Humaan papillomavirus (HPV) infectie: *Adaptatie van een Duodecim-richtlijn aan de Belgische zorgcontext*

Vermeulen Sofie (UA)

Promotor: Prof. Dr. V. Verhoeven (UA)

Co-promotor: Dr. N. Delvaux (KUL)

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

1. Abstract

Context: Het doel van deze masterproef is het adaptateren van de Finse Duodecim richtlijn 'Humaan papillomavirus (HPV) infectie' aan de Belgische zorgcontext. De richtlijn werd gekozen omdat HPV en baarmoederhalskanker een zeer actueel thema is in onze maatschappij aangezien 80 % van de vrouwen en mannen ooit in contact zal komen met dit virus. Om daar correct preventief en evidence based tegen te handelen, is het van groot belang om correcte richtlijnen te kunnen raadplegen. Deze richtlijn kreeg echter een negatief advies door de leescommissie van EBMPracticeNet op basis van inhoud, courantheid en toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. Daarom diende de HPV duodecim richtlijn geadapteerd te worden en dit via een vooropgesteld adaptatieproces met als doel de richtlijn in de praktijkvoering te implementeren. Dit gehele proces zal beschreven worden in deze masterproef.

Onderzoeksvragen: De screeningsfase startte met het opstellen van klinische vragen. Elke onderzoeker behandelt 2 klinische vragen. In deze masterproef komen de vragen 'Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?' en 'Wat is de kosteneffectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?' aan bod.

Methodologie: Voor de adaptatie van deze richtlijn werd gewerkt via het 'Adapte Process'. [1,2] De screeningsfase startte met het opstellen van klinische vragen (zie onderzoeksvragen). Nadien werden er uit deze vragen meerdere PIPOH-elementen geformuleerd. Er volgde een gerichte literatuuronderzoek naar relevante richtlijnen om een antwoord te kunnen bieden op de klinische vragen. De gevonden richtlijnen werden gescreend en beoordeeld volgens AGREE II. [3] Uiteindelijk werden er twee richtlijnen geselecteerd om mee te werken. Tijdens de adaptatiefase werd een eerste aangepaste versie opgemaakt en de aanbevelingen werden gescoord volgens GRADE. Tijdens de implementatiefase werden deze nieuwe aanbevelingen getoetst in de praktijk bij de HAIO's in twee seminariegroepen en was er ruimte voor discussie. Er werd een flowchart met aanvullende informatie opgesteld om praktisch te kunnen toepassen in de huidige praktijk. Het gebruik hiervan werd bevraagd en geanalyseerd via een visgraatmodel.

Resultaten: De richtlijn werd mineur geadapteerd en geeft antwoorden op de klinische vragen. Het vaccin is het meest effectief bij meisjes die nog niet seksueel actief zijn en dus nog niet blootgesteld geweest zijn aan het HPV virus. Daarom wordt het vaccin aanbevolen voor meisjes van het eerste middelbaar (11-12 jaar). Er werd tevens een aanpassing gedaan aan de aanbeveling over het aantal dosissen dat noodzakelijk is. Twee dosissen van de bestaande vaccins geven voldoende immunogene respons ter bescherming in plaats van drie dosissen wanneer de meisjes jonger dan 14 jaar zijn. (GRADE 1B). Dit heeft bijgevolg een positief resultaat op de kosteneffectiviteit. Echter heerst er nog onduidelijkheid over het langetermijneffect van de vaccinatie. Hier dient nog extra onderzoek naar gedaan te worden hoe lang de vaccinatie bescherming biedt en of een boostervaccinatie al dan niet nodig is. Meisjes die gevaccineerd zijn, moeten zich dus nog steeds door middel van een uitstrijkje laten screenen op baarmoederhalskanker (GRADE 2B). Dit alles werd in een flowchart opgelijst met aanvullende informatie zodanig dat deze als ondersteunend hulpmiddel in de praktijkvoering gebruikt kon worden. De flowchart werd overzichtelijk en gebruiksvriendelijk bevonden door de doelgroep.

Conclusie: De Duodecim richtlijn 'Humaan Papillomavirus (HPV) infectie' werd aangepast aan de Belgische zorgcontext en een flowchart met het aangepaste vaccinatieschema en wat te doen bij de verschillende leeftijdscohortes werd opgesteld. Deze werd als goed toepasbaar in de dagdagelijkse praktijk bevonden door de doelgroep. Een vaccinatieschema met 2 dosissen bij meisjes jonger dan 14 jaar, een goede registratie van de vaccinaties in vaccinnet en een efficiënte screening naar baarmoederhalskanker zijn aanbevolen.

Inhoudsopgave

1. Abstract 2
2. Dankwoord 4
3. Doelstelling 4
4. Inleiding 5
5. Methodologie en resultaten 7

5.1. Fase 1: Screeningsfase 7

5.1.1. Het definiëren van klinische vragen 7
5.1.2. Zoektocht naar relevante richtlijnen 8
5.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen 9
5.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen 9
5.1.5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 13
5.1.6. Nazicht door leescommissie 13

5.2. Fase 2: Adaptatiefase 14
5.2.1. Eerste versie opmaken 14

5.2.1.1 Geadapteerde richtlijn kaderend binnen het onderwerp van deze masterproef 15

5.3. Fase 3: Implementatiefase 20

5.3.1. Peer review 20
5.3.2. Formuleren van praktijkconsensus 22
5.3.3. Finaal nazicht door leescommissie 24

6. Discussie 24
7. Besluit 28
8. Referenties 29
9. Bijlagen 31
   - Bijlage 1: Feedback leescommissie 31
   - Bijlage 2: Goedgekeurd protocol 35
   - Bijlage 3: Gunstig advies Ethisch Comité 38
   - Bijlage 4: Vragenlijst Peer Review 39
   - Bijlage 5: Powerpoint Peer Review 42
   - Bijlage 6: Stroomdiagram HPV preventie in de praktijk 44
   - Bijlage 7: Finaal geadapteerde richtlijn 45
   - Bijlage 8: Matrix 47

2. Dankwoord

Graag wil ik onze promotor Prof. Dr. Veronique Verhoeven bedanken voor haar wetenschappelijke kijk, advies, steun en begeleiding bij het uitschrijven van deze masterproef.

Ook Dr. Nicolas Delvaux wens ik te danken voor zijn deskundig advies en begeleiding bij het opmaken en het afbakenen van de onderzoeksvragen aangezien dit een zeer breed onderwerp is en er een grote overlap met andere richtlijnen bestaat.

Ook de praktische begeleiding en opvolging door Martine Goossens en EBM Practice Net hebben er voor gezorgd dat deze masterproef op een goede manier volbracht kon worden.

Ik dank mijn collega's in de opleidingspraktijk en mijn collega HAIO's voor hun medewerking tijdens de peer review, hun advies en hun steun.

Ik wil ook mijn broer en tevens collega Dr. Thomas Vermeulen bedanken voor zijn aangename samenwerking en hulp tijdens het schrijven van deze masterproef en voor de steun de voorbije jaren die we samen op de schoolbanken doorgebracht hebben.

Tot slot bedank ik mijn echtgenoot, mijn kinderen, mijn ouders en mijn vrienden voor hun motivatie, steun en geduld wanneer het allemaal even teveel werd. Zij hebben mij door deze drukke maar leerrijke periode geholpen en er voor gezorgd dat ik dit tot een goed resultaat heb kunnen volbrengen.

3. Doelstelling

Het doel van deze masterproef is de aanpassing van de duodecimrichtlijn 'Humaan papillomavrius infectie' aan de Belgische zorgcontext. Men tracht hierdoor een richtlijn op te stellen die toepasbaar is in de Belgische zorgsector en die evidence-based onderlegd is. Deze aangepaste richtlijn zal worden getoetst bij de doelgroep, nl. de huisartsen, en zal in de eigen praktijk getest worden of deze bruikbaar is om zo tot een praktijkconsensus te komen.

4. Inleiding

Jaarlijks worden er ongeveer 600 nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker gediagnosticeerd in België en sterven er nog steeds jaarlijks 270 vrouwen aan de gevolgen van deze ziekte. Harde cijfers die ons alleen maar kunnen aanzetten om preventief op te treden tegen deze ziekte door middel van vroege opsporing van deze infectie en door toedienen van HPV vaccinaties als extra bescherming tegen het ontwikkelen van (pre)cancereuze letsels.
Hierin speelt de huisarts een belangrijke rol. In de eerste lijn kan er namelijk zeer gericht aan preventie worden gedaan. Omdat ik dit zelf heel belangrijk vind, vind ik het ook een absolute must dat er voor de huisartsen aanbevelingen voorhanden zijn die snel geraadpleegd kunnen worden en die de meest recente en juiste informatie bieden. Deze richtlijnen kunnen geraadpleegd worden via EBMPracticeNet, een digitaal platform waarop deelnemende organisaties hun Evidence Based Medicine (=EBM) materiaal ter beschikking stellen van de zorgverleners. Het betreft Belgische richtlijnen en buitenlandse richtlijnen zoals de Finse Duodecimrichtlijnen. Bepaalde richtlijnen zijn echter niet aangepast aan de Belgische zorgcontext en kregen hierdoor een negatief advies van de leescommissie van EBMPracticeNet op basis van kwaliteit, inhoud en toepasbaarheid.
De duodecim richtlijn 'Humaan Papillomavirus infectie' behoort tot deze groep. Omdat ik mij steeds heb afgevraagd hoe zo'n richtlijnen tot stand komen, was ik meteen geboeid door dit soort onderzoek. Ook het feit dat ik het belangrijk vind om zo evidence based mogelijk te werken, heeft mijn keuze voor dit onderwerp alleen maar bekrachtigd.

De aanpassing van de richtlijn, gebeurt in verscheidene stappen zoals vermeld in het handboek 'Adaptatie Duodecim richtlijnen' [(1)]. In de eerste fase, namelijk de **screeningsfase**, werden er in overleg met de promotor klinische vragen opgesteld die de inhoud van de gekozen onderdelen van de richtlijn omvatten. Op basis van deze vragen deden we een gestructureerde literatuurzoektocht. Via MesH zoektermen werden door ons afzonderlijk internationale databanken (GIN, NSH, Tripdatabase, KCE, HGR, Pubmed ...) doorzocht naar bestaande richtlijnen. Onze weerhouden richtlijnen werden nadien beoordeeld op basis van de AGREE II tool zodat we uiteindelijk met twee geselecteerde richtlijnen aan ons adaptatieproces konden beginnen. We pasten deze richtlijnen elk toe op onze individuele vragen en keken hierbij tevens de recentere literatuur na en zochten verder ook Belgische informatie over dit onderwerp op. Op deze manier konden we op onze klinische vragen een geadapteerd antwoord formuleren (via de Adapte-methodologie) en een GRADE toekennen aan de aanbeveling. Dit vormde de tweede fase, namelijk de **adaptatiefase**. Als laatste stap van de voorbije fasen werden onze conclusies voorgelegd en nagelezen door de leescommissie van EBMPracticeNet.

In de laatste fase, de **implementatiefase**, werd er vooral gewerkt rond de implementatie van de richtlijn in de Belgische zorgcontext. Hiervoor werden de aangepaste praktijkaanbevelingen getoetst in de seminariegroepen bij de andere huisartsen in opleiding en bij de collega's in de opleidingspraktijken. Zij kregen de mogelijkheid om opmerkingen te geven over de inhoud, de toepasbaarheid en eventuele extra aanpassingen die we nog dienden te maken (peer review) in een

discussieronde. Op basis van deze opmerkingen werd er een stroomdiagram opgesteld dat dan gedurende enkele weken in de praktijk gebruikt werd. Op deze manier kon er nagegaan worden of er obstakels waren om dit protocol toe te passen in de praktijk. Tot slot wordt de geadapteerde versie ter goedkeuring doorgegeven aan EBMPracticeNet.

Ik vond het een zeer boeiend en interessant proces om mee te helpen aan de adaptatie van een richtlijn. Mijn collega Thomas en ik hopen dan ook dat onze nieuwe richtlijn kan bijdragen tot evidence based handelen in de dagelijkse huisartsenpraktijk.

5. *Methodologie en resultaten[1,2]*

5.1. FASE 1: SCREENINGSFASE

Als eerste stap selecteerden we per twee HAIO's een onderwerp uit de lijst van de Duodecim richtlijnen. Wij kozen voor HPV omdat dit onderwerp meer en meer aandacht krijgt onder de jongeren en het een zeer actueel thema is met nog steeds belangrijke gevolgen. We vonden de laatste Engelstalige versie van de richtlijn terug op www.ebm-guidelines.com en baseerden ons hier gedurende het hele proces op.

Vervolgens doorliepen we 5 stappen:

- definiëren van de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en bepalen van de PIPOH-elementen
- ondernemen van een systematische zoektocht naar de relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM- informatie
- screenen van de gevonden informatie
- waarderen van gevonden richtlijnen
- beslissen of de aanbeveling dient te worden geadapteerd.

5.1.1. Het definiëren van klinische vragen

Elke duodecim richtlijn behandelt verschillende thema's zoals etiologie, preventie, diagnose,… Gezien de overlap met andere duodecim richtlijnen werd er gekozen om slechts twee thema's te behandelen, namelijk diagnose, wat behandeld zal worden door mijn collega Thomas, en preventie door middel van vaccinatie, wat ikzelf zal behandelen.

Voor elk gekozen thema werden er twee klinische vragen opgesteld volgens het PIPOH model.

PIPOH staat voor:

- P: patient population / disease characteristics
- I: intervention(s) of interest
- P: professionals targeted by the guideline
- O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
- H: healthcare setting and context

Voor mijn gekozen onderzoeksvragen geeft dit het volgende:

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	populatie vanaf 9 jaar	< 9 jaar
Interventions	HPV vaccinaties	
Professionals	huisarts	
Outcomes	vermijden HPV infectie en vermijden cervixkanker	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk in eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	populatie vanaf 9 jaar	< 9 jaar
Interventions	HPV vaccinaties	
Professionals	huisarts	
Outcomes	kost per genezen patiënt / kost per QALY	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk in eerste lijn	

5.1.2. Zoektocht naar relevante richtlijnen

Vervolgens gingen we op zoek naar relevante bronnen door gebruik te maken van verschillende databases zoals Trip Database (www.tripdatabase.com), NGC (guideline.gov), NHS guideline finder (www.evidence.nhs.uk), Pubmed, EBMpractice.net KCE (www.kce.fgov.be), HGR (www.hgr-css.be), minerva (www.minerva.be), farmaka (www.farmaka.be) RIZIV (http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientificinformation/consensus/index.htm), BCFI (www.bcfi.be) en FOD Gezondheidszorg (http://www.health.belgium.be/eportal/index.htm). Als zoektermen gebruikten we onder andere HPV, humaan papillomavirus, HPV vaccination, HPV testing. Op basis van de inclusie en exclusiecriteria hebben we een ruwe selectie gemaakt van de gevonden richtlijnen en artikels.

Er werd rekening gehouden met volgende inclusie- en exclusiecriteria om de zoektocht iets gerichter te laten verlopen.

Inclusie:

- Toepasbaar in de eerste lijn
- Publicaties niet ouder dan 10 jaar
- Gepubliceerd in erkende tijdschriften/ opgesteld door officiële organisaties
- Engels of Nederlands
- Publicatietype: Richtlijn of Guideline/meta-analyse/Consensus documenten van lokale referentiecentra

Exclusie: Patiënten jonger dan 9 jaar

Er werden uiteindelijk 5 richtlijnen geselecteerd om te screenen (zie matrix bijlage 8).

1. Cervical cancer screening: clinical practice guideline. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice. [4]
2. Cervical cancer screening program and human papillomavirus (HPV) testing, part II: update on HPV primary screening – KCE rapport 2015. [5]
3. Guideline synthesis: Screening for cervical cancer. National Guideline Clearinghouse (NGC) [6]
4. HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment – KCE rapport 2007[7]
5. Cervical screening: Guideline recommendations. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) – Oct 2011[8]

5.1.3. Screenen van de gevonden richtlijnen

De gevonden richtlijnen werden vervolgens gescreend. Hierbij wordt er gekeken of de gevonden richtlijnen een antwoord geven op de onderzoeksvragen en of evidenties en aanbevelingen werden vermeld.

Er werden twee richtlijnen uitgesloten omdat deze meer het topic cervixkankerscreening behandelden en hierdoor overlap met een andere duodecimrichtlijn vertoonden. Zij gaven dus geen uitsluitend antwoord op de klinische vragen. Een andere richtlijn werd niet weerhouden omdat deze de kosteneffectiviteit in België niet aankaart en dus niet bruikbaar bevonden werd.

Er werd verder gewerkt met volgende bronnen tijdens het adapte proces:

1. Cervical cancer screening program and human papillomavirus (HPV) testing, part II: update on HPV primary screening – KCE rapport 2015 [5]
2. HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment – KCE rapport 2007 [7]

Bovenstaande rapporten zijn beiden gebaseerd op uitvoerig wetenschappelijk onderzoek en een uitgebreide literatuurzoektocht naar de meest recente evidentie. Zij gaven ook beiden de beste antwoorden op onze klinische vragen en waren zeer overzichtelijk en handig in gebruik.

5.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen

5.1.4.1. Evalueer richtlijnen met AGREE II

Via het AGREE II instrument [3] werden de gevonden richtlijnen gewaardeerd. Met dit instrument is het mogelijk om de kwaliteit van een richtlijn te beoordelen. Er zijn 23 items die elks 6 domeinen behandelen (onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing en onafhankelijkheid). Aan elk item kan een cijfer van 1 tot 7 toegekend worden. Het cijfer 1 wordt toegekend indien men 'zeer oneens' is met het item en het cijfer 7 indien 'zeer eens'. Op het einde van de beoordeling worden er door elke HAIO een eindscore gegeven in

hoeverre de HAIO deze richtlijn zou aanbevelen om te gebruiken. Elke HAIO heeft al de richtlijnen dus afzonderlijk beoordeeld. De scores werden met elkaar vergeleken en er werden geen grote verschillen opgemerkt waardoor het duidelijk was met welke richtlijnen we verder wilden werken voor de adaptatie.
(http://www.agreetrust.org/wpcontent/uploads/2013/06/AGREE_II_Dutch.pdf)

Richtlijn Titel: HPV vaccinatie ter preventie van baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assesment – KCE Rapport

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2
Scope and purpose	1	4	3
	2	7	7
	3	5	4
TOTAAL /21		16	14
Stakeholder involvement	4	5	6
	5	3	4
	6	4	4
TOTAAL /21		12	14
Rigour of development	7	6	7
	8	4	6
	9	4	4
	10	4	4
	11	6	4
	12	5	4
	13	5	6
	14	4	3
TOTAAL /56		38	38
Clarity and presentation	15	6	6
	16	6	6
	17	7	6
TOTAAL /21		19	18
Applicability	18	5	4
	19	5	6
	20	6	4
	21	4	3
TOTAAL /28		20	17
Editorial independence	22	5	6
	23	5	6
TOTAAL /14		10	12
OVERALL ASSESSMENT		6	6
Strongly recommend		x	X
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

Richtlijn Titel: Update on primary HPV screening – KCE Rapport

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2
Scope and purpose	1	3	2
	2	7	7
	3	4	4
TOTAAL /21		14	13
Stakeholder involvement	4	5	6
	5	3	2
	6	4	3
TOTAAL /21		12	11
Rigour of development	7	7	7
	8	6	6
	9	4	4
	10	4	4
	11	4	4
	12	5	4
	13	4	6
	14	4	3
TOTAAL /56		38	38
Clarity and presentation	15	6	6
	16	6	6
	17	6	6
TOTAAL /21		18	18
Applicability	18	4	4
	19	6	6
	20	5	4
	21	3	3
TOTAAL /28		18	17
Editorial independence	22	5	6
	23	5	6
TOTAAL /14		10	12
OVERALL ASSESSMENT		6	6
Strongly recommend		**x**	**X**
Recommend (with provisos / alterations)			
Would not recommend			
Unsure			

5.1.4.2. Inventarisatie inhoud van de aanbevelingen

Per klinische vraag werden de antwoorden en dus de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen genoteerd in de matrix. Ook de onderliggende evidentie en de gegeven graad van aanbeveling werden opgelijst indien deze vermeld werden. Dit zorgt voor een overzichtelijk geheel waarin het snel duidelijk is of er grote verschillen en/of gelijkenissen zijn tussen de verschillende aanbevelingen. Dit vormt de basis voor een eventuele discussie rond de klinische relevantie van elke aanbeveling.

5.1.4.3. Waardering van de aanbeveling op courantheid

Hierbij gaan we na of de richtlijnen niet verouderd zijn. We kijken naar de publicatiedatum van de gebruikte literatuur. Indien er sprake is van gedateerde informatie in een aanbeveling dient recentere informatie gezocht te worden. We starten in de database van Cochrane, op zoek naar systematische reviews. Nadien zochten we verder op Medline.

Deze systematische zoektocht werd uitgevoerd op geleide van PICO elementen en werden omgezet in MESH-termen ("HPV" AND "vaccination", "human papillomavirus" AND "vaccination", "HPV" AND "Vaccin",).

Voor mijn klinische vragen werden volgende PICO's opgesteld:

Vraag rond effectiviteit:
P: vrouw 16-26 jaar die niet eerder besmet zijn met hoog risico HPV
I: vaccinatie
C: /
O: vermindering aantal gevallen hooggradige cervix dysplasie

Vraag rond kosten-effectiviteit:
P: vrouw 16-26 jaar die niet eerder besmet zijn met hoog risico HPV
I: vaccinatie
C: /
O: kost per genezen patiënt

Er werd een beperktere selectie gemaakt door zoekparameters in te stellen zoals publicatiedatum of publicatietype (zoals RCT, systematic reviews, enz.). Indien er nieuwe evidentie bestond die de aanbevelingen zou kunnen beïnvloeden, werd dit opgenomen in de matrix.
Deze zoektocht leverde geen nieuwe doorslaggevende evidentie op die de geselecteerde richtlijn alsnog zou kunnen verwerpen. Wel werd er aanvullende informatie gehaald uit de WHO position paper over HPV vaccinatie[9], de bcfi folia[10], de HGR aanbeveling[11] en mee in overweging genomen bij de aanpassing van de aanbeveling uit de duodecimrichtlijn (zie matrix bijlage 8).

5.1.4.4 Waardering van de aanbevelingen op samenhang

De beoordeling van de samenhang van een aanbeveling omvat 3 stappen:

1. Nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag
2. Evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd
3. Evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling

Een uitgebreid overzicht van de zoekstrategie is voorhanden binnen de geselecteerde richtlijn waarbij zoekperiode, inclusie- en exclusiecriteria en de zoektermen vermeld worden. Toch wordt het niveau van bewijskracht en de evidentie niet accuraat vermeld.
Kritische besprekingen van de geselecteerde studies zijn in overweging genomen en komen overeen met de aanbevelingen, in- /exclusiecriteria van de gebruikte studies komen overeen met deze van de richtlijn en kosten/baten van de aanbeveling worden besproken.
De aanbevelingen en conclusies die in het rapport gemaakt worden zijn voorafgegaan aan een grondig wetenschappelijk onderzoek met een correcte interpretatie van de evidentie (indien vermeld).

5.1.4.5 Waardering van de aanbeveling op toepasbaarheid

Een belangrijke waardering is ook de toepasbaarheid. Tijdens deze stap controleren we de toepasbaarheid van de aanbeveling in de Belgische context. We kijken naar de doelgroep, de patiëntengroep, de kostprijs, organisatie van de zorg, terugbetaling door de verzekering, en naar de medicatie/behandelingsvormen die in België ter beschikking zijn. Er werden echter geen conflicten gevonden. Alles werd opgelijst in de matrix. (bijlage 8)

5.1.5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

De aanbevelingen uit Duodecim richtlijn worden vervolgens geëvalueerd. Er werd beslist om een kleine adaptatie uit te voeren wegens niet correcte adviezen binnen mijn masterproef omtrent het aantal dosissen van vaccinaties dat er dient gegeven te worden. De aanbevelingen uit de gevonden richtlijnen en ander evidence based medicine informatie werden geselecteerd en verder gebruikt bij het uitschrijven van de definitieve richtlijn. Onze opmerkingen hierbij worden in de matrix genoteerd.

5.1.6. Nazicht door leescommissie

Alle gegevens die verzameld werden in de matrix bij de uitvoering van voorgaande stappen werden voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet. Dit gebeurde op het einde van het eerste jaar en diende als een tussentijdse controle op het werkproces en de geselecteerde inhoud. Wij moesten onze outcome in de PIPOH vragen over kosteneffectiviteit aanpassen naar een economische outcome en de GRADE moesten we ook herbekijken wegens overschatting. Dit alles werd aangepast en opgenomen in de matrix. (Zie bijlage 1 en 8)

5.2. FASE 2: ADAPTATIEFASE

5.2.1. Eerste versie opmaken

Om een nieuwe versie op te maken wordt er gestart met de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. Dit is de Engelstalige versie en is te vinden op: www.ebm-guidelines.com

Wat er in deze richtlijn vermeld staat, zal getoetst worden met de weerhouden informatie en aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen. Per klinische vraag zal er dan hiervoor een adaptatie gebeuren waarbij de kwaliteit van bewijs en graad van aanbeveling zal toegekend worden op basis van het GRADE-systeem[12.13]. De sterkte van aanbeveling wordt met het cijfer 1 of 2 aangeduid en het niveau van bewijskracht krijgt de letters A, B, C of D.

KWALITEIT VAN HET BEWIJS (≈ NIVEAUS VAN BEWIJSKRACHT, EVIDENTIE NIVEAU)

Hoog ("A")

- verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen.
- RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies

Matig ("B")

- verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen

- RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies

Laag ("C") en zeer laag ("D")

- verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker
- Observationele studies, expert opinions of case studies

GRAAD VAN AANBEVELING (≈ strength of recommendation)

Sterke aanbeveling ("1")

- Gebaseerd op het beschikbare bewijs

- Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet / wel waard zijn

→ ***Formulering : " we bevelen aan of we raden af"***

Zwakke aanbeveling ("2")

- Gebaseerd op het beschikbare bewijs

- Als artsen geloven dat de voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar (A en B) / dat er een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen en dat deze in onevenwicht zijn met elkaar (C)

→ Formulering : " we suggereren iets te doen of wij suggereren iets niet te doen "

'Uit Handboek Adaptatie duodecim richtlijn[1]'

Onderstaande tekst bevat de aanbevelingen in verband met de HPV vaccinatie. Voor de aanbevelingen in verband met de HPV test, die geadapteerd werden door Thomas, verwijs ik naar de volledige richtlijn in bijlage.

5.2.1.1. Eerste versie nieuwe richtlijn Humaan Papillomavirus (HPV) binnen het onderwerp van deze masterproef, nl. HPV vaccinatie

Doelgroep van de richtlijn

De richtlijn kan gebruikt worden door huisartsen en andere zorgverleners in de eerste lijn in Vlaanderen

Patiënten populatie

HPV vaccinatie: Vrouwelijke patiënten van 9-26 jaar

Klinische vragen

<u>Vraag 1:</u> Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?

De oorspronkelijke Duodecim richtlijn vermeldt in verband met HPV vaccinaties het volgende:

KERNBOODSCHAP:

*"There are currently **two effective vaccines** in clinical use for the prevention of HPV infections. The vaccine is **not therapeutic**, i.e. it does not cure cellular or tissue changes and does not protect those who already have contracted the infection. To avoid the possible development of cancer and its precursors the vaccination **to prevent HPV infection should be preferably be given to children at the age of nine to twelve before exposure to HPV, i.e., before the start of sexual activity**. The vaccines provide good protection against these HPV types and the cervical changes caused by them in young women with no previous HPV infection . The vaccination series contains **three injections (at 0, 1–2 and 6 months)**. **The protective effect** of the vaccines appears to last for at least **more than 10 years**.*

Toelichting tot de nieuwe aanbeveling:

Het KCE rapport meldt hierover het volgende[7]:

Uit de KCE studie blijkt dat de doeltreffendheid van HPV vaccinatie sterk afhankelijk is van een aantal voorwaarden. Het vaccin beschermt niet tegen alle HPV soorten die baarmoederhalskanker veroorzaken. Hoe groot het deel vermeden baarmoederhalskankers juist is, is onbekend. Wel weten we dat er na vaccinatie van nog niet besmette vrouwen 46% minder letsels aan de baarmoederhals die behandeling vereisen vastgesteld werden. Screening voor baarmoederhalskanker blijft dus heel belangrijk. Een daling in screeningsdeelname kan het vaccinatievoordeel volledig teniet doen.
De bestaande HPV vaccins zijn alleen effectief voor de preventie van vaccin typespecifieke HPV infecties en de daaraan gerelateerde precancereuze cervicale lesies bij vrouwen die naïef zijn voor de specifieke HPV infectie. Daarom wordt er aangeraden om te vaccineren vooraleer men seksueel actief is omdat het effect van de vaccinaties sterk afneemt bij reeds geïnfecteerde vrouwen.

In België wordt het vaccin sinds 2007 opgenomen in het basisvaccinatieschema en aangeboden bij meisjes in het eerste middelbaar (11-12 jaar).
In juli 2014 werd er echter een wijziging doorgevoerd in het aanbod van de vaccins die in het kader van de basisvaccinaties gratis ter beschikking worden gesteld door de Vlaamse overheid. Gardasil® (HPV vaccin met eiwitten van de HPV-types 6, 11, 16 en 18) werd vervangen door Cervarix® (HPV-vaccin met eiwitten van de HPV-types 16 en 18). In plaats van 3 doses van het HPV-vaccin zullen 2 doses (interval van 6 maanden tussen de 2 doses en binnen het jaar afgeleverd) worden toegediend. De vaccinatie blijft gratis bij meisjes in het 1ste jaar van het secundair onderwijs. [10]

De primaire doelgroep in de studies waren de vrouwen die op het ogenblik van de vaccinatie nog niet in contact waren gekomen met de HPV-types in het vaccin aanwezig. Bij deze vrouwen voorkómen de vaccins infectie met HPV-type 16 en 18, en is er evidentie dat vaccinatie voor meer dan 90% beschermt tegen HPV 16- of 18-gerelateerde hooggradige cervicale dysplasie (CIN2+). Vermits na een eerste seksueel contact reeds heel wat meisjes met HPV besmet zijn, leidt men hieruit af dat de belangrijkste doelgroep voor vaccinatie pre-adolescente meisjes zijn, dus vóór hun eerste seksuele contacten. Bij vrouwen die op het ogenblik van de vaccinatie waren geïnfecteerd met HPV 16 en/of 18 geeft het vaccin geen bescherming tegen hooggradige cervicale dysplasie door HPV 16 of 18, en heeft het vaccin geen effect op de snelheid van klaring van het virus. Het vaccin heeft dus wel een preventief, maar geen curatief effect.

Wel dient men op te merken dat niet alle meisjes via de school kiezen om deze vaccinatie te laten uitvoeren. Zo is het mogelijk dat er bij de huisarts meisjes op de raadpleging komen die ouder zijn dan 14 jaar bij hun eerste vaccinatie.

De WHO beveelt daarom het volgende aan [9]

- **Meisjes < 15 jaar** op het moment van de eerste dosis: geef 2 dosissen (0 – 6 maanden)
  Opmerking: Indien het interval tussen de twee doses korter is dan 6 maanden, dient een derde dosis gegeven te worden minstens 6 maanden na de eerste vaccinatie

- **Meisjes > 15 jaar** op het moment van de eerste dosis: geef 3 dosissen (0, 1-2 en 6 maanden)

Ook de Hoge Gezondheidsraad en het BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) bevelen dit aan. Zij stellen dat de bestaande HPV vaccins immunogeen zijn voor meisjes en vrouwen van 9 tot en met 26 jaar en dat de effectiviteit afneemt bij seksueel actieve adolescenten en bij stijgende leeftijd.

Aanbeveling domus medica [15]***:***

Het vaccin wordt op dit ogenblik aanbevolen voor meisjes die nog geen seksueel contact hebben gehad en dus ook nog niet besmet zijn met HPV. Vanaf het schooljaar 2010-2011 biedt de Vlaamse overheid het vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV) jaarlijks gratis aan aan alle meisjes in het eerste jaar secundair onderwijs in Vlaanderen. Indien het meisje op het moment van toediening nog niet seksueel actief is en de arts het vaccinatie-interval respecteert, dan biedt het vaccin een bescherming van ongeveer 70% tegen het ontwikkelen van baarmoederhalskanker.

Aanbeveling BCFI [10]***:***

Bij de belangrijkste doelgroep voor vaccinatie, met name de meisjes van 10 tot 14 jaar, wordt een schema van 2 intramusculaire injecties gebruikt: 0-5 à 13 maand voor Cervarix® en Gardasil 9®; 0-6 maand voor Gardasil®. Bij de andere personen bestaat de vaccinatie uit 3 intramusculaire injecties (0-2-6 maand voor Gardasil® en Gardasil 9®, en 0-1-6 maand voor Cervarix®).

De vaccins zijn geregistreerd voor gebruik bij meisjes vanaf de leeftijd van 9 jaar. Om optimale bescherming te bekomen, dienen meisjes gevaccineerd te worden vooraleer ze seksueel actief zijn. Wanneer de vrouw reeds seksueel actief is, en er reeds infectie is opgetreden met één of meerdere van de types waartegen het vaccin beschermt, neemt het voordeel van vaccinatie sterk af. Of herhalingsinenting nodig zal zijn, is nog onbekend.

Advies Hoge Gezondheidsraad [11]

Vaccinatie tegen humaan papillomavirus is opgenomen in het basisvaccinatieschema: vaccinatie wordt aanbevolen bij meisjes van 10 à 13 jaar.

- Bij vrouwen van 14 tot en met 26 jaar die nog geen seksueel contact gehad hebben en die nog niet gevaccineerd werden: HPV-vaccinatie kan aangeboden worden.

- Bij vrouwen van 14 tot en met 26 jaar die reeds seksuele betrekkingen gehad hebben en nog niet gevaccineerd werden: beoordeling op individuele basis aangezien het voordeel van het vaccin in dat geval sterk afneemt.

Aangezien niet alle hoogrisico-HPV types in het vaccin opgenomen zijn, wensen wij toch te benadrukken dat meisjes die het vaccin toegediend kregen via het vooropgestelde schema zich nog steeds dienen te laten screenen. Hierin geeft de tweede flowchart een duidelijk overzicht hoe best te screenen en wanneer best een HPV DNA test aan te vragen. Hiervoor verwijs ik graag naar de masterproef van mijn collega.

➔ **Volgende adaptatie werd doorgevoerd:**

Het HPV vaccin is het meest effectief voor de preventie van HPV infecties en de daaraan gerelateerde precancereuze letsels bij vrouwen die naïef zijn voor de specifieke HPV infectie, i.e. voor de seksuele activiteit. Daarom is het aanbevolen vaccinatie aan te bieden aan alle meisjes in het eerste jaar van het middelbaar onderwijs (11-12 jaar) en dit in 2 doses met minstens 6 maanden tussen de 2 vaccinaties. (GRADE 1B)

Vraag 2: Wat is de kosteneffectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?

De oorspronkelijke Duodecim richtlijn vermeldt niets over de kosteneffectiviteit van de bestaande HPV vaccinaties. In de Nederlandstalige versie die beschikbaar is via EBMPracticeNet, werd wel onderstaande opmerking toegevoegd:

"De globale impact van een algemene HPV-vaccinatie op de incidentie van cervixkanker is onduidelijk; de kost-batenverhouding voor België is niet gekend. "

Toelichting tot de nieuwe aanbeveling:

Het KCE rapport meldt hierover het volgende[7]:

Uitgaande van een dalende bescherming van het vaccin met de tijd, een booster na 10 jaar, en met een discount rate van 3% voor kosten en 1,5% voor effecten zou een HPV vaccinatieprogramma in België circa 33 000 € per gewonnen QALY kosten in vergelijking met enkel screening.

De kosteneffectiviteit van een vaccin is afhankelijk van enkele factoren. Niet alleen de doeltreffendheid speelt hier een rol, namelijk het vaccin werkt het beste wanneer er nog geen HPV infectie waargenomen is, i. e. voor seksuele activiteit zoals hierboven reeds vermeld werd. Daarom wordt het vaccin aangeboden in België via het nationale vaccinatieprogramma aangeboden voor meisjes van 11-12 jaar. Op deze manier kunnen de kosten ook gedrukt worden wegens aankoop van grote hoeveelheden vaccins per keer en bereikt men op deze manier ook kansarme meisjes die het financieel

misschien niet zouden kunnen betalen en daardoor zich niet zouden laten vaccineren. Dit is een zeer belangrijk gegeven omdat net deze groep een groter risico heeft op baarmoederhalskanker en minder deelnemen aan de screening hiervan.

Ook de duur van bescherming speelt een belangrijke rol. Deze dient voldoende lang te zijn om kosteneffectief te zijn. De bescherming is aangetoond tot 5 jaar na vaccinatie maar gegevens op langere termijn zijn er nog niet. Bij levenslange bescherming door het vaccin zouden de helft van de baarmoederhalskankers op termijn voorkomen kunnen worden en de kost per gewonnen 'levensjaar met kwaliteit' zou dan 14 000 euro bedragen.

Vaccinatie van jongens en mannen wordt nog niet standaard gedaan in België. Toch zijn er argumenten dat HPV vaccinatie nuttig blijkt bij deze groepen. Dynamische simulatiemodellen tonen echter aan dat als een groot deel van de vrouwen bereikt kan worden, er weinig toegevoegde waarde wordt gevonden in het vaccineren van mannen. Bij een lagere dekkingsgraad kan het vaccineren van jongens bijdragen omdat op deze manier de verspreiding van het virus immers wordt tegengegaan en worden de vrouwen indirect beschermd. Uit onderzoek bij Agentschap voor Zorg en Gezondheid door Dr. Geert Top [(14)], blijkt dat gemiddeld 85% van de meisjes minstens 1 dosis van het vaccin kregen en dat zeker 81,5% de volledige vaccinatie doorloopt wat op een hoge participatiegraad wijst. Momenteel zijn er nog geen aanbevelingen over vaccinaties in België bij jongens en mannen. Verder onderzoek dient de kosteneffectiviteit hiervan nog te analyseren.

Aanbeveling Domus Medica[(15)]:

Het zal nog minstens tien jaar duren voor deze meisjes de beginleeftijd voor screening bereiken. Maar niet alle hoogrisico-HPV zijn in de vaccins opgenomen en er is nog niets geweten over de bescherming op lange termijn. Ook de gevaccineerde meisjes moeten dus nog steeds de boodschap krijgen dat uitstrijkjes vooralsnog nodig blijven.
Het is bovendien aangeraden om alle vaccinaties in vaccinnet te registreren. (GRADE 1C) Hierdoor worden de dosisintervallen correct toegepast en zijn er dus geen overbodige extra dosissen die gegeven moeten worden wegens bijvoorbeeld te kort dosisinterval, het vergeten registreren van de vorige dosis,…

➔ **Volgende adaptatie werd doorgevoerd:**

Systematische HPV vaccinatie van meisjes blijkt kosteneffectief te zijn in het voorkomen van HPV infectie en de daaraan gerelateerde precancereuze en hooggradige letsels, ook al blijft er momenteel nog onzekerheid over de werkzaamheid op lange termijn. De bescherming van het vaccin duurt minstens vijf jaar en de nood aan een boostervaccinatie is momenteel nog onduidelijk. (GRADE 2B)

HPV vaccinaties beschermen tegen een deel van de HPV virussen en verlagen het risico op baarmoederhalskanker maar elimineren het niet waardoor efficiënte screening aanbevolen blijft. (GRADE 2B)

Het aanbieden van het vaccin via het nationale vaccinatieprogramma zorgt ervoor dat een groot aantal meisjes bereikt kan worden en op deze manier kunnen ook de kosten gedrukt worden. (GRADE 2B)

Het is aanbevolen alle toegediende vaccinaties in vaccinnet te registreren. Hierdoor worden de juiste dosisintervallen gerespecteerd, wat een gunstig effect heeft op de kosten en tevens kan er een goede opvolging gegarandeerd worden. (GRADE 1C)

FASE 3: IMPLEMENTATIEFASE

5.3.1.Peer review

Tijdens de peer review werd de eerste nieuwe versie voorgelegd aan collega HAIO's en huisartsen. Wij deden dit in twee seminariegroepen (Berlaar en Kontich) en in de beide opleidingspraktijken (Lier en Reet). In totaal namen 6 huisartsen en 14 HAIO's deel waarvan 12 vrouwen en 8 mannen. De leeftijden varieerden van 25 jaar tot 60 jaar.

De collega's kregen een vragenlijst (zie bijlage 4) met vragen rond het topic HPV diagnose en HPV vaccinatie. Met deze vragenlijst was het de bedoeling om de voorkennis over dit onderwerp te testen en na te gaan waar er nog eventuele hiaten in de kennis van de huisarts waren en of er nood was aan bepaalde extra informatie. Er werd hen gevraagd de huidige duodecimrichtlijn kritisch te bekijken en eventuele opmerkingen naar gebruik toe toe te lichten.

De resultaten met betrekking tot de klinische vragen over HPV diagnose zullen in de masterproef van collega Thomas Vermeulen besproken worden. Ikzelf zal de resultaten over de HPV vaccinatie beschrijven.

De powerpoint met de juiste antwoorden op de vragen werd toegevoegd in bijlage 5. Deze werd in beide groepen gepresenteerd en alle vragen werden telkens overlopen waarna er plaats was voor feedback / discussie.

Uit de vragenlijsten kunnen we volgende gegevens halen.

Vraag 6: Wie komt er in aanmerking voor HPV vaccin?

➔ 0/20 weet ik niet, 3/20 fout, 17/20 juist

Vraag 7: In België zijn er 2 HPV vaccins op de markt. Cervarix en gardasil. Het Cervarix vaccin bevat meer HPV types dan gardasil vaccin en wordt daarom aangeboden in het standaardvaccinatieschema aan meisjes uit het eerste middelbaar.

➔ 1/20 weet ik niet, 6/20 fout, 13/20 juist

Vraag 8: Welke vaccinatieschema wordt er momenteel bij de doelgroep (meisjes 10-13 jaar) toegepast?

➔ 0/20 weet ik niet, 15/20 fout, 5/20 juist

Vraag 9: Het aantal dosissen dient verhoogd te worden naar 3 dosissen ipv 2 wanneer ouder dan 15 jaar

➔ 5/20 weet ik niet, 8/20 fout, 7/20 juist

Vraag 10: Het vaccin wordt terugbetaald tot en met 16 jaar

➔ 2/20 weet ik niet, 10/20 fout, 8/20 juist

<u>Opmerking:</u> de antwoorden op de bovenstaande vragen worden weergegeven in de powerpoint presentatie in bijlage 5.

Bespreking resultaten vragenlijst:

Uit de vragen blijkt dat huisartsen wel op de hoogte zijn dat het HPV vaccin aangeboden wordt via het CLB aan schoolgaande meisjes en weten ze wie er in aanmerking komt voor de vaccinatie. Toch weet 1/3de van de artsen niet welk vaccin er momenteel aangeboden wordt en weet 75% niet hoeveel dosissen er moeten gegeven worden.
Ook de vraag over de terugbetaling werd in 50 % van de gevallen foutief beantwoord.
We mogen stellen dat er over dit thema onder de artsen enige onduidelijkheid en onwetendheid heerst en dat de fouten die uit de vragenlijst voorkomen vooral praktijkgericht zijn.

Opvallend was het feit dat alle collega's aangaven zeer weinig patiënten op de consultatie te zien die komen voor een HPV vaccinatie. De meeste vaccinatie wordt via het CLB uitgevoerd en opgevolgd. De collega's gaven aan dat hun kennis over dit onderwerp niet altijd even up to date is.
Ze vonden de huidige richtlijn zeer onpraktisch in gebruik. Een overzichtelijk en makkelijk hanteerbaar schema met daarin de doelgroep, het huidige vaccinatieschema, wat te doen bij situaties die afwijken van de standaard en voor wie de terugbetaling van toepassing is, werd in beide groepen noodzakelijk geacht.

Onze eigen geadapteerde aanbevelingen werden tevens voorgesteld aan de hand van de powerpoint presentatieen het adapte proces werd ook kort uitgelegd. De aanbevelingen die wij zelf opgesteld

hebben, werden door beide groepen als duidelijk en praktisch haalbaar bevonden. Nieuwe aanpassingen waren er dus niet nodig.

Op basis van de gegeven feedback en opmerkingen hebben wij een flowchart ontwikkeld die aan alle deelnemende huisartsen nadien werd meegegeven om te gebruiken in de eigen praktijk. Deze flowchart werd in bijlage 6 toegevoegd.

5.3.2. Formuleren van praktijkconsensus

Als laatste stap werd er een praktijkproject opgemaakt. Het doel hiervan is om de HPV vaccinaties correct toe te passen en aan de juiste doelgroep aan te bieden in de praktijk volgens de geadapteerde richtlijn. De flowchart werd als ondersteunend hulpmiddel ter beschikking gesteld aan de collega's en werd opgehangen aan de koelkast waar onze voorraad vaccins bewaard wordt en waar tevens ook het basisvaccinatieschema ophangt. Telkens wanneer er een vaccinatie (eender welke) dient genomen te worden, zal de arts gewezen worden op de flowchart op deze manier en er meer vertrouwd mee geraken.

Zoals hierboven reeds vermeld gaven de collega's van de opleidingspraktijk aan dat zij weinig patiënten op raadpleging gehad hebben voor HPV vaccinatie. Dit blijkt ook wanneer ik in het elektronisch medisch dossier (EMD) in de statistieken ging kijken hoeveel patiënten er de laatste 10 jaar geweest waren voor deze vaccinatie. Op een totaal van 6600 patiëntendossiers konden er slechts 33 patiënten consultaties weerhouden worden van patiënten die hun vaccinatie door de huisarts kregen (zoekterm: HPV in contactreden). Dit bevestigt alleen maar dat de georganiseerde vaccinatie via het CLB wel effectief blijkt te zijn.

Na 6 weken werd er overlopen of de flowchart makkelijk in gebruik was. Aangezien er in onze praktijk veel chronische patiënten komen en minder jonge kinderen, hebben de collega's geen gebruik kunnen maken van onze flowchart. Dit was bij de collega HAIO's ook het geval.

Via een visgraatanalyse werd bekeken wat de eventuele barrières kunnen vormen om de richtlijn niet toe te passen door middel van de flowchart en welke factoren net stimuleren tot het gebruik van de flowchart/richtlijn.

<u>Patiëntgebonden factoren:</u>

- Er is meer bewustwording bij de patiënten over preventie, over de gevolgen van een HPV infectie en de eventuele evolutie naar baarmoederhalskanker. Ze komen vaak bij de huisarts om extra informatie in te winnen over hoe ze best hier preventief tegen kunnen optreden. De brief die ze meekrijgen van het CLB met de uitnodiging tot vaccinatie maakt dat ze zich vaak de vraag of dit wel degelijk moet, of het iets oplevert en hoe dit praktisch in zijn werk gaat. Hierin speelt een goede uitleg en communicatie van de arts een belangrijke rol

- Angst van de ouders dat zij seksueel gedrag bij hun jonge dochters stimuleren door deze vaccinatie kan voor een afwachtende houding zorgen waardoor ze niet in het vaccinatieprogramma instappen.
- De financiële middelen van de patiënt kunnen ook een rol spelen indien zij om welke reden dan ook (bijvoorbeeld door ziekte op moment van bezoek aan CLB met klas, onwetendheid,…) niet deelgenomen heeft aan het vaccinatieprogramma via het CLB en dus het vaccin niet gratis heeft aangeboden gekregen. Kansarme meisjes hebben een groter risico op baarmoederhalskanker en nemen minder vaak deel aan de screening hiervan[7].

Arts-gebonden factoren:

- Een arts die gemotiveerd is om aan correcte preventie te doen in zijn praktijk zal eerder geneigd zijn de leeftijdscohorte die in aanmerking komt voor de vaccinatie actief te bevragen naar de vaccinatiestatus.
- Een duidelijke uitleg over het belang van de vaccinaties van de huisarts naar de patiënten kan de patiënten stimuleren om zich effectief te laten vaccineren.
- Een goed ingevuld dossier zorgt er voor dat de arts op een efficïente wijze kan werken. Via het EMD kan er normaal gezien een automatische synchronisatie met vaccinnet gebeuren. Dit wil zeggen dat wanneer er iemand van het CLB een vaccin correct ingeeft dat wij dit moeten kunnen zien in ons dossier en omgekeerd. Als deze registratie niet correct gebeurt dan kunnen er fouten gebeuren en onnodig extra dosissen gegeven worden.

Omgevingsfactoren/ Praktijkfactoren:

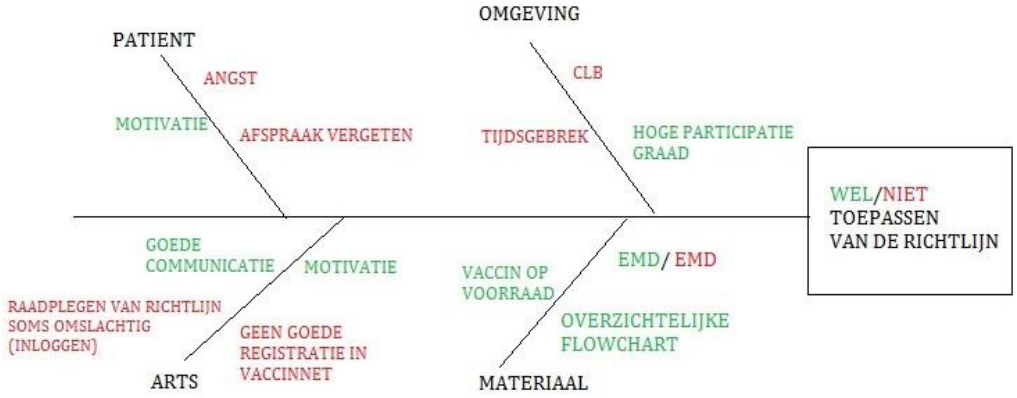
- De rechtstreekse "oproepingsbrief" van het CLB maakt dat de meisjes vaker zich door het CLB laten vaccineren waardoor de aanmeldingsfrequentie bij de huisarts voor de vaccinatie veel lager ligt en minder wordt uitgevoerd door hen.[14]
- De artsen werken op afspraak met vaste uren en slechts 15 minuten per patiënt. Soms is er door de tijdsdruk, bijvoorbeeld in de volle grieppiek, minder tijd en ruimte om een uitgebreid motivatiegesprek over dit delicate onderwerp aan te gaan. Dit kan tot gevolg hebben dat er minder door de huisarts zelf begonnen zal worden over de vaccinatie in een drukkere periode wanneer deze meisjes voor andere klachten op consultatie komen.

Materiaal:

- Hierin speelt de registratie in het EMD een belangrijke rol. Uit onderzoek blijkt dat 95% van de vaccinaties in vaccinnet door het CLB ingegeven[14] worden en is wordt correcte registratie door de zorgverleners aanbevolen (GRADE 1C) [15].
- Het raadplegen van de beschikbare richtlijnen vraagt soms een inlog procedure wat tijdrovend kan zijn (werd in visgraatanalyse bij arts-gebonden factoren geplaatst). Ook zijn deze richtlijnen niet altijd even overzichtelijk waardoor tijd verloren kan gaan en er minder efficiënt gewerkt kan

worden. Hoe duidelijker de richtlijn, hoe makkelijker de toepassing hiervan. De flowchart werd als overzichtelijk ervaren en makkelijk in gebruik.

- Een voorraad van vaccins in de praktijk zorgen er ook voor dat de patiënten ook meteen kunnen gevaccineerd worden als ze er achter vragen en behoren tot de doelgroep. Anders moeten de patiënten eerst een afspraak maken voor het verkrijgen van een voorschrift, het vaccin nog gaan halen in de apotheek en nadien nog een nieuwe afspraak maken voor het vaccineren.



Deze visgraatanalyse kan ook deels geëxtrapoleerd worden naar het uitvoeren van een uitstrijkje en het toepassen van een HPV DNA test hierop. Voor deze visgraatanalyse verwijs ik graag naar de masterproef van Thomas Vermeulen.

5.3.3. Finaal nazicht door leescommissie

Aan de hand van de resultaten van de peer review en de consensusoefening in de eigen praktijk werden er geen grote wijzigingen doorgevoerd. De geadapteerde richtlijn zal aan de leescommissie van EBMPracticeNet voorgelegd worden ter goedkeuring. Als de richtlijn wordt goedgekeurd, zal deze verschijnen op het platform van EBMPracticeNet, na onze thesisverdediging.

6. Discussie

Na overleg met de leescommissie werd er besloten dat er een mineure adaptatie nodig was van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn “Humaan papillomavirus (HPV) infectie”.
Aangezien het als huisarts de taak is om aan preventie te doen op een correcte manier, hebben wij besloten om de preventieve subthema’s (opsporen van een HPV infectie en vaccinatie) te behandelen. Op deze manier zijn er wel andere subthema’s die onbehandeld bleven en werd er niet nagekeken of

deze toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Wij zijn van mening dat er voor de andere subthema's zeker nog voldoende plaats is om dit in een andere masterproef te behandelen door collega HAIO's.

De door ons gekozen thema's waren niet heel gebruiksvriendelijk voor de arts waardoor er sommige delen extra uitleg en/of adaptatie vroegen. Belangrijk is om hier op te merken dat mijn collega en ik beiden geen ervaring hebben met de aanpassing van een richtlijn naar de Belgische zorgcontext. Ondanks de ondersteuning van de (co)-promotor en de beschikbare documenten kan het gebrek aan ervaring eventuele bias en interpretatiefouten in de hand werken.

Het uitschrijven van de eigen aanbeveling was soms een moeizaam maar vooral arbeidsintensief proces. Het opstellen van klinische vragen was hier moeilijk af te lijnen. Een groot probleem bij deze richtlijn was dat er snel een overlap was met de andere richtlijn rond cervixkankerscreening. Dit bleek ook uit onze zoektocht waar we steeds met beperkte zoektermen zoals bijvoorbeeld 'HPV vaccin' op richtlijnen kwamen die eerder de screening behandelden.
Bij de eerste selectie van de richtlijnen werd er rekening gehouden met taal (Engels en Nederlands), publicatiedatum (<10 jaar oud) en beschikbaarheid. Richtlijnen waarvan enkel het abstract beschikbaar was bijvoorbeeld, werden niet mee opgenomen in de selectie. Hierdoor werden er een aantal nuttige richtlijnen mogelijks geëxcludeerd en kan belangrijke informatie verloren gegaan zijn.

Gezien het brede onderwerp, hebben we na deze literatuurzoektocht besloten in overleg met de (co)-promotor om ons te verdiepen in de effectiviteit en de kosteneffectiviteit in België. Dit is echter een lokaal gegeven en daarom hebben wij ons voornamelijk gebaseerd op een health technology assessment van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg als geselecteerde richtlijn.
Hierin werd er vooral gekeken naar de veiligheid en werkzaamheid van het vaccin en of het wel kosteneffectief is. Biedt het vaccin een meerwaarde dat betaalbaar is voor de gezondheidszorg en is de gezondheidswinst in verhouding met de kost? [7]

Wat me opviel was dat vooral de 'level of evidence' en 'grade of recommendation' vaak niet duidelijk vermeld werd. In het KCE rapport zijn er wel formuleringen te vinden zoals 'het is aangeraden dat' waardoor we wel onrechtstreeks een idee kregen over de graad van aanbeveling. Het heeft me doen inzien dat een universeel graderingssysteem zoals GRADE meer overzichtelijk is. Het geeft een uniform overzicht binnen de verschillende internationale richtlijnen waardoor de interpretatie van de wetenschappelijke evidentie vlotter zou kunnen verlopen.
Toch vond ik het zelf toekennen van een GRADE aan onze nieuwe aanbeveling niet zo evident. Dit bleek ook uit het eerste nazicht van de leescommissie dat wij een overschatting gedaan hadden. De GRADE die door ons toegekend werd aan de klinische vraag over de effectiviteit is gebaseerd op een wetenschappelijke review van meerdere RCT's die onderzoek gedaan hebben naar dit gegeven.

Toch moeten we in ons achterhoofd houden dat deze doeltreffendheidstudies niet gevoerd werden in de doelgroep, nl. meisjes van 12 jaar. Wel hebben zogenaamde 'overbruggingsstudies' aangetoond dat ten minste de bij meisjes (en jongens) waargenomen humorale immuunrespons niet zwakker was dan die bij jonge volwassen vrouwen. Het is een sterke aanbeveling waarvan de voordelen van vaccinatie de nadelen overtreffen, maar de RCT's vertonen enige beperkingen waardoor de bewijskracht een matig niveau heeft, i.e. GRADE 1B.

Er blijft momenteel nog onzekerheid over de werkzaamheid op lange termijn. De bescherming van het vaccin duurt minstens vijf jaar en de nood aan een boostervaccinatie is momenteel nog onduidelijk. In de lopende studies wordt er een beschermend effect beschreven tussen de 5 – 10 jaar. Een langere follow-up zal nodig zijn om te bepalen of en wanneer een boostervaccinatie gewenst is. [7]

HPV vaccinaties bij jongens blijft momenteel ook een actueel thema. Jongens kunnen natuurlijk geen baarmoederhalskanker krijgen maar wel genitale wratten en kankers (oraal, anaal en ter hoogte van de penis) die veroorzaakt worden door HPV types 6, 11 en 16. 30 % van de HPV gerelateerde kankers treedt op bij mannen. Hiervoor is echter geen georganiseerde screening in België voorhanden. [16-19] In verschillende landen zoals Oostenrijk worden jongens van 12-13 jaar momenteel al systematisch mee gevaccineerd. In België gebeurt deze vaccinatie nog niet routinematig ondanks het feit dat verschillende studies met Gardasil de efficiëntie en veiligheid in de preventie van genitale wratten en precancereuze letsels bij mannen hebben aangetoond[19-20]. Dit is vooral een financiële kwestie. Weegt de kostprijs om alle jongens te vaccineren op tegen de voordelen van de vaccinatie? De Hoge Gezondheidsraad buigt zich hier momenteel over. De nieuwe aanbeveling omtrent HPV vaccinatie zou in het voorjaar 2017 beschikbaar zijn. Deze was echter tijdens het schrijven van mijn masterproef nog niet beschikbaar waardoor ik mij hier nog niet op kon baseren om eventuele aanbevelingen omtrent vaccinatie bij jongens te doen.
Uit onderzoek is immers gebleken dat vaccineren bij jongens en mannen (kosten)effectief kan zijn en dan vooral bij mannen die seksuele contacten hebben met andere mannen[20]. Belangrijk is hier toch de kanttekening te maken dat de studies naar deze cohortgroep vooral met het quadrivalente vaccin gebeurd zijn en dat er momenteel op het CLB gewerkt wordt met het bivalente vaccin cervarix (wegens betere kostprijs en 70% van de gevallen van baarmoederhalskanker wordt immers veroorzaakt door HPV 16 en 18). Dit zou een hogere kost betekenen voor de gezondheidszorg in België.
Bovendien is het moeilijk te identificeren bij de jongens op 12-13 jaar wat hun seksuele voorkeur gaat zijn. Zij zouden wel zich op latere leeftijd kunnen laten vaccineren voor seksueel contact maar hierover zijn geen sensibiliseringscampagnes momenteel waardoor de jongens hier vaak niet aan denken. Het is duidelijk dat hier nog meer onderzoek naar gedaan dient te worden.

De peer review door de collega HAIO's en collega's in de praktijk was voor ons een leerrijk proces. Het feit dat de richtlijn onpraktisch bevonden werd, gaf ons het idee om een flowchart omtrent vaccinatie en HPV test op te maken met telkens verschillende situaties waarmee de huisarts geconfronteerd kan

worden. Onze flowchart werd tijdens de implementatiefase echter niet gebruikt wegens de beperkte aanmeldingsfrequentie op consultatie. Idealiter zouden we het gebruik van de flowchart een langere tijd moeten kunnen opvolgen om uiteindelijk een betere analyse en audit te kunnen doen om te zien of de flowchart geholpen heeft.

Momenteel zijn we in de opleidingspraktijk actief bezig met beter georganiseerde preventie binnen de praktijk. Patiëntenbrieven omtrent verschillende topics zoals opvolging bij diabetes, screening naar dikkedarmkanker,… werden reeds door de verschillende artsen opgesteld met de bedoeling de doelgroepen aan te schrijven/ te mailen en hen zo uit te nodigen en te stimuleren voor bepaalde onderzoeken. De voorbije jaren werd er vooral een opportunistische screening gehanteerd in de praktijk als het op de HPV vaccinaties aankwam. Hier is het belangrijk dat er in de praktijk nagegaan wordt wat nu de exacte informatienood is van de patiënten over het vaccin en dat er een selectie uit het EMD wordt gemaakt om de doelgroep zelf aan te schrijven en dus meer systematisch en georganiseerd te werk te gaan. Een "oproepings- en informatiebrief" kan hier best opgesteld worden dia dan rechtstreeks via het EMD doorgemaild kan worden naar alle meisjes die er voor in aanmerking komen. Heel dit gebeuren kan op zichzelf het onderwerp van een andere masterproef vormen. Gezien tijdsgebrek ben ik hier niet verder mee aan de slag gegaan maar het werd wel besproken in de praktijk hoe dit het best aangepakt kan worden. Mijn broer en ik starten volgend jaar onze eigen groepspraktijk waarin wij preventie zeer belangrijk vinden. Vanuit deze visie zullen wij onze patiënten die behoren tot de doelgroep voor vaccinatie en baarmoederhalsscreening aanschrijven om hen uit te nodigen op de praktijk voor extra informatie en opvolging.

Er werd momenteel aan iedereen gevraagd een correcte registratie in het EMD te doen van zowel vaccinaties (ook in vaccinnet registreren) en alsook het resultaat en datum van het laatste uitstrijkje. Zo kan de opvolging door verschillende artsen binnen groepspraktijken beter gebeuren en blijft het overzichtelijk. Dit wordt ook zo aanbevolen in de Domus Medica richtlijn cervixkankerscreening: 'Toegediende vaccins moeten in Vaccinnet geregistreerd worden (Grade 1C) omdat de kans bestaat dat vaccinatie mogelijks een weerslag kan hebben op een later screeningsbeleid'[15]. Het effect van deze vaccinatie zal binnen enkele jaren pas echt duidelijk worden en verder onderzoek dient hier nog zeker naar te gebeuren.
De automatische synchronisatie met vaccinnet vanuit het EMD is een grote stap voorwaarts in heel dit gebeuren. In mijn opleidingspraktijk loopt deze synchronisatie momenteel nog niet vlot wegens technische problemen waardoor de toegediende vaccinaties verloren kunnen gaan en er iets gemist kan worden.

Bovendien dienen we de bemerking te maken dat de HPV vaccinatie in Wallonië anders wordt aangeboden dan in Vlaanderen. Zij bieden het vaccin gratis aan aan meisjes uit het tweede jaar secundair onderwijs of die 13-14 jaar oud zijn en in het bijzonder onderwijs zitten[15]. De opgestelde flowchart en de aanbeveling omtrent de vaccinaties die wij geadapteerd en herschreven hebben is dus van toepassing voor meisjes in Vlaanderen.

7. Besluit

De Duodecim richtlijn Humaan Papillomavirus Infectie werd aangepast aan de Belgische zorgcontext via een mineure adaptatie. Huidige vaccinatieschema's met twee dosissen geven voldoende immuunrespons bij meisjes onder de 14 jaar in plaats van drie dosissen. Indien het meisje op het moment van toediening nog niet seksueel actief is en de arts het vaccinatie-interval respecteert, dan biedt het vaccin een bescherming van ongeveer 70% tegen het ontwikkelen van baarmoederhalskanker[15].
Dit alles heeft bijgevolg een positief resultaat op de kosteneffectiviteit van het vaccin.

Echter heerst er nog onduidelijkheid over het langetermijneffect van de vaccinatie en de kosteneffectiviteit van het vaccin bij jongens. Hier dient nog extra onderzoek naar gedaan te worden hoe lang de vaccinatie bescherming biedt, of vaccineren van jongens nuttig is en of een boostervaccinatie al dan niet nodig is.

Aangezien niet alle hoogrisico-HPV types in het vaccin opgenomen zijn, wensen wij toch te benadrukken dat meisjes die het vaccin toegediend kregen via het vooropgestelde schema zich nog steeds dienen te laten screenen. Hierin geeft de tweede flowchart een duidelijk overzicht hoe best te screenen en wanneer best een HPV DNA test aan te vragen. Hiervoor verwijs ik graag naar de masterproef van mijn collega.

De peer review leverde geen extra adaptatie op aangezien de nieuwe aanbevelingen duidelijker en praktischer bevonden werden dan de huidige richtlijn. De flowchart werd als gebruiksvriendelijk bevonden en zal in de toekomst verder gebruikt worden in de huidige opleidingspraktijk.

8. Referenties

1. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Royen P Van, Vanschoenbeek J, Goossens M. Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen. 2013.
2. The Adapte Collaboration (2009). The Adapte Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from http://www.g-i-n.net.
3. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.
4. Toward Optimized Practice (TOP) Cervical Cancer Screening Working Group. 2016. Cervical cancer screening: clinical practice guideline. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice.
5. Arbyn Marc, Haelens Annemie, Desomer Anja, Verdoodt Freija, Francart Julie, Thiry Nancy, Hanquet Germaine, Robays Jo – Cervical cancer screening program and human papillomavirus (HPV) testing, part II: update on HPV primary screening – KCE rapport 2015
6. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline synthesis: Screening for cervical cancer. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2005 Oct (revised 2016 Jan).
7. Thiry Nancy, Lambert Marie-Laurence, Cleemput Irina, Huybrechts Michel, Neyt Mattias, Hulstaert Frank, De Laet Chris - HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment – KCE rapport 2007
8. J. Murphy, E. Kennedy, S. Dunn, M. Fung Kee Fung, D. Gzik, C.M. McLachlin, M. Shier, and L. Paszat, Cervical screening: Guideline recommendations. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) – Oct 2011
9. Human papillomavirus vaccins: WHO position paper, oct 2014 (Te raadplegen via: http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1)
10. BCFI folia juni 2014: Wijzigingen in het aanbod van de vaccins die in het kader van de basisvaccinaties gratis ter beschikking worden gesteld door de Vlaamse overheid. Te raadplegen via: http://www.bcfi.be/nl/folias/2212
11. Hoge Gezondheidsraad Advies 8367 – Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humaan papillomavirus – mei 2007
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, For the Grade Working Group. Rating Quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926. (HTTP://WWW.GRADEWORKINGGROUP.ORG/PUBLICATIONS/GRADE-1_BMJ2008.PDF)
13. Van Royen P., G R A D E: Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. Huisarts Nu november 2008; 37(9) 505-509.
14. Dr. Geert Top – '5 jaar HPV vaccinatie in Vlaanderen'. Powerpoint te raadplegen via: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/04_top_geert.pdf
15. Smeets, F., Verhoeven, V., Baay, M., Weyers, S., Colpaert, C., & Govaerts, F. (2011). Cervixkankerscreening. Huisarts Nu, 40(1), 64-88.

16. HPV vaccinatie: recente gegevens. Gepubliceerd op 23 april 2013 op vaxinfo.org. Te raadplegen via http://www.vaxinfopro.be/spip.php?article723&lang=nl&retour=1
17. HPV: schema met twee dosissen. Gepubliceerd op 3 september 2014 op vaxinfo.org. Te raadplegen op http://www.vaxinfopro.be/spip.php?article1192&lang=nl&retour=1
18. HPV: Doeltreffendheid en veiligheid van de bi- en quadrivalente vaccins. Gepubliceerd op 1 december 2015 op vaxinfo.org. Te raadplegen via http://www.vaxinfopro.be/spip.php?article1674&lang=nl&retour=1
19. HPV: Vaccinatie van mannen? Geplubiceerd op 1 december 2015 op vaxinfo.org. Te raadplegen via http://www.vaxinfopro.be/spip.php?article1678&lang=nl&retour=1
20. R. Marty, S. Roze, X. Bresse et al. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls againgst HPV-related diseases in Europe. BMC Cancer 2013, 13:10 doi:10.1186/1471-2407-13-10

9. Bijlagen

BIJLAGE 1: FEEDBACK LEESCOMMISSIE

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: HPV			
Naam haio: Sofie Vermeulen & Thomas Vermeulen			
Naam lid leescomité: Nicolas Delvaux (nazicht)			
Vragen	-	-	-
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de klinische vragen concreet (duidelijk afgelijnd)?	nee	Enkele outcomes in de PIPOH zijn verkeerd vertaald vanuit de geschreven klinische vraag	Bij de klinische vragen die gaan over kosten-effectiviteit is de outcome niet "preventie van aandoening" maar kost per genezen patient of kost per QALY. In kosten-effectiviteitsvragen is de outcome steeds een economische uitkomst. Die wordt uiteraard berekend op basis van NNT of NNV (vaccinate) of NNS (screen), maar er wordt dan ook een kost voor berekend. Hier volstaat het om in de O van de PIPOH de inhoud om te zetten naar een economische outcome.
Kunnen er klinische vragen geschrapt worden?	nee	-	-
Zijn alle klinische vragen uit de Duodecim-richtlijn opgelijst?	nee	Dit was in de scope van deze thesis niet haalbaar	-
Stap 2	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Werd in alle relevante internationale bronnen gezocht?	ja	Vooral het KCE rapport zal van belang zijn. Er zou ook kunnen gezocht worden in andere bronnen van HTA's maar gezien de omvang van het onderwerp en context specifieke HTA's van het KCE is dit voor mij niet noodzakelijk.	-

Werd in alle relevante Belgische bronnen gezocht?	ja	Vooral het KCE rapport zal van belang zijn. Er zou ook kunnen gezocht worden in andere bronnen van HTA's maar gezien de omvang van het onderwerp en context specifieke HTA's van het KCE is dit voor mij niet noodzakelijk.	-
Werden alle mogelijke trefwoorden in aanmerking genomen bij het zoeken naar richtlijnen?	ja	-	-
Zijn de richtlijnen waarmee vergeleken wordt up-to-date?	ja	-	-
Stap 3	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Worden de redenen van exclusie en inclusie van de richtlijn(en) voldoende* aangegeven?	ja	-	-
Wordt in voldoende mate aangegeven in welke periode de auteurs van de richtlijn naar literatuur hebben gezocht?	ja	-	-
Stap 4.1 (enkel van toepassing voor screening door studenten)	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Is de AGREE II-procedure correct toegepast door ten minste 2 beoordelaars?	ja	-	-
Is bij negatieve scores voldoende duidelijk wat de majeure kritieken zijn?	ja	-	-
Stap 4.2-4.5	-	-	-
4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de geïnventariseerde antwoorden op de klinische vragen gericht op klinisch handelen (achtergrond-informatie hoeft niet in de tabel te staan)?	ja	-	-

Worden de niveaus van bewijskracht en/of grades of recommendation aangegeven en is het duidelijk welk classificatiesysteem er gebruikt wordt?	ja	-	-
4.3 courantheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de geciteerde evidence als onderbouwing voor de aanbeveling(en) actueel genoeg?	ja	-	-
Zo niet, is er een quick search gebeurd naar recentere evidentie met hoog niveau van bewijskracht?	ja	-	-
Zo ja, worden deze referenties in het raster vermeld?	ja	-	-
4.4 samenhang	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de beoordeling van samenhang tussen zoekstrategie, evidence en aanbeveling goed uitgevoerd en helder geformuleerd?	ja	-	Mooi! Gezien de complexiteit van het onderwerp hebben jullie dit goed beschreven en de nodig nuance kunnen inbouwen in jullie antwoorden
4.5 toepasbaarheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de conclusie correct mbt het al dan niet extrapoleerbaar zijn van de aanbeveling naar de Belgische zorgcontext?	ja	-	-
Stap 5	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de redenen voor adaptatie voldoende duidelijk?	ja	-	-
Is de conclusie tot het al dan niet adapteren van de aanbevelingen KLINISCH/METHODOLOGISCH correct?	ja	-	-
Werd voldoende vergeleken met Belgische informatie?	ja	-	-

Is de keuze van de richtlijn voor adaptatie van de aanbeveling gefundeerd?	ja	-	Schrijf dit onderdeel volledig in het Engels. Dit wordt aan Duodecim gerapporteerd. Herbekijk de GRADE die je noteert in stap 7. Volgens mij overschatten jullie de kwaliteit van de evidentie. Die is zeer vaak op observationele data geëxtrapoleerd en zal zelden een GRADE A hebben.
Eindoordeel	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Het resultaat van fase 1 vormt een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, en wordt zonder aanpassingen goedgekeurd.	ja	-	-
Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.	nee	-	-
Het resultaat van fase 1 voldoet niet (als basis voor de eventuele verdere adaptatiefase), en dient opnieuw te worden doorlopen.	nee	-	-
Advies mbt adaptatie	**Advies**	**Commentaar**	
Wat is uw advies met betrekking tot het al dan niet adapteren van deze Duodecim-richtlijn?	mineure adaptatie	Knap gewerkt voor een zeer moeilijke opdracht!	

BIJLAGE 2: GOEDGEKEURD PROTOCOL

Onderzoeksprotocol:

Het humaan papillomavirus: adaptatie van een duodecimrichtlijn aan de Belgische zorgcontext.

Student(en): Sofie Vermeulen (sofie.vermeulen@yahoo.com)
Thomas Vermeulen (tvtvermeulen@gmail.com)

Promotor: Prof. Dr. Veronique Verhoeven (veronique.verhoeven@uantwerpen.be)

Faculteit: Geneeskunde

Opleiding: Master na Master in de huisartsgeneeskunde

Het onderzoek is: praktijkverbeterend

De opdrachtgever is: academisch (Universiteit Antwerpen)

Doelstelling:

Aanpassing van een duodecimrichtlijn aan de Belgische zorgcontext zodanig dat deze correct kan gebruikt worden door de zorgverleners en meer bepaald de huisartsen. Onze duodecimrichtlijn betreft het humaan papillomavirus. Deze richtlijn kreeg een negatieve beoordeling van EBMPracticeNet redactie wat betreft kwaliteit van inhoud, consistentie en toepasbaarheid binnen de Belgische zorgcontext.

Achtergrond:

Het betreft de duodecim richtlijn ' Het Humaan papillomavirus (HPV)'. Dit is een Finse richtlijn die door de plaatselijke huisartsenvereniging op EBMPracticeNet wordt aangeboden aan de zorgverleners in ons land. Toch blijken deze richtlijnen niet altijd even toepasbaar in de Belgische zorgcontext en dienen dus geadapteerd te worden. Dit project wordt steeds in samenwerking met een andere collega huisarts in opleiding uitgevoerd waarbij elke HAIO zich focust op een ander onderdeel dat beschreven wordt in de richtlijn. Gezien de overlapping met andere duodecim richtlijnen rond baarmoederhalskanker en screening, hebben we gekozen in overleg met promotor om ons toe te spitsen op de diagnostiek van HPV infectie, dat behandeld zal worden door Thomas Vermeulen, en HPV vaccinatie, dat behandeld zal worden door Sofie Vermeulen.

Vraagstelling:

Klinische vraag 1: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker? **(behandeld door Thomas Vermeulen)**

Klinische vraag 2: wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker? **(behandeld door Thomas Vermeulen)**

Klinische vraag 3: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker? **(behandeld door Sofie Vermeulen)**

Klinische vraag 4: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker? **(behandeld door Sofie Vermeulen)**

Methodologie:

De aanpassing van de duodecim richtlijn rond HPV, gebeurt in verscheidene stappen zoals vermeld in het handboek 'Adaptatie Duodecim richtlijnen'. Vorig jaar werd de eerste fase, namelijk de screeningsfase, uitgevoerd waarin in overleg met de promotor klinische vragen werden opgesteld die de inhoud van de gekozen onderdelen van de richtlijn omvatten (zie supra vraagstelling).

Vervolgens deden we een gestructureerde literatuurzoektocht op basis van het gestandaardiseerde Duodecim adaptatieproces. Via MesH zoektermen werden door ons afzonderlijk internationale databanken (GIN, NSH, Tripdatabase, KCE, HGR, Pubmed ...) doorzocht naar bestaande richtlijnen en publicaties. Onze weerhouden richtlijnen werden nadien beoordeeld op basis van de AGREE II tool zodat we uiteindelijk met twee geselecteerde richtlijnen aan ons adaptatieproces konden beginnen. We pasten deze richtlijnen elk toe op onze individuele vragen en keken hierbij tevens de recentere literatuur na (cfr Duodecim multifase adaptatieproces) en zochten Belgische informatie over dit onderwerp op. Op deze manier konden we op onze klinische vragen een geadapteerd antwoord formuleren (via de Adapte-methodologie) en GRADE toekennen aan de aanbeveling. Dit vormde de tweede fase, namelijk de adaptatiefase. Als laatste stap van de voorbije fasen werden onze conclusies voorgelegd en nagelezen door de leescommissie van EBMPracticeNet.

In de laatste fase, de implementatiefase, van het manamaproject waarvoor deze aanvraag geldt, zal er vooral gewerkt worden rond de implementatie van de richtlijn in de Belgische zorgcontext. Hiervoor zullen de aangepaste praktijkaanbevelingen getoetst worden in de seminariegroepen bij de andere huisartsen in opleiding en bij de collega's in de opleidingspraktijken. Aan de hand van bijgevoegde informatiebrief en vragenlijst zal er nagegaan worden in hoeverre dat de doelgroep op de hoogte is van de laatste richtlijnen omtrent HPV. De collega huisartsen (in opleiding) krijgen de nieuw geadapteerde richtlijn te lezen en zij krijgen ook de mogelijkheid om opmerkingen te geven over de inhoud, de toepasbaarheid en eventuele extra aanpassingen die we nog dienen te maken (peer review) in een discussieronde. Op basis van deze opmerkingen zal als laatste dan een praktijkprotocol geformuleerd worden die dan gedurende enkele maanden in de praktijk zal gebruikt worden. Het is

dan ook de bedoeling om na te gaan of er obstakels waren om dit protocol toe te passen in de praktijk. Tot slot zal een laatste geadapteerde versie (elke HAIO heeft een eigen nieuwe richtlijn met aanbeveling opgesteld over het deelonderwerp van de volledige richtlijn) opnieuw voorgelegd worden aan de leescommissie voor een finale lezing en zullen de geadapteerde richtlijnen na goedkeuring doorgegeven worden aan EBMPracticeNet.

Referenties:

Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Royen P Van, Vanschoenbeek J, Goossens M. Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen. 2013.

AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.

HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment, KCE report 64A, 2007

Cervical Cander Screening Program and humaan papillomavirus (HPV) testing, part II: update on HPV primary screening. KCE, 2015

BIJLAGE 3: GUNSTIG ADVIES ETHISCH COMITE

UZA
UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00 / Fax +32 3 829 05 20
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen
ETHISCH COMITE

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 35 44

Prof. dr. V. Verhoeven
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

Adaptatie duodecim richtlijn: het humaan papillomavirus (manama huisartsgeneeskunde Sofie Vermeulen en Thomas Vermeulen)

datum	ons kenmerk	contactpersoon
19/12/2016	16/49/525	Annelies Van Looy Anniek Leeraert Marleen Bolens ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen bevestigt dat bovenvermelde studie voldoet aan de criteria gesteld in de wet van 7 mei 2004 en geeft een gunstig advies dd. 19/12/2016.

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- Bewijs van "no-fault" verzekering
  dr. S. Vermeulen, dr. T. Vermeulen
- Informatiebrief voor de huisarts dd. 29/11/2016
  versie 1
- Vragenlijst(en) dd. 29/11/2016
  versie 1

Tenslotte verzoeken wij u ons volgende data te melden:
-Startdatum inclusie patiënten
-Datum waarop de studie wordt afgesloten en de reden hiervoor:
  o Nooit opgestart
  o Vroegtijdig stopgezet
  o Einde studie

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. P. Cras
Voorzitter Ethisch Comité

Cc: FAGG - Research & Development Department, Victor Hortaplein 40, bus 40 - 1060 Brussel

BIJLAGE 4: VRAGENLIJST PEER REVIEW

Informatiebrief voor de huisarts (in opleiding)

Beste collega huisarts,
Beste collega huisarts in opleiding,

In de huisartsenpraktijk wordt er steeds meer nadruk gelegd op het 'evidence-based' handelen. Hiervoor zijn goede richtlijnen nodig maar niet alle richtlijnen die voorhanden zijn op EBMPracticeNet zijn aangepast aan de Belgische zorgcontext. De duodecim richtlijn 'Het Humaan Papillomavirus' is er zo één en dient dus aangepast te worden zodanig dat de Belgische zorgverleners zich kunnen baseren op correcte richtlijnen. De herziening van deze richtlijn zal in onze masterproef behandeld worden.

Mogen wij U vragen de bijgevoegde vragenlijst in te vullen. Via deze vragenlijst willen wij te weten komen hoe ver uw kennis over de huidige richtlijnen over HPV rijkt in de huisartsenpraktijk. Het betreft vragen over situaties zoals U deze in de praktijk zal tegenkomen. Er is telkens één juist antwoord. Mogen wij U vragen om ook de duodecim richtlijn door te nemen en te kijken of de richtlijn haalbaar, duidelijk en bruikbaar is voor de huisartsen. U krijgt bovendien ook nog de mogelijkheid om eventuele opmerkingen/adviezen over de richtlijn toe te voegen aan het invulformulier. Op deze manier komen wij te weten waar de eventuele pijnpunten nog zitten en welke aanpassingen wij al dan niet nog moeten uitvoeren om de aangepaste richtlijn nog meer bruikbaar te maken voor de doelgroep, namelijk U als huisarts.

De verzamelde gegevens zullen anoniem verwerkt worden. Indien u akkoord bent dat uw antwoorden gebruikt zullen worden, willen wij U vragen ons de onderstaande vragenlijst terug te bezorgen en geeft U ons op deze manier uw toestemming dat wij de antwoorden mogen gebruiken en verwerken in kader van dit project.

Indien U nog vragen of opmerkingen heeft, kan U steeds bij ons terecht.

Alvast bedankt voor uw tijd en uw kritische kijk en opmerkingen.

Met vriendelijke en collegiale groeten,

Sofie Vermeulen – sofie.vermeulen@yahoo.com
Thomas Vermeulen – tvtvermeulen@gmail.com

Vragenlijst

Demografische gegevens:
ik ben: man / vrouw
Ik ben huisarts / huisarts in opleiding
leeftijd: … jaar

1. Bij een HPV test is geen uitstrijkje (pap-test) meer nodig?
   - ❑ juist
   - ❑ fout
   - ❑ weet ik niet

2. De hpv-test wordt vandaag alleen gebruikt en terugbetaald als opvolgtest, bij vrouwen met een afwijkend uitstrijkje
   - ❑ juist
   - ❑ fout
   - ❑ weet ik niet

3. De HPV DNA test is effectiever bij vrouwen tussen 25-30 jaar voor diagnose van een HPV infectie dan een uitstrijkje?
   - ❑ juist
   - ❑ fout
   - ❑ weet ik niet

4. Wat vraag ik aan bij vrouw 28 jaar, eerste uitstrijkje, vaste vriend sinds 3 jaar, geen klachten?
   - ❑ PAP-smear met HPV bepaling
   - ❑ PAP-smear zonder HPV bepaling
   - ❑ Weet ik niet

5. Moet er een nieuw uitstrijkje gebeuren voor HPV bepaling bij een dame van 35 jaar met op haar laatste uitstrijkje ASC-US.
   - ❑ neen, gebeurt rechtstreeks op hetzelfde uitstrijkje
   - ❑ ja
   - ❑ weet ik niet

6. Wie komt er in aanmerking voor HPV vaccin?
   - ❑ Meisje 13 jaar nog geen seksueel contact
   - ❑ vrouw 20 jaar, seksueel contact
   - ❑ vrouw 25 jaar met afwijkend uitstrijkje
   - ❑ weet ik niet

7. In België zijn er 2 HPV vaccins op de markt. Cervarix en gardasil. Het Cervarix vaccin bevat meer hpv types dan gardasil vaccin en wordt daarom aangeboden in het standaardvaccinatieschema aan meisjes uit het eerste middelbaar.
   - ❑ juist
   - ❑ fout
   - ❑ weet ik niet

8. Welke vaccinatieschema wordt er momenteel bij de doelgroep (meisjes 10-13 jaar) toegepast?
   - ❑ cervarix, 2 dosissen, tweede dosis ten vroegste 6 maand te herhalen en dit tot max 13 maanden na eerste de vaccinatie
   - ❑ cervarix, 2 dosissen, tweede dosis te herhalen ten vroegste na 6 maanden
   - ❑ cervarix 3 dosissen, de tweede dosis te geven na 1 maand en de derde na 6 maanden
   - ❑ weet ik niet

9. Het aantal dosissen dient verhoogd te worden naar 3 dosissen ipv 2 wanneer ouder dan 15 jaar
   - ❑ Juist
   - ❑ Fout
   - ❑ Weet ik niet

10. het vaccin wordt terugbetaald tot en met 16 jaar
    - ❑ juist
    - ❑ fout
    - ❑ weet ik niet

Hebt u enige opmerkingen over de inhoud van de richtlijn?
- ❑ Neen, de inhoud is duidelijk en correct
- ❑ Ja, ik zou volgende aanvullingen doen: ……..

  ……

Past u bovenstaande informatie toe in uw praktijk?
- ❑ Ja
- ❑ Gedeeltelijk, volgende zaken doe ik anders: ……..

  ……

- ❑ Neen, om volgende redenen: : ……..

  ……

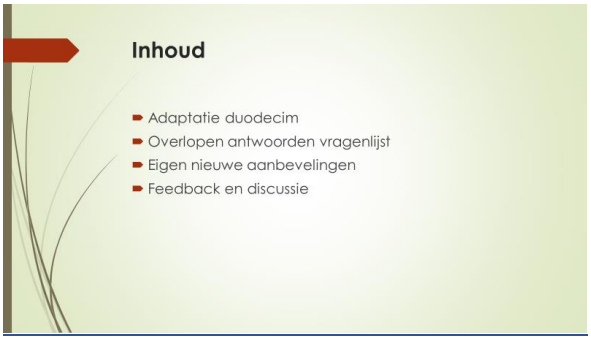
Ziet u bepaalde moeilijkheden of praktische problemen bij de uitvoering van bovenstaande informatie?

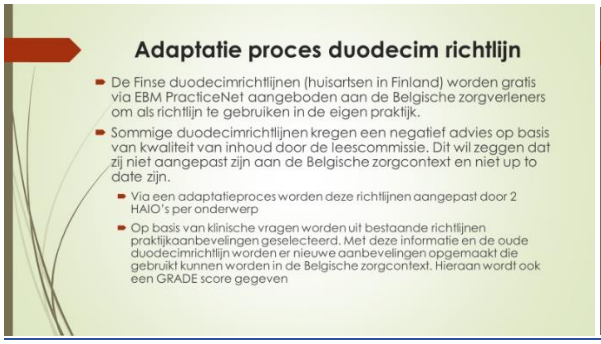
- ❑ Ja, en wel de volgende: : ……..

  ……
- ❑ Neen

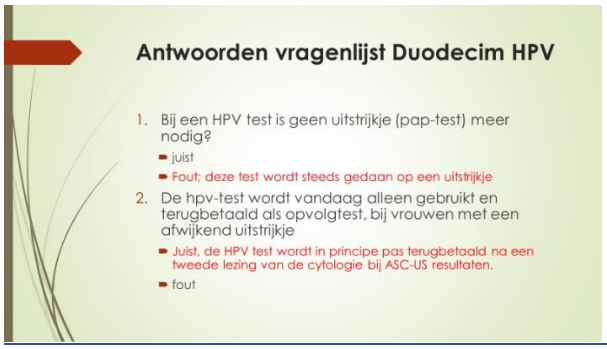
BIJLAGE 5: POWERPOINT PRESENTATIE SEMINARIE PEER REVIEW

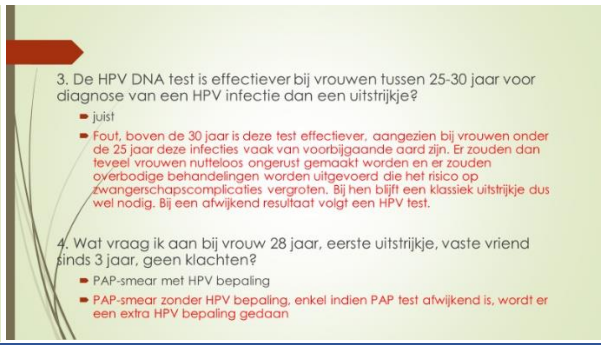


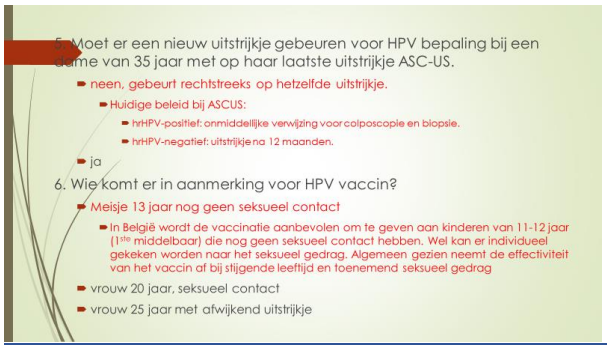














9. Het aantal dosissen dient verhoogd te worden naar 3 dosissen ipv 2 wanneer ouder dan 15 jaar

- Juist,
  De WHO beveelt het volgende aan:
  - **Meisjes < 15 jaar** op het moment van de eerste dosis: geef 2 dosissen (0 – 6 maanden)
  - *Opmerking: Indien het interval tussen de twee doses korter is dan 6 maanden, dient een derde dosis gegeven te worden minstens 6 maanden na de eerste vaccinatie*
  - **Meisjes > 15 jaar** op het moment van de eerste dosis: geef 3 dosissen (0, 1-2 en 6 maanden)
- Fout

10. Het vaccin wordt terugbetaald tot en met 16 jaar

- juist
- Fout, De terugbetaling geldt voor alle meisjes van 12 tot en met 18 jaar. Meisjes die ouder zijn en al een eerste vaccin kregen vóór hun 19de verjaardag, komen ook in aanmerking voor terugbetaling.

Eigen nieuwe aanbevelingen

Klinische vraag 1: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?

- De oorspronkelijke Duodecim richtlijn vermeldt ivm HPV test het volgende:
  - ***'HPV DNA test can be used for follow-up after treatment of dysplasia, for triage of an ASC-US finding in women over 35 years of age and for organised screening'***
- **Eigen nieuwe aanbeveling**
  - *'HPV DNA test is geen primaire screeningstest en wordt enkel aanbevolen voor triage van afwijkende uitstrijkjes met name ASCUS en voor follow-up bij vrouwen in leeftijdscategorie 25-64 jaar.'*
  - Aan deze aanbeveling werd een **GRADE 2A** gegeven

Klinische vraag 2: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?

- Door het huidige screeningmodel aan te passen met de HPV test als primaire test te gebruiken, kan het interval tussen twee screenings worden verlengd tot 5 jaar
- Een HPV screening om de 5 jaar is kosteneffectiever dan een screening met een Pap-test om de 3 jaar zoals vandaag wordt aanbevolen. Om de impact van een screening met HPV test in België in te schatten werd een theoretisch model ontwikkeld dat twee cohorten vergelijkt.
- Daar er nog steeds geen stappen ondernomen zijn door de bevoegde beleidsinstanties betreffende bovenstaand model, kan er geen nieuwe aanbeveling uitgebracht worden. Tevens werd er in de huidige Duodecim richtlijn niets vermeld over kosten-effectiviteit.
  - **De aanbeveling die werd doorgevoerd: *Cytologie screening met HPV triage is kosteneffectiever in vergelijking met geen screening volgens het huidige screeningsbeleid. (GRADE 1A)***

Klinische vraag 3: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?

- De oorspronkelijke Duodecim richtlijn vermeldt in verband met HPV vaccinaties het volgende:
  - *"There are currently **two effective vaccines** in clinical use for the prevention of HPV infections. The vaccine is **not therapeutic**, i.e. it does not cure cellular or tissue changes and does not protect those who already have contracted the infection. To avoid the possible development of cancer and its precursors the vaccination **to prevent HPV infection should be preferably be given to children at the age of nine to twelve before exposure to HPV, i.e., before the start of sexual activity**. The vaccines provide good protection against these HPV types and the cervical changes caused by them in young women with no previous HPV infection. The vaccination series contains **three injections (at 0, 1–2 and 6 months)**. **The protective effect** of the vaccines appears to last for at least **more than 10 years**.*
- **Eigen nieuwe aanbeveling:**
  - Het HPV vaccin is enkel effectief voor de preventie van HPV infecties en de daaraan gerelateerde precancereuze letsels bij vrouwen die naïef zijn voor de specifieke HPV infectie, i.e. voor de seksuele activiteit. Daarom wordt vaccinatie best aangeboden met als doelgroep alle meisjes in het eerste jaar van het middelbaar onderwijs (11-12 jaar) en dit in 2 doses met minstens 6 maanden tussen de 2 vaccinaties.
  - Aan deze aanbeveling werd een **GRADE 1B** gegeven.

Klinische vraag 4: Wat is de kosteneffectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?

- De oorspronkelijke Duodecim richtlijn vermeldt niets over de kosteneffectiviteit van de bestaande HPV vaccinaties. In de Nederlandstalige versie die beschikbaar is via EBMPracticeNet, werd wel onderstaande opmerking toegevoegd:

  "De globale impact van een algemene HPV-vaccinatie op de incidentie van cervixkanker is onduidelijk; de kost-batenverhouding voor België is niet gekend. "

- **Eigen nieuwe aanbeveling:**

  Systematische HPV vaccinatie blijkt kosteneffectief te zijn in het voorkomen van HPV infectie, ook al blijft er momenteel nog onzekerheid over de werkzaamheid op lange termijn. De bescherming van het vaccin duurt minstens vijf jaar en de nood aan een boostervaccinatie is momenteel nog onduidelijk.. Het aanbieden van het vaccin via het nationale vaccinatieprogramma zorgt ervoor dat een groot aantal meisjes bereikt kan worden en op deze manier kunnen ook de kosten gedrukt worden. HPV vaccinaties beschermen tegen een deel van de HPV virussen en verlagen het risico op baarmoederhalskanker maar elimineren het niet waardoor efficiënte screening noodzakelijk blijkt.

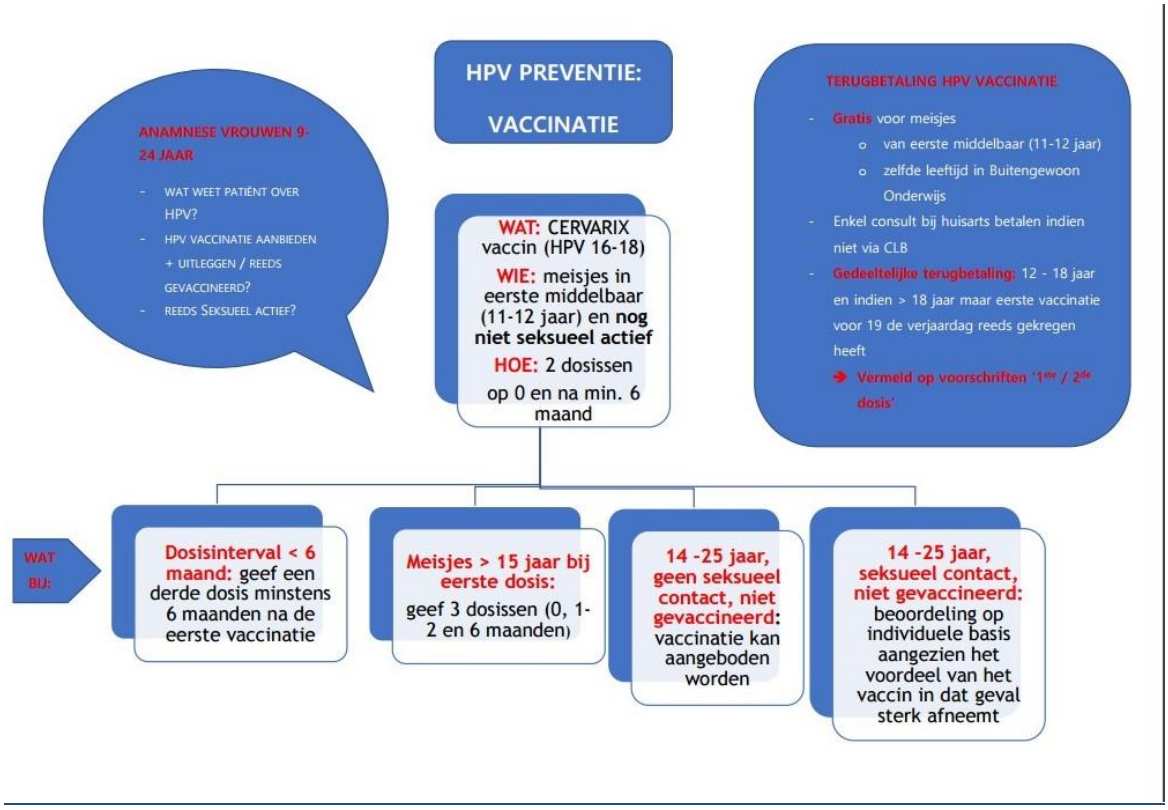
  Aan deze aanbeveling werd een **GRADE 2B** gegeven.

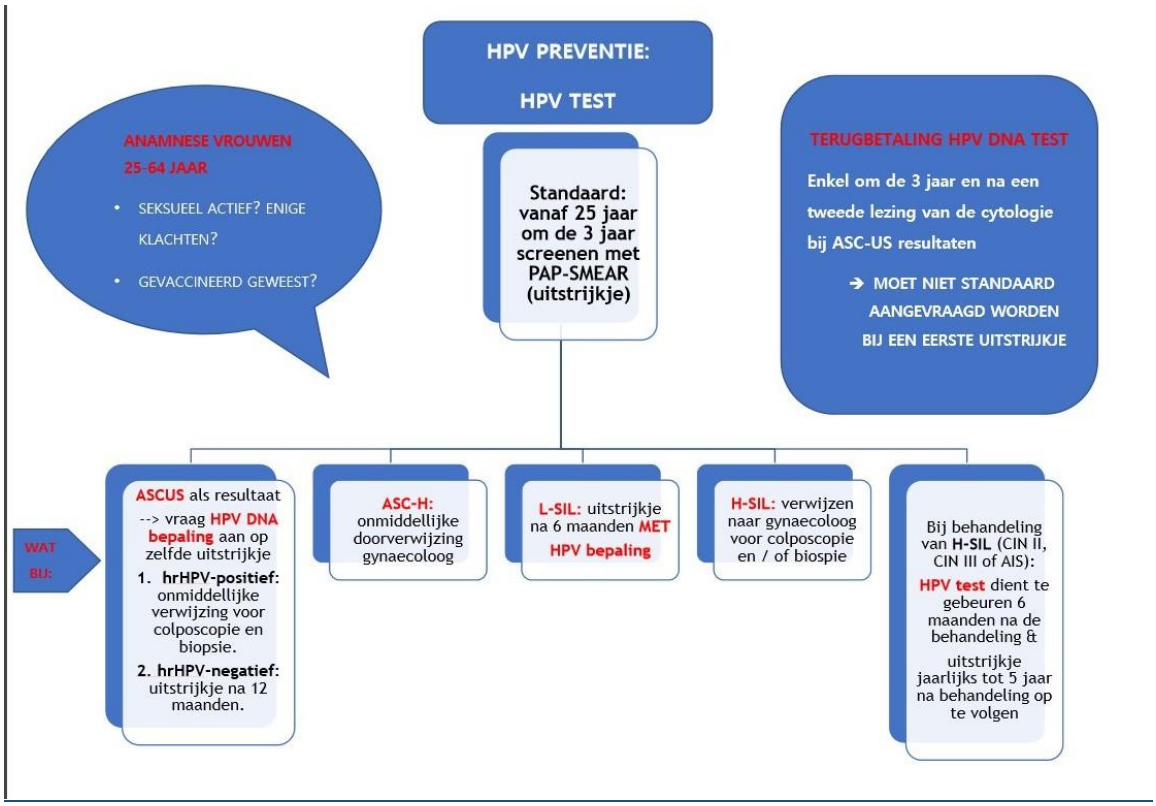
Graden van aanbeveling	Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden
1 B Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'
1 C Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt 'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'
2 A Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden
2 B Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'
2 C Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen - evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen overwogen in verantwoorden zijn 'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'

Feedback en discussie

- Huidige richtlijn die beschikbaar is voldoende informatief?
- Nieuwe aanbevelingen correct en duidelijk geformuleerd?
- Nog andere extra informatie toe te voegen aan de nieuwe aangepaste richtlijn?
- Andere opmerkingen?

BIJLAGE 6: STROOMDIAGRAM HPV PREVENTIE VOOR IN DE PRAKTIJK





BIJLAGE 7: FINAAL GEADAPTEERDE RICHTLIJN

Doelgroep van de richtlijn

De richtlijn kan gebruikt worden door huisartsen en andere zorgverleners in de eerste lijn in Vlaanderen

Patiënten populatie

HPV vaccinatie: Vrouwelijke patiënten van 9-26 jaar

HPV infectie/cervixkanker screening: Vrouwelijke patiënten van 25-64 jaar

Klinische vragen

1. **Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?**

   Kernboodschap:

   In België werd gekozen om de HPV DNA test niet te gebruiken als primaire screeningstest. Deze wordt enkel aanbevolen voor triage van afwijkende uitstrijkjes met name ASCUS en voor follow-up bij vrouwen in leeftijdscategorie 25-64 jaar. *(GRADE 2A)*

2. **Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?**

   Kernboodschap:

   De cytologiescreening met HPV triage is kosten-effectiever in vergelijking met geen screening volgens het huidige screeningsbeleid. *(GRADE 1A)*

3. **Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?**

   Kernboodschap:

   Het HPV vaccin is het meest effectief voor de preventie van HPV infecties en de daaraan gerelateerde precancereuze letsels bij vrouwen die naïef zijn voor de specifieke HPV infectie, i.e. voor de seksuele activiteit.
   Daarom is het aanbevolen vaccinatie aan te bieden aan alle meisjes in het eerste jaar van het middelbaar onderwijs (11-12 jaar) en dit in 2 doses met minstens 6 maanden tussen de 2 vaccinaties. *(GRADE 1B)*

4. Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?

Kernboodschap:

Systematische HPV vaccinatie van meisjes blijkt kosteneffectief te zijn in het voorkomen van HPV infectie en de daaraan gerelateerde precancereuze en hooggradige letsels, ook al blijft er momenteel nog onzekerheid over de werkzaamheid op lange termijn. De bescherming van het vaccin duurt minstens vijf jaar en de nood aan een boostervaccinatie is momenteel nog onduidelijk. (GRADE 2B)

HPV vaccinaties beschermen tegen een deel van de HPV virussen en verlagen het risico op baarmoederhalskanker maar elimineren het niet waardoor efficiënte screening aanbevolen blijft. (GRADE 2B)

Het aanbieden van het vaccin via het nationale vaccinatieprogramma zorgt ervoor dat een groot aantal meisjes bereikt kan worden en op deze manier kunnen ook de kosten gedrukt worden. (GRADE 2B)

Het is aanbevolen alle toegediende vaccinaties in vaccinnet te registreren. Hierdoor worden de juiste dosisintervallen gerespecteerd, wat een gunstig effect heeft op de kosten en tevens kan er een goede opvolging gegarandeerd worden. *(GRADE 1C)*

Peer review proces

Peer review heeft niet geleid tot aanpassingen aan de aanbevelingen.

Planning voor update

Herziening van de richtlijn vijfjaarlijks of bij nieuwe belangrijke evidentie.

Lijst van auteurs en belangenvermenging

Prof. Dr. Veronique Verhoeven, docent aan de Universiteit Antwerpen, afdeling Huisartsgeneeskunde
Dr. Sofie Vermeulen, Huisarts in opleiding te Reet, sofie.vermeulen@yahoo.com
Dr. Thomas Vermeulen, Huisarts in opleiding te Lier, tvtvermeulen@gmail.com

BIJLAGE 8: MATRIX

Algemene informatie	
Naam student	**Sofie Vermeulen en Thomas Vermeulen**
Promotor	**Prof. Dr. V. Verhoeven**
Geselecteerde Duodecim richtlijn	**Humaan Papillomavirus infectie**
Naam student waarmee in partnerschap wordt gewerkt	
Academiejaar	**2016-2017**
Universiteit	**UA**
Vakgroep	**Huisartsgeneeskunde**

Stap 1: definieer de scope van de aanbevelingen voor screening/adaptatie en bepaal de PIPOH-elementen als basis voor je klinische vragen

Geselecteerde klinische vraag 1 voor review: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	seksueel actieve populatie	niet seksueel actieve mensen
Interventions	HPV test	
Professionals	huisarts	
Outcomes	aantonen HPV infectie en/of baarmoederhalskanker	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk in eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 2 voor review: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	seksueel actieve populatie	niet seksueel actieve mensen
Interventions	HPV test	
Professionals	huisarts	
Outcomes	kost per genezen patiënt/ kost per QALY	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk in eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 3 voor review: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	populatie vanaf 9 jaar	< 9 jaar
Interventions	HPV vaccinaties	
Professionals	huisarts	
Outcomes	vermijden HPV infectie en vermijden cervixkanker	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk in eerste lijn	

Geselecteerde klinische vraag 4 voor review: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	populatie vanaf 9 jaar	< 9 jaar
Interventions	HPV vaccinaties	
Professionals	huisarts	
Outcomes	kost per genezen patiënt / kost per QALY	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk in eerste lijn	

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen en Belgische EBM publicaties

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	HPV vaccination	0	niet weerhouden, te oud	21-dec-15
	hpv infection	2	hpv testing, behandeling en preventie	22-dec-15
	human papillomavirus	2	baarmoederhalskanker guideline	22-dec-15
	human papillomavirus	6	richtlijnen weerhouden, rond vaccinatie, screening, diagnose obv leeftijd, taal	21-dec-15
Guideline.gov	human papillomavirus	9	weerhouden obv jaar en taal in kader van vaccinatie, screening, diagnose, condylomata, cervixCA	21-dec-15
Evidence.nhs.uk	human papillomavirus guideline	2	<5 jaar oud, richtlijnen over preventie, management, vaccinatie	3-jan-16
Trip Database	human papillomavirus testing	5	vanaf 2011 gezocht in guidelines, 5 weerhouden (overlapping met zoekterm human papillomavirus)	3-jan-16
	human papillomavirus vaccination	5	vanaf 2011 gezocht in guidelines, 5 weerhouden op basis van taal en ouderdom	3-jan-16
	human papillomavirus	11	vanaf 2011 gezocht in guidelines, 11 weerhouden vooral naar preventie toe	3-jan-16
KCE	humaan papillomavirus	10	ikv vaccinatie, welke screening, welke testen	21-dec-15
HGR-CSS	HPV en HPV infectie	1	overzichtelijke aanbeveling rond vaccinatie	21-dec-15
Minerva	HPV	4	hpv detectie en screening	22-dec-15
Farmaka	HPV	0	/	21-dec-15
Riziv	humaan papillomavirus	0	/	21-dec-15
EBMpracticeNet	humaan papillomavirus	4	richtlijnen rond screening vooral	21-dec-15
NHG	humaan papillomavirus	2	gericht op aanpak genitale wratten en preventie cervixCA	21-dec-15
Bcfi	HPV	1	vaccinatie	22-dec-15
Domus Medica	HPV	1	richtlijn rond cervixkankerscreening	21-dec-15
FOD Volksgezondheid	HPV	0	te oud	22-dec-15

Stap 3: Screen gevonden richtlijnen (max. 7)

	Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie-jaar	Url of link document	Periode waarin naar literatuur werd gezocht	Evaluatie			
							Bron geselecteerd	Bron uitgesloten	Reden voor exclusie	Commentaar
Totaal:							**8**	**3**		
	HPV guideline synthesis: Screening for Cervical Cancer in Women at Average Risk	ACS/ASCCP/ ASCP & USPSTF	USA	2012	http://www.guideline.gov/syntheses/synthesis.aspx?id=49953	1995-2011	0	1	wegens AGREE	recente aanbevelingen die vergeleken worden met elkaar rond HPV screening/testen/ ook preventie komt aan bod: vaccinatie/management
	Guideline and screening for cervical cancer	TOP	Canada	2011	http://www.topalbertadoctors.org/download/587/cervical%2Bcancer%2Bguideline.pdf	2005-2011	0	1	lage score AGREE	behandelingprotocol HPV
	CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAM AND HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) TESTING, PART II: UPDATE ON HPV PRIMARY SCREENING	KCE	België	2015	https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_238_ synthese van deze richtlijn: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_238As_screening%20baarmoederhalskanker_Synthese2.pdf	vanaf 2012	1	0	/	recente update ikv richtlijnen HPV DNA testing en screening omtrent effectiviteit
	Cervical screening	CCO	Canada	2011	https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=124513	2005-2011	0	1	kosteneffectiviteit wordt niet aangekaart	overzichtelijke guideline ikv HPV testing
	HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment	KCE	België	2007	https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20041027341.pdf	2000-2007	1	0	/	effectiviteit gecontroleerd

STAP 4.1 Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II

RICHTLIJN TITEL:	Guideline and screening for cervical cancer				RICHTLIJN TITEL:	Update on primary HPV screening - KCE rapport			
	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks		Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	duidelijk doel omschreven	**Scope and purpose**	1	3	2	
	2	1	1			2	7	7	
	3	2	5			3	4	4	
TOTAAL /21		10	13		TOTAAL /21		14	13	
Stakeholder involvement	4	1	1		**Stakeholder involvement**	4	5	6	
	5	1	1			5	3	2	
	6	1	2			6	4	3	
TOTAAL /21		3	4		TOTAAL /21		12	11	
Rigour of development	7	1	1		**Rigour of development**	7	7	7	
	8	1	1			8	6	6	
	9	1	1			9	4	4	
	10	1	1			10	4	4	
	11	2	4			11	4	4	
	12	1	1			12	5	4	
	13	1	1			13	4	6	
	14	2	1			14	4	3	
TOTAAL /56		10	9		TOTAAL /56		38	38	
Clarity and presentation	15	6	6		**Clarity and presentation**	15	6	6	
	16	5	6	duidelijk overzicht van de verschillende behandelsopties		16	6	6	
	17	4	5	kernaanbeveling telkens in groene kader		17	6	6	
TOTAAL /21		15	17		TOTAAL /21		18	18	
Applicability	18	5	5	limitaties van de screening vermeld	**Applicability**	18	4	4	
	19	3	5			19	6	6	
	20	2	2			20	5	4	
	21	1	3			21	3	3	
TOTAAL /28		11	15		TOTAAL /28		18	17	
Editorial independence	22	1	1		**Editorial independence**	22	5	6	
	23	1	1			23	5	6	
TOTAAL /14		2	2		TOTAAL /14		10	12	
OVERALL ASSESSMENT		4	5	**REMARKS**	**OVERALL ASSESSMENT**		6	6	**REMARKS**
Strongly recommend					Strongly recommend		x	X	**synthese = overzichtelijker**
Recommend (with provisos / alterations)					Recommend (with provisos / alterations)				
Would not recommend		x	X		Would not recommend				
Unsure					Unsure				

RICHTLIJN TITEL:	Cervical screening					RICHTLIJN TITEL	synthesis: Screening for Cervical Cancer in Women at Average Ri				RICHTLIJN TITEL:	HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in Be			
	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks			Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks		Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	6	7			**Scope and purpose**	1	5	4	in de verschillende guidelines die vergeleken w	**Scope and purpose**	1	4	3	
	2	3	2				2	4	2			2	7	7	
	3	6	6				3	6	5			3	5	4	
TOTAAL /21		15	15			TOTAAL /21		15	11		TOTAAL /21		16	14	
Stakeholder involvement	4	5	6			**Stakeholder involvemer**	4	4	3		**Stakeholder involvement**	4	5	6	
	5	2	2				5	2	2			5	3	4	
	6	6	5				6	5	3	guideline apart goed beschreven, niet in de synthese		6	4	4	
TOTAAL /21		13	13			TOTAAL /21		11	8		TOTAAL /21		12	14	
Rigour of development	7	7	7	dit deel zeer uitgebreid		**Rigour of development**	7	6	6		**Rigour of development**	7	6	7	
	8	7	6				8	4	4			8	4	6	
	9	4	3				9	4	4			9	4	4	
	10	6	6				10	5	5			10	4	4	
	11	7	7				11	4	5			11	6	4	
	12	4	4				12	5	4			12	5	4	
	13	5	6				13	4	3			13	5	6	
	14	4	3				14	3	3			14	4	3	
TOTAAL /56		44	42			TOTAAL /56		35	34		TOTAAL /56		38	38	
Clarity and presentation	15	6	6			**Clarity and presentation**	15	6	5		**Clarity and presentation**	15	6	6	
	16	6	6				16	6	5			16	6	6	
	17	5	4				17	4	4			17	7	6	
TOTAAL /21		17	16			TOTAAL /21		16			TOTAAL /21		19	18	
Applicability	18	3	4			**Applicability**	18	3	3		**Applicability**	18	5	4	
	19	3	2				19	4	3			19	5	6	
	20	5	4				20	4	4			20	6	4	
	21	2	2				21	2	2			21	4	3	
TOTAAL /28		13	12			TOTAAL /28		13	12		TOTAAL /28		20	17	
Editorial independence	22	6	7	uitgebreid		**Editorial independence**	22	4	3		**Editorial independence**	22	5	6	
	23	6	6				23	2	2			23	5	6	
TOTAAL /14		12	13			TOTAAL /14		6	5		TOTAAL /14		10	12	
OVERALL ASSESSMENT		4	5	**REMARKS**		**OVERALL ASSESSMENT**		4	3	**REMARKS**	**OVERALL ASSESSMENT**		6	6	**REMARKS**
Strongly recommend		**x**	**X**	**meer cervixCA-screening**		Strongly recommend					Strongly recommend		**x**	**X**	
Recommend (w ith provisos / alterations)						Recommend (w ith provisos / alterations)					Recommend (w ith provisos / alterations)				
Would not recommend						Would not recommend		**x**	**X**	**bral screening naar baarmoederhalskank**	Would not recommend				
Unsure						Unsure				**geeft niet echt antwoord op onze klin vrag**	Unsure				

STAP 4.2 tot 4.5

Titel van de geselecteerde guideline: titel Duodecim-richtlijn: Humaan Papillomavirus

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op courantheid				Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op samenhang				Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,...) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
Klinische vraag 1: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?	Een HPV DNA test kan gebruikt worden voor follow-up na behandeling voor dysplasie, triage voor ASC-US letsel, bij vrouwen meer dan 35 jaar en in georganiseerde screening.	B	/	1. Arbyn M, Ronco G, Anttila A ym. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012;30 Suppl 5():F88-99. PubMed 2. Leinonen M, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, Laurila P, Tarkkanen J, Anttila A. Cervical pre-cancer and cancer rates after primary HPV screening within one screening round: a randomised prospective trial in Finland. BMJ.2012;345:e7789 2	Arbyn M, Roelens J, Simoens C et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. Cochrane Database Syst Rev 2013;3():CD008054.	P: seksueel actieve populatie I: HPV DNA test C: / O: aantonen HPV infectie en/of baarmoederhalskanker		ja	neen	neen,	weinig bronnen vermeld	momenteel nog niet	uitstrijkje geniet nog steeds de voorkeur met een screening om de 3 jaar, enkel bij afwijkend uitstrijkje zal een bijaanvraag van HPV test worden gedaan, en ook na follow-up na behandeling van een letsel, wordt nog niet standaard in screening gebruikt als primaire test, bij DNA test zou screenen om de 5 jaar mogelijk kunnen zijn
Klinische vraag 2: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?	niet vermeld in duodecim	/	/	neen	1. KCE rapport: CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAM AND HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) TESTING. PART II: UPDATE ON HPV PRIMARY SCREENING - 2015	P: seksueel actieve populatie I: HPV DNA test C: / O: kost per genezen patiënt	kosten-effectiviteit wordt niet vermeld, is zeer lokaal gebeuren per land, investeringsgraad is niet voor elk land hetzelfde	neen; wordt niet vermeld	neen	neen	weinig bronnen vermeld	neen, is een lokaal gegeven en dient voor België nagekeken te worden	
Klinische vraag 3: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?	1. twee effectieve vaccins in klinisch gebruik voor de preventie van HPV, namelijk gardasil en cervarix 2. De vaccins bieden een goede bescherming tegen deze HPV types en de cervicale veranderingen die ze veroorzaken, bij jonge vrouwen die geen eerdere HPV-infectie hadden 3. Het beschermende effect van de vaccins blijkt gedurende tenminste meer dan 10 jaar te gelden. 4. Om de mogelijke ontwikkeling van kanker en zijn voorlopers te vermijden, dient de vaccinatie ter voorkoming van de HPV-infectie bij voorkeur te worden gegeven aan kinderen op de leeftijd van 9 tot 12 vóór de blootstelling aan HPV, d.w.z. vóór het begin van de seksuele activiteit. 5. Bij eerder gediagnosticeerde vrouwen met papillomavirusinfectie werd geen beschermend effect tegen premaligne letsels gevonden of was het veel kleiner. 6. Evidence over de effectiviteit van vaccinatie van jongens en mannen neemt toe en het lijkt redelijk om de jongens te includeren in het vaccinatieprogramma. -> De voordelen van de vaccinatie zullen zichtbaar zijn als een reductie van premaligne letsels na 10-15 jaar, maar een reductie van de incidentie van kanker zal pas na 20-30 jaar worden gezien als de gevaccineerde personen de leeftijd bereiken waarop de incidentie van baarmoederhalskanker begint te stijgen.	1. B 2. A	/	1. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, Schiller JT, Gonzalez P, Dubin G, Porras C, Jimenez SE, Lowy DR, Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. JAMA 2007 Aug 15;298(7):743-53.	KCE rapport: HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment - 2007	P: populatie vanaf 9 jaar I: HPV vaccin C: / O: reductie incidentie HPV infectie en baarmoederhalskanker	Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia - Julia M.L. Brotherton, c, , , Michael Malloya, Alison C. Buddb, Marion Savillea, Kelly T. Drennana, Dorota M. Gertiga, c - Papillomavirus Research Volume 1, December 2015, Pages 59–73	ja	neen	neen	2 vaccin-schema meer toegepast in België?	ja, wordt momenteel ook al aangeboden in vaccinatieprogramma in België enkel aan meisjes van 11-12 jaar, wat met jongens?	
Klinische vraag 4: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?	De globale impact van een algemene HPV-vaccinatie op de incidentie van cervixkanker is onduidelijk; de kost-batenverhouding voor België is niet gekend	/	/	neen	KCE rapport: HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment - 2007	P: populatie vanaf 9 jaar I: HPV vaccin C: / O: kost per genezen patiënt		neen; wordt niet vermeld	neen	neen	weinig bronnen vermeld	neen, is een lokaal gegeven en dient voor België nagekeken te worden	

***Opgelet** : het invullen van dit tabblad is facultatief. Doch kan het nuttig zijn om de randinformatie of de verwijzing ernaartoe hier te noteren, zodat bij eventuele adaptatie deze informatie snel kan worden teruggevonden*

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	
	Randinformatie bij de aanbevelingen van de RL Duodecim	is de randinformatie van toepassing in de Belgische zorgcontext?
Klinische vraag 1: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?	HPV test lijkt effectiever te zijn, screening zou verlengd kunnen worden naar 5 jaar	nog niet ingeburgerd in België als primaire test
Klinische vraag 2: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?	wordt niet besproken in de duodecim	
Klinische vraag 3: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?	Er is momenteel geen bewijs dat de vaccins kanker zouden voorkomen. Om de mogelijke ontwikkeling van kanker en zijn voorlopers te vermijden, dient de vaccinatie ter voorkoming van de HPV-infectie bij voorkeur te worden gegeven aan kinderen op de leeftijd van 9 tot 12 vóór de blootstelling aan HPV, d.w.z. vóór het begin van de seksuele activiteit.	ja
Klinische vraag 4: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?	De globale impact van een algemene HPV-vaccinatie op de incidentie van cervixkanker is onduidelijk; de kost-batenverhouding voor België is niet gekend	

	Titel van de geselecteerde guideline: titel richtlijn 1: KCE rapport: cervical cancer screening program and HPV testing, part II: UPDATE ON HPV PRIMARY SCREENING													
	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: gezondheidsmedewerkers													
	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			**Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op couranth eid**				**Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op samenhang**				**Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid**	
	Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT, ...) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
Klinische vraag 1: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?	hrHPV DNA testing is significantly and substantially more sensitive in detecting CIN2+ or CIN3+ than cervical cytology. However, these findings do not provide sufficient evidence for the thesis that introducing HPV-based screening will result in a lower incidence of cervical cancer.	/	*There is strong evidence that HPV-based screening results in a lower incidence of cervical cancer.*	1.Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding HPV testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F88-F99. 2.Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. BMJ. 2012;345:e7789-0. 3.Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10(7):672-82. 4.Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkmans NW, Heideman DAM, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(10):78-88.	/	P: women attending cervical cancer screening and screened with hrHPV DNA testing or with cytology or a combination of both screening tests and with negative screening test results at enrolment; I: screening with hrHPV DNA test, or with a combination of hrHPV DNA testing and cytology; C: screening with cytology; O: detection rate ratio of CIN3+ or cervical cancer observed in the 2nd screening round O: cumulative risk after a previous negative Pap test versus after a negative hrHPV test;	bekijken of hpv test sneller hoogradige letsels kan opsporen dan cytologie. Kan de laag risico periode hierdoor verlengd worden?	A meta-analysis has been published by the Unit of Cancer Epidemiology in which an evaluation was made of the accuracy of HPV testing versus cytology in primary screening of cervical cancer6. To update this systematic review, the electronic database Medline was searched using the search string in Box 1. The search was limited to publications published after January 01, 2012. A systematic review on the accuracy of HPV testing and cytology in primary cervical cancer screening had been published in 2012 by the Unit of Cancer Epidemiology. To update this systematic review and meta-analysis, a literature study was performed on studies published later than January 01, 2012. A 'Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses' (PRISMA) flow chart of the exclusion process is depicted in Figure 1. Additional to the studies included in Arbyn et al., 20126, 11 studies were found relevant and included in the analysis9-19.	A comprehensive summary of the study characteristics of the 11 studies are summarized in Table 1, Table 2, Table 3 and Table 4.	From the systematic review on the test accuracy of hrHPV testing in chapter 1.1, we have learnt that the sensitivity of hrHPV DNA testing is significantly and substantially more sensitive in detecting CIN2+ or CIN3+ than cervical cytology. However, these findings do not provide sufficient evidence for the thesis that introducing HPV-based screening will result in a lower incidence of cervical cancer. It is known that CIN2 and even CIN3 can regress spontaneously without treatment and from cross-sectional accuracy data, we cannot reject the hypothesis that mainly more non-progressive CIN2 or CIN3 are picked up by HPV testing which are missed by cytology. To demonstrate that more progressive lesions are detected by HPV-based screening, we must demonstrate a lower incidence of cervical (pre-) cancer among women with a negative screening test. The highest level of evidence can be derived from RCTs. However, also cohort studies, in particular registry-based outcomes of screened cohorts, can contribute evidence by showing a lower incidence of CIN3+ or cancer after a negative HPV test compared to a negative cytology result43. In this review, we will summarize the longitudinal findings from randomized trials which compared cytologywith HPV-based screening. In addition, we will address the question which HPV assays can be considered as clinically validated for use in primary screening for cervical cancer.		ja laatste update report van KCE	/
Klinische vraag 2: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?	The base case analysis shows thus that HPV screening dominates cytology screening as it costs less and avoids more cervical cancer cases/deaths than cytology screening.	/	In general all models can be criticized in the sense that they are a simplification of the reality. This model is no exception. However we used parameters that could directly be observed instead of estimating unobserved parameters by calibration in a natural history model, for reasons that we explained in the introduction. This makes the model more transparent but we are still confronted with considerable structural uncertainty. We explored this structural uncertainty with an extensive sensitivity analysis.	1.Bulkmans NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. Int.J.Cancer. 2004;110(1):94-101 2.Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses : second edition. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2012. KCE Reports 183C (D/2012/10.273/54) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_183C_economic_evaluations_second_edition_0.pdf	kan enkel gezien worden in Belgische context, in dit opzicht is KCE rapport het meest recent	P: seksual active women >=30y I:primary HPV screning C:relative effect of HPV screening compared to the effect of cytology screening on the incidence of CIN3 and cervical cancer O: cervical cancer cases and deaths averted, life year (LY) gained and cost-effectiveness.	HPV testing is not applied before the age of 30 years.	/	/	/	kan enkel gezien worden in Belgische context. Er kunnen geen data geëxtrapoleerd worden uit buitenlandse richtlijnen. De auteurs hebben een eigen model opgezet, het design van dit model wordt uitgelegd. De sterke en zwakte van het model wordt ook beschreven (zie rand info en level of evidence)	ja laatste update report van KCE	
Klinische vraag 3: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
Klinische vraag 4: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt

***Opgelet** : het invullen van dit tabblad is facultatief. Doch kan het nuttig zijn om de randinformatie of de verwijzing ernaartoe hier te noteren, zodat bij eventuele adaptatie deze informatie snel kan worden teruggevonden*

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	
	Randinformatie bij de aanbevelingen van de RL Duodecim	Is deze randinformatie van toepassing in de Belgische zorgcontext?
Klinische vraag 1: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?	/	/
Klinische vraag 2: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?	Uncertainty around the model parameters was explored by running the model under a number of different scenarios (univariate and multivariate). In the univariate scenario analyses, the base case model was run by considering higher and/or lower values for a large range of uncertain clinical, epidemiological and screening parameters, separately. The cost of the HPV test used as primary screening, for which an assumption had to be made, was also varied in univariate scenario analyses. A multivariate scenario analysis, against HPV screening, was also performed by simultaneously varying several clinical parameters to their worst estimate.	
Klinische vraag 3: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?	nvt	nvt
Klinische vraag 4: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?	nvt	nvt

Titel van de geselecteerde guideline: titel richtlijn 2: KCE rapport: HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment													
Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn:													
Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling			Stap 4.3. waardeer aanbevelingen op courantheid				Stap 4.4. waardeer aanbevelingen op samenhang				Stap 4.5. waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid	
Aanbevelingen uit de bronguideline (noteer hier enkel de kernboodschappen/praktijkadviezen; geen randinformatie - deze kan in het apart tabblad worden genoteerd)	Grade of recommendation vermeld in de bronguideline	Niveau van evidentie vermeld in de bronguideline	Is alle belangrijke evidence geciteerd in de richtlijn? (Vermeld kort dewelke)	Zo niet, welke recente referenties (systematische reviews, RCT,…) zouden bij eventuele adaptatie in aanmerking moeten genomen worden?	Welke PICO-elementen heb je gebruikt voor je zoektocht?	Bijkomende opmerkingen?	Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?	Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?	Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?	Opmerkingen?	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext ?	Zo niet, waarom?
nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt	nvt
• Bestaande HPV vaccins zijn alleen effectief voor de preventie van vaccin typespecifieke HPV infecties en de daaraan gerelateerde precancereuze cervicale lesies bij vrouwen die naïef zijn voor de specifieke HPV infectie. Bij deze vrouwen worden 46% van alle precancereuze lesies, veroorzaakt door alle HPV genotypes, vermeden. • Bestaande vaccins geven geen bescherming tegen specifieke HPV genotypes bij vrouwen die eerder zijn besmet met dit genotype. • These vaccines appear to be very effective in preventing infection and precancerous cervical lesions caused by these HPV specific strains but there are major concerns about their effectiveness on a population level. Although they effectively target the most frequent HPV types associated with cervical cancer, there is no solid evidence that there is an effect on other oncogenic strains • it is uncertain how long the protective effect will last • These vaccines have shown almost 100% efficacy in preventing infections with HPV 16 and 18 types up to 5 years (for Gardasil) after vaccination,51 leading to the assumption that such a vaccine could potentially prevent around 70 % of cancers worldwide.	/	Due to the current absence of evidence, assumptions had to be made about the vaccine efficacy against cervical cancer, the duration of protection against HPV infection after vaccination, the natural history of cervical cancer, the coverage of the vaccine (at least for the second and third dose) and the booster(s), compliance with screening after vaccination and some of the health-related quality of life values for states included in the model	Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. Lancet Infect Dis. 2007;7(4):289-96.	**1.** Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, Balduzzi S, D'Amico R, Magrini N. Are the Two Human Papillomavirus Vaccines Really Similar? A Systematic Review of Available Evidence:Efficacy of the Two Vaccines against HPV., J Immunol Res. 2015;2015:435141. doi: 10.1155/2015/435141. Epub 2015 Aug 25. **2.**http://www.bcfi.be/nl/articles/2234?folia=2212&matches=hpv%7Cvaccin **3.** http://www.bcfi.be/nl/articles/1689?folia=1686&matches=vaccinatie%7Chpv%7Cvaccins%7Cvaccin **4.** Semaille P. -Het quadrivalent vaccin tegen humaan papillomavirus ook voor mannen? - Minerva 2011 Volume 10 Nummer 8 Pagina 97 - 98 5. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed - Chapter 4: vaccin -WHO 6. Publicatie van de hoge gezondheidsraad nr 8367: Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humaan papillomavirus - 2007	P: vrouw 16-26 jaar die niet eerder besmet zijn met hoog risico HPV I: vaccinatie C: / O: vermindering aantal gevallen hooggradige cervix dysplasie	current data are limited to about 5 years of follow-up, while most economic evaluations to date assume a lifelong protection, sometimes with a booster after 10 years. On the other hand efficacy studies cannot be conducted in sexually naïve girls as these are not yet at risk for HPV infection.53 Therefore these studies would take too much time to conduct before results could be observed. To overcome this lack of evidence in adolescents, 'bridging studies' are conducted: if it can be shown that adolescents show an immune response to the vaccine similar to that observed in adult women, then it is assumed that efficacy results observed in adult women can be 'bridged' to adolescent girls who form the core target group for the vaccine.	ja, On March 30th, 2007 we searched Medline, Embase, and the Cochrane Controlled Trials Register (CCTR) for data published since 2000. Detailed search algorithms are described in the appendix. An update search was conducted on June 3rd, 2007.	ja	ja, alle aanbevelingen worden gemaakt uit een uitgebreide analyse van verschillende RCT's	gebaseerd op verschillende studies en wetenschappelijke artikels	ja laatste update report van KCE, momenteel wordt het vaccin reeds aangeboden via het standaard vaccinatieschema aan meisjes van 11-12 jaar	
De meeste gepubliceerde modellen concluderen dat HPV vaccinatie van 12 jarige meisjes kosteneffectief kan zijn, vergeleken met bestaande screeningspraktijken Uitgaande van een dalende bescherming van het vaccin met de tijd, een booster na 10 jaar, en met een discount rate van 3% voor kosten en 1,5% voor effecten zou een HPV vaccinatieprogramma in België circa 33 000 € per gewonnen QALY kosten in vergelijking met enkel screening Universele vaccinatie via een officieel programma geeft een betere dekking, met name voor kansarme groepen, en door aankoop van een grote hoeveelheid vaccins kan de prijs van het vaccin gedrukt worden. the vaccination of boys is generally not found to be costeffective if a high coverage of girls is obtained.	/	/	neen	/	P: vrouw 16-26 jaar die niet eerder besmet zijn met hoog risico HPV I: vaccinatie C: / O: kost per genezen patiënt	https://kce.fgov.be/nl/press-release/hpv-vaccinatie-beschermt-gedeeltelijk-tegen-baarmoederhalskanker-maar-screening-blijft#.VzReX_mLSM8	ja	ja	ja	gebaseerd op verschillende studies en wetenschappelijke artikels	ja laatste update report van KCE	

***Opgelet** : het invullen van dit tabblad is facultatief. Doch kan het nuttig zijn om de randinformatie of de verwijzing ernaartoe hier te noteren, zodat bij eventuele adaptatie deze informatie snel kan worden teruggevonden*

	Stap 4.2 inhoud van elke aanbeveling	
	Randinformatie bij de aanbevelingen van de RL Duodecim	Is deze randinformatie van toepassing in de Belgische zorgcontext?
Klinische vraag 1: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?	nvt	nvt
Klinische vraag 2: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?	nvt	nvt
Klinische vraag 3: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?	In many other European countries the situation is similar as in Belgium, with in several countries recommendations from health authorities to vaccinate cohorts of females before sexual initiation but with varying states of reimbursement of the vaccine.	Previously the Belgian superior health council had recommended the yearly vaccination of a cohort of young females between the ages 10 and 13 years with this HPV vaccine. Gardasil® (HPV-vaccin met eiwitten van de HPV-types 6, 11, 16 en 18) wordt vervangen door Cervarix® (HPV-vaccin met eiwitten van de HPV-types 16 en 18). In plaats van 3 doses van het HPV-vaccin zullen 2 doses (interval van 6 maanden tussen de 2 doses) worden toegediend. De vaccinatie blijft gratis bij meisjes in het 1ste jaar van het secundair onderwijs.
Klinische vraag 4: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?	zowel de doeltreffendheid als de kosteneffectiviteit van HPV vaccinatie sterk afhankelijk zijn van een aantal voorwaarden. Het vaccin beschermt niet tegen alle HPV soorten die baarmoederhalskanker veroorzaken. Hoe groot het deel vermeden baarmoederhalskankers juist is, is onbekend. Wel weten we dat er na vaccinatie van nog niet besmette vrouwen slechts 46% minder letsels aan de baarmoederhals die behandeling vereisen vastgesteld werden. Screening voor baarmoederhalskanker blijft dus heel belangrijk. Een daling in screeningsdeelname kan het vaccinatievoordeel volledig teniet doen.	There are no data on the overall efficacy of Gardasil in preventing condylomas, but the vaccine had 100% efficacy on HPV-specific condylomas.
	Een tweede voorwaarde is dat de vaccinatie moet gebeuren voordat de vrouw met het seksueel overdraagbare HPV wordt besmet. Bij vrouwen die reeds besmet zijn met HPV heeft vaccinatie geen effect. Dit wil zeggen dat HPV vaccinatie het best gebeurt voor het eerste seksueel contact.	
	Een derde voorwaarde is dat het vaccin voldoende lang bescherming moet bieden. De bescherming is aangetoond tot 5 jaar na vaccinatie maar gegevens op langere termijn zijn er nog niet. Bij levenslange bescherming door het vaccin zouden de helft van de baarmoederhalskankers op termijn voorkomen kunnen worden en de kost per gewonnen 'levensjaar met kwaliteit' zou dan 14 000 euro bedragen. Als de beschermingsduur beperkt zou zijn voorspelt het KCE slechts een daling van 20 % van het aantal gevallen van baarmoederhalskanker, zelfs met een herhalingsvaccinatie na 10 jaar. In dit geval kosten de verwachte gezondheidsvoordelen 33 000 euro.	

		Stap 4.6 inhoud EBM-informatie	
	Welke Belgische bron?	Aanbevelingen/praktijkadviezen uit de Belgische bron	Welke adviezen dienen zeker meegenomen te worden bij adaptatie van de aanbeveling van Duodecim?
Klinische vraag 1: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?	domus medica richtlijn cervixkankerscreening	Trials zijn in uitvoering om te testen of het uitstrijkje niet vervangen kan worden door de accuratere hrHPV-bepaling 36. De resultaten tonen aan dat een hrHPV-bepaling voor screening vanaf 35 jaar efficiënter is 37,38. Onder de 35 jaar is er een te grote kans op positieve testen (tot 23% in een van de studies bij vrouwen 25-29 jaar 39).--><u>**HPV-bepaling is slechts voor enkele specifieke indicaties aangewezen**</u>	HPV-bepaling is slechts voor enkele specifieke indicaties aangewezen
Klinische vraag 2: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?	domus medica richtlijn cervixkankerscreening	In Nederland heeft men al een kosten-batenstudie gemaakt 40. In de nieuwe setting krijgt iedereen een hrHPV-bepaling. De vrouwen die positief testen, krijgen een cytologisch onderzoek xkankerscreening en vanaf lichte dysplasie (L-SIL in ons systeem) een colposcopie met biopsie van eventuele letsels. Op deze manier gaat het aantal kankers verder dalen met 23% (na de daling met 84% door vijfjaarlijkse screening). Het aantal CIN II+ per colposcopie daalt met 21%. Waarschijnlijk kan bij hrHPV-vrouwen het screeningsinterval verlengd worden.	De Belgische richtlijn spreekt zich niet uit over kosten-baten analyse
Klinische vraag 3: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?	domus medica richtlijn cervixkankerscreening	bewezen effect op immuniteit, op infectie en premaligne laesies, nog niet op kanker zelf **<u>Meisjes jonger dan 16 jaar:</u>** Het vaccin wordt op dit ogenblik aanbevolen voor meisjes die nog geen seksueel contact hebben gehad en dus ook nog niet besmet zijn met HPV. Maar niet alle hoogrisico-HPV zijn in de vaccins opgenomen en er is nog niets geweten over de bescherming op lange termijn. Ook de gevaccineerde meisjes moeten dus nog steeds de boodschap krijgen dat uitstrijkjes vooralsnog nodig blijven. De auteurs kunnen niet aanbevelen om vrouwen boven de 15 jaar te vaccineren, omdat er geen publicaties zijn met harde klinische eindpunten bij die doelgroep van vrouwen. Er is geen therapeutisch effect aangetoond bij vrouwen die al besmet waren, noch is de effectiviteit bewezen van het vaccin tegenover CIN II+-laesies of adenocarcinoom	vaccinatie aan 11-12 jaar die nog geen seksueel contact heeft gehad en blijvende screening op de gepaste leeftijden
	minerva	CDC (11) beveelt het quadrivalent HPV-vaccin aan bij mannen die nog geen seksueel contact hadden en bij jonge homoseksuelen, vooral de jongeren met weinig of geen partner(s). CDC vermeldt dat seksueel actieve jonge mannen ook baat kunnen hebben bij de vaccinatie, maar het voordeel is kleiner wanneer ze reeds geïnfecteerd zijn met het HPV. De hier besproken studie bevestigt dit positief advies. De potentiële doeltreffendheid van de vaccinatie moet nog geëvalueerd worden bij onze bevolking.	
Klinische vraag 4: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?	domus medica richtlijn cervixkankerscreening	Voor HPV-negatieve vrouwen wordt vaccinatie aanbevolen, maar bij andere vrouwen is afwachten de beste houding. Het bewijs is immers niet geleverd van enig effect van het vaccin op latere leeftijd op kanker. Het is mogelijk zinvol, maar zonder wetenschappelijk bewijs kunnen de auteurs, gezien de hoge kostprijs van het vaccin, vaccinatie bij doelgroep boven 15 jaar niet aanbevelen.	De Belgische richtlijn spreekt zich niet uit over kosten-baten analyse

STAP 5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Titel Duodecim richtlijn:	Humaan Papillomavirus infectie
Internationale richtlijnen en Belgische informatie waarmee werd vergeleken:	1. KCE rapport: cervical cancer screening program and HPV testing, part II: UPDATE ON HPV PRIMARY SCREENING 2. KCE rapport: HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment
Algemene opmerkingen Duodecim-richtlijn die van belang zijn bij eventuele adaptatie:	

		BESLUIT				
	Aanbeveling uit de Duodecim guideline	Aanbeveling adapteren ? ja / neen	Richtlijn/EBM-informatie geselecteerd voor adaptatieproces [Vermeld hier de bronnen/referenties waarmee je rekening hebt gehouden bij je besluit om al dan niet te adapteren.]	Commentaar - toelichting bij gemaakte keuzes	Geadapteerde aanbeveling	GRADE
Klinische vraag 1: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?	HPV DNA test can be used for follow-up after treatment of dysplasia, for triage of an ASC-US finding in women over 35 years of age and for organised screening	ja, mineur	KCE rapport: cervical cancer screening program and HPV testing, part II: UPDATE ON HPV PRIMARY SCREENING	isn't used as primary screenings test, only when PAP smear is abnormal (every age category between 25-64 years according screening) an HPV DNA test will be performed and also in follow-up after treatment.	In Belgium the HPV DNA test isn't used as a primary screening test. This is only recommended for triage of abnormal smear with ASCUS and particular for follow-up in women in age group 25-64 years.	2A
Klinische vraag 2: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?	not mentioned in duodecim	/	KCE rapport: cervical cancer screening program and HPV testing, part II: UPDATE ON HPV PRIMARY SCREENING		Cytology screening with HPV triage is more cost-effective compared to no screening according to the current screening policy.	1A
Klinische vraag 3: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?	To avoid the possible development of cancer and its precursors the vaccination to prevent HPV infection should be preferably be given to children at the age of nine to twelve before exposure to HPV, i.e., before the start of sexual activity	ja, mineur	1. KCE rapport: HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment 2. WHO position paper: HPV vaccinaties, oct 2014 3. BCFI folia juni 2014 4. HGR aanbeveling HPV vaccinatie	Bestaande HPV vaccins zijn alleen effectief voor de preventie van vaccin typespecifieke HPV infecties en de daaraan gerelateerde precancereuze cervicale lesies bij vrouwen die naïef zijn voor de specifieke HPV infectie, daarom wordt vaccinatie in België aangeboden aan alle meisjes in het eerste jaar van het middelbaar onderwijs (11-12 jaar) en dus voor de seksuele activiteit	The HPV vaccine is only effective for the prevention of HPV infections and the related precancerous lesions in women who are naive to the specific HPV infection, i.e. before sexual activity. Therefore vaccination is recommended for all the girls in the first year of secondary school (11-12 years) and should be given in 2 doses with at least 6 months between these 2 vaccinations.	1B
Klinische vraag 4: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?	not mentioned in duodecim	/	KCE rapport: HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment		1. Systematic HPV vaccination turns out to be costeffective in preventing HPV infection, although there is currently uncertainty about the long-term efficacy. The protection of the vaccine will take at least five years and the need for a booster immunization is at present still unclear. 2. Offering the vaccine through the national vaccination program ensures that a large number of girls can be achieved and therefore costs can be reduced. 3.HPV vaccinations protect against part of the HPV viruses and reduce the risk of cervical cancer but dot not totally eliminate the risk. Efficient screening stays necessary. 4. It is recommended to register all vaccinations in vaccinnet. This will ensure that the correct dose interval is respected, and that there may be a good follow-up	1. 2B / 2. 2B / 3. 2B / 4. 1C

STAP 7 Adaptatiefase (fase 2)

	Oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim guideline	Nieuwe (al dan niet) geadapteerde aanbeveling	Vermelden de weerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht (level of evidence) van de aanbeveling? Ja/Nee? Zo ja, welk (hoog, laag, matig)? *Indien niveau beschikbaar, ga rechtstreeks naar kolom H*	Zo niet, welke studies onderbouwen de aanbeveling?	Zeg iets over de kwaliteit van het bewijs van deze studies, meer bepaald: - zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)? - zijn de resultaten inconsistent? - betreft het een indirect bewijs? - zijn de resultaten onnauwkeurig? (o.a. brede BI) - is er vermoeden van publicatiebias? - is het gemeten effect groot of klein? - is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons?	Rekening houdend met de antwoorden op voorgaande vragen, wat is je algemeen oordeel over de kwaliteit van bewijs? (hoog=A, matig=B, laag=C)	Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling: - is onzeker? - is in evenwicht? - de voordelen overtreffen de nadelen? *(hoe meer de voordelen de nadelen overtreffen, hoe sterker de aanbeveling)*	Waarden en voorkeuren van de doelgroep (patiëntenpopulatie) zijn onzeker of verschillend? *(hoe kleiner de verschillen, hoe sterker de aanbeveling)*	De aanbevolen interventie is kosteneffectief? *(hoe lager de kosten, hoe sterker de aanbeveling)*	Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts)praktijk? (is ze beschikbaar, is de nodige expertise aanwezig, zijn er organisatorische of financiële barrières)? *(hoe beter toepasbaar, hoe sterker de aanbeveling)*	**Doe op basis van de antwoorden op voorgaande vragen een voorstel tot "Grade of recommendation" (gebruik hiervoor de overzichtstabel op blz 11 van je handboek)**
Klinische vraag 1: Wat is de effectiviteit van de HPV test voor het aantonen van een HPV infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker?	HPV DNA test can be used for follow-up after treatment of dysplasia, for triage of an ASC-US finding in women over 35 years of age and for organised screening	In Belgium, HPV DNA test isn't used as a primary screening test and is only recommended for triage of abnormal smear with ASCUS and particular for follow-up in women in age group 25-64 years	neen	1.Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding HPV testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F88-F99. 2.Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, et al. Detection rates of	A comprehensive summary of the study characteristics of the 11 studies are summarized in Table 1, Table 2, Table 3 and Table 4.	A	these findings do not provide sufficient evidence for the thesis that introducing HPV-based screening will result in a lower incidence of cervical cancer.	/	zie klinische vraag 2	ja, laatste KCE rapport	2A
Klinische vraag 2: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?	niet vermeld in duodecim	De cytologiescreening met HPV triage is kosten-effectiever in vergelijking met geen screening volgens het huidige screeningsbeleid.	neen	1.Bulkmans NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design,	In general all models can be criticized in the sense that they are a simplification of the reality. This model is no exception. However we used parameters that could directly be observed instead of estimating unobserved parameters by calibration in a natural history model, for reasons that we explained in the introduction. This makes the model more transparent but we are still confronted with considerable structural uncertainty. We explored this structural uncertainty with an extensive sensitivity analysis.	B	we are still confronted with considerable structural uncertainty. We explored this structural uncertainty with an extensive sensitivity analysis.	/	HPV screening dominates cytology screening as it costs less and avoids more cervical cancer cases/deaths than cytology screening.	De auteurs hebben een eigen model opgezet, het design van dit model wordt uitgelegd. De sterke en zwakte van het model wordt ook beschreven	1A
Klinische vraag 3: Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker?	Er is momenteel geen bewijs dat de vaccins kanker zouden voorkomen. Om de mogelijke ontwikkeling van kanker en zijn voorlopers te vermijden, dient de vaccinatie ter voorkoming van de HPV-infectie bij voorkeur te worden gegeven aan kinderen op de leeftijd van 9 tot 12 vóór de blootstelling aan HPV, d.w.z. vóór het begin van de seksuele activiteit.	Het HPV vaccin is het meest effectief voor de preventie van HPV infecties en de daaraan gerelateerde precancereuze letsels bij vrouwen die naïef zijn voor de specifieke HPV infectie, i.e. voor de seksuele activiteit. Daarom is het aanbevolen vaccinatie aan te bieden aan alle meisjes in het eerste jaar van het middelbaar onderwijs (11-12 jaar) en dit in 2 doses met minstens 6 maanden tussen de 2 vaccinaties.	neen	Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. Lancet Infect Dis. 2007;7(4):289-96.	current data are limited to about 5 years of follow-up, while most economic evaluations to date assume a lifelong protection, sometimes with a booster after 10 years. On the other hand efficacy studies cannot be conducted in sexually naïve girls as these are not yet at risk for HPV infection.53 Therefore these studies would take too much time to conduct before results could be observed. To overcome this lack of evidence in adolescents, 'bridging studies' are conducted: if it can be shown that adolescents show an immune response to the vaccine similar to that observed in adult women, then it is assumed that efficacy results observed in adult women can be 'bridged' to adolescent girls who form the core target group for the vaccine	A	voordelen overtreffen nadelen	voorkeur voor HPV negatieve vrouwen en liefst voor het eerste seksuele contact. Bij reeds besmette vrouwen heeft het vaccin geen effect	uit onderzoek blijkt dat deze vaccinatie kosteneffectief kan zijn, bij jongens is dit nog niet	ja, ondanks enkele drempels die de vaccinatiegraad beïnvloeden kan dit perfect in de huisartsenpraktijk toegpast worden	1B
Klinische vraag 4: Wat is de kosten-effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker?	The overall impact of a general HPV vaccination on the incidence of cervical cancer is unclear and the cost-benefit ratio for Belgium is not known	Systematische HPV vaccinatie van meisjes blijkt kosteneffectief te zijn in het voorkomen van HPV infectie en de daaraan gerelateerde precancereuze en hooggradige letsels, ook al blijft er momenteel nog onzekerheid over de werkzaamheid op lange termijn. De bescherming van het vaccin duurt minstens vijf jaar en de nood aan een boostervaccinatie is momenteel nog onduidelijk. HPV vaccinaties beschermen tegen een deel van de HPV virussen en verlagen het risico op baarmoederhalskanker maar elimineren het niet waardoor efficiënte screening aanbevolen blijft. Het aanbieden van het vaccin via het nationale vaccinatieprogramma zorgt ervoor dat een groot aantal meisjes bereikt kan worden en op deze manier kunnen ook de kosten gedrukt worden. Het is aanbevolen alle toegediende vaccinaties in vaccinnet te registreren. Hierdoor worden de juiste dosisintervallen gerespecteerd, wat een gunstig effect heeft op de kosten en tevens kan er een goede opvolging gegarandeerd worden.	neen	/	nog vele onzekerheden, geen uitsluitende gegevens beschikbaar gezien nog hiaten in de effectieve werkingsduur van het vaccin en of een booster nodig is	B	voordelen overtreffen nadelen	vrouwen HPV negatief en meisje in het eerste middelbaar hebben de voorkeur, en homoseksuele mannen, geen jongens, hoewel er steeds meer pro's zijn terug te vinden om ook de jongens in het eerste middelbaar mee te vaccineren	Uitgaande van een dalende bescherming van het vaccin met de tijd, een booster na 10 jaar, en met een discount rate van 3% voor kosten en 1,5% voor effecten zou een HPV vaccinatieprogramma in België circa 33 000 € per gewonnen QALY kosten in vergelijking met enkel screening	ja, vaccinaties zijn opgenomen in basis vaccinatie schema en worden aan bepaalde groepn van de bevolking gratis aangeboden. Dit wordt enkel gedaan indien iets kosteneffectief kan zijn.	2B