

La vaccinazione anti-papillomavirus: mai più senza!

L'evoluzione delle conoscenze

ROCCO RUSSO¹, FEDERICO MARCHETTI²

¹Unità Operativa Materno Infantile, ASL di Benevento

²UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, Dipartimento di Scienza Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

Il papillomavirus umano (HPV) è l'infezione sessualmente trasmissibile più comune al mondo. La maggior parte dei casi di cancro cervicale, anale e orofaringeo sono dovuti all'infezione da HPV, con il cancro cervicale che è una delle principali cause di morte per neoplasie. Il vaccino, se somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale, previene il cancro con un'efficacia in oltre il 90% dei casi. I livelli di copertura vaccinale sono bassi in tutto il mondo e anche nel nostro Paese. Adeguate campagne d'informazione e sensibilizzazione della comunità da parte delle autorità competenti e degli operatori (in primis i pediatri) sono indispensabili. L'articolo fornisce, in modo chiaro e aggiornato, tutte le ragioni per dire: mai più senza...!

I papillomavirus (HPV) sono virus a DNA che si caratterizzano per la capacità di infettare esclusivamente gli esseri umani; ne esistono più di 200 sierotipi, anche se, al momento, solo per meno di 40 risulta essere attribuibile uno specifico tropismo tissutale "cutaneo", "mucosale" e una specifica patologia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Tra le diverse manifestazioni cliniche dell'HPV, nella popolazione femminile il cancro della cervice uterina è il tumore più comunemente attribuibile a tale virus, mentre quello orofaringeo nella popolazione maschile. Le lesioni intraepiteliali squamose anogenitali di basso grado (LSIL) possono derivare da infezioni con tipi di HPV a basso o alto rischio, mentre le lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL) derivano principalmente da infezioni persistenti con tipi di HPV ad alto rischio. A livello della cervice uterina, le HSIL includono le lesioni precancerose quali: la neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di grado 2 o 3 e adenocarcinoma *in situ* (AIS). LSIL e HSIL sono lesioni rilevate tramite

PAPILLOMAVIRUS VACCINATION: NEVER AGAIN WITHOUT IT! THE EVOLUTION OF KNOWLEDGE

(Medico e Bambino 2024;43(9):575-582. doi: 10.53126/MEB43575)

Key words

Human papillomavirus, HPV vaccine, HPV vaccination schedules

Summary

Human papillomavirus is the most common sexually transmitted infection in the world. Most HPV infections resolve spontaneously within 2 years from infection; however, persistent infection may result in a wide array of diseases, ranging from genital warts to cancer. Most cases of cervical, anal and oropharyngeal cancers are due to HPV infection, with cervical cancer being one of the leading causes of cancer death in women worldwide. The development of HPV vaccine has shown a drastic decrease in HPV-related diseases. The vaccine, if administered before the start of sexual activity, prevents cervical cancer and shows effectiveness in over 90% of cases. Vaccination uptake remains low worldwide because of a limited knowledge of HPV. The use of a single-dose vaccine may facilitate the completion of prevention programmes for many children and adolescents as its efficacy and duration of protection is comparable to the two-dose schedule. Regular community sensitization and awareness campaigns by relevant authorities and implementers may help to increase the HPV vaccine uptake and decrease cancer and HPV-related morbidity and mortality worldwide.

screening di *routine* con test citologico (test di Papanicolaou - Pap test), mentre la biopsia tissutale è necessaria per fare la diagnosi di CIN.

IMPATTO DEI SIEROTIPI HPV

Tra i sierotipi del papillomavirus, HPV 6 e HPV 11 causano verruche anogenitali (condilomi acuminati), pa-

pillomatosi respiratoria ricorrente, papillomi congiuntivali e raramente cancro, mentre i sierotipi ad alto rischio (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) possono essere causa di quasi tutte le lesioni precancerose cervicali e tumori cervicali invasivi. A livello mondiale il solo sierotipo 16 di HPV risulta essere identificato quale causa del 50% dei tumori della cervice uterina e nella maggior

parte degli altri tumori HPV correlati, quali i tumori anogenitali (vulvare, vaginale, del pene, anale) e quelli orofaringei (parte posteriore della gola, base della lingua e tonsille). Lo stesso sierotipo HPV 16, insieme al sierotipo HPV 18, rappresentano la causa del 70% dei tumori della cervice uterina, mentre l'insieme dei soli sierotipi HPV 31, 33, 45, 52, 58 rappresentano la causa di un altro 20% dei tumori della cervice¹.

STORIA NATURALE E FATTORI DI RISCHIO PER PATOLOGIE HPV CORRELATE

Il periodo di incubazione delle manifestazioni cliniche verrucose e LSIL è compreso tra 3 e 6 mesi, mentre il periodo di latenza tra l'infezione e le alterazioni neoplastiche è solitamente di anni o decenni². Si stima che circa il 5-10% di tutte le donne infette sviluppi un'infezione persistente, che nel sito cervicale può progredire nel giro di mesi o anni in lesioni intraepiteliali squamose o ghiandolari premaligne (classificate istopatologicamente come CIN) e in cancro, con la maggior parte delle lesioni CIN di basso grado (1 e 2) che possono regredire spontaneamente.

Anche se la maggior parte delle infezioni da HPV (70-90%) risulta essere asintomatica e si risolve spontaneamente entro 1-2 anni, esiste un rischio maggiore di progressione della stessa infezione per pazienti con specifici fattori di rischio, quali: immunodepressione (es. l'infezione da HIV), immunodeficienze cellulari, trapianto di organi e malattie autoimmuni, coinfezione con altre infezioni sessualmente trasmissibili (herpesvirus, clamidia e infezioni gonococciche), giovane età alla prima gravidanza, fumo di tabacco^{3,4}.

INFEZIONE IN ETÀ PEDIATRICA

In ambito pediatrico raramente viene riconosciuta un'infezione da HPV che risulterebbe essere stata trasmessa per via perinatale durante il passaggio attraverso un canale del parto in-

fetto oppure trasmessa dopo la nascita da siti non genitali; in ogni caso quando viene rilevata la presenza di HPV nella popolazione pediatrica (lesioni condilomatose anali, genitali), la possibilità di abuso sessuale deve essere ovviamente sempre presa in considerazione⁵, valutando anche ipotesi di contagi non necessariamente da contatto sessuale⁶.

Uno studio multicentrico rileva che la prevalenza delle infezioni da HPV pediatriche risulta essere più alta nei bambini vittime di abusi sessuali (età < 13 anni) rispetto a un gruppo di controllo (14% vs 1%)⁷. Una revisione sistematica di 25 studi su bambini che presentavano verruche anogenitali ha riscontrato una netta relazione con l'abuso⁸; in un altro studio su un gruppo di donne afroamericane di età compresa tra 18 e 24 anni con una storia di abusi sessuali nell'anno precedente, si riscontrava una probabilità maggiore di 4,5 volte di risultare positive a un'infezione da HPV ad alto rischio rispetto al gruppo controllo ($p < 0,007$)⁹.

La papillomatosi respiratoria ricorrente (RRP), caratterizzata dallo sviluppo di papillomi esofitici che interessano la mucosa del tratto aerodigestivo superiore (in particolare la laringe), rappresenta la patologia respiratoria HPV-correlata più frequente in

età pediatrica e risulta essere conseguente al contatto con lo stesso virus nel corso del passaggio attraverso il canale del parto di madre infetta¹⁰. I sierotipi HPV 6 e 11 sono più comunemente la causa di tale manifestazione clinica. In considerazione della sua distribuzione per età, caratteristicamente bimodale (la malattia colpisce i bambini piccoli o i giovani adulti) la RRP ha una stima di prevalenza nel Regno Unito di circa 1/70.400, mentre negli Stati Uniti la sua incidenza annuale risulta essere di 1/23.300 nei bambini e 1/55.500 negli adulti. Sebbene benigna, una sostanziale morbidità può essere causata dall'ostruzione laringea da parte delle stesse verruche e molti bambini colpiti devono essere sottoposti a molteplici procedure ablative. Da non sottovalutare la rara evenienza legata al fatto che le stesse lesioni papillomatose possono, crescendo in maniera aggressiva, diffondersi a livello polmonare e subire una trasformazione maligna¹¹.

TIPOLOGIA DI VACCINI HPV DISPONIBILI E STRATEGIE VACCINALI

Il ruolo eziologico dell'HPV nell'insorgenza dei tumori cervicali ha aperto la strada alla prevenzione primaria

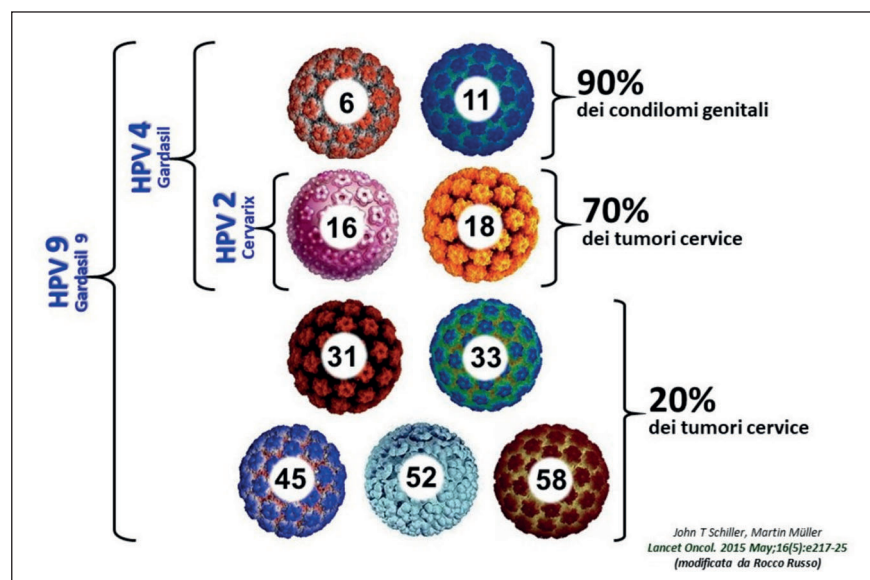


Figura 1. Percentuali di alcune patologie neoplastiche HPV correlate in relazione ai sierotipi vaccinali.

CARATTERISTICHE E COMPOSIZIONE QUALITATIVA DEI VACCINI HPV "PREQUALIFICATI" DA OMS

Vaccino bivalente HPV (HPV16-HPV18)			
Nome commerciale	Azienda produttrice	Data prequalificazione WHO	Autorizzazione
Cecolin	Xiamen Innovax Biotech Co. Ltd.	14/10/2021	Ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni con un programma a 2 dosi (a 6 mesi di distanza) Dall'età di 15 anni, è indicato un programma a 3 dosi (a 0, 1-2 mesi e 5-8 mesi)
Cervarix	GlaxoSmith Kline Biologicals SA	08/07/2009	Ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 e 14 anni con un programma di somministrazione a 2 dosi (a distanza di 5-13 mesi) Se l'età del ricevente al momento della prima dose è ≥15 anni, devono essere somministrate tre dosi (a 0, 1-2,5 mesi e 5-12 mesi)
Walrinvax	Walvax Biotechnology Co. Ltd.	Accettato per la revisione dal WHO	Ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni con un programma a 2 dosi (a non meno di 5 mesi di distanza) o a 3 dosi (a 0-2-6 mesi) Dall'età di 15 anni ai 30 anni, è indicato un programma a 3 dosi (a 0-2-6 mesi)
Vaccino quadrivalente HPV (HPV16-HPV18-HPV6-HPV11)			
Cervavax	Serum Institute of India Pvt. Ltd.	Non presentata a WHO	Ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni con un programma a 2 dosi (a 0-6 mesi) Dall'età di 15 e 26 anni deve essere somministrato secondo uno schema a 3 dosi (0,5 ml a 0, 2, 6 mesi)
Gardasil	Merck Sharp & Dohme LLC	20/05/2009	Ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 e 13 anni con un programma di somministrazione a 2 dosi (a distanza di 5-13 mesi) Dall'età di 14 anni deve essere somministrato secondo uno schema a 3 dosi (0,5 ml a 0, 2, 6 mesi)
Vaccino novevalente HPV (HPV16-HPV18-HPV6-HPV11-HPV31-HPV33-HPV45-HPV52-HPV58)			
Gardasil9	Merck Sharp & Dohme LLC	09/02/2018	Ragazze e ragazzi di età compresa tra 9 e 14 anni con un programma di somministrazione a 2 dosi (a distanza di 5-13 mesi) Dall'età di 15 anni deve essere somministrato secondo uno schema a 3 dosi (0,5 ml a 0, 2, 6 mesi)

Tabella 1. Fonte: Vaccines Eligible for WHO Prequalification <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/prequalified-vaccines>.

attraverso la vaccinazione, che si prefigge l'obiettivo di prevenire le lesioni precancerose cervicali e tumori causati dai sierotipi di HPV ad alto rischio (Figura 1), con la somministrazione possibilmente prima dell'inizio dell'attività sessuale, cioè prima dell'esposizione all'HPV.

Nel mondo in questo momento sono disponibili sei tipologie di vaccini anti-papillomavirus (Tabella 1), la maggior parte dei quali sottoposti a un processo di "prequalificazione" in cinque fasi, che risulta essere il frutto di un servizio fornito dall'OMS finalizzato a valutare costantemente la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei vari vaccini e dei farmaci

A tutt'oggi, su un totale di 194 Paesi presi in esame a livello globale, la vaccinazione contro l'HPV risulta essere stata introdotta nei programmi di

immunizzazione di soli 140 Paesi (72,2%), in altri 4 (2,0%) in maniera parziale e in altri 50 (25,8%) addirittura non viene offerta alla popolazione *target* alcuna protezione vaccinale (si tratta di Nazioni appartenenti dell'Est Europa, Cina, India, Paesi arabi, circa la metà dei Paesi dell'Africa)¹². Su 144 Paesi presi in esame la vaccinazione risulta essere stata introdotta nei programmi di immunizzazione solo per le femmine in circa 69 Paesi, mentre per entrambi i sessi in circa 75 Paesi¹².

STRATEGIA VACCINALE IN ITALIA

Nel nostro Paese il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025 e i nuovi LEA prevedono attualmente la prevenzione del cancro della cervice uterina e delle altre malattie HPV

correlate con il vaccino novevalente (Gardasil9), al compimento dell'undicesimo anno di vita secondo i seguenti schemi:

1. ciclo vaccinale a 2 dosi (0 e 6 mesi) per le ragazze e per i ragazzi nel dodicesimo anno di vita e fino a 14 anni inclusi;
2. ciclo vaccinale a 3 dosi ai tempi 0, 2, 6 mesi a partire dai 15 anni;
3. un programma di recupero (*catch up*), per le donne almeno fino a 26 anni, anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero, e per gli uomini almeno fino a 18 anni inclusi, con mantenimento della gratuità per tutte le dosi del ciclo vaccinale, qualora non siano stati precedentemente vaccinati o non abbiano completato il ciclo.

La vaccinazione viene anche raccomandata, indipendentemente dall'età, in uomini omosessuali o bisex, uomini o donne con infezione da HIV e donne che sono state trattate per lesioni di tipo CIN2+ o di grado superiore senza infezione da HIV (la vaccinazione potrà essere somministrata prima del trattamento o successivamente, fino ad un massimo di tre anni dal trattamento stesso)¹³.

IMMUNOGENICITÀ ED EFFICACIA DEI VACCINI HPV

I vaccini HPV sono altamente immunogenici. La loro somministrazione per via intramuscolare permette alle proteine purificate da alcuni tipi di HPV, che formano particelle simil-virali (VLP, *Virus-Like Particles*) associate a sostanze adiuvanti, di mimare il capside virale, senza il contenimento di materiale genetico dei virus, in maniera tale da indurre una specifica risposta anticorpale e una robusta memoria immunologica per tipo di HPV, a seconda delle proteine utilizzate. La risposta immunologica al vaccino permette di bloccare l'infezione impedendo la replicazione del papillomavirus naturale nella sede dell'infezione. La produzione di anticorpi neutralizzanti post-infezione naturale non è così efficace e protettiva come quella post-vaccino^{14,15}.

L'efficacia del vaccino HPV può essere valutata in base alla sua capacità di prevenire infezioni e malattie da HPV a basso e ad alto rischio. Nella prevenzione delle verruche genitali, il vaccino quadrivalente ha mostrato una riduzione significativa del rischio di condilomi genitali (OR = 0,03, IC 95% 0,01-0,09) e del numero di verruche genitali (OR = 0,36, IC 95% 0,26-0,51)¹⁶.

In merito alle evidenze sulla prevenzione del cancro cervicale, un recente studio scozzese¹⁷, finalizzato a valutare l'efficacia del vaccino HPV in età precoce, analizzando i registri dei tumori e le anagrafi vaccinali delle donne nate dal 1988 al 1996, ha dimostrato che le donne vaccinate all'età di 12-13 anni con il vaccino bivalente HPV, indipendentemente dal numero

di dosi, non avevano casi di cancro cervicale invasivo, indicando un'efficacia del vaccino pari al 100%; allo stesso tempo le donne di età compresa tra i 14 e i 22 anni, che ricevevano tre dosi di vaccino, mostravano una significativa riduzione dell'incidenza rispetto alle donne non vaccinate (RR= 3,2/100.000, IC 95%: 2,1-4,6 contro 8,4/100.000, IC 95%: 7,2-9,6).

Alcuni studi dimostrano l'efficacia della vaccinazione HPV anche nella riduzione delle infezioni orofaringee e anali, evitando la progressione verso le successive forme tumorali. Una recente revisione sistematica ha dimostrato che i vaccinati avevano una percentuale di riduzione relativa dell'82,7% delle infezioni da HPV orali e orofaringee¹⁸, mentre per le infezioni da HPV anali, una metanalisi riporta che l'incidenza del cancro anale è significativamente ridotta dopo la vaccinazione rispetto al gruppo di controllo (RR = 0,42, IC 95%: 0,31-0,57)¹⁹.

Studi di popolazione hanno dimostrato come elevate coperture vaccinali contro HPV garantirebbero la protezione anche degli individui non vaccinati attraverso l'immunità di popolazione; la vaccinazione inoltre ridurrebbe il rischio di recidive in soggetti già affetti da lesioni HPV-correlate, incluse lesioni ad alta frequenza di recidiva come i condilomi ano-genitali^{20,22}.

COPERTURE VACCINALI IN ITALIA

I dati delle coperture vaccinali (ciclo completo), sia per le femmine che per i maschi, riportano valori ancora bassi, con il mancato raggiungimento dello specifico obiettivo di copertura vaccinale previsto dal vigente Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (> 95% nel 12° anno di vita).

A fronte dello sconcertante dato di copertura vaccinale nazionale per HPV (per ciclo completo) nelle ragazze della coorte più giovane (2010), che compivano 12 anni nell'anno di rilevazione, pari al 38,8%, si contrappone quello, ancora peggiore, del livello di copertura nei ragazzi della stessa coorte, che risulta essere pari al 31,8%, mentre quello della coorte 2009

(ragazzi che compivano 13 anni nell'anno di rilevazione) risulta del 46,8%.

Per tutte le coorti di nascita emerge la chiara evidenza, anche nel nostro Paese, di un differente livello di copertura vaccinale HPV tra la popolazione *target* che ha effettuato almeno una dose di vaccino, rispetto al completamente dello stesso (indipendentemente dalla schedula adottata e dal vaccino utilizzato); infatti per le ragazze appartenenti alla coorte 2010, il livello di copertura risulta essere del 58,5% con almeno 1 dose e 38,8% con ciclo completo (*Figura 2*), mentre nei maschi appartenenti alla stessa coorte è del 50,4% con almeno 1 dose e 31,8% con ciclo completo (*Figura 3*).

Le evidenze nelle coperture vaccinali presentano evidenti differenze regionali. Per la coorte di nascita 2010 (aggiornamento al 31.12.2022) delle sole femmine andiamo da un minimo di copertura per la prima dose di HPV pari al 36,7% della provincia di Bolzano a un massimo dell'81,8% dell'Umbria.

EVOLUZIONE SCHEDULA VACCINALE HPV

I vaccini HPV sono stati inizialmente autorizzati e commercializzati utilizzando una schedula vaccinale a 3 dosi. Sulla base dei dati d'immunogenicità ed efficacia, è stata successivamente approvata una schedula a 2 dosi (0-6 mesi) per i giovani adolescenti.

L'approvazione della schedula a 2 dosi si è basata sulla dimostrazione della non inferiorità della risposta immunitaria rispetto a quella delle giovani donne adulte nelle quali era stata dimostrata l'efficacia di 3 dosi²³.

Per quanto attiene l'intervallo dei sei mesi tra le due dosi, recenti evidenze hanno riportato che l'estensione dell'intervallo tra la prima e la seconda dose del vaccino HPV 9 da 12 a 53 mesi non ha influenzato le risposte anticorpali, con un profilo di sicurezza favorevole²⁴; ovviamente nel pieno rispetto di quanto riportato nella scheda tecnica del prodotto, questi dati nella pratica quotidiana ci confermano le raccomandazioni che, in caso di mancato rispetto degli intervalli tra le

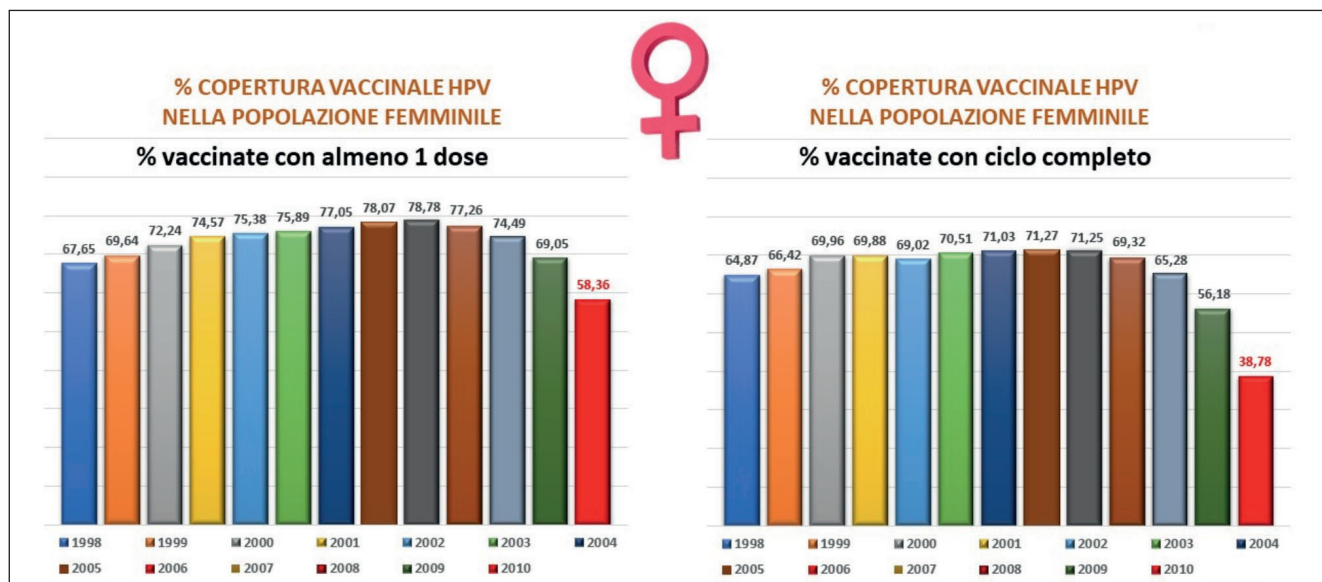


Figura 2. Coperture vaccinali HPV nella popolazione femminile in Italia. I numeri sotto le colonne sono le diverse "coorti" di nascita.

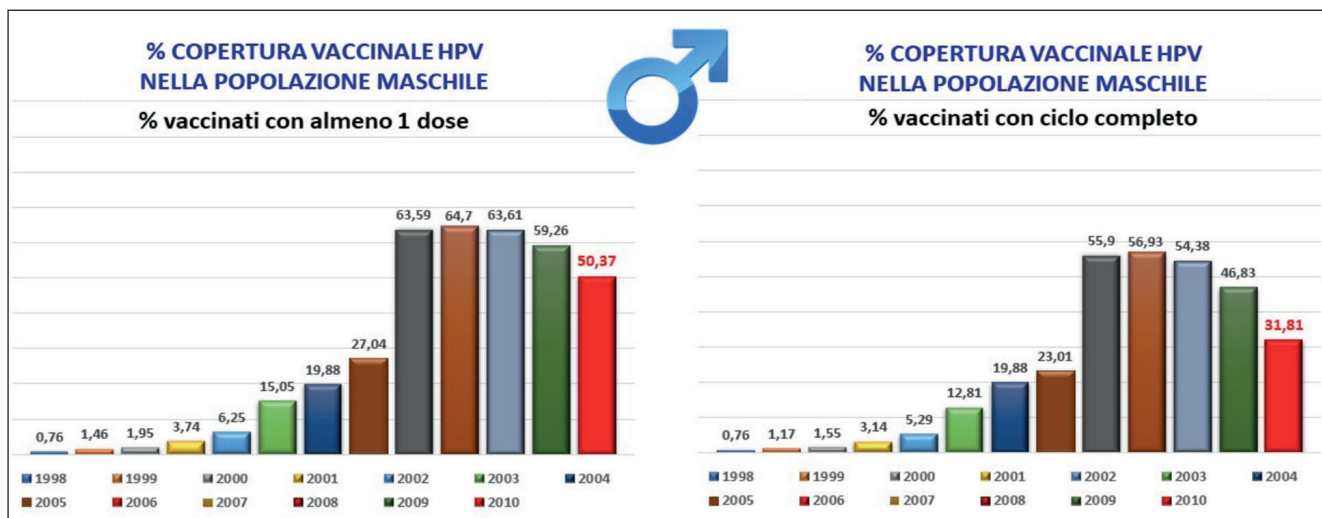


Figura 3. Coperture vaccinali HPV nella popolazione maschile in Italia. I numeri sotto le colonne sono le diverse "coorti" di nascita.

dosì, non bisogna iniziare nuovamente il ciclo vaccinale, completando l'immunizzazione con la somministrazione della seconda dose.

In questo momento sono disponibili ulteriori dati provenienti da studi di immunogenicità, analisi *post-hoc* di studi di efficacia e studi osservazionali post-licenza, che hanno dimostrato come una singola dose di vaccino HPV sarebbe sufficiente a suscitare nelle donne una risposta immunitaria sovrapponibile a quella del ciclo vaccinale multidose, tanto da garantire un'adeguata e persistente prevenzione

dell'infezione da HPV^{25,26}. Tra i suddetti studi rientra anche un altro lavoro²⁷ su 2.250 donne sessualmente attive di età compresa tra 15 e 20 anni, randomizzate a ricevere il vaccino bivalente (*Cervarix*) o novevalente (*Gardasil-9*) comparate con un gruppo controllo. Dopo 18 mesi dalla vaccinazione, si rileva un'efficacia della singola dose, contro l'infezione persistente ad alto rischio (HPV 16/18), pari al 97,5% (95% IC: 82-100) per il vaccino novevalente e del 97,5% (95% IC: 82-100) per il vaccino bivalente. In un altro studio (DoRIS)²⁸ su 930 donne di età

compresa tra 9-14 anni, randomizzate a ricevere 1, 2 o 3 dosi di vaccino bivalente (*Cervarix*) o novevalente (*Gardasil-9*), a 24 mesi dalla vaccinazione, oltre il 97,5% delle partecipanti di tutti i gruppi risultava essere sieropositivo per entrambi i vaccini, con un'*immunobridging* (una valutazione comparativa) che dimostra come la singola dose di HPV 16/18 produca risposte anticorpali non inferiori a quelle di altri studi in cui veniva valutata l'efficacia della dose singola di HPV.

Questi risultati sono stati confermati anche da una recente revisione

sistemica, che valutando l'efficacia della vaccinazione a dose singola con un vaccino HPV rispetto ai regimi a due e tre dosi, ha confermato la pari efficacia clinica della singola dose, nei confronti delle infezioni da HPV 16, HPV 18 e hrHPV test, nell'incidenza di HSIL o ASC-H e di CIN2/3²⁹.

A fronte dei suddetti dati, dopo Inghilterra³⁰, Irlanda, Scozia³¹, Galles e Australia³², anche il Canada³³ implementa la strategia vaccinale contro il papillomavirus con la schedula a una dose per tutti i soggetti di età compresa tra 9 e 20 anni e due dosi (0-6 mesi) se di età superiore ai 20 anni. Le tre dosi (0-2-6 mesi) risultano essere previste solo per i pazienti immunodepressi e affetti da HIV.

LA SICUREZZA DEL VACCINO

Il vaccino utilizza una proteina superficiale del virus sintetizzata in laboratorio per cui non potrà mai dare infezione o tumori. Può provocare arrossamento nella sede di inoculo o gonfiore³⁴. Sono descritti anche sintomi transitori di febbre, mal di testa, vertigini, mialgia, artralgia, nausea, vomito, dolore addominale^{34,35}.

Attualmente sono state somministrate oltre 500 milioni di dosi in adolescenti di diversi Paesi, senza che siano stati registrati eventi avversi significativi^{34,35}. Nonostante gli allarmi non giustificati che occasionalmente vengono riportati dai media, nessun effetto collaterale grave è stato dimostrato per questi vaccini. Alcuni svenimenti riportati in adolescenti non sono più numerosi di quelli che si verificano in occasione di altre vaccinazioni e vengono evitati tenendo il giovane in osservazione per i 15 minuti successivi alla vaccinazione.

STRATEGIA PER IL CONTRASTO DELL'ESITAZIONE VACCINALE

Dal 1° novembre 2022 in Europa è partita una *Joint Action* (JA), coordinata dall'ISS, denominata PERCH (*PartnERship to Contrast HPV*)³⁶, della durata di 30 mesi, a cui partecipano

18 Paesi europei e 34 organizzazioni con l'obiettivo di contribuire, in particolare modo nelle aree in cui la copertura vaccinale è bassa, all'attuazione del Piano europeo di lotta contro il cancro (*Europe's Beating Cancer Plan*). Grazie a un sistema di raccolta dati viene effettuato un monitoraggio in grado di verificare costantemente il livello della copertura vaccinale contro l'HPV. L'obiettivo è la copertura di almeno il 90% tra le ragazze, e se possibile anche tra i ragazzi, entro i 15 anni di età, attraverso i seguenti programmi-strategie:

1. migliorare la capacità degli Stati di pianificare e implementare campagne di vaccinazione anti-HPV, attraverso la condivisione di esperienze e conoscenze;
2. migliorare la conoscenza e la consapevolezza sulle malattie HPV-correlate e sulla prevenzione in gruppi specifici (ragazze e ragazzi adolescenti);
3. migliorare le conoscenze e le abilità degli operatori sanitari nella comunicazione sulla vaccinazione;

4. migliorare la raccolta dei dati e i sistemi di monitoraggio sulla vaccinazione e sullo screening.

Di fondamentale importanza è la formazione degli operatori sanitari sulla comunicazione in ambito vaccinale^{37,38}, finalizzata a massimizzare il loro ruolo nell'affrontare l'esitazione anche nei confronti della stessa vaccinazione contro l'HPV, che risulta essere espressione dei dubbi conseguenti alla acquisizione di informazioni inesatte o false circolanti, anche attraverso l'utilizzo dei *social media* e delle nuove tecnologie di comunicazione. Per implementare in modo consapevole l'adesione vaccinale è rilevante il ruolo del pediatra di famiglia che, avendo accompagnato i genitori attraverso tutte le tappe delle vaccinazioni fin dai primissimi mesi di vita del bambino, si trova nella posizione ideale per potere (e dovere) ricordare e fortemente raccomandare questo fondamentale vaccino.

Per favorire un'adeguata informazione in merito a specifiche domande

Box 1 - ALCUNE RACCOMANDAZIONI D'USO PER IL VACCINO HPV¹

- Attualmente non esiste alcuna raccomandazione inerente alla strategia della rivaccinazione con il novevalente per i soggetti che precedentemente avessero completato il ciclo vaccinale con il bivalente e quadrivalente;
- Non risulta essere una controindicazione la vaccinazione contro l'HPV nei pazienti con: anamnesi positiva di una precedente esposizione all'HPV o di un'infezione o patologia in atto HPV-correlata, così come anomalie al Pap-test, lesioni cervicali, verruche anogenitali o positività del HPV DNA test;
- I vaccini contro l'HPV possono essere co-somministrati nella stessa seduta vaccinale insieme a qualsiasi vaccino vivo o inattivato;
- Per i pazienti di età compresa tra 9 e 26 anni con condizioni di immunodeficienza (primaria o secondaria, infezione da HIV, neoplasie maligne, trapianto, malattia autoimmune o terapia immunosoppressiva), la vaccinazione HPV è raccomandata con una schedula vaccinale a 3 dosi, indipendentemente dall'età all'inizio;
- Per i bambini con una storia di abuso o aggressione sessuale, il programma di prevenzione vaccinale contro l'HPV dovrebbe essere iniziato a partire dall'età di 9 anni, in quanto ci potrebbero essere maggiori rischi di ulteriori eventuali abusi o aggressioni;
- La vaccinazione HPV, a causa di limitati dati di sicurezza, non è raccomandata in gravidanza, pertanto al professionista, al momento del *triage* vaccinale, prima della somministrazione dello stesso vaccino, compete la raccolta delle specifiche informazioni inerenti a una eventuale gravidanza in atto, senza richiedere lo specifico test. Nel caso d'inavvertita somministrazione del vaccino HPV in corso di gravidanza non è necessario mettere in atto alcun intervento, in quanto attualmente i dati disponibili non riportano specifici eventi avversi post-vaccinali; mentre, nel caso in cui una donna dovesse iniziare una gravidanza in corso del programma vaccinale anti-HPV, le dosi successive vanno posticipate fino al termine della gravidanza;
- I vaccini contro l'HPV possono essere somministrati alle donne in corso di allattamento;
- I dati sulla stabilità del vaccino novevalente (*Gardasil 9*) indicano che i componenti del vaccino restano stabili per un periodo di tempo di 72 ore se il vaccino viene conservato a temperature comprese tra 8 °C e 25 °C o tra 0 °C e 2 °C. Alla fine di questo periodo *Gardasil 9* deve essere utilizzato o smaltito (Riassunto Delle Caratteristiche del Prodotto)³⁹.

sul programma di vaccinazione, nel *Box 1*³⁹ sono riassunte alcune raccomandazioni d'uso in merito alle tempistiche in specifici gruppi di popolazione e le (false) controindicazioni.

CONCLUSIONI

Nonostante le forti evidenze a sostegno del valore preventivo della vaccinazione anti-HPV, desta molta perplessità nel nostro Paese il mancato raggiungimento degli obiettivi della copertura vaccinale prevista per le popolazioni *target* dal vigente Piano Nazionale Vaccini (ciclo completo > 95%).

Per contrastare l'ulteriore rischio del fallimento della strategia vaccinale, corre l'obbligo di analizzare gli specifici determinanti della stessa esitazione, al fine di mettere in atto tutte le sinergie finalizzate a sviluppare valide ed efficaci campagne di comunicazione e informazione a supporto di una campagna vaccinale a livello nazionale contro l'HPV, impegnata su più fronti: scuole, punti di ritrovo per i giovanissimi e i giovani, tutti i media (anche i *social media*).

Al fine di raggiungere il suddetto obiettivo è di fondamentale importanza anche l'attivo contributo di tutti gli attori coinvolti, dagli operatori tradizionalmente impegnati nelle attività di prevenzione al mondo della clinica (pediatri *in primis*, medici di Medicina generale, ginecologi), attraverso lo sviluppo di percorsi integrati e coordinati di prevenzione per tutte le patologie HPV correlate, che vadano non solo nella direzione della prevenzione primaria (vaccinazione, promozione di comportamenti volti a ridurre il rischio di contrarre l'infezione da HPV) ma anche della prevenzione secondaria (screening e diagnosi precoce), in maniera tale da promuovere un'accettazione cosciente e responsabile di un atto preventivo di fondamentale importanza, che rappresenta un segno di progresso, civiltà e salvaguardia della salute. È oltremodo sconcertante constatare, al pari di tante altre misure di Salute pubblica, che i risultati così rilevanti garantiti dalla vaccinazione non riguardano affatto o solo in modo

MESSAGGI CHIAVE

- Il papillomavirus umano è l'infezione sessualmente trasmissibile più comune al mondo che può causare una vasta gamma di malattie, che vanno dalle verruche genitali al cancro della cervice.
- La maggior parte dei casi di cancro cervicale, anale e orofaringeo sono dovuti all'infezione da HPV, con il cancro cervicale che è una delle principali cause di morte per neoplasie nelle donne.
- Lo sviluppo del vaccino contro l'HPV ha mostrato una drastica diminuzione delle malattie correlate all'HPV. Il vaccino, se somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale, previene il cancro cervicale con un'efficacia superiore al 90%.
- Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025 e i nuovi LEA prevedono attualmente la prevenzione del cancro della cervice uterina e altre malattie HPV correlate, raggiungendo l'obiettivo di una copertura vaccinale del ≥ 95% negli adolescenti maschi e femmine.
- Viene utilizzato il vaccino novevalente (Gardasil9), al compimento dell'undicesimo anno di vita secondo i seguenti schemi: 1) ciclo vaccinale a 2 dosi (0 e 6 mesi) per le ragazze e per i ragazzi nel dodicesimo anno di vita e fino a 14 anni; 2) ciclo vaccinale a 3 dosi ai tempi 0, 2, 6 mesi a partire dai 15 anni.
- Il vaccino è sicuro e privo di significativi effetti collaterali.
- I livelli di copertura vaccinale, a causa particolarmente di una limitata conoscenza nei confronti di tale virus, sono bassi in tutto il mondo e anche nel nostro Paese.
- Adeguate campagne d'informazione e sensibilizzazione della comunità da parte delle autorità competenti e degli operatori (in modo particolare i pediatri di famiglia) possono aiutare ad aumentare l'adesione al vaccino contro l'HPV e a ridurre la morbilità e la mortalità correlate al cancro e all'HPV.

parziale diversi Paesi a basse risorse, che sono proprio quelli in cui il cancro HPV-dipendente fa più vittime.

Indirizzo per corrispondenza:

Rocco Russo
roccorosso@tin.it

Bibliografia

1. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Human Papillomavirus. Red Book: 2024-2027. Report of the Committee on Infectious Diseases. doi: 10.1542/9781610027373.
2. Cox JT, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination - UpToDate Literature review current through: Jun 2024.
3. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. WHO Technical Report Series, No.999, Annex 4. Geneva: World Health Organization, 2016.
4. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-65. doi: 10.1136/jcp.55.4.244.
5. Awasthi S, Ornelas J, Armstrong A, et al. Anogenital warts and relationship to child sexual abuse: Systematic review and meta-

analysis. *Pediatr Dermatol* 2021;38(4):842-50. doi: 10.1111/pde.14650.

6. Ghirardo S, Bramuzzo M. Prevalenza dell'HPV nei bambini abusati e non. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2015;18(7).

7. Unger ER, Fajman NN, Maloney EM, et al. Anogenital human papillomavirus in sexually abused and nonabused children: a multicenter study. *Pediatrics*. 2011;128(3):e658-65. doi: 10.1542/peds.2010-2247.

8. Awasthi S, Ornelas J, Armstrong A, et al. Anogenital warts and relationship to child sexual abuse: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol* 2021;38(4):842-50. doi: 10.1111/pde.14650.

9. Wingood GM, Seth P, DiClemente RJ et al. Association of sexual abuse with incident high-risk human papillomavirus infection among young African-American women. *Sex Transm Dis* 2009;36(12):784-6. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181b3567e.

10. Sechi I, Muresu N, Di Lorenzo B et al. Pulmonary Involvement in Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review. *Infect Dis Rep*. 2024 Feb 28;16(2):200-215. doi: 10.3390/idr16020016.

11. Papillomatosi respiratoria ricorrente ORPHA:60032 <https://www.orpha.net/en/disease/detail/60032>

12. Organizzazione Mondiale della Sanità. Introduzione del vaccino HPV (papillomavirus umano). Ginevra, 2022 (Data accesso: agosto 2024).

13. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025 (PNPV).

14. CDC Vaccines and Preventable Diseases HPV Vaccine|CDC (aggiornamento: agosto 2024).

15. Scherer EM, Smith RA, Gallego DF et al. A Single Human Papillomavirus Vaccine Dose Improves B Cell Memory in Previously Infected Subjects. *EBioMedicine* 2016;10:55-64. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.06.042.
16. Lukács A, Máté Z, Farkas N, et al. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2020;20(1):691. doi: 10.1186/s12889-020-08753-y.
17. Palmer TJ, Kavanagh K, Cuschieri K, et al. Invasive cervical cancer incidence following bivalent human papillomavirus vaccination: a population-based observational study of age at immunization, dose, and deprivation. *J Natl Cancer Inst* 2024;116(6):857-65. doi: 10.1093/jnci/djad263.
18. Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, Grønhoj C, Von Buchwald C. The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. *Viruses* 2021;13(7):1339. doi: 10.3390/v13071339.
19. Zhang J, Qin Z, Lou C, Huang J, Xiong Y. The efficacy of vaccination to prevent human papilloma viruses infection at anal and oral: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2021;196:165-71. doi: 10.1016/j.puhe.2021.05.012.
20. Kahn JA, Brown DR, Ding L, et al. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics* 2012;130(2):e249-56. doi: 10.1542/peds.2011-3587.
21. National Cancer Institute. HPV Vaccine May Provide Men with “Herd Immunity” against Oral HPV Infections. *Cancer Currents Blog*. 2019 (Data accesso: agosto 2024).
22. Keddy KH, Rachmawati T. Herd immunity or health equity? - extending HPV vaccination. *Lancet Reg Health West Pac* 2023;36:100793. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100793.
23. World Health Organization. Grading of scientific evidence. Table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Geneva (Data accesso: Agosto 2024).
24. Klein NP, Wiesner A, Bautista O, et al. Immunogenicity and Safety of Extended-Interval 2-Dose Regimens of 9vHPV Vaccine. *Pediatrics* 2024;154(2):e2023064693. doi: 10.1542/peds.2023-064693.
25. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine* 2020;38(6):1302-14. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.017.
26. Drolet M, Laprise JF, Martin D, et al. Optimal human papillomavirus vaccination strategies to prevent cervical cancer in low-income and middle-income countries in the context of limited resources: a mathematical modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21(11):1598-610. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30860-4.
27. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM Evid* 2022;1(5):EVID0a2100056. doi: 10.1056/EVID0a2100056.
28. Watson-Jones D, Changalucha J, Whitworth H, et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Summit* 2022;10(10):E1473-E1484. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00309-6.
29. Setiawan D, Nurulita NA, Khoirunnisa SM, et al. The clinical effectiveness of one-dose vaccination with an HPV vaccine: A meta-analysis of 902,368 vaccinated women. *PLoS One* 2024;19(1):e0290808. doi: 10.1371/journal.pone.0290808.
30. Gov.uk. HPV vaccination programme: changes from September 2023 letter (Data accesso: agosto 2024).
31. Public Health Scotland. HPV immunisation statistics . School Year 2022/2023. <https://publichealthscotland.scot/media/23844/2023-11-28-hpv-report.pdf>
32. Australian Government. Australia change to single dose HPV vaccine <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/human-papillomavirus-hpv#children-adolescents-and-young-adults>.
33. Government of Canada. Summary of NA-CI statement of July 24, 2024: Updated recommendations on human papillomavirus vaccines (Data accesso: agosto 2024).
34. Observed rate of vaccine reactions: human papilloma virus vaccine. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2017.
35. Henschke N, Bergman H, Villanueva G, et al. Effects of human papillomavirus (HPV) vaccination programmes on community rates of HPV-related disease and harms from vaccination. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 2022(5):CD015363. doi: 10.1002/14651858.CD015363.
36. PartNERship to Contrast HPV (PERCH) <https://www.projectperch.eu/>
37. Willis DE, Moore R, Selig JP, et al. Pediatric HPV vaccination: Provider recommendations matter among hesitant parents. *Vaccine* 2024;126166. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126166.
38. American Academy of Pediatrics (AAP). How Pediatricians Can Recommend HPV Vaccination to Parents and Caregivers. 2023.
39. Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto (RCP) GARDASIL9.