

## PROFESSIONE

• **“Vaccinazione anti-HPV (Papilloma Virus) offerta gratuitamente alle adolescenti nel corso del 12° anno di vita a partire da gennaio 2008”**

**Dott.ssa Maria Grazia Bedetti**

Ogni anno in Italia 1.000 donne perdono la vita per tumore della cervice uterina. Si tratta di un tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad un'infezione. È, infatti, causato dal virus del papilloma umano (HPV dall'inglese *Human papilloma virus*), di cui sono stati identificati oltre 120 genotipi che infettano l'uomo, un terzo dei quali è associato, in entrambi i sessi, a patologie del tratto anogenitale sia benigne che maligne.

In particolare, la maggior parte dei tumori della cervice uterina (70%) è causata da due tipi di HPV considerati perciò “ad alto rischio”: HPV 16 e 18.

L'EMEA ha recentemente autorizzato un vaccino quadrivalente che previene le lesioni causate da HPV 16, 18, 6 e 11, questi ultimi due responsabili del 90% circa dei condilomi genitali. Inoltre, è in corso di valutazione un vaccino bivalente per la prevenzione delle lesioni causate da HPV 16 e 18.

La disponibilità di tali vaccini ha aperto la strada ad una possibile prevenzione primaria del tumore della cervice uterina da affiancarsi ai programmi di *screening* (prevenzione secondaria) già esistenti.

Oggi il cancro della cervice può essere infatti prevenuto con una diagnosi precoce attraverso uno *screening* con il pap-test. Il programma di *screening*, che figura tra i livelli essenziali di assistenza, è rivolto a tutta la popolazione femminile di età 25-64 anni: il *pap-test* è offerto gratuitamente con cadenza triennale. Obiettivo del programma di *screening* è individuare e trattare le lesioni precancerose del collo dell'utero in modo da prevenire l'insorgenza dei tumori invasivi e individuare i tumori in una fase precoce (stadio iniziale) per poter applicare una terapia efficace e migliorare comunque la prognosi.

Contestualmente all'immissione in commercio del nuovo vaccino, il Ministro della salute Livia Turco ha annunciato che: **“... l'Italia sarà il primo Paese europeo a pianificare, insieme ai programmi di screening una strategia di vaccinazioni pubblica contro il virus HPV...”**<sup>1</sup>.

### IL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

In Italia i dati sull'incidenza e la mortalità per carcinoma della cervice sono desumibili dai 21 registri tumori distribuiti sull'intero territorio nazionale che, per gli anni 1998-2002, sono riferiti al 25% della popolazione italiana, pari circa a 15 milioni di abitanti. La percentuale della popolazione a cui i dati dei registri si riferiscono varia per area geografica, essendo rispettivamente del 37% al Nord, 25% al Centro e 11% al Sud Italia.

Negli anni 1998-2002 sono stati diagnosticati, **ogni anno, 3.500 nuovi casi di carcinoma della cervice** (pari ad una stima di incidenza di 9,8 casi ogni 100.000 donne di qualunque età). Nel corso della vita, il rischio cumulativo di avere una diagnosi di tumore della cervice è del 6,2 per 1.000 (1 caso ogni 163 donne)<sup>2</sup>.

**L'infezione da HPV** è molto frequente nella popolazione, si stima infatti che oltre il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della propria vita con un virus HPV di qualunque tipo, ed oltre il 50% si infetti con un PHV ad alto rischio oncogeno.

I dati di frequenza delle infezioni genitali da HPV derivano soprattutto da studi di prevalenza, i cui risultati variano a seconda della popolazione considerata e delle condizioni cliniche delle donne valutate.

A livello mondiale la prevalenza delle infezioni da HPV **in donne asintomatiche varia dal 2 al 44%**.

In Italia studi condotti in donne di età fra i 17 a i 70 anni in occasione di controlli ginecologici di routine o programmi di *screening* organizzato mostrano una prevalenza per qualunque tipo di HPV compresa tra il 7 e il 16%. La prevalenza aumenta al 35-54% in caso di donne con citologia anomala, per raggiungere il 96% in caso di displasia severa o oltre (CIN2+, cioè neoplasia intracervicale di grado moderato-severo).

Inoltre, la prevalenza delle infezioni varia con l'età, risultando più elevata nelle giovani donne sessualmente attive. Anche in Italia, il picco di prevalenza si osserva nelle donne giovani: uno studio condotto in sei regioni (Emilia-Romagna, Lazio, Piemonte, Toscana, Veneto,

PA di Trento), in donne fra i 24 e i 64 anni ha, infatti, mostrato come la prevalenza diminuisca dal 16% in donne di età 25-34 anni al 10% nella fascia 35-49 anni ed al 5% circa delle donne oltre i 50 anni.

Nelle statistiche italiane, il tipo più frequente è il 16, identificato nel 30% circa di tutte le infezioni diagnostiche in donne che si rivolgevano ai servizi ginecologici ambulatoriali o di *screening*, e nel 67% delle donne con lesioni di alto grado.

Va, comunque, sottolineato che la maggior parte (70-90%) delle infezioni è transitoria e guarisce spontaneamente senza lasciare esiti e nello stesso tempo che il rischio di non eliminare spontaneamente l'infezione da HPV ad alto rischio aumenta con l'età.

La probabilità che l'infezione non regredisca spontaneamente evolvendo verso la persistenza sembra dipendente dal tipo di HPV, ed è più elevata per l'HPV 16<sup>3</sup>.

### IL VACCINO CONTRO L'HPV

Con Determinazione 28 febbraio 2007 (GU n. 52 del 3 marzo 2007) l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato l'uso di un vaccino quadrivalente che previene le lesioni causate da HPV 6, 11, 16 e 18.

Il ciclo vaccinale consiste nella somministrazione per via intramuscolare di tre dosi, di cui la seconda e la terza rispettivamente a 2 e a 6 mesi di distanza dalla prima.

Le indicazioni d'uso sono basate su studi di efficacia in donne adulte di età compresa tra i 16 e i 26 anni e di immunogenicità in bambine e adolescenti di età compresa tra i 9 a i 15 anni.

Per quanto riguarda l'immunogenicità, più del 98% delle donne tra i 16 e i 26 anni presentava anticorpi specifici per HPV 6,11, 16 e 18 un mese dopo la somministrazione della terza dose.

Valutazioni condotte su bambine e ragazze tra i 9 e i 15 anni hanno dimostrato che in questa fascia di età il vaccino induce una risposta immunitaria maggiore di quella osservata nelle donne tra i 16 e i 26 anni. A distanza di un mese dalla terza dose, infatti, il 99-100% delle vaccinate presentava anticorpi circolanti verso i tipi di HPV contenuti nel vaccino. Inoltre, la risposta immune era significativamente più elevata nelle bambine tra i 9 e i 12 anni rispetto alle adolescenti di età superiore.

La persistenza degli anticorpi è stata dimostrata per i 4 anni successivi alla vaccinazione. Ad oggi, non sono disponibili dati a lungo termine, oltre i 4 anni.

Per quanto riguarda l'efficacia clinica invece:

- nelle donne che non erano state infettate dai tipi di HPV contenuti nel vaccino prima di iniziare il ciclo vaccinale ed avevano ricevuto un ciclo vaccinale completo (3 dosi) l'efficacia clinica nel prevenire le lesioni CIN1+ è risultata essere del 95%;
- nel totale delle donne partecipanti, incluse donne con infezione da HPV e quelle che non hanno completato il ciclo vaccinale, la stima di efficacia è stata del 47%.

L'osservazione di circa 12.000 persone vaccinate e il confronto con 9.000 persone che hanno ricevuto un placebo ha dimostrato inoltre che il vaccino ha un buon profilo di **sicurezza**.

Le reazioni associate alla vaccinazione sono state febbre e reazioni locali nella sede dell'iniezione. Queste reazioni hanno avuto una frequenza  $\geq 10\%$ , sono state raramente segnalate anche reazioni di possibile natura allergica (broncospasmo, orticaria). La frequenza di orticaria, tuttavia, è stata inferiore nel gruppo delle vaccinate rispetto al gruppo che aveva ricevuto il placebo.

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza. Nelle gravidanze insorte durante gli studi clinici (2.266 donne di cui 1.115 vaccinate e 1.151 del gruppo placebo) non è stato rilevato alcun impatto negativo sulla fertilità in termini di incidenza di aborti spontanei, morti intrauterine e anomalie congenite. Tuttavia i dati disponibili non sono sufficienti per raccomandarne l'uso in gravidanza.

Le informazioni scientifiche oggi disponibili ci dicono quindi che siamo in presenza di un vaccino sicuro, ben tollerato e in grado di prevenire nella quasi totalità dei casi l'insorgenza di un'infezione responsabile del 70% dei casi di tumore della cervice uterina<sup>4,5</sup>.

#### **PROGRAMMA DI VACCINAZIONE**

I principali organismi tecnico-scientifici del Ministero della Salute - Il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), che ha espresso in proposito uno specifico parere l'11 gennaio scorso e la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA - hanno indicato la necessità di intervenire in via prioritaria avviando una **campagna di offerta attiva e gratuita rivolta a una coorte di ragazze in età prepubere** che negli anni produrrà una progressiva immunizzazione della popolazione giovane adulta esposta al rischio di infezione. A questa età è massimo il profilo beneficio-rischio in quanto sono pressoché assenti infezioni pregresse (il virus si trasmette infatti abitualmente per via sessuale).

Il programma di vaccinazione si affianca, ma non sostituisce, lo *screening* periodico poiché il vaccino oggi disponibile è attivo contro il 70% dei virus associati al carcinoma uterino mentre, per il restante 30%, l'unica prevenzione resta il pap-test.

Bisogna poi ricordare che il vaccino produrrà effetti sulla prevenzione del cancro della cervice tra alcuni decenni, mentre attualmente siamo in grado di ridurre drasticamente l'incidenza di questo tumore solo attraverso il miglioramento della strategia di prevenzione basata sullo *screening*.

Il vaccino, al di fuori delle vaccinazioni programmate per coorti, sarà comunque disponibile a pagamento in farmacia previa prescrizione del medico, ed è indicato per le donne che non hanno ancora contratto l'infezione.

**In Emilia-Romagna** il programma per la vaccinazione contro il virus HPV, come è stato annunciato dall'Assessore alle Politiche per la Salute della Regione, Giovanni Bissoni, il 9 giugno 2007 in un affollatissimo convegno tenutosi nell'Aula Magna di Santa Lucia a Bologna, **partirà nel gennaio 2008** con l'offerta gratuita della vaccinazione alle ragazze al compimento degli 11 anni.

Al pari degli altri vaccini per l'età pediatrica (0 - 17 anni) sarà utilizzato all'interno di una strategia di offerta pubblica ispirata ai principi dell'efficienza, dell'equità di accesso e dell'uso controllato per sorvegliare attivamente gli effetti sulla popolazione esposta al vaccino.

Tenuto conto che in Regione si raggiungono stabilmente e da anni elevati livelli di copertura vaccinale sia per le vaccinazioni considerate obbligatorie (poliomielite, difterite, tetano, epatite B) che per quelle raccomandate (rosolia, meningite da enofilo, pertosse, morbillo), ci si attende un interesse molto alto della popolazione alla nuova offerta vaccinale e contestualmente una parziale revisione dei piani di attività dei servizi vaccinali. In particolare dovranno essere adeguati i piani di comunicazione ed informazione degli utenti considerato che, diversamente dagli altri vaccini, la sola pratica vaccinale non basterà a ridurre la morbosità e mortalità delle infezioni da HPV e del cervicocarcinoma e inoltre che il tema della prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse, inevitabilmente associate alla vaccinazione anti-HPV, potrà produrre resistenze nei genitori delle ragazze a cui viene offerta la vaccinazione.

#### **BIBLIOGRAFIA**

<sup>1</sup> Intervento del Ministro della Salute Livia Turco alla conferenza stampa promossa dall'Osservatorio nazionale sulla salute della donna (ONDA) tenutasi a Roma il 24 gennaio 2006.

<sup>2</sup> S. Ferretti. *Epidemiologia del carcinoma cervicale*. Convegno "HPV e tumori dell'apparato genitale femminile: l'era dei vaccini", Bologna 9 giugno 2007

<sup>3</sup> S. Salmaso. *Epidemiologia dell'infezione da HPV e patologie correlate*, Convegno "HPV e tumori dell'apparato genitale femminile: l'era dei vaccini", Bologna 9 giugno 2007

<sup>4</sup> M. Ciolfi, Atti "La vaccinazione come prevenzione delle patologie correlate all'infezione HPV", Convegno "HPV e tumori dell'apparato genitale femminile: l'era dei vaccini", Bologna 9 giugno 2007

<sup>5</sup> A.C. Finarelli. *Strategie di sanità pubblica per l'introduzione del vaccino anti-HPV*. Convegno "HPV e tumori dell'apparato genitale femminile: l'era dei vaccini", Bologna 9 giugno 2007

### **• "Riordino sul sistema di Formazione Continua in Medicina ECM"**

**C. Ferri**

In data 1° agosto 2007 è stato siglato l'accordo Stato-Regioni concernente il "Riordino del sistema di Formazione Continua in Medicina".

Riportiamo qui di seguito gli aspetti fondamentali del suddetto accordo, di interesse per i professionisti infermieri, assistenti sanitari, vigilatrici d'infanzia per la diffusa e corretta informazione necessaria a ciascun professionista per poter "costruire" il proprio curriculum formativo obbligatorio.

L'accordo prevede due fasi:

#### **• 1ª fase definita di transizione, che attiene a:**

- programma sperimentale quinquennale 2002-2006 di fatto spostato in avanti al 2007. Pertanto questa fase si conclude entro e non oltre il 31 dicembre 2007.
- Debito formativo 2007 è, come già noto, di 30 crediti (minimo 15 - massimo 60) e questi servono (per gli operatori che non li hanno raggiunti entro il 31 dicembre 2006) a cumulare i 150 crediti del periodo 2002-2006.

#### **• 2ª fase:**

- crediti da acquisire per il triennio 2008-2010. In questo triennio devono essere acquisiti 150 crediti: 50