

I SUCCESSI ED IL FUTURO PER I VACCINI ANTI-PAPILLOMA VIRUS

A cura del Dott. Luigi Iannone

INTRODUZIONE

Negli ultimi cinque anni il contesto dei vaccini contro il Papilloma Virus umano (HPV) si è modificato sotto numerosi aspetti. Tantissimi paesi stanno raccomandando e finanziando la vaccinazione sia di maschi che di femmine, un nuovo vaccino nonavalente (9vHPV) è stato commercializzato e ci sono tantissimi report sulla sicurezza e l'efficacia di questi vaccini sul lungo termine, incluso un recente studio che ha dimostrato come i vaccini anti HPV prevengano anche altri tumori oltre al carcinoma della cervice¹. Nonostante le continue evidenze sulla loro efficacia e sicurezza, molti paesi riportano un tasso di incremento molto basso o addirittura una diminuzione dei tassi di vaccinazione, spesso correlati a non corrette attribuzioni di danno². Il primo vaccino, Gardasil, è stato commercializzato più di dieci anni fa ed attualmente sono in commercio tre vaccini (il sopracitato quadrivalente Gardasil [4vHPV], il bivalente Cervarix [2vHPV] ed il nonavalente Gardasil [9vHPV]). Tutti e tre i vaccini proteggono contro i due genotipi oncogenici di HPV, il 16 ed il 18, i quali sono responsabili del 70% di tutti i tumori cervicali e sono anche associati ad altri carcinomi come quello della vagina, del pene, della vulva e della cavità orale. I vaccini quadri- e nonavalente proteggono anche contro i genotipi 6 ed 11, responsabili dell'85% delle verruche genitali. Infine, il 9vHPV protegge anche contro i genotipi 31, 33, 45, 52 e 58 portando la percentuale di prevenzione dei carcinomi della cervice all'80-90%²⁻⁴. I vaccini 4vHPV e 9vHPV sono stati approvati in 129 paesi e più di 270 milioni di dosi sono state distribuite in tutto il mondo, con una copertura stimata di circa il 6,1% (95% CI 4,9-7,1) tra le femmine di età compresa tra 10 e 20 anni, con una copertura che raggiunge il 33,6% (95% CI 25,9-41,7) nei paesi più sviluppati mentre solo un 2,7% (95% CI 1,8-3,6) nella copertura è riportato nei paesi in via di sviluppo. Sebbene la copertura vaccinale contro l'HPV continui a migliorare in molti Paesi, sono stati osservati alcuni tassi di vaccinazione in diminuzione in paesi quali Danimarca (al suo livello più basso del 40% come copertura), Paesi Bassi dal 53,4 al 45,5% ed Irlanda, scesa al 50%⁵⁻⁷. Questi decrementi possono essere in gran parte spiegati dalle preoccupazioni dei genitori legate alla sicurezza del farmaco per colpa della diffusa disinformazione. Infatti, dai suoi primi inizi e nel corso degli anni, dal Giappone al Canada, il vaccino HPV ha sollevato polemiche, anche se in gran parte infondate. Le prime sfide sono sorte quando il vaccino HPV è stato associato con l'attività sessuale; affermazioni senza fondamento dichiaravano che la vaccinazione HPV fosse correlata a precedenti e/o aumentata attività sessuale nelle femmine, con un conseguente alto livello di preoccupazione nei genitori. Ovviamente tutto ciò è stato sistematicamente confutato e bisogna sottolineare come questa controversia sia unica per il vaccino contro l'HPV, aggiungendosi alle classiche difficoltà relate all'introduzione di un nuovo vaccino^{3,8-10}.

OLTRE IL CARCINOMA DELLA CERVICIA

Negli ultimi anni, vi sono stati diversi nuovi sviluppi nella comprensione dello spettro delle malattie correlate all'HPV, tra cui il legame tra questo virus e tumori anali ed orofaringei con un'incidenza di questi ultimi in aumento. Negli Stati Uniti, l'infezione da HPV ha superato l'uso di tabacco come causa principale del cancro orofaringeo ed il carcinoma a cellule squamose (il più frequente tumore maligno della testa e del collo) è causato per oltre il 70% da infezioni HPV relate^{11,12}. Vi sono evidenze preliminari che dimostrano come la vaccinazione contro HPV prevenga l'infezione nella cavità orale, e recenti studi condotti negli USA hanno dimostrato una riduzione dell'88% nelle infezioni da HPV (genotipi 16-18-6 ed 11) negli uomini e nelle donne vaccinate rispetto ai non vaccinati. Gli autori hanno anche stimato l'effetto a livello di popolazione della vaccinazione da HPV su queste infezioni orofaringee, con una riduzione complessiva del 17%, 25% nelle donne e 6,9% negli uomini¹³. Complessivamente tutti i progressi degli ultimi anni hanno fatto comprendere come il vaccino contro HPV non sia solamente un "vaccino contro il cancro del collo dell'utero" ma che sia efficace contro vari tipi di tumore in entrambi i sessi.

SICUREZZA E PROBLEMI RELATI ALLA DISINFORMAZIONE

Come precedentemente detto, un problema correlato al vaccino HPV insorto immediatamente dopo la sua commercializzazione e promosso dai media, era la paura correlata al rischio che gli adolescenti vaccinati potessero essere implicati in insorgenza precoce e/o rischiosa di comportamento sessuale successivamente alla vaccinazione HPV, un problema definito come rischio di compensazione e/o disinibizione sessuale^{9,14}. Dal 2013, sono state pubblicate due review sistematiche che hanno dimostrato come non vi sia nessuna prova che correli la vaccinazione contro HPV con il rischio di comportamento sessuale a rischio in entrambi i sessi, misurato tramite *self-report* e da marcatori biologici quali gravidanze e diagnosi di patologie sessualmente trasmissibili. Numerosi altri studi continuano a confutare la nozione che la vaccinazione porti a diminuzione della percezione del rischio sesso-correlato od aumento dei comportamenti a rischio¹⁵⁻¹⁷. Inoltre, un altro studio ha ulteriormente confermato come le politiche di incentivazione per la vaccinazione dell'HPV non siano correlate a nessun incremento o cambio significativo nei comportamenti sessuali degli adolescenti negli USA. Infatti, gli autori hanno dimostrato il contrario: i rapporti sessuali sono diminuiti dello 0,9% e l'uso di contraccettivi aumentato del 0,96% tra gli adolescenti residenti in stati che hanno promulgato politiche per l'incentivo della vaccinazione contro HPV rispetto a coloro residenti in Stati che non l'avevano fatto¹⁸. La sicurezza dei tre vaccini HPV è stata ampiamente studiata negli scorsi anni e la ricerca continua a dimostrare che sono sicuri, ben tollerati ed hanno effetti collaterali comparabili a quelli degli altri vaccini. Gli effetti avversi più comuni riportati sono il dolore, il gonfiore, il prurito e l'arrossamento nel sito di iniezione, così come la sincope. I profili di sicurezza dei tre vaccini HPV sono simili e sono in corso studi

continui di valutazione della loro sicurezza ed efficacia in Canada, negli Stati Uniti ed in tutto il mondo. Mentre i media hanno presentato estesamente storie riguardanti reali o presunti eventi avversi di questi vaccini, poco è stato scritto dagli stessi media riguardo agli effetti del non essere vaccinato, ossia aumento del rischio di verruche genitali e tumori correlati all'HPV^{13,19,20}. Nonostante le numerosissime prove scientifiche, le segnalazioni di danni da vaccino HPV hanno continuato a circolare e ad avere un impatto significativo sulla sua diffusione in molti paesi (ad es. Austria, Colombia, Danimarca, Irlanda e Giappone). Per esempio, nella Repubblica d'Irlanda, un gruppo chiamato "*Reactions and Effects of Gardasil Resulting in Extreme Trauma (REGRET)*" ha richiesto un'ingiunzione per il ritiro del vaccino in tutto il paese. Ciò ha comportato una riduzione dei tassi di vaccinazione fino al 51%. In Giappone, il Ministero della Salute ha ritirato la sua raccomandazione per 4vHPV, sebbene il vaccino sia ancora disponibile²¹⁻²³. Tantissimi ricercatori in tutto il mondo hanno lavorato intensamente per contrastare scientificamente affermazioni ingiustificate di effetti avversi del vaccino e fortunatamente, per alcuni paesi, il declino della vaccinazione è stato solo temporaneo (ad esempio, Austria e Brasile); per altri c'è stata una lenta ripresa (ad esempio in Irlanda), mentre il programma del Giappone ha sofferto molto, con percentuali di vaccinazione HPV crollate dal 70% (nel 2013) a meno dell'1% attualmente, il che significa che numeri consistenti della gioventù giapponese rimarrà suscettibile alle lesioni pre-cancerose ed ai carcinomi correlati all'HPV nei prossimi anni^{17,24-26}.

IL RUOLO DELL'OPERATORE SANITARIO

Ad oggi, il ruolo dell'operatore sanitario rimane di centrale importanza, con prove continue a sostegno del fatto che uno dei più forti predittori, sia per iniziare che completare la vaccinazione HPV, sia la raccomandazione di un operatore sanitario. Infatti, la mancanza di una raccomandazione è un'importante barriera alla vaccinazione contro l'HPV. La qualità/tipo di raccomandazione è importante; due studi che esaminano le registrazioni audio delle conversazioni tra l'operatore sanitario ed i genitori, hanno dimostrato che vi sono alti tassi di vaccinazione se l'operatore fa una raccomandazione consistente, nello stesso giorno e sottolinea la prevenzione del cancro, comparato con i tassi di vaccinazione di coloro che effettuano una raccomandazione inconsistente o senza urgenza²⁷⁻²⁹. Allo stesso modo, la ricerca mostra che quando gli operatori sanitari sono addestrati a fare una raccomandazione presuntiva (una breve affermazione che presuppone che i genitori siano pronti a vaccinare), aumentano i tassi di iniziazione del vaccino HPV. Un'altra strategia efficace è quella di raggruppare il vaccino HPV con altre vaccinazioni. Inoltre, gli stessi operatori sanitari riportano mancanza di conoscenza, disagio, o disinformazione riguardo alle informazioni che hanno ricevuto sulla vaccinazione HPV, una formazione aggiuntiva sul vaccino potrebbe aiutare a mitigare diversi ostacoli nella vaccinazione^{27,30}. Prima di tutto, gli operatori sanitari devono essere messi al corrente dell'ampia disponibilità di risorse come schede informative cliniche, *toolkit*, video e moduli di e-

learning che possono aiutarli ad ottenere informazioni generali e migliorare le loro raccomandazioni. In secondo luogo, bisognerebbe creare un'infrastruttura che aiuti in maniera continuativa gli operatori sanitari a sostenere queste discussioni e li assista nel formulare raccomandazioni forti e d'impatto³¹.

ETÀ DELLA VACCINAZIONE

In tutto il mondo, l'età della vaccinazione contro l'HPV è variata ampiamente, con alcuni bambini che sono stati vaccinati fin dai 9 anni e altri nella scuola media/superiore (≥ 12 anni) e/o fino a 28 anni. Molti programmi di vaccinazione ed i fornitori raccomandano l'inizio del vaccino a 9 o 10 anni di età, in quanto è ottimale che la serie di due dosi sia completata entro gli 11 anni di età. È noto che vi sono differenze qualitative tra l'infanzia e la metà/tarda adolescenza; questi periodi sono contrassegnati da modifiche dello stato sociale, fisico e neurocognitivo. Nel passaggio alla pubertà (circa 10-14 anni), cambiano le nozioni di privacy, vi è una maggiore autonomia comportamentale ed un aumento del conflitto genitore-figlio. Questo solleva il problema di quale sia l'età ottimale della vaccinazione contro l'HPV^{1,7}. Questioni medico-legali tra cui la capacità degli adolescenti di consentire il trattamento medico per conto proprio, l'autorità genitoriale e la riservatezza diventa particolarmente pertinente per quanto riguarda il coinvolgimento della vaccinazione contro l'HPV. Nella maggior parte dei sistemi giuridici, l'età legale del consenso tende a coincidere con la maggiore età, in genere 18 anni. In un numero crescente di Paesi, l'età del consenso per i trattamenti medici è previsto al di sotto della maggiore età ed alcuni Paesi hanno addirittura fissato l'età del consenso in modo specifico per consentire la vaccinazione HPV a 12 anni. Poiché le leggi sulla vaccinazione HPV per i giovani minori di 18 anni variano molto da un paese all'altro e persino tra stati/province/regioni, molto spesso viene lasciato al giudizio del professionista sanitario di valutare la maturità e la capacità di consenso del paziente, in particolare nelle regioni senza programmi di vaccinazione scolastici^{32,33}. Mentre alcuni studiosi hanno dichiarato che il consenso dei genitori per la vaccinazione può presentare un ostacolo significativo, l'età ideale della vaccinazione contro l'HPV deve ancora essere stabilita. A partire da una prospettiva biomedica, la vaccinazione prima dei 16 anni permette una immunogenicità ottimale ed una probabilità minima di precedente infezione da HPV¹. Un punto importante da considerare è che vaccinare contro HPV in età pre-puberale (in genere 9-12 anni) rispetto alla vaccinazione durante o dopo la pubertà è raccomandato poiché fornisce immunità prima dell'inizio dell'attività sessuale (quindi la possibilità di essere esposto all'HPV) e potrebbe essere più facilmente accettato sia dai genitori che dai figli. Inoltre, nei programmi finanziati con fondi pubblici, se la vaccinazione non si verifica durante il periodo di tempo consigliato, spesso non vi sono programmi di recupero finanziati con fondi pubblici per i giovani adulti (ad esempio, all'inizio dei venti anni ed oltre) ed il problema del costo diventa prioritario. Future ricerche potrebbero anche considerare l'efficacia della vaccinazione dei bambini prima dei 9 anni di età ed avere un vaccino HPV adatto dalla prima infanzia.

CONCLUSIONI

Il controllo pubblico del vaccino HPV è indispensabile. Questo spinge i ricercatori, i politici e le parti interessate non solo a valutare continuamente l'efficacia, la sicurezza, e l'utilità generale del vaccino HPV, ma anche a fornire prove empiriche valide che i benefici superino qualsiasi potenziale danno. Sfortunatamente, gran parte del lavoro effettuato per la vaccinazione HPV (con tutti i dati ampiamente disponibili per il pubblico) è stato offuscato da miti e dalla disinformazione, dalla speculazione e da preoccupazioni infondate. Le numerose polemiche e le sfide alla vaccinazione nascono dalla disinformazione e dal disprezzo delle prove scientifiche, derivanti dalla sfiducia delle istituzioni, dell'industria farmaceutica e delle tecnologie biomediche. Con oltre un decennio di tantissimi studi di alta qualità e il sostegno delle comunità mediche e di ricerca, è molto chiaro che il vaccino HPV sia un vaccino sicuro ed efficace ed è fondamentale per la prevenzione del cancro. Entro il 2020, il più alto numero cancro relato all'HPV in molti paesi ad alto reddito sarà orofaringeo e ciò richiama sempre più attenzione ai tumori associati all'HPV che colpiscono sia uomini che donne. Nei prossimi anni, si aspettano progressi rispetto ai vaccini stessi, all'età di vaccinazione ed ai programmi di dosaggio. Perciò, con oltre un decennio di ricerche sul vaccino HPV, ora i successi sembrano essere superiori alle sfide. Mentre questo è promettente, molte *policies* per coloro che potrebbero beneficiare della vaccinazione HPV (vale a dire, maschi, giovani adulti) non sono ancora state implementate e questi individui non stanno ancora ricevendo il vaccino e/o non sono considerati nei programmi di vaccinazione HPV. La grande variabilità dei tassi di vaccinazione in tutto il mondo può essere spiegata dalle differenze nelle politiche e nelle disparità socioeconomiche, anche se in molti paesi la quantità ed il contenuto delle informazioni fornite dai media hanno tenuto conto per gran parte della differenza rispetto allo stato socioeconomico. Informare e formare pediatri, medici di medicina generale ed ostetrici/ginecologi è un primo passo per migliorare il completamento della dose di vaccinazione HPV nelle donne e negli uomini. È importante sottolineare che l'obiettivo ideale sarebbe quello di garantire che tutti gli operatori sanitari che forniscono una vaccinazione HPV siano ben addestrati e fiduciosi nel fornire informazioni ai pazienti.

PUNTI CHIAVE

- *Attualmente sono in commercio tre vaccini (il quadrivalente Gardasil [4vHPV], il bivalente Cervarix [2vHPV] ed il nonavalente Gardasil [9vHPV]).*
- *I vaccini anti HPV prevengono anche altri tumori oltre al carcinoma della cervice.*
- *Il ruolo dell'operatore sanitario rimane di centrale importanza, uno dei più forti predittori, sia per iniziare che completare la vaccinazione HPV, è la raccomandazione di un operatore sanitario.*
- *Con oltre un decennio di tantissimi studi e il sostegno delle comunità mediche e di ricerca, è molto chiaro che il vaccino HPV sia un vaccino sicuro ed efficace ed è fondamentale per la prevenzione del cancro.*

BIBLIOGRAFIA

1. Perez, S. *et al.* Human Papillomavirus Vaccines: Successes and Future Challenges. *Drugs* **78**, 1385–1396 (2018).
2. Wigle, J., Fontenot, H., Clinics, G. Z.-P. & 2016, undefined. Global delivery of human papillomavirus vaccines. *pediatric.theclinics.com*
3. Brotherton, J. M. L., Zuber, P. L. F. & Bloem, P. J. N. Primary Prevention of HPV through Vaccination: Update on the Current Global Status. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* **5**, 210–224 (2016).
4. Bruni, L., Diaz, M., Barrionuevo-Rosas, L., ... R. H.-T. L. G. & 2016, undefined. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Elsevier*
5. Mariani, L., Vici, P., Suligoj, B., Checcucci-Lisi, G. & Drury, R. Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4HPV) Vaccine on Genital Warts: a Systematic Review. *Adv. Ther.* **32**, 10–30 (2015).
6. Dawar, M., Dobson, S. & Deeks, S. *Literature review on HPV 6, 11, 16 and 18: Disease and Vaccine Characteristics.* (2007).
7. Garland, S. M. *et al.* Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin. Infect. Dis.* **63**, 519–527 (2016).
8. Schuler, C. L., Reiter, P. L., Smith, J. S. & Brewer, N. T. Human papillomavirus vaccine and behavioural disinhibition. *Sex. Transm. Infect.* **87**, 349–353 (2011).
9. Zimet, G. D., Rosberger, Z., Fisher, W. A., Perez, S. & Stupiansky, N. W. Beliefs, behaviors and HPV vaccine: Correcting the myths and the misinformation. *Prev. Med. (Baltim).* **57**, 414–418 (2013).
10. diseases, H. L.-C. infectious & 2017, undefined. Japanese media and the HPV vaccine saga. *academic.oup.com*
11. Jemal, A. *et al.* Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* **61**, 69–90 (2011).
12. Udager, A. M. & McHugh, J. B. Human Papillomavirus–Associated Neoplasms of the Head and Neck. *Surg. Pathol. Clin.* **10**, 35–55 (2017).
13. Chaturvedi, A. K. *et al.* Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J. Clin. Oncol.* **36**, 262–267 (2018).
14. Fisher, W. *et al.* Barriers to human papillomavirus vaccine acceptability in Israel. *Elsevier*
15. Forster, A. S., Marlow, L. A. V., Stephenson, J., Wardle, J. & Waller, J. Human papillomavirus vaccination and sexual behaviour: Cross-sectional and longitudinal surveys conducted in England. *Vaccine* **30**, 4939–4944 (2012).
16. Stern, A. M. & Markel, H. The History Of Vaccines And Immunization: Familiar Patterns, New Challenges. *Health Aff.* **24**, 611–621 (2005).
17. Bird, Y., Obidiya, O., ... R. M.-... journal of preventive & 2017, undefined. Human papillomavirus vaccination uptake in Canada: a systematic review and meta-analysis. *ncbi.nlm.nih.gov*
18. Cook, E. E., Venkataramani, A. S., Kim, J. J., Tamimi, R. M. & Holmes, M. D. Legislation to Increase Uptake of HPV Vaccination and Adolescent Sexual Behaviors. *Pediatrics* **142**, e20180458 (2018).
19. Vichnin, M. *et al.* An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **34**, 983–991 (2015).
20. Hirth, J. M., Chang, M., Resto, V. A., Guo, F. & Berenson, A. B. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18–30 years old). *Vaccine* **35**, 3446–3451 (2017).
21. *Ireland HPV report.*

22. Hanley, S. J. B., Yoshioka, E., Ito, Y. & Kishi, R. HPV vaccination crisis in Japan. *Lancet* **385**, 2571 (2015).
23. Haber, G., Malow, R. M. & Zimet, G. D. The HPV Vaccine Mandate Controversy. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **20**, 325–331 (2007).
24. Corcoran, B., Clarke, A., Lancet, T. B.-T. & 2018, undefined. Rapid response to HPV vaccination crisis in Ireland. *thelancet.com*
25. Hull, B., Hendry, A., Dey, A., ... F. B.-C. D. I. & 2017, undefined. Immunisation coverage annual report, 2014. *pdfs.semanticscholar.org*
26. Lee, L., F1000Research, S. G.- & 2017, undefined. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *ncbi.nlm.nih.gov*
27. Shay, L. A. *et al.* Characterizing safety-net providers' HPV vaccine recommendations to undecided parents: A pilot study. *Patient Educ. Couns.* **99**, 1452–1460 (2016).
28. Gilkey, M. B., Malo, T. L., Shah, P. D., Hall, M. E. & Brewer, N. T. Quality of Physician Communication about Human Papillomavirus Vaccine: Findings from a National Survey. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **24**, 1673–79 (2015).
29. Perez, S. *et al.* Untangling the psychosocial predictors of HPV vaccination decision-making among parents of boys. *Vaccine* **35**, 4713–4721 (2017).
30. Brewer, N. T. *et al.* Announcements Versus Conversations to Improve HPV Vaccination Coverage: A Randomized Trial. *Pediatrics* **139**, e20161764 (2017).
31. Gilkey, M. B. *et al.* Provider communication and HPV vaccination: The impact of recommendation quality. *Vaccine* **34**, 1187–1192 (2016).
32. Perez, S. *et al.* Untangling the psychosocial predictors of HPV vaccination decision-making among parents of boys. *Vaccine* **35**, 4713–4721 (2017).
33. Wilson, A. R. *et al.* Factors related to HPV vaccine uptake and 3-dose completion among women in a low vaccination region of the USA: an observational study. *BMC Womens. Health* **16**, 41 (2016).