Adaptatie duodecim richtlijn: humaan papillomavirus (HPV) infectie

Vermeulen Thomas (UA)

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

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

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Dankwoord

Graag wil ik onze promotor Prof. V. Verhoeven bedanken om mijn collega Sofie en mezelf te begeleiden in het wetenschappelijk proces en het uitschrijven van de thesis.

Ik dank ook graag Dr. Nicolas Delvaux voor de begeleiding en verduidelijking tijdens de opvolgmomenten.

Ik dank mijn praktijkopleider Dr. Patrick Pattyn en collega's om interesse te tonen in dit onderwerp.

Ik dank graag mijn ouders voor het jarenlange geduld en steun.

Ik dank mijn vriendin Maxime voor de ontspanning wanneer alles te veel lijkt.

Bedankt Sofie, mijn collega, zus en partner in crime voor alle jaren dat ik op u heb kunnen rekenen.

Inhoudsopgave

1 Abstract 1

2 Inleiding 2

3 Methodologie en resultaten 3

Fase 1: Screeningsfase 3

Stap 1 - Het definiëren van klinische vragen 3

Stap 2 - Zoektocht naar relevante richtlijnen 5

Stap 3 - Screening van de gevonden richtlijnen 5

Stap 4 - Waardering van de geselecteerde richtlijnen 6

Stap 5 - Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 8

Stap 6 - Nazicht door leescommissie 8

Fase 2: Adaptatiefase 9

Stap 7 - Eerste versie opmaken 9

Fase 3: Implementatiefase 13

Stap 8 - Peer review 13

Stap 9 - Formuleren van praktijkconsensus 15

Stap 10 - Finaal nazicht door leescommissie 17

4 Discussie 17

5 Conclusie 19

6 Referenties 20

7 Bijlagen 22

Bijlage 1: Protocol Ethisch comité 22

Bijlage 2: Goedkeuring Protocol Ethisch Comité 25

Bijlage 3: Feedback leescommissie 26

Bijlage 4: Informatiebrief en vragenlijst voor de huisarts 30

Bijlage 5: PowerPoint resultaten vragenlijst voor de huisartsen 33

Bijlage 6: Stroomdiagram 35

Bijlage 7: Finaal geadapteerde richtlijn 36

Bijlage 8: Matrix 38

1 ABSTRACT

Doel: De meerderheid van de seksueel actieve vrouwen zal ooit een HPV-infectie doormaken. Dit maakt van HPV een hot topic. Helaas ontbreekt een duidelijke Belgische richtlijn omtrent dit onderwerp zodat beroep wordt gedaan op de Finse Duodecim richtlijnen. Echter deze zijn niet aangepast aan de Belgische zorgcontext. Het doel van deze masterproef is via een adaptatieproces deze Duodecim richtlijn aan te passen en deze te implementeren in de dagelijkse praktijkvoering.

Methodologie: Door 2 HAIO's werden 4 onderzoeksvragen opgesteld. Wat is de effectiviteit van de HPV-test voor het aantonen van een HPV-infectie en het aantonen van baarmoederhalskanker? Wat is de kosteneffectiviteit van de HPV-test in de preventie van baarmoederhalskanker? Wat is de effectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van HPV- infectie en in de preventie van baarmoederhalskanker? Wat is de kosteneffectiviteit van de HPV vaccinaties in de preventie van baarmoederhalskanker? Elke HAIO behandelde 2 vragen. Deze masterproef zal de eerste 2 vragen behandelen.

Aan de hand van deze onderzoeksvragen werden artikels en richtlijnen opgezocht. Deze werden getoetst op relevantie, courantheid en samenhang om vervolgens gewaardeerd te worden met het AGREE II instrument. De antwoorden op de klinische vragen werden overzichtelijk verzameld in de matrix. Vervolgens werd bekeken of ze geadapteerd moesten worden en welke GRADE er toegekend kon worden. De geadapteerde richtlijn werd getoetst door peers, vervolgens was er ruimte voor feedback en discussie waarna de richtlijn werd vervolmaakt.

Resultaten: Er werd een mineure adaptatie uitgevoerd voor de eerste klinische vraag waarbij er een GRADE 2A werd toegekend: de 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. Deze werd beoordeeld als duidelijk en praktisch door de peers waardoor er geen extra adaptatie werd gedaan. Voor de tweede vraag werd er ook een aanbeveling gegeven waarbij een GRADE 1A werd toegekend: De cytologiescreening met HPV-triage is kosten effectiever in vergelijking met geen screening volgens het huidige screeningsbeleid. Er werd een flowchart opgesteld met aanvullende informatie om praktisch te kunnen toepassen in de dagelijkse praktijkvoering. Het gebruik hiervan werd geëvalueerd. Hierbij werd er geanalyseerd wat de barrières en de factoren zijn die een invloed hebben op het toepassen van de richtlijn. In het algemeen werd deze als gebruiksvriendelijk beoordeeld.

Conclusie: De Duodecim richtlijn 'Humaan Papillomavirus infectie' werd aangepast aan de Belgische zorgcontext en geïmplementeerd in de dagelijkse praktijkvoering. Duidelijke registratie in het EMD is noodzakelijk voor een goede opvolging, om te vermijden dat de patiënt onnodig zijn weg zoekt naar de gynaecoloog. Doch is er discussie over huidig screeningsbeleid in België, het is aan de overheid om hierin een duidelijk standpunt in te nemen.

2 INLEIDING

De patiënt heeft recht op de beste zorgen en de juiste informatie. Het is de plicht van een arts dit te allen tijde toe te passen in de praktijk. Om de arts hierbij te helpen kunnen richtlijnen geraadpleegd worden om 'Evidence based' te werken. Deze richtlijnen zijn een houvast voor de arts en zijn gebaseerd op resultaten van wetenschappelijk onderzoek. Op systematische wijze is gezocht in de literatuur naar wetenschappelijk bewijs over het onderwerp, en dat er een duidelijk verband bestaat tussen dit bewijs en de aanbevelingen.

Op EBMpracticenet kan de zorgverstrekker deze richtlijnen raadplegen. Het aanbod is echter niet beperkt tot de Belgische richtlijnen. Op internationaal vlak zijn er enorm veel richtlijnen. Het blijft daarom belangrijk om als clinicus een richtlijn eerst te beoordelen. Zo is er via EBMpracticenet toegang tot de internationale databank van de Finse Duodecim richtlijnen.

Sommige Duodecim richtlijnen kregen een negatief advies op basis van kwaliteit van inhoud door de leescommissie. Dit wil zeggen dat zij niet aangepast zijn aan de Belgische zorgcontext en niet meer actueel zijn. Sinds 2012 worden deze richtlijnen via een adaptatieproces systemisch aangepast.

Op basis van klinische vragen worden uit bestaande richtlijnen praktijkaanbevelingen geselecteerd. Met deze informatie en de oude Duodecim richtlijn worden er nieuwe aanbevelingen opgemaakt die gebruikt kunnen worden in de Belgische zorgcontext. Hieraan wordt dan een GRADE score gegeven.

Deze masterproef zal dit adaptatieproces beschrijven. Aanvullend zal de aangepaste richtlijn geïmplementeerd worden in de dagelijkse praktijk.

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. Hierdoor zal er ook regelmatig verwezen worden naar de andere masterproef.

Er werd gekozen voor het onderwerp 'Humaan papillomavirus'. De meerderheid van de seksueel actieve vrouwen zal ooit een HPV-infectie doormaken. Dit maakt van HPV een hot topic. Nochtans zijn er nog veel onduidelijkheden hieromtrent zowel bij de bevolking als bij de artsen. Er is nood aan een duidelijke gestandaardiseerde richtlijn omtrent dit topic zodat de huisarts betrokken kan worden in screening en correcte gezondheidszorg kan aanbieden. Dit heeft mezelf en mijn collega HAIO gemotiveerd tot het deelnemen aan het Duodecim project.

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.

In de masterproef zal de term 'hrHPV dna test' voor de gemakkelijkheid afgekort worden door 'HPV-test'.

3 METHODOLOGIE – RESULTATEN[1]

FASE 1: SCREENINGSFASE

Per 2 HAIO's werd een richtlijn gekozen. Zoals reeds in de inleiding gemotiveerd werd, kozen we voor de richtlijn 'Humaan papillomavirus infectie'

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.

Al de bevindingen werden genoteerd in een matrix die ter beschikking werd gesteld en die in de bijlage terug te vinden is.

Stap 1- Definiëren van de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en bepalen van de PIPOH-elementen

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.

Afhankelijk van het thema werden er onderzoeksvragen opgesteld volgens het PIPOH model door elke HAIO:

- 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

Onderzoeksvraag 1:

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	

Onderzoeksvraag 2:

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	

Door als basis voor een klinische vraag de PIPOH elementen te bepalen, kunnen er vlot relevante zoektermen gedefinieerd worden die gebruikt kunnen worden voor stap 2

Stap 2 - Ondernemen van een systematische zoektocht naar de relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM- informatie

De zoektocht naar relevante richtlijnen werd opgesplitst tussen de 2 HAIO's naar gelang hun klinische vragen. Er werd gezocht in zowel Belgische als internationale databanken.[2]

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

Relevant in bovenstaande figuur zijn de geraadpleegde databanken alsook de zoektermen, tevens worden de inclusie en exclusie criteria kort toegelicht.

Nadat de HAIO's onafhankelijk van elkaar de zoektocht doorlopen hadden, werden de gevonden richtlijnen samen bekeken. Op basis van de inclusie en exclusie criteria werd er een ruwe selectie gedaan van 5 richtlijnen.

Stap 3 – Screen gevonden richtlijnen

De gevonden richtlijnen werden vervolgens gescreend. Er werd nagegaan of de gevonden richtlijnen een antwoord gaven op de onderzoeksvragen en of er evidenties en aanbevelingen werden vermeld.

Er werden 2 richtlijnen geschrapt omdat deze meer handelden over cervixkanker screening en dus geen antwoord gaven op de vooropgestelde klinische vragen. Verder werd tevens 1 richtlijn niet weerhouden omdat de kosteneffectiviteit niet toepasbaar was op de Belgische zorgcontext.

Uiteindelijk werden er 2 richtlijnen weerhouden.

Stap 4 – Waardeer geselecteerde richtlijnen

Tijdens deze stap werd er beoordeeld of

- de richtlijnen nog courant zijn (rekening houdend met alle recente literatuur)
- de richtlijnen consistent zijn met de onderliggende evidentie (of de beschrijving van de evidentie overeenkomt met de geformuleerde aanbeveling)
- lokaal toepasbaar is (of de aanbeveling rekening houdt met de Belgische zorgcontext)

4.1 Evalueer richtlijnen met AGREE II

Met behulp van het AGREE II instrument werden de gevonden richtlijnen gewaardeerd. De richtlijnen werden door elke HAIO afzonderlijk beoordeeld. Vervolgens werden de scores met elkaar vergeleken en besproken.[3]

4.2 Inventariseer inhoud van de aanbevelingen

Per klinische vraag werd er een antwoord gezocht in de geselecteerde richtlijnen. De aanbevelingen die hieruit kwamen werden opgelijst in de matrix. Voor deze aanbevelingen werden tevens de niveaus van bewijskracht en onderliggende evidentie opgezocht. De guideline sprak zich enkel uit over het niveau van evidentie, deze was het duidelijkst vermeld voor de eerste klinische vraag. Een GRADE werd niet medegedeeld.

4.3 Waardeer aanbevelingen op courantheid

Het is belangrijk dat de aanbevelingen niet gedateerd zijn en nog steeds de meest courante gang binnen de wetenschap weerspiegelt. Daarom werd er nagegaan of er van de gevonden aanbevelingen nog recentere informatie aanwezig is in de wetenschappelijke literatuur na de publicatiedatum. Hierbij werd gebruikt gemaakt van de Cochrane databank (www.cochrane.org) en via MEDLINE (www.pubmed.com). Voor deze systematische zoektocht werd er gebruikt gemaakt van PICO (Patient Intervention Comparison Outcome) elementen in functie van de klinische vragen. Er werd geen recentere informatie in de literatuur gevonden

Volgende PICO's werden gebruikt:

- *Klinische vraag 1:*

P: seksueel actieve populatie I: HPV DNA test C: / O: aantonen HPV infectie en/of baarmoederhalskanker

- *Klinische vraag 2:*

P: seksueel actieve populatie I: HPV DNA test C: / O: kost per genezen patiënt

4.4 Waardeer aanbevelingen op samenhang

De gevonden aanbevelingen werden gewaardeerd op samenhang en verliep in 3 stappen.

- Eerst werd er nagekeken of de gebruikte zoekstrategie consistent was met de klinische vragen.
- Vervolgens werd er gekeken naar de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit samenvatten en interpreteren.
- Tot slot ging men de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling na

Voor de aanbevelingen op de eerste klinische vraag werden de zoekdata, de geraadpleegde databanken, alsook de gevonden richtlijnen beschreven met tevens referentie naar de recente literatuur. Er lijkt dan ook consistentie te zijn tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten.

Voor de aanbevelingen op de tweede klinische vraag is de waardering niet toepasbaar. Er kunnen geen data geëxtrapoleerd worden uit buitenlandse richtlijnen. De auteurs hebben een eigen model opgezet, het design van dit model wordt uitgelegd. De sterkte en zwakte van het model wordt ook beschreven (zie rand info en level of evidence in de matrix).

4.5 Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid

De laatste stap in de waardering was het nagaan van de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. Beide richtlijnen werden weerhouden.

Voor de eerste klinische vraag werd de laatste update van Het Belgisch Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) gebruikt.

Voor de tweede klinische vraag werd door de auteurs een eigen model opgezet om kosteneffectiviteit te simuleren in de Belgische zorgcontext.

Stap 5 – Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Met de verworven informatie uit stap 4 werd er bekeken of de gevonden evidentie overeenkwam met de aanbevelingen uit de huidige Duodecim richtlijn met betrekking tot de klinische vragen. Indien er noodzaak was tot adaptatie dan werd deze aanbeveling geselecteerd. Dit werd verder uitgewerkt in Fase 2 van de masterproef.

Stap 6 – Nazicht door de leescommissie

Alle gegevens die verzameld werden in de matrix werden voorgelegd aan de leescommissie. Na feedback van de leescommissie werden nog enkele kleine aanpassingen gedaan aan de matrix. Deze werd toegevoegd aan de bijlage.

FASE 2: ADAPTATIEFASE

Stap 7: Eerste versie opmaken

Er werd uitgegaan van de oorspronkelijke richtlijn ontwikkeld door Duodecim. Deze aanbevelingen werden vergeleken met de weerhouden aanbeveling in de matrix. Per vooropgestelde klinische vraag zal de adaptatie overlopen worden. Tevens werd er per klinische vraag een GRADE toegekend om inzicht te krijgen over de sterkte van de aanbeveling alsook de kwaliteit van de achterliggende evidentie. [4,5]

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 "

Eerste versie nieuwe richtlijn Humaan Papillomavirus (HPV) kaderend binnen het onderwerp van deze masterproef, nl. HPV DNA TEST:

Doelgroep van de richtlijn

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

Patiënten populatie

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

Klinische vragen

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 in verband met 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'

Toelichting tot de nieuwe aanbeveling:

Momenteel is HPV-detectie enkel aanbevolen en terugbetaald voor triage van afwijkende uitstrijkjes met name ASCUS en voor follow-up in kader van behandeling.

Domus Medica deed in de aanbeveling cervixkanker screening van 2011 tevens het volgende advies: 'Wij raden af om systematisch bij elk uitstrijkje een hrHPV-bepaling te laten uitvoeren.' (Grade 1C) De volgende argumenten werden aangehaald. Op dat ogenblik waren er nog te weinig klinische studies beschikbaar die de meerwaarde konden aantonen van een systematische bepaling van hrHPV. Echter de nadelen waren wel bekend. De specificiteit van de hrHPV-test bij vrouwen jonger dan 30 jaar was zeer laag gezien de hoge prevalentie van HPV-infectie en de lage incidentie van ernstige cytologische afwijkingen van het cervixepitheel. Hierdoor zou er veel ongerustheid ontstaan bij deze patiënten omdat vaak de diagnose van een potentieel kankerverwekkend virus medegedeeld zou moeten worden. Dit zou psychologisch zwaar kunnen zijn voor de patiënten. Vrouwen overschatten de kans dat een besmetting met HPV tot kanker zou leiden. En dat terwijl slechts 2% van de hrHPV-infecties zonder interventies effectief tot baarmoederhalskanker zou leiden. Het immuunsysteem klaart het virus. Meer dan 70% van de nieuwe HPV-infecties is geklaard na een jaar en ongeveer 90% van de HPV-infecties na twee jaar. De gemiddelde duur van een nieuwe infectie is acht maanden. Slechts in

een klein aantal gevallen persisteert de infectie en kan zij, na een periode van gemiddeld twaalf tot vijftien jaar en na verscheidene, cytologisch goed herkenbare, premaligne stadia te hebben doorlopen, aanleiding geven tot cervixkanker. Omdat de nadelen te hard zouden doorwegen ten opzichte van de nog onzekere winst die systematische HPV-bepaling zou opleveren raadde Domus Medica het af om bij ieder uitstrijkje een hrHPV-bepaling te laten uitvoeren.[6]

Echter uit het laatste KCE rapport bleek dat de HPV-test gevoeliger is dan de PAP smear test voor de opsporing van precancereuze CIN2 en CIN3-letstels. De specificiteit daarentegen is lager. De hogere gevoeligheid van de HPV-test toont niet noodzakelijk aan dat deze test meer doeltreffend is dan de Pap- test om de incidentie van baarmoederhalskanker te doen dalen. Studies tonen aan dat voor de leeftijd van 30 jaar de HPV-test niet effectiever is dan de Pap-test om de incidentie van baarmoederhalskanker te verminderen. Het KCE pleit dan ook dat de HPV-test de Pap-test het best zou vervangen als eerste screeningtest voor baarmoederhalskanker omdat het bij vrouwen vanaf 30 jaar een betere bescherming tegen kanker biedt dan de Pap-test. Bij vrouwen jonger dan 30 moet screening verder gebeuren met Pap-test gevolgd door een triage met HPV-test indien nodig. Desondanks is er nog geen verandering opgetreden vanuit de overheid. Huidige screening van vrouwen tussen 25-64 jaar blijft van kracht waarbij de HPV test enkel als triage en follow-up middel gebruikt dient te worden zoals hierboven reeds vermeld werd.[7,8]

Volgende adaptatie werd doorgevoerd:

'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.'

Aan deze aanbeveling werd een GRADE 2A gegeven: zoals blijkt uit het KCE rapport is de HPV test een zeer goede test voor primaire screening met goede evidenties maar gezien het huidige beleid in België wordt nog steeds voor cytologie met triage door HPV test. Deze lokale factoren maken dat de aanbeveling wordt afgezwakt naar een GRADE 2.

Klinische vraag 2: Wat is de kosteneffectiviteit van de HPV test in de preventie van baarmoederhalskanker?

In de huidige Duodecim richtlijn werd niets vermeld over de kosteneffectiviteit van de HPV-test.

Toelichting tot de nieuwe aanbeveling:

Uit een kosteneffectiviteit studie van de Vlaamse overheid uit 2013 waarin een systematische review werd gedaan van de internationale literatuur over baarmoederhals-, borst- en dikke darm kanker bleek dat de huidige screeningsstrategie namelijk cytologiescreening met HPV-triage, kosteneffectief is in vergelijking met geen screening.[9] Maar de studies omtrent het gebruik van de HPV-test als primaire test, gevolgd door cytologietriage waren ook beloftevol. Het was vooral duidelijk dat primaire HPV DNA-screening (al dan niet met cytologietriage) vooral kosteneffectief was bij vrouwen ouder dan

30 jaar. Een switch van cytologiescreening voor de leeftijd van 30 jaar naar HPV DNA-screening vanaf 30 jaar bleek op basis van de geïncludeerde studies echter niet kosteneffectief te zijn.[9]

Het KCE rapport uit 2015 concludeerde dat de huidige screening niet efficiënt is. Er worden te weinig vrouwen gescreend, en dezen worden dan weer te vaak gescreend. Er worden te veel colposcopieën uitgevoerd. De HPV-test wordt in principe pas terugbetaald na een tweede lezing van de cytologie bij ASCUS resultaten.

Het KCE stelt dan ook een triagestrategie in 2 stappen voor, met een HPV-test als eerste test en twee Pap-testen bij een ASCUS resultaat of een hogere graad. Om onnodige colposcopieën te vermijden moet men ze niet onmiddellijk aanbieden aan vrouwen met een positieve HPV-test. Er moet eerst een triagetest met cytologie worden uitgevoerd. Alleen bij cytologische afwijkingen (ASCUS+) mogen de vrouwen worden doorverwezen voor een meer precieze diagnose. Als de triagetest normaal is , moet na 6 maanden een nieuwe cytologietest worden uitgevoerd. Vrouwen met een positieve HPV-test en met twee negatieve triagetesten moeten na 1 jaar een nieuwe HPV-test aangeboden krijgen. Deze moet elk jaar worden herhaald tot het resultaat opnieuw negatief is. Bij vrouwen jonger dan 30 jaar moet screening verder met Pap-test gebeuren gevolgd door een triage met HPV-test zoals vandaag wordt aanbevolen. Het huidig beleid om te screenen tussen 25 tot 64 jaar moet worden behouden. Door het huidige screeningmodel aan te passen waarbij de HPV-test als primaire test wordt gebruikt, kan het interval tussen twee screenings worden verlengd tot 5 jaar. Een HPV-screening om de 5 jaar is kosten effectiever 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 enkel aanbevolen worden dat cytologiescreening met HPV-triage, kosteneffectief is in vergelijking met geen screening.

<u>Volgende adaptatie werd doorgevoerd:</u>

De cytologiescreening met HPV-triage is kosten effectiever in vergelijking met geen screening volgens het huidige screeningsbeleid.

Aan deze aanbeveling werd een **GRADE 1A** meegegeven

FASE 3: IMPLEMENTATIEFASE

Stap 8 – Peer review

De richtlijn werd ter beoordeling voorgelegd aan verschillende groepen van huisartsen. In totaal namen 6 huisartsen deel. Drie uit de groepspraktijk van de HAIO in Lier en drie uit de praktijk van de collega HAIO in Reet. In totaal nemen 14 HAIO's deel uit de seminariegroepen van Berlaar en Kontich. We weerhouden 12 vrouwen en 8 mannen waarvan de jongste 25 jaar en de oudste 60 jaar.

De peer groep kreeg een vragenlijst waarbij de vragen zo gekozen werden om de kennis omtrent het onderwerp te testen en te peilen naar de informatienood van de artsen. De vragenlijst werd in bijlage toegevoegd evenals de PowerPoint presentatie. De eerste 5 vragen behandelen de klinische vragen van HAIO 1 en de laatste klinische vragen van HAIO 2. De bespreking van de resultaten van de collega HAIO kunnen nagelezen worden in de masterthesis van Sofie Vermeulen. De resultaten met betrekking tot de klinische vraag 1 en 2 zullen in deze masterproef besproken worden.

In totaal werden 20 vragenlijsten ingevuld. Per vraag zullen de antwoorden weergegeven en besproken worden:

- Vraag 1- Bij een HPV-test is geen uitstrijkje (Pap-test) meer nodig? Fout; deze test wordt steeds gedaan op een uitstrijkje.

  Resultaat: iedereen weet dat er een uitstrijkje nodig is voor een HPV-test te kunnen doen.

- Vraag 2 - De HPV-test wordt vandaag alleen gebruikt en terugbetaald als opvolgtest, bij vrouwen met een afwijkend uitstrijkje. Juist, de HPV-test wordt in principe pas terugbetaald na een tweede lezing van de cytologie bij ASC-US resultaten.

  Resultaat: 2/20 weet ik niet, 3/20 fout, 15/20 juist, de meesten dat de HPV-test als opvolgtest wordt gebruikt bij een afwijkend uitstrijkje.

- Vraag 3 - De HPV DNA test is effectiever bij vrouwen tussen 25-30 jaar voor diagnose van een HPV-infectie dan een uitstrijkje? Fout, boven de 30 jaar is deze test effectiever, aangezien bij vrouwen onder de 25 jaar deze infecties vaak van voorbijgaande aard zijn. Er zouden dan teveel vrouwen nutteloos ongerust gemaakt worden en er zouden overbodige behandelingen worden uitgevoerd die het risico op zwangerschapscomplicaties vergroten. Bij hen blijft een klassiek uitstrijkje dus wel nodig. Bij een afwijkend resultaat volgt een HPV-test.

  Resultaat: 7/20 weet ik niet, 6/20 fout, 7/20 juist.

- Vraag 4 - Wat vraag ik aan bij vrouw 28 jaar, eerste uitstrijkje, vaste vriend sinds 3 jaar, geen klachten? PAP-smear zonder HPV-bepaling, enkel indien PAP-test afwijkend is, wordt er een extra HPV-bepaling gedaan.

  Resultaat: : 0/20 weet ik niet, 7/20 fout, 12/20 juist

- Vraag 5 - Moet er een nieuw uitstrijkje gebeuren voor HPV-bepaling bij een dame van 35 jaar met op haar laatste uitstrijkje ASC-US. Neen, dit gebeurt rechtstreeks op hetzelfde uitstrijkje. Huidige beleid bij ASCUS: hrHPV-positief: onmiddellijke verwijzing voor colposcopie en biopsie. HrHPV-negatief: uitstrijkje na 12 maanden.

  Resultaat: 2/20 weet ik niet, 8/20 fout, 10/20 juist

Na het invullen van de vragenlijst werd er tijd genomen om feedback te geven door de peers. Hieruit bleek unaniem dat de huidige Duodecim richtlijn niet als praktisch werd ervaren. De peergroep wil een duidelijk overzicht van de essentie als ze tijdens de consultatie opzoekwerk doen. Tevens was er een opmerking met betrekking tot het administratieve gedeelte, i.e. wie komt er in aanmerking voor terugbetaling? Deze informatie was niet terug te vinden in de Duodecim richtlijn. De richtlijn is gebaseerd op de Finse gezondheidszorg, regels in verband met terugbetaling was niet toepasbaar op de Belgische zorgcontext. De peers vonden dit echter belangrijk en wilden deze informatie op een correcte manier kunnen doorgeven aan de patiënten. De peers wensten ook snel te weten wanneer er nu een HPV-test aangevraagd diende te worden. Een vraag naar een duidelijk overzichtelijk vaccinatieschema werd ook vermeld maar werd behandeld in de masterproef van Sofie Vermeulen.

Vervolgens werd er tijd gemaakt om de adaptaties voor te stellen aan de hand van een PowerPoint presentatie en feedback te geven over de aangepaste richtlijn. De aanpassingen die beide HAIO's hadden gedaan, werden als duidelijker en praktischer ervaren. De peer review leverde geen extra adaptatie op.

De resultaten van de vragenlijsten werden door beide HAIO's apart geanalyseerd met betrekking tot ieders klinische vragen. Hieruit bleek, zoals boven al vermeld, dat er vooral fouten gemaakt werden op de praktische onderwerpen. Wat ook opviel, was dat de peers wel weten dat de HPV-test enkel terugbetaald wordt onder bepaalde voorwaarden maar desondanks wordt het toch aangevraagd. Als verklaring gaven de peers dat ze bij het begin van de screening van een patiënt wilden weten wat de HPV-status was bij de start. Naar hun mening zou hen dit toelaten een betere opvolging te kunnen geven aan de patiënt. Verder bleek ook dat vraag 5 niet duidelijk geformuleerd was, de peers dachten dat de vraag over opvolging na ASCUS handelde maar eigenlijk bedoelden de HAIO's dat het resultaat van het uitstrijkje een ASCUS is dus daardoor dient meteen op dat uitstrijkje een HPV-bepaling gedaan te worden.

Uit de feedback van de peergroep en uit de analyse van de vragenlijsten kwam er naar boven dat de huidige richtlijn niet praktisch genoeg was. Een duidelijk overzicht dringende zich op. Er werd beslist om een flowchart te maken door beide HAIO's samen. Deze werd dan uitgedeeld aan de deelnemende huisartsen om deze te gebruiken in de praktijk. De flowchart werd in bijlage toegevoegd.

Stap 9 – Formuleren van praktijkconsensus

Als laatste stap in de implementatiefase werd er een praktijkproject opgemaakt. Het doel was om een HPV-test volgens de juiste indicatie aan te vragen en een HPV-infectie correct op te volgen volgens de geadapteerde richtlijn. De flowchart werd hierbij opgesteld als ondersteunend hulpmiddel. Het gebruik hiervan werd geëvalueerd. Hierbij werd er geanalyseerd wat de barrières en de factoren zijn die een invloed hebben op het toepassen van de richtlijn:

Patiëntgebonden factoren:

- Sommige patiënten verkiezen de gynaecoloog voor het nemen van uitstrijkjes boven de huisarts. Uit een klein observationeel prospectief onderzoek waarbij de gegevensverzameling gebeurde aan de hand van vragenlijsten die uitgedeeld werden, bleek dat de frequentst voorkomende argumenten om de voorkeur voor de gynaecoloog te hebben zijn: gewoonte (85%), de gynaecoloog nam het eerste uitstrijkje (69%), de gynaecoloog heeft een beter aangepaste onderzoekskamer en heeft de mogelijkheden om uitgebreider onderzoek te doen (60%), de gynaecoloog kan afspraken geven na 18u en geeft een vervolgafspraak mee (60%).[10] Tevens een argument dat in de praktijk van de HAIO werd aangehaald is dat de band met de huisarts te hecht zou zijn. Ook de leeftijd van de HAIO bleek voor sommige patiënten een obstakel te zijn.

- Waller et al. beschreven de onwetendheid van vrouwen over de relatie tussen seks, HPV en cervixkanker. Hieruit bleek dat er heel wat onduidelijkheid bestond bij vrouwen die geconfronteerd werden met het resultaat van een HPV-bepaling. Deze studie benadrukte het belang van duidelijke informatie en de rol van huisartsen in het verschaffen hiervan. Als dit niet gebeurt ontstaat het risico dat patiënten zich zullen onthouden van de screening of dat er ernstige psychologische schade zal geleden worden na een afwijkend resultaat. Het is daarom belangrijk dat de arts goed counselt over HPV bij het nemen van een uitstrijkje.[11,12]

Omgevingsfactoren:

- In België laat slechts 59% van de doelgroep vrouwen tussen 25 en 64 jaar minstens om de 3 jaar een uitstrijkje afnemen. De uitdaging voor bestaat erin om in de toekomst goed georganiseerd screeningsprogramma op te stellen. [13]

- Er is een groot verschil in percentage afwijkende cytologieresultaten tussen de laboratoria. De verklaring hiervoor zijn de zwakke reproduceerbaarheid van de cytologie, het operator-afhankelijke karakter en het ontbreken van een systematische kwaliteitscontrole.[8]

Arts-gerelateerde factoren:

- Door gebrek aan kennis zal de huisarts soms HPV aanvragen hoewel hier geen juiste indicatie voor bestond. Met het gevolg dat de test niet terugbetaald zal worden. Hierdoor bestaat het

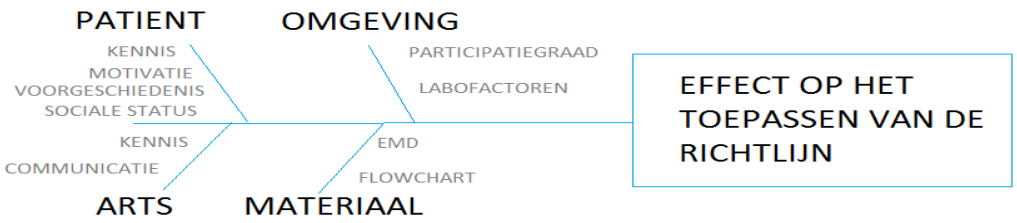
gevaar dat vrouwen uit de populatie met een laag inkomen zich niet meer willen laten screenen, terwijl dit juist een risicogroep is.[14]

- Door de hoge prevalentie van het virus zal de huisarts zeer vaak aan een patiënte moeten meedelen dat zij besmet is met het Humaan Papillomavirus. De psychologische impact van deze diagnose mag niet onderschat worden. Zoals reeds vermeld bij de patiëntgebonden factoren is de onwetendheid bij vrouwen over HPV en de gevolgen hoog. Deze boodschap zal begrijpelijkerwijs tot de nodige emoties leiden. Het is dan ook noodzakelijk dat de arts de juiste kennis heeft om een goede counseling te kunnen verstrekken. [15]

Materiaal:

- Een goed ingevuld dossier helpt de arts om op een efficiënte wijze vorige resultaten te interpreteren en correcte opvolging te organiseren. Goede screening kan enkel toegepast worden indien de juiste data in het dossier vermeld staan, dit is tevens heel belangrijk voor de terugbetaling om de patiënt niet op kosten te jagen.

- Een dunne laag preparaat met een cervix brush wordt aanbevolen, omdat enkel daarop HPV-typering mogelijk is. [6]



Na 4 weken werd het gebruik van de flowchart geëvalueerd. In het algemeen werd deze als gebruiksvriendelijk beoordeeld door de collega's in de praktijk. Bovenvermelde obstakels werden ervaren. We hebben 1 vrouwelijke collega in de praktijk en zij doet het groots aantal uitstrijkjes. Er werd benadrukt om alles te noteren in het dossier, de praktijk leerde dat de data van vorige uitstrijkjes vaak slecht genoteerd staat. Tijdens pilvoorschrift werd gevraagd om datum van vorig uitstrijkje te noteren en de patiënte in te lichten. Vaak waren vrouwen nog verbaasd dat een uitstrijkje ook bij de huisarts kan in plaats van bij de gynaecoloog.

Stap 10 – Finaal nazicht door de leescommissie

Na de feedback van de peergroep en na analyse van de praktijkconsensus werden er geen aanpassingen meer doorgevoerd aan de geadapteerde richtlijn.

4 DISCUSSIE

Daar de oorspronkelijke richtlijn weinig praktisch gericht was, hebben de 2 HAIO's geprobeerd de richtlijn zo praktisch mogelijk te herschrijven. Het uitschrijven van de eigen aanbeveling was een moeilijk en langdurig proces. De HAIO's hadden, gezien de overlap met de richtlijn rond cervixkankerscreening, in het begin moeilijkheden om het onderwerp af te bakenen aan de hand van de klinisch vragen. Dit bleek ook uit de zoektocht in de literatuur waarbij we met de zoektermen vooral op richtlijnen rond cervixkankerscreening uitkwamen.

Gezien de overlap hebben ze getracht zich toe te spitsen op de diagnostiek van het humaan papillomavirus met als doel een HPV-test volgens de juiste indicatie aan te vragen en een HPV- infectie correct op te volgen. Daar de richtlijn van cervixkanker screening onlosmakelijk verbonden is met Humaan Papillomavirus is er getracht in deze discussie hiervoor toch ruimte te geven.

Zoals reeds vermeld in het adaptatieproces is de screening in België niet efficiënt. Er worden te weinig vrouwen gescreend, dezen worden dan weer te vaak gescreend en er worden teveel colposcopieën uitgevoerd. Het ontdekken van de ziekte is niet het primaire doel van screeningsprogramma's maar het middel om de incidentie van kanker en sterfte binnen de onderzochte populatie te verminderen, dit afgewogen tegen een vooraf gestelde maximale prijs per gewonnen levensjaar.[16] De intervalduur en de opzet van de screening bepalen mee de kosteneffectiviteit. Er zijn enkele belangrijke parameters die niet vergeten mogen worden bij de interpretatie van de kosteneffectiviteit gegevens. Zo is er weinig bekend over het natuurlijk beloop van HPV-infectie en evolutie naar cervixkanker. Ook de sensitiviteit van het uitstrijkje is een belangrijke parameter. Het is waarschijnlijk dat de grote internationale variatie die bestaat in de sensitiviteit van het uitstrijkje de interpretatie van buitenlandse studieresultaten naar de Belgische context bemoeilijkt.[17]

In Nederland heeft men in 2016 de HPV-test geïntroduceerd als primaire screening voor baarmoederhalskanker voor vrouwen tussen de 30 en 60 jaar. Nederland is lang niet het enigste, verschillende landen zijn bezig met het implementeren van de overgang naar HPV-testing in cervicale screening in response op het invoeren van HPV vaccinatie en aanwijzingen dat HPV- screening effectiever zou zijn dan cytologie. In Australië schakelt men vanaf 1 december 2017 over van een 2 jaarlijkse PAP screening bij vrouwen tussen 18 en 69 jaar naar een vijfjaarlijkse primaire HPV - screening bij vrouwen tussen 25 en 74 jaar.[18]

Het meest recente KCE rapport waarop deze masterthesis gebaseerd is, pleit voor de implementatie van HPV-detectie in cervixkanker screening bij vrouwen ouder dan dertig jaar. Het zou leiden tot

vroegere detectie van hooggradige letsels. Deze vroegere detectie zou dan weer kunnen toelaten om het screeningsinterval te verlengen van drie jaar naar vijf jaar. Dit zou dan weer ten goede komen van de kosteneffectiviteit. Kanttekening hierbij is wel dat de prijs van de HPV-test vandaag nog onbekend is. Wil dit model staande houden, dient de prijs van de HPV-test gelijk te zijn aan de huidige prijs van de HPV-follow-up test.

Ondanks dat het KCE pleit voor de implementatie van de HPV-test als primaire screeningstool heeft de overheid het licht nog niet op groen gezet. De lezer dient zich er van bewust te zijn dat indien deze implementatie wordt goedgekeurd de aangepaste richtlijn niet meer van toepassing zal zijn en deze terug herzien dient te worden.

Doordat het KCE rapport de huidige screening in vraag stelde, was het er discussie over het toekennen van een nieuwe GRADE. Het KCE rapport deed niet echt een duidelijke uitspraak over een GRADE waardering zoals bijvoorbeeld de Domus Medica richtlijn dit wel deed zoals hierboven beschreven in Stap 7. Het toekennen van een nieuwe GRADE aan de aanbeveling drong zich op. Dit bleek ook uit het eerste nazicht van de leescommissie. Deze gaf het advies dat er door de HAIO's voor de adaptaties een overschatting gedaan werd.

In de huidige Duodecim richtlijn werden ook het thema condylomata behandeld. Het humaan papillomavirus is onlosmakelijk verbonden met dit onderwerp. Echter gezien het uitgebreide karakter van de HPV richtlijn werd er beslist in overleg met de promotoren om het onderwerp condylomata niet op te nemen in deze masterthesis. De HAIO's menen dat er in de toekomst zeker ruimte is om dit onderwerp in een aparte richtlijn te behandelen door andere HAIO's.

In de implementatie fase werd het gebruik van de flowchart in de eigen praktijk slechts oppervlakkig beoordeeld naar gebruiksvriendelijkheid wegens tijdsgebrek. Idealiter dienen beide praktijkconsensussen nog uitgebreider getoetst te worden in de dagelijkse praktijk en zo nodig verder verfijnd te worden.

5 CONCLUSIE

De aanpassing van de huidige Duodecim richtlijn naar de Belgische zorgcontext bleek nodig. De HPV-test dient niet standaard aangevraagd te worden bij elk uitstrijkje. De 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. De richtlijn werd aangepast om zo goed mogelijk in de dagelijkse praktijk te kunnen gebruiken, hiervoor werd ook een flowchart ontwikkeld. Duidelijke registratie in het EMD is noodzakelijk voor een goede opvolging, om te vermijden dat de patiënt onnodig zijn weg zoekt naar de gynaecoloog. Doch is er discussie over huidig screeningsbeleid in België, het is aan de overheid om hierin een duidelijk standpunt in te nemen.

6 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. Beschikbaar via: http://www.g-i-n.net.

3. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009. Beschikbaar via: (http://www.agreetrust.org/wpcontent/uploads/2013/06/AGREE_II_Dutch.pdf)

4. 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.

5. Gyatt 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. Beschikbaar via HTTP://WWW.GRADEWORKINGGROUP.ORG/PUBLICATIONS/GRADE-1_BMJ2008.PDF

6. Smeets F, Verhoeven V, Baay M, Weyers S, Colpaert C, Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Cervixkankerscreening. Huisarts Nu 2011;40:p71-p72

7. 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

8. Marc Arbyn et al, Welke screening voor baarmoederhalskanker?, Synthese KCE report 238 As p13

9. Lore Pil, Maaike Fobelets, Koen Putman, Lieven Annemans, De kosteneffectiviteit van bevolkingsonderzoek naar baarmoederhals-, borst- en dikkedarmkanker: een systematische review van de internationale literatuur, Beschikbaar via: https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/GC_BVO_kanker_BIJLAGE%20G_review%20kosteneffectiviteit%20UGent%20en%20VUB_dec%202013.pdf

10. Nelly Vandewalle, Waarom kiezen vrouwen voor een gynaecoloog en niet voor hun huisarts voor een cervixuitstrijkje? Masterproef Huisartsgeneeskunde 2013

11. J Waller, K McCaffery, J Nazroo en J Wardle, Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study, British Journal of Cancer (2005) 92, 265–270

12. Stefanie De Wilde, Counseling over hpv bij het maken van een uitstrijkje, MaNaMa-project 2008-2010

13. Verhoeven et al, Hpv-zelftest als laagdrempelig alternatief voor een uitsrijkje? Minerva december 2015 vol 14 nummer 10 p122

14. Verheyen Nina,
Screening naar baarmoederhalskanker in de huisartsenpraktijk: patiëntgebonden factoren , Masterproef Huisartsgeneeskunde 2012-2013

15. Baay M, Verhoeven V, Peremans L et al. General Practicioner's perception of risk factors for cervical cancer development: consequences for patient education. Patient Education and Counseling 2006; 62: 277-281

16. Sietske Riemersma Raimond Giard Het nieuwe HPV-bevolkingsonderzoek voldoet niet, 07 oktober 2015 Medisch contact

17. Vijgen et al., 2005, Preventie van baarmoederhalskanker door screening op humaan papillomavirus in combinatie met het uitstrijkje, Beschikbaar via: http://www.rivm.nl/Onderwerpen/K/Kosteneffectiviteit_van_preventie/Economische_evaluaties/Kanker/Baarmoederhalskanker/Factsheet_Preventie_van_baarmoederhalskanker_door_screening_op_het_humane_papillomavirus_in_combinatie_met_het_uitstrijkje

18. Simms, Hall M, Smith M, Lew JB1, Hughes S, Yuill S, Hammond I, Saville M6, Canfell, Optimal Management Strategies for Primary HPV Testing for Cervical Screening: Cost-Effectiveness Evaluation for the National Cervical Screening Program in Australia.,PLoS One. 2017 Jan 17;12(1):e0163509. doi: 10.1371/journal.pone.0163509. eCollection 2017.

Bijlage 1 – Onderzoeksprotocol ingediend bij Ethisch comité

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 2 - Goedkeuring Ethisch comité

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

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

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 35 44

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 3 – 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 4 - Informatiebrief voor de huisarts (in opleiding) + vragenlijst

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: :

……..

……

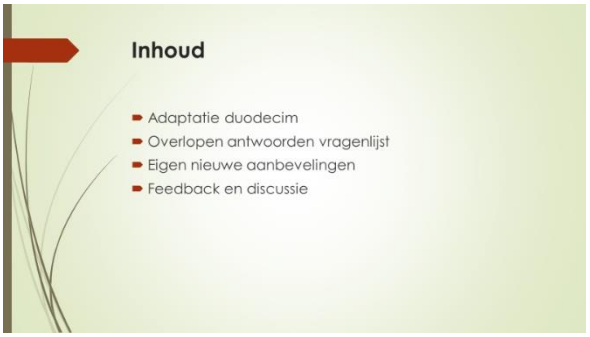
- ❑ Neen, om volgende redenen: : ……..

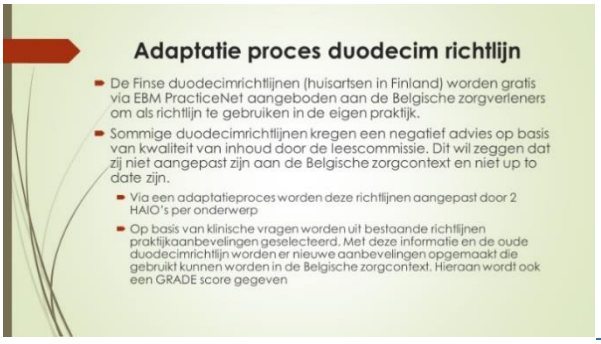
Ziet u bepaalde moeilijkheden of praktische problemen bij de uitvoering van bovenstaande informatie?

- ❑ Ja, en wel de volgende: : ……..
- ❑ Neen

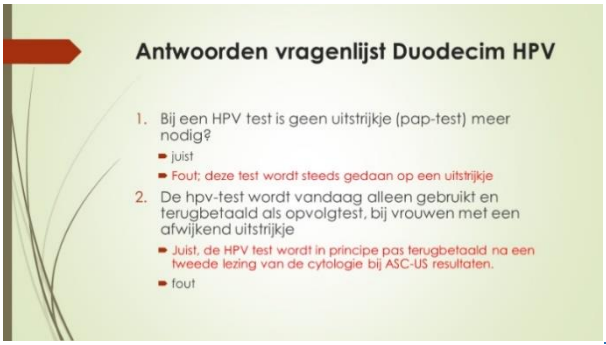
Bijlage 5 – Power point presentatie huisartsen

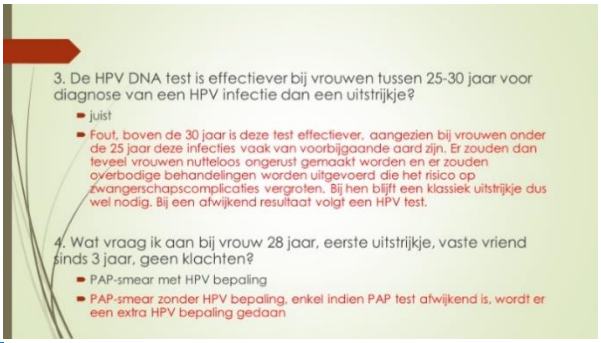




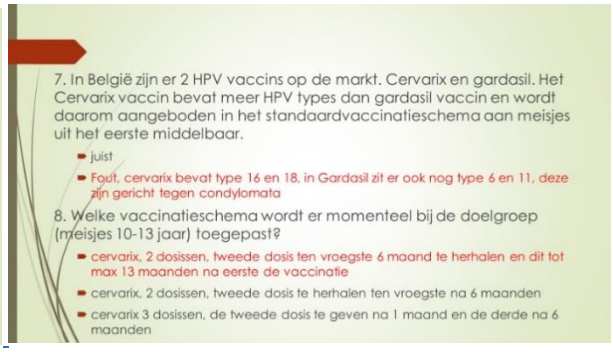












9. Het aantal dosissen dient verhoogd te worden naar 3 dosissen ipv 2 wanneer ouder dan 15 jaar

- 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 curently **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 nóóit 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.

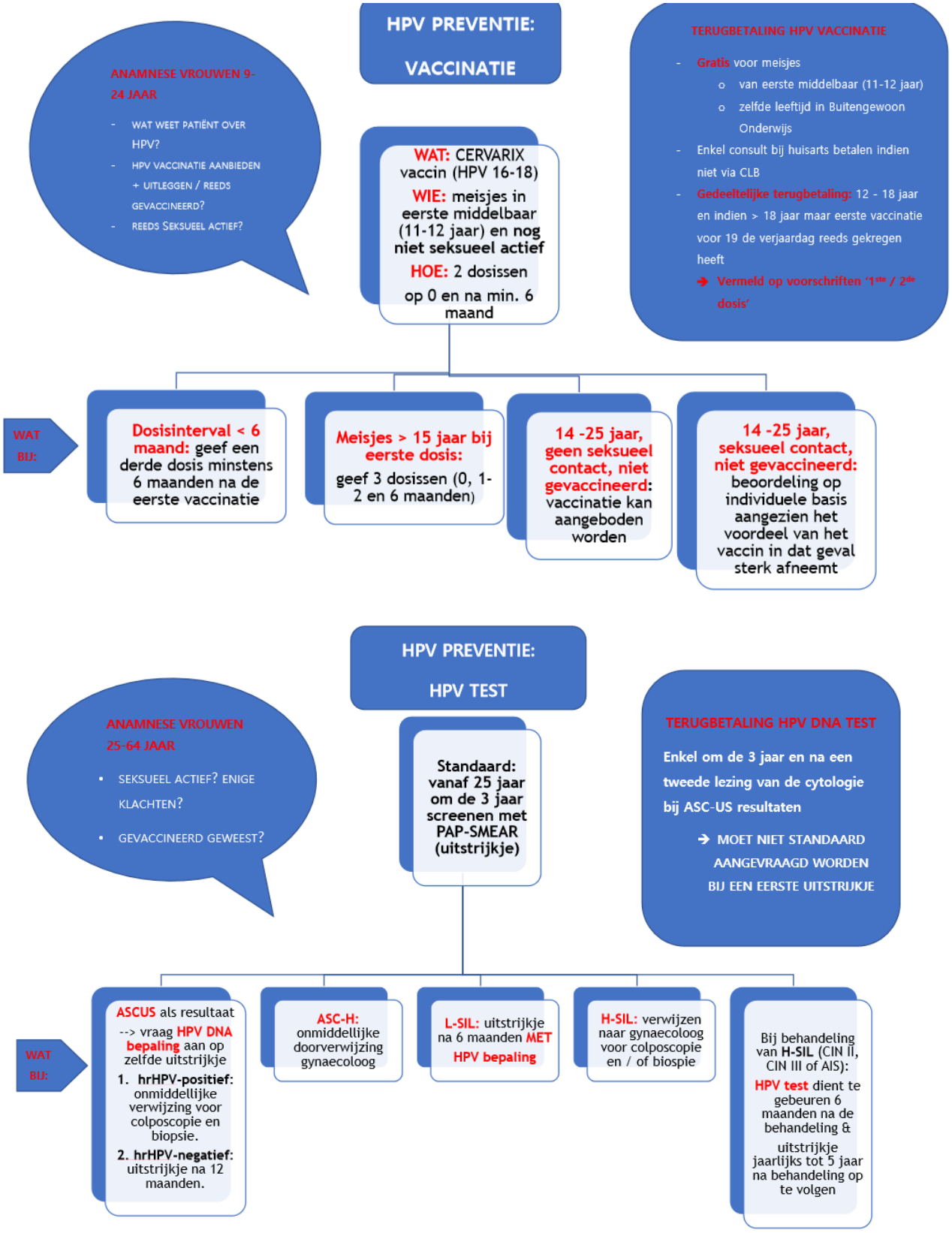
  Aan deze aanbeveling werd een **GRADE 2B** gegeven.

Graden van aanbeveling		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Overtuigende voordelen 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 Wij suggereren iets/ te doen/ of 'wij suggereren niet/ te doen/
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
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 te veranderwaarden zijn Wij suggereren iets/ te doen/ of 'wij suggereren 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 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

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

RICHTLIJN TITEL: Update on primary HPV screening - KCE rapport

	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
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	**REMARKS**
Strongly recommend		**x**	**X**	**synthese = overzichtelijker**
Recommend (with provisos / alterations)				
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN TITEL:	Cervical screening				RICHTLIJN TITEL	synthesis: Screening for Cervical Cancer in Women at Average Ri			
	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 v
	2	3	2			2	4	2	
	3	6	6			3	6	5	
TOTAAL /21		15	15		TOTAAL /21		15	11	
Stakeholder involvement	4	5	6		**Stakeholder involvemer**	4	4	3	
	5	2	2			5	2	2	
	6	6	5			6	5	3	guideline apart goed beschreven, niet in de syr
TOTAAL /21		13	13		TOTAAL /21		11	8	
Rigour of development	7	7	7	dit deel zeer uitgebreid	**Rigour of development**	7	6	6	
	8	7	6			8	4	4	
	9	4	3			9	4	4	
	10	6	6			10	5	5	
	11	7	7			11	4	5	
	12	4	4			12	5	4	
	13	5	6			13	4	3	
	14	4	3			14	3	3	
TOTAAL /56		44	42		TOTAAL /56		35	34	
Clarity and presentation	15	6	6		**Clarity and presentation**	15	6	5	
	16	6	6			16	6	5	
	17	5	4			17	4	4	
TOTAAL /21		17	16		TOTAAL /21		16		
Applicability	18	3	4		**Applicability**	18	3	3	
	19	3	2			19	4	3	
	20	5	4			20	4	4	
	21	2	2			21	2	2	
TOTAAL /28		13	12		TOTAAL /28		13	12	
Editorial independence	22	6	7	uitgebreid	**Editorial independence**	22	4	3	
	23	6	6			23	2	2	
TOTAAL /14		12	13		TOTAAL /14		6	5	
OVERALL ASSESSMENT		4	5	**REMARKS**	**OVERALL ASSESSMENT**		4	3	**REMARKS**
Strongly recommend		**x**	**X**	**meer cervixCA-screening**	Strongly recommend				
Recommend (with provisos / alterations)					Recommend (with provisos / alterations)				
Would not recommend					Would not recommend		**x**	**X**	**oral screening naar baarmoederhalskank**
Unsure					Unsure				**geeft niet echt antwoord op onze klin vrag**

RICHTLIJN TITEL:	HPV Vaccinatie ter Preventie van Baarmoederhalskanker in Be			
	Item	Evaluator 1	Evaluator 2	major remarks
Scope and purpose	1	4	3	
	2	7	7	
	3	5	4	
TOTAAL /21		16	14	
Stakeholder involvement	4	5	6	
	5	3	4	
nthese	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	**REMARKS**
Strongly recommend		**x**	**X**	
Recommend (with provisos / alterations)				
Would not recommend				
Unsure				

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():CD008854.	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 viruslike 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 Saulllea, 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	

	Beoogde eindgebruikers van deze richtlijn: gezondheidsmedewerkers												
	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?	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
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

***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 couranfheid				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 Maio S, Baseivi 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&p;matches=hpv%7Cvaccin **3.** http://www.bcfi.be/nl/articles/1689?folia=1686&p;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 toegepast 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