

Valutazione di un intervento di sorveglianza attiva degli eventi avversi della vaccinazione anti-HPV in Umbria

V. Gianfredi^{1*}, M. C. Paoloni², M. Villarini³, M. Moretti^{3*}

¹School of Specialization in Hygiene and Preventive Medicine, Department of Experimental Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy. orcid.org/0000-0003-3848-981X; ²Usl Umbria2 Dipartimento di Prevenzione Macroarea di Igiene e Sanità Pubblica area nord Servizio Profilassi Malattie Infettive e Vaccinazioni sede di Spoleto; ³Department of Pharmaceutical Sciences, Unit of Public Health, University of Perugia, Perugia, Italy

Riassunto

Obiettivi. Lo studio prende avvio dal progetto “Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV” condotto al fine di registrare attivamente tutti gli eventi avversi comuni insorti nelle ragazze 9-26 anni sottoposte a vaccinazione anti-HPV.

Metodo. È stato condotto uno studio multicentrico di coorte che ha visto la partecipazione di 12 Regioni e 87 Asl, coordinate dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell’ISS. Sono state incluse nello studio tutte le adolescenti di 12 anni di età chiamate attivamente alla vaccinazione anti-HPV, oltre a tutte le donne di età 9-26 anni che hanno effettuato, nel periodo in esame, la medesima vaccinazione presso l’Asl di Spoleto.

Risultati. Delle 147 ragazze partecipanti al programma, solo 102 hanno riportato il diario compilato a seguito della prima dose vaccinale, 62 quello relativo alla seconda dose ed 88 il diario della terza dose. Dai diari delle vaccinate compilati dopo la prima dose si evince che gli eventi avversi, quando presenti, si sono manifestati quasi esclusivamente durante i primi 5 giorni dalla vaccinazione, con una forte prevalenza di reazioni locali (eritema, dolore e gonfiore nel sito di iniezione) seguito da cefalea e dolori muscolari.

Conclusioni. I risultati mostrano un alto numero di eventi avversi riportati, dovuto principalmente alla metodica di rilevazione (sorveglianza attiva), tuttavia gli eventi registrati sono stati nella quasi totalità dei casi eventi di lieve o moderata intensità in linea con quanto riscontrato in precedenti trials. *Clin Ter 2017; 168(5):e327-332. doi: 10.7417/CT.2017.2029*

Parole chiave: Human Papilloma virus, eventi avversi, vaccinazione, sorveglianza attiva

Introduzione

L’infezione da Papillomavirus umano è causata dal virus a DNA noto come HPV (Human papillomavirus). Allo stato attuale sono stati identificati più di 150 tipi di virus, in grado di causare nell’80% dei casi un’infezione asintomatica,

Abstract

Active surveillance evaluation of anti-HPV vaccine adverse events in Umbria region

Aims. The study is a part of the “Active surveillance of adverse events following HPV vaccination” project conducted in order to actively register all common adverse events in girls 9-26 years after anti-HPV vaccination.

Methods. It is a multicenter cohort study which included 12 Regions and 87 local health authorities, coordinated by the National Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion (CNESPS) ISS. We included all adolescents, 12 years old, actively contacted for HPV vaccination, as well as all women aged 9-26 years who received, in the period under review, the same vaccination at the local health authorities in Spoleto.

Results. Out of 147 girls enrolled in the program, only 102 have reported the diary filled after the first vaccine dose, 62 and 88 respectively after the second and third dose. The filled diaries shown that adverse events, if any, have occurred almost exclusively during the first 5 days of vaccination, with a strong prevalence of local reactions (erythema, pain and swelling at the injection site) followed by headache and muscles pain.

Conclusions. Even though the results show a high number of reported adverse events, mainly due to the detection method (active surveillance), they are mild or moderate in almost all the cases. This is in line with that seen in previous trials. *Clin Ter 2017; 168(5):e327-332. doi: 10.7417/CT.2017.2029*

Key words: Human Papilloma virus, adverse events, immunization, active surveillance

tuttavia, il decorso dell’infezione è fortemente condizionato dall’immucompetenza dell’individuo ospite (1). L’HPV è generalmente responsabile della formazione di lesioni cutanee benigne come verruche cutanee o condilomi genitali, tuttavia circa il 70% di tutti i tumori cervicali è da ricondurre a due specifici tipo di HPV, il 16 e il 18, mentre la percentuale

Corrispondenza: Vincenza Gianfredi, School of Specialization in Hygiene and Preventive Medicine, Department of Experimental Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy, Via del Giochetto, 2. 06126 Perugia. Tel. 075 585 7488; Fax: 075 5857428

E-mail: vincenza.gianfredi@studenti.unipg.it. Massimo Moretti, Department of Pharmaceutical Sciences, Unit of Public Health, University of Perugia, Perugia, Italy, Via del Giochetto, 2. 06126 Perugia. Tel. 075 585 7419. E-mail: massimo.moretti@unipg.it

sale al 90% se si considerano anche il tipo HPV 45, 31, 33, 52, 58 e 35 (2). L'infezione si trasmette attraverso contatto diretto e soluzioni di continuo della cute, occasionalmente può trasmettersi anche per via transplacentare, ma non attraverso liquidi biologici come sangue o sperma (3). Inoltre, la probabilità di contagio è tanto maggiore quanto più giovane è l'età della donna, con un picco di prevalenza nelle giovani donne (età media 25 anni) (4). Crescenti evidenze mostrano come l'HPV non sia solo responsabile di neoplasie della cervice uterina, quanto piuttosto di tumori che possono colpire l'apparato ano-genitale sia dell'uomo (pene) che della donna (vulva, vagina, cervice), ma anche tumori della testa e del collo (cavo orale e faringe), conseguenti principalmente a rapporti sessuali di tipo orale) (5).

Le campagne di prevenzione dell'infezione da HPV si basano principalmente su una prevenzione primaria, resa possibile grazie all'introduzione del vaccino anti-HPV, e una prevenzione secondaria mediante l'esecuzione del pap-test. Attualmente esistono in commercio tre tipi di vaccino: bivalente, quadrivalente e 9-valente messo in commercio in Europa a metà del 2015 (6) e che ha visto la commercializzazione in Italia alla fine del 2016 (7). I tre vaccini ad oggi disponibili proteggono contro l'HPV 16 e 18, il quadrivalente anche contro il 6 e l'11; mentre il 9 valente anche contro il 31, 33, 45, 52 e 58 (oltre ai precedenti elencati). Un ulteriore vantaggio offerto dalla vaccinazione è la cross-protezione verso anche altri tipi di HPV non compresi nella preparazione, e che possono essere responsabili del tumore cervicale. I vaccini, sono stati testati su soggetti a partire da 9 anni di età mostrandosi efficaci (compreso tra il 98 e il 100%) e sicuri nella prevenzione dell'infezione da HPV e delle neoplasie ad esso associate (8), purché somministrato prima dell'esposizione del soggetto al virus. Studi più recenti hanno valutato anche l'efficacia della vaccinazione nei soggetti di sesso maschile al fine di ridurre l'incidenza di tumori al pene e all'ano, dimostrando anche in questo caso una protezione del 90% dei condilomi. Per quanto riguarda i dati di sicurezza, studi clinici controllati e randomizzati hanno messo in evidenza come effetti avversi significativamente associati alla vaccinazione fossero principalmente reazioni locali (9-12). Invece, non si sono associate reazioni avverse gravi, dato confermato successivamente anche dalla valutazione meta-analitica di Rambout et al. 2007 (13), così come dai dati di farmacovigilanza (8). Tuttavia sono stati riportati casi di Guillan Barrè e alcuni decessi, che dopo analisi approfondite, risultano essere associati solo da un nesso temporale, ma non causale alla vaccinazione anti-HPV (associati invece a embolia polmonare, miocardite, disturbo della coagulazione, infezione complicata) (8).

In Italia la vaccinazione contro HPV è stata introdotta nel 2008 e viene offerta in tutte le Regioni alle ragazze nel dodicesimo anno di vita. Nel 2015, 6 Regioni (Liguria, Puglia, Sicilia, Friuli Venezia Giulia, Molise e Veneto) hanno esteso l'offerta gratuita e attiva anche ai dodicenni maschi. Mentre l'Emilia-Romagna e il Friuli Venezia Giulia offrono il vaccino a uomini e donne HIV positivi. Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019(14), ha posto come obiettivo di copertura il raggiungimento del 95% nelle dodicenni femmine, introducendo la vaccinazione anche per i maschi. Attualmente a quasi 10 anni dall'avvio

della vaccinazione in Italia contro l'HPV, le coperture vaccinali raggiunte, seppur con un ampio range interregionale, si attestano intorno al 56,26% come media nazionale (% vaccinate con ciclo completo Target primario della vaccinazione: offerta attiva e gratuita nel 12° anno di vita. Tutti i dati sono aggiornati al 31/12/2015 (solo femmine)- fonte Istituto Superiore di Sanità) (15). Il mancato raggiungimento dell'obiettivo prefissato e la grande varietà interregionale evidenzia una disuguaglianza di accesso alla salute. Inoltre il monitoraggio attivo della vaccinazione anti-HPV da parte delle Regioni ed in collaborazione con l'ISS è previsto tra i temi dell'Accordo della Conferenza Stato Regioni del 18 Ottobre 2007.

Obiettivi

L'obiettivo generale dello studio è stato quello di condurre una sorveglianza attiva sulla popolazione femminile di età compresa tra i 9 e i 26 anni che, nel periodo luglio 2009 e giugno 2011, venivano sottoposte alla vaccinazione anti-HPV. Gli obiettivi specifici sono stati: sorveglianza degli eventi avversi comuni e rari con particolare attenzione verso le malattie autoimmuni.

Nello specifico l'obiettivo di questo lavoro è quello di presentare i dati relativi agli eventi avversi alla vaccinazione anti-HPV in donne di età 9-26 anni, registrati nella Regione Umbria nel contesto dello studio multicentrico "Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV".

Metodo

Criteri di inclusione

È stato condotto uno studio multicentrico di coorte che ha visto la partecipazione di 12 Regioni e 87 Asl, coordinate dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS. Sono state incluse nello studio tutte le adolescenti di 12 anni di età chiamate attivamente alla vaccinazione anti-HPV, oltre a tutte le donne di età 9-26 anni che hanno effettuato, nel periodo in esame, la medesima vaccinazione presso una delle strutture Asl aderenti allo studio. I vaccini somministrati durante lo studio e disponibili sul territorio nazionale sono stati Gardasil®, Merck (papilloma virus umano tipi 6, 11, 16, 18) e Cervarix®, GSK (papilloma virus umani tipi 16, 18). Gli eventi avversi sono stati registrati tramite diario ("Diario del vaccinato") consegnato alle donne a seguito di ogni dose vaccinale (schedula vaccinale: 0-1-6 mesi o 0-2-6 mesi, in base al tipo di vaccino) e che prevedeva un periodo di rilevazione di 14 giorni successivi all'iniezione. I diari venivano riconsegnati in occasione della successiva dose, per quanto riguarda il diario della terza dose, questo veniva analizzato da un operatore, tramite intervista telefonica. Gli eventi avversi analizzati sono stati categorizzati in: comuni, rari, gravi, qualsiasi tipo di ricovero (day-hospital), decesso e gravidanze.

Raccolta e archiviazione dei dati

Oltre al “Diario del vaccinato” per ogni donna, sono stati raccolti i dati anagrafici, i dati relativi alla vaccinazione effettuata (tipo di vaccino somministrato, lotto, scadenza, data e sede di somministrazione), e possibili controindicazioni, precauzioni o avvertenze alla somministrazione del vaccino. Superati i 15 giorni dalla mancata presentazione all'appuntamento (sospetto di interruzione del ciclo vaccinale), il personale ASL coinvolto nello studio, ha proceduto a contattare telefonicamente la donna al fine di indagare le motivazioni e ad invitare al completamento del ciclo vaccinale. Contestualmente è stata realizzata una piattaforma web *ad hoc* con la finalità di registrare, nel rispetto della riservatezza dei dati sensibili, tutte le informazioni raccolte per ogni singola paziente. Attraverso una procedura di record-linkage (tramite il codice fiscale) con le SDO e gli archivi di mortalità, qualora necessario, è stato possibile rintracciare gli eventi di ricovero e di decesso relativi alle patologie di interesse. Allo stesso modo, consultando gli archivi di prescrizione farmaceutica è stato possibile ricostruire la storia prescrittiva individuale al fine di stimare la prevalenza d'uso dei farmaci nel periodo successivo la vaccinazione. Il numero degli eventi attesi è stato stimato facendo riferimento alla linea di base delle patologie autoimmuni e dei decessi considerati nelle donne con età 9-26 anni in Italia.

Analisi statistica dei dati

Ogni Regione aderente allo studio ha provveduto all' inserimento dei dati nel database dedicato. Al termine dello studio, si è proceduto alla valutazione delle frequenze degli eventi avversi categorizzati secondo quanto precedentemente indicato e tenendo conto della tipologia del vaccino e delle caratteristiche demografiche delle vaccinate. L'analisi dei dati è stata effettuata usando il software Excel®.

Risultati

Caratteristiche del campione

Presso il centro vaccinale di Spoleto si sono sottoposte alla vaccinazione, nell'ambito del progetto, un totale di 147 ragazze che ricadevano nelle coorti di nascita che vanno dal 1993 al 2000, delle quali 124 di nazionalità Italiana (84,4%) e 23 di nazionalità estera (15,6%) (Tabella 1). La percentuale di ragazze di nazionalità Italiana non appartenenti alla coorte del 2000 (quella per cui la chiamata alla vaccinazione era attiva e gratuita) è risultata leggermente superiore alla media Nazionale (90,6%, corrispondente a 29 ragazze su 32), mentre per le ragazze appartenenti alla coorte del 2000 la situazione è all'incirca in linea con la media (95 Italiane su 114 vaccinate, ossia 83,3%); questa differenza potrebbe essere attribuita al basso numero di dati del campione.

Eventi avversi

Delle 147 ragazze partecipanti al programma, solo 102 hanno riportato il diario compilato a seguito della prima dose vaccinale, 62 quello relativo alla seconda dose ed 88

Tabella 1. Caratteristiche del campione

Nazionalità	Tot soggetti
Albania	8
Repubblica Dominicana	1
Grecia	1
Italia	124
Kosovo	2
Macedonia	1
Moldova	1
Morocco	4
Philippines	1
Romania	3
Slovachia	1
Livello istruzione paziente	
Licenza scuola elementare	137
Licenza scuola media inferiore	8
Diploma scuola media superiore	2
Livello istruzione Madre	
Licenza scuola elementare	7
Licenza scuola media inferiore	47
Diploma scuola media superiore	68
Laurea	16
Nessuna risposta	9
Livello istruzione Padre	
Licenza scuola elementare	7
Licenza scuola media inferiore	47
Diploma scuola media superiore	70
Laurea	14
Nessuna risposta	9

il diario della terza dose. Dai diari delle vaccinate compilati dopo la prima dose si evince che gli eventi avversi, quando presenti, si sono manifestati quasi esclusivamente durante i primi 5 giorni dalla vaccinazione, con una forte prevalenza di dolore localizzato sul sito d'iniezione: hanno riportato questo sintomo 54 ragazze su 102 durante il giorno 0, definito come il giorno dell'avvenuta vaccinazione, (corrispondenti al 52,9% dei casi), 41 nel giorno 1 (40,2%), 19 nel giorno 2 (18,6%), 13 nel giorno 3 (12,7%) e 5 nel giorno 4 (4,9%). Una frequenza discretamente alta è stata riportata per i sintomi di gonfiore locale e cefalea, che al giorno 0 hanno registrato rispettivamente 14 e 13 casi (corrispondenti al 13,7 e al 12,7%). I due eventi avversi differiscono per il loro decorso nei giorni successivi: il gonfiore locale non si è affievolito al giorno 1, ma nei giorni 2, 3 e 4 ha riscontrato un rapido decremento dei casi; la cefalea, invece, ha mostrato un più uniforme declino, sebbene meno rapido. Di una certa rilevanza è stato pure il dolore locale al sito d'iniezione, registrato da solo 6 ragazze (5,9%) al giorno 0, e da 8 ragazze al giorno 1 (7,8%), per poi decrescere. Gli altri sintomi sono stati rilevati da una minoranza dei soggetti vaccinati, o da nessuno.

I dati raccolti dai diari della seconda vaccinazione mostrano una frequenza simile ai precedenti nell'andamento dell'evento avverso "dolore locale", che è stato registrato da 31 soggetti su 62 (50,0%) al giorno 0, da 26 (41,9%) al giorno 1, da 18 (29,0%) al giorno 2, da 12 (19,4%) al giorno 3 e da 2 ragazze (3,2%) al giorno 4. Analogamente a quanto visto per la prima dose vaccinale, anche per la seconda un altro evento avverso particolarmente frequente si è rivelato il gonfiore locale, con una prevalenza di 10 casi (16,1%) ai giorni 0 e 1, 9 casi (14,5%) al giorno 2 e 7 casi (11,3%) al giorno 3; dal giorno 4 non si registrano altri casi. A differenza di quanto accaduto per la prima dose vaccinale però, per la seconda dose la cefalea non è stato un evento avverso particolarmente frequente; hanno invece avuto una certa rilevanza i dolori muscolari ed il rossore locale: da 4 a 6 casi nei primi due giorni (ossia dal 6,5 al 9,7%). Gli altri sintomi sono stati rilevati da una minoranza dei soggetti

vaccinati, o da nessuno. Gli eventi avversi associati alla terza dose vaccinale sono risultati significativamente più modesti rispetto a quelli delle prime due dosi. Il sintomo più rilevante anche in questo caso è stato il dolore locale, rilevato da 22 ragazze su 88 (25,0%) al giorno 0, da 20 ragazze (22,7%) al giorno 1, da 14 ragazze (15,9%) al giorno 2 e da 2 ragazze (2,3%) al giorno 3; nessun soggetto ha registrato tale dolore già a partire dal giorno 4. Un secondo evento avverso di modesta frequenza è stato il gonfiore locale, che si è manifestato in 9 soggetti (10,2%) al giorno 0, ma che è rapidamente scomparso (1 caso al giorno 3 e nessun caso al giorno 4). Rossore locale e cefalea si sono manifestati con una frequenza piuttosto scarsa: 4 casi (4,5%) al giorno 0 per entrambi, che sono parimenti scesi a zero al giorno 2. Gli altri sintomi sono stati rilevati da una minoranza dei soggetti vaccinati, o da nessuno (Tabella 2).

Tabella 2. Eventi avversi registrati a seguito della somministrazione del vaccino anti-HPV

Evento avverso registrato	Numero di soggetti (%) per prima dose vaccinale N=102				
	Giorno 0	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4
Dolore locale	54 (52,94)	41 (40,20)	19 (18,63)	13 (12,75)	5 (4,90)
Gonfiore locale	14 (13,73)	14 (13,73)	8 (7,84)	4 (3,92)	1 (0,98)
Eritema locale	2 (1,96)	4 (3,92)	0	0	1 (0,98)
Prurito locale	3 (2,94)	3 (2,94)	3(2,94)	0	2 (1,96)
Dolori muscolari	6 (5,88)	8 (7,84)	3 (2,94)	2 (1,96)	1 (0,98)
Artralgie	2 (1,96)	1 (0,98)	0	0	0
Cefalea	13 (12,75)	11(10,78)	9 (8,82)	7 (6,86)	5 (4,90)
Addominalgia	3 (2,94)	3 (2,94)	0	0	0
Vomito	2 (1,96)	0	0	0	0
Diarrea	1 (0,98)	2 (1,96)	1 (0,98)	1 (0,98)	0
Nausea	1 (0,98)	1 (0,98)	1 (0,98)	3 (2,94)	1 (0,98)
Evento avverso registrato	Numero di soggetti (%) per seconda dose vaccinale N=62				
	Giorno 0	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4
Dolore locale	31 (50,00)	26 (41,94)	18 (29,03)	12 (19,35)	2 (3,23)
Gonfiore locale	10 (16,13)	10 (16,13)	9 (14,52)	7 (11,29)	0
Eritema locale	4 (6,45)	5 (8,06)	4 (6,45)	1 (1,61)	1 (1,61)
Prurito locale	2 (3,23)	2 (3,23)	2 (3,23)	1 (1,61)	0
Dolori muscolari	2 (3,23)	5 (8,06)	3 (4,84)	2 (3,23)	1 (1,61)
Artralgie	2 (3,23)	2 (3,23)	1 (1,61)	1 (1,61)	1 (1,61)
Cefalea	23,23	1 (1,61)	2 (3,23)	3 (4,84)	0
Addominalgia	0	0	0	0	0
Vomito	0	0	0	0	0
Diarrea	1 (1,61)	0	0	0	0
Nausea	0	0	0	0	0
Evento avverso registrato	Numero di soggetti (%) per terza dose vaccinale N=88				
	Giorno 0	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4
Dolore locale	22 (25,00)	20 (22,73)	14	2 (2,27)	0
Gonfiore locale	9 (10,23)	8 (9,09)	6	1 (1,14)	0
Eritema locale	4 (4,55)	3 (3,41)	0	0	0
Prurito locale	0	1 (1,14)	0	0	0
Dolori muscolari	1 (1,14)	1 (1,14)	1 (1,14)	0	0
Artralgie	0	0	0	0	0
Cefalea	4 (4,55)	2 (2,27)	2 (2,27)	0	0
Addominalgia	0	0	0	1 (1,14)	0
Vomito	1 (1,14)	0	0	1 (1,14)	1 (1,14)
Diarrea	0	0	0	1 (1,14)	1 (1,14)
Nausea	1 (1,14)	1 (1,14)	1 (1,14)	0	0

Va inoltre sottolineato che 3 ragazze hanno interrotto il ciclo vaccinale a causa degli eventi avversi riscontrati, ossia:

- febbre, mal di testa, dolori muscolari, dolore locale, prurito;
- febbre, mal di testa, eritema cutaneo, dolore e rossore locale;
- orticaria diffusa su tutto il corpo.

Discussione

La maggiore numerosità dei dati relativi all'ultima dose rispetto alla seconda è attribuibile alla diversa natura del metodo di recupero dati; infatti il prelievo dei dati relativi alla terza dose è avvenuto per sollecitazione telefonica da parte delle Infermiere del centro vaccinale di Spoleto.

Il lavoro di estrazione dei dati Umbri ha permesso di mettere in relazione i risultati ottenuti dal progetto "Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV" a livello Nazionale con quelli ottenuti dall'ex Asl 03 di Spoleto. Va precisato che la scelta tra l'utilizzo dei due vaccini è strettamente dipeso dal tipo di offerta presente nelle specifiche Regioni, mostrando un'ampia variabilità. Infatti la Sardegna, l'Emilia-Romagna, la Toscana e l'Umbria hanno optato per la somministrazione del Cervarix®; mentre tutte le altre regioni hanno somministrato il Gardasil®, ad eccezione di Puglia e Lombardia che hanno optato per l'utilizzo di entrambi i vaccini (16). In totale, considerando tutte le Regioni aderenti al progetto, sono state vaccinate con Cervarix® 9.084 ragazze (16), mentre il numero di vaccinate nell'ex Asl di Spoleto è solo di 147, che rappresenta appena l'1,61%. Per ciò che concerne gli eventi avversi alla vaccinazione, la maggior parte è risultata di lieve o moderata rilevanza clinica sia in ambito Nazionale che nel centro vaccinale di Spoleto, con una maggiore prevalenza di sintomi locali (dolore, rossore, prurito e gonfiore in sede di iniezione), mal di testa e dolori muscolari. I primi hanno rappresentato all'incirca il 45% del totale dei casi a livello Nazionale ed il 78% dei casi nell'ex Asl 03 di Spoleto; il mal di testa, che a livello Nazionale ha costituito il 17% circa degli eventi avversi, ha rappresentato solo il 9% dei casi nel centro vaccinale di Spoleto; i dolori muscolari, infine, sono stati evidenziati dal 14% delle ragazze a livello Nazionale e da poco più del 6% delle ragazze vaccinate nell'ex Asl 03 di Spoleto. In totale questi tre gruppi di eventi avversi rappresentano il 76% degli effetti collaterali totali a livello Nazionale, e il 93% di quelli rilevati dal centro vaccinale di Spoleto.

Dai dati si evince dunque un alto numero di eventi avversi riportati che risultano essere nella totalità dei casi eventi di lieve o moderata intensità in linea con quanto riscontrato in precedenti trials (17). Tuttavia l'alto numero di casi può essere ricondotto principalmente alla tipologia di sorveglianza (attiva). Inoltre la costituzione di un sistema attivo di sorveglianza induce una maggiore fiducia nei confronti della pratica vaccinale e nell'attività svolta dagli operatori sanitari, inoltre permette di migliorare le coperture vaccinali. Altri possibili limiti del presente studio sono la bassa numerosità del campione, la mancata completa riconsegna dei diari, e la popolazione inclusa afferente ad una singola Asl.

Conclusione

La vaccinazione anti-HPV estesa anche agli uomini, secondo una recente revisione condotta dal Centro Europeo per il Controllo e la Prevenzione delle malattie infettive (European Centre for Disease Control and Prevention, ECDC), ha messo in evidenza come questo possa determinare un vantaggio per entrambi i sessi (18). Si stima infatti che circa il 30% di tumori HPV relati si verifichino proprio nel sesso maschile, inoltre la prevalenza nel sesso maschile mostra un interessamento in tutte le fasi della vita, costituendo così un importante serbatoio di malattia (1). Grazie all'introduzione della vaccinazione, ormai una decina di anni fa, è possibile già ora iniziare a valutarne la ricaduta in termini di circolazione del virus. Uno studio recente condotto negli USA ha permesso infatti, di calcolare la prevalenza dei tipi virali nelle donne tra i 14 e i 24 anni confermando una riduzione significativa della prevalenza dei tipi virali contenuti del vaccino (19). Markowitz e colleghi hanno infatti dimostrato una declino statisticamente significativo della prevalenza dei HPV di tipo 6, 11, 16 e 18 dal 11,5% in era pre-vaccinale al 4,3% nel gruppo di ragazze 14-19 anni e una riduzione dal 18,5% (in era pre vaccinale) al 12,1% nelle donne di età compresa tra 20 e 24 anni.

Inoltre, il succitato studio ha valutato se e come la vaccinazione anti-HPV avesse in qualche modo modificato il comportamento delle ragazze in merito all'attività sessuale. Infatti, prima dell'introduzione della vaccinazione, alcuni autori ritenevano che l'introduzione della vaccinazione avrebbe potuto indurre un senso di falsa protezione verso le malattie sessualmente trasmesse (8). Markowitz e colleghi non hanno riscontrato alcuna differenza nel numero di partner sessuali prima e dopo l'introduzione della vaccinazione. Tuttavia l'uso della vaccinazione anti-HPV non deve essere considerata sostitutiva di altre azioni preventive, come lo screening (Pap-Test) o l'educazione sessuale.

I dati discussi in questo lavoro, in accordo con quanto presente in letteratura, confermano la sicurezza di tale vaccino, mentre risultano ancora necessari studi in grado di valutare la costo-efficacia di tale vaccinazione. Infatti in accordo con una recente revisione, i modelli epidemiologici ed economici utilizzati a tale scopo differiscono ampiamente tra di loro, così come le politiche vaccinali attuate dai singoli Paesi. Per tale ragione, i decisori politici dovrebbe utilizzare con cautela le stime prodotte, sia in considerazione delle assunzioni prese per la creazione degli stessi, sia considerando il tempo necessario al raggiungimento degli obiettivi clinici che possono essere a breve e a lungo termine (20).

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano la dott.ssa Stefania Spila-Alegiani del Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, la quale ha coordinato lo studio a livello nazionale e curato il data-base.

Bibliografia

1. EpiCentro. Infezioni da hpv e cervicocarcinoma 2016. Available from: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/hpv.asp>
2. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S4-7. PubMed PMID: 18760711
3. Center for Disease Control and Prevention (CDC). What is HPV? Atlanta2015 [17 Ottobre 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/hpv/parents/whatishpv.html>
4. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006 Feb;25(2 Suppl):S65-81, quiz S2. PubMed PMID: 16462611
5. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>
6. European Medicines Agency (EMA). Gardasil 9, human papillomavirus 9-valent vaccine (recombinant, adsorbed) 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human_med_001863.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
7. Notiziario Chimico Farmaceutico. Vaccino anti HPV 9-valente in arrivo in Italia 2016. Available from: <http://www.notiziariochimicofarmaceutico.it/2016/06/21/vaccino-anti-hpv-9-valente-in-arrivo-in-italia/>
8. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Efficacia dei vaccini anti-HPV. *Bollettino dell'Informazione sul Farmaco*. 2007;XIV(5):200-5.
9. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1247-55. PubMed PMID: 16631880
10. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jun 30;369(9580):2161-70. PubMed PMID: 17602732
11. Group FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *The New England journal of medicine*. 2007 May 10;356(19):1915-27. PubMed PMID: 17494925
12. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The Lancet Oncology*. 2005 May;6(5):271-8. PubMed PMID: 15863374
13. Rabout L, Hopkins L, Hutton B, et al. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007 Aug 28;177(5):469-79. PubMed PMID: 17671238. Pubmed Central PMCID: 1950172
14. Ministero della Salute. Schema di intesa tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante "Piano nazionale della prevenzione vaccinale 2017-2019"
15. EpiCentro. Copertura vaccinale in Italia 2015. Available from: http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/dati_Ita.asp. [14 Giugno 2017]
16. Spila-Alegiani S, Da Cas R, Giambi C, et al. Il registro del vaccino anti-HPV. *Recenti Prog Med* 2013; (104):262-6
17. Lu B, Kumar A, Castellsague X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2011 Jan 12;11:13. PubMed PMID: 21226933. Pubmed Central PMCID: 3034689
18. European Centre for Disease Prevention and Control ECDC. Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update. Stockholm: 2012
19. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, et al. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20151968. PubMed PMID: 26908697
20. Giraldi G, Martinoli L, De Luca d' Alessandro E. The human papillomavirus vaccination: a review of the cost-effectiveness studies. *Clin Ter* 2014; 165 (6):e426-432. doi: 10.7417/CT.2014.1787