

# Patologie autoimmuni nelle pre-adolescenti italiane e vaccinazione anti-HPV

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Ciofi degli Atti<sup>1</sup> (coordinatore), Chiara Azzari<sup>2</sup>, Giorgio Bartolozzi<sup>3</sup>, Susanna Esposito<sup>4</sup>, Gaetano Maria Fara<sup>5</sup>, Milena Lo Giudice<sup>6</sup>, Caterina Rizzo<sup>7</sup>



Parole chiave: Vaccinazione anti-HPV, studi post-marketing, patologie autoimmuni

## Abstract

La percezione della sicurezza dei vaccini rappresenta un elemento cruciale per il successo delle strategie vaccinali. La distinzione tra eventi che si verificano a breve distanza da una vaccinazione per pura coincidenza temporale ed eventi avversi causati dalla vaccinazione può infatti essere difficile. D'altra parte, la probabilità di una associazione puramente temporale tra una vaccinazione e l'esordio di una data patologia è direttamente proporzionale alla copertura vaccinale raggiunta, ed aumenta rapidamente con l'avvio di una campagna vaccinale. I dati ad oggi disponibili non mostrano un incremento di incidenza delle malattie autoimmuni nelle vaccinate per HPV, né la presenza di cluster di esordio delle malattie rispetto alla dose, al calendario vaccinale o all'età. In Italia, le informazioni sulla frequenza di patologie autoimmuni nelle adolescenti sono estremamente limitati. La disponibilità di dati nazionali sulla frequenza di patologie autoimmuni in questa fascia di età dovrebbe essere migliorata, in modo da poter valutare eventuali scostamenti rispetto all'atteso avvenuti dopo l'introduzione della vaccinazione anti-HPV, e garantire una adeguata informazione sia degli operatori sanitari che della popolazione target della campagna vaccinale.

## Introduzione

I vaccini per la prevenzione delle infezioni da papilloma virus umano (Human papilloma virus-HPV) hanno come principale indicazione clinica la prevenzione del tumore della cervice uterina e di altri tumori della sfera genitale. Il carcinoma cervicale è infatti il primo cancro a essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibi-

le a un'infezione<sup>1</sup>. I genotipi di HPV ad alto rischio più frequentemente implicati nel carcinoma cervicale sono il 16, cui vengono attribuiti circa il 60% di tutti i casi di questa patologia neoplastica, seguito dal 18, responsabile di circa il 10% dei casi. Pertanto, complessivamente, circa il 70% di tutti i carcinomi cervicali sono associati alla presenza di HPV 16 o 18<sup>2</sup>, prevenibili con la vaccinazione.

<sup>1</sup> Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; <sup>2</sup> Ospedale "Meyer", Università di Firenze; <sup>3</sup> Università di Firenze; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Materno-infantili, Università di Milano, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>5</sup> Sapienza Università di Roma; <sup>6</sup> Pediatria di Famiglia, Palermo; <sup>7</sup> Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma

In Italia, i vaccini anti-HPV sono stati autorizzati per l'uso nel 2007. L'intesa tra il Ministero della Salute e le Regioni e Province Autonome del 20 Dicembre 2007<sup>3</sup>, in accordo con le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>4</sup>, aveva delineato la strategia per l'offerta attiva del vaccino, identificando come target prioritario le ragazze dodicenni. Inoltre l'Intesa lasciava alle Regioni l'opportunità di estendere la vaccinazione ad altre fasce di età, tramite i servizi vaccinali del Servizio Sanitario Nazionale.

La scelta del target delle ragazze dodicenni è ottimale perché induce una protezione elevata prima di un eventuale contagio con HPV per via sessuale. Tale strategia di offerta permette inoltre di rivolgersi a ragazze che frequentano ancora la scuola dell'obbligo, di sfruttare le occasioni di contatto con le strutture vaccinali degli adolescenti, già target di altri interventi vaccinali, e di facilitare la comunicazione con le famiglie, elemento essenziale specialmente per programmi relativi a tematiche sensibili quali le malattie a trasmissione sessuale. Inoltre, le dodicenni sono ancora in buona parte a carico del pediatra di famiglia e per questa fascia di età è previsto, anche se non in tutte le Regioni, un bilancio di salute con conseguente opportunità di counselling vaccinale.

Come definito dall'Intesa, l'obiettivo del programma di vaccinazione è il raggiungimento di una copertura con tre dosi di vaccino pari al 95% entro 5 anni dall'avvio del programma di immunizzazione, cioè per le ragazze nate nel 2001, che saranno invitate attivamente alla vaccinazione nel 2012, e la cui copertura vaccinale sarà valutata al 31 dicembre 2013.

In Italia, tutte le Regioni hanno avviato la campagna contro l'infezione da tipi 16 e 18 di HPV entro la fine del 2008<sup>5</sup>. Al 31 dicembre 2009, la copertura vaccinale delle dodicenni per almeno una dose è stata del 66% (range per Regione: 27-85%) (Tab. I).

La percezione della sicurezza dei vaccini rappresenta un elemento cruciale per il successo delle strategie

**Circa il 70% di tutti i carcinomi cervicali sono associati alla presenza di Hpv 16 o 18, prevenibili con la vaccinazione.**

**L'obiettivo del programma di vaccinazione è il raggiungimento di una copertura con tre dosi di vaccino pari al 95% entro 5 anni dall'avvio del programma di immunizzazione.**

vaccinali. La distinzione tra eventi che si verificano a breve distanza da una vaccinazione per pura coincidenza temporale ed eventi avversi causati dalla vaccinazione può infatti essere difficile. D'altra parte, la probabilità di una associazione puramente temporale tra una vaccinazione e l'esordio di una data patologia è direttamente proporzionale alla copertura vaccinale raggiunta, ed aumenta rapidamente con l'avvio di una campagna vaccinale.

---

### **Valutazione del rischio di esordio di malattie autoimmuni dopo vaccinazione anti-HPV**

Mentre la presunta associazione tra le vaccinazioni dell'infanzia e numerose patologie (ad es. diabete mellito tipo 1, autismo, SIDS) è stata ampiamente studiata, senza che venisse mai documentato alcun nesso di causalità, i programmi di vaccinazione rivolti agli adolescenti hanno una storia più recente, e per questa fascia di età vi sono molte meno informazioni sulla frequenza attesa di molte patologie. Visto che il calendario vaccinale per HPV prevede la somministrazione di tre dosi nell'arco di 6 mesi, virtualmente qualunque patologia insorta nell'arco di circa un anno di vita di un'adolescente potrebbe essere attribuito al vaccino. Nel 2005 uno studio condotto negli Stati Uniti ha documentato che nelle bambine e ragazze tra 9 e 18 anni di età vi era un tasso di ospedalizzazione per patologie di presumibile origine autoimmune pari a 53 per 100.000<sup>6</sup>. La tiroidite era la diagnosi più frequente (16,3 per 100.000 ricoveri), mentre gli episodi di sclerosi multipla o neurite ottica sono risultati più rari (3,7 per 100.000 ricoveri). In base ai dati raccolti, gli

**Tab. I.** Coorte 1997: copertura vaccinale per HPV per dose e Regione (dati aggiornati al 31/12/2009).

Regione	% vaccinate con almeno una dose	% vaccinate con almeno 2 dosi	% vaccinate con tre dosi
Valle d'Aosta	75,5%	73,6%	62,5%
Piemonte	66,4%	65,3%	59,2%
Liguria	68,6%	67,5%	63,4%
Lombardia	68,1%	66,9%	64,7%
PA Trento	58,3%	57,5%	56,4%
PA Bolzano	26,6%	24,1%	19,1%
Veneto	79,4%	76,9%	67,8%
Friuli Venezia Giulia	63,9%	62,6%	57,5%
Emilia Romagna	73,5%	72,2%	67,6%
Toscana	81,8%	79,8%	73,4%
Marche	73,1%	72,0%	67,5%
Umbria	77,7%	75,4%	64,6%
Lazio	57,1%	56,0%	50,8%
Campania	54,2%	44,5%	27,4%
Abruzzo	73,0%	70,2%	60,0%
Molise	81,3%	76,7%	74,3%
Basilicata	83,5%	80,7%	75,8%
Puglia	84,8%	83,0%	78,2%
Calabria	54,7%	52,3%	46,4%
Sicilia	51,0%	37,1%	30,1%
Sardegna	80,2%	78,2%	69,6%
Totale	66,3%	61,5%	53,1%

Fonte: Epicentro, CNESPS, ISS.

autori hanno stimato che in presenza di una copertura vaccinale per HPV pari all'80%, 3/100.000 bambine e adolescenti tra 9 e 18 anni di età avrebbero richiesto una visita in Pronto Soccorso per asma/crisi allergica entro 24 ore dalla vaccinazione, e 2/100.000 per diabete entro una settimana. Il rischio di ricovero in coincidenza temporale con la vaccinazione risultava quattro volte più elevato per la tiroidite, rispetto alla sclerosi multipla o alla Sindrome di Guillan-Barré<sup>6</sup>.

Vista la rarità di questi eventi, e la conseguente possibilità di osservarli solo in una popolazione sufficientemente ampia, dopo l'introduzione in commercio dei vaccini anti-HPV sono stati avviati diversi studi di sorveglianza post-marketing<sup>7</sup>. Uno studio condotto negli USA ha seguito una coorte di 189.629 ragazze e donne, in modo da stimare la frequenza di insorgenza di malattie autoimmuni nei 6 mesi successivi ad ogni dose di vaccino anti-HPV tetravalente, e di confrontare l'incidenza di queste patologie osservata nelle vaccinate, con quella nelle

non vaccinate. L'insorgenza delle patologie autoimmuni, incluse malattie reumatiche, endocrine e neurologiche/oftalmiche, è stata verificata attraverso il controllo delle cartelle cliniche elettroniche delle ragazze e donne in osservazione. Lo studio non ha identificato un incremento di incidenza nelle vaccinate, né la presenza di cluster di esordio delle malattie rispetto alla dose, al calendario vaccinale o all'età<sup>8</sup>.

**Dopo l'introduzione in commercio dei vaccini anti-HPV sono stati avviati diversi studi di sorveglianza post-marketing.**

**Tab. II.** Tassi di incidenza per diabete di tipo 1, specifici per età, nella popolazione femminile tra 10 e 14 anni, negli anni 1990-1999.

Ripartizione geografica italiana	Numero di casi	Tasso di incidenza*	IC95%
Nord	101	11,2	9,2; 13,7
Centro	192	8,9	7,7; 10,3
Sud	119	5,7	4,8; 6,9
Sardegna	171	32,2	27,6; 37,5

\* Per 100.000 anni/persona (modificata da Carle et al. <sup>9</sup>).

### Dati disponibili in Italia

In Italia, le informazioni sulla frequenza di patologie autoimmuni nelle adolescenti sono estremamente limitati. Il diabete mellito di tipo 1 è la patologia per cui vi sono più dati pubblicati. Negli anni tra il 1990 e il 1999, il tasso di incidenza nelle ragazze tra 10 e 14 anni variava da 6 casi per 100.000 anni persona al sud, a 11/100.000 al nord <sup>9</sup>. La Sardegna mostrava invece un'incidenza nettamente più elevata, pari a 32/100.000 (Tab. II). I dati derivati dal Registro Nazionale Diabete di tipo 1 negli anni 1999-2003, mostrano invece che l'incidenza nella fascia di età 12-14 anni è di 13,5 casi per 100.000 anni persona (IC95%: 12,7-14,2/100.000) <sup>10</sup>.

Per la Sindrome di Guillan-Barré, stime riferite al 1995 mostravano un'incidenza annuale pari a 0,34 per 100.000 nella fascia di età 0-14 anni, e di 0,57/100.000 tra 15 e 34 anni <sup>11-13</sup>.

### Conclusioni

I dati di sorveglianza post-marketing confermano che il vaccino anti-HPV ha un elevato profilo di sicurezza, e non evidenziano un'associazione con l'esordio di malattie autoimmuni. Va tuttavia considerato che l'incidenza di malattie autoimmuni mostra delle differenze geografiche. La disponibilità di dati nazionali sulla frequenza di patologie autoimmuni nelle ragazze italiane adolescenti dovrebbe perciò essere migliorata, in modo da disporre di informazioni per valutare eventuali scostamenti rispetto all'atteso avvenuti dopo l'introduzione della vaccinazione, e garantire una adeguata informazione sia degli operatori sanitari che della popolazione target della campagna vaccinale.

### Bibliografia

- 1 IARC Working Group. Human Papillomaviruses. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Bol. 64. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1995.
- 2 Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. *Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective*. Int J Cancer 2004;111:278-85.
- 3 Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome concernente "Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" del 20 dicembre 2007. Disponibile su: [http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC\\_016696\\_264%20csr.pdf](http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf)
- 4 World Health Organization. *Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries*. WHO 2006.
- 5 Giambi C. *Ricognizione delle decisioni regionali in merito alla vaccinazione anti-HPV e primi dati di copertura vaccinale a fine anno 2009*. Disponibile su: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/pdf/HPV-2009.pdf>
- 6 Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, et al. *Human papillomavirus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions*. Pediatr Infect Dis J 2007;26:979-84.
- 7 Bonanni P, Cohet C, Kjaer SK, et al. *A summary of the post-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD*. Vaccine 2010;28:4719-30.
- 8 Chao C, on behalf of the Gardasil Safety Study Team. *Surveillance of Autoimmune Conditions in a Post-Licensure Safety Study of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4) in Females*. Presentato a ICAAC 2010. Disponibile su: <http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=2583&sKey=900fe526-6d88-4b11-864-f0b5ca269731f&cKey=9a094646-2031-4c7d-8839-46d9016a67a5&mKey={93AEED6A-54D4-4EF6-99BD-A9B3CE9FACD9}>.

- <sup>9</sup> Carle F, Gesuita R, Bruno G, et al. *Diabetes incidence in 0- to 14-year age-group in Italy: a 10-year prospective study*. *Diabetes Care* 2004;27:2790-6.
- <sup>10</sup> Bruno G, Maule M, Merletti F, et al. *Age-period-cohort analysis of 1990–2003 incidence time trends of childhood diabetes in Italy. The RIDI Study*. *Diabetes* 2010;59:2281-7.
- <sup>11</sup> Beghi E, Bogliun G. *The Guillain-Barrè syndrome (GBS). Implementation of a register of the disease on a nationwide basis. Italian GBS Study Group*. *Ital J Neurol Sci* 1996;17:355-61.
- <sup>12</sup> Grimaldi LM, Palmeri B, Salemi G, et al. *High prevalence and fast rising incidence of multiple sclerosis in Caltanissetta, Sicily, Southern Italy*. *Neuroepidemiology* 2007;28:28-32.
- <sup>13</sup> Bogliun G, Beghi E. *Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996*. *Acta Neurol Scand* 2004;110:100-6.