

# HPV-vaccinatie van seksueel actieve vrouwen: zin of onzin?

---

**bachelor Vroedkunde**  
**academiejaar 2013-2014**

Karen Gilles

Christelle Van Casteren/ Miek Brouns/ Inge Meyvis



ARTESIS PLANTIJN  
HOGESCHOOL ANTWERPEN

## Inhoud

<b>1</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Inleiding</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Methode</b> .....	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Resultaten</b> .....	<b>6</b>
4.1	Is vaccinatie van seksueel actieve vrouwen zinvol? .....	7
4.2	Kan het HPV-vaccin ingezet worden als therapie tegen een infectie? .....	9
4.3	Het kruisbeschermend effect van een quadrivalent vaccin .....	9
4.4	Kiezen voor een quadrivalent (Gardasil) of bivalent (Cervarix) vaccin? .....	10
<b>5</b>	<b>Discussie</b> .....	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>Besluit</b> .....	<b>13</b>
<b>7</b>	<b>Aansluitend onderzoeksvoorstel voor verder onderzoek</b> .....	<b>14</b>
7.1	Onderzoeksopzet .....	14
7.2	Onderzoekspopulatie .....	14
7.3	Meetinstrumenten .....	15
7.4	Analyseplan.....	15
7.5	Tijdsplanning .....	15
7.6	Budget .....	16
7.7	Literatuur .....	16
<b>8</b>	<b>Referenties</b> .....	<b>17</b>
<b>9</b>	<b>Bijlagen</b> .....	<b>19</b>

# 1 Abstract

**Achtergrond.** Baarmoederhalskanker is wereldwijd de derde meest voorkomende kanker bij vrouwen. Het Humaan Papilloma Virus (HPV) wordt gezien als een oorzakelijke factor in de ontwikkeling ervan. In België wordt HPV-vaccinatie aangeraden op een leeftijd van 12 jaar, met een terugbetaald catch-upprogramma tot 18 jaar. In deze review wordt er onderzocht of het zinvol is om ook seksueel actieve vrouwen toe te voegen aan de doelgroep van het vaccinatieprogramma. Verder wordt er nagegaan of vrouwen die reeds voor de vaccinatie een HPV-besmetting opliepen nog baat hebben bij een vaccin.

**Methode.** De geïncludeerde artikels werden gezocht via de databank 'Pubmed' aan de hand van vooraf vastgelegde zoek- en selectiecriteria. Voor de definitieve keuze van de publicaties werd er gescreend op titel, abstract en context van het onderzoek. De overgebleven artikels werden getest op validiteit met behulp van de beoordelingslijsten opgesteld door het Centrum voor Evidence Based Richtlijnontwikkeling.

**Resultaten.** Vaccinatie van seksueel actieve vrouwen met een bivalent (type 16 en 18) of quadrivalent (types 6, 11, 16 en 18) HPV-vaccin is zinvol. Men adviseert sterk om alle seksueel actieve vrouwen te vaccineren. In een populatie waarin zowel aan HPV-16 als -18-blootgestelde als niet-blootgestelde vrouwen geïncludeerd werden, is het vaccin 44% effectief tegen gevallen van HPV-16 en -18-gerelateerde vormen van cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) en adenocarcinoom in situ (AIS). Het vaccin kan echter niet gebruikt worden om heersende infecties te behandelen. Bij toediening van een quadrivalent HPV-vaccin (types 6, 11, 16 en 18) wordt er een kruisbeschermend effect waargenomen op infecties met HPV-31, -33, -45, -52 en -58. Zowel het bivalente Cervarix-vaccin als het quadrivalente Gardasil-vaccin scoren goed qua immunogeniteit en veiligheid. Vaccinatie met een bivalent Cervarix-vaccin resulteert in significant hogere serum neutraliserende antilichaamtiteren en een hoger percentage anti-HPV-16 en -18 neutraliserende antilichamen in cervicale en vaginale afscheiding in vergelijking met vaccinatie met Gardasil. Beide vaccinaties worden goed getolereerd.

**Discussie.** Naast de puur wetenschappelijke benadering van deze materie is er nood aan een degelijke kosten-baten-analyse vooraleer de resultaten werkelijk geïmplementeerd kunnen worden in de klinische praktijk.

**Conclusie.** Seksueel actieve vrouwen hebben baat bij vaccinatie met een quadrivalent (types 6, 11, 16 en 18) of bivalent (types 16 en 18) HPV-vaccin, zelfs indien ze reeds voordien een HPV-infectie opliepen. Als therapeutisch middel kan het vaccin echter niet ingezet worden.

## 2 Inleiding

Baarmoederhalskanker is wereldwijd de derde meest voorkomende kanker bij vrouwen. Hoewel screening het voorkomen en de mortaliteit van baarmoederhalskanker vermindert, blijft de kanker een belangrijk publiek gezondheidsprobleem in Europa met naar schatting 31.000 gevallen en 14.000 doden in 2004. Volgens data van het Belgische Kankerregister zouden in België jaarlijks 600 gevallen van baarmoederhalskanker optreden en komen de totale geschatte jaarkosten voor baarmoederhalskanker op 6,5 miljoen euro. Het Humaan Papilloma Virus (HPV) wordt gezien als een oorzakelijke factor in de ontwikkeling van baarmoederhalskanker (Demarteau, N. et al, 2013).

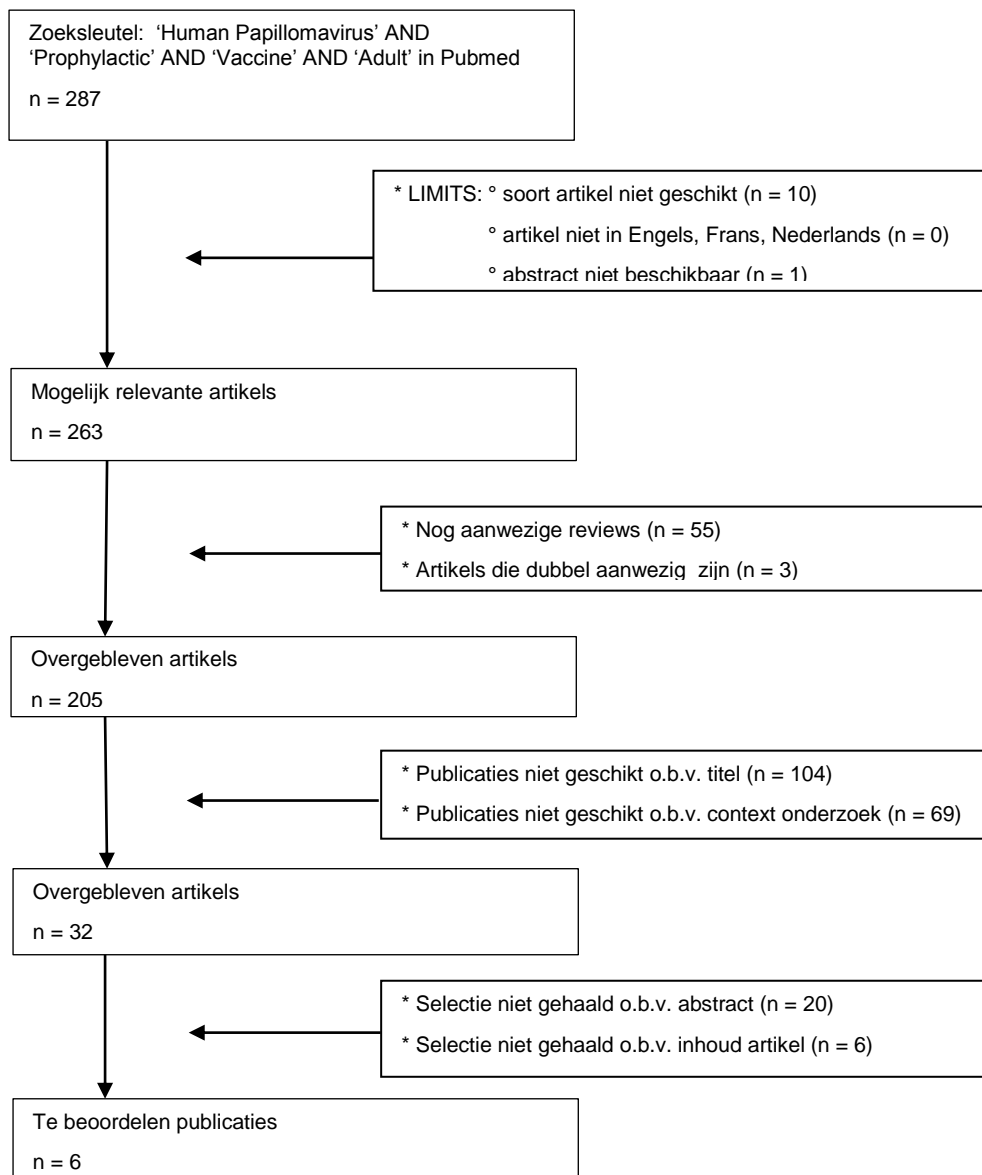
Het Humaan Papillomavirus is één van de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoeningen. Hoewel de meeste HPV-infecties spontaan door het lichaam opgelost worden binnen een periode van 6 maanden tot 2 jaar, kunnen infecties met hoogrisico of oncogene types van HPV zich ontwikkelen tot kankers van baarmoederhals, vulva, vagina, anus, penis, orofarynx of mondholte. Infecties met laagrisico HPV-types 6 en 11 kunnen genitale wratten, abnormale cytologie en recidiverende respiratoire papillomatosis veroorzaken en werden ook gedetecteerd bij een aantal zeldzame kankers (Muñoz, N. et al, 2010). Momenteel zijn er twee profylactische HPV-vaccins beschikbaar als preventie tegen baarmoederhalskanker. Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD, Lyon, Frankrijk) is een quadrivalent vaccin dat beschermt tegen de hoogrisico HPV-types 16 en 18 en de laagrisico HPV-types 6 en 11. Cervarix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, België) is een bivalent vaccin dat beschermt tegen de hoogrisico HPV-types 16 en 18. De acht meest voorkomende hoogrisico types (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 en 58) zijn verantwoordelijk voor naar schatting 90% van alle baarmoederhalskankers wereldwijd, waarbij HPV-16 en HPV-18 70 tot 80% van de gevallen veroorzaken (Monsonogo, J. et al, 2012). In België is zowel het Gardasil- als het Cervarixvaccin beschikbaar. Maar is er een verschil in outcome merkbaar tussen het toedienen van een bivalent (HPV type 16 en 18) vaccin of een quadrivalent (HPV type 6, 11, 16 en 18) vaccin?

Idealiter zou een profylactisch HPV-vaccin gegeven moeten worden aan jongadolescenten voordat ze seksueel actief zijn aangezien HPV doorgegeven wordt via genitaal contact. Het feit dat mannen en vrouwen vatbaar blijven voor een HPV-infectie zolang ze seksueel actief zijn, in combinatie met het gebrek aan effectieve middelen om HPV-infectie bij seksueel actieve personen te voorkomen, wijst op de noodzaak van levenslange vaccingerichte bescherming (Villa, L.L. et al, 2006).

Vaccineren tegen HPV (types 6, 11, 16 en 18) blijkt een cruciale schakel in de preventie van cervicale en andere genitale aandoeningen. In België wordt HPV-vaccinatie aangeraden op een leeftijd van 12 jaar, met een terugbetaald catch-upprogramma tot 18 jaar (Demarteau, N. et al, 2013). Op die manier is het merendeel van de gevaccineerde meisjes nog niet seksueel actief. Maar heeft het vaccin enkel zijn beschermende waarde indien het aan maagden toegediend wordt? Of hebben seksueel actieve vrouwen ook baat bij een vaccinatie? Met andere woorden: 'Is het zinvol om het vaccinatieprogramma uit te breiden naar vrouwen die reeds seksueel actief zijn?' En daarop volgend: 'Hebben vrouwen die reeds voor de start van de vaccinaties een HPV-infectie opliepen nog baat bij de toediening van een bivalent (HPV type 16 en 18) of een quadrivalent (HPV type 6, 11, 16 en 18) vaccin?'

### 3 Methode

De artikels die gebruikt werden in deze review werden verzameld via de databank 'Pubmed'. Er werd gezocht met volgende zoektermen: 'Human Papillomavirus' AND 'Prophylactic' AND 'Vaccine' AND 'Adult'. De limits die gehanteerd werden zijn 'Soort artikel' (clinical trial, controlled clinical trial, randomized clinical trial), 'Taal' (Engels, Frans, Nederlands), 'Abstract beschikbaar' en 'Maximum 10 jaar oud'. Uit de overgebleven selectie werden de nog aanwezige reviews geschrapt evenals de artikels die dubbel voorkwamen. Nadien werd er gescreend op titel en op context van het onderzoek. Tot slot werd er geselecteerd op basis van de abstracts. De twaalf resterende artikels werden doorgenomen en op basis van de inhoud werden er uiteindelijk zes geselecteerd. Deze publicaties werden beoordeeld met behulp van de beoordelingslijsten opgesteld door het Centrum voor Evidence Based Richtlijnontwikkeling. (zie Bijlage 1) Alle artikels bleken valide en werden bijgevolg geïnccludeerd.



## 4 Resultaten

Voor het schrijven van deze review werden zes artikels geïncludeerd (zie Tabel 1). Alle geïncludeerde artikels beschrijven een gerandomiseerde trial. Vier onderzoeken richten zich op pubers en jongvolwassenen, terwijl de twee andere de leeftijdsgrens optrekken tot 45 jaar. In vier studies wordt er een quadrivalent HPV-vaccin (types 6, 11, 16 en 18) toegediend en gebeurt de controle door toediening van een placebo. In één studie wordt een bivalent HPV-vaccin (types 16 en 18) toegediend en bestaat de controlebehandeling uit de toediening van een Hepatitis A-vaccin. In een laatste onderzoek krijgt de ene groep een bivalent vaccin toegediend terwijl de controlegroep een quadrivalent vaccin toegediend krijgt.

**Tabel 1 - Overzicht geïncludeerde artikels**

Bron	Onderzoeks-design	Aantal deelnemers	Leeftijd deelnemers	Interventie	Controle-behandeling
The FUTURE II Study Group, 2007	Randomized, placebo-controlled trial	17 622	15 – 26 jaar	Toediening quadrivalent (types 6, 11, 16 en 18) HPV-vaccin	Toediening placebo
Hildesheim, A. et al., 2007	Phase 3, masked, community-based randomized trial	2 189	18 – 25 jaar	Toediening bivalent HPV-16/18-vaccin	Toediening Hepatitis A-vaccin
Muñoz, N. & et al., 2010	Randomized, placebo-controlled trial	17 622	15 – 26 jaar	Toediening quadrivalent (types 6, 11 ,16 en 18) HPV-vaccin	Toediening placebo
Wheeler, C. M. & et al., 2009	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	17 622	16 – 26 jaar	Toediening quadrivalent (types 6, 11 ,16 en 18) HPV-vaccin	Toediening placebo
Castellsagué, X. & et al., 2011	Randomized, placebo-controlled phase III clinical trial	3 819	24 – 45 jaar	Toediening quadrivalent (types 6, 11 ,16 en 18) HPV-vaccin	Toediening placebo
Einstein, M.H. & et al., 2009	Randomized, observer-blind study	1 106	18 – 45 jaar	Toediening Cervarix-vaccin	Toediening Gardasil-vaccin

## 4.1 Is vaccinatie van seksueel actieve vrouwen zinvol?

Intuïtief leek een vaccinatiestrategie waarbij niet-seksueel actieve (HPV-negatieve) adolescenten als doelgroep gesteld werden het meest voordelig. Toch bleek uit een studie van de FUTURE II Study Group dat veel vrouwen die reeds seksueel actief waren, waaronder enkelen die reeds blootgesteld werden aan HPV, baat hadden bij vaccinatie. Men stelde vast dat vrouwen die reeds besmet waren met HPV-6, -11, -16 of -18 voordeel ondervonden bij de toediening van een quadrivalent HPV-vaccin omdat ze op die manier beschermd werden tegen infecties en ziekten veroorzaakt door HPV-types met welke ze nog niet besmet waren bij aanvang van de vaccinatie. De FUTURE II Study Group adviseerde sterk om alle seksueel actieve vrouwen te betrekken in het vaccinatieprogramma omwille van 3 welbepaalde redenen: 1/ Infectie met alle 4 de HPV-vaccintypes was erg uitzonderlijk. Het vaccin kon zijn werk dus nog doen voor de andere HPV-types, 2/ Vrouwen die geïnfecteerd waren met 1 tot 3 van de 4 HPV-vaccintypes liepen een hoger risico op een infectie met de nog resterende types, en 3/ Vaccinatie was erg efficiënt om deze vrouwen te beschermen tegen bijkomende infecties (The FUTURE II Study Group, 2007).

Ook het onderzoek van Castellsagué et al., uitgevoerd bij vrouwen tussen 24 en 45 jaar, bevestigde dat het quadrivalent HPV-vaccin erg doeltreffend was bij vrouwen met een bewezen voorafgaande blootstelling aan HPV-6, -11, -16, -18, zonder dat ze een actuele infectie vertoonden (seropositief en DNA-negatief). De gegevens in Tabel 2 geven aan dat vrouwen met een voorafgaande HPV-infectie of een voorafgaande blootstelling aan het HPV-virus voordeel ondervonden van een vaccinatie met een quadrivalent HPV-vaccin (Castellsagué, X. et al, 2011).

**Tabel 2 – Doeltreffendheid tegen HPV-6, -11, -16 en -18-gerelateerde persistente infecties en ziekten bij seropositieve en DNA-negatieve proefpersonen**

(naar Castellsagué, X. et al, 2011, p. 35)

End point	qHPV vaccine (N = 1910)				Placebo (N = 1907)				Observed efficacy (%)	95% CI
	N	Cases	PYR	Rate	N	Cases	PYR	Rate		
HPV 6/11/16/18-related persistent infection, CIN, or EGL	506	5	1882.3	0.3	513	15	1868.0	0.8	66.9	(4.3, 90.6)
Persistent infection	496	5	1793.9	0.3	505	15	1788.7	0.8	66.8	(3.8, 90.5)
CIN (any grade) or EGL	506	0	1895.4	0.0	513	0	1901.2	0.0	NA	NA
<i>By HPV type and age group</i>										
HPV 6/11/16/18-related persistent infection (all ages)	496	5	1793.9	0.3	505	15	1788.7	0.8	66.8	(3.8, 90.5)
24-year-olds	258	3	909.9	0.3	248	4	880.6	0.5	27.4	(-329.0, 89.4)
35-45 year-olds	238	2	884.0	0.2	257	11	908.2	1.2	81.3	(14.4, 98.0)
HPV 6/11-related persistent infection (all ages)	307	2	1128.2	0.2	297	4	1066.0	0.4	52.8	(-229.7, 95.7)
24-34 year-olds	154	1	550.6	0.2	143	1	520.9	0.2	5.4	(-7325.9, 98.8)
35-45 year-olds	153	1	577.6	0.2	154	3	545.2	0.6	68.5	(-291.8, 99.4)
HPV 16/18-related persistent infection (all ages)	284	3	1020.9	0.3	312	11	1112.9	1.0	70.3	(-12.5, 94.7)
24-34 year-olds	145	2	509.8	0.4	154	3	550.2	0.5	28.1	(-528.1, 94.0)
35-45 year-olds	139	1	511.1	0.2	158	8	562.8	1.4	86.2	(-2.7, 99.7)

Abbreviations: CI = confidence interval; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; EGL = external genital lesion; NA = not applicable; PYR = person years at risk; qHPV = quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine; rate = incidence rate per 100 person years at risk. N = Number of subjects randomised to the respective vaccination group who received at least 1 injection and were seropositive and DNA negative for the relevant vaccine HPV type at enrolment. n = Number of subjects who have at least one follow-up visit after Day 1.

In het onderzoek van Wheeler et al. ging men kijken welke bescherming een quadrivalent HPV-vaccin bood tegen welbepaalde aandoeningen, met name tegen een cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN) of tegen een adenocarcinoom in situ (AIS). Men stelde vast dat het vaccin 44% effectief was tegen gevallen van CIN en AIS veroorzaakt door HPV-16 en -18, en dit zowel bij vrouwen die reeds met deze HPV-types in contact kwamen als bij vrouwen die hier nog nooit aan blootgesteld werden (Wheeler, C.M. et al, 2009). Ook de onderzoekspopulatie uit het onderzoek van Muñoz et al. (zie Tabel 3) bestond uit zowel vrouwen die voordien blootgesteld waren aan HPV als vrouwen die nog nooit met HPV in contact waren gekomen. Uit de verwerking van de gegevens kwamen statistisch significante resultaten boven die aangaven dat de kans op hoogrisico cervicale laesies, vulvaire en vaginale laesies, genitale wratten, PAP-abnormaliteiten en definitieve therapie verminderde na toediening van een quadrivalent vaccin (Muñoz, N. et al, 2010).

**Tabel 3 – Jaarlijks aantal ziektegevallen dat voorkomen werd per 100 000 vrouwen (naar Muñoz, N. et al, 2010, p. 335)**

Endpoint and population	Vaccine group		Placebo group		Difference‡ (95% CI)	No. of disease cases prevented annually per 100 000 vaccinated women (95% CI)
	No. of women	Rate†	No. of women	Rate†		
<b>Negative to 14 HPV types populations§</b>						
Any CIN (CIN1–3 or AIS)	4616	1.68	4680	2.39	0.71 (0.40 to 1.02)	710 (400 to 1020)
Any CIN3 or AIS	4616	0.22	4680	0.39	0.17 (0.05 to 0.28)	170 (50 to 280)
Any Pap test abnormality	4616	6.65	4679	8.03	1.38 (0.76 to 1.99)	1380 (760 to 1990)
Any colposcopy	4616	5.47	4680	6.82	1.35 (0.80 to 1.90)	1350 (800 to 1900)
Any cervical biopsy examination	4616	4.63	4680	5.94	1.30 (0.80 to 1.81)	1300 (800 to 1810)
Any cervical definitive therapy	4616	0.79	4680	1.37	0.58 (0.36 to 0.80)	580 (360 to 800)
Any genital wart, VIN1–3, or ValN1–3	4689	0.35	4735	1.38	1.02 (0.82 to 1.22)	1020 (820 to 1220)
Any procedure for genital warts, VIN1–3, or ValN1–3	1462	1.53	1473	2.70	1.17 (0.60 to 1.74)	1170 (600 to 1740)
<b>ITT population  </b>						
Any CIN (CIN1–3 or AIS)	8562	3.39	8598	4.19	0.80 (0.48 to 1.12)	800 (480 to 1120)
Any CIN3 or AIS	8562	0.81	8598	0.98	0.18 (0.03 to 0.33)	180 (30 to 330)
Any Pap test abnormality	8557	10.36	8587	11.68	1.32 (0.74 to 1.90)	1320 (740 to 1900)
Any colposcopy	8565	9.59	8600	10.87	1.28 (0.73 to 1.83)	1280 (730 to 1830)
Any cervical biopsy examination	8565	8.13	8600	9.28	1.15 (0.65 to 1.65)	1150 (650 to 1650)
Any cervical definitive therapy	8565	1.97	8600	2.56	0.59 (0.35 to 0.83)	590 (350 to 830)
Any genital wart, VIN1–3, or ValN1–3	8689	0.76	8702	1.59	0.83 (0.66 to 1.00)	830 (660 to 1000)
Any procedure for genital warts, VIN1–3, or ValN1–3	2673	2.50	2672	3.49	0.99 (0.48 to 1.50)	990 (480 to 1500)

\* A subject is counted only once within each applicable row. CI = confidence interval; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; HPV = human papillomavirus; ITT = intention to treat; Pap = Papanicolaou; ValN = vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = vulvar intraepithelial neoplasia.

† The rates were taken directly from the number of women with a lesion that qualified as an endpoint observed per 100 person-years at risk in each treatment group and were used to estimate the number of cases of disease prevented annually per 100 000 vaccinated women.

‡ Difference equals the rate in the placebo group minus the rate in the vaccine group.

§ This population was restricted to subjects who received at least one injection of HPV6/11/16/18 vaccine or placebo and had follow-up, and, at enrollment, were seronegative and DNA negative to each of HPV6, 11, 16, and 18; were DNA negative to all 10 nonvaccine HPV types, including HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59; and had a normal Pap test result.

|| Intention-to-treat population was all subjects who received at least one injection of HPV6/11/16/18 vaccine or placebo and had follow-up, regardless of the presence of HPV infection or HPV-related disease at enrollment.



## **4.2 Kan het HPV-vaccin ingezet worden als therapie tegen een infectie?**

Uit onderzoek van Hildesheim, A. et al. bleek dat de meeste HPV-infecties, ongeacht het type, spontaan opgelost geraakten, meestal binnen een periode van 6 maanden tot 2 jaar. Het risico op het ontwikkelen van ziekten en invasieve kankers was het grootst bij een klein deel van de vrouwen dat last had van aanhoudende infecties die deze periode overschreden (Hildesheim, A. et al, 2007).

Hogerop werd aangetoond dat het vaccineren van seksueel actieve vrouwen zinvol is, zelfs indien de vrouw in kwestie in contact gekomen is met één van de HPV-vaccintypes. Vanuit die wetenschap kan men zich afvragen of het toegediende vaccin, dat bescherming biedt tegen de resterende HPV-vaccintypes, misschien ook een positief effect heeft op een reeds aanwezige infectie.

Men merkte dat toediening van een HPV-vaccin geen positief effect had op de virale klaring binnen een periode van 6 tot 12 maanden. Ook statistische analyse van de gegevens bevestigde dat indien vaccinatie een verschil zou veroorzaken, dit verschil waarschijnlijk zeer klein zou zijn. Het vaccin kon dus niet gebruikt worden om heersende infecties te behandelen (Hildesheim, A. et al, 2007).

Ook een quadrivalent vaccin had geen invloed op het verloop van actieve infecties die aanwezig waren bij aanvang van de vaccinatie (The FUTURE II Study Group, 2007).

## **4.3 Het kruisbeschermend effect van een quadrivalent vaccin**

Op dit moment zijn er slechts 2 vaccins beschikbaar die preventief ingezet kunnen worden tegen een HPV-besmetting: Gardasil, een quadrivalent vaccin dat beschermt tegen HPV-types 6, 11, 16 en 18 en Cervarix, een bivalent vaccin dat beschermt tegen HPV-types 16 en 18. HPV-16 en HPV-18 veroorzaken wereldwijd de meeste gevallen van baarmoederhalskanker. HPV-31, -33, -45, -52 en -58 zijn de vijf meest voorkomende types geassocieerd met baarmoederhalskanker na HPV-16 en -18. Tegen deze types bestaat geen specifiek vaccin (Wheeler, C.M. et al, 2009).

Uit onderzoek van Wheeler et al. bleek echter wel dat toediening van een quadrivalent HPV-vaccin (types 6, 11, 16 en 18) een kruisbeschermend effect had op infecties met HPV-31, -33, -45, -52 en -58. Vaccinatie met dit vaccin verminderde het aantal HPV-31, -33, -45, -52 en -58-infecties met 17,7% en het aantal cervicale intraepitheliale neoplasieën (CIN) en adenocarcinomen in situ (AIS) met 18,8%. Vaccinatie verminderde ook het aantal HPV-31, -58 en -59-gerelateerde CIN type 1, CIN type 3 en AIS met respectievelijk 26%, 28,1% en 37,6% (Wheeler, C.M. et al, 2009).

## 4.4 Kiezen voor een quadrivalent (Gardasil) of bivalent (Cervarix) vaccin?

In 2009 organiseerde Einstein et al. een onderzoek waarin de twee beschikbare HPV-vaccins met elkaar vergeleken werden. Hierbij werd er gekeken naar de immunogeniteit en de veiligheid van beide vaccins. Men richtte de aandacht tijdens dit onderzoek specifiek op HPV-16 en -18, wereldwijd de meest oncogene types die instaan voor 70% tot 80% van alle invasieve gevallen van baarmoederhalskanker (Einstein, M.H. et al, 2009).

Wat betreft de immunogeniteit stelde men vast dat toediening van Cervarix resulteerde in een significant hoger aantal serum neutraliserende antilichaamtiter in vergelijking met het aantal serum neutraliserende antilichaamtiter na toediening van Gardasil.. Dit werd opgemerkt in alle deelnemersgroepen, onafhankelijk van de leeftijd. Het percentage positieve anti-HPV-16 en -18 neutraliserende antilichamen in cervicale en vaginale afscheidingen en de circulerende HPV-16 en -18 specifieke memory B-cellen waren ook hoger na vaccinatie met Cervarix in vergelijking met vaccinatie met Gardasil (Einstein, M.H. et al, 2009).

Beide vaccinaties werden goed getolereerd. Het voorkomen van ongevraagde bijwerkingen was vergelijkbaar bij beide vaccinatiegroepen. Het optreden van ongevraagde symptomen was algemeen hoger na een Cervarixinjectie, waarbij reacties ter hoogte van de insteekplaats de meest voorkomende waren (Einstein, M.H. et al, 2009).

Het onderzoek van Castellsagué et al. vermeldde dat het quadrivalente vaccin een hoge werkzaamheid en immunogeniteit en een aanvaardbare veiligheid vertoonde bij vrouwen tussen 24 en 45 jaar oud. Toediening van het vaccin werd algemeen gezien goed getolereerd. Bijwerkingen die optraden in de groep gevaccineerden waren: overgevoeligheid, urticaria, mondzweren, zwelling ter hoogte van de insteekplaats en gelaatsoedeem (Castellsagué, X. et al, 2011).

In het onderzoek van de FUTURE II Study Group werden volgende bijwerkingen van het quadrivalente vaccin aangehaald: hoofdpijn, koorts, verkoudheid, misselijkheid, bronchospasmen, gastro-enteritis, pijn en belemmering van het bewegen ter hoogte van de insteekplaats en hypertensie (The FUTURE II Study Group, 2007).

**Tabel 4 – Klinische bijwerkingen van een quadrivalent vaccin per studie.**

**(naar Castellsagué, X. et al, 2011, p. 35 en The FUTURE II Study Group, 2007, p.1444)**

	Castellsagué, X et al., 2011		The FUTURE II Study Group, 2007	
	Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo
Totaal aantal proefpersonen	1890	1888	8692	8703
Personen met 1 of meerdere bijwerkingen	1645 (87.0%)	1535 (81.3%)	3155 (36.3%)	3007 (34.6%)
Personen met bijwerkingen ter hoogte van de insteekplaats	1450 (76.7%)	1213 (64.2%)	2854(32.8%)	2526 (29.0%)
Personen met systemische bijwerkingen	1121 (59.3%)	1135 (60.1%)	2151 (24.7%)	2103 (24.2%)
Personen met vaccingerelateerde, ernstige bijwerkingen	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.0%)	2 (0.0%)

## 5 Discussie

Uit alle geïnccludeerde artikels blijkt dat toediening van het HPV-vaccin aan seksueel actieve vrouwen zinvol is. Idealiter wordt er gestart met een vaccinatieprogramma vooraleer jongeren seksueel actief zijn, maar daarnaast is het zeker zinvol om seksueel actieve vrouwen in de doelgroep op te nemen.

Er waren geen opvallende tegenstrijdigheden in de bevindingen merkbaar. Enkele kanttekeningen omtrent de studiedesigns dienen zich echter wel aan. Allereerst wordt er in het onderzoek van Hildesheim et al. in plaats van een placebo als controlemiddel een Hepatitis A-vaccin gebruikt. De reden daarvoor wordt nergens gespecificeerd. Daarnaast wordt er in slechts 2 van de 6 geïnccludeerde artikels de loss-to-follow-up beschreven. Deze gegevens zijn echter wel van belang bij de interpretatie van de bekomen resultaten.

De insteek van de geïnccludeerde artikels is puur wetenschappelijk. Vooraleer de resultaten toegepast kunnen worden in de klinische praktijk, zal er eerst een degelijke kosten-baten-analyse uitgevoerd moeten worden. Enkel de FUTURE II Study Group en Castellsagué et al. verwijzen hiernaar zonder een concrete uitwerking ervan weer te geven. Dit is zeker een thema waarrond verder onderzoek georganiseerd kan worden.

Ook bij de uitwerking van deze review zijn pijnpunten aan te duiden. Eerst en vooral valt het op dat bepaalde auteurs in verschillende publicaties terug komen. Komt dit doordat dit onderwerp vooral door eenzelfde groepje 'specialisten' wordt bestudeerd? En bestaat daarbij dan niet het gevaar dat verschillende schrijvers gebruik maken van eenzelfde onderzoekspopulatie? In hoeverre dit het geval was, was niet te achterhalen uit de artikels zelf.

De conclusies in verband met de kruisbescherming van een quadrivalent vaccin zijn gebaseerd op slechts 1 artikel. Dit beperkt uiteraard de mate waarin iets effectief bewezen wordt. Ook het feit dat deze studie slechts een periode van 4 jaar overbrugt, geeft geen uitsluitsel over de resultaten op lange termijn. Hiervoor is bijkomend onderzoek nodig.

Er wordt slechts 1 artikel geïnccludeerd waarin het gebruik van het Gardasil- en het Cervarixvaccin vergeleken wordt. De bijwerkingen van het quadrivalent vaccin konden echter wel aangevuld worden met gegevens uit andere publicaties.

Een sterkte van dit onderzoek is dat er uitsluitend publicaties geïnccludeerd worden die verslag uitbrengen over gerandomiseerde clinical trials. Daardoor is de 'Level of Evidence' over de gehele lijn van een A2-niveau.

De resultaten van dit onderzoek kunnen zeker toegepast worden in de praktijk. Momenteel is systematische vaccinatie tegen baarmoederhalskanker in België vooral gericht op 12- tot 18-jarigen. Uit deze review blijkt dat uitbreiding van de doelgroep zeker zinvol is. Maar zoals hoger reeds aangegeven, zal hiervoor eerst een kosten-baten-analyse uitgevoerd moeten worden.

## 6 Besluit

Vaccinatie van seksueel actieve vrouwen met een quadrivalent (types 6, 11, 16 en 18) of bivalent (types 16 en 18) HPV-vaccin is zinvol. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat vrouwen die reeds voor de start van de vaccinaties een HPV-infectie opliepen baat hebben bij de toediening van het vaccin. Meer nog, het zijn net deze vrouwen die voordeel halen uit de vaccinatie omdat de incidentie van nieuwe HPV-infecties bij hen hoger is dan bij vrouwen die nog nooit in contact kwamen met 1 van de HPV-vaccin-types. De bescherming is tweeledig. Enerzijds zijn de vrouwen door het vaccin beschermd tegen de andere HPV-vaccin-types waarmee ze nog niet besmet werden. Anderzijds is er na toediening van een quadrivalent vaccin een kruisbeschermend effect waarneembaar op infecties met HPV-31, -33, -45, -52 en -58, andere HPV-types die naast type -16 en -18 vaak baarmoederhalskanker veroorzaken. Het spreekt voor zich dat ook voor vrouwen die nog nooit met HPV in aanraking kwamen een vaccinatie zinvol is.

Vaccinatie met een bivalent of quadrivalent HPV-vaccin speelt een belangrijke rol in de preventie van baarmoederhalskanker. Als therapeutisch middel tegen een reeds bestaande infectie is de doeltreffendheid echter niet bewezen.

Vaccinatie met het bivalente Cervarix-vaccin resulteert in significant hogere serum neutraliserende antilichaamtiters en een hoger percentage anti-HPV-16 en -18 neutraliserende antilichamen in cervicale en vaginale afscheidingen in vergelijking met vaccinatie met Gardasil. Beide vaccinaties worden goed getolereerd.

## **7 Aansluitend onderzoeksvoorstel voor verder onderzoek**

Na het schrijven van deze review zijn er een aantal thema's bovengekomen die om verder onderzoek vragen. Het belangrijkste daarvan is het uitvoeren van een kosten-baten-analyse waarbij er nagegaan wordt of het uitbreiden van de doelgroep van het HPV-vaccinatieprogramma naar seksueel actieve vrouwen in België ook financieel voordeel zou opleveren. Dit onderwerp situeert zich binnen het domein van de Gezondheidseconomie. Na opzoekwerk hieromtrent blijkt dat voor de organisatie van dit soort onderzoeken kennis nodig is van zeer specifieke statistische modellen. Het bestuderen van deze materie zou me te ver leiden...

Een ander thema dat verder uitgewerkt zou kunnen worden binnen het domein van de Vroedkunde gaat over de vaccinatie van vrouwen die voordien reeds een HPV-infectie opliepen en deze met behulp van hun eigen immuniteit overwonnen. Men kan zich afvragen of vaccinatie van deze vrouwen hun immunologische weerstand tegen een reactivatie van of een reïnfectie met hetzelfde virustype kan helpen verhogen. Anderzijds kan je de bedenking maken of HPV-geïnfecteerde vrouwen die hun infectie zelf wisten te klaren, wel nood hebben aan een vaccinatie. Ze hebben immers bewezen dat ze in staat zijn een HPV-infectie met behulp van hun eigen immuniteit te overwinnen. Van deze vrouwen kan verwacht worden dat ze ook in staat zijn een volgende infectie de baas te kunnen waardoor ze geen vaccinatie nodig hebben. Als probleemstelling voor een volgend onderzoek zouden we dus kunnen stellen: 'Hebben vrouwen die reeds een HPV-infectie overwonnen en een vaccin toegediend krijgen tegen dit specifieke HPV-type minder kans op reactivatie van of reïnfectie met hetzelfde virustype dan vrouwen die reeds een HPV-infectie overwonnen en geen vaccin toegediend krijgen?'

### **7.1 Onderzoeksopzet**

Als onderzoeksdesign kan gekozen worden voor een dubbelblind, gerandomiseerd klinisch onderzoek. Hierbij wordt de onderzoekspopulatie verdeeld in 2 willekeurige groepen waarbij de ene groep een HPV-vaccin toegediend krijgt en de andere groep een placebo. De deelnemers weten niet tot welke groep ze behoren en ook de onderzoekers kennen de onderverdeling niet.

### **7.2 Onderzoekspopulatie**

De onderzoekspopulatie bestaat uit vrouwen, woonachtig in België, die reeds in het verleden een HPV-infectie opliepen en erin slaagden deze infectie met behulp van hun eigen immuniteit te overwinnen.

Volgende inclusie- en exclusiecriteria worden gehanteerd:

**INCLUSIE:** \* vrouwen die reeds een besmetting opliepen met het HPV-virus (type 6, 11, 16 of 18) en deze infectie overwonnen met behulp van hun eigen immuniteit

\* leeftijdsgrenzen: 12 tot 45 jaar

\* woonplaats: België

**EXCLUSIE:** \* vrouwen met een voorafgaande HPV-infectie of HPV-gerelateerde aandoening veroorzaakt door andere types dan de types 6, 11, 16 of 18

\* vrouwen die bij aanvang van het onderzoek een actuele infectie met HPV-type 6, 11, 16 of 18 vertonen

Gezien de zeer specifieke selectie van de onderzoekspopulatie, zou ik de sample grootte schatten op ongeveer 500 deelnemers.

### **7.3 Meetinstrumenten**

Bij aanvang van het onderzoek ondergaan alle deelnemers een Papanicolaou (PAP)-test. Hiermee kan vastgesteld worden of de vrouw al dan niet een actuele HPV-infectie vertoont. Vrouwen die een actuele infectie vertonen, kunnen alsnog uitgesloten worden.

In een volgende stap ondergaan de vrouwen, naargelang de groep waartoe ze behoren, een vaccinatie met een quadrivalent HPV-vaccin of een vaccinatie met een placebo. Nadien wordt er halfjaarlijks een PAP-test uitgevoerd om de HPV-status van de vrouwen te controleren.

### **7.4 Analyseplan**

De analyse van de gegevens kan gebeuren met behulp van het programma Microsoft Office Excel en/of het programma SPSS. De gegevens worden gebundeld in tabellen. Eventueel kunnen ze visueel weergegeven worden in grafieken of diagrammen.

### **7.5 Tijdsplanning**

Voor de totale duur van het onderzoek zou ik 5 jaar uittrekken aangezien de screening halfjaarlijks gebeurt en we voldoende tijd moeten voorzien om het eventuele effect van de vaccinatie te evalueren.

## 7.6 Budget

Volgende zaken zullen opgenomen moeten worden in de budgettering:

- materiaal: PAP-testen
- ereloon artsen voor afname stalen  
(eventueel kan de staalafname ook gebeuren door artsen in opleiding of studenten vroedkunde en kunnen de kosten op die manier beperkt worden)
- kosten labo voor bepaling HPV-types
- loonkosten voor verwerking data en schrijven artikel (dit kan ook door Bachelor- of Masterstudenten gebeuren uiteraard)

## 7.7 Literatuur

Hildesheim, A., & Herrero, R., & Wacholder, S., & Rodriguez, A.C., & Solomon, D., & Bratti, M.C., & et al. (2007). Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection. *Journal of the American Medical Association*, (298), 743-753.



## 8 Referenties

Bakker, E., & van Buuren, H. (2009). *Onderzoek in de gezondheidszorg*. Groningen: Noordhoff Uitgevers.

Barr, E., & Gause, C.K., & Bautista, O.M., & Railkar, R.A., & Lupinacci, L.C., & Insinga, R.P., & et al. (2008). Impact of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in a sexually active population of North American women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, (198), 261.e1-261.e11.

Castellsagué, X., & Muñoz, N., & Pitisuttithum, P., & Ferris, D., & Monsonego, J., & Ault, K., & et al. (2011). End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British Journal of Cancer*, (105), 28-37.

Demarteau, N., & Van Kriekinghe, G., & Simon, P. (2013). Incremental cost-effectiveness evaluation of vaccinating girls against cervical cancer pre- and post-sexual debut in Belgium. *Vaccine*, (31), 3962-3971.

Einstein, M.H., & Baron, M., & Levin, M.J., & Chatterjee, A., & Edwards, R.P., & Zepp, F., & et al. (2009). Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines*, (10), 705-719.

Hildesheim, A., & Herrero, R., & Wacholder, S., & Rodriguez, A.C., & Solomon, D., & Bratti, M.C., & et al. (2007). Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection. *Journal of the American Medical Association*, (298), 743-753.

Meyvis, I. (2012). *Cursus OLOD 5 Wetenschappelijke Praktijkvoering 3*. Bachelor in de Vroedkunde: AP Hogeschool Antwerpen Gezondheid en Welzijn.

Monsonego, J., & Zerat, L., & Syrjänen, K., & Zerat, J.C., & Smith, J.S., & Halfon, P. (2012). Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: Implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines. *Vaccine*, (30), 5215-5221.

Muñoz, N., & Kjaer, S.K., & Sigurdsson, K., & Iversen, O.E., & Hernandez-Avila, M., & Wheeler, C.M., & et al. (2010). Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *Journal of the National Cancer Institute*, (102), 325-339.

The FUTURE II Study Group. (2007). Prophylactic Efficacy of a Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Women with Virological Evidence of HPV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, (196). 1438-1446.

Villa, L.L., & Costa, R.L.R., & Petta, C.A., & Andrade, R.P., & Paavonen, J., & Iversen, O.E., & et al. (2006). High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, (95), 1459-1466.

Wheeler, C.M., & Kjaer, S.K., & Sigurdsson, K., & Iversen, O.E., & Hernandez-Avila, M., & Perez, G., & et al. (2009). The impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Sexually Active Women Aged 16-26 Years. *The Journal of Infectious Diseases*, (199), 936-944.

## 9 Bijlagen

Tabel 5 – Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT)

Tabel 6 – Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT)

**Tabel 5 – Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT)**

<b>Titel</b>	Prophylactic Efficacy of a Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Woman with Virological Evidence of HPV Infection	Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection	Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women
<b>Auteurs</b>	The FUTURE II Study Group	Hildesheim, A. & et al.	Muñoz, N. & et al.
<b>Bron</b>	The Journal of Infectious Diseases	Journal of the American Medical Association	Journal of the National Cancer Institute
<b>Korte beschrijving interventie</b>	Toediening van een quadrivalent (types 6, 11, 16 en 18) HPV-vaccin	Toediening van een bivalent HPV-16/18-vaccin	Toediening van een quadrivalent (types 6, 11, 16 en 18) HPV-vaccin
<b>Korte beschrijving controlebehandeling</b>	Toediening van een placebo	Toediening van een Hepatitis A-vaccin	Toediening van een placebo
<b>1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>2. Degene die patiënten in het onderzoek insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?</b>	Te weinig info in het artikel om dit te beantwoorden	Persoon was niet op de hoogte	Te weinig info in het artikel om dit te beantwoorden
<b>3. Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>4. Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>5. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>6. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?</b>	Loss-to-follow-up wordt niet beschreven	Loss-to-follow-up wordt niet beschreven	Loss-to-follow-up wordt niet beschreven

**Tabel 5 – Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT) (vervolg)**

Titel	Prophylactic Efficacy of a Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Woman with Virological Evidence of HPV Infection	Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection	Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women
<b>8. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>10. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>11. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse (Belgische) situatie?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>12. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?</b>	Algemene bevolking Eerste lijn (CLB -> medisch schooltoezicht) Tweede lijn (gynaecologen-praktijk)	Algemene bevolking Eerste lijn (CLB -> medisch schooltoezicht) Tweede lijn (gynaecologen-praktijk)	Algemene bevolking Eerste lijn (CLB -> medisch schooltoezicht) Tweede lijn (gynaecologen-praktijk)

**Tabel 5 – Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT) (vervolg)**

Titel	Prophylactic Efficacy of a Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Woman with Virological Evidence of HPV Infection	Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection	Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women
<p><b>13. Conclusie met betrekking tot het artikel en de waarde van de interventie.</b></p>	<p>Dit artikel is valide. Aangezien er gebruik gemaakt werd van een gerandomiseerd, dubbelblind vergelijkend onderzoek met een ruime omvang behaalt dit artikel een A2-level of evidence.</p> <p>In het artikel wordt er uitgebreid gerapporteerd over de doelgroep, de ondergane interventies, de follow-up en de statistische verwerking van de gegevens. Tevens wordt er aangegeven dat het onderzoeksprotocol goedgekeurd werd door een ethische commissie.</p> <p>De waarde van de interventie wordt statistisch onderbouwd daar het 95% confidence interval de nul niet bevat en men dus kan spreken van een significant resultaat. Ook de p-waarde die kleiner is dan 0,05 bevestigt de validiteit van de onderzoeks-resultaten.</p>	<p>In dit onderzoek werd nagegaan of de toediening van een bivalent HPV-vaccin de virale klaring bij vrouwen die reeds geïnfecteerd waren met HPV deed toenemen. Hoewel men door het uitvoeren van de interventie op zich geen bewijs van toegenomen klaring kon aantonen (95% confidence intervallen bevatten allen de nul waardoor de nulhypothese aanvaard werd), zijn deze resultaten toch interessant voor mijn onderzoek. Want ook het bewijs dat een interventie niet lukt, is betekenisvolle informatie. Op die manier weet ik dat HPV-vaccinatie niet aangewend dient te worden in de behandeling van vooraf bestaande HPV-infecties.</p> <p>Het onderzoek op zich behaalt een A2-level of evidence: het gaat om een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van voldoende omvang.</p>	<p>In dit artikel wordt er een gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek beschreven. Het aantal deelnemers (17 622) is voldoende hoog om van een A2-level of evidence te spreken. Er worden genoeg details over doelgroep, methodiek en statistische verwerking gegeven. Geen enkel 95% confidence interval bevat de nul waardoor de voordien opgestelde hypothesen als significant beschouwd kunnen worden. De p-waarden worden niet opgenomen in het artikel en kunnen dus niet besproken worden.</p> <p>Het artikel is valide en na interventie zijn er significante resultaten waarneembaar.</p>

**Tabel 6 – Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT)**

<b>Titel</b>	Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years	The impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16 and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Sexually Active Women Aged 16-26 Years	End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age
<b>Auteurs</b>	Einstein, M.H. & et al.	Wheeler, C. M. & et al.	Castellsagué, X. & et al.
<b>Bron</b>	Human Vaccines	The Journal of Infectious Diseases	British Journal of Cancer
<b>Korte beschrijving interventie</b>	Toediening van een Cervarix-vaccin	Toediening van een quadrivalent (types 6, 11, 16 en 18) HPV-vaccin	Toediening van een quadrivalent (types 6, 11, 16 en 18) HPV-vaccin
<b>Korte beschrijving controlebehandeling</b>	Toediening van een Gardasil-vaccin	Toediening van een placebo	Toediening van een placebo
<b>1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>2. Degene die patiënten in het onderzoek insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?</b>	Te weinig info in het artikel om dit te beantwoorden	Te weinig info in het artikel om dit te beantwoorden	Te weinig info in het artikel om dit te beoordelen
<b>3. Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>4. Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>5. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>6. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?</b>	Ja	Ja	Ja

**Tabel 6 – Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT) (vervolg)**

Titel	Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years	The impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16 and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Sexually Active Women Aged 16-26 Years	End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age
<b>7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?</b>	<p>Aanvankelijk namen er 1106 vrouwen deel aan het onderzoek, 553 in elke groep.</p> <p>In de Cervarixgroep hebben 459 vrouwen het onderzoek afgerond (loss-to-follow-up: 94 personen of 16,9%).</p> <p>In de Gardasilgroep hebben 461 vrouwen het onderzoek afgerond (loss-to-follow-up: 92 personen of 16,6%).</p>	Loss-to-follow-up wordt niet beschreven	<p>Bij aanvang van de studie waren er 3819 deelnemers. Uiteindelijk kregen 3692 dames de 3 geplande vaccinaties toegediend.</p> <p>Dit resulteert in een loss-to-follow-up van 127 personen of 3,3%.</p>
<b>8. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>10. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?</b>	Ja	Ja	Ja
<b>11. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse (Belgische) situatie?</b>	Ja	Ja	Ja



**Tabel 6 – Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT) (vervolg)**

<b>Titel</b>	Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years	The impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16 and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Sexually Active Women Aged 16-26 Years	End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age
<b>12. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?</b>	Algemene bevolking Eerste lijn (CLB -> medisch schooltoezicht) Tweede lijn (gynaecologen-praktijk)	Algemene bevolking Eerste lijn (CLB -> medisch schooltoezicht) Tweede lijn (gynaecologen-praktijk)	Algemene bevolking Eerste lijn (CLB -> medisch schooltoezicht) Tweede lijn (gynaecologen-praktijk)
<b>13. Conclusie met betrekking tot het artikel en de waarde van de interventie.</b>	Dit artikel beschrijft een gerandomiseerde, dubbelblinde studie waaraan 920 vrouwen hebben deelgenomen. We kunnen dus spreken van een A2-level of evidence.  Voor geen enkel resultaat beval het 95% confidence interval de nul. We kunnen dus besluiten dat de resultaten significant zijn.  Het artikel geeft gedetailleerde uitleg over het doel en de uitvoering van het onderzoek.	Na het uitvoeren van een gerandomiseerd, dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek werden er zowel significante resultaten (95% confidence interval die de nul niet bevat) als niet-significante resultaten vastgesteld.  In het artikel wordt een uitgebreide beschrijving gegeven van de doelgroep, de methode en de verwerking van de resultaten. Door de goede kwaliteit van het onderzoek en de grote omvang van de onderzoekspopulatie kunnen we hier spreken van een A2-level of evidence.	In dit artikel wordt er een internationaal gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek beschreven. 3692 personen doorliepen de ganse procedure dus kunnen we spreken van een voldoende grote omvang. Dit artikel behaalt dus een A2-level of evidence.  De resultaten van het onderzoek zijn allemaal statistisch onderbouwd. Geen enkel 95% confidence interval bevat de nul waardoor de getrokken conclusies significant zijn. Er worden geen p-waarden vernoemd.