Vaccino anti-HPV: farne ora il miglior uso possibile

HPV vaccine: using it in the best way, now

Paolo D'Argenio

Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie

Corrispondenza: *p.dargenio@sanita.it*

Strategie vaccinali

Nel definire quali obiettivi di salute pubblica possono essere raggiunti con un vaccino, bisognerebbe tener conto di alcune caratteristiche dell'infezione e della malattia (l'agente può avere solo ospiti umani? L'infezione è sempre sintomatica? Si può avere trasmissione in fase pre-clinica? Esistono portatori sani? La diagnosi clinica è facile e accurata? La conferma di laboratorio è accurata e possibile? Esistono varianti antigeniche?), assieme alle caratteristiche del vaccino: efficacia, durata dell'immunità, numero di dosi necessarie, vie di somministrazione, effetti collaterali, controindicazioni, costi.

E' stato così possibile, nel passato, stabilire strategie e programmi operativi rivolti all'eradicazione dell'infezione come nel caso del vaiolo e della poliomielite, strategie rivolte all'eliminazione di malattie come il morbillo e la rosolia, strategie rivolte al controllo della malattia o e delle complicanze come per la difterite, l'epatite B, il tetano, l'influenza, anche se in nessun caso, la migliore strategia è stata definita prima della commercializzazione del vaccino e di una prima fase d'uso e sperimentazione estesa.

Nel caso del vaccino contro alcuni tipi di papilloma virus non tutte queste informazioni sono disponibili; nondimeno il vaccino è stato reso disponibile ed è stata messa a punto una strategia che potrebbe portare all'inserimento dell'offerta attiva di questa vaccinazione tra i Livelli essenziali d'assistenza (LEA), attualmente in fase di revisione.

Diversi soggetti interessati alle scelte

Nel panorama del sistema sanitario, così come si è andato configurando a seguito della riforma del titolo V della Costituzione, le istituzioni statali e regionali concorrono a definire l'offerta vaccinale, ma molteplici altri soggetti, istituzionali e non, sono interessati a tali decisioni ed esercitano pressioni affinché le scelte incontrino i loro interessi.

La decisione sulla commercializzazione in Italia è stata presa dall'Agenzia italiana del farmaco che decide anche se il vaccino è gratuito dietro prescrizione, a pagamento, distribuito solo dalla struttura pubblica oppure con un meccanismo misto che consente la distribuzione controllata dalla struttura pubblica o a prezzo intero in farmacia dietro prescrizione.

La titolarità della scelta sull'offerta vaccinale è nelle mani di Regioni e Province autonome, a meno che la vaccinazione non sia inclusa tra i LEA, nel qual caso la decisione è nelle mani del governo, d'intesa con le Regioni.

Quali sono gli interessi di questi decisori?

Le Regioni, in questa fase, sono molto attente ai loro bilanci ed enfatizzano l'appropriatezza dell'offerta della vaccinazione e l'equilibrio tra costi ed efficacia.

Un caso particolare potrebbe essere rappresentato da alcune Regioni che hanno ottenuto successi con le vaccinazioni mentre non sono riuscite a organizzare bene gli screening. Queste potrebbero essere tentate dall'utilizzare uno strumento che non richiede la tanto complicata interdisciplinarietà e l'integrazione tra servizi indispensabili per attuare gli screening. Si tratta di un potenziale pericolo perché, al momento, la vaccinazione può affiancare, ma non sostituire, lo screening che in Italia va comunque rafforzato.

Il Ministero della salute è interessato a mantenere la coesione del sistema sanitario e quindi un'offerta vaccinale unica sul territorio nazionale, sostenibile per i bilanci regionali e inclusa nei Livelli essenziali d'assistenza.

I gruppi professionali, come quelli dei ***ginecologi*** e dei ***pediatri***, hanno interesse a utilizzare il vaccino come parte della pratica clinica, uno strumento in più per il bene dei loro pazienti e assistiti. In questo senso l'ideale per i clinici è avere il vaccino sottoposto alla loro prescrizione. Al giorno d'oggi i clinici accettano l'idea che debbano esserci alcune indicazioni più o meno cogenti per la loro pratica, ma il loro interesse è gestire in proprio questo strumento.

L'aspetto positivo è l'arricchimento della relazione medico-paziente che è alla base del servizio sanitario, mentre c'è il rischio di una certa quota d'uso inappropriato, come avviene per il pap test e per la vaccinazione antinfluenzale: se i medici hanno uno strumento, lo usano!

I professionisti impegnati nello screening con il pap test sono preoccupati di una dispersione di risorse e di messaggi che potrebbero indurre le donne vaccinate a sottovalutare i rischi infettivi e ridurre l'adesione della popolazione allo screening. In questo caso, di positivo c'è l'attenzione all'appropriatezza, con il rischio di ritardare un'innovazione possibilmente benefica per la salute.

Gli igienisti e gli altri operatori di sanità pubblica, tradizionalmente impegnati in campo vaccinale, guardano alla vaccinazione come strumento per ottenere benefici per l'intera popolazione e temono una tendenza all'uso del vaccino che possa risolversi nel rapporto medico-paziente. Perciò introducono le nozioni di obiettivo di salute, di protocollo vaccinale, di programma o servizio vaccinale.

I ricercatori hanno interesse ai quesiti cui fornire risposte attraverso i loro studi, a fondare la pratica su dati molto solidi,

ampiamente pubblicizzati nella letteratura scientifica e dibattuti. Il bisogno d'informazioni fornisce ai ricercatori le risorse di cui hanno bisogno i loro studi. Questi interessi hanno l'effetto positivo di sospingere le scelte verso la razionalità e la trasparenza, la loro patologia è il non scegliere mai e lasciare tutti i quesiti aperti.
D'altro canto, i ricercatori che lavorano sul trasferimento dei risultati alla pratica sono interessati all'applicazione della vaccinazione e alla valutazione.
L'industria che ha investito nella ricerca di nuovi vaccini deve venderli per rientrare degli investimenti, fare profitti, investire in nuova ricerca, crescere economicamente. Di positivo c'è che l'industria ricca produce farmaci e vaccini innovativi, crea lavoro e salute. Di negativo c'è che più alto è il costo unitario e più vaccino si vende, meglio è per l'industria, con conseguenti rischi d'uso inappropriato e disequità.
I media devono vendere notizie e sono interessati a ciò che emoziona il pubblico: un caso particolare, una storia, qualcosa d'immaginariamente concreto. Il positivo è che i media possono comunicare alla popolazione, il negativo è che devono semplificare e ciò può comportare distorsioni.
Le associazioni di pazienti e di cittadini sono sensibili all'idea della prevenzione, in particolare alla prevenzione del cancro che è avvertito come male incurabile. L'idea che si possa non utilizzare uno strumento per evitare anche parzialmente il cancro è difficilmente comprensibile per queste associazioni, a cui i politici sono attenti.
I politici e ***gli amministratori*** sono interessati al consenso e quindi subiscono pressioni da parte di quasi tutti i soggetti sopramenzionati, e in particolar modo dall'opinione pubblica, ai cui stimoli essi devono reagire tempestivamente, correndo il rischio di non disporre sempre di tutte le evidenze scientifiche necessarie.

Perché è necessario decidere tempestivamente

Alcune informazioni essenziali sulla vaccinazione contro l'HPV, come la durata dell'immunità e l'eventuale necessità di richiami, non sono ancora ben note. Non è possibile prevedere in dettaglio come la vaccinazione potrebbe modificare o ridurre la circolazione dei virus oncogeni, e per questo sussistono incertezze sulle strategie da adottare, differenze di orientamenti tra diversi paesi, ed è stato suggerito d'attendere, prima di introdurre questo vaccino come uno strumento di prevenzione primaria del cancro della cervice uterina.
Raramente, quando bisogna scegliere, si hanno tutte le informazioni necessarie: ciò è vero in clinica, in epidemiologia e anche quando si decidono le politiche sanitarie. D'altra parte, anche non scegliere è una scelta. Che cosa succederebbe, infatti, in Italia se non si adottasse una strategia unica?
E' verosimile che, sotto la pressione dei diversi gruppi d'interesse, si andrebbe verso una differenziazione dell'offerta, come è avvenuto negli ultimi anni per tutti i nuovi vaccini, quelli contro lo pneumococco, il meningococco, la varicella: Regioni che non offrirebbero la vaccinazione perché non esiste ancora tutta l'evidenza scientifica (poniamo per esempio la Lombardia); Regioni che offrirebbero la vaccinazione a tutte le donne dai 12 ai 26 anni (poniamo per esempio la Sicilia); Regioni (per esempio la Puglia, la Liguria o la Campania), o singole ASL, che farebbero pagare il prezzo di costo ai cittadini. Varianti intermedie. Ciò perché i diversi soggetti che hanno interessi divergenti sono in grado di esercitare una pressione sui decisori nazionali, regionali e locali.
In sanità pubblica quasi tutte le decisioni sono prese bilanciando i prevedibili effetti positivi con quelli negativi e correndo dei rischi. L'affermazione che sia meglio attendere che si accumuli tutta l'evidenza necessaria, in un Paese come l'Italia d'oggi, serve certamente a mettere in pace la coscienza, ma sfortunatamente non è esente da rischi.
Le istituzioni centrali hanno operato per introdurre senza indugi la vaccinazione, per diversi motivi:

- nonostante il pap test sia efficace, ancora oggi solo il 70% delle donne lo pratica nelle età raccomandate, e circa il 13% di costoro lo pratica a intervalli più diradati rispetto alle raccomandazioni. Nelle Regioni meridionali la quota di donne che utilizza il pap test scende sotto il 50%. Il pap test è un esempio di un intervento la cui efficacia è teoricamente molto elevata, ma si riduce fortemente in pratica. Il Ministero della salute lavora sodo per estendere l'offerta dello screening e l'adesione della popolazione, ma se esistesse un intervento preventivo efficace più semplice e più accettabile, da affiancare agli screening, non bisognerebbe temere l'innovazione, tenendo conto delle compatibilità economiche;
- avere un'offerta vaccinale nazionale uniforme inclusa nei Livelli essenziali d'assistenza. L'offerta della vaccinazione alle ragazze di 12 anni è economicamente sostenibile e fattibile. Le alternative prese in considerazione sono tutte molto più costose e faticose. Per esempio, mentre nel caso dell'epatite B la vaccinazione a 12 anni è stata effettuata con successo, la vaccinazione a 18 anni è complicata dal fatto che in Italia non tutti i diciottenni frequentano la scuola e sono in una fase della vita in cui la percezione dei rischi per la salute, per usare un eufemismo, si affievolisce;
- stare dentro l'esperienza internazionale, consentendo alle strutture di prevenzione di fare concreta esperienza di questa vaccinazione. In tal modo si potrebbe, a seguito dei risultati della ricerca valutativa, prendere in considerazione strategie più fruttuose. Si pensi alla rosolia, per cui nel nostro paese si è passati dall'offerta alle preadolescenti per proteggerle dall'infezione in gravidanza, alla vaccinazione di massa per impedire la circolazione del virus;
- consentire all'industria di vendere per continuare lo sviluppo dei vaccini HPV che possono essere ulteriormente migliorati, per aumentare la concorrenza e per diminuire i prezzi. In tal modo si potrebbe (e dovrebbe) considerare la pos-

sibilità di utilizzare il vaccino nei paesi poveri, dove sarebbe più necessario.
Tutte queste motivazioni sono riconducibili al principio dell'equità, un pilastro non trascurabile nella costruzione di questo nostro tanto amato sistema sanitario.
Ma non necessariamente, le decisioni si traducono in buona pratica e benefici di salute.

Lezioni apprese dalla pratica

Negli anni Ottanta del secolo scorso, la sanità pubblica in Italia ha ricominciato a prestare attenzione alla prevenzione vaccinale, dopo un ventennio sonnolento. I vaccini erano stati impiegati con grandi risultati per il vaiolo, la poliomielite, il tetano e la difterite, ma la loro produzione e diffusione non aveva creato ricchezza. I professionisti che se ne occupavano operavano nei Comuni, spesso a tempo parziale e, avendo perso il contatto con la tradizione igienistica italiana, consideravano spesso le vaccinazioni come un impegno secondario da sbrigare in tutta fretta. Era addirittura difficile procurarsi un buon testo sulle vaccinazioni e il calendario vaccinale era roba da iniziati. Le vaccinazioni non si studiavano all'università e neppure nelle scuole di specializzazione.
Negli anni Ottanta, alcuni studi cominciarono a stimare le coperture vaccinali; mancava un vero sistema informativo sulle coperture vaccinali sebbene si raccogliessero diligentemente dati sul numero di dosi effettuate.
In Campania, dove si erano verificati gli ultimi casi italiani di poliomielite, e c'erano continui allarmi circa le condizioni igieniche e per le malattie infettive a contagio oro-fecale, fu messa in evidenza una copertura per le vaccinazioni per nulla rassicurante. Era tuttavia molto difficile orientarsi tra le competenze affidate ad alcune centinaia di ufficiali sanitari o igienisti dei Comuni, che operavano in comunità che andavano da piccoli centri rurali a grandi agglomerati urbani.
Nel 1992, un primo studio campionario evidenziò che effettivamente le coperture vaccinali per malattie di grande rilevanza come pertosse e morbillo erano del tutto insufficienti e, in Campania, un accettabile tasso di copertura contro polio e difto-tetano si raggiungeva solo ai 24 mesi. Non solo: i calendari erano incerti, i vaccinatori tendevano a posporre ed evitare di vaccinare anche senza motivi validi. Nella maggior parte dei casi, i Comuni non facevano pervenire ai centri vaccinali i nominativi dei bambini da vaccinare, in alcune realtà gli inviti venivano inviati, a norma di legge, ma nessuno controllava se poi i genitori avevano fatto vaccinare i loro bambini, il concetto stesso di copertura vaccinale era considerato una fumisteria e l'idea che in qualche modo bisognasse valutare la *performance* del sistema di offerta delle vaccinazioni era percepita come inutile, anche perché, grazie alle vaccinazioni obbligatorie, non si verificavano casi di polio e difterite. Non si operava dentro un programma di popolazione, ma in un ambulatorio vaccinale.
Con il suo primo atto d'indirizzo e coordinamento in materia di vaccinazioni, la Regione Campania introdusse il termine «programma vaccinale», individuando il centro vaccinale della USL come centro di responsabilità: una USL poteva avere molti punti vaccinali, dove potevano essere erogate le vaccinazioni, ma doveva avere un unico centro di responsabilità dell'approvvigionamento, dei protocolli, della conservazione, e delle coperture vaccinali.
Intanto l'offerta vaccinale era andata estendendosi: epatite B, vaccino acellulare contro pertosse, Hib. L'industria si era modificata, con la formazione di poche grandi aziende. Queste cominciavano a praticare un marketing evoluto che mirava a migliorare le competenze dei vaccinatori. La SK&B, per esempio con il mensile *Vaccinazioni 2000*, ha avuto un ruolo importante e divulgatori come i professori Benny Assael e Giorgio Bartolozzi hanno svolto un lavoro di acculturazione scientifica di un'intera generazione di professionisti, il Laboratorio di epidemiologia dell'Istituto superiore di sanità rispondeva ai nostri quesiti. Eravamo gli ultimi della sanità pubblica e ci trovavamo a ricevere attenzioni, sentirci partecipi di un gioco, come si usa dire, di squadra. L'innovazione stava creando ricchezza.
Con il sommovimento dell'aziendalizzazione, con aziende USL di grandi dimensioni, cominciò ad affermarsi in sanità pubblica la nozione di programma, e di programma vaccinale in particolare. Che cosa è il programma vaccinale? L'azione organizzata di prevenzione di una malattia infettiva o di più malattie infettive, grazie alla vaccina-

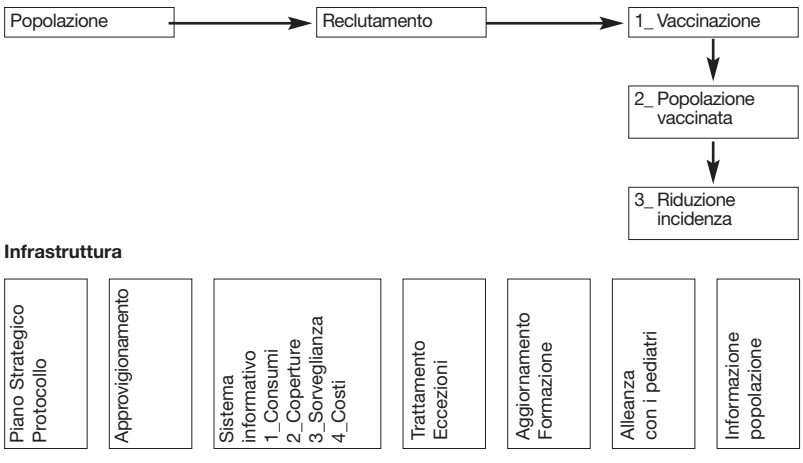

Figura 1. Struttura dei programmi di vaccinazione.

Problema	Obiettivo	Informazioni su:	Informazioni da:
scelta vaccini	vaccini efficaci e sicuri	efficacia e sicurezza	letteratura scientifica
ordini e scorte	minimizzazione delle scorte	consumi	dati consumi e giacenze
catena del freddo	no interruzioni catena del freddo	conservazione	carte di controllo, ispezioni
funzionamento centri vaccinali	raggiungere popolazione	coperture vaccinali	anagrafi informatizzate survey periodico
efficacia pratica	riduzione casi e focolai	casi e focolai	sorveglianza
reputazione presso i genitori	genitori soddisfatti	soddisfazione dei genitori	questionari, interviste, reclami
qualità delle strutture	adeguamento a standard	caratteristiche strutturali	visite, questionari
qualità organizzativa	adeguamento a standard	caratteristiche organizzative	rapporti informali, incontri periodici, studi qualitativi
competenza degli operatori	buone procedure	pratica vaccinale	studi qualitativi, proteste pediatri
condivisione da parte dei pediatri	indicazioni univoche	indicazioni date ai genitori	proteste dai vaccinatori
gestione budget	minimizzare i costi	costi vaccini e personale	servizi amministrativi

Tabella 1. Gestione dei programmi vaccinali.

zione. E' identificato dagli obiettivi di salute, dalla popolazione *target*, dalle procedure, dai meccanismi di gestione e di valutazione. Può essere articolato in un programma vaccinale rivolto ai nuovi nati, un programma rivolto ai preadolescenti e uno per gli anziani e i fragili, generalmente, realizzato con i medici di famiglia.
La nozione di programma è molto duttile e si presta bene quando molteplici attori devono perseguire obiettivi comuni e c'è bisogno di ricercare collaborazioni e alleanze dentro la comunità. E' quello che succede in sanità pubblica: non devi chiederti solo quanti operatori hai, ma anche guardarti intorno, perché la comunità è piena di risorse.

Programmi vaccinali

La struttura fondamentale dei programmi vaccinali è costituita dalla popolazione *target*, dal sistema di reclutamento, dalla vaccinazione, dalle verifiche e riconvocazioni, e dal risultato, generalmente individuabile nella riduzione dell'incidenza di una malattia (figura 1). Ma questi programmi sono destinati all'insuccesso se non sono dotati di un'organizzazione razionale e di una forte attenzione all'integrazione, e una gestione che garantisca:

- la disponibilità di vaccini efficaci, sicuri, conservati in modo adeguato e in quantità sufficiente evitando sprechi e minimizzando i costi;
- il trattamento delle eccezioni, come le reazioni avverse o i bambini provenienti da paesi del mondo in via di sviluppo;
- la formazione continua del personale e il miglioramento della qualità;
- l'informazione dei genitori;
- il controllo sul funzionamento e sull'impatto di salute del programma;
- la ricerca e la cura delle collaborazioni dentro l'azienda sanitaria e delle alleanze nella comunità.

Senza un'infrastruttura del genere, il programma non è in grado di evolversi per raggiungere gli obiettivi di salute. Per fare questo, la sanità pubblica conta sull'epidemiologia come metodo per assumere informazioni accurate e che consente, idealmente, di basare le decisioni sui dati di fatto. Nella tabella 1 si mostra come l'informazione aiuta la gestione del programma vaccinale nelle funzioni più pratiche fino a quelle che necessitano di una concettualizzazione più astratta, come l'impatto di salute, che poi – e ciò può apparire paradossale – è l'obiettivo che ci proponiamo.

Conclusioni

La tesi esposta è molto semplice: ogni innovazione ha aspetti positivi e comporta rischi. Bisogna osare per innovare e governare per ridurre i rischi.
In Italia, molti soggetti concorrono a prendere decisioni, vorremmo decisioni razionali e trasparenti, ma non è possibile scegliere senza rischi.
E' stato osservato che ci vorranno molti anni prima di poter avere i benefici di salute sperati, ma questo è vero anche per l'istruzione primaria. La prospettiva di ragazzi che possano avviarsi alla vita sessuale con un rischio ridotto d'infezioni da virus potenzialmente oncogeni vale il rischio.