiële studies beschouwden de verbetering van de IPSS-score na 6 à 12 maand als primair eindpunt. Deze studies toonden dat de alfa-blokker superieur was ten opzichte van finasteride in symptoomreductie, doch de combinatietherapie was niet superieur ten opzichte van de alfa-blokker alleen. In studies met een placebo arm, was de alfa-blokker meer effectief dan placebo, waar finasteride niet effectiever was dan placebo. Data van de MTOPS-studie (doxazosine met finasteride) na 1 jaar toonden dezelfde bevindingen.

Vrij recent werden evenwel de 4 jaar follow-up data van de MTOPS en de 2 en 4 jaar follow-up data van de CombAT-trials (combinatie van dutasteride met tamsulosine) gerapporteerd. Deze laatste trial includeerde oudere mannen met grotere prostaten en hogere PSA waarden, wat een intrinsiek hogere risico op ziekteprogressie betekent in deze studiepopulatie. In tegenstelling tot vroegere data na 6 à 12 maand, tonen deze langetermijndata dat de combinatietherapie superieur is ten opzichte van elke monotherapie met betrekking tot symptoom- en Qmax-verbetering, en superieur ten opzichte van de

alfa-blokker bij het beperken van ziekteprogressie en dit ongeveer vanaf 8 à 9 maand behandeling (CombAT-trial). De verschillen tussen de MTOPS- en de CombAT-trial berusten op verschillende inclusie- en exclusiecriteria en niet op basis van de verschillende producten. De twee 5ARI verminderen in dezelfde mate het prostaatvolume.

In de MTOPS- versus CombAT-studie werden volgende reducties bekomen: risico op ziekteprogressie 66 versus 44%, symptomatische progressie 64 versus 41%, acute retentie 81 versus 68%, urinaire incontinentie 65 versus 26% en BPO gerelateerde chirurgie 67 versus 71%.

Enkele studies bestudeerden het effect van het stoppen van de alfa-blokker na een 3 à 9 maand en handhaven van de 5ARI. De symptoomverbetering bekomen na de combinatietherapie bleef bewaard, met uitzondering van patiënten met initieel ernstige symptomen (IPSS>20).

5ARI in monotherapie beperken de kans op acute retentie en chirurgie, doch het preventieve effect is meer uitgesproken met de combinatietherapie. De MTOPS-trial suggereerde dat een alfa-blokker alleen het risico op symptoomprogressie kan verminderen.

Neveneffecten en veiligheid

In beide trials waren medicatiegerelateerde neveneffecten meer aanwezig bij de combinatiebehandeling dan bij de monotherapie. Deze neveneffecten waren de gekende klasse-neveneffecten.

Praktische overwegingen

Combinatietherapie resulteert in een grotere verbetering in symptomen en Qmax en significante vermindering van de kans op ziekteprogressie, doch gaat wel gepaard met meer nevenwerkingen dan de monotherapiebehandelingen. Deze combinatietherapie moet gebruikt worden in specifieke patiëntengroepen met matige tot ernstige LUTS met hoog risico op progressie (grote prostaat, hoge PSA, hogere leeftijd,...). Deze behandeling moet enkel worden opgestart indien initieel een langetermijnbehandeling beoogd wordt. Stoppen van de alfa-blokker kan overwogen worden na zes maand bij patiënten met matige LUTS-klachten.

EAU aanbevelingen

Een combinatiebehandeling met alfa-blokkers samen met 5ARI moet worden aangeboden aan mannen met matige tot ernstige LUTS, vergrote prostaat en verlaagde Qmax (mannen met veel risico van ziekteprogressie). Combinatietherapie wordt niet aanbevolen voor kortetermijntherapie (<1 jaar). (1b A)

3.3.3. Besluit van de jury

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 geobjectiverde 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

3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.1.1. Richtlijnen

- **NICE**

Geen fytotherapie gebruiken voor het behandelen van LUTS bij mannen.
Geen niveaus van bewijskracht of graden van aanbeveling (www.nice.org.uk 2010)

- **CANADIAN UROLOGICAL ASSOCIATION**

Fytotherapeutische middelen en andere voedingssupplementen kunnen op dit moment niet worden aanbevolen als standaardbehandeling van BPH. Als patiënten geïnteresseerd zijn in aanvullende benaderingen (fytotherapeutisch of andere supplementen) voor LUTS ondergeschikt aan BPH, kan er hen op worden gewezen dat in verschillende kleine klinische reeksen voor sommige plantenextracten zoals *Serenoa repens* (extract van de bessen van zegepalm) en *Pygeum africanum* (Afrikaanse pruim) enige werkzaamheid werd aangetoond. (Niveau van bewijskracht 3, Graad van aanbeveling B) Zegepalm werd zorgvuldig onderzocht, waaronder in een gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde studie die echter geen significant verschil kon aantonen in vergelijking met placebo op het vlak van symptoomscore, maximum stroomsnelheid, prostaatgrootte, residueel urinair volume, PSA-niveaus of levenskwaliteit over een periode van een jaar. (Niveau van bewijskracht 2, Graad van aanbeveling B) (www.cua.org 2010)

- **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY**

Het richtlijnencomité kan geen specifieke aanbevelingen doen op het vlak van fytotherapie bij mannen met LUTS omwille van de heterogeniteit van de producten en de methodologische problemen die samenhangen met meta-analyses. (www.uroweb.org 2010)

3.4.1.2. Versus placebo

3.4.1.3.1. *Serenoa repens* versus placebo (Tacklind 2009)

Extract van *Serenoa repens* blijkt niet werkzamer dan placebo wat betreft IPSS-score en urodynamische parameters. Op een niet-gevalideerde schaal van verbetering volgens de patiënt wordt wel een effect van *Serenoa* vastgesteld. Wat betreft de frequentie van nycturie blijkt extract van *Serenoa repens* iets werkzamer dan placebo (-0,8 keer per nacht) maar de significantie van dit verschil vervalt indien alleen de studies van betere kwaliteit onderzocht worden. (GRADE C)

In de studies wordt geen verschil gevonden tussen *Serenoa repens* en placebo voor de totale incidentie van ongewenste effecten.

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2010) vermeldt als enig mogelijk ongewenst effect van *Serenoa* het optreden van gastro-intestinale klachten.

3.4.1.3.2. Pygeum africanum versus placebo (Wilt 2008)

Pygeum africanum (extract van Afrikaanse Prunus) is mogelijk werkzaam met betrekking tot symptoomverbetering en urodynamische parameters. Er werd geen significant effect gevonden op de frequentie van nycturie. De korte studieduur en het gebrek aan gestandaardiseerde preparaten zijn belangrijke tekortkomingen van deze studies; er zijn geen gegevens over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn.

(GRADE C (very low))

Er worden weinig gegevens over ongewenste effecten gerapporteerd. De meest gemelde klachten waren van gastro-intestinale aard.

In België zijn geen monopreparaten met Pygeum africanum als geneesmiddel geregistreerd. Er is wel een associatie van Pygeum-extract samen met Urtica dioica-extract beschikbaar.

3.4.1.3.3. Beta-sitosterol versus placebo (Wilt 1999)

Beta-sitosterol-plantextracten zijn mogelijk werkzaam op de symptoomscores en de urodynamische parameters. Het effect op nycturie wordt niet gerapporteerd. De korte studieduur en het gebrek aan gestandaardiseerde preparaten zijn belangrijke tekortkomingen van deze studies; er zijn geen gegevens over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn.

(GRADE C (very low))

De studies rapporteren weinig gegevens over ongewenste effecten. De ongewenste effecten van plantensterolen zijn over het algemeen weinig onderzocht. Men vermoedt dat ze vrij zijn van ongewenste effecten, maar dit is niet met zekerheid vastgesteld.

In België is geen preparaat op basis van Beta-sitosterol als geneesmiddel geregistreerd.

3.4.1.3.4. Secale cereale versus placebo (MacDonald 2000)

Extracten van Secale cereale (roggekiemen) zijn mogelijk werkzaam op de prostaatklachten en het residueel volume na mictie. Er is geen effect op maximale urinestroomsnelheid. Veranderingen in symptoomscore en frequentie van nycturie worden niet gerapporteerd. De korte studieduur en het gebrek aan gestandaardiseerde preparaten zijn belangrijke tekortkomingen van deze studies; er zijn geen gegevens over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn.

(GRADE C (very low))

De studies rapporteren weinig gegevens over ongewenste effecten.

Er zijn in België is geen preparaten op basis van Secale cereale als geneesmiddel geregistreerd.

3.4.1.3.5. Lignanen versus placebo (Zhang 2008)

Lignanen, fyto-oestrogenen uit vlaszaad, zijn niet werkzaam dan placebo wat betreft symptoomscore en urodynamische parameters. Enkel voor levenskwaliteit kon een meerwaarde van lignanen worden aangetoond.

(GRADE C)

Er worden geen gegevens over ongewenste effecten gerapporteerd.

3.4.1.3.6. Andere middelen op basis van planten in monotherapie versus placebo

Voor andere middelen op basis van planten in monotherapie (lycopeen, pompoenzaad, groene thee en Urtica dioica) werden geen studies gevonden die beantwoorden aan de inclusiecriteria.

3.4.1.3.7. Associaties van plantenextracten versus placebo

3.4.1.3.7.1. *Serenoa plus Urtica versus placebo* (Tacklind 2009)

De associatie van *Serenoa repens* en *Urtica dioica* blijkt niet werkzaam dan placebo wat betreft symptoomscore en urodynamische parameters. Desondanks blijkt in 1 kleine studie dat de patiënt een significante vermindering van zijn klachten ervaart.
(GRADE C)

Er worden geen gegevens over ongewenste effecten gerapporteerd.

In België is een associatiepreparaat van *Serenoa repens* en *Urtica dioica*, in dezelfde dosering als hier onderzocht werd, als geneesmiddel geregistreerd.

3.4.1.3.7.2. *Serenoa plus fytoosterolen en vitamine E versus placebo* (Tacklind 2009)

In een kleine studie van beperkte duur blijkt een combinatiepreparaat van *Serenoa repens*, plantensterolen en vitamine E werkzaam dan placebo wat betreft symptoomscore en urodynamische parameters. Ook op nycturie wordt een bescheiden effect gevonden.
(GRADE C)

De incidentie van milde ongewenste effecten is niet significant verschillend.

Een prepraat met deze samenstelling is in België niet als geneesmiddel geregistreerd.

3.4.1.4. Middelen op basis van planten onderling

3.4.1.4.1. *Secale cereale versus Pygeum africanum* (MacDonald 2000)

Er zijn geen overtuigende argumenten voor een significant verschil in werkzaamheid tussen extract van *Secale cereale* en *Pygeum africanum*-extract. Noch voor IPSS, noch voor urodynamische parameters worden significante verschillen gevonden. Patiënten behandeld met *Secale* vermelden wel een grotere verbetering van hun klachten. Nycturie wordt niet gerapporteerd. De korte studieduur en het gebrek aan gestandaardiseerde preparaten zijn belangrijke tekortkomingen van deze studies.
(GRADE C (very low))

Er werden weinig gegevens over ongewenste effecten gerapporteerd.

3.4.1.4.2. Andere

Voor de vergelijking tussen andere plantenextracten werden geen studies gevonden die beantwoorden aan de inclusiecriteria.

3.4.1.5. 5ARI versus middelen op basis van planten

3.4.1.5.1. *Finasteride versus middelen op basis van planten* (Sokeland 2000, Carraro 1996)

Finasteride geeft geen grotere symptoomverbetering (gemeten aan de hand van IPSS) en toename van de piekstromsnelheid vergeleken met plantenextracten (extract van *Serenoa Repens* en combinatie van *Serenoa Repens* extract met *Urtica Dioica*). Ook op het vlak van nycturie, progressie van BPH en levenskwaliteit kunnen er geen significante verschillen aangetoond worden.
(GRADE C)

Er is een discrepantie wat de ongewenste effecten betreft. De ene studie stelt meer ongewenste effecten vast in de finasteridegroep, de andere studie vindt meer uitval door ongewenste effecten in de groep die een plantenextract kreeg.

3.4.1.6. Alfa-blokkers versus middelen op basis van planten

3.4.1.6.1. Tamsulosine versus *Serenoa repens* (Tacklind 2009)

Extract van *Serenoa repens* blijkt even werkzaam als tamsulosine wat betreft symptoomscore en urodynamische parameters. Aangezien in placebogecontroleerde studies de werkzaamheid van *Serenoa repens* niet kon bewezen worden, moeten deze resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

(GRADE C)

Er was geen verschil tussen *S. repens* en tamsulosine in de totale incidentie van ongewenste effecten en het optreden van ernstige ongewenste effecten. In de groep behandeld met tamsulosine werden vaker ejaculatiestoornissen gemeld.

3.4.1.6.2. Tamsulosine versus *Serenoa repens* plus *Urtica dioica* (Engelmann 2006)

Bij patiënten met ernstige klachten van BPH blijkt de associatie van *Serenoa repens* en *Urtica dioica* even werkzaam als tamsulosine wat betreft symptoomscore, urodynamische parameters en levenskwaliteit. Aangezien in eerder placebo-gecontroleerd onderzoek geen duidelijke werkzaamheid van dit plantenpreparaat kon worden vastgesteld, moeten deze resultaten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

(GRADE C)

De totale incidentie van ongewenste effecten is numeriek hoger in de tamsulosinegroep, maar er wordt geen statistische toets gerapporteerd.

Een combinatiepreparaat van *S. repens* en *U. dioica* met dezelfde samenstelling als hier onderzocht, is als geneesmiddel beschikbaar op de Belgische markt.

3.4.1.7. Alfa-blokker alleen versus associatie van een alfa-blokker met middelen op basis van planten

Tamsulosine versus tamsulosine plus *Serenoa repens* (Tacklind 2009)

Het toevoegen van *Serenoa repens* aan een behandeling met tamsulosine biedt geen meerwaarde. Noch voor IPSS, noch voor urodynamische parameters of levenskwaliteit werden significante verschillen gevonden tussen associatie en monotherapie met tamsulosine.

(GRADE B)

Er worden weinig gegevens over ongewenste effecten gerapporteerd. Uit beperkte gegevens van een klein deel van de studiepopulatie blijkt de associatie van tamsulosine en *S. repens* vaker ongewenste effecten te geven dan tamsulosine alleen.

3.4.2. Wat zegt de deskundige?

Werkingsmechanismen en beschikbare producten

Fytotherapie behelst het gebruik van verschillende plantextracten. Het blijft controversieel welke componenten van deze extracten (fytosterolen, β -sitosterol, vetzuren, lectines,...) verantwoordelijk zijn voor de symptoomverbetering en wat hun werkingsmechanismen zijn. In vitro studies toonden mogelijks anti-inflammatoire, antiandrogene en oestrogene eigenschappen, doch deze werden nooit in vivo bevestigd.

De meest gekende producten zijn Cucurbita pepo, Hypoxis rooperi, Pygeum africanum, Secale cereale, Serenoa repens en Urtica dioica. Er zijn veel vragen met betrekking tot de farmacologische aspecten van de verschillende bereidingen, de extractietechnieken, biodisponibiliteit en betrouwbaarheid van dosissen. Klinische resultaten met eenzelfde product kunnen variëren door verschillende concentraties van actieve componenten, bij dezelfde of verschillende producenten.

Klinische efficiëntie

Deze fytotherapeutica werden geëvalueerd in verschillende prospectieve, placebogecontroleerde trials. Enkel discrete verbetering in de symptoomscores werd opgemerkt. Geen enkel product kon een statistisch significante vermindering aantonen in prostaatvolume of vermindering van BOO of ziekteprogressie. Verschillende Cochrane reviews van verschillende producten en trials bevestigden deze stelling en toonden geen statistisch verschil met de placebo.

Neveneffecten en veiligheid

Neveneffecten tijdens fytotherapie zijn meestal mild en vergelijkbaar met placebo. Ernstige neveneffecten waren niet veroorzaakt door de studiemedicatie. Gastro-intestinale klachten zijn de meest gerapporteerde, naast erectiele dysfunctie in 0,5% bij patiënten in een Hypoxis rooperi trial.

Praktische overwegingen

Fytotherapeutica zijn een heterogene groep van plantenextracten, die gebruikt worden voor de behandeling van LUTS/BPO-klachten. Fytotherapie blijft moeilijk te beoordelen, gezien verschillende concentraties van actieve ingrediënten in eenzelfde merknaam worden teruggevonden bij verschillende producenten. Meta-analyses van studies met extracten van dezelfde plant zijn dus methodologisch niet correct en de resultaten van deze analyses moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

EAU aanbevelingen

Het richtlijnencomité kan geen specifieke aanbevelingen doen op het vlak van fytotherapie bij mannen met LUTS omwille van de heterogeniteit van de producten en de methodologische problemen die samenhangen met meta-analyses.

3.4.3. Besluit van de jury

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?

3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.5.1.1. Richtlijnen

- **NICE**

Conservatieve therapie:

Bied alleen een behandeling met geneesmiddelen aan voor mannen met hinderlijke LUTS wanneer conservatieve beheersmaatregelen geen succes hadden of niet geschikt zijn.

Geen studies aangetroffen. (geen studies heelkunde versus geneesmiddelen, een RCT heelkunde versus blaastraining)

Geen niveaus van bewijskracht of graden van aanbeveling.

- **DUODECIM**

Conservatieve therapie:

Aangezien de symptomen van benigne prostaathyperplasie (BHP) zeer sterk verschillen en het verloop van de ziekte bij een individu niet volledig kan worden voorspeld, is opvolging een geschikte aanpak bij patiënten met milde symptomen. Ook bij matige symptomen kan opvolging de initiële aanpak zijn als de symptomen de levenskwaliteit niet sterk beïnvloeden en als er geen complicaties zijn opgetreden.

- **CANADIAN UROLOGICAL ASSOCIATION**

Conservatieve therapie:

Patiënten met milde symptomen (bijv. IPSS <7) moeten advies krijgen over een combinatie van wijziging van levenswijze en watchful waiting. Patiënten met milde symptomen en ernstige hinder moeten verder worden beoordeeld.

Geen niveaus van bewijskracht of graden van aanbeveling.

- **EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY**

Conservatieve therapie:

Watchful waiting is geschikt voor mannen met milde symptomen.

Mannen met LUTS moeten advies over levenswijze krijgen vóór of samen met de behandeling. (Niveau van bewijskracht 1b, Graad van aanbeveling A)

3.5.1.2 Studies

Terazosine versus TUMT (high energy transurethral microwave therapy) (Djavan 1999 en Djavan 2001)

TUMT-behandeling gaf een significant grotere verbetering op de symptoomscore en levenskwaliteit in vergelijking met terazosine. 74,8% van de patiënten hadden meer dan 50% verbetering op de symptoomscore (als klinisch relevante uitkomst) met TUMT in vergelijking met 32,7% met terazosine.

Piekstroomsnelheid was significant beter na TUMT-behandeling in vergelijking met terazosine. Na TUMT-behandeling verbeterde bij 72,5% de piekstroomsnelheid met 4 mL/seconde (als klinisch relevante uitkomst) in vergelijking met 11,5% met terazosine.

TUMT-behandeling is meer werkzaam dan terazosine en het effect van de TUMT-behandeling is ook van lange duur. Achttien maanden na de TUMT behandeling is het effect nog steeds even groot als na zes maanden.

(GRADE A)

Meest voorkomende ongewenste effecten bij terazosine zijn duizeligheid, asthenie en hoofdpijn en na TUMT-behandeling urineweginfecties en ejaculatieverlies.

Ernstige ongewenste effecten: bij TUMT behandeling had 10% van de patiënten nood aan catheterisatie gedurende langer dan een week.

3.5.2. Wat zegt de deskundige?

3.5.2.1. Conservatieve behandeling van LUTS/BPO

3.5.2.1.1. Afwachtende houding

Veel patiënten met LUTS/BPO hebben lichte tot matige klachten die hun levenskwaliteit niet beïnvloeden. Slechts weinigen in dit stadium ontwikkelen een acute retentie of andere complicaties zoals chronische retentie, nierinsufficiëntie, infecties of blaasstenen. Daarenboven wordt bij een subgroep een spontane verbetering of stabilisatie van hun klachten opgemerkt over het verloop van meerdere jaren. Patiënten met lichte tot matige symptomen, zonder complicaties en impact op levenskwaliteit, zijn de beste kandidaten.

3.5.2.1.2. Voorlichting, geruststelling, periodische monitoring en levensstijlaanpassingen

Er is level 1b evidence dat 'self management' zowel symptomen als progressie van de ziekte gunstig beïnvloedt. De belangrijkste determinanten zijn: voorlichting over de ziekte en haar verloop, geruststelling en bevestiging dat prostaatkanker niet de oorzaak van de symptomen is en tenslotte een schema van periodische opvolging.

3.5.3. Besluit van de jury

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 heekundige ingreep?

3.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Deze vraag werd niet opgenomen in de literatuurstudie.

3.6.2. Wat zegt de deskundige?

De meest frequente, doch relatieve indicatie voor heelkundige aanpak zijn patiënten met ernstige LUTS/BPO klachten, die niet reageren op verschillende medicamenteuze behandelingen en die een impact op hun levenskwaliteit ervaren en/of patiënten die geen medicamenteuze behandeling wensen of tolereren.

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)

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 plaatjesinhibitoren, die niet kunnen gestopt worden

MIT kunnen in deze laatste groep een alternatief zijn voor klassieke TURP, gezien hun lagere kans op bloeding, resorptiestoornissen,...

3.6.3 EAU aanbevelingen

Heelkunde moet worden overwogen voor mannen die:

- matige/ernstige hinder ondervinden van LUTS, maar die geen verbetering vertonen na een niet-heelkundige (waaronder medicamenteuze) behandeling.
- hinderlijke LUTS hebben, en die geen medicamenteuze behandeling willen maar die een actieve interventie vragen.
- een sterke indicatie hebben voor heelkunde.

Heelkundige prostatectomie (open, TURP) resulteert in aanzienlijke subjectieve en objectieve verbeteringen die superieur zijn aan medicamenteuze of minimaal invasieve behandeling. Al deze heelkundige procedures werden beoordeeld in gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken.

3.6.4 Besluit van de jury

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 plaatjesinhibitoren, die niet kunnen gestopt worden

(Sterke aanbeveling)

4. Prostaatkanker

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

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Deze vraag werd niet behandeld in het literatuuronderzoek.

4.1.2. Wat zegt de deskundige?

4.1.2.1. Heeft opsporing van prostaatkanker zin?

Op de vraag of de opsporing van prostaatkanker zin heeft, antwoordt de deskundige:

4.1.2.1.1. Routine screening

In 2010 werd in BMJ een meta-analyse van gerandomiseerde opsporingsstudies gepubliceerd, die uitgevoerd werden op basis van screening bij middel van PSA, met of zonder digitaal rectaal onderzoek, versus geen screening (Djulbegovic 2010).

Uit deze meta-analyse blijkt dat screening leidt tot 46% toename in de diagnose van prostaatkanker. Dit is vrijwel uitsluitend te wijten aan een toename van de ontdekking in vroegtijdige stadia van prostaatkanker.

Toch leidt dit niet tot een significante vermindering van mortaliteit in het algemeen en van overlijden door prostaatkanker in het bijzonder.

Het besluit van de deskundige is dan ook dat er onvoldoende evidentie is om routine screening met PSA met of zonder digitaal rectaal onderzoek aan te bevelen. Screening van hele bevolkingsgroepen op de wijze waarop tot op heden ondernomen, is dus niet aangewezen. (Abrahamsson 2009)

4.1.2.1.2. Opportunistische opsporing

De goed geïnformeerde patiënt, die na diagnose ook correct wordt behandeld of gevolgd, heeft waarschijnlijk wel baat bij vroegdiagnose. Hier gaat het dan om opportunistische screening.

Welke data ondersteunen deze houding? (Schroder 2009, Andriole 2009)

Eigenlijk blijft alleen de Europese studie (ERSCP) (Schroder 2009) overeind als een betrouwbaar gegeven in dit verband.

- **“Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial”** (Andriole 2009)

De “Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial” (Andriole 2009) randomiseerde 76.693 mannen voor jaarlijkse screening met PSA en digitaal rectaal onderzoek versus “standaardzorg”. Het PLCO-team besliste dat de mortaliteit door prostaatkanker zeer laag was en daarenboven niet verschillend tussen beide groepen.

Een recente analyse van de data toonde toch een significante reductie van de mortaliteit indien men de mannen met geringe of geen comorbiditeit beschouwt. (Crawford 2011)

- **“European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer”(ERSPC)**

De “European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer” (ERSPC) includeerde 162.243 mannen tussen 55 en 69 jaar. Er werd een vermindering van de prostaatkankerspecifieke mortaliteit vastgesteld van 20% in de screeninggroep ten opzichte van de niet-gescreende. Dit betekende ook

dat 1.410 mannen gescreend en 48 behandeld moesten worden om 1 leven te redden. Dit is een onaanvaardbaar hoog aantal. Zij bevestigen het hoog aantal overdiagnosen en ook overbehandeling.

Bijna de helft van de radicale prostatectomieën bleken uitgevoerd bij niet-significante tumoren die in aanmerking kwamen voor actieve opvolging en hadden niet direct of nooit behandeld hoeven te worden.

In tegenstelling tot de PLCO-studie werden 8% in de screeninggroep niet getest voor PSA en in de niet-screeninggroep kregen slechts 12% deze test tijdens hun opvolging. 86% van de nodige biopsies werden uitgevoerd. De opvolging was gemiddeld ook 2 jaar langer dan in de PLCO. Dit is ook erg belangrijk omdat men weet uit vroegere studies dat de mortaliteitscurven pas beginnen uiteen te lopen na 5 à 6 jaar. In die zin kan men de publicatie van de PLCO als prematuur beschouwen.

Wanneer men in ERSPC de mannen nakijkt die werkelijk gescreend werden, dit wil zeggen min de 8% niet-gescreende in de screeninggroep en de 12% gescreende in de controlegroep, dan stijgt de winst in mortaliteit tot 27%. Dit benadert natuurlijk veel beter de situatie bij opportunistische screening.

Alles laat verwachten dat, met verdere opvolging, dit verder zal stijgen waarbij een mortaliteitswinst van minstens een derde mag verwacht worden. Even belangrijk is de reductie in het optreden van metastasen met 32,5% en dit een paar jaar voor de dood. Deze zullen immers een belangrijke impact hebben op de kwaliteit van leven en een aanzienlijke kost veroorzaken.

Onbetwist heeft het screenen dus ook zijn belangrijke voordelen op voorwaarde dat het vaststellen van een verhoogd PSA gevolgd wordt door correcte beslissingen die ook door de patiënt gevolgd en begrepen worden.

- **Zweedse studie**

Eind 2010 werden de resultaten gepubliceerd van het Zweedse deel van de ERSPC (Hugosson 2010). Met ongeveer 10.000 mannen in beide onderzoekarmen, vormen zij het gedeelte van de ERSPC met de langste mediane opvolgingstijd, namelijk 14 jaar.

Er werd een significante mortaliteitsreductie vastgesteld van 44% in de gescreende populatie. Voor diegenen die werkelijk werden gescreend was de winst zelfs 56%. Het aantal hoog risico prostaat-kankers was 32% in de controlegroepen en slechts 13% in de gescreende groep. Het aantal te screenen mannen bedroeg 293 en het aantal te behandelen patiënten om 1 leven te redden was 12.

Een belangrijk aantal van de prostaat-kankers (27,6%) werd na diagnose slechts actief gevolgd en was nog steeds zonder behandeling. Dit laatste maakt dat het aantal te behandelen patiënten, met alle bijwerkingen, aanzienlijk daalt.

4.1.2.1.3. Tegen opsporing

Evenwel, eind maart 2011 verscheen opnieuw een bericht in de lekenpers dat nogmaals de onzin van de vroegdiagnose van prostaat-kanker belichtte. In de BMJ was een artikel verschenen met de resultaten van de Norrköping-studie, de oudste van de gerandomiseerde screeningstudies (Sandblom 2011). Deze studie was ook opgenomen in de hoger vermelde review maar nu werden de resultaten gerapporteerd na 20 jaar opvolging.

Hoe relevant zijn dergelijk kleine cijfers? De Kaplan–Meier-curve was voor de totaal-overleving en nog meer de prostaat-kankerspecifieke overleving gunstiger dan voor de controle groep maar dit was niet significant ($p=0,065$). Prostaat-kankermortaliteit in de screeninggroep was 35% en 45% in de controlegroep.

De mediane prostaat-kankerspecifieke overleving was terug niet significant.

Besluit: na 20 jaar opvolging verschilt de mortaliteit door prostaat-kanker niet significant tussen beide groepen, van de trend in het voordeel van screenen geen woord. Ook vermeldt de discussie niet waarom hun resultaten verschillen van andere studies. Vele lezers lezen niet verder dan de

samenvatting of zijn niet geplaatst tot een kritische beoordeling. Dit voorbeeld om aan te tonen hoe voorzichtig men moet omgaan met al deze informatie en hoe tendentiekus deze soms kan zijn. De beperkingen van de studie werden ook niet belicht in de review.

Samenvattend

Samenvattend kan gesteld worden dat het screenen met rectaal onderzoek en PSA de mortaliteit van prostaatcancer aanzienlijk kan doen dalen. Het leidt tot sterke overdiagnose en dus tot prostaatbiopsies en diagnoses van prostaatcancer die vaak niet onmiddellijk behandeling behoeven.

Wanneer in dergelijke gevallen actieve opvolging ook wordt voorgesteld door de arts en gevolgd wordt door de patiënt dan is dat actueel zeker een medisch verantwoorde daad.

4.1.2.2. Bij wie zal men opsporen en hoe?

4.1.2.2.1. Bijzondere risicogroepen

Het is duidelijk dat familiale prostaatcancer (zie epidemiologie en preventie) bijzondere aandacht vergt. Al vanaf 40 jaar zal men deze mannen wijzen op het gevaar dat ze lopen om al jong de ziekte te krijgen en er ook aan te sterven. Ook zwarten hebben een verhoogd risico.

4.1.2.2.2. Vanaf 50 tot maximum 75 jaar

Voor het overige zijn eigenlijk alle mannen met westerse levensstijl vanaf de leeftijd van 50 jaar aan het risico onderworpen. De diagnose stijgt met de leeftijd maar de ziekte heeft, behalve voor de zeer agressieve tumoren, een lange subklinische looptijd.

Vanaf de leeftijd van 75 jaar of bij belangrijke comorbiditeit is opsporing dan ook zinloos (Albertsen 2011).

De kans op overlijden door andere oorzaken is een veelvoud van deze door prostaatcancer.

Het gebruik van de Charlson comorbiditeitsindex kan nuttig zijn om dit in te schatten. Algemeen wordt aanvaard dat 10 jaar levensverwachting noodzakelijk is om zinvol aan opsporing te doen. Wanneer op de leeftijd van 75 jaar de PSA slechts 3 bedraagt dan is de kans om nog klinisch belangrijke prostaatcancer te ontwikkelen bijzonder laag.

4.1.2.2.3. Risicobepaling door één PSA meeting

Longitudinale bevolkingsonderzoeken (Lilja 2007, Connolly 2008, Fang 2001) tonen aan dat een PSA van maximum 0,6 ng/mL op de leeftijd van 40 jaar of 0,9 op de leeftijd van 50 jaar gevolgd worden door een bijzonder lage kans op prostaatcancer. Hierdoor wordt zowat de helft van de mannen van verdere opsporing gespaard.

4.1.2.2.4. Met welk interval opsporen?

Dit is eigenlijk heel slecht bepaald. In de verschillende screeningstudies werden verschillende intervallen gebruikt van jaarlijks tot 4-jaarlijks. Het meest logische lijkt het screeningsinterval te laten afhangen van de hoogte van de PSA. Het is immers duidelijk aangetoond dat hoe hoger de PSA des te hoger de kans op prostaatcancer (Tang 2010, Bul 2011). Een juist interval bij elke PSA-waarde is evenwel nog niet bepaald.

4.1.2.2.5. PSA afkapwaarde

Ook hier heerst onduidelijkheid. De afkapwaarde gehanteerd in de grootste gerandomiseerde studie ERSPC was 3 ng/mL. Onder deze waarden is overlijden door prostaatkanker zelden (Bul 2011). Het lijkt dus een redelijke afkapwaarde. Het verlagen ervan heeft dramatische gevolgen voor het toenemen van de overdiagnose en drijft de kostprijs aanzienlijk op.

4.1.2.2.6. PSA-densiteit (PSAD)

De belangrijkste reden van PSA-verhoging bij waarden onder 10 is de benigne prostaathypertrofie. Hoe groter de prostaat, hoe meer PSA. PSA-densiteit neemt dan ook het volume van de prostaat in aanmerking. Het is PSA/volume. Er bestaat een sterke correlatie tussen PSAD en de kans op agressieve prostaatkanker. Onder 0,15 en PSA van maximum 10 is er dan ook reden om de patiënt te volgen en nog af te wachten met biopsie. Het prostaatvolume wordt bepaald met transrectale echografie.

4.1.2.2.7. Vrij PSA / totaal PSA

De verhouding van vrij op totaal PSA geeft eveneens een verbetering van de PSA-meting. Onder de 15% is de kans op prostaatkanker groter en des te groter naargelang de verhouding lager is. Boven 25% is prostaatkanker zeldzaam.

4.1.2.2.8. PSA velocity

De snelheid waarmee het PSA in de tijd stijgt, is bij tumoren sneller dan bij BPH. Op deze manier is ook deze evolutie in de tijd een merker om aan te zetten tot biopsie wanneer voor een afwachterende houding werd gekozen.

4.1.2.2.9. Nomogrammen

Er werden verschillende nomogrammen (Roobol 2010, Nam 2007) uitgewerkt om de op zich zwakke prestaties van PSA te verbeteren. Deze zijn zinvol om het aantal biopsies te verminderen en om ook voor de diagnose van een tumor nog een afwachterende houding aan te nemen.

4.1.2.2.10. De plaats van transrectale echografie

De sensitiviteit en specificiteit van dit onderzoek voor het ontdekken van de vroege stadia van prostaatkanker zijn ondermaats. Echografie is dus een ongeschikt onderzoek in dit verband. Wel laat het toe het volume van de prostaat te bepalen en dus de PSAD te berekenen wat wel zinvol is.

4.1.2.2.11. Digitaal rectaal onderzoek

Rectaal onderzoek is op zich subjectief en zeer weinig performant in het ontdekken van vroege stadia van prostaatkanker.

4.1.2.2.12. Prostaatbiopsies

Voor het vroegtijdig opsporen van prostaatkanker zijn 10 à 12, afhankelijk van het prostaatvolume, punctie-biopsies nodig. Dit gebeurt onder lokale verdoving, transrectaal en onder echogeleide.

Ondanks een profylaxe met chinolonen, gestart ruim voor de ingreep, doen zich in enkele percenten van de patiënten ernstige complicaties voor zoals acute prostatitis en urinaire sepsis. Aanzie deze ingreep dan ook niet als een kleinigheid zonder ernstige gevolgen.

4.1.3. Besluit van de jury

Het besluit van de jury is dat er geen routinescreening van de ganse bevolking moet georganiseerd worden. Ofschoon een kwalitatief waardevolle studie (ERCP) aantoonde 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 aangewezen 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?

4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.2.1.1. 5ARI

4.2.1.1.1. Dutasteride versus placebo (Andriole REDUCE 2010)

De REDUCE-studie behandelde patiënten met een verhoogd risico van prostaatkanker gedurende 4 jaar met dutasteride. De patiënten werden zorgvuldig opgevolgd en na 2 en na 4 jaar werden biopsies genomen.

20 patiënten moesten gedurende 4 jaar worden behandeld om supplementaire prostaatkanker te voorkomen.

In de actief behandelde groep deden zich significant minder kankers van een lage graad voor (Gleason 5–6) dan in de placebogroep. In de groep behandeld met dutasteride, tijdens de laatste jaren van de studie, stelde men een hogere incidentie vast van slecht gedifferentieerde kankers (Gleason 8–10) dan in de placebogroep.

1 studie over de behandeling van BPH met dutasteride gedurende 2 jaar (ARIA/ARIB 2004), maar waarbij prostaatkanker niet werd gehanteerd als voornaamste evaluatiecriterium toonde een beschermend effect aan van dutasteride op de incidentie van prostaatkanker.

(GRAAD B)

De incidentie van ongewenste seksuele bijwerkingen en hartinsufficiëntie was hoger in de dutasteride-groep.

4.2.1.1.2. Finasteride versus placebo (Thompson PCPT 2003)

De PCPT-studie werd speciaal opgezet om het effect van finasteride op de incidentie van prostaatkanker te onderzoeken. Vergeleken met placebo, leidde een behandeling met finasteride gedurende 7 jaar tot een geringere incidentie van prostaatkanker.

Deze studie had betrekking op mannen die geen verhoogd risico van prostaatkanker vertoonden. 17 patiënten moesten gedurende 7 jaar worden behandeld om supplementaire prostaatkanker te voorkomen.

In de actief behandelde groep deden zich duidelijk minder kankers van een lage graad voor (Gleason 2–6) dan in de placebogroep. In de groep behandeld met finasteride stelde men een hogere incidentie vast van slecht gedifferentieerde kankers (Gleason 7–10) dan in de placebogroep.

(GRAAD A)

In 4 kleinere studies met patiënten die leden aan BPH en waarbij prostaatkanker niet als het voornaamste evaluatiecriterium werd gehanteerd, stelde men geen enkel beschermend effect vast van finasteride.

De incidentie van ongewenste seksuele bijwerkingen was hoger in de finasteride-groep. Klachten met betrekking tot urinelozing kwamen meer voor in de placebogroep.

4.2.1.2. Vitaminen en mineralen

4.2.1.2.1. Bètacaroteen versus placebo (Heinonen 1998, ATBC 1994, Hennekens 1996)

In een populatie van rokers (mannen) leidde een behandeling met bètacaroteen gedurende zes jaar niet tot een daling van de incidentie van prostaatkanker. De totale mortaliteit was aanzienlijk hoger in de actief behandelde groep.

In een populatie van artsen in goede gezondheid (mannen) leidde een behandeling met de antioxidant bètacaroteen gedurende 12 jaar niet tot een daling van de incidentie van prostaatkanker. Deze studie meldde geen gegevens met betrekking tot de totale mortaliteit.

(GRAAD B)

Slechts een van beide studies heeft gegevens gemeld met betrekking tot bijwerkingen. De totale incidentie van bijwerkingen verschilde niet tussen beide groepen. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld.

4.2.1.2.2. Selenium versus placebo (Duffield-Lillico 2002, Lippman 2009)

In een studie uitgevoerd bij een populatie met een voorgeschiedenis van huidkanker, afkomstig uit streken met een gebrek aan selenium, leidde een behandeling met selenium gedurende 7 jaar tot een geringere incidentie van prostaatkanker in vergelijking met placebo (3,5 versus 6,7%).

Een grote studie werd uitgevoerd om het effect van selenium bij de preventie van prostaatkanker te onderzoeken in een heterogene populatie die voor het grootste deel bestond uit mannen in een goede gezondheid. In deze studie werd aangetoond dat selenium niet doeltreffender bleek te zijn dan een placebo voor de preventie van prostaatkanker. In de totale incidentie van kanker werd er geen verschil aangetoond. Omdat er geen effect werd vastgesteld, werd deze studie vroegtijdig stopgezet.

(GRAAD B)

Alleen in de grotere studie werden bijwerkingen gemeld. Dermatitis en alopecia (kaalheid) kwamen het meest voor in de groep behandeld met selenium. Wat betreft de andere bijwerkingen was er geen significant verschil.

4.2.1.2.3. Vitamine C versus placebo (Gaziano PHSII 2009)

Een grote studie uitgevoerd bij artsen (mannen) toonde geen effect aan op de incidentie van prostaatkanker gekoppeld aan het nemen van vitamine C gedurende 8 jaar. In de totale mortaliteit en de totale incidentie van kanker werd er geen verschil aangetoond.

(GRAAD B)

Er werden geen gegevens met betrekking tot bijwerkingen gerapporteerd.

4.2.1.2.4. Vitamine E versus placebo (ATBC 1994, Gaziano PHSII 2009, Lippman SELECT 2009, Lonn 2005)

De meeste studies toonden geen effect aan van vitamine E op de incidentie van prostaatkanker.

In de enige studie die als hoofdcriterium de evaluatie van prostaatkanker had, werd geen effect aangetoond voor vitamine E. Een enkele studie uitgevoerd bij een populatie die voornamelijk was samengesteld uit rokers, en waarin prostaatkanker een secundair evaluatiecriterium vormde, toonde een beschermend effect aan van vitamine E op de incidentie van prostaatkanker.

De som van de resultaten van deze 4 studies toonde geen significant effect aan van vitamine E op de incidentie van prostaatkanker.

(GRAAD B)

Behandeling op lange termijn met vitamine E is niet ongevaarlijk en werd geassocieerd met een verhoging van de incidentie van hemorragisch CVA en hartinsufficiëntie

4.2.1.2.5. Bètacaroteen plus vitamine A versus placebo (Omenn CARET 1996)

In het kader van een grote studie werden patiënten met een verhoogd risico van longkanker gedurende 4 jaar behandeld met bètacaroteen plus vitamine A. Deze behandeling bleek niet doeltreffender te zijn dan placebo op het vlak van preventie van prostaatkanker. In de groep die met het actieve product werd behandeld, werd een verhoogde mortaliteit vastgesteld.

(GRAAD C)

Er was geen verschil tussen de twee groepen op het vlak van minder belangrijke bijwerkingen.

4.2.1.2.6. Bètacaroteen plus vitamine E versus placebo (ATBC 1994)

De combinatie van vitamine E en bètacaroteen brengt geen daling van de incidentie van prostaatkanker mee bij rokers. Deze resultaten moeten met de nodige omzichtigheid worden geïnterpreteerd. In dezelfde studie bleek vitamine E als monotherapie wel een beschermend effect te hebben voor wat betreft prostaatkanker. In die studie werd prostaatkanker gehanteerd als secundair evaluatiecriterium.

(GRAAD C)

Er werden geen gegevens gemeld op het vlak van bijwerkingen.

4.2.1.2.7. Selenium plus vitamine E versus placebo (Lippman SELECT 2009)

Een grote studie werd uitgevoerd om het effect van selenium gecombineerd met vitamine E bij de preventie van prostaatkanker te onderzoeken in een heterogene populatie die voor het grootste deel bestond uit mannen in een goede gezondheid. In deze studie werd aangetoond dat de combinatie van selenium en vitamine E niet doeltreffender bleek te zijn dan een placebo voor de preventie van prostaatkanker. In de totale incidentie van kanker werd er geen verschil aangetoond. Omdat er geen effect werd vastgesteld, werd deze studie vroegtijdig stopgezet.

(GRAAD B)

Er werd geen significant verschil vastgesteld tussen de twee groepen op het vlak van incidentie van diabetes, misselijkheid en vermoeidheid.

4.2.1.2.8. Vitamine C plus vitamine E versus placebo (Gaziano PHSII 2009)

Een grote studie uitgevoerd bij artsen (mannen) toonde geen effect aan op de incidentie van prostaatkanker gekoppeld aan het nemen van vitamine C gecombineerd met vitamine E gedurende 8 jaar. In de totale incidentie van kanker werd er geen verschil aangetoond.

(GRAAD B)

Er werden geen gegevens met betrekking tot bijwerkingen gerapporteerd.

4.2.1.2.9. Combinatie van vitamine E, bètacaroteen, vitamine C, selenium en zink versus placebo (Meyer SUVIMAX 2005)

Een behandeling met antioxidantia en mineralen gedurende 8 jaar leidde niet tot een daling van de incidentie van prostaatkanker vergeleken met placebo. Er werd geen verschil vastgesteld, noch op het vlak van de totale mortaliteit, noch op het vlak van de totale incidentie van kanker.

(GRAAD B)

We beschikken slechts over weinig gegevens in verband met bijwerkingen. Er werd geen enkele ernstige bijwerking gerapporteerd.

4.2.1.3. Geneesmiddelen op basis van planten

Voor geneesmiddelen op basis van planten (bijv. lycopen, groene thee en soja) werd geen enkele studie aangetroffen die voldeed aan de inclusiecriteria.

4.2.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundige bevestigt de ondoeltreffendheid van de producten beschreven in het literatuuronderzoek, maar geeft volgend advies inzake:

4.2.2.1. Voeding

Al 35 jaar geleden werd gewezen op een verband tussen het hoog gebruik van runds- en varkensvlees, dierlijke vetten in het algemeen, hoge calorie-inname en prostaatkanker (Fair 1997). Vele epidemiologische en case-control studies kwamen dit bevestigen. Dit werd in elk geval nooit tegen gesproken en wordt nu algemeen als een belangrijke oorzaak voor het ontwikkelen van prostaatkanker aanvaard (Fradet 1999, Kushi 2002, Schulman 2001). Ook de hoge inname van melkproducten kwam op de zwarte lijst.

Andere voedingsstoffen zouden een beschermende invloed hebben: vette vis, voeding met veel omega-3-vetzuren in het algemeen, koolachtige groenten, ajuin, prei en tomaat. De invloed van fruit in het algemeen is minder duidelijk.

Aangezien soja een hoofdbestanddeel uitmaakt van het Aziatisch dieet wordt dit als een mogelijks belangrijk beschermde factor aanzien. Hetzelfde geldt voor groene thee, een alom en altijd aanwezige drank in de streken met weinig prostaatanker. Ongeveer een derde van onze bevolking resorbeert de beschermende isoflavinoïden evenwel niet en hebben dus bij hun gebruik weinig baat in dit verband. De pertinente bewijzen betreffende het gebruik van deze voeding en drank en zijn protectief effect zijn er evenwel nog niet.

4.2.2.2. De zon of het zuiders dieet

Zowel in het zuiden van de Verenigde Staten als in het middellandse zee gebied komt er opvallend minder prostaatanker voor. Is het de zon die de productie van vitamine D verhoogd en aldus de differentiatie van cellen verhindert? Supplementen aan vitamine D gaf in elk geval geen protectie. De hoge dosis calcium in melkspijzen verwekt een daling van het vitamine D en kan op deze wijze verantwoordelijk zijn voor het stijgend aantal tumoren.

Is het het zuiders dieet met meer groenten, tomaten en fruit of is het de olijfolie en de rode wijn?

Griekenland kent, onder de middellandse zeelanden, een nog significant lager aantal tumoren.

Hun gemiddeld dieet is dan ook sterk verschillend van bijvoorbeeld Italië en Spanje, met meer vis weinig rund, varken, melkspijzen en dierlijke vetten.

4.2.2.3. Voeding samenvattend

Wat moet men uit dit alles besluiten? Voeding speelt een zeer belangrijke rol al zijn er meer vragen dan zekerheden (Schmid 2007). In onze wereld van overvloed moeten wij vooral minder gaan eten en hierbij ons gewicht als parameter hanteren. Vooral onze consumptie van dierlijke vetten en dus ook van vlees- en melkproducten moet naar beneden. Of wij van iets meer moeten gaan eten is zeer de vraag, maar wat wij minder gebruiken van de "schadelijke" voedingsstoffen kunnen wij variëren met voedingsstoffen met een gunstig profiel. Maar wellicht zal veel vette vis en veel mayonaise op basis van olijfolie ook schadelijk zijn gezien zijn belangrijke toevoer van calorieën.

Men zou het als volgt kunnen samenvatten: alles wat goed is voor hart en bloedvaten is goed voor onze prostaat. Dit klinkt allemaal weinig wetenschappelijk maar dit is het maximum dat men uit een uiterst omvangrijke maar weinig bewijskrachtige literatuur kan naar voor brengen.

4.2.2.4. Voedsel supplementen

Een gevarieerde voeding zal weinig leiden tot tekorten. Zoals hierboven gesteld, hebben wij soms meer nadeel van teveel dan van tekort. Voor vele elementen is daarenboven slecht gedefinieerd vanaf wanneer er een tekort is. Evenmin is vaak niet gekend wat een optimale dosis moet zijn en in hoeverre dat een hogere dosis niet schadelijk kan zijn. Onderlinge interacties van factoren zijn ook nauwelijks gekend. Dit neemt niet weg dat sommige oligo-elementen, vitamines en antioxidantia een rol kunnen spelen in preventie van prostaatanker. Sterke argumenten waren er voor selenium (Yoshizawa 1998, Nomura 2000), vitamine E (Heinonen 1998) en lycopene (de rode stof in tomaat) (Giovannucci 2002). Dit was de aanleiding voor het opzetten van de grootschalige SELECT-studie die werd stopgezet omwille van beschermend en mogelijk nadelig effect (Lippman 2009). Ook het nut van lycopene werd in vraag gesteld (Kristal 2011). Hiermee is zeker het laatste woord over voedsel supplementen niet gevallen. De literatuur is uitgebreid, meestal buiten de "grote" tijdschriften, en wijst vaak op een activiteit die mogelijks gunstig is. Dit wordt dan vaak tegengesproken door "case-control" studies of epidemiologische gegevens, gebaseerd op voedingsvragenlijsten.

In de lekenpers kwam de Amerikaanse studie die aantoonde dat hoge dosis multivitamines een schadelijke invloed had, uitgebreid aan bod. Dit bewijst dat veel van deze middelen niet zo onschuldig zijn als ze lijken.

Samenvattend kan men stellen dat er geen evidentie bestaat om deze middelen aan te raden.

4.2.2.5. Chemopreventie met 5ARI

Deze stoffen remmen de omzetting van testosteron ter hoogte van de prostaatcel naar het intracellulair actieve dihydrotestosteron en verwekken hierdoor apoptose van de prostaatklieercel. Hun gebruik ter reductie van benigne prostaathypertrofie en prostaatkanker lijkt dan ook logisch.

Er werden 2 grootschalige studies opgezet ter preventie van prostaatkanker: de "Prostate Cancer Prevention Trial" (PCPT) met finasteride en de "REDUCE" trial met dutasteride, dat de omzetting testosteron-dihydrotestosteron remt op 2 niveaus. Beide studies worden in de literatuurstudie correct weergegeven.

In de PCPT-studie werden 18.882 mannen ingesloten ouder dan 55 jaar, normaal rectaal toucher en een PSA < 3 ng/mL. Het ging dus om een groep die een relatief gering risico tot het ontwikkelen van prostaatkanker had. Een reductie van het risico met 25% werd vastgesteld. Maar het risico op agressieve tumoren was 6,4% in de behandelde groep en slechts 5,1% in de niet-behandelde groep. Favoriseerde het gebruik van finasteride de ontwikkeling van agressieve prostaatkanker en onderdrukte het slechts klinisch onbelangrijke prostaatkanker? Deze studie heeft tot teveel discussie geleid om hiervoor een verklaring te vinden. Er zijn ernstige redenen om te vermoeden dat de gebruikte methodiek de oorzaak was van het ontdekken van meer agressieve tumoren (Sarvis 2008) maar zekerheid bestaat hierover niet en finasteride werd dan ook voor deze indicatie niet weerhouden. Toch leverde deze omvangrijke studie veel interessante wetenschappelijk informatie rond PSA en prostaatkanker.

De tweede studie rond het wat krachtiger dutasteride werd gestart toen de resultaten van de PCPT bekend waren. Zij richten zich tot een populatie die een veel groter risico had op het ontwikkelen van prostaatkanker. Opnieuw wordt een reductie van 25% vastgesteld in aantal prostaat tumoren in de behandelde groep maar een gelijk aantal agressieve tumoren. In deze studie evenwel kan duidelijk worden aangetoond dat dit aan de methodiek te wijten is en dat er ook reductie is van agressieve tumoren in de behandelde groep. Biopsies werden uitgevoerd op twee momenten in het verloop van het onderzoek. Bij de eerste ronde werden 25% meer tumoren ontdekt in de controlegroep. Deze werden natuurlijk geen tweede maal gebiopsieerd maar verlieten de studie waardoor de onderzoeksgroepen ongelijk werden. Ook deze studie levert een belangrijke bron van studie rond prostaatkanker.

Hoe dan ook is deze discussie zonder gevolg want de FDA weigerde de goedkeuring voor dutasteride voor preventie van prostaatkanker. De firma heeft beslist geen verdere stappen meer te doen om dit in Europa te verkrijgen. Ook stelt zich de vraag wat de bijwerkingen kunnen zijn van langdurig gebruik van deze medicatie. Na deze ervaring lijkt het onwaarschijnlijk dat er nog studies met medicatie zullen ondernomen worden ter preventie van prostaatkanker.

4.2.3. Besluit van de jury

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?

Terminologie

	Actieve opvolging	Watchful waiting (waakzaam wachten)
Hoofddoel	Individueel aangepaste curatieve behandeling	Beschermen en in stand houden van de levenskwaliteit
Patiëntkenmerken	Geschikt voor radicale behandeling, tussen 50 en 80 jaar	Ouder dan 70 of levensverwachting van minder dan 15 jaar
Tumor karakteristieken	T1-T2, Gleason score ≤ 7 , Initiële PSA-waarde <15	om het even welk T-stadium, Gleason ≤ 7 , om het even welke PSA-waarde
Monitoring	Regelmatige PSA-screening, herhalen van de biopsie	PSA-screening irrelevant, niet herhalen van de biopsie
Indicaties voor instellen behandeling	Korte PSA-verdubbelingstijd, Upgrade biopsie	Symptomatische progressie
Stadium van de behandeling	Vroegtijdig	Uitstel
Doel van de behandeling	Curatief	Palliatief

4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Alleen de SPCG-4-studie werd opgenomen in de conclusies omwille van de slechte methodologische kwaliteit en het gebrek aan gegevens in de VACURG-studie.

Radicale prostatectomie bij patiënten die aan gelokaliseerde prostaatkanker lijden, leidt tot een daling in de mortaliteit bij deze kanker en een vermindering van de lokale en metastatische progressie in vergelijking met een strategie van watchful waiting. Er is geen significant verschil tussen de twee behandelingsstrategieën op het vlak van totale mortaliteit. Dit zijn de resultaten van opvolging gedurende 12 jaar.

(GRAAD B)

De incidentie van erectiele disfunctie en urinaire klachten was significant hoger in de groep die een heelkundige behandeling onderging. Er werd geen enkel significant verschil vastgesteld wat betreft het psychologisch welzijn en de levenskwaliteit. De gegevens met betrekking tot bijwerkingen zijn gebaseerd op vragenlijsten die werden ingevuld door een deel van de studiepopulatie.

N.B. Deze studies dateren nog van vóór de periode waarin patiënten opgevolgd konden worden door regelmatige PSA-testen.

Besluit

Er zijn geen gecontroleerde studies van goede kwaliteit waarin actieve opvolging en onmiddellijke curatieve behandeling met elkaar worden vergeleken.

Uit cohort-studies met een maximum opvolgingsduur van 7 jaar blijkt dat actieve opvolging van mannen met prostaatkanker in een vroeg stadium geassocieerd wordt met lage mortaliteitspercentages, zowel totaal als kankergerelateerd.

Bijgevolg kan men besluiten dat er zeker een rol is weggelegd voor actieve opvolging bij de behandeling van vroegtijdige prostaatkanker. De juiste plaats van actieve opvolging, het type patiënt dat het meeste voordeel zal halen uit deze benadering en het meest geschikte protocol voor opvolging moeten nog worden bepaald. Wij hopen dat de resultaten van de lopende RCT's ons meer duidelijkheid op dat vlak zullen verschaffen.

Op basis van de observationele studies en de mening van deskundigen werden in de verschillende richtlijnen nochtans al aanbevelingen opgesteld inzake de eventuele plaats van de actieve opvolging. De richtlijnen hebben iets andere accenten gelegd, maar de grote lijnen werden gevolgd door alle richtlijnengroepen.

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

- Levensverwachting (> 5 à 10 jaar, al naargelang de richtlijn) en algemene lichamelijke toestand
- Gelokaliseerde prostaatkanker met een laag risico
 - * Gleason-score (< of gelijk aan 6 is belangrijk 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 heekunde, vooral incontinentie en impotentie
 - * Voor actieve opvolging zal vooral de angst van de patiënt de keuze van de behandeling beïnvloeden.

4.3.2. Wat zegt de deskundige?

Prostaatkanker is de meest voorkomende kanker bij mannen in België en de derde doodsoorzaak door kanker volgens het KCE (Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg) (KCE reports).

De vroegtijdige ontdekking of opsporing laat toe om een groter aantal kankers, in de prostaat gelokaliseerd, in een vroegtijdig stadium op te sporen bij mannen met een levensverwachting van meer dan 10 jaar. Er blijft een moeilijkheid met betrekking tot deze gevarieerde pathologie die enerzijds niet agressief kan zijn met een goede prognose, en anderzijds erg ongedifferentieerd en dan samenhangt met een slechte prognose. Ten aanzien van deze hele waaier van mogelijkheden zijn de therapeutische keuzes de laatste jaren erg gedifferentieerd geworden. Het risico is dat men ertoe gebracht kan worden om niet-agressieve prostaatkankers te overbehandelen met gevolgen op middellange en lange termijn op het vlak van levenskwaliteit en hoge kosten.

Actieve opvolging maakt tegenwoordig deel uit van het therapeutische arsenaal voor zogenaamd ongevaarlijke kankers of kankers met weinig potentieel tot evolutie (Ahyai 2008). Dit is geen behandelingsoptie op zich, maar een conservatieve dynamische benadering die al dan niet kan uitmonden in een radicale therapie met een curatief oogmerk in functie van de evolutie van de pathologie. De voornaamste beperkingen die bij actieve opvolging worden ondervonden, hangen samen met het begrip, de trouw en de medewerking van de patiënt, maar ook van het beheer van de zorgverlener en zijn bezorgdheid.

Actieve opvolging bestaat uit het van nabij opvolgen van de prostaatpathologie met een periodieke herevaluatie van de individuele status teneinde tussenbeide te komen in geval van progressie of wanneer hiertoe door de patiënt wordt verzocht. Verschillende protocollen van lopende studies zijn bezig het belang van actieve opvolging te evalueren, waardoor op dit moment actieve opvolging nog niet kan worden aanbevolen als zorgstandaard. Er zijn verschillende selectiecriteria voor "ongevaarlijke" tumoren waarvan de meest gebruikt die van de PRIAS-studie zijn (Van den Bergh 2007):

Selectiecriteria:

- Indicatie van behandeling met curatief oogmerk
- De patiënt gaat ermee akkoord zich te onderwerpen aan een opvolging over een lange periode
- PSA < 10 ng/mL
- Densiteit van PSA < 0,2ng/mL /cc (waarde van PSA in verhouding tot prostaatvolume)
- T1c of T2a
- ≤ 2 positieve biopsies
- Maximum 30% invasie van de biopsiekernen
- Gleason-graad < 4

Criteria voor opvolging:

- PSA/3 tot 6 maanden.
- TR: 6 tot 12 maanden
- Controlebiopsies tussen 6 en 18 maanden
- TR: < T3
- ≤ 2 positieve biopsies
- Gleason-score < 6
- Tijd van verdubbeling PSA < 3 jaar

Elke drie maanden moet een consultatie worden georganiseerd waarbij het PSA moet worden gemeten, rectaal toucher uitgevoerd en een transrectale echografie gemaakt teneinde te beoordelen of de ziekte al dan niet lokaal geëvolueerd is. Een keer per jaar, indien er geen klinische of biologische evolutie optreedt, zal een nieuwe reeks biopsies worden genomen vanaf het jaar volgend op de diagnose van kanker. De aanvangscriteria voor actieve opvolging berusten op het belang van de neoplastische invasie (stadium T₁ of T₂) en op de agressiviteit van de tumor (graad van cellulaire differentiatie gemeten met behulp van de Gleason-score). Als de ziekteprogressie klinisch of biologisch significant is, zal sneller een nieuwe reeks biopsies worden genomen met aanpassing van de therapie in geval van gemiddelde histologische progressie van de ziekte (Van den Bergh 2007).

Deze verschillende criteria voor de evaluatie van actieve opvolging zijn in wezen gebaseerd op retrospectieve reeksen van radicale prostatectomieën waardoor onderevaluatie van de Gleason-score en van het anatomisch-pathologisch stadium niet kan worden uitgesloten (Ploussard 2010, Kane 2010, Mufarrij 2010).

1/ Een eerste vraag die men zich moet stellen is of deze criteria toelaten om nauwkeurig de "indolente" vormen van prostaatkanker te identificeren.

Rekening houdend met deze klassiek gedefinieerde criteria vindt men 25 à 50% van de Gleason-score 7 en 10 à 25% van de extra-prostatische aandoeningen terug voor minder dan 3% van invasies van de lymfeklieren na heelkundige ingreep. Om het risico op fouten minimaal te houden, lijkt het in de eerste plaats nodig om een diagnostische benadering te gebruiken die minstens 10 prostaatbiopsies omvat. Het belang van medische beeldvorming wordt op dit moment geëvalueerd en kan dus niet garanderen dat er geen extra-prostatische uitbreiding aanwezig is.

2/ Een tweede vraag is hoe men progressie moet definiëren?

Er bestaat geen uniformiteit bij het volgen van de verschillende actieve opvolging-protocollen bij het opstellen van beslissingscriteria voor de behandeling (Bastian 2009). Noch PSA en de kinetiek ervan, noch rectaal toucher zijn voldoende nauwkeurig om ziekteprogressie te voorspellen (Adamy 2011, Ross 2010). Het nemen van biopsies blijft op dit moment noodzakelijk om zo objectief mogelijk de ziekteprogressie te definiëren (Soloway 2010, Klotz 2010). De morbiditeit veroorzaakt door herhaalde biopsies over verloop van tijd, is potentieel niet verwaarloosbaar en blijft slecht beoordeeld. Is er bij carcinogenese bijvoorbeeld invloed van de ontsteking van prostaatweefsel veroorzaakt door het aantal biopsies? 16% tot 35% van de patiënten hebben baat bij een curatieve behandeling wegens progressie van de ziekte (Dall'Era 2008). De behandeling zal gemiddeld meer dan 3 jaar na de aanvang van de actieve opvolging plaatsvinden. 10 tot 50% van de patiënten zullen tijdens de actieve opvolging kiezen voor radicale therapie zonder evidentie van ziekteprogressie.

3/ Gaan er kansen verloren bij het eventueel uitstellen van een curatieve behandeling?

Als therapeutische strategie krijgt actieve opvolging te maken met de angst dat men de geneesbaarheid van de ziekte vermindert door de behandeling uit te stellen. Verschillende studies rapporteerden dat radicale prostatectomie die niet onmiddellijk na de diagnose werd uitgevoerd na een periode van meer dan 24 maanden, op basis van stijgen van het PSA-gehalte, het tumorvolume of op verzoek van de patiënt, vergeleken met een prostatectomie die onmiddellijk na de diagnose werd uitgevoerd, het risico van specifieke mortaliteit niet verhoogt. De agressiviteit van de kanker (uiteindelijke Gleason-score ≥ 7) is daarentegen aanzienlijk groter (Holmström 2010).

4/ Kan men de identificatie van niet-indolente kankers verbeteren?

Het gebruik van de kinetiek en van de densiteit van PSA kunnen helpen bij de opsporing van agressieve kankers. De rol van nieuwe biomarkers zoals PCA3 of phi PSA bij de bepaling van het volume en de agressiviteit van prostaatkankers wordt momenteel beoordeeld (Ploussard 2011). Tenslotte suggereert de kennis van de moleculaire biologie bij de carcinogenese dat de agressiviteit van prostaatkanker samenhangt met het gestoord functioneren van de androgene receptoren en dat een respons op een tijdelijke anti-androgene behandeling ten gunste zal zijn van een niet-progressieve ziekte (Cussenot 2011).

De therapeutische verzorging van prostaatkanker is geëvolueerd rekening houdend met de ontdekking van tumoren in vroege stadia en met een verhoging van de algemene levensverwachting. Zo is actieve opvolging een dynamisch alternatief geworden voor de onmiddellijk agressieve behandeling van tumoren met een zwakke potentie tot evolutie. De criteria die op dit ogenblik werden gedefinieerd, weerspiegelen echter de mogelijkheid dat de ziekte "indolent" is. Het blijft moeilijk om ziekteprogressie nauwkeurig te beoordelen ondanks de opvolging van de PSA-waarden en herhaalde biopsies. De opvolgingsperioden van patiënten zijn nog te kort om een definitieve respons te kunnen geven.

Het doel is het ogenblik van de behandeling te verschuiven, terwijl men toch binnen het raam van geneesbaarheid van de ziekte blijft. In afwachting van de conclusies van verschillende lopende studies, bestaat de rol van de arts uit het zo goed mogelijk informeren en raad geven aan de patiënten door hen de verschillende therapeutische alternatieven aan te bieden die beschikbaar zijn in functie van de kenmerken van hun prostaataandoening zodat zij geholpen worden bij het nemen van hun beslissing.

Het blijft aanbevolen om de momenteel aanvaarde klassieke criteria te volgen om de modaliteiten van deze therapeutische benadering beter te evalueren na duidelijke informatie van de patiënten.

4.3.3. Besluit van de jury

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).

Algemeen besluit

Tot slot wil de jury volgende aanbevelingen formuleren:

- De jury zag graag dat trimethoprim opnieuw gecommercialiseerd 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 bekwaming op dat vlak.

Bibliografie

Abrahamsson PA, Artibani W, Chapple CR, Wirth M. European Association of Urology position statement on screening for prostate cancer. *European urology*. [Editorial]. 2009 Aug;56(2):270-1.

Abrams P, Schafer W, Tammela TLJ, et al. Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. *J Urol* 1999;161:1513-7.

Abrams P, Cardozo L, Fall M, e.a. The standardization of terminology of lower urinary tract function : report from the Standardisation Sub- committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21:167-178

Adamy A., Yee DS, Matsushita K. et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*. 2011; 185: 477-482.

Agrawal MS, Aron M. Prospective double-blind randomized controlled trial of terazosin, finasteride and allylestrenol in the management of benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol* 2001;17:132-40.

Agrawal MS, Yadav A, Yadav H, et al. A prospective randomized study comparing alfuzosin and tamsulosin in the management of patients suffering from acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol* 2009;25:474-8.

Ahyai S., Heuer R., Rehberg H. et al. Prostate cancer characteristics of potential candidates for active surveillance after initial and repeated biopsy. *Eur Urol Suppl*. 2008; 7 (3): 234-234.

Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1335-41.

Alpha-Tocopherol, Beta Carotene cancer prevention study group (ATBC). The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:2029-35.

American Urological Association. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. www.auanet.org

Ameye F. Epidemiologie, diagnostiek en natuurlijke evolutie van BPH. Presentatie tijdens de consensusvergadering van 12 mei 2011

Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, and The Scandinavian BPH Study Group. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. *Urology* 1995;46:631-7.

Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, e.a. Finasteride significantly reduces acute retention and the need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997;49:839-845

Andersen M, Dahlstrand C, Høye K. Double-blind trial of the efficacy and tolerability of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard, and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;38:400-9.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. 2009 Mar 26;360(13):1310-9.

Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, for the REDUCE study group. Effect of dutasteride on the

risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.

Barbaliás GA, Nikifordis G, Liatsikos EN. Alfa-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998;159:883-7.

Barbaliás GA. Clinical and therapeutic guidelines for chronic prostatitis: from bacteriological importance to neuromuscular considerations. *Eur Urol* 2000;37:116-7.

Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU Int* 2009;103:919-26.

Bastian PJ., Carter BH., Bjartell A et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: From definition to clinical implications. *Eur Urol.* 2009; 55:1321-1332.

BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie). Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. <http://www.bcfi.be/>

Beisland HO, Binkowitz B, Brekkan E, et al. Scandinavian clinical study of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1992;22:271-7.

Belgian Antibiotic Policy Coordination. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Editie 2008. www.health.belgium.be

Belgian Antibiotic Policy Coordination. Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. Edition 2008. www.health.belgium.be

Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, Palou Redorta J, Van Cangh PJ. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: A consensus statement. *Eur Urol* 1998;34:457-66.

Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Arch Fam Med* 1993;2:929-935.

Bul M, van Leeuwen PJ, Zhu X, Schroder FH, Roobol MJ. Prostate Cancer Incidence and Disease-Specific Survival of Men with Initial Prostate-Specific Antigen Less Than 3.0ng/ml Who Are Participating in ERSPC Rotterdam. *European urology.* 2011 Apr;59(4):498-505.

Bundrick W, Heron SP, Ray P, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double blind multicenter study. *Urology* 2003;62:537-41.

Buzelin J.M., Fonteyne E., Kontturi M., et al.; Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia) *Br J Urol* 1997;80:597-605.

Buzelin JM, Hebert M, Blondin P et al. Alpha-blocking treatment with alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia: comparative study with prazosin. *Br J Urol* 1993;72:922-7.

Buzelin JM, Roth S, and the ALGEBI Study Group. Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1997;31:190-8.

Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, on behalf of the CUSP investigators. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a communitybased study. *Clin Ther* 1995;17:956-69.

Cai T, Mazzoli S, Bechi A, et al. *Serenoa Repens* associated with *Urtica dioica* (ProstaMEV) and curcumin and quercetin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *Int J Antimicrobial Agents* 2009;33:549-53.

Cancer statistics registrations. Registrations of cancer diagnosed in 2007, England. Series MB1 No. 38 The Office for National Statistics (ONS) is the executive office of the UK Statistics Authority, a non-ministerial department which reports directly to Parliament. © Crown copyright 2010.

Canadian Urological Association. 2010 update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. www.cua.org

Carbin BE, Bauer P, et al. Efficacy of alfuzosin (a alpha 1-adrenoreceptor blocking drug) in benign hyperplasia of the prostate. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 138: 73-75, 1991.

Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1.098 patients. *Prostate* 1996;29:231-40.

Chapple CR, Al-Shukri AH, Gattegno B, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study; *Eur Urol Suppl* 2005;4:33-44.

Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, Kirby RS, Bryan J, Milroy EJ et al. A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994;74:50-6.

Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL on behalf of the European silodosin study group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo-and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*. 2010 Nov 10. [Epub ahead of print]

Christensen MM, Bendix HJ, Rasmussen PC, Jacobsen F, Nielsen J, Norgaard JP et al. Doxazosin treatment in patients with prostatic obstruction. A double-blind placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27:39-44.

Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV. United Kingdom National guideline for the management of prostatitis (2008). www.bashh.org

Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. *Lancet Oncol*. [Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 May;9(5):445-52.

Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP et al. How common is prostatitis ? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998;159:1224-1228

Connolly D, Black A, Gavin A, Keane PF, Murray LJ. Baseline prostate-specific antigen level and risk of prostate cancer and prostate-specific mortality: diagnosis is dependent on the intensity of investigation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Feb;17(2):271-8.

Corica FA, Jacobsen SJ, King BF, et al. Prostatic central zone volume, lower urinary tract symptom severity and peak urinary flow rates in community-dwelling men. *J. Urol* 1999;161:831-834

Crawford ED, Grubb R, 3rd, Black A, Andriole GL, Jr., Chen MH, Izmirlian G, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. 2011 Feb 1;29(4):355-61.

Cussenot O., Comperat E., Bitker MO et al. From active surveillance to the concept of secondary prevention. *Eur Urol*. 2011; 59(4): 568-71.

Dall'Era M., Cooperberg M., Chan J. et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*. 2008; 112(8): 1650-9.

De Reijke TM, Klarskov P. Comparative efficacy of two α 1-adrenoreceptor antagonists doxazosin and

- alfuzosin in patients with lower urinary tracts symptoms from benign prostatic enlargement. *Br J Urol* 2004; 93:757-62.
- Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998;34:169-75.
- Debruyne FM, Witjes WP, Fitzpatrick J, Kirby R, Kirk D. The international terazosin trial. A multicenter study of the long-term efficacy and safety of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1996; 30:369-376.
- Di Silverio F. Use of terazosin in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia: experience in Italy. *Br J Urol* 1992;70 (suppl1):22-6.
- Djavan B, Milani S, Davies J, Bolodeoku J. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: preliminary results of a pilot study. *Eur Urol Suppl* 2005;4:61-8.
- Djavan B, Roehrborn CG, Shariat S, et al. (1999). Prospective randomized comparison of high energy transurethral microwave thermotherapy versus α -blocker treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;161:139-43.
- Djavan B, Seitz C, Roehrborn CG, Remzi M, et al. (2001). Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. *Adult Urology* 2001;57:66-70.
- Djulgovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulgovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010;341:c4543.
- Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:630-9.
- Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J et al. A multicenter randomized double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;47:335-342.
- Engelmann U, Walther C, Bondarenko B, et al. Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms. *Drug Research* 2006;56:222-9.
- European Association of Urology. Guidelines on conservative treatment of non-neurogenic male LUTS. Update april 2010. www.uroweb.org
- European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. Update april 2010. www.uroweb.org
- European Association of Urology. Guidelines on urological infections. Update april 2010. www.uroweb.org
- Fabricius PG, Weizert P, Dunzendorfer U, Hannaford JM, Maurath C. Efficacy of once-a-day terazosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Prostate suppl* 1990;3:85-93.
- Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology*. [Comparative Study Review]. 1997 Dec;50(6):840-8.
- Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, Williams AC. EAU guidelines on chronic pelvic pain: Update. 2009. p. 14-8.
- Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate-specific antigen

- predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Sep;58(3):411-6.
- Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol*1995;154:105-9.
- Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993;22:291-9.
- Fourcade RO. Efficiency and tolerance of terazosin in ambulatory patients with benign prostatic hypertrophy: comparative randomized and double-blind trial versus alfuzosin. *Prog Urol* 2000;10:246-253.
- Fradet Y, Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Moore L. Dietary fat and prostate cancer progression and survival. *European urology*. [Review]. 1999;35(5-6):388-91.
- Garimella PS, Fink HA, MacDonald R, Wilt TJ. Naftopidil for the treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007360. DOI: 10.1002/14651858.CD007360.pub2.
- Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physician's Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:52-62.
- Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Ice K et al. Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol*1995;154:110-5.
- Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*. [Review]. 2002 Nov;227(10):852-9.
- Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992;327:1185-91.
- Grabe M, Bjerklund-Johansen T.E., Botto H et al. EAU Guidelines 2010 on Urological Infections. p. 71-78.
- Hansen BJ, Nordling J, Mensink HJ, et al. Alfuzosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: effects on symptom scores, urinary flow rates and residual volume. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;157:169-76.
- Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440-6.
- Henau K, Deburchgrave M, Calay F, et al. Cancer incidence in Belgium 2004-2005. *Belgian Cancer Registry*Brussels 2008.
- Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
- Holmström B., Holmberg E., Egevad L. et al. Outcome of primary versus deferred radical prostatectomy in the national prostate cancer register of Sweden follow-up study. *J.Urol* 2010; 184: 1322-1327.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. [Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Aug;11(8):725-32.

- Jardin A, Bensadoun H and the BPH-ALF Group. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. *Lancet* 1991;337:1457-61.
- Jimenez-Cruz JF, Boronat Tormo F, Gallego Gomez J. Treatment of chronic prostatitis: intraprostatic antibiotic injections under echography control. *J Urol* 1988;139:967-70.
- Kane CJ, Im R, Amling CL, et al. Outcomes after radical prostatectomy among men who are candidates for active surveillance: Results from the SEARCH database. *Urology*. 2010; 76: 695–702.
- Kaplan S, Roehrborn C, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2319-28.
- Kaplan SA, Soldo KA, Olsson CA. Terazosin and doxazosin in normotensive men with symptomatic prostatism: a pilot study to determine the effect of dosing regimen on efficacy and safety. *Eur Urol* 1995;28: 223-8.
- Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004; 171:284-8.
- Kawabe K, Yoshida M, Homma Y for the silodosin clinical study group. Silodosin, a new α_{1A} -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BKU Int* 2006;98:1019-24.
- KCE reports vol. 31 B : « Health Technology Assessment : L'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate. »
- Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KED. Intraprostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *BJU* 1982;54:729-31.
- Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, for the PREDICT Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003;61:119-26.
- Klotz L, Zhang L, Lam A et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 126-131.
- Kristal AR, Till C, Platz EA, Song X, King IB, Neuhauser ML, et al. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Apr;20(4):638-46.
- Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *Am J Med*. [Review]. 2002 Dec 30;113 Suppl 9B:63S-70S.
- Lapitan MCM, Acepcion V, Mangubat J. A comparative study on the safety and efficacy of tamsulosin and alfuzosin in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled clinical trial. *J Int Med Res* 2005; 33: 562-73.
- Lee E, Lee C. Clinical comparison of selective and non-selective α_1A -adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin in a fixed dose and terazosin in increasing dose. *Br J Urol* 1997;80:606-11.
- Lee. Comparison of tamsulosin and finasteride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in Korean patients. *J Int Med Res* 2002;30:584-90.
- Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A et al. A randomized placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992;148, 1467-74.

- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, for the Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335:533-9.
- Leskinen M, Lukkarinen O, Marttila T. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology* 1999;53:502-5.
- Lilja H, Ulmert D, Bjork T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol*. [Evaluation Studies Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Feb 1;25(4):431-6.
- Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) *JAMA* 2009;301:39-51.
- Lloyd SN, Beckley JF, Chilton CP, Ibrahim I, Kaisary AV, Kirk D. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a multicentered placebo-controlled trial. *Br J Urol* 1992;70 (suppl1): 17-21.
- Lonn E. The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effect of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. *JAMA* 2005;293:1338-47.
- Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *Bmj*. [Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Oct 5;325(7367):740.
- MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2000;85:836-41.
- Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, e.a. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004 46(5) : 547-554
- Marberger MJ, on behalf of the PROWESS Study Group. Longterm effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998;51:677-86.
- Marks LS, Gittelman MC, Hill LA et al. rapid efficacy of the highly selective α_{1A} -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009;181:2634-40.
- Marks LS, Partin AW, Gormley GJ, et al. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997;157:2171-8.
- Martorana G, Giberti C, Di Silverio Fet al. Effect of short term treatment with the alpha1-blocker alfuzosin on urodynamic pressure/flow parameters in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1997;32:47-53.
- Masumori N, Tsukamoto T, Iwasawa A, et al. Ejaculatory disorders caused by alpha-1 blockers for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: comparison of naftopidil and tamsulosin in a randomized multicenter study. *Urol Int* 2009;83:49-54.
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.

- McDonnell JD, Bruskewitz R, Walsch P, e.a. The effect of finasteride on the risks of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long term efficacy and safety study group. *N Engl J Med* 1998;338:557-563
- McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG, et al. Alfuzosin 10mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005;65:83-90.
- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, e.a. Update on AUA Guideline for the management of Benign Prostatic Hyperplasia *J Urolog* 2011;185:1793-1803
- Meyer F, Galan P, Bairati I, et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer* 2005;116:182-6.
- Mishra VC, Browne J, Emberton M. Role of alpha-blockers in type III prostatitis: a systematic review of the literature. *J Urol* 2007;177:25-30.
- Miyakita H, Yokoyama E, Onodera Y, et al. Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2010;17:869-75.
- Mohanty NK, Nayak RL, Malhotra V, Arora RP. A double-blind placebo controlled study of tamsulosin in the management of benign prostatic hyperplasia in an Indian population. *Ann Coll Surg H.K.* 2003;7:88-93.
- Montorsi F, Henkel T, Geboers A, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-years data from the CombAT study. *Int J Clin Pract* 2010;64:1042-51.
- Mufarrij P., Sankin A., Godoy G. et al. Pathologic outcomes of candidates for active surveillance undergoing radical prostatectomy. *Urology.* 2010; 76: 689-694.
- Na YK, Guo YL, Gu FL. Clinical comparison of selective and non-selective alpha 1A-adrenoreceptor antagonists for bladder outlet obstruction associated with benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin and terazosin in Chinese patients. *J Med* 1998;29:289-304.
- Naber KG, the European lomefloxacin prostatitis study group. Lomefloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrobial Agents* 2002;20:18-27.
- Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Aug 20;25(24):3582-8.
- National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. February 2008. www.nice.org.uk
- National Institute for Health and Clinical Excellence. The management of lower urinary tract symptoms in men. May 2010. www.nice.org.uk
- Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT Study). *CMAJ* 1996;155:1251-9.
- Nickel JC, Downey J, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male pelvic pain syndrome (category IIIA chronic non bacterial prostatitis). *BJU Int* 2004;93:991-5.
- Nickel JC, Krieger JN, Mc Naughton M, et al for the chronic prostatitis collaborative research network. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2008;25:2663-73.

- Nickel JC and Shoskes DA. Phenotypic approach to the management of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2010;106:1252-1263
- Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Combs GF, Jr. Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000 Sep;9(9):883-7.
- Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin and tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2005;95:1006-12.
- Okada H, Kamidono S, Yoshioka A, Okuyama A, et al. A comparative study of terazosin and tamsulosin for symptomatic benign prostatic hyperplasia in Japanese patients. *BJU Int* 2000;85:676-681.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
- Oosterlinck W. Epidemiologie en preventie van prostaatkanker. Presentatie tijdens de consensusvergadering van 12 mei 2011
- Paglia M, Peterson J, Fisher AC, et al. Safety and efficacy of levofloxacin 750mg for 2 weeks or 3 weeks compared with levofloxacin 500mg for 4 week in treating chronic bacterial prostatitis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1433-41.
- Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:101-6
- Pavone-Macaluso M. Chronic prostatitis syndrome: A common, but poorly understood condition-Part 1. *EAU-EBU Update series* 2007;5:1-15.
- Pavone-Macaluso M. Chronic prostatitis syndrome: A common, but poorly understood condition. Part 2. *EAU-EBU Update Series* 2007;5:16-25.
- Persson BE, Ronquist G. Evidence for mechanistic association between non bacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol* 1996;155:958-60.
- Persson BE, Ronquist G, Ekblom M. Ameliorative effect of allopurinol on nonbacterial prostatitis: a parallel double-blind controlled study. *J Urol* 1996;155:961-4.
- Ploussard G, Salomon L, Xylinas E. et al. Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance. Does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? *J Urol.* 2010; 183(2):539-44.
- Ploussard G, Durand X., Xylinas E. et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol.* 2011; 53(3): 422-429.
- Polat A, Azbey I, et al. Pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia: inhibitor of 5 alpha-reductase. *Int Urol Nephrol* 1997;293:323-30.
- Pompeo ACL, Rosenblatt C, Bertero E, et al. A randomised double-blind study comparing the efficacy and tolerability of controlled-release doxazosin and tamsulosin in the treatment of benign hyperplasia in Brasil. *Int J Clin Pract* 2006;60:1172-7.
- Rahardjo D, Soebadi DM, Sugandi S, et al. Efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride compared to doxazosin in the treatment of Indonesian patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2006;13:1405-9.

- Resnick MI, Roehrborn CG. Rapid onset of action with alfuzosin 10mg once daily in men with benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10:155-9.
- Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, et al. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40-79 years old *J Urol* 1999;161:1174-1179
- Rigatti P, Brausi M, Scarpa RM for the MICTUS study group. A comparison of the efficacy and tolerability of tamsulosin and finasteride in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:315-23.
- Roehrborn CG for the Alfus Study Group. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001;58:953-9.
- Roehrborn CG for the ALTESS study group. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int* 2006, 97:734-41.
- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia (PIVOTAL). *Urology* 2002;60: 434-41.
- Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DF, Paddy RJ. The Hytrin community assessment trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;47:159-68.
- Roehrborn CG, Prasjner A, Kirby R, Andersen M, Quinn S, Mallen S. A double-blind placebo controlled study evaluating the onset of action of doxazosin gastrointestinal therapeutic system in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2005;48:445-52.
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-years results from the CombAT study. *J Urol* 2008;179: 616-21.
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of the combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-years results of the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57:123-31.
- Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int* 2003;92:257-61.
- Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *European urology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Jan;57(1):79-85.
- Rosen R, Seftel A, Roehrborn CG. Effects of alfuzosin 10mg once daily on sexual function in men treated for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2007;19: 480-5.
- Ross A., Loeb S., Landis P. et al. Prostate specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2810-2816.
- Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *Bmj*. 2011;342:d1539.
- Sarvis JA, Thompson IM. Prostate cancer chemoprevention: update of the prostate cancer prevention trial findings and implications for clinical practice. *Curr Oncol Rep*. [Review]. 2008 Nov;10(6):529-32.

- Schmid HP, Engeler DS, Pummer K, Schmitz-Drager BJ. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Recent Results Cancer Res.* [Review]. 2007;174:101-7.
- Schulman CC, De Sy W, et al. Belgian multicenter clinical study of alfuzosin, a selective alpha1-blocker, in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Acta Urol Belg* 1994;62:15-21.
- Schulman CC, Ekane S, Zlotta AR. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urology.* [Review]. 2001 Sep;58(3):318-34.
- Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Raifer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind placebo-controlled trial. *Urology* 1999;54:960-3.
- Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MN. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome : a prospective study using UPOINT. *Urology* 2010;75:1249-53.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
- Smelov V, Perkalina T, Gorelov A, Smelova N, Artemenko N, Norman L. In vitro activity of fluoroquinolones, azithromycin and doxycycline against chlamydia trachomatis cultured from men with chronic lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2004;46:647-50.
- Sokeland J. Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. *BJU Int* 2000;86:439-42.
- Soloway MS, Snyder J, Stone N, Laddu A. Terazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in the elderly: a 6 month double-blind study. *J Am Ger Soc* 1992; 40: SA11.
- Soloway MS., Soloway CT, Eldefrawy A et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol.* 2010; 58: 831-835.
- Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001423. DOI: 10.1002/14651858.CD001423.pub2.
- Tammela TLJ, Kontturi MJ. Urodynamic effects of finasteride in the treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993;149:342-4.
- Tang P, Sun L, Uhlman MA, Polascik TJ, Freedland SJ, Moul JW. Baseline PSA as a predictor of prostate cancer-specific mortality over the past 2 decades: Duke University experience. *Cancer.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2010 Oct 15;116(20):4711-7.
- Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA, on behalf of the Primary Care Investigator Study Group. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. *Clin Ther* 1997;19:243-58.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen C, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer (PCPT). *N Engl J Med* 2003;349:215-240.
- Tsuji T. Comparison of prazosin, terazosin and tamsulosin in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: a short-term, open, randomized multicenter study. *Int J Urol* 2000; 7:199-205.
- Tsakamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009;16:745-50.

Van den Bergh R., Roemeling S., Roobol M. et al. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2007; 52(6): 1560-3.

Van Kerrebroeck P, Jardin A, et al. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10mg once daily versus alfuzosin thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37:306-13.

Wagenlehner FME, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Brahler E, Weidner W. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2009;56:544-51.

Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2010 May 5;102(9):605-13.

Wilt T, Ishani A. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. Art. No.: CD001044. DOI: 10.1002/14651858.CD001044. (update 2008)

Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002081. DOI: 10.1002/14651858.CD002081.

Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, et al. 5- α -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2010;106:1444-51.

Wilt TJ, MacDonald R, Ishani A. β -sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int* 1999;83:976-983.

Wilt TJ, MacDonald R. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hypertrophy: an update. *Clin Interv Aging* 2006;1:389-401.

Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1998 Aug 19;90(16):1219-24.

Yu H-J, Chiu T-Y, Lai M-K. Therapeutic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a randomized double-blind controlled trial. *J Formos Med Assoc* 1995;94:37-41.

Zhang W, Wang X, Liu Y, Tian H, et al. Effects of dietary flaxseed lignan extract on symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Med Food* 2008;11:207-14.

Zhaoying X, Yuanfang Z, Qiang D, et al. Doxazosin gastrointestinal therapeutic system versus tamsulosin for the treatment of benign hyperplasia: a study in Chinese patients. *Int J Urol* 2007;14:118-22.