

5

10

# Module

## Prognostische factoren (Gleason score)

### voor de richtlijn Prostaatacarcinoom

15

20

25 **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Urologie

**IN SAMENWERKING MET**

- Prostaatkankerstichting
- 30 Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
- 35 Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

**MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

40 **FINANCIERING**

De ontwikkeling van de richtlijnmodule werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

## Colofon

MODULE PROGNOTISCHE FACTOREN (GLEASON SCORE) VOOR DE RICHTLIJN  
PROSTAATCARCINOOM

©2018

5

Nederlandse Vereniging voor Urologie  
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT  
030 282 32 18

[nvu@xs4all.nl](mailto:nvu@xs4all.nl)

10

[www.nvu.nl](http://www.nvu.nl)

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

50

## Inhoudsopgave

	<b>Samenstelling van de werkgroep.....</b>	<b>4</b>
5	<b>Verantwoording.....</b>	<b>5</b>
	<b>Module 1 Prognostische factoren: Gleason score.....</b>	<b>11</b>
	Bijlagen bij module 1.....	17

## Samenstelling van de werkgroep

### Werkgroep

- 5 • Dr. T.M. de Reijke, uroloog, werkzaam in Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie AMC, NVU, voorzitter
- Prof. dr. J.O. Barentsz, radioloog, werkzaam in het RadboudUMC, NVvR
- Drs. J.L.L.M. Coenen, internist-oncoloog, werkzaam bij Isala, NIV
- Dhr. R. van der Giessen, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatkankerstichting
- 10 • Prof. dr. J.A. Gietema, internist-oncoloog, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen, NIV
- Prof. dr. L. Incrocci, radiotherapeut-oncoloog, werkzaam in het Erasmus Medisch centrum, NVRO
- Dr. M.J.R. Janssen, nucleair geneeskundige, werkzaam in het RadboudUMC, NVvN
- 15 • Dr. G.J.L.H. van Leenders, patholoog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, NVvP
- Prof. dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, werkzaam in Amsterdam Universitair Medische centra, locatie VUmc, NVU
- Drs. H. Niekus, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatkankerstichting
- 20 • Dr. I. van Oort, uroloog, werkzaam bij het RadboudUMC, NVU
- Dr. I. Schoots, radioloog, werkzaam bij het Erasmus Medisch Centrum, NVvR
- C. Tillier, verpleegkundig specialist urologie, V&VN
- Drs. H.A.M. Vanhauten, radiotherapeut-oncoloog, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen, NVRO
- 25 • Dr. E. Vegt, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, NVvN

### *Met ondersteuning van:*

- 30 • -Dr. I. Mostovaya, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- -Dr. W.J. Harmsen, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

## Verantwoording

### Methodologie richtlijnontwikkeling

#### 5 *Geldigheid en onderhoud*

Bij het opstellen van de module heeft de werkgroep een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijnmodule komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

10

Regiehouder(s) <sup>1</sup>	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijnmodule <sup>2</sup>	Frequentie van beoordeling op actualiteit <sup>3</sup>	Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>4</sup>	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>5</sup>
NVU	2018	2023	Jaarlijks	NVU	Geen

#### *Autorisatie*

15 De richtlijnmodule zal worden geautoriseerd door de: Nederlandse Vereniging voor Urologie, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland en Prostaatkankerstichting.

#### 20 *Algemene gegevens*

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten ([www.kennisinstituut.nl](http://www.kennisinstituut.nl)) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Patiëntenparticipatie bij deze richtlijn werd medegefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten (SKPC) binnen het programma KIDZ. De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

25

### Belangenverklaringen

30 De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

35

<sup>1</sup> Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

<sup>2</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>3</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>4</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>5</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
de Reijke	Uroloog, Amsterdam UMC, locatie AMC	geen	AMGEN, Ferring, Astellas, Janssen	Geen actie
van Leenders	patholoog, Erasmus MC, Rotterdam	geen	Consulent Roche (betaald)	Geen actie
Van Oort	Uroloog, RadboudUMC Nijmegen	geen	Astellas, Janssen, Bayer, Sanofi, Mdxhealth	Geen actie
Vegt	Nucleair geneeskundige NKI-AVL Amsterdam	geen	geen	Geen actie
Coenen	Internist, medisch oncoloog Isala, Zwolle	Lid adviesraad cabazitaxel; Sanofi (betaald 1x / jaar)	-	Geen actie
Tillier	Verpleegkundig Specialist Urologie, NKI-AVL Amsterdam	geen	geen	Geen actie
van Moorselaar	uroloog, Amsterdam UMC locatie VUmc	geen	adviescommissie: Astellas, Bayer, Janssen, Sanofi	Geen actie
Barentsz	Radioloog, RadboudUMC Nijmegen	geen	-	Geen actie
Gietema	Internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen	geen	geen	Geen actie
Niekus	Patiënt/Donateur PKS/lid kwaliteitscommissie PKS	geen	Kapitaal in beleggingsdossier in allerlei regio's.	Geen actie
Schoots	Radioloog, Erasmus MC, Rotterdam	geen	geen	Geen actie
Incrocci	Radiotherapeut, Erasmus MC, Rotterdam	geen	geen	Geen actie
Vanhauten	Radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen	geen	geen	Geen actie
Giessen	Gepensioneerd. Geen bestaand dienstverband.	Als vrijwilliger lid van: Kwaliteitscommissie ProstaatKankerStichting (PKS) Geneesmiddelencommissie NFK Onbetaalde functies	Uitkomst richtlijnen kan geen financieel voordeel opleveren. In bezit: beperkt aantal aandelen Novartis ( geen speler in PC)	Geen actie
Janssen	Nucleair geneeskundige, RadboudUMC Nijmegen	- Voorzitter onderwijscommissie NVNG, onbetaald - Lid commissie Wetenschappelijke Ontmoetingen NVNG, onbetaald -Lid onderwijscommissie NVvR, onbetaald	geen	Geen actie

### Inbreng patiënten perspectief

- 5 Er werd aandacht besteed aan het patiënten perspectief door een afgevaardigde van een patiëntenvereniging, de ProstaatKankerStichting, in de werkgroep te laten participeren.

## **Implementatie**

5 In de verschillende fasen van het ontwikkelproces is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijnmodule en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de module in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De implementatietabel is te vinden bij de aanverwante producten.

10

## **Werkwijze**

### *AGREE*

15 Deze module is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based module tot stand komt, wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

20

### *Knelpuntenanalyse*

25 Uit de inventarisatie van de knelpunten door werkgroep/commissie Prostaatcarcinoom van de NVU (2017) bleek dat er een noodzaak was voor (revisie) van deze richtlijnmodule.

25

### *Uitgangsvraag en uitkomstmaten*

30 Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse is door de werkgroepleden en de adviseur een uitgangsvraag opgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de kritieke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

35

### *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

40 Aan de hand van specifieke zoektermen werd gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De geselecteerde databases waarin is gezocht en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie is opvraagbaar bij de Richtlijndatabase, zie het tabblad Zoekverantwoording voor verdere details.

45

### *Kwaliteitsbeoordeling individuele studies*

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration:

- AMSTAR – voor systematische reviews.

#### *Samenvatten van de literatuur*

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Indien van toepassing: Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

#### *Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs*

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor: Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> <li>• er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>• het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>• het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>• er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;</li> <li>• de literatuurconclusie is zeer onzeker.</li> </ul>

#### *Formuleren van de conclusies*

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje *Overwegingen*.



### *Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)*

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje *Overwegingen*.

### 10 *Formuleren van aanbevelingen*

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

20

### *Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)*

Bij de ontwikkeling van de module is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur).

25 Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag, randvoorwaarden die van invloed zijn op de implementatie van de aanbeveling zijn opgenomen in de implementatietabel.

### 30 *Kennislacunes*

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvraag. Er is nagegaan of (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Mocht dit bij deze module het geval zijn, dan is er een aanbeveling voor het doen van onderzoek opgenomen in de bijlage Kennislacunes. Deze bijlage is te vinden onder de aanverwante producten.

35

### *Commentaar- en autorisatiefase*

De conceptmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, instanties en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve module werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. De commentaartabel is op te vragen bij het Kennisinstituut via [secretariaat@kennisinstituut.nl](mailto:secretariaat@kennisinstituut.nl)

45

## Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- 5 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [http://richtlijndatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html). 2012.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html). 2013.
- 10 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

15

## Module 1 Prognostische factoren: Gleason score

### Uitgangsvraag

5 Wat zijn de pathologische prognostische factoren bij prostaatcarcinoom?

### Inleiding

10 In 1999 werd een categorale rangschikking van prognostische factoren voor het prostaatcarcinoom vastgesteld (Bostwick, 2000), gebaseerd op de mate van gepubliceerd bewijs. Voldoende evidence is er voor Gleason score, TNM-stadium en status van de resectieranden. Het Gleason-graderingssysteem is gebaseerd op histologische architecturale patronen, zoals mate van tubulaire differentiatie en patroon van stroma invasie (Gleason, 1990). Er worden vijf groeipatronen onderscheiden  
15 (genummerd 1 tot 5). In 2005 is door de International Society of Urologic Pathology (ISUP) een gemodificeerde Gleason score voorgesteld, welke door de WHO is overgenomen (Epstein, 2005). De laatste modificatie van de Gleason score is vastgesteld tijdens de ISUP consensus conferentie in 2014 (Epstein, 2016).

20

### Zoeken en selecteren

Er is geen systematische search uitgevoerd, omdat de aard van de uitgangsvraag zich niet leent voor een literatuuranalyse. Aanbevelingen zijn op basis van consensus opgesteld.

25

### Samenvatting literatuur

Er is geen systematische search uitgevoerd omdat de aard van de uitgangsvraag zich niet leent voor een literatuuranalyse. Aanbevelingen zijn op basis van consensus opgesteld.

30

### Overwegingen

Oorspronkelijk werd, en bij het radicale prostatectomie (RP) preparaat wordt nog steeds, de Gleason score gedefinieerd als de som van de 2 dominante groeipatronen  
35 (Epstein, 2016), waarbij het meest dominante patroon eerst wordt vermeld. Indien slechts één dominant groeipatroon aanwezig is (secundaire component <5%), bedraagt de score 2x dit patroon. De Gleason score moet vermeld worden met de twee Gleason groeipatronen of graden, bijvoorbeeld Gleason score 3+4=7 of Gleason score 7 (3+4). Bij het prostaatnaaldbiopt wordt de Gleason score anders gedefinieerd (zie aldaar). De  
40 Gleason score is minder betrouwbaar na radiotherapie en hormonale therapie. Door deze behandelingen kan sprake zijn van een over-gradering. De Gleason score kan in dergelijke gevallen wel worden gegeven, maar dan met een additionele opmerking aangaande de verminderde betrouwbaarheid en kans op over-gradering, of niet vermeld worden met begeleidende argumentatie. Bij aspiratie cytologie is het niet mogelijk om  
45 een Gleason score te bepalen. Dit onderzoek heeft dan ook geen plaats meer in de primaire diagnostiek van het prostaatcarcinoom, maar kan nog wel gebruikt worden bij het aantonen van metastasen.

### *Reproduceerbaarheid van de Gleason score*

Onderzoeken naar inter-observer en intra-observer variabiliteit tonen een matige inter-observer overeenkomst, die onder invloed van training en ervaring toeneemt tot goed (Allsbrook, 2001).

#### 5 *Gleason gradering in biopten*

Gleason gradering wordt toegepast bij prostaatnaaldbiopten, zelfs bij minimale hoeveelheid carcinoom. Volgens de 2005 en 2014 "ISUP Modified Gleason Grading System" wordt bij drie (of meer) patronen van prostaatcarcinoom in het biopt de Gleason score bepaald door het meest dominante patroon en het patroon met het hoogste Gleason groeipatroon, omdat werd aangetoond dat tumoren met een tertiair Gleason groeipatroon 4 of 5 zich klinisch meer gedroegen als Gleason score 3+4 of 3+5 dan de som van de twee meest dominante patronen (Billis, 2008; Gleason, 1990; Epstein, 2005; Mosse, 2004; Srigley, 2000). Het wordt aanbevolen op prostaatnaaldbiopten geen Gleason groeipatronen 1 en 2 te diagnosticeren. Omdat beide patronen gekenmerkt worden door nodulaire goede afgrenzing zonder uitbreiding tussen pre-existente klierbuizen, kan dit op een biopt per definitie niet worden bepaald. Ofschoon op TURP en RP wel Gleason-graad 1 en 2 patronen herkend kunnen worden, heeft het klinisch geen impact om prostaatkanker met Gleason score  $\leq 6$  onder te verdelen (Epstein, 2016).

20

*Wat is de voorspellende waarde van de Gleason score in het biopt in vergelijking met de score in het radicale prostatectomie preparaat?*

In een grote studie van 7643 radicale prostatectomieën en corresponderende naaldbiopten vonden Epstein et al (2012) bij een gemodificeerde Gleason score  $\leq 6$  in de biopten 36.6% ondergradering ten opzichte van de Gleason score in het radicale prostatectomie preparaat, waarbij 11.2% een Gleason score 6 met een tertiaire graad in het radicale prostatectomie preparaat betrof. Een hogere leeftijd, serum PSA en volume percentage tumor in de biopten en een lager prostaatgewicht waren onafhankelijke voorspellende factoren voor het risico op ondergradering van de Gleason score in de biopten. In deze studie werd een opvallend hoog percentage overgradering in de biopten gevonden van 12.0% voor Gleason score 7; 51.3% voor Gleason score 8 en 31.1% voor Gleason score 9 tot 10, waarbij de definitieve Gleason score op radicale prostatectomie dus lager was dan op het biopt.

#### 35 *Prognostische waarde van de Gleason score*

De Gleason score is een sterke prognostische factor die correleert met tal van pathologische en klinische variabelen, zoals tumorvolume en uitgebreidheid van het prostaatcarcinoom in het chirurgische preparaat, extracapsulaire extensie (EPE), ingroei vesicula seminalis, positieve resectievlakken, kans op lymfekliermetastasen en biochemisch (PSA) recidief na behandeling (Grober, 2004; Horiguchi, 2003; Kattan, 2003). De belangrijkste prognostische grenswaarde is een Gleason score 7. Een Gleason score  $\geq 7$  is de belangrijkste voorspeller voor uitbreiding buiten de prostaat (30 tot 40% kans) (Horiguchi, 2003). De Gleason score van het biopt beïnvloedt derhalve de keuze van de therapie en kan samen met andere pathologische en klinische parameters (hoeveelheid tumor in het biopt, totaal of percentage vrij serum PSA, cT-stadium) worden gebruikt in nomogrammen, die de kans voorspellen op uitbreiding van het prostaatcarcinoom buiten de prostaat, de berekening van het pathologisch stadium, en de kans op 5-jaars progressie-vrije overleving na radicale prostatectomie of radiotherapie (Kattan, 2003; Partin, 1997). Daarnaast wordt de Gleason score standaard

45

gebruikt in klinische studies. De Gleason score wordt bepaald op een biopt. Voor de overzichtelijkheid wordt de Gleason score gerapporteerd per zijde (rechts, links) en per target biopt. Tenslotte kan ook een globale Gleason score over alle biopten tezamen afgegeven worden.

5

#### *ISUP gradering*

Een nadeel van de Gleason score is dat de score van 2 tot en met 10 loopt, waarbij tumoren met Gleason score  $\leq 6$  hetzelfde klinische beloop hebben en Gleason score 2 tot en met 6 niet verder onderscheiden worden. Op het prostaatbiopt is de laagste Gleason score die gegeven kan worden 6. Dit kan tot verwarring leiden en onterecht suggereren dat de tumor aan de "slechte kant" van het spectrum 2 tot en met 10 zit. Tevens kan in de Gleason score 7 het belangrijke onderscheid tussen 3+4 en 4+3 niet goed tot uiting komen. Om recht te doen aan de beperkte klinische relevantie van Gleason score  $\leq 6$  tumoren en het belangrijke onderscheid tussen 3+4 en 4+3 prostaatcancer, is door Epstein et al (Epstein, 2016) voorgesteld "Grade Groups" te definiëren en wel als volgt:

15

- Gleason score  $\leq 6$  (groep 1);
- Gleason score 3+4=7 (groep 2);
- Gleason score 4+3=7 (groep 3);
- Gleason score 8 (groep 4);
- Gleason score 9 tot 10 (groep 5).

20

In de ISUP conferentie van 2014 en WHO 2016 wordt aanbevolen naast de Gleason score de groep aangeduid als "ISUP groep" of "grade group" te vermelden (Epstein, 2016; Moch, 2016). Naast de beschreven voordelen, biedt de ISUP groepering een uniforme indeling om Gleason scores binnen verschillende studies met elkaar te vergelijken.

25

#### *Overige histopathologische prognostische factoren*

Meerdere onderzoeken hebben bevestigd dat de hoeveelheid tumor in de biopten gerelateerd is aan het pathologisch stadium, tumorvolume in het chirurgische preparaat, uitbreiding buiten de prostaat, kans op positieve resectieranden en progressie-vrije overleving (Connolly, 2004; Poulos, 2004; Winkler, 2004). De hoeveelheid tumor kan op verschillende manieren worden uitgedrukt: percentage volume van de biopten ingenomen door carcinoom, lengte in mm van het carcinoom, of aantal biopten met carcinoom. De beste voorspellende waarden worden gevonden bij lengte of volumepercentage tumor (Freedland, 2003; Grossklaus, 2001). Ook het bilateraal voorkomen van carcinoom in de biopten is gerelateerd aan tumorvolume in het radicale prostatectomie preparaat, extracapsulaire groei en pT-stadium (Freedland, 2003; Grossklaus, 2002; Poulos, 2004). Een vermelding van volume percentage links of rechts kan dus van invloed zijn op het chirurgisch handelen (wel of niet zenuwsparend). Overigens vonden Connolly et al (2004) bij 85% van de patiënten met eenzijdig positieve biopten toch dubbelzijdig carcinoom in het chirurgische preparaat, waarbij in 25% een voorspellende waarde van 83.3% op prostaatcancer in de corresponderende helft van het radicale prostatectomie preparaat en een negatief voorspellende waarde van 36.4%. Belangrijke grenswaarde ligt bij 1 mm carcinoom lengte. Bij een carcinoom dat kleiner of gelijk is aan 1 mm prostaatcancer in slechts één biopt zonder Gleason groeipatroon 4 of 5 component en een serum PSA  $< 10$  ng/mL is de kans groot op klinisch insignificante tumor in het chirurgische preparaat (volume  $< 0.5$  cc, Gleason groeipatroon  $< 4$ , stadium pT2) (Kattan, 2003; Noguchi, 2001). Voor active surveillance worden onder meer de volgende criteria gebruikt: 1) PSA  $< 10$  ng/mL; 2) niet meer dan 2 biopten

45

positief; 3) Gleason groeipatroon 4 of 5 mag niet aanwezig zijn. Uiteraard dient uitbreiding in vetweefsel en in vesicula seminalis apart vermeld te worden gezien de gevolgen voor de stadiumbepaling. Over de prognostische betekenis van perineurale invasie (PNI) worden tegenstrijdige resultaten gevonden. De la Taille et al (1999) vonden in 319 patiënten een voorspellende waarde van PNI voor pT3 tumor. Freedland et al (2002) konden geen onafhankelijke voorspellende waarde van PNI aantonen voor het optreden van biochemisch recidief bij 190 patiënten en Egan et al (1997) vonden bij 349 patiënten geen onafhankelijke relatie met uitbreiding van het prostaatcarcinoom buiten de prostaat. Derhalve heeft perineurale groei vooral een diagnostische en geen prognostische waarde, en hoeft niet vermeld te worden in de conclusie van het pathologieverslag. De werkgroep is van mening dat de (onafhankelijk) voorspellende waarde van perineurale invasie van prostaatcarcinoom in naaldbiopten voor pT-stadium en recidief niet bewezen is.

Meerdere studies hebben onlangs aangetoond dat het percentage Gleason graad 4 en/of 5 van toegevoegde waarde is boven op de Gleason score in biopten en radicale prostatectomie preparaten (Sauter, 2016; Vis, 2007). Vooral in patiënten met Gleason score 7 (3+4 of 4+3) is het percentage graad 4 van toegevoegde waarde; het biologisch gedrag van tumoren met een laag percentage graad 4 is beter dan van die met een hoog percentage graad 4. De WHO 2016 adviseert dan ook het percentage graad 4 te vermelden bij een Gleason score 7 (3+4 of 4+3) (Moch, 2016).

Het intraductaal carcinoom van de prostaat (IDC-P) is een proliferatie van maligne epitheelcellen binnen pre-existente klierbuizen, en maakt formeel geen onderdeel uit van het Gleason-graderingssysteem. IDC-P komt meestal voor naast een invasieve tumor met Gleason score 7 of hoger, maar kan ook aanwezig zijn naast een Gleason score 6 adenocarcinoom, of zelfs in zeldzame gevallen zonder invasieve carcinoom component. IDC-P op biopt is geassocieerd met agressieve tumor kenmerken zoals EPE, hogere Gleason score en positieve snijvlakken bij radicale prostatectomie, en een onafhankelijke parameter voor biochemisch recidief en ziekte-specifiek overlijden (Robinson, 2010; Guo, 2006; Kimura, 2014; Kweldam, 2016; van der Kwast, 2012). Er wordt dan ook aanbevolen de aanwezigheid van de IDC-P te vermelden (Moch, 2016).

Prostaatkanker is een heterogene ziekte bestaande uit verschillende groeipatronen. De Gleason score is gebaseerd op de classificatie van de diverse groeipatronen. Gleason-graad 4 omvat de volgende patronen: poorly formed glands, fused glands, glomeruloid en cribriforme structuren. Het invasieve cribriforme patroon is echter geassocieerd met vaker biochemisch recidief en ziekte-geassocieerd overlijden dan de overige graad 4 patronen (Keefe, 2015; Kweldam, 2016; Kweldam, 2017; McKenney, 2016; Trudel, 2014). Het verdient daarom aanbeveling dat de aanwezigheid van invasief cribriform patroon wordt vermeld.

#### *Klinisch belang van overige histopathologische prognostische factoren*

Diverse studies hebben het prognostisch belang van percentage graad 4, invasief cribriform carcinoom en intraductaal carcinoom aangetoond. Hoewel deze parameters op dit moment nog niet standaard in predictie modellen en nomogrammen worden meegenomen, worden ze in toenemende mate klinisch gebruikt om te beslissen of een man met Gleason score 3+4=7 in aanmerking kan komen voor active surveillance. Hoewel tot op heden met name mannen met Gleason score 6 voor active surveillance in

aanmerking kwamen, is het onderscheid tussen Gleason score 6 en 3+4=7 op het biopt vaak lastig en onderhevig aan een aanzienlijke inter-observer variabiliteit. Derhalve wordt ook bij mannen met Gleason score 3+4=7, met laag percentage graad 4 en zonder invasief cribriform en intraductaal carcinoom active surveillance overwogen (Chen, 2016).

## Aanbevelingen

Gebruik de 2014 gemodificeerde Gleason score (inclusief de samenstellende componenten) bij de gradering van het prostaatcarcinoom.

Vermeldt naast de Gleason score ook de ISUP-groep in het pathologie verslag.

Geef in het pathologieverslag het aantal biopsten met een tumor aan en de hoeveelheid tumor (uitgedrukt in mm lengte of volume percentage) per zijdigheid (links en rechts).

Vermeldt bij tumoren met een Gleason score 3+4=7 of hoger, het percentage Gleason-graad 4 en Gleason-graad 5.

Rapporteer of een invasief cribriform patroon Gleason graad 4 wel of niet aanwezig is.

## 15 Literatuur

Allsbrook WC, Mangold A, Johnson MH et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001;32:74-80.

Billis A, Guimaraes M, Freitas L, et al. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol*. 2008;180(2):548-52.

Bostwick DG, Norlen BJ, Denis L. Prostatic intraepithelial neoplasia: the preinvasive stage of prostate cancer. Overview of the prostate committee report. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;205:1-2.

Connolly SS, O'Toole GC, O'Malley KJ, et al. Positive apical surgical margins after radical retropubic prostatectomy, truth or artefact? *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38:26-31.

De la Taille A, Katz A, Bagiella E, et al. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology.* 1999;54:1039-43.

Egan AJ, Bostwick DG. Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:1496-500.

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:244-52.

Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69:428-35.

Epstein J, Feng Z, Trock B, et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol.* 2012;61(5):1019-24.

Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1228-42.

Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:477-8.

Freedland SJ, Mangold LA, Epstein JI, et al. Biopsy indication--a predictor of pathologic stage among men with preoperative serum PSA levels of 4.0 ng/mL or less and T1c disease. *Urology.* 2004;63:887-91.

Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol.* 2002;167:516-20.

Grober ED, Tsihlias J, Jewett MA, et al. Correlation of the primary Gleason pattern on prostate needle biopsy with clinico-pathological factors in Gleason 7 tumors. *Can J Urol.* 2004;11:2157-62.

- Grossklau DJ, Coffey CS, Shappell SB, et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol.* 2002;167:2032-5.
- Grossklau DJ, Coffey CS, Shappell SB, et al. Prediction of tumour volume and pathological stage in radical prostatectomy specimens is not improved by taking more prostate needle-biopsy cores. *BJU Int.* 2001;88:722-6.
- 5 Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006;19:1528-35.
- Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, et al. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleasonscore in clinically localized prostate cancer. *Prostate.* 2003;56:23-9.
- 10 Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol.* 2003;170:1792-7.
- Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate.* 2014;74:680-7.
- 15 Keefe DT, Schieda N, El Hallani S, et al. Cribriform morphology predicts upstaging after radical prostatectomy in patients with Gleason-score 3 + 4 = 7 prostate cancer at transrectal ultrasound (TRUS)-guided needle biopsy. *Virchows Arch.* 2015;467:437-42.
- van der Kwast T, Al Daoud N, Collette L, et al. Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48:1318-25.
- 20 Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol.* 2016.
- Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D, et al. Presence of invasive cribriform or intraductal growth at biopsy outperforms percentage grade 4 in predicting outcome of Gleason score 3+4=7 prostate cancer. *Mod Pathol.* 2017;30:1126-32.
- 25 McKenney JK, Wei W, Hawley S, et al. Histologic Grading of Prostatic Adenocarcinoma Can Be Further Optimized: Analysis of the Relative Prognostic Strength of Individual Architectural Patterns in 1275 Patients From the Canary Retrospective Cohort. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:1439-56.
- Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, et al. The prognostic significance of tertiary Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleasonscore to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51. Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:394-8.
- 30 Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- 35 Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol.* 2001;166:104-9.
- Poulos CK, Daggy JK, Cheng L. Prostate needle biopsies: multiple variables are predictive of final tumor volume in radical prostatectomy specimens. *Cancer.* 2004;101:527-32.
- 40 Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol.* 2010;184:1328-33.
- Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol.* 2016;69:592-8.
- Srigley JR, Amin MB, Bostwick DG, et al. for members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostatic gland. A basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1034-9.
- 45 Trudel D, Downes MR, Sykes J, et al. Prognostic impact of intraductal carcinoma and large cribriform carcinoma architecture after prostatectomy in a contemporary cohort. *Eur J Cancer.* 2014;50:1610-6.
- Vis AN, Roemeling S, Kranse R, et al. Should we replace the Gleason score with the amount of high-grade prostate cancer? *Eur Urol.* 2007;51:931-9.
- 50 Winkler MH, Khan FA, Kulinskaya E, et al. The total percentage of biopsy cores with cancer improves the prediction of pathological stage after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2004;94:812-5.



## Bijlagen bij module 1

### **Geldigheid en Onderhoud**

- 5 Standaard wordt een module na vijf jaar opnieuw beoordeeld. Zijn er ontwikkelingen te verwachten die een eerdere beoordeling nodig maken? Komen er bijvoorbeeld nieuwe studies uit?

Module <sup>6</sup>	Regi houder(s) <sup>7</sup>	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn <sup>8</sup>	Frequentie beoordeling actualiteit <sup>9</sup>	Wie houdt er toezicht op actualiteit <sup>10</sup>	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling <sup>11</sup>
Prognostische factoren: Gleason score	NVvP (Pathologie)	2018	2023	5 jaar	NVvP (Pathologie)	Veranderingen in WHO-standpunt

10 **Kennislacunes**

Geen geformuleerd.

**Indicatoren**

- 15 Geen.

---

<sup>6</sup> Naam van de module

<sup>7</sup> Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

<sup>8</sup> Maximaal na vijf jaar

<sup>9</sup> (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

<sup>10</sup> regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

<sup>11</sup> Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

## Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
Gebruik de 2014 gemodificeerde Gleason score (inclusief de samenstellende componenten) bij de gradering van het prostaatcarcinoom	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen
Vermeldt naast de Gleason score bij voorkeur ook de ISUP-groep	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen
Geef in het pathologieverslag het aantal bipten met een tumor aan en bij voorkeur de hoeveelheid tumor (uitgedrukt in mm lengte of volume percentage) per zijdigheid (links en rechts)	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen
Vermeldt bij tumoren met een Gleason score 3+4=7 of hoger, het percentage Gleason-graad 4 en Gleason-graad 5.	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen
Geef aan of intraductaal carcinoom van de prostaat (IDC-P) wordt aangetroffen	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen
Rapporteer of een invasief cribriform patroon Gleason-graad 4 aanwezig is.	<1 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	NVVP en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen; Pathologen	Geen

<sup>1</sup> Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

5 <sup>2</sup> Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10 <sup>3</sup> Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

### **Evidence-tabellen**

Niet van toepassing.

15

### **Zoekverantwoording**

Niet van toepassing.

20

### **Exclusietabel**

Niet van toepassing.