

**Il vaccino per l'HPV (virus del papilloma umano)
e la prevenzione del cancro del collo dell'utero
Note e raccomandazioni della SIGO
(Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia)**

Il problema

L'HPV è una malattia a trasmissione sessuale molto diffusa nel mondo, ed è la causa del carcinoma squamoso del collo dell'utero.

Il 70 % dei tumori squamosi cervicali è dovuto ad HPV 16 e 18. Per contro l'80 % delle infezioni da HPV in generale regredisce spontaneamente. È all'interno di queste due opposte affermazioni che si colloca il problema clinico dell'HPV e della sua prevenzione

Una possibile soluzione: il vaccino

Da poco tempo è disponibile un vaccino quadrivalente contro alcuni tipi di HPV potenzialmente oncogeni, denominato Gardasil[®]. Si tratta di una miscela di particelle virus-like derivate dalle proteine del capsido L1 dei tipi di HPV 6, 11, 16, 18. Esso è stato approvato dall'EMA e dall'AIFA.

Il vaccino è indicato per la prevenzione delle lesioni causate da HPV 6 e 11, responsabili del 90% circa dei condilomi genitali, e dei tipi 16 e 18, cui vengono attribuiti circa il 70% dei carcinomi della cervice, ma non ha alcun effetto terapeutico contro questi virus e le loro conseguenze una volta che essi siano già presenti nell'organismo umano.

Il vaccino può essere somministrato a tutte le donne, che presumibilmente non abbiano avuto un contatto con i 4 tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Per questa ragione è preferibile una sua somministrazione in età adolescenziale, tra i 9 ed i 13 anni, quando c'è la migliore finestra vaccinale con la migliore risposta anticorpale, comunque prima che inizi l'attività sessuale, in modo da prevenire il contagio con questi tipi di HPV così come le loro possibili conseguenze. Perciò in molte nazioni si è ipotizzato di somministrarlo all'età di 11-12 anni. La vaccinazione può essere raccomandata anche nelle donne di 13-18 anni, che siano sfuggite alla vaccinazione in precedenza, o per completare un ciclo di vaccinazione. La somministrazione in età adulta e comunque dopo i 26 anni di età non è raccomandata. Tuttavia, se non vi sono ancora stati rapporti sessuali, è possibile somministrarlo; anche nel caso in cui il contagio con uno o più dei quattro sierotipi di virus non sia già avvenuto, la vaccinazione può rappresentare un vantaggio, riducendo il rischio di manifestazioni cliniche correlate.

È attualmente in corso di registrazione presso l'EMA un vaccino bivalente per l'HPV 16 e 18 (Cervarix[®]).

Come si usa il vaccino

Il vaccino è presentato in confezione sterile, in fiale preriempite da 0.5 ml, da somministrare intramuscolo. Il ciclo vaccinale consiste in tre iniezioni intramuscolo, di cui la seconda verrà fatta dopo 2 mesi (minimo 4 settimane) dalla prima, e la terza dopo 6 mesi (minimo 12 settimane). Se la serie delle vaccinazioni viene interrotta non è necessario ripartire dall'inizio della somministrazione.

Cosa si farà in Italia

Con Determinazione 28 febbraio 2007 (G.U. n. 52 del 3 marzo 2007) l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha deliberato il regime di rimborsabilità ed il prezzo di vendita del vaccino anti-HPV Gardasil®. Il vaccino è stato classificato in classe H-RR, e ne è stata prevista la distribuzione attraverso il SSN e la gratuità per le bambine nel corso del dodicesimo anno di vita. Il Ministero della Salute ha infatti deciso che da gennaio 2008 vengano vaccinate gratuitamente nelle strutture pubbliche le giovani nate nel 1997.

È stata scelta l'età di 11 anni compiuti, in quanto questa età è compresa nella finestra di massima risposta immunogenica al vaccino (9-13 anni), ma anche per la concomitanza con altre vaccinazioni, il che può aumentare l'adesione alla proposta vaccinale. Inoltre è altamente probabile che non sia iniziata l'attività sessuale con il rischio di acquisizione del virus, e che non vi sia rischio di gravidanza in atto.

Il costo del vaccino è di 188,15 Euro per ogni dose. Allo scopo di favorire la vaccinazione volontaria delle donne fuori target rispetto alla chiamata, l'AIFA ha stabilito un prezzo politico di 114,00 Euro a dose con distribuzione attraverso le strutture del SSN deputate alla vaccinazione.

Considerazioni generali

Va tenuto presente comunque che:

1. il vaccino non è attivo contro le infezioni da HPV, le lesioni cervicali od i condilomi già presenti;
2. almeno altri 13 genotipi di HPV, oltre ai due contenuti nel vaccino, possono indurre danni cellulari fino alla trasformazione tumorale;
3. la somministrazione del vaccino potrebbe determinare pressione selettiva su altri tipi di HPV;
4. i tipi virali prevalenti potrebbero subire mutazioni nel tempo;
5. la capacità infettante dei singoli tipi virali può mutare spontaneamente nel tempo;
6. non sappiamo ancora per quanto tempo duri l'immunità contro i quattro tipi di HPV contenuti nel vaccino; per ora ci sono esperienze di controllo della attività vaccinale fino a 5 anni; da qui l'eventualità di somministrazioni di richiamo;
7. se per massimizzare l'adesione alla vaccinazione può avere senso proporre una co-somministrazione con altri vaccini raccomandati in età adolescenziale, va

- tenuto presente che la co-somministrazione può creare problemi (gli unici studi riguardano il vaccino per l'epatite B, che risulta meno efficace se co-somministrato);
8. la vaccinazione non è raccomandata nelle donne oltre i 26 anni di età, secondo le indicazioni della farmacopea ufficiale; con adeguata informazione non si può negare una sua possibile utilità in donne adulte HPV-negative;
 9. come altri tipi di vaccino, anche questa vaccinazione non è raccomandata nelle donne gravide;
 10. le giovani e le donne immunosopresse/immunodepresse possono ricevere il vaccino, ma possono avere una risposta immunitaria minore e dunque minore efficacia protettiva;
 11. l'HPV test prima del vaccino non pare di nessuna utilità.

Considerazioni per la donna

Occorre dunque che il ginecologo ricordi alla donna alcuni punti:

1. il vaccino ha solo capacità preventiva verso i quattro genotipi di HPV presenti nel vaccino e sulle loro possibili espressioni cliniche;
2. il vaccino non ha alcuna capacità terapeutica contro i tumori del collo dell'utero, né contro i condilomi genitali;
3. l'attenzione sui tumori del collo dell'utero, sui suoi precursori e sulle sue diverse forme, non può mai essere sospesa;
4. è corretto che, vaccinata o non vaccinata, la donna esegua sistematicamente il PAP-test, seguendo regolarmente i progetti di screening, laddove attivati.

Considerazioni per le Istituzioni

Occorre anche che le Istituzioni nazionali, regionali e locali ricordino che:

1. non va mai rallentata la attività di prevenzione e di screening di popolazione, nemmeno nelle donne che abbiamo avuto la vaccinazione;
2. non vanno depotenziati i Centri dove si fa prevenzione, inclusi i consultori ed i centri di secondo livello per la colposcopia;
3. anzi questi Centri vanno potenziati, anche come possibile sede di una maggiore informazione sulle possibilità vaccinali, sui protocolli di vaccinazione, sui relativi controlli, sui risultati a distanza;
4. l'educazione sessuale degli adolescenti, maschi e femmine, è un elemento importante; va posta particolare attenzione alla responsabilità ed alla prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse; in questo ambito va richiamato anche il ruolo dei genitori;
5. prima della vaccinazione è opportuno un counselling adeguato.

Punti ancora aperti

Sono ancora necessarie ricerche e sorveglianza in diverse popolazioni per definire alcuni punti:

1. durata effettiva della protezione immunitaria;
2. validità e durata della risposta immunitaria in donne immunosopresse, od immunodepresse, che sono tra l'altro quelle piu' a rischio;
3. prevalenza nella popolazione dei tipi di HPV carcinogeni e non, e cambiamenti dei tipi di lesione a loro correlati;
4. cambiamenti nei risultati del PAP-test;
5. cambiamenti nelle pratiche di screening;
6. sorveglianza sulla tossicità riproduttiva;
7. variazioni nella copertura ed accettabilità del vaccino;
8. impatto sui comportamenti sessuali.

Conclusioni

Il vaccino per l'HPV risulterà certamente di grande impatto medico e sociale, ma restano ancora aperti alcuni problemi, la cui soluzione potrà venire solo dal procedere della esperienza e dalla valutazione degli studi in corso.

Roma, 25 luglio 2007