

Grazie al supporto dell'Accademia Svizzera delle Scienze Mediche, dell'Ufficio federale della sanità pubblica e delle biblioteche universitarie, tutte le Revisioni Cochrane Svizzera sono liberamente disponibili e possono essere scaricate dal sito internet [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).

## NOVITÀ DALLA COCHRANE LIBRARY



### La vaccinazione profilattica contro il papilloma virus umano per prevenire il carcinoma della cervice uterina e i suoi precursori

Questa rubrica presenta i risultati di una revisione sistematica pubblicata dalla Cochrane Collaboration nella Cochrane Library ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)).

Fonte: Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069

<b>Contesto</b>	Esiste un nesso di causalità tra l'infezione persistente da papilloma virus umano ad alto rischio (hrHPV) e lo sviluppo di lesioni precancerose e del tumore al collo dell'utero. Gli HPV 16 e 18 provocano approssimativamente il 70% dei tumori alla cervice nel mondo.
<b>Obiettivi</b>	Valutare i danni e la protezione dei vaccini profilattici anti-papilloma virus umano (HPV) contro le lesioni precancerose del collo dell'utero e le infezioni da HPV16/18 nelle adolescenti e nelle donne.
<b>Meto di ricerca</b>	Abbiamo effettuato ricerche di studi in MEDLINE, nel Cochrane di Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e in Embase (data della ricerca: giugno 2017). Abbiamo effettuato delle ricerche in vari registri per identificare dati non pubblicati inerenti la mortalità e gli eventi avversi gravi.
<b>Criteri di selezione</b>	Studi controllati e randomizzati che hanno confrontato nelle donne l'efficacia e la sicurezza della vaccinazione anti-HPV rispetto al placebo (eccipienti di vaccino o altri vaccini di controllo).
<b>Raccolta e analisi dei dati</b>	È stata utilizzata la metodologia Cochrane e GRADE per valutare il livello di qualità delle prove di efficacia della protezione del vaccino contro le lesioni precancerose del collo dell'utero (neoplasie intraepiteliali cervicali di grado 2 o superiori [CIN2+], CIN di grado 3 o superiore [CIN3+] e adenocarcinomi in situ [AIS]) e gli effetti indesiderati. È stata fatta distinzione tra gli effetti dei vaccini in base allo stato iniziale del partecipante rispetto al DNA dell'HPV. Gli outcomes erano: lesioni precancerose associate al tipo di HPV presente nel vaccino e lesioni precancerose indipendenti da esso. I risultati sono presentati sotto forma di rischio nel gruppo di controllo e nel gruppo vaccinati e di rischio relativo (RR) con, tra parentesi, l'intervallo di confidenza al 95%.

**Risultati principali**

Sono stati inclusi 26 studi (73'428 partecipanti). Dieci studi, che avevano un follow-up da 1.3 a 8 anni, analizzavano la protezione contro CIN/AIS. L'innocuità dei vaccini è stata valutata su un periodo da 6 mesi a 7 anni in 23 studi. Gli studi non erano abbastanza grandi o di una durata sufficiente per valutare i risultati sul carcinoma del collo dell'utero. Tutti gli studi salvo uno sono stati finanziati da produttori di vaccini. La maggior parte degli studi inclusi è stata considerata a basso rischio di bias. Gli studi riguardavano vaccini monovalenti (N=1), bivalenti (N=18) e quadrivalenti (N=7). La maggior parte delle donne aveva meno di 26 anni. Tre studi avevano reclutato donne di 25 anni e più. Sono riassunti gli effetti dei vaccini nei partecipanti a cui è stata somministrata almeno una dose di vaccino.

***Risultati di efficacia in base allo stato iniziale del DNA dell'HPV******Negativo per l'hrHPV***

Rispetto al placebo i vaccini anti-HPV riducono CIN2+, CIN3+ e AIS associati all'HPV16/18 nelle adolescenti e nelle donne tra 15 e 26 anni. Vi sono prove di efficacia di elevata qualità relative al fatto che i vaccini diminuiscono CIN2+ da 164 a 2/10'000 (RR 0.01 [0 a 0.05]) e CIN3+ da 70 a 0/10'000 (RR 0.01 [0.00 a 0.10]). Vi sono prove di efficacia di moderata qualità relative al fatto che i vaccini riducono il rischio di AIS da 9 a 0/10'000 (RR 0.10 [0.01 a 0.82]).

I vaccini anti-HPV riducono il rischio di qualsiasi CIN2+ da 287 a 106/10'000 (RR 0.37 [0.25 a 0.55], elevata qualità delle evidenze scientifiche) e probabilmente riducono qualsiasi lesione di AIS da 10 a 0/10'000 (RR 0.1 [0.01 a 0.76], moderata qualità delle evidenze scientifiche). La dimensione della riduzione nelle CIN3+ con i vaccini differisce tra vaccini bivalenti e quadrivalenti (bivalenti: RR 0.08 [0.03 a 0.23], elevata qualità delle evidenze scientifiche; quadrivalente: RR 0.54 [0.36 a 0.82], moderata qualità delle evidenze scientifiche). Per questo confronto non erano disponibili dati in donne più anziane.

***Negativo per l'HPV16/18***

Nelle donne tra i 15 e i 26 anni, i vaccini diminuiscono le CIN2+ associate all'HPV16/18 da 113 a 6/10'000 (RR 0.05 [0.03 a 0.10]). Nelle donne di 24 o più anni la riduzione assoluta e relativa del rischio di tali lesioni è inferiore (da 45 a 14/10'000, (RR 0.30 [0.11 a 0.81], moderata qualità delle evidenze scientifiche). I vaccini anti-HPV riducono il rischio di CIN3+ e AIS associati all'HPV16/18 in donne più giovani (RR 0.05 [0.02 a 0.14]), elevata qualità delle evidenze scientifiche; rispettivamente RR 0.09 [0.01 a 0.72], moderata qualità delle evidenze scientifiche). Nelle giovani donne i vaccini riducono le CIN2+ da 231 a 95/10'000 (RR 0.41 [0.32 a 0.52]). Non è riportato alcun dato per lesioni più gravi.

***Indipendentemente dallo stato del DNA dell'HPV***

Nelle giovani donne i vaccini HPV riducono le CIN2+ associate a HPV16/18 da 341 a 157/10'000 (RR 0.46 [0.37 a 0.57], elevata qualità delle evidenze scientifiche). Sono state osservate riduzioni paragonabili del rischio per le CIN3+ associate a HPV16/18 (elevata qualità delle evidenze scientifiche). Il numero di donne con AIS associato a HPV16/18 è ridotto con i vaccini da 14 a 5/10'000 (elevata qualità delle evidenze scientifiche).

I vaccini HPV riducono tutte le CIN2+ da 559 a 391/10'000 (RR 0.70 [0.58 a 0.85], elevata qualità delle evidenze scientifiche) e gli AIS da 17 a 5/10'000 (RR 0.32 [0.15 a 0.67], elevata qualità delle evidenze scientifiche). La riduzione di tutte le CIN3+ differisce a seconda del tipo di vaccino (bivalente: RR 0.55 [0.43 a 0.71] e quadrivalente: RR 0.81 [0.69 a 0.96]).

Nelle donne vaccinate tra i 24 e i 45 anni c'è moderata qualità delle evidenze scientifiche che il rischio di CIN2+ associate a HPV16/18 e di tutte le CIN2+ è simile tra donne vaccinate e non (RR 0.74 [0.52 a 1.05] e rispettivamente RR 1.04 [0.83 a 1.30]). Non esistono dati in merito a CIN3+ e AIS per questa classe di età.

#### *Effetti indesiderati*

Il rischio di gravi effetti indesiderati è paragonabile tra gruppi di controllo e donne vaccinate di tutte le età (669 contro 656/10'000, RR 0.98 [0.92 a 1.05], elevata qualità delle evidenze scientifiche). La mortalità era di 11/10'000 nei gruppi di controllo rispetto a 14/10'000 (9 a 22) nelle donne vaccinate (RR 1.29 [0.85 a 1.98]; bassa qualità delle evidenze scientifiche). Il numero di decessi è risultato complessivamente basso, con però un numero più elevato di decessi nelle donne più anziane.

#### *Esiti in gravidanza*

Nelle donne rimaste incinte durante gli studi non è stato riscontrato un rischio aumentato di aborto spontaneo (1'618 contro 1'424/10'000, RR 0.88 [0.68 a 1.14], elevata qualità delle evidenze scientifiche) o di interruzione di gravidanza (931 contro 838/10'000 RR 0.90 [0.80 a 1.02], elevata qualità delle evidenze scientifiche). Gli effetti su anomalie congenite (RR 1.22 [0.88 a 1.69], moderata qualità delle evidenze scientifiche) e mortalità (RR 1.12 [0.68 a 1.83], moderata qualità delle evidenze scientifiche) non sono chiari.

### Conclusioni degli autori

C'è elevata qualità delle evidenze scientifiche relativamente al fatto che i vaccini anti-HPV proteggano adolescenti e giovani donne tra i 15 e i 26 anni da lesioni precancerose al collo dell'utero. L'effetto è più elevato per le lesioni associate all'HPV16/18 rispetto alle lesioni non dipendenti dal tipo di HPV. L'effetto è stato superiore in coloro risultate negative al test del DNA per l'hrHPV o l'HPV16/18 al momento del reclutamento rispetto a coloro non selezionate sulla base del tipo di HPV. C'è moderata qualità delle evidenze scientifiche sul fatto che i vaccini anti-HPV riducano le CIN2+ nelle donne più anziane che sono negative all'HPV16/18, ma non nel caso in cui non siano state selezionate sulla base dello stato del DNA dell'HPV. Non è stato riscontrato un rischio aumentato di effetti indesiderati gravi. Benché il numero di decessi sia basso nel suo insieme, ci sono stati più decessi nelle donne vaccinate con più di 25 anni. I decessi riscontrati durante gli studi sono stati considerati indipendenti dal vaccino. Non può essere escluso un aumentato rischio di esito negativo in gravidanza a seguito della vaccinazione anti-HPV, benché il rischio di aborto spontaneo e di interruzione di gravidanza siano paragonabili nei bracci di studio. È necessario un follow-up a lungo termine per monitorare l'impatto sul tumore alla cervice, l'insorgenza di rari danni e gli esiti di gravidanza.

#### Abbreviazioni

HPV: papilloma virus umano;  
hrHPV: HPV ad alto rischio;  
CIN: neoplasie intraepiteliali cervicali;  
AIS: adenocarcinoma in situ.

#### Bibliografia

Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069.

#### Traduzione in italiano

PD Dr med. Giorgio Treglia, MSc (HTA)  
Responsabile Unità HTA ospedaliero  
Area formazione accademica,  
ricerca e innovazione  
Direzione generale EOC  
giorgio.treglia@eoc.ch

Stefania Massetti-Pelli, MBA,  
Collaboratrice scientifica  
Area formazione accademica, ricerca e innovazione  
Direzione generale EOC  
stefania.massetti@eoc.ch