Vaccini anti Papillomavirus (HPV): quello che le donne vogliono sapere - Parte 3

Dott. Paolo Cattani
Ginecologo, Verona â€" Membro del Consiglio Direttivo della SocietÃ Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale
Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano â€" Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

Quanto dura la protezione offerta dal vaccino?

Le prime donne che sono state vaccinate con i vaccini bivalente o quadrivalente circa 15 anni fa risultano tuttora protette dal virus, e probabilmente lo saranno ancora a lungo, perché i loro anticorpi si mantengono tutt'oggi a livelli elevati. Dato che la risposta anticorpale indotta dal vaccino nonavalente, che è stato introdotto in tempi più recenti, è sovrapponibile a quella degli altri due vaccini, è lecito pensare che anche la sua efficacia nel tempo sia sovrapponibile.
Pertanto la dose di richiamo da fare alcuni anni dopo la vaccinazione, che si ipotizzava indispensabile, risulta per ora non necessaria.

I vaccini anti HPV sono sicuri?

Dieci anni sono ormai trascorsi dall'inizio dei programmi organizzati di vaccinazione contro il Papillomavirus e fino ad oggi sono state somministrate oltre 270 milioni di dosi di vaccino in 130 Paesi del mondo: i dati fin qui raccolti confermano l'ottimo profilo di sicurezza di questi vaccini.
Le società scientifiche internazionali e gli organismi di sanità pubblica preposti ai controlli si sono ripetutamente pronunciati in modo ufficiale e ben documentato a favore della vaccinazione, non essendo mai stato trovato un rapporto di causa-effetto tra il vaccino e gli eventi avversi segnalati, quali autismo, malattie autoimmuni, sclerosi multipla, diabete.
In Giappone nel 2013 sono stati erroneamente addebitati al vaccino anti HPV alcuni casi di encefalomielite acuta con importanti reazioni neurologiche ma, alcuni mesi dopo, il Comitato per le Reazioni Avverse Vaccinali di quel Paese ha escluso qualsiasi nesso di causalità fra la vaccinazione e gli eventi in oggetto.
Nel luglio 2015 l'Agenzia Europea dei Farmaci (European Medicines Agency, EMA) ha iniziato, su richiesta della Danimarca, una revisione sulla sicurezza dei vaccini anti HPV per due rare condizioni: la sindrome da dolore regionale complesso e la sindrome da tachicardia posturale ortostatica. A novembre 2015 il comitato di valutazione del rischio (PRAC) di quell'Agenzia, dopo aver completato la valutazione, ha escluso ogni correlazione tra i due eventi.
In Italia a tutela del cittadino esiste un sistema di segnalazione degli eventi avversi ai vaccini che fa capo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e a una rete di Centri regionali e locali. Ogni segnalazione relativa a casi gravi viene inoltrata a Londra al database europeo di EudraVigilance; inoltre tutti i casi (gravi e non gravi) sono trasmessi mensilmente al database

dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) presso il centro di monitoraggio di Uppsala. Questo complesso sistema di farmacovigilanza consente di monitorare continuamente e di investigare gli eventi avversi segnalati. Dopo anni di monitoraggio l'AIFA in una recente nota precisa che «il vaccino anti HPV ha un'elevata efficacia (compresa fra il 98 e il 100%) e che [...] l'uso del vaccino non ha evidenziato al momento l'insorgenza di eventi avversi gravi».
Come riportato dal Ministero della Salute nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-19, gli eventi avversi registrati sono di solito di tipo locale: dolore e gonfiore nel sito di iniezione, rossore. Possono essere presenti anche effetti sistemici, generalmente di intensità lieve o moderata, quali febbre, cefalea, artralgia, mialgia, stanchezza e disordini gastrointestinali, da attribuire a reazioni immuno-allergiche agli eccipienti del vaccino, reazioni che possono essere locali, in sede di iniezione, o sistemiche.

Quali sono le controindicazioni all'uso del vaccino?
Le controindicazioni all'uso del vaccino contro il Papillomavirus sono molto rare:
- ipersensibilità a uno dei principi attivi o a uno degli altri componenti del vaccino;
- avere avuto una reazione allergica dopo una precedente somministrazione.
La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. Tuttavia la presenza di un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio superiore o febbre bassa, non è una controindicazione all'immunizzazione.

Quali sono le precauzioni da avere?
Il vaccino va fatto con attenzione ai soggetti affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione, poiché in questi casi può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.
E' buona norma mantenere i soggetti vaccinati sotto osservazione per circa 15 minuti dopo la vaccinazione: per una reazione psicogena all'iniezione o all'ago si può infatti verificare un transitorio abbassamento della pressione arteriosa, raramente fino allo svenimento (lipotimia), talvolta accompagnato da lievi e transitori disturbi (parestesie, annebbiamento della vista). L'abbassamento pressorio può talvolta essere associato a caduta, come può succedere nei soggetti emotivi anche dopo un semplice prelievo di sangue. Ecco perché la misurazione della pressione arteriosa ed eventualmente 15 minuti di osservazione, dopo la vaccinazione, fanno parte della buona pratica clinica, che ottimizza sicurezza, efficacia e soddisfazione del/la paziente.

A chi è giusto offrire il vaccino anti HPV?
Come per tutti i vaccini, la fascia di età che ha maggiori benefici dalla vaccinazione contro il Papillomavirus è quella dei ragazzi/e preadolescenti (maschi e femmine 12enni), sia per l'entità della risposta immunitaria sia per il fatto di non avere ancora contratto l'infezione da HPV.
Tuttavia anche nelle fasce di età superiore l'efficacia vaccinale si è dimostrata molto elevata: la risposta immunitaria è documentatamente altrettanto buona. Inoltre, poiché circa il 70% delle donne delle donne oltre i 25 anni risulta essere HPV negativa, è giusto considerare la

vaccinazione anche in donne di altre fasce di età.
Andrebbe consigliata anche alle donne prima della gravidanza, date le crescenti evidenze di passaggio transplacentare del Papillomavirus.
I titoli anticorpali si sono dimostrati adeguati, col vaccino quadrivalente, fino ai 45 anni di età. Non esistono tuttavia ragioni biologico-immunitarie perché la vaccinazione non possa essere efficace anche ben oltre tale età.
Le osservazioni più recenti, ormai suffragate da dati inequivocabili, dimostrano infine l'utilità della vaccinazione anche in soggetti con infezione o con patologie dovute all'HPV: in questi soggetti si è visto infatti che i tempi di guarigione e la frequenza delle recidive sono statisticamente minori che in quelli non vaccinati, con una riduzione di recidive che può arrivare al 40% in caso di lesioni intracervicali di tipo CIN 1 e CIN 2.
Attualmente il vaccino nonavalente è indicato per l'immunizzazione attiva di individui (maschi e femmine) a partire dai 9 anni (senza limite superiore di età) contro le lesioni precancerose e i tumori che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano e contro i condilomi genitali causati dai ceppi 6 e 11.

Come si somministra il vaccino?
Il vaccino viene somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale della coscia: non deve essere iniettato per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.
La vaccinazione nei ragazzi di età compresa tra i 9 e i 14 anni (inclusi) può essere eseguita in due sole somministrazioni. In tutti gli altri individui la vaccinazione comporta tre dosi: la tempistica varia leggermente a seconda del tipo di vaccino, ma in ogni caso il ciclo va completato entro un anno dalla prima somministrazione.

Le domande più frequenti che le donne fanno ai medici

Ci sono interferenze tra pillola anticoncezionale e vaccini anti HPV?
No. Non sono state rilevate interferenze tra l'uso della pillola anticoncezionale e il vaccino contro il Papillomavirus.

I vaccini anti HPV possono essere somministrati su donne in gravidanza?
No. La vaccinazione anti HPV va consigliata prima della gravidanza (da preferire!) oppure deve essere rimandata a dopo il parto. Nonostante i numerosi dati sui vaccini anti HPV in donne in gravidanza (per esempio, perché non sapevano ancora di essere gravide) non abbiano evidenziato un aumento di rischi né per la madre né per il feto, si ritiene che questi dati non siano ancora sufficienti per raccomandare la somministrazione durante la gestazione.

I vaccini anti HPV possono essere effettuati durante l'allattamento?
Sì. I vaccini contro il Papillomavirus possono essere impiegati durante l'allattamento al seno perché non si sono registrate reazioni avverse nei bambini allattati durante la vaccinazione e

perché si è evidenziato che la risposta immunitaria al vaccino nelle donne che allattano ed in quelle che non allattano è sovrapponibile.

E' possibile iniziare con un vaccino (per esempio, il quadrivalente) e poi usare il nonavalente per la seconda o la terza dose?
No, perché non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia che supportino l'interscambiabilità dei vari vaccini anti HPV. Pertanto i soggetti con vaccinazione in corso o già vaccinati con vaccino bivalente o quadrivalente, qualora volessero ampliare la propria immunizzazione, dovrebbero reiniziare il programma vaccinale e ricevere tutte e tre le dosi del vaccino nonavalente.

E' possibile somministrare i vaccini anti HPV contemporaneamente ad altri vaccini?
Sì. I vaccini anti HPV possono essere somministrati contemporaneamente ad altri vaccini (quali difterite, tetano, pertosse, poliomielite) senza interferenze significative nella risposta anticorpale. Ovviamente i vaccini non devono essere mescolati nella stessa siringa e vanno somministrati in parti diverse del corpo.

Ci sono controindicazioni all'uso dei vaccini anti HPV in soggetti immunodepressi?
No, non c'è alcuna controindicazione all'uso del vaccino anti HPV nei soggetti con risposta immunitaria ridotta (per terapia immunosoppressiva, difetto genetico, infezione da HIV o altre cause). Anzi, questi soggetti trarranno particolare vantaggio dalla protezione verso un'infezione per loro particolarmente aggressiva e pericolosa.

Dopo la vaccinazione è ancora necessario partecipare allo screening del collo dell'utero o attuare protezioni verso le malattie sessualmente trasmesse?
Sì. Le malattie sessualmente trasmesse (MST) sono molte e diverse (circa 30). I vaccini anti HPV proteggono solo contro i Papillomavirus, certo temibili, ma non gli unici responsabili delle MST.
Inoltre, e nello specifico, nessun vaccino (come nessun farmaco) è efficace al 100% e comunque i vaccini proteggono solo dai ceppi virali verso cui sono rivolti e i pochi verso cui inducono risposte crociate: pertanto deve essere chiaro che la vaccinazione anti HPV non sostituisce il tradizionale screening del tumore del collo dell'utero (che rimane di fondamentale importanza e deve essere sempre effettuato), così come non offre protezione da altre malattie sessualmente trasmesse dovute ad agenti che nulla hanno a che fare con il Papillomavirus: per esempio, la clamidia e la gonorrea, in aumento epidemico, l'herpes genitale, la sifilide, in grande ritorno (+400% in Italia negli ultimi anni) quando a torto pensavamo di averla debellata, o l'ancora temibile HIV (Human Immunodeficiency Virus) che causa l'AIDS. Quindi uso del profilattico sempre, in ogni rapporto e in tutte le forme di rapporto!

Approfondimenti specialistici
Agenzia Italiana del Farmaco
Efficacia dei vaccini anti-HPV

BiF. 2007;14:5

Audisio RA, Icardi G, Isidori AM, Liverani CA, Lombardi A, Mariani L, Mennini FS, Mitchell DA, Peracino A, Pecorelli S0, Rezza G, Signorelli C, Rosati GV, Zuccotti GV.
Public health value of universal HPV vaccination
Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 97:157-67

Bosch FX.
Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era
Gynecologic oncology 2006; 103: 21-24

De Vincenzo R, Conte C, Ricci C, Scambia G, Capelli G.
Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination
Int J Womens Health. 2014;6:999-1010

Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, Sauvageau C, Scheifele DW, Kollmann TR, Halperin SA, Langley JM, Bettinger JA, Singer J, Money D, Miller D, Naus M, Marra F, Young E.
Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial
JAMA. 2013;309(17):1793-802.

Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, Beddows S, Brisson J, Brotherton JM, Cummings T, Donovan B, Fairley CK, Flagg EW, Johnson AM, Kahn JA, Kavanagh K, Kjaer SK, Kliewer EV, Lemieux-Mellouki P, Markowitz L, Mboup A, Mesher D, Niccolai L, Oliphant J, Pollock KG, Soldan K, Sonnenberg P, Tabrizi SN, Tanton C, Brisson M.
Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis
Lancet Infect Dis 2015; 15 : 565-80

European Medicines Agency
Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS
Press Release. Nov. 5, 2015

European Medicines Agency
Assessment report. Human papillomavirus (HPV) vaccines
Nov 11, 2015.

Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases
Vaccine 2012 ; 30S : F12-23

Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block LS, Brown DR, DiNubile MJ, Lindsay BL, Kuter BJ, Perez G,

Dominiak-Felden G.
Impact and effectiveness of the quadrivalent human Papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience Clinical Infectious Diseases. 2016; 63: 519–52

Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, Bartholomew D, Cestero RM, Fedrizzi EN, Hirschberg AL, Mayrand MH, Ruiz-Sternberg AM, Stapleton JT, Wiley DJ, Ferenczy A, Kurman R, Ronnett BM, Stoler MH, Cuzick J, Garland SM, Kjaer SK, Bautista OM, Haupt R, Moeller E, Ritter M, Roberts CC, Shields C, Luxembourg A.
Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial
Lancet. 2017; 5

Kang WD, Choi HS, Kim SM.
Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?
Gynecol Oncol. 2013;130(2):264-8

Lipkind HS, Dabaja AA.
Inadvertent HPV Vaccination During Pregnancy Seems Safe
Reuters Health Information © 2017 Medscape - Aug 08, 2017

Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, Perino A.
Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine
Int J Gynaecol Obstet. 2017;136(3):258-265

Ministero della Salute
Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019
Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana: Serie generale - n. 41. 18-2-2017

Moreira ED J, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, Kosalaraksa P, Schilling A, Van Damme P, Bornstein J, Bosch FX, Pils S, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Qi H, Hyatt D, Martin J, Moeller E, Ritter M, Baudin M, Luxembourg A.
Safety profile of the 9-valent HPV vaccine
Pediatrics. 2016;138

Pahud BA, Ault KA.
The expanded impact of Human Papillomavirus vaccine
Infect Dis Clin North Am. 2015;29(4):715-24.

Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP.
Transplacental transmission of Human Papillomavirus
Virol J. 2008 Sep 25;5:106

Santuccio C, Trotta F, Felicetti F, Bonetto C, Da Cas R, Menniti-Ippolito F, Spila-Alegiani S.
Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia Anno 2013
Agenzia Italiana del Farmaco, 2015

Shields C, Luxembourg A.
Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial
Lancet. 2017; 5

Trottier H, Mayrand MH, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, Carceller AM, Fraser WD, Brassard P, Lacroix J, Francoeur D, Bédard MJ, Girard I, Audibert F.
Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: design, methods and preliminary results of the HERITAGE study
Papillomavirus Res. 2016 Dec;2:145-152

Vichnin M, Bonanni P, Klein NP.
An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015
Pediatr Infect Dis J 2015; 34 : 983-99

World Health Organization
Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations
Vaccine 2017 Oct 13; 35(43): 5753-5755