

Module Hypofractionering

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 HYPOFRACTIONERING VOOR DE RICHTLIJN PROSTAATCARCINOOM
©2018

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 5 Hypofractionering.....	11
Bijlagen bij Module 5	24

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, Prostaatkankerstichting
- 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
- 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, Prostaatkankerstichting
- 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, NVvN

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 Prostaatkankerstichting.

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 belangenverstrengeling 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
Module Hypofractionering voor de richtlijn Prostaatscarcinoom
Autorisatiefase april 2019

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	• 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	• 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	• 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	• 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

Module Hypofractionering voor de richtlijn Prostaatacarcinoom

Autorisatiefase april 2019

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://richtlijnendatabase.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 5 Hypofractionering

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van hypofractionering in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Inleiding

Voorheen werd er bij prostaatcarcinoom meestal zeven tot acht weken bestraald. Tegenwoordig wordt een hogere dosis straling per fractie gegeven, waardoor er minder bestralingsbehandelingen nodig zijn, dit is hypofractionering. De hele bestralingsbehandeling is daardoor korter met dezelfde hoeveelheid straling. De meeste radiotherapieafdelingen in Nederland zijn overgestapt op hypofractionering, maar er zijn nog verschillen. Er zijn recente, gerandomiseerde fase III studies voorhanden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat zijn de (on)gunstige effecten van hypofractionering ten opzichte van het conventionele radiotherapieschema bij patiënten met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Zoekvraag

Wat zijn de (on)gunstige effecten van hypofractionering ten opzichte van het standaard radiotherapieschema bij patiënten met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Patiënten: volwassen patiënten (≥18 jaar) met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom;

Interventie: hypofractionering;

Comparison: conventionele radiotherapie (standaard schema);

Outcome: biochemisch recidief, biochemisch of klinisch recidief, totale mortaliteit, prostaatcarcinoom specifieke mortaliteit, acute gastro-intestinale toxiciteit, late gastro-intestinale toxiciteit, acute urogenitale toxiciteit, late urogenitale toxiciteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte totale overleving een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; tumor recidief, progressievrije overleving, bijwerkingen (erectiele disfunctie), complicaties en kwaliteit van leven voor de besluitvorming zijn daarnaast belangrijke secundaire 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 systematische reviews (SR's) en RCT's die de waarde van hypofractionering vergelijken met conventionele radiotherapie in de behandeling van mannen met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad "Verantwoording". De literatuurzoekactie leverde 466 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: volwassenen met niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom, behandeld met hypofractionering versus conventionele radiotherapie, vergelijkend onderzoek en daarbij een door de werkgroep geselecteerde uitkomstmaat. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 42 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 41 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad verantwoording), en één studie definitief geselecteerd. De literatuuranalyse is gebaseerd op één recente SR (Datta, 2017). De SR

Module Hypofractionering voor de richtlijn Prostaatcarcinoom

Autorisatiefase april 2019

includeert 19 publicaties en beschrijft een meta-analyse met daarin een directe vergelijking tussen de effectiviteit van hypofractionering versus conventionele radiotherapie bij volwassen patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom (Datta, 2017). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

De systematische zoekactie leverde één recente SR op die de literatuur dekt tot april 2017 (Datta, 2017). De SR includeert alléén prospectieve fase III RCT's met een minimale follow-up periode van ≥ 5 jaar, die een behandeling beschrijven met uitsluitend externe radiotherapie (bestraling) en Engelstalige artikelen. Wanneer meerdere publicaties dezelfde studie beschrijven, werden updates meegenomen in de systematisch meta-analyse. Studies die niet zijn gerandomiseerd, een retrospectief onderzoeksdesign hebben, een vorm van radiotherapeutische dosisescalatie onderzoeken, die protonen of brachytherapie als onderdeel van de behandeling beschrijven, rapporten beschrijven van shortlist RCT's en een kortere follow-up tijd hebben dan 5 jaar werden niet meegenomen in de analyse. In totaal werden 19 publicaties geselecteerd waarin negen verschillende studiepopulaties worden beschreven. Alle RCT's vergelijken hypofractionering met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom. De SR is van goede kwaliteit (zie kwaliteitsbeoordeling onder het tabblad verantwoording).

Om de (on)gunstige effecten van hypofractionering te onderzoeken, includeerde de SR van Datta (2017) fase 3 klinische trials waarin patiënten in de interventiegroep werden behandeld met hypofractionering en patiënten in de controle groep met conventionele radiotherapie.

De SR van Datta (2017) selecteerde biochemisch recidief, klinisch recidief, prostaatcarcinoom specifieke mortaliteit, gastro-intestinale acute toxiciteit (gradering ≥ 2), urogenitale acute toxiciteit (gradering ≥ 2), gastro-intestinale late toxiciteit (gradering ≥ 2), urogenitale late toxiciteit (gradering ≥ 2). Aangezien de geselecteerde uitkomsten van de studies over meerdere publicaties zijn gerapporteerd zullen de acroniemen van de studies worden gebruikt in de verdere uitwerking van de literatuur. De volgende RCT's zijn geïnccludeerd: Prostate Fractionated Irradiation Trial (PROFIT; n=1206) (Catton, 2017), Regina Elena National Cancer Institute trial (IRE; n=168) (Arcangeli, 2010; Arcangeli, 2011; Arcangeli, 2017), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 0415 study; n=1092) (Lee, 2016), Conventional or Hypofractionated High-dose Intensity Modulated Radiotherapy in Prostate Cancer (CHHiP; n=3216) (Dearnaley, 2016), Hypofractionated Irradiation for Prostate Cancer (HYPRO; n=804) (Aluwini, 2015; Aluwini, 2016; Incrocci, 2016), Fox Chase Cancer Center (FCCC; n=303) (Pollack, 2006; Pollack, 2013; Shaikh, 2017), Royal Adelaide Hospital (RAH; n=217) (Yeoh, 2003; Yeoh, 2006; Yeoh, 2011), MD Anderson Cancer Center (MDACC; n=204) (Kuban, 2010; Hoffman, 2014) en LUKKA (n=936) (Lukka, 2005; Mirabell, 2012).

Tabel 1 Overzicht RCT's met bijbehorende publicaties

Study	Publicaties
PROFIT	Catton, 2017
IRE	Arcangeli, 2010; Arcangeli, 2011; Arcangeli, 2017
RTOG	Lee, 2016
CHHiP	Dearnaley, 2016
HYPRO	Aluwini, 2015; Aluwini, 2016; Incrocci, 2016
FCCC	Pollack, 2006; Pollack, 2013; Shaikh, 2017
RAH	Yeoh, 2003; Yeoh, 2006; Yeoh, 2011

Module Hypofractionering voor de richtlijn Prostaatcarcinoom
Autorisatiefase april 2019

MDACC	Kuban, 2010; Hoffman, 2014
LUKKA	Lukka, 2005; Mirabell, 2012

De geïnccludeerde RCT's zijn van goede kwaliteit en hebben een overwegend laag risico op bias (assessment middels Cochrane Collaboration tool). De belangrijkste studie karakteristieken van de geïnccludeerde RCT's zijn opgenomen in de evidencetabel (zie tabblad "*Verantwoording*"). In totaal werden negen RCT's opgenomen in de systematische literatuur analyse. Aangezien de CHHiP studie twee verschillende hypofractioneringsschema's (HRT60, 60 Gy/20 fracties; HRT57, 57 Gy/ 19 fracties) vergelijkt met conventionele radiotherapie (74 Gy/37 fracties) (Dearnaley, 2016), zijn deze twee vergelijkingen afzonderlijk meegenomen in de meta-analyse. Dit leidt tot 10 gerandomiseerde vergelijkingen, die de effecten van hypofractionering onderzoeken ten opzichte van conventionele radiotherapie (Datta, 2017). Tabel 2 geeft een weergave van de geïnccludeerde studies met bijbehorende radiotherapie schema's.

In totaal werden 8146 patiënten geïnccludeerd in deze 9 RCT's (CRT: n= 3520; HRT: n= 4626). In drie RCT's werden de patiënten behandeld met een 3-dimensionale conformatie radiotherapie (3D-CRT) (IRE; RAH; Lukka, 2005). Intensiteit gemoduleerde radiotherapie (IMRT) werd uitsluitend toegepast in drie RCT's (CHHiP; FCCC; MDACC). In de overige RCT's werd de behandeling uitgevoerd met behulp van zowel 3D conventionele radiotherapie en IMRT, waarbij de meeste patiënten werden behandeld met IMRT (PROFIT; RTOG; HYPRO). Geen significante baseline verschillen werden gevonden tussen patiënten die werden behandeld met hypofractionering of met conventionele radiotherapie (zie evidencetabel onder het tabblad "*Verantwoording*"). In totaal includeerden vijf studies een gevarieerde patiëntgroep, met zowel laag-, matig- als hoog-risico patiënten. (CHHiP; FCCC; Lukka, 2005; MDACC; RAH). Er zijn ook studies die alleen laag-risico patiënten (RTOG), matig-risico patiënten (PROFIT) of zowel matig als hoog-risico patiënten (HYPRO) includeerden.

De volgende primaire eindpunten werden meegenomen in de meta-analyse: biochemisch recidief, klinisch recidief, totale mortaliteit, prostaatcarcinoom specifieke mortaliteit, acute en late gastro-intestinale (gradering ≥ 2) en acute en late urogenitale toxiciteit (gradering ≥ 2). Definities met betrekking tot vroege of late toxiciteit worden niet expliciet geformuleerd en kunnen heterogeen zijn in de afzonderlijke studies.

Tabel 2 Samenvatting van RCT's naar effecten van hypofractionering versus conventionele radiotherapie.

Study	ARM	Total (n)	T stage	GS	PSA (ng/mL)	Risico groep(%)			Radiotherapie schema					
						L	M	H	ADT (%)	TD (Gy)	D/Fx (Gy)	Fx (n)	OTT (d)	FU (y)
PROFIT	CRT	598	T1-T2	≤7	≤20	0	100	0	5,1	78,0	2,0	39	53	5
	HRT	608	T1-T2	≤7	≤20	0	100	0	6,0	60,0	3,0	20	26	
IRE	CRT	85	T1-T3	≤10	≤100	0	0	100	100	80,0	2,0	40	54	10
	HRT	83	T1-T3	≤10	≤100	0	0	100	100	62,0	3,1	20	33	
RTOG 0415	CRT	542	T1-T2	≤6	≤10	100	0	0	0	73,8	1,8	41	57	5
	HRT	550	T1-T2	≤6	≤10	100	0	0	0	60,0	2,5	24	38	
CHHiP _(HRT60)	CRT	1065	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	97,3	74,0	2,0	37	51	5
	HRT	1074	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	96,8	60,0	3,0	20	26	
CHHiP _(HRT57)	CRT	1065	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	97,3	74,0	2,0	37	51	5
	HRT	1077	T1-T3	≤8	≤40	15	73	12	96,8	57,0	3,0	19	25	
HYPRO	CRT	397	T1-T4	≤10	≤60	0	27	73	67,2	78,0	2,0	39	53	5
	HRT	407	T1-T4	≤10	≤60	0	26	74	66,3	64,6	3,4	19	43	
FCCC	CRT	152	T1-T3	≤10	≤80	15,8	55,9	28,3	46,7	76,0	2,0	38	52	5
	HRT	151	T1-T3	≤10	≤80	14,6	57	28,5	45	70,2	2,7	26	36	
RAH	CRT	109	T1-T2	≤10	≤80	31,2	57,8	11	0	64,0	2,0	32	44	7,5
	HRT	108	T1-T2	≤10	≤80	24,1	52,8	23,1	0	55,0	2,75	20	26	
MDACC	CRT	102	T1-T2	≤8	≤20	29	71	1	19,6	75,6	1,8	42	58	5
	HRT	102	T1-T2	≤8	≤20	27	72	1	22,5	72,0	2,4	30	40	
LUKKA	CRT	470	T1-T2	≤9	≤40	24	59,1	16,8	0	66,0	2,0	33	45	5
	HRT	466	T1-T2	≤9	≤40	24,2	56,9	75,8	0	52,5	2,62	20	26	

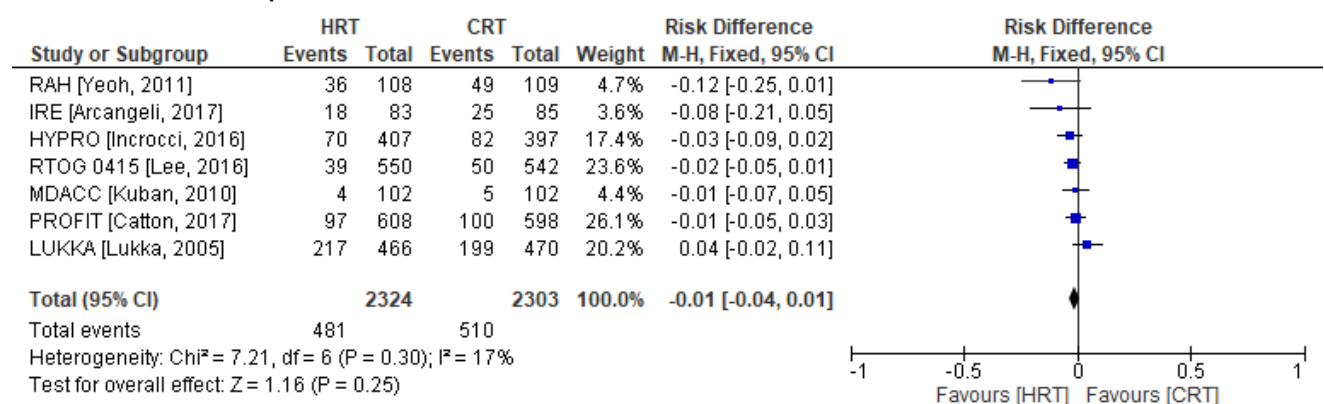
ADT= androgeen deprivatie therapie; CRT= conventionele radiotherapie; D= dosis; FU= follow-up; F= Fractie; GS= Gleason score; H= hoog; HRT= hypofractionering; M= matig; L= laag; OTT= totale behandeltime; TD= totale dosis.

Resultaten

Biochemisch recidief

Biochemisch recidief is in zeven van de 9 RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, RAH, MDACC, LUKKA). Biochemisch recidief werd in de meeste gevallen bepaald aan de hand van de Phoenix criteria (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, RAH, MDACC). Lukka (2005) maakte gebruik van de American Society for Radiation Oncology guidelines om biochemisch recidief te bepalen. De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar). Biochemisch recidief werd geconstateerd in 481 patiënten (= 20,6%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 510 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=22,1%). Het gemiddelde verschil in risico voor biochemisch recidief is Risk Difference (RD)= -0,01 (95%BI= (-0,04 tot 0,01); p= 0,25; n= 4627), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen (Figuur 1). Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: $I^2=17\%$ (p= ns).

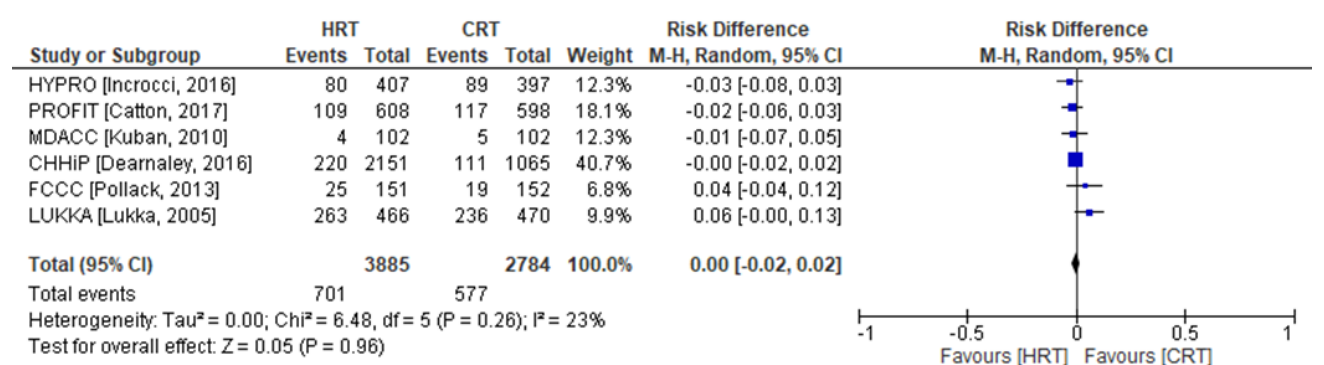
Figuur 1 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor biochemisch recidief tussen patiënten behandeld met HRT (n= 2324) en patiënten behandeld met CRT (n=2303). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Biochemisch of klinisch recidief

Biochemisch of klinisch recidief is in zes van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC, LUKKA). De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in deze analyse zijn samengevoegd (Figuur 2). Biochemisch of klinisch recidief werd geconstateerd in 701 patiënten (=18,0%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 577 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=20,7%). Het gemiddelde verschil in risico voor biochemisch of klinisch recidief is RD= -0,00 (95%BI= (-0,02 tot 0,02); p= 0,96; n= 6669), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: $I^2= 23\%$ (p= ns).

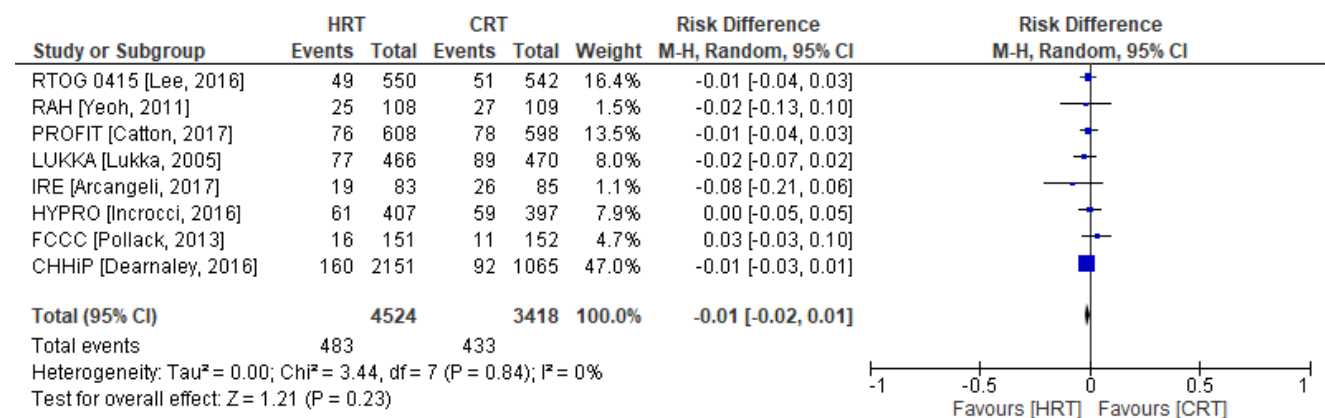
Figuur 2. Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor biochemisch of klinisch recidief tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n= 3885) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2784). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Totale mortaliteit

Totale mortaliteit is in acht van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, RAH, LUKKA). De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 3). Totale mortaliteit werd geconstateerd in 483 patiënten (=10,7%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 433 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (= 12,7%). Het gemiddelde verschil in risico voor totale mortaliteit is RD= -0,01 (95%BI= (-0,02 tot 0,01); p= 0,23; n= 7942), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: I²= 0% (p= ns).

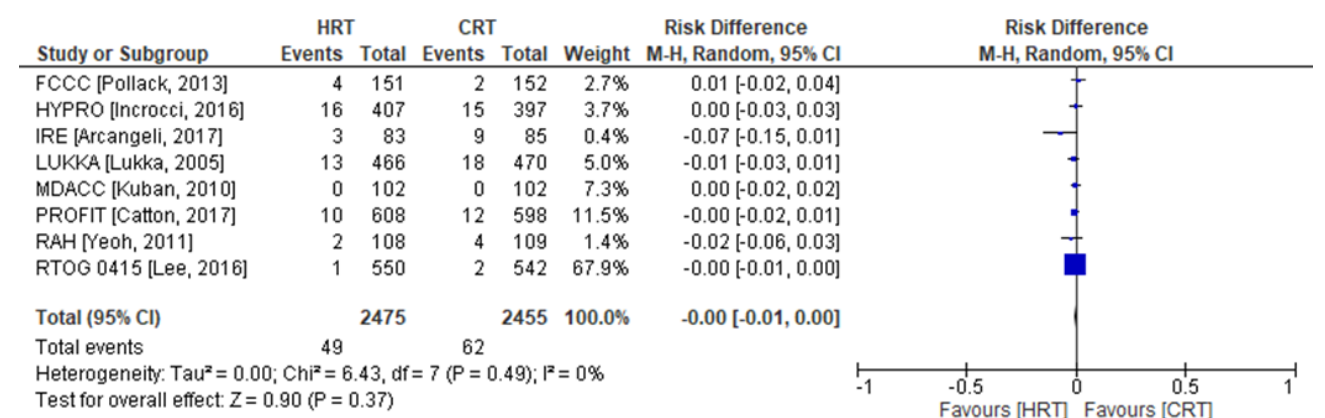
Figuur 3 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor totale mortaliteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=4524) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=3418). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit

Prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit is in acht van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, FCCC, RAH, MDACC, LUKKA). De mediane follow-up tijd was 5 jaar (range: 5 tot 10 jaar). Prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit werd geconstateerd in 49 patiënten (=2,0%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 62 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (= 2,5%). Het gemiddelde verschil in risico voor prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit is RD= -0,00 (95%BI= (-0,01 tot 0,00); p= 0,37; n= 4930), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: I²= 0% (p= ns) (Figuur 4).

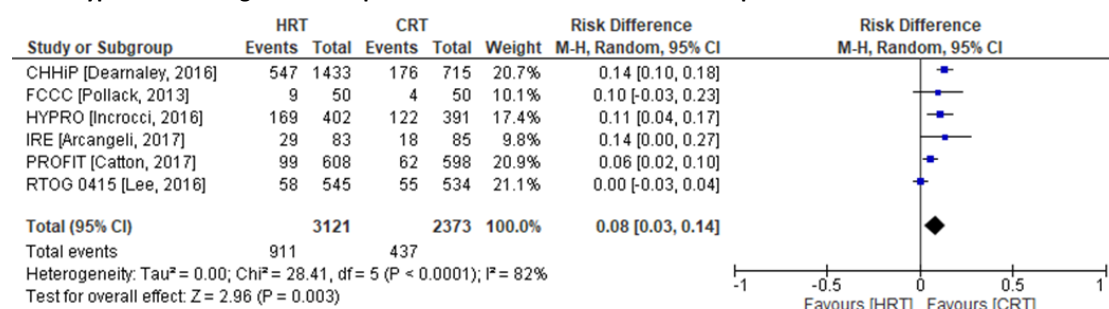
Figuur 4 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor totale prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=2475) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2455). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Acute gastro-intestinale toxiciteit

Acute gastro-intestinale toxiciteit is in zes van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 5). Acute gastro-intestinale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 911 patiënten (= 29,2%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 437 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (= 19,9%). Het gemiddelde verschil in risico voor acute gastro-intestinale toxiciteit is RD= 0,08 (95%BI= (0,03 tot 0,14); p= 0,003; n= 5494), statistisch significant in het voordeel voor patiënten behandeld met conventionele radiotherapie. Random effect-model laat een overall statistische heterogeniteit zien van $I^2= 82\%$ (p< 0,001). Vanwege de statistische heterogeniteit moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.

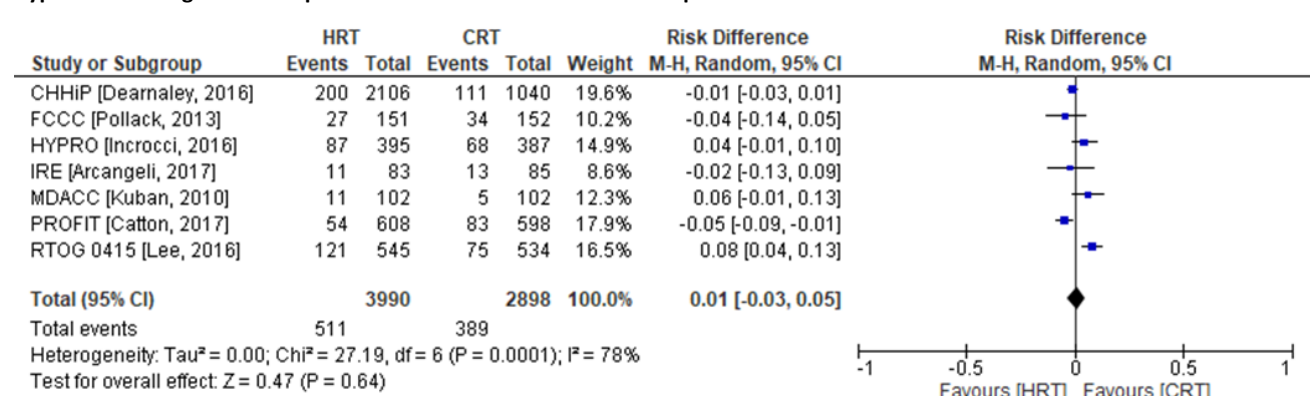
Figuur 5 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor acute gastro-intestinale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=3121) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2373). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Late gastro-intestinale toxiciteit

Late gastro-intestinale toxiciteit is in zeven van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 6). Late gastro-intestinale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 511 patiënten (= 12,8%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 389 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=13,4%). Het gemiddelde verschil in risico voor acute gastro-intestinale toxiciteit is RD= 0,01 (95%BI= (-0,03 tot 0,05); p= 0,64; n= 6888), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat een overall statistische heterogeniteit zien van $I^2= 78\%$ (p< 0,001). Vanwege de statistische heterogeniteit moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.

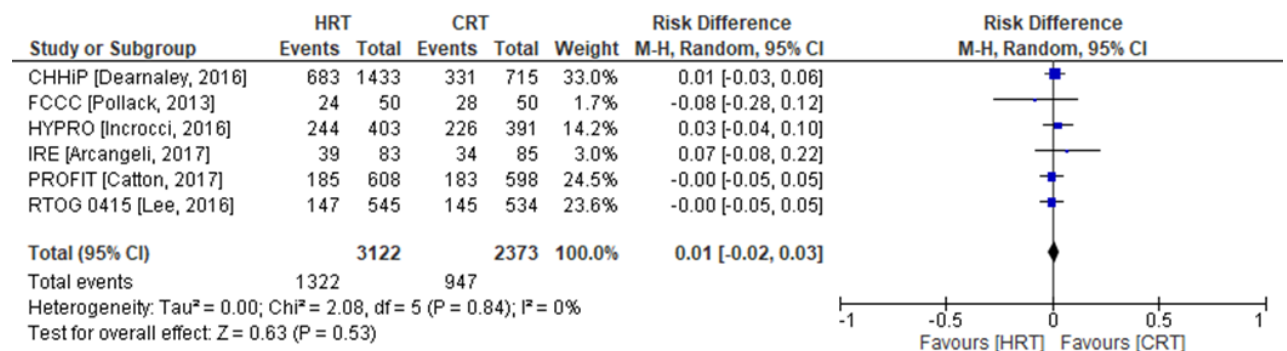
Figuur 6 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor late gastro-intestinale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=3990) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2898). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Acute urogenitale toxiciteit

Acute urogenitale toxiciteit is in zes van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 7). Acute urogenitale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 3122 patiënten (=42,3%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 947 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=39,9%). Het gemiddelde verschil in risico voor acute urogenitale toxiciteit is RD= 0,01 (95%BI= (-0,02 tot 0,03); p= 0,53; n= 5495), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: $I^2= 0\%$ (p= ns).

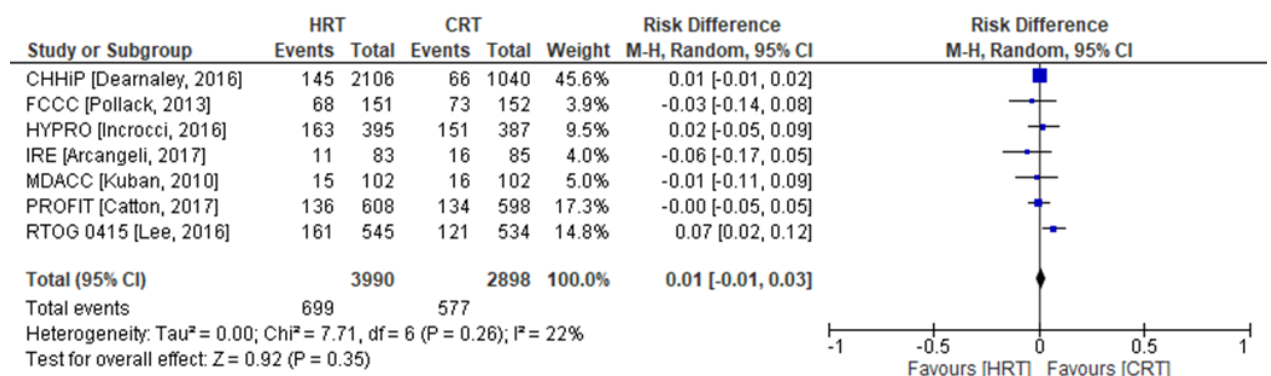
Figuur 7 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor acute urogenitale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=3122) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2373). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Late urogenitale toxiciteit

Late urogenitale toxiciteit is in zeven van de negen RCT's onderzocht (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC). In de CHHiP trial zijn twee hypofractioneringsschema's onderzocht (CHHiP₅₇ en CHHiP₆₀), welke in de analyse zijn samengevoegd (Figuur 8). Late urogenitale toxiciteit (≥ 2) werd geconstateerd in 699 patiënten (= 17,5%) die zijn behandeld met hypofractionering versus 577 patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (=19,9%). Het gemiddelde verschil in risico voor late urogenitale toxiciteit is RD= 0,01 (95%BI= (-0,01 tot 0,03); p= 0,35; n= 6888), geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. Random effect-model laat geen statistische heterogeniteit zien: $I^2= 22\%$ (p= ns).

Figuur 8 Verschil in risico (Risk Difference, RD) voor late urogenitale toxiciteit tussen patiënten behandeld met hypofractionering (n=3990) en patiënten behandeld met conventionele radiotherapie (n=2898). HRT= Hypofractionering radiotherapie en CRT= Conventionele radiotherapie



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per uitkomstmaat, de nummering verwijst naar de opeenvolgende literatuurconclusies:

1. Biochemisch recidief: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapie-schema's). De bewijskracht is REDELIJK.
2. Biochemisch of klinisch recidief: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico van bias (geen blinding van interventie, mogelijke invloed op bepaling van biochemisch of klinisch recidief en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
3. Totale mortaliteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is REDELIJK.
4. Prostaatacarcinoom specifieke mortaliteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is REDELIJK.
5. Acute gastro-intestinale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blinding van interventie, mogelijke invloed op bepaling van acute gastro-intestinale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
6. Late gastro-intestinale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blinding van interventie, mogelijke invloed op bepaling van late gastro-intestinale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
7. Acute urogenitale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blinding van interventie, mogelijke invloed op bepaling van acute urogenitale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.
8. Late urogenitale toxiciteit: de bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege risico op bias (geen blinding van interventie, mogelijke invloed op bepaling van late urogenitale toxiciteit en daarmee van invloed op de uitkomstmaat), en één niveau vanwege heterogeniteit (diversiteit in hypofractioneringsschema's en conventionele radiotherapieschema's). De bewijskracht is LAAG.

Conclusies

Redelijk¹ GRADE	Het risico op biochemisch recidief is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom. <i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, RAH, MDACC, LUKKA)</i>
---------------------------------------	--

Laag² GRADE	Het risico op biochemisch of klinisch recidief is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatacarcinoom. <i>Bronnen: (PROFIT, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC, LUKKA)</i>
-----------------------------------	---

Redelijk³ GRADE	Het risico op totale mortaliteit is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatscarcinoom. <i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, RAH, LUKKA)</i>
Redelijk⁴ GRADE	Het risico op prostaatscarcinoom specifieke mortaliteit is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatscarcinoom. <i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, HYPRO, FCCC, RAH, MDACC, LUKKA)</i>
Laag⁵ GRADE	Het risico op acute gastro-intestinale toxiciteit (≥ 2) is bij hypofractionering groter dan bij conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatscarcinoom. <i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC)</i>
Laag⁶ GRADE	Het risico op late gastro-intestinale toxiciteit (≥ 2) is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatscarcinoom. <i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC)</i>
Laag⁷ GRADE	Het risico op acute urogenitale toxiciteit (≥ 2) is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatscarcinoom. <i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC)</i>
Laag⁸ GRADE	Het risico op late urogenitale toxiciteit (≥ 2) is bij hypofractionering vergelijkbaar met conventionele radiotherapie in de behandeling van patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatscarcinoom. <i>Bronnen: (PROFIT, IRE, RTOG, CHHiP, HYPRO, FCCC, MDACC)</i>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

Gelet op de conclusies en kwaliteit van het bewijs, kunnen patiënten met een gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatscarcinoom bestraald worden met een hypofractioneringsschema. De bewijskracht laat zien dat er geen verschil is in de uitkomsten: biochemisch recidief, klinisch recidief, totale mortaliteit, prostaatscarcinoom specifieke mortaliteit, late gastro-intestinale toxiciteit, acute urogenitale toxiciteit, late urogenitale

toxiciteit, biochemisch of klinisch recidief tussen patiënten bestraald met een hypofractioneringsschema en patiënten behandeld met een conventioneel radiotherapieschema.

De bewijskracht laat alleen voor de uitkomstmaat acute gastro-intestinale toxiciteit een statistisch significant verschil zien (graad 3 toxiciteit), in het voordeel van het conventionele radiotherapieschema. Dit verschil zien we terug in de HYPRO-trial. Hoewel de bewijskracht een statistisch significant verschil laat zien, kunnen we echter niet spreken van een klinisch relevant verschil omdat het 95%BI interval van de puntschatter (RD= 0,08; 95%BI= (0,03 tot 0,14)) binnen de grenzen van klinische besluitvorming valt. Graad ≥ 2 acute- en late urogenitale toxiciteit en late gastro-intestinale toxiciteit zijn statistisch niet significant in hypofractioneringsschema's in vergelijking met het conventionele schema.

Bovenstaande bevindingen gelden in het algemeen voor alle risicogroepen (laag-, redelijk en hoog-risico). In sommige studies werden bepaalde groepen geëxcludeerd, bijvoorbeeld cT3b of risico op vesicula seminalis invasie >30% (bijvoorbeeld CHHiP trial). Daarnaast bedraagt de follow-up van de onderzochte studies (minstens) 5 jaar. Er dient rekening te worden gehouden dat er nadelige effecten van hypofractionering kunnen optreden na 5 jaar, alhoewel dit niet verwacht wordt.

Hypofractionering leidt tot een verkorte behandeltime, waardoor patiënten minder vaak naar het ziekenhuis hoeven te komen. Hierdoor kan een hypofractioneringsschema ervoor zorgen dat patiënten en mantelzorgers minder worden belast wat mogelijk bijdraagt aan een hogere patiënttevredenheid. Hoewel niet specifiek onderzocht, kunnen hypofractioneringsschema's bijdragen aan een efficiënter gebruik van de bestralingsinstellingen dit heeft tevens een positief effect op de behandelkosten van patiënten met gelokaliseerd (of lokaal gevorderd), niet-gemetastaseerd prostaatscarcinoom. Echter, kosten-baten analyses van standaard en hypofractioneringsschema's zijn nog niet onderzocht.

Gezien het grote aantal behandelde patiënten in de CHHiP-trial (Dearnaley, 2016), de gunstige toxiciteit resultaten, het gemak van het schema van 5 fracties per week met een totale behandeltime van 4.5 weken, wordt 20x3 Gy aanbevolen als het nieuwe standaard schema voor patiënten in de lage- en matig-risico groep, en/of beperkte hoog-risico kenmerken (T3a of Gleason 8 en/of PSA < 30 ug/l).

Aanbevelingen

Pas een hypofractioneringsschema toe bij patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd prostaatscarcinoom.

Gebruik de volgende hypofractioneringsschema bij patiënten in de laag en matig-risico groep:

- 5 fracties per week;
- 20x3 Gy;
- behandel tijd: 4.5 weken.

Gebruik androgene deprivatie therapie bij hypofractionering op dezelfde manier als voorheen gebruikelijk (verwijzing naar vorige RL).

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatscarcinoom/gelokaliseerd_prostaatscarcinoom/neo_adjuvante_hormonale_therapie.html

Literatuur

Tabel Overzicht RCT's met bijbehorende publicaties

Study	Publicaties
PROFIT	Catton, 2017
IRE	Arcangeli, 2010; Arcangeli, 2011; Arcangeli, 2017
RTOG	Lee, 2016
CHHiP	Dearnaley, 2016
HYPRO	Aluwini, 2015; Aluwini, 2016; Incrocci, 2016
FCCC	Pollack, 2006; Pollack, 2013; Shaikh, 2017
RAH	Yeoh, 2003; Yeoh, 2006; Yeoh, 2011
MDACC	Kuban, 2010; Hoffman, 2014
LUKKA	Lukka, 2005; Mirabell, 2012

Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1884-1890.

Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, et al. Moderate hypofractionation in high-risk, organ-confined prostate cancer: Final results of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1891-1897.

Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1013-1021.

Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:11-18.

Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2325-2332.

Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-Year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047-1060.

Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): Final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1061-1069.

Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): Acute toxicity results from a randomised noninferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:274-283.

Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): Late toxicity results from a randomised, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:464-474.

Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3860-3868.

Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:518-526.

Shaikh T, Li T, Handorf EA, et al. Long-term patient-reported outcomes from a phase 3 randomized prospective trial of conventional versus hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:722-731.

Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1271-1278.

- Yeoh EEK, Fraser RJ, McGowan RE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Early results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:943-955.
- Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: Updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1072-1083.
- Kuban DA, Nogueras-Gonzalez GM, Hamblin L, et al. Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:S58-S59.
- Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1074-1084.
- Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6132-6138.
- Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, et al. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: Alpha/beta $\approx$ 1.4 (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e17-e24.

Bijlagen bij Module 5

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(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
Hypofractionering	NVU	2019	2024	5 jaar	NVU	Ontwikkelen nieuwe therapieën of nieuwe publicaties

Kennislacunes

1. Effecten van hypofractioneringsschema ten opzichte van conventionele radiotherapieschema op uitkomstmaat: patiënttevredenheid (belasting van patiënt en mantelzorger).
2. Effecten van hypofractioneringsschema ten opzichte van conventionele radiotherapieschema op uitkomstmaat: behandeltime (minder aantal bestralingsmomenten door intensiever schema).
3. Effecten van hypofractioneringsschema ten opzichte van conventionele radiotherapieschema op uitkomstmaat: kosten-baten (minder aantal bestralingsmomenten).
4. Effecten van extremere vormen van hypofractionering (bijvoorbeeld 5 fracties);
5. Metingen van PROMs.

Indicatoren

Niet van toepassing. Er zijn geen indicatoren opgesteld voor deze module.

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
Behandel patiënten met gelokaliseerd of lokaal gevorderd, niet-gemetastaseerd	1 tot 3 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Tijdsgebrek	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgr oepen	verenigingen die de richtlijn autoriseren; Urologen, Radiotherap	Geen

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

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

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

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Module Hypofractionering voor de richtlijn Prostaatacarcinoom

Autorisatiefase april 2019

prostaatcarcinoom met behulp van een hypofractioneringschema.				multidisciplinaire teams		euten, opleiders in ziekenhuizen	
Aanbevolen hypofractioneringschema: - 5 fracties per week; - 20x3 Gy Behandel tijd: 4.5 weken	1 tot 3 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Tijdsgebrek multidisciplinaire teams	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgr oepen	verenigingen die de richtlijn autoriseren; Urologen, Radiotherapeuten, opleiders in ziekenhuizen	Geen
Androgene deprivatie therapie rondom de bestralingen kan op dezelfde manier gegeven worden als voorheen gebruikelijk (verwijzing naar vorige RL).	1 tot 3 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn Tijdsgebrek multidisciplinaire teams	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgr oepen	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.

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Datta, 2017	SR van phase III RCT's. Prospective randomized clinical trials of HRT and CRT for LLPaC; a minimum follow-up period of 5 years; studies that treated patients exclusively with external beam photon RT	Patients with localized or locally advanced prostate cancer	Hypofractionated radiation therapy (HRT)	Conventional radiation therapy (CRT)	5 y	Biochemical Failure RD= -0,01 (95%BI= [-0,04 tot 0,01]; p= 0,25; n= 4627 Biochemical or Clinical Failure RD= -0,00 (95%BI= [-0,02 tot 0,02]; p= 0,96; n= 6669 Overall mortality RD= -0,01 (95%BI= [-0,02 tot 0,01]; p= 0,23; n= 7942 Prostate cancer-specific mortality RD= -0,00 (95%BI= [-0,01 tot 0,00]; p= 0,37; n= 4930 Gastro-intestinal toxicity acute RD= 0,08 (95%BI= [0,03 tot 0,14]; p= 0,003; n= 5494 Gastro-intestinal toxicity late RD= 0,01 (95%BI= [-0,03 tot 0,05]; p= 0,64; n= 6888	<i>'HRT provides similar therapeutic outcomes to CRT in LLPaC, except for a significantly greater risk of acute GI toxicity.'</i>

						Genitourinary toxicity acute RD= 0,01 (95%BI= [-0,02 tot 0,03]; p= 0,53; n= 5495 Genitourinary toxicity late RD= 0,01 (95%BI= [-0,01 tot 0,03]; p= 0,35; n= 6888	
--	--	--	--	--	--	---	--

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Datta, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Wilson, 2018	Subgroep analyse van CHHiP trial (<75y vs >75)
Wang, 2018	Ernstige RoB, small sample size (n= 40)
Fonteyne, 2018	Komt niet overeen met PICO: (hypofractioneringsschema) geen controle.
Chang, 2018	Komt niet overeen met PICO: geen vergelijkend onderzoek (controle)
Wortel, 2017	Subanalyses van de HYPRO trial (assess differences between centers)
Tiberi, 2017	Exerpt review voldoet in aan studeselectiecriteria
Shaikh, 2017	In SR van Datta (2017)
Pervez, 2017	Komt niet overeen met PICO: geen vergelijkend onderzoek (controle)
Pasquier, 2017	Komt niet overeen met PICO: geen follow-up
Onjukka, 2017	Komt niet overeen met PICO: geen vergelijkend onderzoek (controle)
Lieng, 2017	Komt niet overeen met PICO: (Image Guided-IMRT)
Kozuka, 2017	Komt niet overeen met PICO: assessment of complicatie (outcome)
Faria, 2017	Komt niet overeen met PICO: geen vergelijkend onderzoek (controle)
Catton, 2017	In SR van Datta (2017)
Arcangeli, 2017	In SR van Datta (2017)
Shaikh, 2017	In SR van Datta (2017)
Zimmermann, 2016	Komt niet overeen met PICO
Wortel, 2016	Komt niet overeen met PICO: andere uitkomstmaten in analyse
Sanguineti, 2016	Komt niet overeen met PICO: andere uitkomstmaten in analyse
Lee, 2016	In SR van Datta (2017)
Dearnaley, 2016	In SR van Datta (2017)
Incrocci, 2016	In SR van Datta (2017)
Hoffman, 2016	Komt niet overeen met PICO: andere uitkomstmaten in analyse
Aluwini, 2016	In SR van Datta (2017)
Wilkins, 2016	Follow-up van twee jaar: voldoet niet aan inclusiecriteria Datta (2017)
Aluwini, 2015	In SR van Datta (2017)
Hoffman, 2014	In SR van Datta (2017)
Pollack, 2013	In SR van Datta (2017)
Dearnaley, 2012	Follow-up van twee jaar
Mirabell, 2012	In SR van Datta (2017)
Yeoh, 2011	In SR van Datta (2017)
Vogelius, 2011	Komt niet overeen met PICO: andere uitkomstmaten in analyse
Arcangeli, 2011	In SR van Datta (2017)
Arcangeli, 2010	In SR van Datta (2017)
Kuban, 2010	In SR van Datta (2017)
Kupelian, 2007	Komt niet overeen met PICO
Yeoh, 2006	In SR van Datta (2017)
Pollack, 2006	In SR van Datta (2017)
Lukka, 2005	In SR van Datta (2017)
Kupelian, 2005	Komt niet overeen met PICO
Yeoh, 2003	In SR van Datta (2017)

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – mei 2018	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. (111488) 2 (exp *Dose Fractionation/ or exp *Dose Hypofractionation/ or hypofraction*.ti. or fractionat*.ti. or fraction.ti. or high dose.ti. or short course.ti.) and (radiotherap* or radiation therap* or rt).ti. (4172) 3 1 and 2 (588) 4 limit 3 to (english language and yr="2000 -Current") (552) <u>Gebruikte filters:</u> 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/)) (355615) 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/) (1758069) 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] (2976333) = 401	466
Embase (Elsevier)	((('hypofractionated radiotherapy'/exp/mj OR ((hypofraction*:ti OR fractionat*:ti OR fraction:ti OR 'high dose':ti OR 'short course':ti) AND (radiotherap*:ti OR 'radiation therap*':ti OR rt:ti))) AND ('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) AND [english]/lim AND [2000-2018]/py NOT 'conference abstract':it) <u>Gebruikte filters:</u> 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 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) 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)) 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))	
	= 293	