

# I due vaccini anti-HPV cinque anni dopo non sembrano più tanto equivalenti

Simona Di Mario, Vittorio Basevi

SaPeRiDoc - Centro di Documentazione sulla Salute Perinatale e Riproduttiva, Servizio assistenza distrettuale, medicina generale, pianificazione e sviluppo dei servizi sanitari, DG Sanità e Politiche sociali, Regione Emilia-Romagna

A cinque anni dall'introduzione della vaccinazione anti-HPV possiamo affermare di avere più informazioni per indirizzare le decisioni, a livello individuale (counselling alla singola assistita) e nazionale (quale vaccino utilizzare, chi vaccinare, con che modalità)?

## Prevenzione del cervicocarcinoma

Una revisione sistematica di studi randomizzati controllati rileva una possibile differenza nell'efficacia dei due vaccini, bivalente e quadrivalente, rispetto alla prevenzione delle lesioni precancerose (CIN), scelte come proxy del tumore della cervice uterina.

Nella popolazione naïve – ragazze che all'arruolamento avevano una colposcopia negativa, non avevano anticorpi contro 14 tipi di HPV oncogeni ed erano PCR negative per HPV 16/18 – l'efficacia del bivalente nel prevenire le lesioni precancerose di grado più elevato (CIN2+ e CIN3+) associate a ogni tipo di HPV è maggiore rispetto all'efficacia del quadrivalente (tabella 1). La sostanziale eterogeneità rilevata fra gli studi indica che le popolazioni dei trial differiscono fra loro, o che i due vaccini hanno realmente una efficacia diversa [1].

La maggiore efficacia osservata per il bivalente nel prevenire le lesioni precancerose di grado più elevato (CIN3+) rispetto alle lesioni di tipo CIN2+ può essere interpretata come un'effettiva capacità del vaccino di prevenire le lesioni destinate a evolvere in cervicocarcinoma (in questo caso indicando una vera efficacia contro il tumore), oppure come effetto della scarsità degli eventi osservati, e quindi destinata a svanire in studi con più lungo follow-up.

Se altri studi confermeranno questa differenza, il bivalente dovrà essere preferito al quadrivalente nei Paesi con scarse risorse in cui sono compresenti elevata prevalenza dell'infezione e difficoltà a implementare programmi di screening, con conseguente elevata mortalità associata al cervicocarcinoma.

## Prevenzione dei condilomi genitali

A differenza del cervicocarcinoma, che si manifesta mediamente dopo vent'anni dall'infezione da HPV, i condilomi genitali hanno un periodo di incubazione breve di due-tre mesi: il picco di incidenza si osserva tra 15 e 24 anni per le ragazze e fra 20 e 29 anni per i ragazzi [2]. I dati di prevalenza nella popolazione generale sono rari, essendo la gran parte delle osservazioni riferita alla popolazione che affrisce ai centri per le malattie sessualmente trasmesse; dati australiani indicano una incidenza del 2,2 per mille [3].

Il vaccino bivalente non ha alcuna efficacia preventiva rispetto ai condilomi genitali, diversamente dal quadrivalente. In Australia – dove la campagna di vaccinazione è iniziata nel 2007 e i tassi di copertura con tre dosi sono circa il 70% – è stata osservata una riduzione netta dei casi di condilomi genitali: confrontando i dati del periodo pre-vaccinale (dal 2004 a metà 2007) con quelli del periodo post-vaccinale (da metà 2007 al 2011) raccolti in otto ambulatori per le malattie sessualmente trasmesse, la riduzione di condilomi è risultata pari al 92,6% nella proporzione di ragazze di età < 21 anni (da 11,5% a 0,85%), al 72,6% nelle donne di età 21-30 anni (da 11,3% a 3,1%), nulla nelle donne di età > 30 anni (non coinvolte nel programma vaccinale). Una riduzione analoga si è osservata anche negli uomini giovani (effetto gregge) [4].

Nei Paesi europei – dove, grazie agli screening, basse prevalenza e mortalità caratterizzano il cervicocarcinoma – si moltiplicano gli studi (finanziati prevalentemente dall'industria) di efficacia del quadrivalente contro i condilomi genitali [5-7].

Se, per queste caratteristiche, il quadrivalente diverrà il prodotto più frequentemente adottato nei Paesi occidentali – anche al fine di ridurre i condilomi nei gruppi maggiormente a rischio (uomini che hanno rapporti sessuali esclusivamente con uomini e popolazione HIV sieropositiva) – sarà necessario non solo mantenere elevata l'adesione allo screening, ma potrà anche essere messo in dubbio l'allungamento dell'intervallo fra due test successivi, data la ridotta effica-

cia di questo vaccino verso il cervicocarcinoma.

## Aumentano le evidenze di rischio di disuguaglianza

A dicembre 2012 il tasso di copertura delle adolescenti italiane nate nel 1997 è risultato pari al 68,5%. Il range è compreso fra il 53% in Sicilia e l'84,1% in Sardegna, se si esclude la provincia di Bolzano, il cui tasso (25,2%) si discosta fortemente dalla media [8].

Poco o nulla sappiamo del 30% di ragazze che non si vaccinano: il progetto VALORE dell'ISS, il cui obiettivo era indagare sui motivi di non adesione alla vaccinazione, non ha raccolto un campione sufficiente (2110 questionari restituiti su 13.830 inviati). Negli USA uno studio ha rilevato che la paura degli effetti avversi è fra le motivazioni più frequentemente riferite dai genitori per non vaccinare le adolescenti contro HPV (16,4% delle risposte), mentre è praticamente inesistente fra chi non vaccina contro DTP o MMR (< 1%) [9].

È stata osservata un'associazione fra livello socioeconomico, comportamenti a rischio e adesione alla vaccinazione. In una indagine condotta negli USA nel 2010, in cui il 32% delle ragazze fra 13 e 17 anni aveva ricevuto tre dosi di vaccino anti-HPV, il tasso di copertura è risultato, in misura statisticamente significativa, inferiore nelle ragazze prive di assicurazione medica (14,1%), che vivono negli Stati del Sud, mediamente più poveri, come Alabama (20%) e Mississippi (13,8%), e negli Stati con più elevata incidenza di cervicocarcinoma e più bassa adesione allo screening [10]. Quindi i vaccini anti-HPV vengono usati di meno dalle ragazze che, a causa delle loro condizioni socioeconomiche, sono maggiormente esposte al rischio di cervicocarcinoma.

Una ricerca canadese analizza l'associazione fra comportamenti sessuali a rischio ed efficacia della vaccinazione anti-HPV-[11]. Lo studio stratifica la popolazione in 4 gruppi (da L0 a L3) caratterizzati da attività sessuale a rischio crescente (definito sulla base di alcuni parametri quali il numero di partner e il precoce esordio sessuale). La popolazione sessualmente attiva in Canada è rappresentata per il 79% da soggetti con

Per corrispondenza:

Simona Di Mario

e-mail: [sdimario@regione.emilia-romagna.it](mailto:sdimario@regione.emilia-romagna.it)

**TABELLA 1: EFFICACIA DEI VACCINI ANTI-HPV CONTRO LE LESIONI PRECANCEROSE ASSOCIATE A QUALUNQUE TIPO DI HPV, EFFETTO TOTALE (METANALISI) E PER TIPO DI VACCINO, NELLA POPOLAZIONE NAÏVE**

|       | Metanalisi    |                        |                        | Eterogeneità fra gli studi |         | Bivalente   |                        |                        | Quadrivalente |                        |                        |
|-------|---------------|------------------------|------------------------|----------------------------|---------|-------------|------------------------|------------------------|---------------|------------------------|------------------------|
|       | VE (IC 95%)   | n eventi / n vaccinati | n eventi / n controlli | I <sup>2</sup>             | p       | VE (IC 95%) | n eventi / n vaccinati | n eventi / n controlli | VE (IC 95%)   | n eventi / n vaccinati | n eventi / n controlli |
| CIN2+ | 58% (35,72)   | 143/10587              | 325/10629              | 66,4%                      | 0,05    | 65% (54,74) | 66/5971                | 189/5949               | 43% (23,57)   | 77/4616                | 136/4680               |
| CIN3+ | 79% (< 0, 97) | 39/10082               | 108/10132              | 91%                        | < 0,001 | 93% (79,99) | 3/5466                 | 44/5452                | 43% (13,63)   | 36/4616                | 64/4680                |

livello di rischio basso (L0-L1) che contribuiscono al 57% delle infezioni associate a HPV16/18; il restante 43% delle infezioni si osserva nel 21% di soggetti con abitudini sessuali a rischio più elevato (L2-L3). Secondo i modelli sviluppati sulla base di questi dati dai ricercatori, a parità di copertura media della popolazione femminile vaccinata contro HPV (fissata a 85%), l'impatto della vaccinazione in termini di riduzione della prevalenza delle infezioni HPV16/18 correlate sarà maggiore se la vaccinazione raggiungerà i gruppi maggiormente a rischio (riduzione delle infezioni pari a 95% a settant'anni dall'inizio della campagna vaccinale), intermedia se raggiungerà senza alcuna differenza la stessa quota di ragazze appartenenti ai quattro differenti gruppi di rischio (riduzione pari a 85%), inferiore se si concentrerà sulla popolazione a minore rischio (riduzione pari a 60%) [11]. Verosimilmente, anche in Italia, l'impatto della vaccinazione in termini di riduzione della prevalenza di infezione da HPV16/18 dipenderà largamente dalle caratteristiche delle ragazze (circa 30%) che non si vaccinano: se queste appartengono a gruppi che assumeranno comportamenti sessuali a maggiore rischio l'impatto sarà evidentemente minore rispetto all'atteso. In conclusione, a cinque anni dall'inizio della campagna vaccinale, le conoscenze

disponibili indicano una differente efficacia dei due vaccini, la cui entità andrà confermata in studi successivi. Anche per questo nei Paesi ricchi assistiamo a una crescente attenzione alla prevenzione dei condilomi. Il tempo chiarirà se queste scelte avranno un impatto su morbosità e mortalità correlate al cervicocarcinoma, se verranno effettivamente raggiunti i gruppi maggiormente a rischio e se, in conclusione, la vaccinazione presenta dei vantaggi nei confronti della precedente strategia, basata sullo screening organizzato con pap test, che appare attualmente ancora irrinunciabile e non modificabile. ♦

#### Bibliografia

- [1] Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, et al. More evidence more uncertainty: the case of HPV vaccines. A systematic review with meta-analysis. Inviato per pubblicazione.  
 [2] Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006;24(suppl 2):35-41.  
 [3] Ali H, Guy RJ, Wand H, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis* 2013;13:140. doi: 10.1186/1471-2334-13-140.

[4] Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032. doi: 10.1136/bmj.f2032.

[5] Leval A, Herweijer E, Ploner A, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(7):469-74. doi: 10.1093/jnci/djt032.

[6] Marty R, Rozè S, Bresse X, et al. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer* 2013;13:10. doi: 10.1186/1471-2407-13-10.

[7] Bresse X, Adam M, LARGERON N, et al. A comparative analysis of the epidemiological impact and disease cost-savings of HPV vaccines in France. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(4).

[8] Giambi C. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2012. Rapporto Semestrale. Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS-ISS, Roma. [http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento\\_HPVP\\_31122012.pdf](http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPVP_31122012.pdf).

[9] Darden PM, Thompson DM, Roberts JR, et al. Reasons for not vaccinating adolescents: national immunization survey of teens, 2008-2010. *Pediatrics* 2013;131(4):645-51. doi: 10.1542/peds.2012-2384.

<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2013/03/12/peds.2012-2384>.

[10] Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(3):175-201. doi: 10.1093/jnci/djs491.

[11] Malagón T, Joumier V, Boily MC, et al. The impact of differential uptake of HPV vaccine by sexual risks on health inequalities: a model-based analysis. *Vaccine* 2013;31(3):1740-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.01.026.