

Module PSMA PET/ CT

voor de richtlijn Prostaatcarcinoom

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

IN SAMENWERKING MET

Prostaatkankerstichting
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

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

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

Colofon

MODULE PSMA PET/CT VOOR DE RICHTLIJN PROSTAATCARCINOOM
©2019

Nederlandse Vereniging voor Urologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 32 18
nvu@xs4all.nl
www.nvu.nl

Alle rechten voorbehouden.

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.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep.....	4
Verantwoording.....	5
Module PET/CT	11
Bijlagen bij Module PSMA PET/CT	21

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. T.M. de Reijke, uroloog, werkzaam in het 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, Prostaatankerstichting
- 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, NVNG
- 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 het Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc, NVU
- Drs. H. Niekus, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatankerstichting
- Dr. I. van Oort, uroloog, werkzaam bij het RadboudUMC, NVU
- Dr. I. Schoots, radioloog, werkzaam bij het Erasmus MC, NVvR
- C. Tillier, verpleegkundig specialist urologie, V&VN
- Drs. H.A.M. Vanhauten, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen, radiotherapeut-oncoloog, NVRO
- Dr. E. Vegt, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, NVNG

Met ondersteuning van:

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

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

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.

Regiehouder(s) ¹	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijnmodule ²	Frequentie van beoordeling op actualiteit ³	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁴	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁵
NVU	2018	2021 (ENZA DATA)	Jaarlijks	NVU	Geen

Autorisatie

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 Prostaatcancerstichting.

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Patiënten participatie 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.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremeling 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.

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

² Maximaal na vijf jaar

³ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁴ regie voerende vereniging, gedeelde regie voerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁵ 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 ErasmusMC, Rotterdam	Geen	Geen	Geen actie
Incrocci	Radiotherapeut, ErasmusMC, Rotterdam	Geen	Geen	Geen actie
Vanhauten	Radiotherapeut, UMC Groningen.	Geen	2017 spreker diversen nascholing < 10 uur op jaarbasis, vergoeding en onkostenvergoeding	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 patiëntenperspectief

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

Implementatie

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.

Werkwijze

AGREE

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.

Knelpuntenanalyse

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.

Uitgangsvraag en uitkomstmaten

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.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

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 Richtlijnendatabase, zie het tabblad Zoekverantwoording voor verdere details.

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

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 één 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 welke 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*.

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.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

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

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.

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

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.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.
- Schünemann H, Brożek 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. 2013.

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.

Module PET/CT

Uitgangsvraag

Wat is de diagnostische waarde van PET/CT voor het bepalen van het TNM-stadium van patiënten met prostaatcarcinoom bij primaire diagnose en biochemisch recidief, en wat is de impact op het medisch beleid?

Inleiding

PET/CT, in het bijzonder met tracers gericht op het prostaat specifieke membraanantigeen (PSMA), wordt in toenemende mate gebruikt bij patiënten met prostaatcarcinoom. De meeste ervaring bestaat bij patiënten met een biochemisch recidief, maar er worden ook steeds meer studies beschreven over de waarde van PET/CT voor initiële stadiëring. PSMA-PET/CT's kunnen mogelijk al vroeg in het traject worden gebruikt, dus ook bij lage PSA-waarden. Dit in tegenstelling tot andere technieken zoals een CT-scan, choline-PET/CT en botscan, die pas bij relatief hoge PSA-waarden en dus bij verder gevorderde prostaatkanker kunnen worden ingezet. Bij biochemisch recidief kan daardoor in een eerder stadium het substraat gevonden worden, waardoor er naar verwachting nog meer kans is op curatie. Behalve bij biochemisch recidief ziekte lijkt PSMA-PET bij een bepaalde groep patiënten ook zinvol bij de initiële stadiëring van de ziekte, voorafgaand aan operatie of radiotherapie.

Momenteel is er veel praktijkvariatie voor de indicatie van PET/CT en het type tracer dat wordt gebruikt. Tevens is het onduidelijk in hoeverre het gebruik van de PET/CT-scan consequenties heeft voor het behandelbeleid en ontbreekt het vaak aan een gedegen gouden standaard of lange termijn follow-up. In deze module zullen de plaats van PET/CT voor primaire stadiëring en voor stadiëring van biochemisch recidief in patiënten met prostaatcarcinoom aan bod komen. Daarnaast besteden we aandacht aan de impact van PET/CT op het behandelbeleid van patiënten met prostaatcarcinoom.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat is de diagnostische accuratesse van de (PSMA)-PET/CT voor primaire stadiëring (TNM-stadium) van prostaatcarcinoom?
2. Wat is de diagnostische waarde van de (PSMA)-PET/CT bij stadiëring (TNM-stadium) van biochemisch recidief bij patiënten met prostaatcarcinoom?
3. Wat is de impact van (PSMA)-PET/CT op het behandelbeleid van patiënten met prostaatcarcinoom?

P: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met prostaatcarcinoom;

I: PSMA, PET/CT, ^{68}Ga -PSMA, ^{18}F -DCFBC, ^{18}F -FACBC;

C: conventionele stadiëring met MRI-prostaat/klieren of skeletscintigrafie; CT?

(R): pathologie-uitslag na radicale prostatectomie of biopsie, of klinische follow-up van minimaal 1 jaar;

O: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde – area under the receiver-operator curve (AUC-ROC); veranderingen behandelbeleid; overleving; kosten-effectiviteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en AUC voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 18 mei 2018 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 2000 naar studies die de diagnostische waarde van PET/CT beschrijven bij patiënten met prostaatacarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad *Verantwoording*. De literatuurzoekactie leverde 369 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: volwassenen met prostaatacarcinoom, diagnostische waarde van PET/CT en bevestiging met een referentietest (histopathologie of klinische follow-up van ten minste één jaar). Er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar die de diagnostische accuratesse van PET/CT-tracers direct met elkaar vergelijken ten opzichte van een referentietest (conventionele stadiëring, MRI, skeletscintigrafie, CT?). Hierdoor kunnen geen rechtstreekse conclusies worden getrokken met betrekking tot welk type PET/CT-tracer voorkeur heeft voor stadiëring van primair prostaatacarcinoom of stadiëring van biochemisch recidief. Wel zijn studies geselecteerd die de diagnostische accuratesse van individuele PET/CT-tracers vergelijken met een referentietest. Studies waarin op PSMA gerichte PET-tracers (gelabeld met ^{68}Ga of ^{18}F) werden onderzocht, kwamen in aanmerking, evenals fluciclovine (^{18}F -FACBC). Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 41 studies geselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 33 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad *Verantwoording*), en acht studies definitief geselecteerd (Han, 2018; Maurer, 2015; Öbek, 2017; Eiber, 2016; van Leeuwen, 2017; Suzuki, 2016; Schuster, 2014; Nanni, 2016).

Samenvatting literatuur

1.1 PSMA-PET/CT

1.1.1 Diagnostische accuratesse primaire stadiëring

De systematische literatuurzoekactie levert twee studies van redelijke methodologische kwaliteit waarin de diagnostische accuratesse van PSMA-PET/CT wordt onderzocht voor primaire stadiëring van prostaatacarcinoom in hoog risicopatiënten (Maurer, 2015; Öbek, 2017).

Maurer (2015) beschreef een retrospectief onderzoek waarin 130 patiënten worden geïncludeerd die een radicale prostatectomie of lymfeklierdissectie hebben gehad nadat zij zijn onderzocht met PSMA-PET/MR (n=95) of PSMA-PET/CT (n=35). De resultaten voor zowel PSMA-PET/CT als PSMA-PET/MR worden meegenomen in de literatuursamenvatting. De mediane leeftijd van de onderzoekspopulatie was 66.5 jaar (IQR= 61 tot 71; n=130) en de mediane PSA-waarde van de patiënten was 11.55 ng/mL (IQR= 6.85 tot 24.50). Een templategebaseerde analyse van de lymfeklieren werd uitgevoerd en weefsel van elke template werd apart onderzocht door een patholoog die was geblindeerd voor de PSMA-PET/CT of PSMA-PET/MR bevindingen. Pathologische uitslagen werden gecorreleerd aan de PSMA-PET/CT of PSMA-PET/MR bevindingen en een overeenkomstenanalyse werd uitgevoerd. De studie van Öbek (2017) beschrijft eenzelfde type onderzoek naar de accuraatheid van PSMA-PET/CT voor de primaire stadiëring van prostaatacarcinoom. In totaal werden 51 patiënten geïncludeerd die een radicale prostatectomie met lymfeklierdissectie hebben gehad nadat zij waren onderzocht met PSMA-PET/CT. De gemiddelde leeftijd van de patiëntenpopulatie was 64 jaar (SD= 6.0) en de gemiddelde PSA-waarde was 26.5 ng/mL (SD= 21.4). In totaal werden er gemiddeld 20.2 (SD= 8.5) lymfeklieren verwijderd en gemiddelde tijd tussen PSMA-PET/CT onderzoek en chirurgie was 26.8 dagen (SD= 16.7). Voor het pathologisch onderzoek werd een gestandaardiseerde template gebruikt. Pathologisch onderzoek werd uitgevoerd zonder kennis van PSMA-PET/CT bevindingen. Pathologie uitslagen en PSMA-PET/CT bevindingen werden gecorreleerd. In de studie van Öbek (2017) werd het pathologie-onderzoek gebruikt als vergelijking. Beide studies

includeerden alleen patiënten die een radicale prostatectomie of lymfeklierdissectie hebben gehad en niet alle patiënten die een PSMA PET/CT hebben gehad. Daarmee sluit de onderzoekspopulatie niet direct aan bij de gestelde PICO-criteria en moeten de resultaten kritisch worden beschouwd. Door methodologische inconsistentie kunnen de resultaten van de afzonderlijke studies niet worden gepoold.

1.1.2 Stadiëring bij biochemisch recidief: PSMA-PET/CT

De systematische review van Perera (2016) dekt de literatuur tot en met april 2016. Perera (2016) includeerden studies naar de diagnostische accuratesse van ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT voor stadiëring van biochemisch recidief bij patiënten met gevorderd prostaatcarcinoom. De volgende criteria werden geïnccludeerd: RCT's, prospectief en retrospectief cohortonderzoek en primair vergelijkend onderzoek. Studies waarbij een klierbiopsie werd uitgevoerd op basis van het oordeel van de behandelend arts werden niet meegenomen, omdat deze geen volledige informatie geven over fout-negatieven, en daarmee geen accurate benadering van de specificiteit. De diagnostische accuratesse voor ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT werd bepaald met pathologisch onderzoek. Studies in de publicatie van Perera (2016) die een kleine studiepopulatie beschreven (n≤30) of die in een klein percentage van de patiënten PSMA PET/CT bevindingen bevestigen met histologie, werden niet meegenomen in de literatuursamenvatting. De studie van Van Leeuwen (2017) is gepubliceerd na de searchdatum van Perera en toegevoegd aan de literatuursamenvatting. In totaal zijn drie studies opgenomen (Afshar-Oromieh, 2015; Eiber, 2016; van Leeuwen, 2017). Afshar-Oromieh (2015) onderzocht de diagnostische waarde van PSMA-PET/CT voor restadiëring van patiënten met prostaatcarcinoom. In totaal werden 319 patiënten geïnccludeerd, waarbij PSMA-PET/CT in 42 patiënten werd geverifieerd met histologische evaluatie. Diagnostische accuratesse werd bepaald op patiëntniveau en op laesieniveau. Eiber (2016) beschrijft in een retrospectief onderzoek de *detection rate* (detectiepercentage) van PSMA-PET/CT in patiënten met biochemisch recidief na radicale prostatectomie. In totaal werden 248 patiënten geanalyseerd. Patiënten hadden een mediane PSA-waarde van 1.99 ng/mL (range: 0.2 tot 59.4). Van Leeuwen (2017) includeerde 300 patiënten met prostaatcarcinoom die een PSMA-PET/CT hadden ondergaan. In totaal kwamen 70 patiënten in aanmerking voor inclusie na radicale prostatectomie en een biochemisch recidief, waarbij de PSA-waarde varieerde tussen ≥0.05 ng/mL en <1.0 ng/mL. Het detectiepercentage van PSMA-PET/CT werd bepaald. Door methodologische inconsistentie kunnen de resultaten van de afzonderlijke studies niet worden gepoold.

1.1.3 Impact op behandelbeleid

De systematische review van Han et al (2018) dekt de literatuur tot en met januari 2018. Zij includeerden studies die onderzoek doen naar de impact van ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT op het behandelbeleid van patiënten met prostaatcarcinoom. In totaal werden 15 publicaties geïnccludeerd (1163 mannen). Er werd specifiek gekeken naar type verandering: zo kan de behandelmodaliteit veranderen (inter-modaliteit, bijvoorbeeld radiotherapie versus afwachtend beleid) of de karakteristieken van een behandeling wijzigen (intra-modaliteit, bv. intensiteit van de radiotherapie). Omdat de geïnccludeerde studies alleen het effect van ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT op het behandelbeleid beschrijven (geen vergelijkend onderzoek), kunnen er alleen beschrijvende conclusies worden geformuleerd.

1.2 ¹⁸F-FACBC (fluciclovine) PET/CT

1.2.1 Diagnostische accuratesse primaire stadiëring

In totaal is één studie geïnccludeerd die de diagnostische accuratesse beschrijft van ¹⁸F-FACBC PET/CT voor de primaire stadiëring van prostaatcarcinoom en deze in een deel van de patiënten bevestigt met een referentietest (histopathologie) (Suzuki, 2016). De

geïnccludeerde studiepopulatie beslaat 68 mannen met gemiddeld- tot hoog-risico prostaatacarcinoom, verdeeld over twee cohorten. Het eerste cohort (n=35) betrof patiënten die waren gepland voor prostatectomie en bekkenklierdissectie, en voorafgaand hieraan een FACBC-PET/CT ondergingen. De gouden standaard was histopathologie van het klierdissectiepreparaat. Het tweede cohort betrof patiënten met vergrote bekkenklieren (korte as >10 mm) op CT, die gepland waren voor androgeendeprivatietherapie. De gouden standaard was daling van PSA na start van hormoontherapie, gecombineerd met afname van klierdiameter >30% op CT (klieren die afnamen na start hormoontherapie werden beschouwd als positief voor kliermetastasen). Dit tweede cohort werd uitgesloten in analyse voor deze richtlijn, omdat deze patiënten reeds bekend waren met vergrote klieren op CT.

1.2.2 Diagnostische accuratesse stadiëring biochemisch recidief

In totaal zijn twee studies geïnccludeerd die de diagnostische accuratesse beschrijven van ¹⁸F-FACBC PET/CT voor de stadiëring van biochemisch recidief prostaatacarcinoom en deze bevestigen met een referentietest (histopathologie) (Nanni, 2016; Schuster, 2014). De geïnccludeerde studiepopulatie beslaat 193 mannen met biochemisch recidief prostaatacarcinoom na eerdere behandeling met curatieve intentie. De diagnostische accuratesse van ¹⁸F-FACBC PET/CT voor secundaire stadiëring van biochemisch recidief werd alleen op patiëntniveau bepaald. Door methodologische inconsistentie kunnen de resultaten van de afzonderlijke studies niet worden gepoold.

1.2.3 Impact op behandelbeleid

De impact van ¹⁸F-FACBC PET/CT op het behandelbeleid van patiënten met prostaatacarcinoom is niet onderzocht.

2. Resultaten

2.1.1 Primaire stadiëring: PSMA-PET/CT

De studie van Maurer (2015) onderzocht retrospectief de diagnostische prestaties van PSMA PET (⁶⁸Ga) in een cohort patiënten die een radicale prostatectomie of lymfeklierdissectie hebben gehad nadat zij zijn onderzocht met PSMA-PET/CT of PSMA PET/MR. Histologie toonde in 41 van de 130 patiënten metastasen aan. PSMA-PET/CT of PSMA-PET/MR detecteerde 27 van de 41 patiënten met histologisch bevestigde lymfekliermetastasen, dit komt overeen met een sensitiviteit van 66% (95%BI= (76.3 tot 92.0)). Aan de andere kant hadden 89 patiënten volgens het pathologisch onderzoek geen lymfekliermetastasen, terwijl ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT bij één patiënt een positief resultaat gaf. Dit komt overeen met een specificiteit van 99% (95%BI= (93.9 tot 100)). De lymfekliergebaseerde analyse liet voor PSMA PET/CT een sensitiviteit van 74% (95%BI= (62.1 tot 82.5)) zien en een specificiteit van 99% (95%BI= (97.8 tot 99.7)). De studie van Öbek (2017) liet zien dat PSMA-PET/CT 8 van de 15 patiënten met histologisch bewezen lymfekliermetastasen identificeerde, dit komt overeen met een sensitiviteit van 53%. Aan de andere kant hadden 36 patiënten geen histologisch bewezen lymfekliermetastasen terwijl PSMA PET/CT er toch 5 identificeerde als positief, dit komt overeen met een specificiteit van 86%. Een subgroepanalyse in patiënten met meer dan 15 lymfekliermetastasen liet zien dat de diagnostische prestatie van PSMA-PET/CT toenam, met een sensitiviteit van 66% en een specificiteit van 88%. Omdat beide studies alleen patiënten opvolgden die een radicale prostatectomie of lymfeklierdissectie hebben gehad, en de beoordeling van het pathologische preparaat sterk kan verschillen tussen beoordelaars, moeten de resultaten kritisch worden beschouwd.

2.1.2 Stadiëring biochemisch recidief

Afshar-Oromieh (2015) onderzocht de diagnostische accuratesse van PSMA-PET/CT voor re-stadiëring van patiënten met PCa. De volgende diagnostische accuratessematen werden

gevonden op laesieniveau: sensitiviteit 77%, specificiteit 100%, negatieve predictieve waarde 91% en positief predictieve waarde 100%. De sensitiviteit op patiëntniveau was 88%. Herlemann (2016) onderzochten ook diagnostische accuratesse van PSMA-PET/CT en vonden op patiëntniveau een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 67%. Eiber et al. (2016) onderzochten de diagnostische waarde van PSMA-PET/CT in patiënten met biochemisch recidief na radicale prostatectomie en vonden een sensitiviteit van 90%. Het detectiepercentage van PSMA PET/CT was 97% voor PSA-waarden ≥ 2.0 ng/mL, 93% voor PSA-waarden 1.0 tot < 2.0 ng/mL, 73% voor PSA-waarden 0.5 tot < 1.0 ng/mL en 58% voor PSA-waarden van 0.2 tot < 0.5 ng/mL. In de studie van Van Leeuwen (2017) werden ook detectiepercentages van PSMA PET/CT bepaald. Het detectiepercentage van PSMA PET/CT was 57% voor PSA-waarden 0.5 tot 0.99 ng/mL, 36% voor PSA-waarden 0.3 tot 0.49 ng/mL, 58% voor PSA-waarden 0.2 tot 0.29 ng/mL en 8% voor PSA-waarden van 0.1 tot 0.19 ng/mL.

2.1.3 Impact op behandelbeleid op basis van PSMA-PET/CT

2.1.3a Percentage verandering behandelbeleid

Verandering in behandelbeleid op basis van PSMA PET/CT werd in 15 studies onderzocht. In totaal werd het behandelbeleid na PSMA-PET/CT in 1117 patiënten onderzocht. Het percentage patiënten met een veranderd behandelbeleid op basis van PSMA-PET/CT-bevindingen varieerde tussen de studies van 29% tot 77%. Voor de 15 studies gecombineerd was het gepoolde percentage patiënten met een veranderd behandelbeleid 54% (95%BI= (47 tot 60)).

2.1.3b Inter- versus intra-modaliteitsveranderingen

Type verandering van het behandelbeleid is in 14 van de 15 studies onderzocht, waarbij werd geanalyseerd of de bevindingen van PSMA PET/CT effect hadden op de geselecteerde behandeling (inter-modaliteit) of op de karakteristieken binnen een behandeling (intra-modaliteit). Verandering van type behandeling kwam even vaak voor als veranderingen van behandelkarakteristieken, respectievelijk 24% (95%BI= (16 tot 31)) en 28% (95%BI= (20 tot 36)).

2.2 Tracer: ^{18}F -FACBC PET/CT

2.2.1 Diagnostische accuratesse primaire stadiëring

De sensitiviteit van ^{18}F -FACBC voor primaire stadiëring is in één studie onderzocht (Suzuki, 2016). In het prostatectomie-cohort bedraagt de sensitiviteit op patiëntniveau 0%, bij een specificiteit van 97%. Berekend per lymfeklierregio bedraagt de sensitiviteit 0%, bij een specificiteit van 99,6%.

2.2.2 Diagnostische accuratesse stadiëring biochemisch recidief

De sensitiviteit van ^{18}F -FACBC voor stadiëring biochemisch recidief in patiënten met gevorderd prostaatacarcinoom is in twee studies onderzocht (Schuster, 2014, Nanni, 2016). De sensitiviteit voor stadiëring biochemisch recidief met behulp van ^{18}F -FACBC op patiëntniveau varieert tussen de 37% en 90%. De sensitiviteit voor stadiëring biochemisch recidief met behulp van ^{18}F -FACBC op laesieniveau is niet onderzocht.

2.2.3 Impact op behandelbeleid

De impact van ^{18}F -FACBC PET/CT op het behandelbeleid van patiënten met prostaatacarcinoom is niet onderzocht.

Conclusies

Zeer laag GRADE	De sensitiviteit van PSMA-PET/CT voor de primaire stadiëring van prostaatacarcinoom varieert tussen de 53% en 66%, bij een specificiteit tussen de 86% en 99%. <i>Bronnen: (Maurer, 2015; Öbek, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	De accuratesse van PSMA-PET/CT voor stadiëring van biochemisch recidief in patiënten met prostaatacarcinoom verschilt tussen de studies, de sensitiviteit varieert van 77% tot 100% en de specificiteit van 67% tot 100%. <i>Bronnen: (Afshar-Oromieh, 2015; Eiber, 2016; Herlemann, 2017, Van Leeuwen, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	De sensitiviteit van ¹⁸ F-FACBC-PET/CT voor de primaire stadiëring van prostaatacarcinoom is nihil. De sensitiviteit voor stadiëring biochemisch recidief met ¹⁸ F-FACBC varieert van 37% tot 90%. <i>Bronnen: (Nanni, 2016; Schuster, 2014; Suzuki, 2016)</i>
Zeer laag GRADE	De uitslag van PSMA PET/CT beïnvloedt het behandelbeleid bij 29% tot 77% van de patiënten met prostaatacarcinoom. <i>Bronnen: (Han, 2018)</i>

Overwegingen:

PET/CT voor stadiëring bij biochemisch recidief

In de praktijk heeft PSMA-PET/CT de choline-PET/CT vrijwel geheel verdrongen voor de stadiëring van biochemisch recidief prostaatacarcinoom sinds de vorige richtlijnupdate (2014). Daarin werd op basis van enkele artikelen geconcludeerd dat PSMA-PET bij lagere PSA-waardes een duidelijk hoger detectiepercentage (*detection rate*) bereikte dan choline-PET, en dat veel kleinere laesies werden gedetecteerd. De *detection rate* is het percentage patiënten waarin enige verdachte laesie op de scan wordt gevonden als mogelijke verklaring voor het biochemisch recidief; dit kan dus lokaal in het prostaatbed zijn, in lymfeklieren, of op afstand.

In enkele centra wordt fluciclovine (FACBC) PET/CT gebruikt. Inmiddels is het aantal studies en artikelen over PSMA-PET/CT verveelvoudigd, maar er zijn weinig tot geen grote studies met systematische en gedegen histopathologische correlatie of langdurige follow-up. Daarnaast zijn er geen goed gecontroleerde studies die de verschillende PSMA-tracers direct vergelijken met choline of fluciclovine, noch met conventionele stadiëring met botscan, CT of MRI. Wel wordt in veel studies de diagnostische waarde van de verschillende PET-tracers beschreven, maar hierbij worden in verschillende studies zeer verschillende waarden gevonden, die onderling slecht vergelijkbaar zijn door heterogeniteit in populatie, indicatiestelling en gouden standaard. Meestal wordt vooral het detectiepercentage voor verschillende PSA-waarden beschreven, zonder uitgebreide histopathologische correlatie en zonder langdurige follow-up of systematische vergelijking met de standaard beeldvorming.

Het relatief hoge detectiepercentage bij lage PSA-waarden, dat in de eerste studies werd beschreven, is wel in verschillende recentere studies bevestigd: deze beschrijven detectiepercentages van 40 tot 50% bij PSA-waarden van 0.2 tot .5 ng/mL, van 55 tot 75% bij PSA-waarden van 0.5 tot 1.0 ng/mL en van 70 tot 90% bij PSA-waarden van >1.0 ng/mL, met enkele uitschieters omlaag en omhoog (Tabel 1).

Tabel 1 Detectiepercentages voor biochemisch recidief prostaatcarcinoom van PSMA-PET/CT bij verschillende PSA-waarden

Studie	n	Tracer	Type	PSA-waarde (ng/mL)			Eerdere scans negatief		
				0,2-0,5	0,5-1,0	>1,0	Choline	Bot	MRI
Ceci EJMNI 2018	332	Ga-PSMA-11	Prosp.	38%	54%	71%	53%	44%	41%
Caroli EJMNI 2018	314	Ga-PSMA-11	Prosp.	47% (29% bij PSA < 0,5)			>75%	67%	-
Zacho CNM 2018	70	Ga-PSMA-11	Prosp.	26%	70%	>80%			
Farolfi EJMNI 2018	119	Ga-PSMA-11	Retro.	34%	-	-			
Giesel JNM 2018	251	F-PSMA-1007	Retro.	62%	75%	>90%			
Akdemir WJU 2018	121	Ga-PSMA-11	Prosp.	43%			>80%		
Schmuck EJMNI 2017	240	Ga-PSMA I&T	Retro.	56%	59%	>72%			
Berliner EJMNI 2017	83	Ga-PSMA I&T	Retro.	52%	55%	>70%			
Van Leeuwen BJU 2016	70	Ga-PSMA-11	Prosp.	36-58%	57%	-			
Morigi JNM 2015	38	Ga-PSMA-11 vs. F-choline	Prosp.	50% (Choline 13%)	71% (PSA 0,5-2,0; Choline 36%)				
Eiber JNM 2015	248	Ga-PSMA-11	Retro.	58%	73%	>93%			
Afshar-Oromieh EJMNI 2013	37	Ga-PSMA-11 vs. F-choline	Retro.	69% (PSA<2,8; Choline 44%)	100% (PSA>2,8; Choline 91%)				

Enkele studies beschrijven ook een wat hoger detectiepercentage voor PSMA-PET bij een snellere stijging van het PSA (hoge PSA velocity of korte PSA-verdubbelingstijd), maar dit wordt niet door alle studies bevestigd.

In de studies van Morigi (2015) en Afshar-Oromieh (2013), waarin patiënten zowel PSMA-PET als Choline-PET ondergingen, had PSMA-PET een significant hoger detectiepercentage dan Choline-PET. In de recente studies van Ceci (2018) en Caroli (2018) bereikte PSMA-PET een detectiepercentage van respectievelijk 53% en 67% bij patiënten met een negatieve choline-PET. Ceci (2018) keken ook nog naar patiënten met een negatieve botscan of mpMRI, en vonden daar detectiepercentages van respectievelijk 44% en 41%.

Meerdere studies beschrijven dat PSMA-PET gemiddeld kleinere kliermetastasen kan opsporen, vanaf 3 tot 4 mm, en veel hogere *standardized uptake value* (SUV) bereikt in vergelijking met Choline en fluciclovine (FACBC).

Alhoewel een hoge *detection rate* niet per definitie gelijkstaat aan een hoge sensitiviteit, zijn deze maten wel gecorreleerd. Een lage *detection rate* komt in deze setting overeen met een lage sensitiviteit, aangezien een PSA >0.2 ng/mL na radicale prostatectomie per definitie betekent dat ergens sprake is van een recidief. Aangezien een consistent hoge specificiteit (van ruim 80 tot 100%) wordt gerapporteerd voor PSMA-PET, benadert het detectiepercentage de sensitiviteit op patiëntniveau. Daarbij kan op laesieniveau de uitgebreidheid van ziekte wel worden onderschat: bij alleen lokaal recidief op basis van de scan kunnen er toch ook (kleine) klier- of afstandsmetastasen zijn. Anderzijds, wanneer er geen lokaal recidief in het prostaatbed zichtbaar is, maar wel in klieren of elders, weet je vrijwel zeker dat de standaardtherapie (*salvage* radiotherapie op het prostaatbed) niet toereikend en misschien zelfs helemaal zinloos zal zijn. Dit past ook bij de failure rate van meer dan 30% voor blind bestralen van het prostaatbed.

De werkgroep is daarom van mening dat bij verdenking op recidief prostaatcarcinoom na radicale prostatectomie een PSMA PET/CT kan worden ingezet vanaf een PSA >0.2 ng/mL. Fluciclovine positioneert zich waarschijnlijk qua karakteristieken tussen choline en PSMA (⁶⁸Ga), maar er is behoefte aan meer en betere vergelijkende studies. In de beperkte vergelijkingen die er zijn doet fluciclovine het slechter.

Wat nog grotendeels onbekend is, is het effect van de steeds sensitievere beeldvorming op de behandeling, kwaliteit van leven en overleving van de patiënt. Bij biochemisch recidief lijkt PSMA-PET/CT de meest gevoelige beeldvormende techniek, die bij een lage PSA al kan laten zien waar ziekte zich bevindt. Wat dit doet op uitkomsten, zoals overleving, is echter nog niet of nauwelijks onderzocht. PSMA-PET leidt gemiddeld bij ruim 50% van de patiënten tot een beleidsverandering. Echter, of dit daadwerkelijk een verbetering oplevert is niet aangetoond.

PSMA PET/CT voor primaire stadiëring

Voor de rol van PET/CT voor primaire stadiëring van patiënten met een hoog-risico prostaatcarcinoom is nog minder bewijs voorhanden. Gezien de mogelijkheid tot detectie van (klier)metastasen van 3 tot 4 mm zal PSMA-PET sensitiever zijn dan standaard anatomische beeldvorming (CT en MRI), die klieren pas als pathologisch aanmerkt wanneer ze groter zijn dan 8 mm, terwijl de botscan en bot-PET (NaF-PET) überhaupt geen klieren detecteren. Voor botmetastasen is beschreven dat PSMA-PET sensitiever is dan de conventionele botscan (Uslu-Beşli, 2019), door de hogere sensitiviteit voor kleinere laesies, en ook door het detecteren van lytische botmetastasen. Echter door het detecteren van steeds kleinere metastasen treedt *stage migration* op, waarbij patiënten die vroeger als niet-gemetastaseerd zouden worden beschouwd, nu wel als gemetastaseerd worden beschouwd. Wat dit voor consequenties moet hebben voor de behandeling en uitkomsten is nog onbekend, en zal in prospectieve studies uitgezocht moeten worden. De referentiestandaard voor het indelen van patiënten in hoog- resp. laag-volume ziekte is nog steeds CT en botscan, en helaas is het niet mogelijk om een choline-, FACBC- of PSMA-PET/CT een-op-een te vertalen naar een CT en botscan. Derhalve is nog niet duidelijk hoe de verbeterde diagnostiek kan worden gebruikt voor het nemen van beslissingen rondom de behandeling. Voornamelijk is de werkgroep van mening dat PSMA-PET/CT voor primaire stadiëring van prostaatcarcinoom gebruikt kan worden als alternatief voor botscan en CT. Hierbij moet in MDO worden besproken in hoeverre de PSMA-PET uitslag te vertalen is naar een uitslag van botscan / CT in het kader van beslissingen over eventuele adjuvante en/of systemische therapieën.

Patiëntenvoorkeuren

Vanuit het patiëntperspectief bestaan er geen voorkeuren voor de keuze van tracer.

Kosten

De kosten van de tracers verschillen per centrum maar de kosten per onderzoek zijn vergelijkbaar. Het is niet te verwachten dat deze aanbevelingen tot kostenverschuivingen in de zorg zullen leiden.

Haalbaarheid implementatie

Er zijn geen barrières te verwachten wat betreft de haalbaarheid van de aanbevelingen. Een galliumgenerator is niet in elk centrum beschikbaar, maar de fluorgelabelde PSMA-tracers zijn in heel Nederland verkrijgbaar. De meeste centra hebben al ervaring met het gebruik van PSMA-tracers. Voor centra die willen beginnen met PSMA-PET is een aandachtspunt dat de nucleair geneeskundigen voldoende ervaring moeten opbouwen met PSMA-PET/CT.

Aanbevelingen

Maak bij primaire stadiëring gebruik van PSMA-PET/CT indien beeldvorming voor detectie van metastasen geïndiceerd is.

Maak gebruik van PSMA-PET/CT indien beeldvorming voor detectie van biochemisch recidief na prostatectomie (PSA-waarden >0,2 ng/mL) of na radiotherapie geïndiceerd is.

Literatuur

- Afshar-Oromieh A et al. Comparison of PET imaging with a 68 Ga-labelled PSMA ligand and 18 F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer J Magn Reson Imaging 2014. 41(5); 11-20 PMID: 20432351.
- Neslihan Akdemir E et al. Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC PET/CT imaging in patients with recurrent prostate cancer Clin Radiol 2004. 59(1); 111 PMID: 14697386.
- Caroli P et al. Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients J. Urol. 2001. 166(3); 882-6 PMID: 11490238.
- Ceci F et al. Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? Psychooncology 2014. 23(5); 524-30 PMID: 24829952.
- Ceci F et al. Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy J. Urol. 2001. 166(3); 882-6 PMID: 11490238.
- Eiber M et al. Evaluation of Hybrid 68 Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy Cancer Prev Res (Phila) 2015. 56(8); 668-674 PMID: 25968598.
- Einspieler I et al. Detection Efficacy of Hybrid 68 Ga-PSMA Ligand PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence After Primary Radiation Therapy Defined by Phoenix Criteria Nutr Cancer 2017. 58(7); 1081-1087 PMID: 20924975.
- Berliner C et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [68 Ga]PSMA I&T and comparison with published data of [68 Ga]PSMA HBED-CC Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2014. 41(1); 68-78 PMID: 24104592.
- Giesel FL et al. Detection efficacy of [18 F]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy Disclosure: Patent application for PSMA-617 for KK and UH. Patent application for PSMA-1007 for Eur J Radiol 2018. 192114622128(4); 700-8 PMID: 21330082.

- Morigi JJ et al. Prospective Comparison of 18 F-Fluoromethylcholine Versus 68 Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy *Int. J. Antimicrob. Agents* 1998. 10(4); 263-70 PMID: 9916899.
- Schmuck S et al. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of [68 Ga]PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer *J. Urol.* 2000. 163(3); 806-12 PMID: 10687982.
- Schwenck J et al. Comparison of 68 Ga-labelled PSMA-11 and 11 C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT *J Magn Reson Imaging* 2010. 31(5); 1151-6 PMID: 20432351.
- Uslu-Beşli L, Sağır S, Akgün E, Asa S, Şahin OE, Demirdağ Ç, Güner E, Khosroshahi BR, Karayel E, Pehlivanoğlu H, Aygün A, Uslu İ, Talat Z, Sönmezoğlu K. Comparison of Ga-68 PSMA positron emission tomography/computerized tomography with Tc-99m MDP bone scan in prostate cancer patients. *Turk J Med Sci.* 2019 Feb 11;49(1):301-310. doi: 10.3906/sag-1807-4. PubMed PMID: 30761859.
- Wondergem JNM 17 - DCFPyL PET-CT in the Detection of Prostate Cancer at 60 and 120 Minutes.pdf PMID: not found.
- Zacho HD et al. Ga-PSMA PET/CT in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer A Prospective, 2-Center Study *Cancer Res.* 2005. 65(24); 11779-84 PMID: 16357191.

Bijlagen bij Module PSMA PET/CT

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
PSMA-PET/CT	NVU	2019	2024	Modulair onderhoud	NVU	Nieuwe wetenschappelijke evidentie, veranderingen in de praktijk.

Kennislacunes

1. De accuratesse van PSMA-PET/CT is niet een-op-een vergeleken met andere modaliteiten zoals CT of fluciclovine-PET/CT. Hierdoor, en door de grote *range* van gerapporteerde sensitiviteiten en specificiteiten en slechte gouden standaarden / referenties, is niet met zekerheid te zeggen welke modaliteit het beste presteert.
2. Het is onbekend hoe het behandelbeleid moet worden aangepast op de uitslag van de PSMA-PET/CT, omdat hier geen studies naar zijn gedaan; de meeste studies gebruikten botscan en CT voor de bepaling van de ziektelast. Ook is onvoldoende bekend wat de mate van ziektelast op PSMA-PET/CT betekent voor de overleving.
3. De impact van PSMA-PET/CT-geleide behandeling op ziekte-uitkomsten is niet bekend. Het is dus onbekend of de veronderstelde betere stadiëring met PSMA-PET/CT ook leidt tot een betere (progressievrije) overleving of kwaliteit van leven.

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regiovoerende vereniging, gedeelde regiovoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ 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 ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Maak bij primaire stadiëring gebruik van PSMA-PET/CT indien beeldvorming voor detectie van metastasen geïndiceerd is.	1 tot 3 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Tijdsgebrek multidisciplinaire teams	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	verenigingen die de richtlijn autoriseren; Urologen, Radiotherapeuten, opleiders in ziekenhuizen	Geen
Maak gebruik van PSMA-PET/CT indien beeldvorming voor detectie van biochemisch recidief na prostatectomie (PSA-waarden >0,2 ng/mL) of na radiotherapie geïndiceerd is.	1 tot 3 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Tijdsgebrek multidisciplinaire teams	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen	verenigingen die de richtlijn autoriseren; Urologen, Radiotherapeuten, opleiders in ziekenhuizen	Geen

¹ 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.

² 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.

³ 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.

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Maurer, 2015	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Öbek, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear</p>

				<p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Afshar-Oromieh, 2015;	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Eiber, 2016;	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u></p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear</p>

Herlemann, 2017,

<p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p>Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p>	<p>CONCLUSION:</p>	<p>CONCLUSION:</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p>	

Van Leeuwen, 2017	<p>RISK: UNCLEAR</p> <p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p>Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p> <p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear</p>	<p>Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p> <p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p>RISK: LOW</p> <p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
Nanni, 2016;	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p> <p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u></p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p> <p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p> <p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p> <p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear</p>

Unclear			<u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	
Schuster, 2014; <u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	

Suzuki, 2016	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	

Judgments on risk of bias are dependent on the research question: some items are more likely to introduce bias than others, and may be given more weight in the final conclusion on the overall risk of bias per domain:

Patient selection:

- Consecutive or random sample has a low risk to introduce bias.
- A case control design is very likely to overestimate accuracy and thus introduce bias.
- Inappropriate exclusion is likely to introduce bias.

Index test:

- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.
- Selecting the test threshold to optimise sensitivity and/or specificity may lead to overoptimistic estimates of test performance and introduce bias.

Reference standard:

- When the reference standard is not 100% sensitive and 100% specific, disagreements between the index test and reference standard may be incorrect, which increases the risk of bias.
- This item is similar to “blinding” in intervention studies. The potential for bias is related to the subjectivity of index test interpretation and the order of testing.

Flow and timing:

- If there is a delay or if treatment is started between index test and reference standard, misclassification may occur due to recovery or deterioration of the condition, which increases the risk of bias.
- If the results of the index test influence the decision on whether to perform the reference standard or which reference standard is used, estimated diagnostic accuracy may be biased.
- All patients who were recruited into the study should be included in the analysis, if not, the risk of bias is increased.

Judgement on applicability:

Patient selection: there may be concerns regarding applicability if patients included in the study differ from those targeted by the review question, in terms of severity of the target condition, demographic features, presence of differential diagnosis or co-morbidity, setting of the study and previous testing protocols.

Index test: if index tests methods differ from those specified in the review question there may be concerns regarding applicability.

Reference standard: the reference standard may be free of bias but the target condition that it defines may differ from the target condition specified in the review question.

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Maurer, 2015	Type of study ¹ : retrospective analysis Setting and country: Germany Funding and conflicts of interest: Not reported.	Inclusion criteria: From December 2012 to November 2014 all consecutive patients with intermediate to high risk PCa according to D'Amico et al ¹⁴ without concomitant cancer who underwent 68Ga-PSMA-PET and	Describe index test: 68Ga-HBED-PSMA Cut-off point(s): Youden index (sensitivity, specificity) was used to determine the best cutoff Comparator test ² : None Cut-off point(s): None	Describe reference test ³ : Histopathology Cut-off point(s): Not applicable	Time between the index test en reference test: 4 weeks For how many participants were no complete outcome data available? None.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available) ⁴ : <u>Patient level:</u> Sensitivity: 74% Specificity: 100% PPV: 95% NPV: 94%	<i>Authors' conclusions: In patients with intermediate to high risk prostate cancer preoperative lymph node staging with 68Ga-PSMA-PET proved to be superior to standard routine imaging. Thus it has the potential to replace current standard imaging for this indication if confirmed by prospective studies</i>

¹ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

² Comparator test is vergelijkbaar met de C uit de PICO van een interventievraag. Er kunnen ook meerdere tests worden vergeleken. Voeg die toe als comparator test 2 etc. Let op: de comparator test kan nooit de referentiestandaard zijn.

³ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

		<p>subsequent RPX at our institution were included in analysis.</p> <p>N= 130</p> <p>Prevalence: 41%</p> <p>Mean age ± SD: 66.5 (61.0 - 72.0)</p>			<p>Reasons for incomplete outcome data described? Not applicable.</p>	<p><u>Leasie level:</u> Sensitivity: 58% Specificity: 100% PPV: 84% NPV: 82%</p>	
Öbek, 2017	<p>Type of study: retrospective analysis</p> <p>Setting and country: Germany</p> <p>Funding and conflicts of interest: Research grant from the Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University</p>	<p>Inclusion criteria: Patients with high-risk and very high-risk nonmetastatic prostate cancer scheduled to undergo radical prostatectomy and extended LN dissection were included</p> <p>Exclusion criteria: Exclusion criteria included receiving or having received hormone treatment prior to surgery, history of pelvic radiation, diagnosis of cancer elsewhere within</p>	<p>Describe index test: 68Ga-PSMA</p> <p>Cut-off point(s): Not reported</p> <p>Comparator test: None.</p> <p>Cut-off point(s): Not applicable</p>	<p>Describe reference test: Histopathology</p> <p>Cut-off point(s): Not applicable</p>	<p>Time between the index test en reference test: 12 weeks</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? None.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Not applicable.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Patient level:</u> Sensitivity: 53% Specificity: 86% PPV: 62% NPV: 81%</p>	<p><i>Authors' conclusions: PSMA PET/CT is superior to morphological imaging for the detection of metastatic LNs in patients with primary prostate cancer. Surgical dissection remains the gold standard for precise lymphatic staging.</i></p>

		<p>the last 5 years (except for successfully treated squamous or basal cell carcinoma of the skin) or fewer than ten LNs in the final pathological analysis. N= 51</p> <p>Prevalence:</p> <p>Mean age ± SD:</p> <p>Sex: % M / % F</p> <p>Other important characteristics:</p>					
Afshar-Oromieh, 2015;	<p>Type of study: retrospective analysis</p> <p>Setting and country: Germany.</p> <p>Funding and conflicts of interest: Not reported</p>	<p>Inclusion criteria: ethics committee of the Heidelberg University (permit S-321/2012). All patients underwent regular whole-body PET scans (from the head to the upper parts of the legs) at 1 h after injection. Thirty of the scans at 3 h after injection covered the whole</p>	<p>Describe index test: 68Ga-PSMA-11</p> <p>Cut-off point(s): Not reported</p> <p>Comparator test: None</p> <p>Cut-off point(s): Not applicable</p>	<p>Describe reference test: Histopathology</p> <p>Cut-off point(s): Not applicable</p>	<p>Time between the index test en reference test: Not reported</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Unclear</p> <p>Reasons for incomplete</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Patient level:</u> Sensitivity: 77% Specificity: 100%</p>	<p><i>Authors' conclusions: 68Ga-PSMA-11 PET/CT at 3 h after injection showed most lesions characteristic for PCa with a higher uptake and contrast. In addition, the radioactivity signal within the urinary bladder was lower at 3 h after injection, especially when furosemide was applied. Consequently, scans at 3 h after injection detected more tumor lesions than at 1 h after injection.</i></p>

		<p>body, 17 of them the abdomen and pelvis, and 65 of them the pelvis only.</p> <p>N=112</p> <p>Prevalence: Not reported</p> <p>Mean age ± SD: 69.8 (7.8)</p>			<p>outcome data described? Not reported.</p>		
Eiber, 2016;	<p>Type of study: Retrospective analysis</p> <p>Setting and country: Germany</p> <p>Funding and conflicts of interest: Not reported</p>	<p>Inclusion criteria: Three hundred ninety-three consecutive patients who underwent 68Ga-PSMA ligand PET/CT imaging for recurrent PC were extracted from the institutions' database (November 2012 to April 2014). Only patients who had undergone RP, whose PSA level was ≤ 0.2 ng/mL</p>	<p>Describe index test: 68Ga-PSMA</p> <p>Cut-off point(s): Not reported.</p> <p>Comparator test: None</p> <p>Cut-off point(s): Not applicable</p>	<p>Describe reference test: Histopathology</p> <p>Cut-off point(s): Not applicable</p>	<p>Time between the index test en reference test: 4 months</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? None</p> <p>Reasons for incomplete outcome data describe Not reported.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Patient level:</u> Sensitivity: 64% Specificity: 94%</p>	<p><i>Authors' conclusions: Hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT shows substantially higher detection rates than reported for other imaging modalities. Most importantly, it reveals a high number of positive findings in the clinically important range of low PSA values (0.5 ng/mL), which in many cases can substantially influence the further clinical management.</i></p>

		and had not received chemotherapy, were included N=248 Prevalence: 97.2% Mean age (range): 70 (46 – 85)					
Herlemann, 2017,	Type of study: Retrospective analysis Setting and country: Funding and conflicts of interest:	Inclusion criteria: Patients with high-risk and very high-risk nonmetastatic prostate cancer scheduled to undergo radical prostatectomy and extended LN dissection were included N= 235 Mean age (range): 71 (63-84) Other important characteristics:	Describe index test: 68Ga-PSMA Cut-off point(s): Not reported. Comparator test: None Cut-off point(s): Not applicable	Describe reference test: Histopathology Cut-off point(s): Not applicable	Time between the index test en reference test: 6 weeks For how many participants were no complete outcome data available? None Reasons for incomplete outcome data describe Not reported.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Patient level:</u> Sensitivity: 63% Specificity: 83% PPV: 86% NPV: 56%	<i>Authors' conclusions:</i>
Van Leeuwen, 2017	Type of study: Prospective cohort Setting and country:	Inclusion criteria: Men who had undergone RP and were diagnosed with	Describe index test: 68Ga-PSMA Cut-off point(s): Not reported.	Describe reference test: Histopathology Cut-off point(s):	Time between the index test en reference test: 32 months	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	<i>Authors' conclusions:</i> <i>68Ga-PSMA appears to be useful for re-staging of PCa in patients with rising PSA levels who are being considered for</i>

	<p>Australia</p> <p>Funding and conflicts of interest: Not reported</p>	<p>BCR (PSA ≥ 0.05 and < 1.0 ng/mL) and were being considered for salvage RT were selected for the present study. No patients had evidence of local/regional recurrence or metastatic disease on conventional clinical evaluation.</p> <p>Exclusion criteria: medicine physicians for the purpose of this study. Patients previously treated with RT or patients on any systemic treatment were excluded.</p> <p>N=70</p> <p>Prevalence: 27%</p> <p>Mean age (range): 62 (57–67)</p>	<p>Comparator test: None</p> <p>Cut-off point(s): Not applicable</p>	Not applicable	<p>For how many participants were no complete outcome data available? None</p> <p>Reasons for incomplete outcome data describe Not reported</p>	<p><u>Patient level:</u> Sensitivity: 58% Specificity: 100% PPV: 94% NPV: 98%</p> <p><u>Lesie level:</u> Sensitivity: 74% Specificity: 99% PPV: 94% NPV: 98%</p>	<p><i>salvage RT even at PSA levels < 0.5 ng/mL. These results underline the need for further prospective trials to evaluate the changes in RT volume or management attributable to ^{68}Ga-PSMA findings.</i></p>
Nanni, 2016;	Type of study: Prospective cohort	Inclusion criteria: PCa treated	Describe index test: ^{18}F -FACBC	Describe reference test: Histopathology	Time between the index test	Outcome measures and effect size	<i>Authors' conclusions:</i>

	Setting and country: Italy Funding and conflicts of interest: Not reported	with radical prostatectomy at least 3 months before enrolment, (2) recurrent PCa suspected on the basis of an absolute PSA level of 0.2 mg/mL or greater after prostatectomy, (3) conventional imaging performed, (4) age ≥ 18 years, and (5) ^{11}C -choline PET/CT performed within 1 week of ^{18}F -FACBC PET/CT Exclusion criteria: N=89 Prevalence: 26% Mean age (range): 69 (55-83)	Cut-off point(s): Not reported. Comparator test: None Cut-off point(s): Not applicable	Cut-off point(s): Not applicable	en reference test: 12 months For how many participants were no complete outcome data available? None Reasons for incomplete outcome data describe Not reported	(include 95%CI and p-value if available): <u>Patient level:</u> Sensitivity: 37% Specificity: 67% PPV: 97% NPV: 4%	<i>18F-FACBC can be considered an alternative tracer superior to 11C-choline in the setting of patients with biochemical relapse after radical prostatectomy</i>
Schuster, 2014;	Type of study: Prospective cohort Setting and country: US	Inclusion criteria: Patients were enrolled according to certain inclusion criteria, including 1) an original diagnosis of localized (stage T1c, T2 or T3)	Describe index test: Anti-3-[^{18}F]FACBC Cut-off point(s): A logistic regression model was constructed to determine the probability of positive scan interpretations at various PSA cutoffs	Describe reference test: Histopathology Cut-off point(s): Not applicable	Time between the index test en reference test: 1 month For how many participants were no complete	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Patient level:</u>	<i>Authors' conclusions:</i> <i>Better diagnostic performance was noted for anti-3-[^{18}F]FACBC positron emission tomography-computerized tomography than for ^{111}In-capromab pentetide single photon emission</i>

	<p>Funding and conflicts of interest: Not reported</p>	<p>prostate carcinoma with subsequent definitive therapy, 2) suspicion of recurrent prostate carcinoma, as defined by the previous ASTRO (American Society for Radiation Oncology) criteria of 3 consecutive PSA increases and/or the more recent ASTRO/Phoenix criteria of nadir PSA greater than 2.0 ng/ml after radiotherapy or cryotherapy and/or greater than 0.2 ng/ml after prostatectomy and 3) bone scan negative for metastatic disease</p> <p>N= 93</p> <p>Prevalence: 75%</p> <p>Mean age ± SD:</p>	<p>Comparator test: None. Cut-off point(s): Not applicable</p>		<p>outcome data available? N (%) None.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Not reported.</p>	<p>Sensitivity: 90% Specificity: 40% PPV: 75% NPV: 67%</p>	<p><i>computerized tomography-computerized tomography for prostate carcinoma recurrence. The former method detected significantly more prostatic and extraprostatic disease.</i></p>
--	--	---	--	--	--	--	--

		68.0 (7.6)					
Suzuki, 2016	Type of study: Prospective cohort Setting and country: Japan Funding and conflicts of interest: Not reported	Inclusion criteria: The subjects of this trial were untreated patients with prostate cancer confirmed with histopathology after needle biopsy and scheduled for radical prostatectomy (radical prostatectomy cohort) or hormone therapy (hormone therapy cohort) at the age of 20 years or older when consent was obtained Exclusion criteria: N= 55 Prevalence: 91% Mean age ± SD: Other important characteristics:	Describe index test: NMK36 (trans-1-amino-3-[18F]fluorocyclobutanecarboxylic acid) Cut-off point(s): Not reported. Comparator test: None Cut-off point(s): Not applicable	Describe reference test: Histopathology Cut-off point(s): Not applicable	Time between the index test en reference test: 21 days For how many participants were no complete outcome data available? N (%) None. Reasons for incomplete outcome data described? Not reported.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Patient level:</u> Sensitivity: 65% Specificity: 97% <u>Lesie level:</u> Sensitivity: 93% Specificity: 90%	<i>Authors' conclusions:</i> <i>This study showed the comparable diagnostic performance of NMK36-positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging. Some lesions of lymph node and bone were positive solely by NMK36-positron emission tomography/computed tomography, which needs to be confirmed with reference standard in future study to evaluate the usefulness of NMK36-positron emission tomography/computed tomography in staging prostate cancer.</i>

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Beauregard, 2010	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Beheshti, 2008	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Beheshti, 2010	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Budiharto, 2011	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Contractor, 2011	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Hacker, 2006	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Heck, 2014	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Husarik, 2008	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Picchio, 2012	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Pinaguy, 2015	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Poulsen, 2012	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Poulsen, 2014	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Schiavina, 2008	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Vag, 2014	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Bertagna, 2011	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Kitajima, 2014	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Reske, 2008	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Richter, 2010	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Scattoni, 2007	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Tilki, 2013	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Van den Bergh, 2012	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-choline
Budäus, 2016	Voldoet niet aan inclusiecriteria: te kleien studie sample (<n=20)
Rahbar, 2015	Voldoet niet aan inclusiecriteria: te kleien studie sample (<n=20)
Rowe, 2016	Voldoet niet aan inclusiecriteria: te kleien studie sample (<n=20)
Pfister, 2016	Voldoet niet aan inclusiecriteria: te kleien studie sample (<n=20)
Sahlmann, 2016	Voldoet niet aan inclusiecriteria: te kleien studie sample (<n=20)
Hijazi, 2015	Voldoet niet aan inclusiecriteria: te kleien studie sample (<n=20)
Beheshti, 2008	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-NaF
Even-Sapir, 2006	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-NaF
Langsteger, 2011	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-NaF
Poulsen, 2014	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-NaF
Jadvar, 2012	Komt niet overeen met PICO-criteria: ¹⁸ F-NaF

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – mei 2018	<p>1 exp *Prostatic Neoplasms/ or (prostat* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinoma)).ti. or (PCa or mPCa or mHSPC).ti. (111637)</p> <p>2 exp *Prostate-Specific Antigen/ or psma.ti,ab. or prostate specific membrane antigen.ti,ab. or facbc.ti,ab. or axumin.ti,ab. or fluciclovine.ti,ab. (12525)</p> <p>3 exp Tomography, X-Ray Computed/ or exp Positron-Emission Tomography/ or Tomogra*.ti,ab. or pet.ti,ab. or ct.ti,ab. or cat.ti,ab. or pet-ct.ti,ab. or scan.ti,ab. (872264)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (1008)</p> <p>5 limit 4 to (english language and yr="2010 -Current") (737)</p> <p><u>Gebruikte filters:</u></p> <p>Systematic Reviews: (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (356637)</p> <p>Randomized Controlled Trials: (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1760444)</p> <p>Observationele designs: Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2981101)</p> <p>= 309</p>	369
Embase (Elsevier)	<p>((('prostate cancer'/exp/mj OR ((prostat* NEAR/2 (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*)):ti) OR pca:ti OR mpca:ti OR mhspc:ti)</p> <p>AND</p> <p>('prostate specific membrane antigen'/exp OR psma:ti,ab OR 'prostate specific membrane antigen':ti,ab OR facbc:ti,ab OR axumin:ti,ab OR fluciclovine:ti,ab) AND ('computer assisted tomography'/exp OR 'positron emission tomography'/exp OR tomogra*:ti,ab OR pet:ti,ab OR ct:ti,ab OR cat:ti,ab OR 'pet-ct':ti,ab OR scan:ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>[english]/lim AND [2010-2018]/py NOT 'conference abstract':it)</p> <p>= 693</p> <p><u>Gebruikte filters:</u></p> <p>Systematic Reviews: ((('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR</p>	

	<p>'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))</p> <p>Randomized Controlled Trials: (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it))</p> <p>Observationele designs: (('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti))</p> <p>= 205</p>	
--	--	--