

# HPV: quali novità?



Franco Giovanetti

Dirigente medico, Dipartimento di Prevenzione, ASL CN2, Alba, Bra (Cuneo)

Due studi pubblicati lo scorso mese di marzo hanno aggiunto nuovi e importanti elementi di conoscenza in merito all'impatto della vaccinazione contro il Papillomavirus (HPV) sulla popolazione.

Negli Stati Uniti il gruppo di Lauri Markowitz ha esaminato la prevalenza dell'HPV nell'ambito di due popolazioni di donne, di età compresa tra 14 e 34 anni, che hanno partecipato al National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): il primo nell'epoca pre-vaccinale (2003-2006), il secondo nel corso degli anni successivi all'introduzione del vaccino (2009-2012) [1]. Una descrizione della metodologia della survey NHANES è disponibile nel sito dei CDC [2]. Un primo dato utile per inquadrare nel giusto contesto i risultati dello studio è quello della copertura vaccinale, che continua a essere piuttosto bassa negli USA: 51% tra 14 a 19 anni e 33% tra 20 e 24 anni, in base ai dati NANHES 2009-2012, che sono simili ai dati delle indagini di copertura nazionale. Il vaccino utilizzato è stato quasi esclusivamente il quadrivalente, contenente i tipi virali 6 e 11 (responsabili di condilomi genitali), 16 e 18 (i due tipi oncogeni più diffusi). Per brevità, da ora indicheremo questi quattro tipi virali come 4vHPV.

Secondo lo studio di Markovitz, la prevalenza di 4vHPV è diminuita significativamente dopo l'introduzione della vaccinazione, passando da 11,5% a 4,3% tra le donne di età compresa tra 14 e 19 anni e da 18,5% a 12,1% tra le donne di età compresa tra 20 e 24 anni. Inoltre, anche se la prevalenza dell'infezione da tutti i tipi di HPV appare simile prima e dopo l'introduzione del vaccino, la prevalenza di infezioni da 4vHPV in tutte le donne incluse nello studio (vaccinate e non vaccinate) è risultata significativamente inferiore nell'era vaccinale (10,8%) rispetto al periodo prevaccinale (18,6%), e risulta drasticamente diminuita proprio nelle donne vaccinate (2,1%). Lo studio ha anche valutato l'eventuale presenza di cross-protezione del vaccino nei confronti di HPV 31, 33 e 45, senza tuttavia trovare alcuna efficacia contro questi 3 tipi virali

oncogeni nelle ragazze di età compresa tra 14 e 24 anni. A questo proposito è opportuno ricordare che le varie ipotesi relative all'eventuale cross-protezione che le componenti vaccinali 16 e 18 indurrebbero nei confronti di altri tipi virali oncogeni sono destinate a perdere d'importanza con l'introduzione del vaccino 9-valente che contiene, oltre ai tipi virali 6, 11, 16, 18, anche i seguenti: 31, 33, 45, 52 e 58. Il vaccino 9-valente, introdotto di recente negli Stati Uniti, è stato registrato anche in Europa per l'immunizzazione contro diverse patologie causate dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino, e precisamente le lesioni precancerose e i tumori del collo dell'utero, vulva, vagina e ano, nonché i condilomi genitali [3].

Un altro studio, effettuato a New York dal gruppo di Annika Hofstetter, fornisce informazioni importanti sul vaccino HPV nelle donne appartenenti a minoranze ed esposte a comportamenti sessuali ad alto rischio, popolazione che probabilmente era sottorappresentata nelle sperimentazioni cliniche [4]. I ricercatori hanno effettuato uno studio di coorte retrospettivo su 4127 donne di età compresa tra 11 e 20 anni tra il 2007 e il 2014 in 16 ambulatori di comunità. È stata evidenziata una diminuzione del rischio (misurato come hazard ratio HR i.e., il rischio relativo ottenuto con il metodo di Cox) di anomalie citologiche cervicali tra le donne vaccinate rispetto alle non vaccinate (0,64; IC 95% 0,57-0,73); tale diminuzione è risultata più evidente in seguito al completamento della schedula a tre dosi (0,48; IC 95% 0,41-0,56) o quando almeno una dose del vaccino è stata somministrata in ragazze di età compresa tra 11 e 14 anni (0,36; IC 95% 0,16-0,79).

In sintesi, da questi studi apprendiamo principalmente due fatti: il primo è la diminuzione della prevalenza di 4vHPV pur in presenza di coperture vaccinali basse, il secondo è il decremento delle anomalie citologiche cervicali dimostrabile persino in donne ad alto rischio, specialmente se hanno completato il ciclo vaccinale e se sono state vaccinate entro i 14 anni di età. Se questi risultati ci rassicurano sull'ef-

ficacia della vaccinazione HPV, quali nuove informazioni sono disponibili riguardo alla sicurezza? Di recente sono stati pubblicati due documenti: il primo è un rapporto dell'*European Medicines Agency* (EMA), che ha esaminato l'ipotesi (sollevata da alcune segnalazioni) relativa a un possibile link tra i vaccini HPV e due rare patologie, denominate *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) e *Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome* (POTS). L'EMA ha concluso che l'occorrenza delle due sindromi nelle ragazze vaccinate non è superiore a quella attesa nelle ragazze della popolazione generale e non vi sono evidenze che la vaccinazione possa innescare tali patologie [5]. Il secondo documento riporta i risultati del *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS), tenutosi nel dicembre 2015 [6]. Il GACVS conferma l'assenza di un link tra vaccinazione HPV, CRPS e POTS, mentre riporta i dati di uno studio di coorte sul rischio di patologie autoimmuni dopo vaccinazione HPV, effettuato dall'Agenzia francese del farmaco (ANSM). Lo studio, che ha coinvolto più di 2 milioni di ragazze, ha rilevato un'incidenza simile, tra vaccinate e non vaccinate, di tutte le malattie autoimmuni con l'eccezione della sindrome di Guillain-Barré, dove è stato rilevato un lieve aumento del rischio nei 3 mesi successivi alla somministrazione [7]. Tuttavia l'incidenza appare eccezionalmente bassa (1-2 casi su 100.000). Occorre rilevare che, contemporaneamente allo studio francese, è stata pubblicata una revisione molto approfondita dei dati sugli eventi avversi relativi al vaccino quadrivalente, effettuata sulla base degli studi clinici e post-marketing disponibili sino al 2015: nessun evento grave, come le malattie autoimmuni (inclusa la sindrome di Guillain Barré), i disturbi neurologici e cardiovascolari, è risultato causalmente correlato alla vaccinazione (8). Pertanto non possiamo escludere che l'osservato incremento del rischio possa essere dovuto a un qualche bias dello studio. Non a caso il GACVS sottolinea che "nuovi studi su popolazioni di dimensioni adeguate

potranno verificare questo risultato e valutare meglio l'entità del possibile rischio, se confermato. Tale rischio, se esiste, è basso e dovrebbe essere valutato alla luce dei benefici duraturi della vaccinazione in termini di prevenzione dei tumori derivanti dall'infezione da HPV" [6].

*L'Autore non ha rapporti economici di alcun tipo con case farmaceutiche. Negli ultimi 10 anni ha sporadicamente accettato inviti da Wyeth (ora Pfizer), Sanofi Pasteur, Novartis Vaccines e GSK per la partecipazione a convegni.*

✉ [giovanetti58@alice.it](mailto:giovanetti58@alice.it)

1. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, et al. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics* 2016;137:1-9.
2. CDC. National Health and Nutrition Examination Survey. Health Professionals. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/hlthprofess.htm>.
3. European Medicines Agency. Gardasil 9. Summary of product characteristics. <http://goo.gl/p25DVx>.
4. Hofstetter AM, Ompad DC, Stockwell MS et al. Human Papillomavirus Vaccination and Cervical Cytology Outcomes Among Urban Low-Income Minority Females. *JAMA Pediatr.* 2016 Mar 14 [Epub ahead of print].
5. European Medicines Agency. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not

support that they cause CRPS or POTS. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/HPV\\_vaccines\\_20/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500196773.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/European_Commission_final_decision/WC500196773.pdf).

6. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2-3 December 2015. *Weekly Epidemiological Record* 2016;91:21-32. <http://www.who.int/wer/2016/wer9103.pdf>.
7. ANSM. Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes: étude pharmacoépidémiologique. Rapport final – Septembre 2015 (14/09/2015). <http://ansm.sante.fr>.
8. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:983-91.

## QUADERNI ACP – INDICE PAGINE ELETTRONICHE (NUMERO 2, 2016)

### Newsletter pediatrica

- Una legge antibullismo funziona?
- Non c'è differenza tra allattamento materno e allattamento con formula per il rischio di obesità nell'infanzia: i risultati di uno studio di coorte.
- L'esposizione precoce alla terapia antibiotica contribuisce alla epidemia di sovrappeso e obesità dei nostri bambini?
- Ecografia Polmonare per la diagnosi di polmonite nei bambini
- Insufflare in un palloncino accelera la risoluzione e migliora la qualità di vita dei bambini con otite media effusiva
- Effetto protettivo del latte materno sulla patologia respiratoria correlata all'inquinamento: uno studio osservazionale
- L'allattamento al seno è un possibile fattore protettivo nei confronti dell'incremento della pressione arteriosa correlato all'inquinamento atmosferico
- Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate novembre-dicembre 2015

### Documenti

- Vaccinazioni: i dubbi degli operatori. A cura di Lorenza Ferrara e Franco Giovanetti. Regione Piemonte (Commento di Rosario Cavallo)
- Maltrattamento e abuso sul minore. Raccomandazioni per la valutazione clinica e medico-legale. Regione Emilia Romagna
- Fratture e abuso. Raccomandazioni per il percorso diagnostico. Regione Emilia Romagna (Commento di Carla Berardi)

### Ambiente e salute

- Si allunga la lista dei vantaggi dell'allattamento al seno nei confronti dell'inquinamento

### Articolo del mese

- Quando iniziare l'introduzione degli alimenti solidi: i risultati dell'EAT study

### Poster congressi

- XXVIII Congresso nazionale ACP "Oltre i confini" 2015, Napoli (1° parte)