

## Il vaccino anti HPV – Caratteristiche, somministrazione, sicurezza, efficacia

A. Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano

### **Quali sono le caratteristiche generali del vaccino anti HPV?**

Il vaccino anti HPV è quadrivalente: contiene gli antigeni, ossia la parte del virus che scatena la risposta immunitaria, dei ceppi 6, 11, 16 e 18. La somministrazione è totalmente priva di rischi: le particelle che compongono il farmaco, chiamate VLP (Virus Like Particles), sono infatti costruite con le sole proteine di rivestimento del virus, detto "capside", che non contengono DNA virale.

Il vaccino si è dimostrato altamente efficace nella prevenzione:

1. della displasia di alto grado del collo dell'utero (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN 2/3) e del carcinoma del collo dell'utero;
2. delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (Vulvar Intraepithelial Neoplasia, VIN 2/3);
3. delle lesioni displastiche di alto grado vaginali (Vaginal Intraepithelial Neoplasia, VAIN 2/3)
4. delle lesioni genitali esterne (condilomi genitali).

### **Come si è arrivati a scoprirlo?**

Il vaccino anti HPV è un'acquisizione relativamente recente, poiché solo negli anni Novanta organismi internazionali come l'International Agency of Research on Cancer (IARC) e Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno accertato il ruolo cancerogeno del Papillomavirus. Harald zur Hausen, lo scopritore del legame causale tra HPV e sviluppo del cancro cervicale, è stato insignito del Nobel per la Medicina nel 2008.

### **Come si adopera il vaccino?**

La vaccinazione completa si compone di tre dosi, da somministrare la prima al giorno 0, la seconda due mesi dopo la prima e la terza sei mesi dopo la prima. Nel caso sia necessario optare per una diversa tempistica, gli intervalli minimi sono: un mese tra la prima e la seconda dose, e tre mesi fra la seconda e la terza. Tutte e tre le dosi possono comunque essere somministrate nell'intervallo di un anno.

La somministrazione avviene con una iniezione intramuscolare, nel braccio (regione deltoidea) o nella coscia (regione anterolaterale superiore).

Il vaccino non interferisce con la contraccezione ormonale che la donna stia eventualmente effettuando.

Bisogna sempre ricordare che il vaccino non protegge da altri ceppi HPV e da altre malattie trasmesse sessualmente, e che quindi le normali precauzioni a difesa di tali patologie (ad esempio, il profilattico) devono continuare ad essere utilizzate.

Il vaccino, inoltre, non è terapeutico, ossia non ha alcuna utilità in caso di infezioni preesistenti, così come non previene la progressione di lesioni preesistenti.

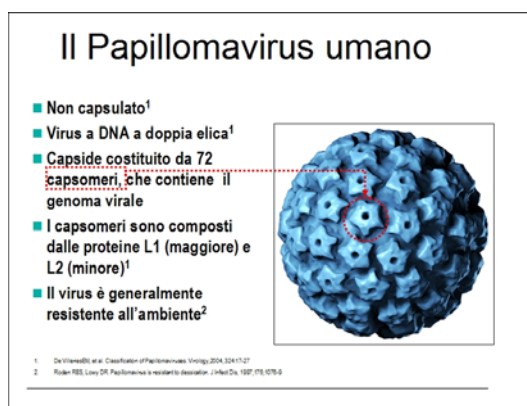
Il vaccino non deve essere somministrato durante la gravidanza. Nel caso in cui la donna scopra di essere in gravidanza durante il ciclo di vaccinazione, la somministrazione va interrotta e ripresa dopo il parto. Il vaccino può essere assunto durante l'allattamento.

## Il vaccino anti HPV è sicuro? Può provocare il rischio di contrarre malattie virali?

Come abbiamo sottolineato all'inizio della scheda, grazie alla sua innovativa struttura, il vaccino anti HPV non comporta alcun rischio di contrarre le patologie che previene: il principio attivo è infatti composto non dal virus, ma da particelle simili al virus (VLP) e identiche a una proteina (L1) della capsula virale (capside), che possiamo assimilare alla targa di un'automobile.

Queste proteine sono prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*), tecnologia ampiamente conosciuta in quanto già utilizzata per la produzione del vaccino antiepatite B, distribuito e somministrato a milioni di soggetti nel mondo. Di questa tecnologia è ben noto il profilo di sicurezza e tollerabilità. Tali particelle sono innocue, perché non contengono DNA virale (diversamente da altri vaccini che contengono invece virus attenuati): una volta introdotte nell'organismo, mimano l'azione del virus e stimolano così la produzione di anticorpi, "corpi speciali" specificamente addestrati a riconoscere rapidamente il "numero di targa" del virus, e bloccarlo non appena sia entrato nell'organismo. Come adiuvante, il vaccino quadrivalente contiene l'alluminio idrossifosfato solfato amorfo (AAHS), già utilizzato in numerosi altri vaccini in commercio anche in Italia, e con un profilo di efficacia e sicurezza comprovato dalla vasta esperienza di utilizzo (milioni di soggetti vaccinati).

Nell'immagine seguente è rappresentato il capsido del virus:



## Come è stata testata la sicurezza del vaccino quadrivalente?

La sicurezza dei vaccini è molto importante poiché sono prodotti da somministrare a persone sane in previsione di un rischio futuro. La sicurezza del vaccino quadrivalente è stata ampiamente valutata prima della commercializzazione con lunghi studi clinici, per circa 10 anni, ed è in continua osservazione grazie alla sorveglianza post commercializzazione a livello mondiale (ormai le dosi distribuite superano i 40 milioni).

Negli studi clinici, gli eventi avversi più frequentemente riscontrati sono state reazioni avverse al sito di iniezione e febbre.

Il bollettino dell'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblicato a gennaio 2009 riporta che l'analisi degli eventi avversi segnalati in fase di post commercializzazione sul vaccino quadrivalente ha dato tali esiti:

*Il profilo di sicurezza è simile a quello evidenziato nei trial clinici prima della commercializzazione. Non vi è evidenza di nuovi effetti collaterali non preventivamente evidenziati. In relazione all'uso di tale vaccino, gli studi clinici estesi nell'arco di tempo di un decennio, e che hanno incluso più di 25.000 donne da 33 Paesi, non hanno rilevato un incremento di rischio di eventi avversi seri rispetto al placebo.*

E' da ricordare infatti che l'osservazione di eventi avversi dopo vaccinazione non significa che questa abbia causato gli eventi o aumentato il rischio, ma solo che l'evento è occorso dopo la vaccinazione. L'osservazione di eventi avversi dopo

qualunque vaccinazione, comprese le condizioni patologiche, è inevitabile, dato che diverse malattie sono presenti o insorgono nella popolazione, al di là del fatto che sia vaccinata o no. Solo successivamente l'attenta analisi e lo studio di tali eventi può stabilire o meno un nesso di causalità.

L'immagine seguente riporta una sintesi degli studi di efficacia condotti sul vaccino:

<b>Vaccino quadrivalente: sintesi degli studi clinici di efficacia</b>		
<b>N. protocollo; fase dello studio</b>	005: Fase II 007: Fase II	013: Fase III (Future I) 015: Fase III (Future II)
<b>Disegno</b>	Studi multicentrici, randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo	
<b>Principali esiti valutati negli studi di fase III</b>	Lesioni esterne anogenitali (condilomi), lesioni intraepiteliali di grado 1-3, o adenocarcinoma in situ o cancro anogenitali, correlate a HPV 6,11,16,18	
<b>Gruppi in studio e trattamenti ricevuti</b>	Gruppo vaccino: tre dosi di vaccino quadrivalente Gruppo placebo: tre dosi di placebo-contenente il solo adiuvante	
<b>Soggetti</b>	20.583 donne età 16-26 anni Gruppo vaccino n= 10.291 Gruppo placebo n= 10.292	
<b>Durata media follow up studi di fase III</b>	3 anni dalla prima dose	
Fonte: Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica		

### Come funziona la vaccinazione anti HPV in Italia?

La strategia del nostro Sistema Sanitario Nazionale prevede l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione HPV alle dodicenni: le interessate ricevono una comunicazione di chiamata e si recano all'ASL per ricevere la vaccinazione. Alcune Regioni hanno esteso l'offerta gratuita anche ad altre fasce di età, oppure propongono la vaccinazione a un prezzo agevolato rispetto a quello in farmacia.

I dati di copertura a un anno dalla partenza della campagna di vaccinazione sono eterogenei: si passa da una copertura dell'81% in Veneto e del 77% in Basilicata, al 60% dell'Emilia Romagna, fino al 45% in altre regioni.

Chi non rientra nel programma gratuito o nell'offerta a prezzo agevolato, può acquistare il vaccino in farmacia presentando la ricetta medica. Il vaccino è infatti efficace e sicuro anche in età più avanzate: nel settembre 2009 l'EMA ne ha autorizzato l'uso fino ai 45 anni, in quanto ha ritenuto soddisfacenti i dati scientifici che dimostrano una risposta anticorpale adeguata e persistente, con livelli plasmatici appropriati, fino a quest'età.

### Come interagiscono la prevenzione primaria e quella secondaria?

Prevenzione primaria (vaccinazione) e secondaria (screening, tramite pap test) non si escludono, ma si integrano a vicenda. Gli obiettivi delle due misure di prevenzione sono infatti complementari:

- la prevenzione primaria ha l'obiettivo di prevenire diverse patologie HPV correlate: lesioni precancerose di vulva e vagina, lesioni iniziali al collo dell'utero, condilomi genitali. Non protegge da tutti i ceppi oncogeni di HPV, ma riduce del 90% le condilomatosi genitali e almeno del 70 % i carcinomi cervicali (fino all'85%, se si considera il vantaggio preventivo derivante dalla cross-protezione), oltre a ridurre la sofferenza psicologica e fisica che nasce nelle donne al momento di una diagnosi positiva;
- la prevenzione secondaria mira esclusivamente alla diagnosi precoce di lesioni precancerose, per impedire che evolvano fino al carcinoma invasivo del collo dell'utero. Il pap test non è in grado di diagnosticare le altre patologie HPV correlate, come le lesioni precancerose vulvari.

Quindi il cancro del collo dell'utero si previene al meglio attraverso la combinazione di prevenzione primaria e secondaria, ossia con la complementarietà di vaccinazione e screening. Non va infatti dimenticato che, nonostante lo screening, in Europa sono ancora 33.400 le diagnosi di tumore alla cervice uterina, con 15 mila casi di morte ogni anno.

La diagnosi precoce, a volte, può essere parziale o incompleta. È molto efficace nelle donne che vengono controllate regolarmente, mentre il rischio di sviluppare un carcinoma cervicale aumenta in caso di mancanza di screening, controlli a scadenza irregolare, non aderenza ai piani di cura. Alcune limitazioni sono poi da correlare alla sensibilità dell'esame citologico, che porta a un numero relativamente elevato di falsi negativi, e alla minore efficacia nella diagnosi di adenocarcinoma; inoltre, carcinomi più aggressivi possono svilupparsi tra le visite di screening.

Ecco perché solo l'associazione di vaccinazione e screening è in grado di salvare molte vite di donne dal cancro del collo dell'utero.

### **Approfondimenti specialistici**

- 1) IARC (International Agency for Research on Cancer). Carcinogens in Humans: HPV Monograph 90, Lyon, France 2007
- 2) Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account. *Virology* 2009; 384: 260-265
- 3) Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ and Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology*, 1991; 185: 251-257
- 4) Frazer I. God's Gift to Women: The Human Papillomavirus Vaccine. *Immunity* 2006; 25: 1789-84
- 5) Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Reports March 23, 2007, Vol. 56, RR-2: Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)
- 6) Global Advisory Committee on Vaccine Safety (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 17-18 December 2008. Safety of human papillomavirus vaccines. *Weekly epidemiological record*, 30 JANUARY 2009, 84th YEAR 2009; 84: 37-40
- 7) WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. HPV and cervical cancer in the 2007 report. *Vaccine*. 2007 Nov 1;25 Suppl 3: C1-230