





<p>REGIONE DEL VENETO</p>  <p>AZIENDA Z E R O</p>	<p>PROCEDURA OPERATIVA “VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO ”</p>	<p>PO_UOC SCREENING E VIS_006.00</p>
---	--	--

VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO




	<p align="center">PROCEDURA OPERATIVA “VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO ”</p>	<p>PO_UOC SCREENING E VIS_006.00</p>
---	--	---

INDICE

1.	INTRODUZIONE	3
2.	METODOLOGIA DI LAVORO	3
3.	SCOPO	4
4.	CAMPO DI APPLICAZIONE	4
5.	ACRONIMI E DEFINIZIONI	4
6.	RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI	4
7.	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	5
8.	MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ	6
9.	TEMPI DI ENTRATA IN VIGORE	7
10.	RIESAME ED APPROVAZIONE DELLA REVISIONE	7
11.	ALLEGATI	8



	<p align="center">PROCEDURA OPERATIVA “VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO ”</p>	<p>PO_UOC SCREENING E VIS_006.00</p>
---	--	--

1. INTRODUZIONE

All'interno delle azioni volte a prevenire le lesioni tumorali associate al papilloma virus (HPV), la Regione del Veneto da diversi anni promuove attivamente la vaccinazione gratuita contro l'HPV per le ragazze e i ragazzi nel dodicesimo anno di età (per le dodicenni di sesso femminile a partire dalla corte del 1996 e per i dodicenni di sesso maschile a partire dalla corte del 2004), nonché l'offerta, gratuita e su richiesta, agli adolescenti di sesso maschile appartenenti alle coorti dal 2001 al 2003.

Inoltre, come previsto anche dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV), l'offerta gratuita è stata estesa anche alla categoria a rischio rappresentata dai soggetti HIV positivi, per il rischio aumentato di sviluppare tumori correlati a questa infezione. (DGR n. 1564 del 2014). In considerazione delle indicazioni contenute nel PNPV 2017-2019, dello sviluppo delle conoscenze scientifiche e al fine di diminuire la circolazione del virus, la Regione, con DGR n. 1100 del 30/7/2019, ha ritenuto opportuno ampliare l'offerta della vaccinazione anti-HPV anche ad alcune categorie a rischio, tra cui le donne con lesioni cervicali di grado CIN2 o superiore, e agli uomini che fanno sesso con uomini (MSM).

Le donne trattate per lesioni cervicali HPV correlate rappresentano un gruppo ad alto rischio per lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina. Ciò può essere causato da una maggiore suscettibilità a nuove infezioni da HPV, da residui di displasia cervicale conseguenti ad un trattamento non radicale oppure ad una riattivazione e manifestazione dell'infezione iniziale, non eradicabile tramite escissione della lesione. (Garland 2016).


Negli ultimi anni, alcuni studi hanno rilevato un beneficio della vaccinazione anti-HPV (sia con vaccino bivalente che quadrivalente) in donne e uomini con lesioni HPV correlate trattate chirurgicamente (Joura 2012, Kang 2013, Garland 2016, Hildesheim 2016, Pieralli 2018). Nelle donne vaccinate è stata riportata una riduzione del 46,2% del rischio di lesioni cervicali, vaginali e vulvari, indipendentemente dal tipo di HPV coinvolto, ed una riduzione del 79,1% del rischio di lesioni correlate a genotipi HPV contenuti nel vaccino quadrivalente (6, 11, 16, 18) (Joura 2012). Il recente studio italiano SPERANZA (Ghelardi 2018), pur non riportando una differenza nella clearance dell'infezione da HPV tra donne vaccinate e non, ha rilevato un abbattimento del tasso di recidive di alto grado dell'81,2% nelle donne vaccinate ed un'efficacia del 100% del vaccino quadrivalente nel prevenire recidive associate a genotipi vaccinali di HPV.

Gli studi finora condotti hanno interessato donne di età compresa tra i 15 e 45 anni con lesioni cervicali di stadio compreso tra lesioni CIN2 fino a carcinoma microinvasivo, trattate chirurgicamente (escissione elettrochirurgica con ansa diatermica/LEEP o conizzazione).

2. METODOLOGIA DI LAVORO

Il gruppo di lavoro (GdL) identificato in copertina, dopo condivisione della letteratura esistente e discussione in corso di riunione, ha predisposto una bozza iniziale del presente documento, che poi è stato condiviso, a mezzo mail, dal referente regionale del gruppo di specialisti ginecologi per



	<p align="center">PROCEDURA OPERATIVA “VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO ”</p>	<p>PO_UOC SCREENING E VIS_006.00</p>
---	--	--

la qualità della colposcopia e del trattamento, di cui alla DDG di Azienda Zero n. 158 del 5.4.19, con i colleghi ginecologi che operano nei programmi organizzati di screening.

Dalle osservazioni e suggerimenti pervenuti, il documento è stato rivalutato dal GdL e successivamente approvato

3. SCOPO

La procedura ha lo scopo di definire le modalità di offerta vaccinale con vaccino anti HPV per la popolazione di donne trattate per lesioni cervicali di grado elevato (CIN 2 o superiore).

4. CAMPO DI APPLICAZIONE

La procedura si applica alle UU.OO. ed agli ambulatori di Ostetricia e Ginecologia, in cui vengono diagnosticate e trattate le lesioni cervicali HPV correlate, ed agli ambulatori vaccinali.

5. ACRONIMI E DEFINIZIONI


AULSS	Azienda Unità Locale Socio-Sanitaria
CIN	Cervical Intraepitelial Neoplasia- lesioni precancerose della cervice uterina
DGR	Deliberazione della Giunta Regionale
HPV	Human Papilloma Virus
LEEP	Escissione elettrochirurgica con ansa diatermica
SIAVR	Sistema Informativo Anagrafe Vaccinale Regionale
UOC	Unità Operativa Complessa
UU.OO.	Unità Operative
VIS	Valutazione di Impatto Sanitario

6. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

Riferimenti Normativi

- ✓ Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale-PNPV 2017-2019, del 17.1.2017
- ✓ DGR n. 4057 del 22 dicembre 2004 Linee di indirizzo per le Aziende ULSS del Veneto per lo svolgimento della seduta vaccinale per l'età pediatrica e per l'età adulta
- ✓ DGR n. 1564 del 26 agosto 2014 Approvazione Nuovo "Calendario Vaccinale" della Regione del Veneto. Parziale modifica della D.G.R. n. 411 del 26.02.2008, approvazione documento "Offerta vaccinazioni soggetti a rischio", approvazione "Programma di formazione per gli operatori sanitari", approvazione documento "Piano di comunicazione a sostegno delle malattie infettive prevenibili con vaccino"
- ✓ DGR n. 1100 del 30 luglio 2019 Modifica del Calendario Regionale Vaccinale, di cui alla D.G.R. n. 1564 del 26/08/2014, approvazione del Progetto "Utilizzo dell'auto-prelievo nel



	<p style="text-align: center;">PROCEDURA OPERATIVA “VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO ”</p>	<p>PO_UOC SCREENING E VIS_006.00</p>
---	---	---

programma di screening per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina con test per Papilloma Virus (HPV) nell'AULSS 9 Scaligera" e contestuale autorizzazione del finanziamento per la sua realizzazione.

✓ DDG di Azienda Zero n.158 del 05.04.2019. Nomina dei Referenti regionali specialisti dei Gruppi di lavoro dei programmi di screening oncologici di cui alla D.G.R. n. 926 del 22.6.2016

Riferimenti Bibliografici

✓ Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. Int J Cancer. 2016;139:2812-26.

✓ Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. Gynecol Oncol. 2018;151:229-34.

✓ Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. Am J Obstet Gynecol. 2016;215:212.e1-212.e15.

✓ Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ. 2012;344:e1401.

✓ Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3). Gynecol Oncol. 2013;130:264-8.

✓ Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. Arch Gynecol Obstet. 2018;298:1205-10.


7. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

Al fine di armonizzare a livello regionale l'offerta vaccinale alle donne in cui vengono riscontrate lesioni cervicali HPV correlate di grado CIN2 o superiore, il presente documento intende definire la popolazione interessata, il timing raccomandato per la vaccinazione e le modalità operative di erogazione della vaccinazione

Popolazione interessata: l'offerta gratuita della vaccinazione anti HPV riguarda le donne, residenti nel Veneto, di età non superiore ai 64 anni al momento della diagnosi, trattate per lesioni alla cervice uterina di grado CIN2 o superiore, da non più di 12 mesi.

Pur considerando che il vantaggio maggiore di tale intervento vaccinale si osserva nelle donne in età fertile, in ottica di garantire una proposta integrata di prevenzione delle lesioni tumorali da HPV a tutta la popolazione invitata ad aderire allo screening per la prevenzione del tumore della cervice uterina, si è ritenuto estendere la proposta vaccinale fino ai 64 anni compiuti.



	<p align="center">PROCEDURA OPERATIVA “VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO ”</p>	PO_UOC SCREENING E VIS_006.00
---	--	----------------------------------

Le donne già sottoposte a vaccinazione con vaccino bi o quadrivalente, sempre trattate da meno di 12 mesi, possono essere rivaccinate con il vaccino nonavalente su richiesta, ma in questo caso è prevista la compartecipazione alla spesa tramite co-payment.

Tipologia di lesioni: l'offerta riguarda le lesioni cervicali di grado CIN2 e CIN3 (displasia moderata, grave e carcinoma in situ), carcinoma microinvasivo (1A della stadiazione FIGO) e adenocarcinoma in situ, attestate con referto istologico da biopsia e/o da pezzo operatorio.

Timing della vaccinazione: la vaccinazione (con tre dosi) dovrà essere effettuata possibilmente entro 3 mesi dal trattamento e comunque non oltre i 12 mesi. Il medico ginecologo sarà responsabile di informare la donna circa la nuova offerta vaccinale al momento del trattamento della lesione e di consegnarle l'apposita informativa (allegato 1).

Sede per la vaccinazione: la vaccinazione può essere eseguita negli ambulatori vaccinali delle AULSS o negli ambulatori ginecologici delle AULSS o delle Aziende Ospedaliere, garantendo quanto previsto dalle “Linee di indirizzo per le Aziende ULSS del Veneto per lo svolgimento della seduta vaccinale per l'età pediatrica e per l'età adulta” (DGR n. 4057 del 22/12/2004).

Le tre dosi possono essere somministrate anche in diversi setting ambulatoriali, previo accordo tra le strutture coinvolte.

Registrazione della vaccinazione: La struttura che eroga la vaccinazione anti HPV deve accertare lo stato vaccinale della paziente prima dell'erogazione della vaccinazione e deve assicurare, direttamente, o tramite la collaborazione con le strutture aziendali abilitate all'utilizzo della piattaforma regionale SIAVR, l'inserimento del dato dell'avvenuta vaccinazione nella suddetta piattaforma.

8. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ


Attività	Attori	Operatore sanitario ambulatorio ginecologico o ambulatorio vaccinazioni
Informazione della donna in merito alla nuova offerta vaccinale	R	
Consegna dell'informativa su HPV e vaccino (allegato 1)	V	R
Somministrazione delle 3 dosi di vaccino	V	R
Registrazione dell'avvenuta vaccinazione		R

R: responsabile

V: verifica

la verifica può avvenire anche in tempi successivi (ad es in corso di visita di follow-up post trattamento)



 <p>REGIONE DEL VENETO AZIENDA Z E R O</p>	<p>PROCEDURA OPERATIVA “VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO ”</p>	<p>PO_UOC SCREENING E VIS_006.00</p>
---	--	--


9. TEMPI DI ENTRATA IN VIGORE

La presente procedura operativa entra in vigore dalla data della sua approvazione.

10. RIESAME ED APPROVAZIONE DELLA REVISIONE

La presente procedura operativa è approvata dal Direttore della UOC Screening e VIS e dal Direttore Sanitario dell’Azienda Zero e viene distribuita in forma controllata a tutto il personale coinvolto nel processo. La procedura operativa può essere revisionata su proposta del gruppo di lavoro che ne ha curato la stesura.



	<p style="text-align: center;">PROCEDURA OPERATIVA “VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO ”</p>	<p>PO_UOC SCREENING E VIS_006.00</p>
---	---	--

11. ALLEGATI

Allegato 1: FAC- SIMILE Informativa per vaccinazione delle donne adulte con vaccino HPV- (da predisporre su Carta intestata dell'Azienda Sanitaria)

CHE COS'È IL PAPILOMA VIRUS (HPV)?

Si tratta di un gruppo di virus molto diffusi; ne esistono oltre 100 genotipi, di cui più di 40 possono provocare infezioni dell'apparato genitale femminile e maschile.

Generalmente le infezioni da HPV sono transitorie, asintomatiche (cioè la persona non manifesta sintomi) e nella maggior parte dei casi guariscono spontaneamente.

Alcuni sierotipi di HPV possono provocare i condilomi mentre altri sierotipi, detti ad alto rischio oncogeno, possono provocare alterazioni cellulari delle mucose del collo dell'utero, della vulva, della vagina, dell'ano, del pene e dell'orofaringe che, se persistenti e non curate, possono evolvere in tumore in alcuni casi. Dall'infezione allo sviluppo del tumore possono passare molti anni.

QUALI SONO I VIRUS HPV AD ALTO RISCHIO ONCOGENO E COSA PROVOCANO?

I virus HPV 16 e 18 sono tra i principali responsabili dei tumori e da soli causano oltre il 70% dei tumori del collo dell'utero. Se si considerano anche altri sierotipi quali il 31, 33, 45, 52 e 58 si arriva al 90% dei tumori del collo dell'utero e circa l'80% degli altri tumori HPV correlati.

Il carcinoma della cervice uterina è stato il primo cancro a essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come totalmente riconducibile a un'infezione virale.

COME SI TRASMETTE IL PAPILOMA VIRUS?

Il Papilloma virus si trasmette attraverso il contatto intimo con cute o mucose e soprattutto con i rapporti sessuali, anche non completi. È la più comune infezione trasmessa per via sessuale. L'uso del preservativo riduce, ma non impedisce, la trasmissione del virus in quanto questo può essere presente anche in parti di pelle non protette dal preservativo.


COME SI CURA L'INFEZIONE DA PAPILOMA VIRUS?

Per l'infezione non esiste una cura specifica. Per prevenire o diagnosticare tempestivamente le alterazioni delle cellule del collo dell'utero, provocate dal virus HPV, occorre eseguire regolarmente lo screening tramite HPV test o PAP test (il test raccomandato è diverso a seconda dell'età della donna). In questo modo ci si potrà accorgere per tempo se si stanno formando alterazioni sospette delle mucose del collo dell'utero. Per le altre sedi (vulva, vagina, ano, pene e orofaringe) non esistono programmi di screening.

IL VACCINO È SICURO? COME È FATTO?

Il vaccino è sicuro. Non contiene virus vivi pertanto non può provocare l'infezione, ma è in grado di indurre una risposta immunitaria contro il virus. I numerosi studi fatti finora, nonché i sistemi di sorveglianza post marketing di tutti i Paesi europei ed extraeuropei, hanno dimostrato che il vaccino è ben tollerato. Milioni di persone sono state vaccinate contro l'HPV e non sono state riportate reazioni gravi. Si possono osservare dolore e rossore nella zona dell'iniezione, febbre, nausea, vertigini, mal di testa e dolori articolari. Generalmente sono sintomi di lieve entità e di breve durata.



	<p style="text-align: center;">PROCEDURA OPERATIVA “VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO ”</p>	<p>PO_UOC SCREENING E VIS_006.00</p>
---	---	--

IL VACCINO È EFFICACE?

Sì, il vaccino è efficace; ha lo scopo di prevenire l'infezione, non di curarla e mostra la sua massima efficacia prima del possibile contatto con il virus, cioè prima dell'inizio dei rapporti sessuali.

Tuttavia, anche **per le persone adulte** è stato dimostrato che il vaccino mantiene una buona efficacia, anche se questa diminuisce con l'età per l'alta probabilità di aver già avuto contatti con i virus HPV in relazione all'attività sessuale. Non è necessario eseguire il test HPV prima della vaccinazione.

Recenti studi dimostrano che il vaccino può prevenire le recidive nelle donne che hanno già incontrato il virus e sviluppato lesioni precancerose o cancerose se viene somministrato entro i 12 mesi dal trattamento.

IL VACCINO CONTRO L'HPV IMPEDISCE L'INFEZIONE?

Il vaccino impedisce l'infezione da sierotipi di HPV contenuti nel vaccino e quindi impedisce anche la formazione di quelle alterazioni cellulari che possono portare al tumore.

QUANTO DURA L'EFFICACIA DEL VACCINO?

Gli studi indicano la persistenza di anticorpi per molti anni, probabilmente per tutta la vita. A oggi, infatti, non è previsto alcun richiamo dopo il ciclo di base.

DOVE E COME SI ESEGUE LA VACCINAZIONE?

La vaccinazione è eseguita dagli operatori sanitari degli ambulatori vaccinali delle Aziende ULSS o in ambulatori ginecologici del SSR, qualora le Aziende Sanitarie e Ospedaliere abbiano previsto tale modalità organizzativa per le donne con lesioni cervicali di grado elevato (CIN 2+). Fino ai 15 anni di età il ciclo comprende due dosi, a partire da questa età prevede invece tre dosi. Si tratta di iniezioni intramuscolari da effettuare nel deltoide (parte alta del braccio).

CHE COSA OFFRE IL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE ALLE DONNE ADULTE?

Il vaccino attualmente utilizzato in Veneto è efficace nei confronti di 9 tipi di papilloma virus umano (i sierotipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) e protegge da quasi il 90% dei tumori del collo dell'utero, intorno all'80% degli altri tipi di tumori HPV correlati e da quasi il 100% dei condilomi.

La vaccinazione viene offerta gratuitamente:


- **fino al compimento dei 25 anni a tutte le giovani donne**, non ancora vaccinate per HPV, **a partire dalle donne nate nel 1996;**
- **a tutte le donne, fino ai 65 anni di età, con storia documentata di trattamento per lesioni cervicali** di grado elevato (CIN2+) negli ultimi 12 mesi.
- **a tutte le donne con infezione da HIV**

Per tutte le persone adulte, al di fuori dell'offerta gratuita, è comunque possibile effettuare la vaccinazione presso gli ambulatori vaccinali delle Aziende ULSS, previo pagamento della tariffa prevista dal Tariffario Vaccinale Regionale.

Il costo a carico degli utenti è significativamente inferiore a quello praticato privatamente e corrisponde al puro costo del vaccino per l'Azienda Usl, più il costo della vaccinazione secondo il tariffario regionale.

SI PUÒ ESEGUIRE LA VACCINAZIONE IN GRAVIDANZA?



 <p>REGIONE DEL VENETO AZIENDA Z E R O</p>	<p>PROCEDURA OPERATIVA “VACCINAZIONE ANTI-HPV PER LE DONNE TRATTATE PER LESIONI CERVICALI HPV CORRELATE DI GRADO ELEVATO ”</p>	<p>PO_UOC SCREENING E VIS_006.00</p>
---	--	--

Il vaccino non deve essere somministrato alle donne in gravidanza. Se una ragazza scopre di essere incinta dopo aver iniziato il ciclo vaccinale deve aspettare la fine della gravidanza prima di completarlo. Gli studi clinici effettuati finora non hanno dimostrato particolari problemi per la donna o per il feto. Sono comunque in corso ulteriori approfondimenti.

SE SI È VACCINATE È NECESSARIO COMUNQUE ESEGUIRE LO SCREENING?

Sì, in quanto lo screening mediante HPV test o PAP test permette di evidenziare anche le alterazioni cellulari del collo dell’utero provocate da altri sierotipi di HPV non contenuti nel vaccino.

