



SCUOLA INTERNAZIONALE SUPERIORE
DI STUDI AVANZATI

MASTER BIENNALE IN COMUNICAZIONE DELLA SCIENZA

Vaccino HPV: gli errori della stampa italiana

“How to build a market out of thin air”

Relatrice:
Gianna Milano

Tesi di:
Paola Priore

Anno Accademico 2010-2012

Fonte citazione nel titolo, "How to build a market out of thin air": Herskovits B.
Brand of the year. *Pharmaceutical Executive*. 2007; 27:58-65.

*Research has found that
less we trust the people
who are supposed to protect us,
or the people or government or corporate institutions
exposing us to the risk in the first place,
or the people
communicating to us about the risk,
the more afraid we'll be*

Ropeik e Slovic (2003)

INDICE

Sommario	p. 1
1. Introduzione	p. 3
1.1 Papillomavirus umano (HPV) e tumore cervico-uterino	p. 3
HPV	p. 3
Tumore cervico-uterino	p. 5
1.2 Diagnosi e prevenzione: dal Pap-test ai vaccini	p. 8
Pap-test e HPV-test	p. 8
Gardasil® e Cervarix®: i due vaccini	p. 10
1.3 Salute, case farmaceutiche e politica	p. 16
2. Scopo della ricerca	p. 19
3. Metodi	p. 20
3.1 Analisi qualitativa	p. 20
3.2 Analisi quantitativa	p. 20
4. Risultati	p. 25
4.1 Andamento temporale dei testi	p. 25
NCBI	p. 25
Quotidiani e settimanali	p. 27
4.2 Distribuzione dei testi nei quotidiani	p. 29
4.3 Selezione dei testi in relazione ai criteri d'inclusione	p. 31

4.4	Analisi qualitativa degli articoli	p.31
	Autori e Comunicatori	p. 32
	Target e Tono	p. 35
	Rappresentazione dell'Epidemiologia del Cancro cervicale	p. 39
	Rappresentazione dell'Efficacia della vaccinazione HPV	p. 41
4.5	Confronto internazionale	p. 43
5.	Conclusioni	p. 45
6.	Bibliografia	p. 49
Allegato 1.	Ministero della salute. Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia		
Allegato 2	Bodemer N et al. Vaccine. 2012; 30: 3747-3756.		

INDICE DELLE FIGURE E DELLE TABELLE

Figura 1	Albero Filogenetico dei papilloma virus	p. 4
Figura 2	Sviluppo del tumore cervico-uterino	p. 6
Figura 3	Incidenza mondiale nel 2005 del tumore cervico-uterino per 100.000 donne standardizzate per età	p. 7
Figura 4	Gardasil® e Cervarix®	p. 10
Figura 5	Andamento temporale pubblicazioni scientifiche su HPV indicizzate su NCBI dal 1960 al 2012 e nello specifico tra il 2006 e il 2012.....	p. 26
Figura 6	Andamento temporale testi su HPV pubblicati su <i>Corriere, La Repubblica, La Stampa, Panorama e L'Espresso</i>	p. 28
Figura 7	Distribuzione dei testi su HPV pubblicati su <i>Corriere, La Repubblica, La Stampa</i>	p. 30
Figura 8	Autori degli articoli su HPV pubblicati su <i>Corriere, La Repubblica, La Stampa</i> e selezionati in relazione ai criteri di inclusione	p. 33
Figura 9	Comunicatori negli articoli su HPV pubblicati su <i>Corriere, La Repubblica, La Stampa</i> e selezionati in relazione ai criteri di inclusione	p. 34
Figura 10	Target degli articoli su HPV pubblicati su <i>Corriere, La Repubblica, La Stampa</i> e selezionati in relazione ai criteri di inclusione	p. 36
Figura 11	Tono degli articoli su HPV pubblicati su <i>Corriere, La Repubblica, La Stampa</i> e selezionati in relazione ai criteri di inclusione	p. 37
Figura 12	Target e Tono degli articoli su HPV pubblicati su <i>Panorama, L'Espresso</i> e selezionati in relazione ai criteri di inclusione	p. 38
Tabella 1	Gardasil® e Cervarix® a confronto	p. 11
Tabella 2	Nazioni che hanno introdotto il vaccino HPV nei loro programmi di immunizzazione	p. 12
Tabella 3	Tabella dei Fatti riassuntiva delle informazioni su cancro cervicale, infezione HPV e vaccini. I dati derivano da evidenze scientifiche aggiornate al 2012	p. 23-4
Tabella 4	Analisi di inclusione dei testi dei quotidiani ...	p. 31

Tabella 5	Rappresentazione dell'epidemiologia e dell'eziologia del cancro cervicale sulla stampa italiana (quotidiani) nel periodo 2006-2012	p. 39
Tabella 6	Rappresentazione dell'epidemiologia e dell'eziologia del cancro cervicale sulla stampa italiana (settimanali) nel periodo 2006-2012	p. 40
Tabella 7	Rappresentazione dell'efficacia della vaccinazione HPV sulla stampa italiana (quotidiani) nel periodo 2006-2012	p. 41
Tabella 8	Rappresentazione dell'efficacia della vaccinazione HPV sulla stampa italiana (settimanali) nel periodo 2006-2012	p. 43

Sommario

Oggi come non mai la salute è uno dei temi più trattati dai mass media, e il giornalismo scientifico ha l'enorme responsabilità di migliorare la nostra conoscenza sugli argomenti connessi alla medicina, cercando di tradurre e di interpretare criticamente i rischi e i benefici delle ricerche scientifiche. Numerosi studi hanno dimostrato come la stampa abbia ripetutamente fallito nel creare quello che il premio Pulitzer Jack Fuller chiama uno "scetticismo consapevole" puntando, invece, troppo spesso all'intrattenimento e alla promozione. È in questo quadro che si inserisce l'analisi del presente lavoro di tesi: un resoconto di come i media in Italia, in particolare i giornali, hanno affrontato il tema della vaccinazione per il papillomavirus dalla sua approvazione e diffusione fino a oggi (2006-2012).

La possibilità di poter usufruire di un trattamento sanitario preventivo, destinato alle giovanissime, contro l'infezione di un virus sessualmente trasmissibile e correlato all'insorgenza del tumore cervico-uterino, presenta diverse criticità riscontrabili principalmente nel dibattito scientifico, ma raramente trasmesse al grande pubblico. In considerazione di tale sbilanciamento, il primo obiettivo di questa ricerca è stato quello di realizzare un'estesa analisi della letteratura scientifica riguardante l'infezione da papillomavirus, l'eziologia del tumore cervico-uterino e gli studi clinici che hanno condotto all'approvazione del vaccino. Sulla base dei dati ottenuti, è stata realizzata una Tabella dei Fatti utile alla successiva analisi quantitativa e qualitativa degli articoli sulla vaccinazione per il papillomavirus, pubblicati nell'arco temporale prescelto, di tre quotidiani e due settimanali italiani generalisti più venduti. In particolare, ogni articolo è stato sottoposto a una valutazione in termini di completezza, trasparenza e correttezza. La dimensione della completezza si riferisce all'informazione bilanciata riguardo il tumore, i pro e i contro della vaccinazione, l'utilizzo dei test di screening; la trasparenza è correlata ai numeri utilizzati per spiegare l'efficacia del trattamento, il potenziale della prevenzione, la diffusione del tumore; la correttezza abbraccia le prime due dimensioni mettendole in relazione alla Tabella dei Fatti.

I risultati ottenuti dall'analisi qualitativa sono desolanti e ben si accordano a precedenti analisi di contenuto effettuate su altri temi inerenti la salute in

Italia. La maggioranza degli articoli non chiarisce i pro e i contro del trattamento sanitario e il rapporto costi/benefici è decisamente sbilanciato a favore di questi ultimi. Spesso vengono omesse importanti informazioni in merito all'efficacia (parziale e variabile per età e storia clinica) e alla protezione (parziale per tipologia di virus e nel tempo) garantite dalla vaccinazione. Quando tali informazioni sono presenti, raramente sono accompagnate da statistiche e dati epidemiologici che comunque vengono presentati in maniera errata o confondente salvo poche eccezioni. Il fallimento della stampa italiana è duplice sia secondo il vecchio modello del *Public Understanding of Science* che rispetto al *Public Engagement with Science and Technology*. Nel primo caso, infatti, l'aumento della conoscenza è in realtà una promozione del vaccino realizzata in maniera acritica e su basi scientificamente non corrette, nonostante il ricorso all'*expertise* di dottori e scienziati, dei quali non viene mai esplicitato l'eventuale conflitto d'interessi con le case farmaceutiche che producono il vaccino per il papillomavirus. Nel secondo caso, il coinvolgimento nel dibattito di numerosi esperti, decisori politici e *opinion maker* non tiene minimamente in considerazione i vari tipi di pubblico fruitori dell'informazione, cui raccomandare più o meno esplicitamente il trattamento sanitario, che rimangono sullo sfondo.

1. Introduzione

Nel 1995, la medicina raggiunge un importante traguardo: individua un virus quale agente responsabile dell'insorgenza di un tumore [1]. A mettere nero su bianco in un documento ufficiale tale correlazione è l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC, International Agency for Research on Cancer), un organismo appartenente all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che si occupa dello studio dei meccanismi d'innesco dei tumori e delle possibili strategie di controllo. La monografia n. 64 dello IARC, e successivamente la n.90 [2], stabiliscono l'associazione tra l'infezione da papillomavirus umano (HPV, Human Papilloma Virus) e alcuni dei più comuni tumori dell'epitelio ano-genitale.

1.1. Papillomavirus umano (HPV) e tumore cervico-uterino

HPV

Gli HPV sono virus non capsulati a doppio filamento di DNA che si trasmettono per contatto diretto (sessuale, orale, cutaneo) attraverso microabrasioni o screpolature dell'epitelio all'interno del quale si replicano (pelle, tratto ano-genitale e cavità orale). Finora sono stati classificati oltre 120 genotipi di HPV numerati in ordine di identificazione e che si differenziano fra loro sia in base all'epitelio interessato sia per gli esiti dell'infezione [3]. Approssimativamente, la metà di essi si replica nel tratto ano-genitale (cervice uterina, vagina, vulva, retto, uretra, ano, pene) causando un'ampia gamma di patologie, dalle verruche genitali (le più comuni sono i condilomi acuminati) altamente contagiose ma che non necessariamente progrediscono in cancro fino al cancro stesso.

Tutti gli HPV condividono la stessa struttura genetica. La loro mappatura (Fig. 1) mette in evidenza come diverse specie determinino verruche della pelle e condilomi, mentre la maggior parte dei tipi associati al cancro derivano dallo stesso ceppo virale.

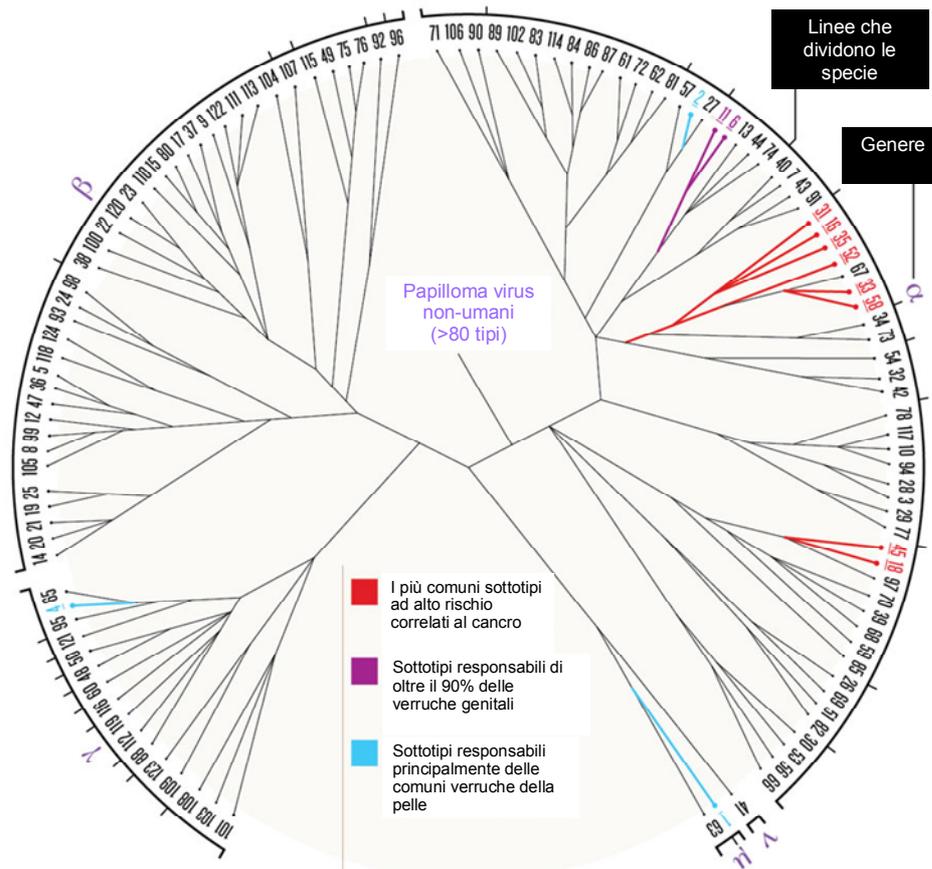


Fig. 1. Albero Filogenetico dei papilloma virus (Crediti: *Nature Supplement* vol.488, 2012)

Gli HPV sono classificati in relazione al grado di patogenicità in tipi a basso e ad alto rischio. I primi determinano le modificazioni benigne dell'epitelio che generalmente si risolvono senza conseguenze e in alcuni casi senza nessun tipo di trattamento. I secondi sono quattordici (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 e 73) e strettamente associati all'insorgenza di vari tipi di tumori [2]. Sulla base di studi epidemiologici e virologici, l'infezione da HPV ad alto rischio è riscontrabile virtualmente nel 100% dei casi di

cancro cervico-uterino, nel 90% dei casi di cancro anale, nel 40% dei tumori dei genitali esterni (vulva, vagina, pene), nel 12% dei tumori oro-faringei e nel 3% dei tumori orali [4].

L'infezione da HPV è molto diffusa fra le popolazioni e colpisce indistintamente ambo i sessi ma con un forte disequilibrio in termini di effetti. Le donne sembrano essere le più colpite se si considera che il 94% dei tumori associati a HPV si registra nella popolazione femminile, e di questi l'80% nei paesi in via di sviluppo [4]. 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, e oltre il 50% si infetti con un HPV ad alto rischio oncogeno [5,6]. I dati di frequenza delle infezioni genitali da HPV derivano soprattutto da studi di prevalenza (il numero degli eventi sanitari verificatisi in una determinata popolazione durante un determinato periodo), i cui risultati variano a seconda della popolazione, delle condizioni cliniche e socioeconomiche considerate [7,8]. La maggior parte delle infezioni da HPV è transitoria e asintomatica, perché il virus viene eliminato senza sviluppare un effetto patogeno "visibile". Delle nuove infezioni, il 70% si risolve spontaneamente nel corso di un anno e il 90% entro i due dal contagio, con un valore medio di otto mesi per la remissione completa [9-12]. Il grado di protezione e la durata dell'immunità dopo un'infezione rimangono ancora oggetto di studio per la comunità scientifica. Solo il 50-60% delle donne sviluppa anticorpi a seguito del contatto con HPV, ma in quantità (titoli) che sono di gran lunga più basse di quelle osservate per altre patologie virali [13]. Se si associano queste caratteristiche della risposta immunitaria alla mancanza di metodi standardizzati per la misura dei titoli anticorpali, appare chiaro come sia difficile realizzare con precisione scientifica degli studi epidemiologici affidabili [14]. Nel caso di infezione persistente l'eventualità dello sviluppo di un tumore maligno è legata a fattori di rischio accessori quali l'immunodeficienza, la multiparità, la giovanissima età delle primipare, il fumo di sigaretta, l'uso prolungato di contraccettivi orali e la co-infezione con *Chlamydia trachomatis* o *Herpes Simplex* [15]. Esistono, infatti, chiare prove epidemiologiche che indicano come l'infezione con HPV ad alto rischio sia condizione necessaria ma non sufficiente per l'insorgenza del tumore cervico-uterino [2,15].

Tumore cervico-uterino

Il tempo che intercorre tra l'infezione persistente e lo sviluppo di anomalie dell'epitelio cervicale o lesioni precancerose (Lesione Squamosa Intraepiteliale, SIL, Squamous Intraepithelial Lesion, o Neoplasia Intraepiteliale Cervicale, CIN, Cervical Intraepithelial Neoplasia) può variare da uno a dieci anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può essere di 20-30 anni [12].

Secondo l'Istituto Nazionale dei Tumori (NCI, National Cancer Institute) americano, le modificazioni a carico delle diverse cellule componenti la cervice possono essere suddivise in due categorie:

- ✓ SIL di basso grado (LSIL): si riferisce a variazioni precoci di dimensione, forma, e numero di cellule che formano la superficie della cervice. Si tratta di lesioni intraepiteliali che possono regredire autonomamente o, col tempo, possono crescere o diventare lesioni di alto grado. Queste alterazioni possono anche essere chiamate displasia lieve o CIN1 [16];
- ✓ SIL di alto grado (HSIL): si riferisce a alterazioni pre-cancerose più severe ma, come per le LSIL, sono sempre benigne, possono regredire e coinvolgono solo le cellule della superficie della cervice. Le cellule alterate spesso non diventano cancerose, ma alcune di esse nel tempo possono dare origine a un tumore. Le lesioni di alto grado possono anche essere chiamate displasia moderata o grave, CIN2 o CIN3, o adenocarcinoma in situ (AIS) [16] (Fig. 2).

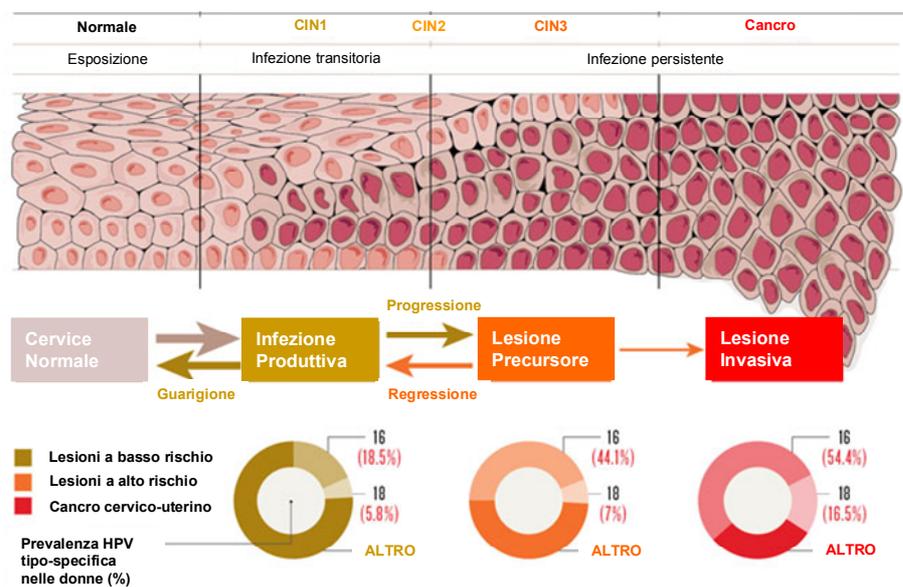


Fig. 2. Sviluppo del tumore cervico-uterino (Crediti: Nature Supplement vol.488, 2012)

Degli HPV ad alto rischio, il 16 e il 18 sono quelli più frequentemente implicati nel tumore cervico-uterino, e che si stima siano responsabili rispettivamente di circa il 55% e 17% dei casi (Fig. 2); mentre i restanti tipi sono associati allo stesso tumore con una frequenza che non supera per ognuno il 5% [18].

Sembrirebbe, quindi, che tra le patologie indotte da HPV il peso maggiore a livello di salute pubblica sia da attribuire alla stretta correlazione esistente fra infezione e tumore cervico-uterino. Nel mondo, infatti, si stima che siano 500.000 i nuovi casi di cancro cervicale ogni anno e 260.000 le morti a esso associate, delle quali l'80% nei Paesi in via di sviluppo [18,19] (Fig. 3).

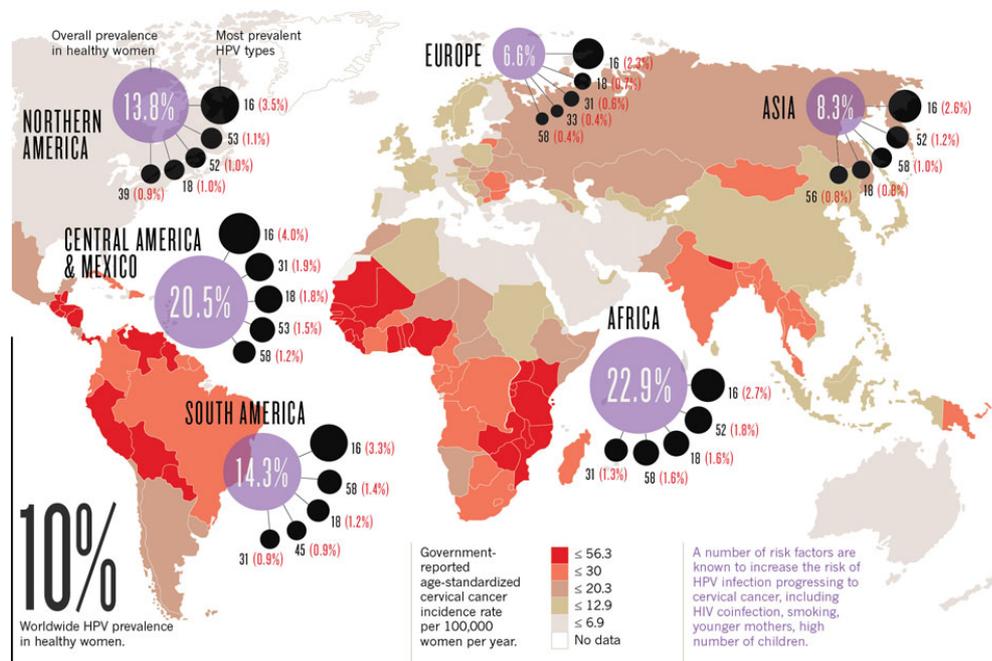


Fig. 3. Incidenza mondiale nel 2005 del tumore cervico-uterino per 100.000 donne standardizzate per età (Crediti: *Nature Supplement* vol.488, 2012)

In media, quindi, secondo i dati OMS sulla mortalità (non standardizzati per età) il tumore cervico-uterino occupa il terzo posto tra i tumori femminili più diffusi, ma con differenze abissali tra Paesi industrializzati (15° posto negli USA) e Paesi in via di sviluppo (1° posto in India) dove i sistemi di diagnosi precoce sono praticamente assenti [20].

In Italia, i dati sull'incidenza e mortalità del carcinoma cervicale sono stati estrapolati dai 21 registri tumori distribuiti sull'intero territorio nazionale, che per gli anni 1998-2002 coprivano circa il 25% della popolazione

italiana, pari a circa 15 milioni di abitanti [20]. La percentuale di popolazione cui i dati dei registri si riferivano variava per area geografica, essendo rispettivamente del 37% al Nord, 25% al Centro e 11% al Sud. In base ai dati dei registri tumori, negli anni 1998-2002, sono stati diagnosticati in media ogni anno 9,4 casi di carcinoma cervicale ogni 100.000 donne, con una stima di 2.880 nuovi casi l'anno in Italia. L'incidenza annuale per area geografica varia da circa 4 a 10 casi per 100.000 donne, senza un chiaro andamento geografico [20]. Rispetto a tali dati, quindi, il tumore cervico-uterino rappresenta l'1,6% di tutti i tumori diagnosticati nelle donne, con un rischio cumulativo medio di diagnosi dello 0,64%. In merito alla mortalità, nel 2002 sono decedute per carcinoma cervicale 370 donne, e altre 1.756 sono morte per tumore dell'utero non altrimenti specificato [20]. I tumori con sede non determinata (i.e. corpo e fondo dell'utero, cervice) rappresentano una quota rilevante (circa il 65%) dei decessi complessivi per tumori dell'utero. Tuttavia, grazie ad analisi di popolazione effettuate tenendo conto delle coorti di nascita, è possibile fare una distinzione almeno approssimativa, in quanto il cancro cervicale ha un'insorgenza più precoce rispetto al tumore del corpo dell'utero. Occorre, quindi, correggere il tasso di mortalità annuale per cancro cervicale tenendo in considerazione il tasso d'errore di classificazione, ottenendo così una stima di 3 morti per 100.000 donne, pari a circa 1.000 decessi per anno [20]. Sulla base di tali dati, il rischio cumulativo medio di morte per tumore cervico-uterino nell'arco della vita è di 0,8 per 1.000 donne, ponendolo al 16° posto nella classifica italiana dei tumori femminili [20].

1.2. Diagnosi e prevenzione: dal Pap-test ai vaccini

Pap-test e HPV-test

L'intervallo tra la comparsa delle prime lesioni precancerose diagnosticabili e lo sviluppo di un tumore invasivo è molto lungo, dai 20 ai 30 anni [12]. In relazione a tale caratteristica, la prevenzione del carcinoma cervicale è basata su programmi di prevenzione e diagnosi, che consentono di identificare e trattare le lesioni prima che evolvano in tumore.

Le lesioni precancerose non visibili a occhio nudo e associate a infezioni persistenti da HPV ad alto rischio, possono essere diagnosticate attraverso diversi metodi diagnostici:

- ✓ analisi citologiche (analisi della morfologia cellulare, Pap-test, thin-prep e colposcopia),
- ✓ analisi istologiche (analisi della morfologia tissutale, biopsia),

- ✓ analisi virologiche (ricerca di DNA o RNA virali nel tessuto, HPV-test).

Il metodo d'elezione per la diagnosi delle lesioni dipende dalla somma di diverse variabili: età, frequenza di screening, economicità.

Idealmente, determinare la sensibilità (% di veri casi positivi diagnosticati) e la specificità (% di veri casi negativi diagnosticati) di un test di screening significherebbe realizzare uno studio utilizzando un test di riferimento definito "gold standard" (come la colposcopia seguita da appropriata biopsia) su tutti i partecipanti (sia che lo screening test sia positivo o negativo). Tale procedura è stata utilizzata raramente per studiare l'efficacia dei metodi diagnostici per il tumore cervico-uterino. Alcune ricerche che paragonavano il singolo esame di Pap-test con uno screening ripetuto nel tempo, hanno evidenziato una sensibilità per HSIL su singolo esame nell'intervallo 55-80% [21] e una specificità del 97% [22]. Considerata la lenta progressione delle lesioni precancerose a cancro, la sensibilità di un programma regolare di screening a mezzo Pap-test dovrebbe essere maggiore. Per quanto riguarda l'HPV-test, la sensibilità è decisamente più alta (84-97%), mentre la specificità dipende dall'età delle donne in esame [22]. Al di sotto dei 30 anni è decisamente più bassa rispetto al Pap-test, poiché maggiore è la probabilità che tali donne si siano infettate con HPV senza generare alcun tipo di lesione [22]. La combinazione del Pap-test con l'HPV-test ha una specificità del 100% [22].

Il manuale sullo screening cervicale prodotto dallo IARC nel 2005 [23] ha evidenziato come a livello mondiale ci siano state riduzioni sostanziali dell'incidenza e mortalità per carcinoma cervicale, per popolazione, in relazione alla frequenza dello screening. Ciò si è verificato, in particolar modo, dopo l'introduzione di programmi organizzati di diagnosi (attraverso il Pap-test e più recentemente l'HPV-test) che a partire dagli anni '60-'70 garantiscono un'elevata copertura, qualità e continuità delle procedure diagnostiche terapeutiche. Nei Paesi che per primi hanno adottato tali programmi (Islanda, Finlandia, Danimarca e Svezia) il tasso di mortalità si è ridotto in media del 70-80% [24]. Simili risultati sono stati ottenuti negli USA [25]. Dal 1996, in Italia il programma organizzato di screening si basa, a seconda delle regioni, su invito attivo e sistemi di valutazione e assicurazione di qualità in accordo alle linee guida europee [26]. Nella traduzione italiana, esse raccomandano l'utilizzo del Pap-test da effettuare ogni tre anni raggiungendo almeno l'85% delle donne nella fascia tra 25 e 64 anni. Tra il 1996 e il 2002 la mortalità per cancro cervicale si è ridotta del 50% [20] sebbene, secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale Screening, nel nostro Paese l'attività organizzata di screening citologico non sia distribuita uniformemente sul territorio e si concentri soprattutto al Centro e al Nord [27]. Nel corso degli anni, però, il numero di donne

coinvolte nel programma di screening è notevolmente aumentato: se nel 1997 erano solo il 13,5% del totale delle donne italiane tra i 25 e i 64 anni, residenti soprattutto al Centro e al Nord, nel 2004 risultava inserito in un programma organizzato di screening cervicale il 64% delle donne italiane della stessa fascia di età (rispettivamente, il 66% al Nord, l'83% al Centro e il 49% al Sud e nelle Isole). L'adesione all'invito resta tuttavia limitata (37% nel 2005) ed è variabile tra le differenti aree geografiche, con un trend in decremento da Nord a Sud (46% al Nord, 36% al Centro, 24% al Sud) [27]. È tuttavia vero che molte donne effettuano il Pap-test pur non aderendo a programmi di screening organizzato. Dallo studio PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) 2005 risulta che il 78% delle donne in età da screening ha eseguito almeno un Pap-test a scopo preventivo e che circa il 70% lo ha effettuato negli ultimi tre anni [Fonte: www.epicentro.iss.it].

Gardasil® e Cervarix®: i due vaccini

Fino al 2006, l'unico modo per prevenire il tumore cervico-uterino era attraverso l'adesione a programmi organizzati di screening. Nel giugno di quell'anno, infatti, l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici (Food and Drug Administration, FDA) ha approvato il primo vaccino contro l'HPV [28]. A tre anni di distanza, nell'ottobre 2009, la stessa agenzia ha dato il via libera a un secondo vaccino [29]. Il corrispettivo europeo dell'FDA (European Medicines Agency, EMA) ha approvato i medesimi vaccini rispettivamente nel settembre del 2006 e nel settembre del 2007 [Fonte: www.ema.europa.eu]. I due prodotti in questione sono in ordine temporale: il vaccino Gardasil® registrato dalla casa farmaceutica Merck e prodotto per l'Europa dalla Sanofi-Pasteur MSD, e il Cervarix® della Glaxo Smith Kline (Fig. 4).



Fig. 4. Gardasil® e Cervarix® (Crediti: siti ufficiali)

Entrambi i vaccini non sono infettivi né oncogenici in quanto costituiti dalle particelle proteiche del virus originale (virus-like particle, VLP) non contenenti materiale genetico. Nonostante siano concettualmente simili, Gardasil® e Cervarix® differiscono per diversi aspetti quali l'immunogenicità (capacità di sviluppare la risposta immunitaria mediata dagli anticorpi), la dose, l'adiuvante (sostanza chimica che permette al vaccino di amplificare il proprio effetto immunogenico), e il sistema di produzione. Il Gardasil® viene anche definito come quadrivalente poiché contiene una miscela di VLP specifiche per i tipi ad alto rischio HPV16 e 18 e per i tipi a basso rischio HPV6 e 11; il Cervarix® è il vaccino bivalente poiché costituito solo dalle VLP dei primi due tipi. Le diverse VLP vengono prodotte utilizzando lievito (per il Gardasil®) o cellule di insetto (per il Cervarix®) e dopo la purificazione vengono miscelati assieme all'adiuvante. Entrambi i vaccini richiedono tre iniezioni intramuscolari nell'arco di sei mesi (Tabella 1) [30].

Tabella 1. Gardasil® e Cervarix® a confronto

	Gardasil®	Cervarix®
Produttore	Merk	GlaxoSmithKline
Tipi di VLP	6/11/16/18	16/18
Dose proteica	20/40/40/20 µgr	20/20 µgr
Produzione in	Lievito	Cellule di insetto
Adiuvante	Sali d'alluminio	Complesso sali d'alluminio-lipidi
Somministrazione	0, 2, 6 mesi	0, 1, 6 mesi

L'indicazione d'uso attuale di Gardasil® e Cervarix® è un processo in divenire che dipende dai continui studi clinici di efficacia, dai governi e dalle agenzie regolatorie territoriali. Attualmente, uno o entrambi i vaccini sono stati approvati in più di 120 paesi. La maggior parte dei Paesi industrializzati li ha introdotti nei programmi di vaccinazione nazionali per ragazze pre-adolescenti e adolescenti, assieme a campagne mirate di immunizzazione per ragazze più grandi con limiti d'età differenti a seconda del Paese (Tabella 2) [31].

Tabella 2. Nazioni che hanno introdotto il vaccino HPV nei loro programmi di immunizzazione

Paese/ Regione	Anno di introduzione	Gruppo di riferimento (età femmine)	Campagne mirate (età femmine)	Sistema di distribuzione per il gruppo di riferimento	% di copertura stimata per le tre dosi (anno di riferimento)
Europa					
Austria	2006	femmine/maschi			
Belgio	2007	12-18	13-18	varia per regione	82% (2010)
Danimarca	2009	12	13-15	sistema sanitario	79% (2009)
Francia	2007	14	15-23	sistema sanitario	24% (2008)
Germania	2007	12-17		sistema sanitario	32% (2009)
Grecia	2008	12-15		sistema sanitario	
Groenlandia	2008	12	13-15	misto	
Irlanda	2010	12-13		sistema sanitario	
Italia	2007-2008	11	varia per regione	sistema sanitario	60% (2011)
Lettonia	2010	12		misto	
Lussemburgo	2008	12	13-18	sistema sanitario	17% (2009)
Macedonia	2010	12	13-26	scuola	67% (2011)
Norvegia	2009	11-12		scuola	63% (2011)
Olanda	2010	12	13-16	misto	
Portogallo	2009	13	17	sistema sanitario	81% (2009)
Regno Unito	2008	12-13	13-17	scuola	84-92% (2009)
Romania	2009	9-12		misto	
Slovenia	2009	11-12		scuola	55% (2010)
Spagna	2008	11-14		varia per regione	77% (2008)
Svezia	2012	11-12	13-18	scuola	
Svizzera	2008	10-14	fino a 19	misto	
America					
Argentina	2011	11		misto	
Canada	2007-2009	varia per provincia	varia per provincia	scuola	varia per provincia
Messico	2008	9-12		misto	67% (2010)
Panama	2008	10		misto	67% (2010)
Perù	2011	10		scuola	
Stati Uniti	2006	11-12	13-26	sistema sanitario	32% (2010)
Pacifico					
Australia	2007	12-13	13-26	scuola	71% (2009)
Malesia	2010	13	13-18	scuola	
Nuova Zelanda	2008	12	13-18	misto	40% (2010)
Singapore	2010	9-26		sistema sanitario	
Africa					
Rwanda	2011	14		scuola	

La scelta della tipologia di vaccino, della modalità di somministrazione, del gruppo di popolazione vaccinabile, sono state effettuate sulla base dei risultati ottenuti da:

- ✓ quattro studi clinici in fase III finanziati e condotti dalle stesse case farmaceutiche produttrici, in cui l'efficacia e l'immunogenicità della vaccinazione è stata valutata, nell'arco di 4 anni, tenendo in considerazione l'incidenza di lesioni precancerose (CIN1-3) su giovani donne d'età compresa fra i 15 e i 26 anni [32-35];
- ✓ studi di immunogenicità su ragazze e ragazzini tra i 10 e i 15 anni [36,37].

Sono ancora in corso ricerche volte a stabilire l'efficacia di Gardasil® o Cervarix® se associati ad altri vaccini, su ragazze e ragazzini tra i 10 e i 15 anni, su donne tra i 26 e i 45 anni, così come in uomini adulti e in popolazioni speciali (omosessuali, HIV sieropositivi) [38].

Finora, Gardasil® e Cervarix® sembrerebbero aver dimostrato:

- ✓ indicazione profilattica e non terapeutica (non hanno effetti protettivi rilevanti su donne già infettate),
- ✓ alti livelli di efficacia nei confronti delle lesioni precancerose (CIN1-3 e AIS),
- ✓ alti livelli di efficacia nei confronti delle verruche genitali (solo il Gardasil®),
- ✓ buoni livelli di sicurezza e tollerabilità,
- ✓ elevata immunogenicità e abilità nello sviluppare la memoria immunitaria (quella indipendente dai titoli anticorpali),
- ✓ modesta durata della protezione nel tempo (fino a 4-5 anni il Gardasil®, fino a 8-9 anni il Cervarix®),
- ✓ modesta cross-protezione nei confronti di altri tipi di HPV ad alto rischio.

Occorre però fare delle puntualizzazioni. La prima in ordine di rilevanza incide sul grado di prevenzione nei confronti del tumore cervico-uterino.

La relazione vaccinazione HPV/prevenzione cancro cervicale non è stata finora stabilita scientificamente. Tutti gli studi di efficacia sono stati

realizzati nell'arco temporale di 4-8 anni, mentre il tumore cervico-uterino ha un tempo di latenza di 20-30 anni dall'infezione. In virtù di tali tempistiche, le ricerche hanno tenuto in considerazione quelli che in epidemiologia si chiamano indicatori di rischio preclinico o surrogati. In sostanza, hanno valutato l'efficacia del vaccino HPV non sull'insorgenza del tumore ma su passaggi intermedi della malattia quali le CIN, non volendo attendere che la donna sviluppasse il tumore per ragioni etiche ed economiche. Secondo gli epidemiologi Gerhardus e Razum [39], la rilevanza dei surrogati è opinabile, poiché introducendo un ulteriore passaggio tra prevenzione putativa e probabilità di patologia si introduce un'ulteriore fonte di incertezza e quindi d'errore. Negli studi epidemiologici utilizzati per confermare la commercializzazione di Gardasil®, l'efficacia dello stesso nei confronti delle lesioni CIN3 variava significativamente a seconda della popolazione considerata dal 16,4% sul totale delle donne testate (16-26 anni) al 96,8% nella subpopolazione di donne negative sia all'HPV-test che agli anticorpi per HPV16 e 18 durante tutto lo studio (popolazione surrogata delle preadolescenti). Simili percentuali sono state osservate per le lesioni CIN2. Inoltre, la risposta anticorpale delle donne più giovani era più sostenuta rispetto a quella delle donne più "anziane" [30]. Sulla base di tali dati, ottenuti nel corso di circa cinque anni di sperimentazioni, la Merck ha stabilito che il gruppo d'elezione per la vaccinazione fosse quello delle preadolescenti o adolescenti prima della loro iniziazione sessuale (gruppo per il quale la reale efficacia sull'esito finale atteso di entrambi i vaccini non è stata ancora dimostrata) assicurando una copertura preventiva nei confronti del cancro cervicale del 70% solo sulla base dell'alta efficacia nei confronti dell'insorgenza di lesioni CIN2/3 (surrogati) e sulla stretta associazione degli HPV16 e 18 al 72% dei tumori cervico-uterini (ulteriore surrogato).

Un'altra problematica connessa alla vaccinazione è la sua parzialità nel tempo e per tipologia di HPV. Finora, la protezione dall'infezione è assicurata per 4,5 anni (Gardasil®) o 8,4 anni (Cervarix®) nelle donne/ragazze che risultino negative all'HPV-test e all'analisi dei titoli anticorpali e solo per i tipi HPV16, 18 (per entrambi i vaccini), 6 e 11 (solo per il Gardasil®). Nessun dato di copertura per tempi più lunghi è ancora disponibile. A seguito della somministrazione di tre dosi vaccinali, la risposta immunitaria è considerevolmente (da 10 a 100 volte) più alta di quella sviluppata da un'infezione naturale in cui, durante il ciclo di riproduzione del virus, il coinvolgimento del sistema circolatorio è escluso [40]. Dopo la vaccinazione, i titoli anticorpali si riducono notevolmente (10 volte) già dopo 2 anni dalla prima iniezione [30]. Il Cervarix®, grazie al suo innovativo adiuvante (cfr. Tabella 1), è più efficace del Gardasil® nella

stimolazione della risposta immunitaria sia a livello quantitativo che nel tempo [41], mentre è stato accertato che una quarta dose di Gardasil®, a distanza di 5 anni dalla prima, è in grado di stimolare la memoria immunitaria [42]. L'unico dato che ancora non è stato determinato dagli scienziati riguarda la quantificazione del titolo anticorpale minimo per garantire la protezione dall'infezione, o se sia sufficiente la memoria immunitaria indotta. Ciò a causa della mancanza di metodi standardizzati di misurazione della risposta anticorpale per HPV e soprattutto dell'imprecisione nella determinazione dell'inizio o della durata dell'infezione in assenza di chiari sintomi a seguito della stessa. Non è ancora chiaro, quindi, se nel corso del tempo sia necessario un richiamo del vaccino o meno e se questo sia sufficiente per prevenire ulteriori infezioni.

In parallelo alla questione tempo, anche l'entità dello spettro di protezione rappresenta un punto di incertezza.

Entrambi i vaccini si sono dimostrati efficaci nel prevenire le lesioni CIN2/3 indotte da HPV16 e 18 che, come già affermato in precedenza, rappresentano da soli il 72% delle infezioni da HPV ad alto rischio. La vaccinazione, quindi, escluderebbe un ragionevole 30% di casi dipendenti dagli altri virus oncogeni. Sebbene studi di cross-protezione stiano dimostrando che sia il Gardasil® che il Cervarix® siano in grado di indurre una parziale protezione da HPV31 e 33, mentre solo il Cervarix® determinerebbe il medesimo effetto anche per HPV45 e 52, i titoli anticorpali prodotti per gli HPV non compresi nella miscela vaccinale sono più bassi di quelli di un'infezione naturale. Considerato il declino fisiologico della risposta immunitaria, la cross-protezione non sarebbe utile alla prevenzione di infezioni dai virus HPV non specificamente previsti dal vaccino [43]. Sempre in merito alla specificità di protezione verso due tipi ad alto rischio su quattordici, vi è un altro elemento da tenere presente: il rischio reale (già evidenziato in altre circostanze) che la pressione selettiva creata con la vaccinazione contro HPV16 e 18 dia maggiore spazio agli altri virus implicati nello sviluppo tumorale.

Un'ulteriore questione ancora aperta riguarda la sicurezza della somministrazione di Gardasil® e Cervarix®. La maggior parte delle pubblicazioni e delle agenzie regolatorie governative riporta il buon grado di tolleranza per entrambi i vaccini [31]. I dati ottenuti dagli studi clinici, effettuati precedentemente l'approvazione dei vaccini, evidenzerebbero effetti secondari di lieve o moderata entità (dolore e edema nel sito di iniezione, svenimento, nausea, febbre) nel 94% dei casi di reazioni avverse a seguito del trattamento. Gli effetti secondari di severa entità (6% dei casi di reazioni avverse) comprendono: paralisi, trombosi, shock anafilattico, Sindrome di Guillain-Barré, disturbi neurologici, infarto e morte.

L'incidenza di questi ultimi effetti non differirebbe da quella osservata nei gruppi controllo iniettati con il placebo, mentre per le morti occorse non è stata riscontrata con certezza una correlazione con la pratica vaccinale [31]. A differenza di quanto appena osservato, altri studi avrebbero messo in evidenza i vizi dei precedenti in merito alla selezione dei dati sulla sicurezza e l'efficacia [44-46]. In particolare, Tomljenovic e Shaw [46] hanno rilevato come le case farmaceutiche produttrici abbiano confrontato le percentuali delle reazioni avverse da vaccinazione con quelle di placebo contenenti l'adiuvante ottenendo risultati identici. Se le stesse percentuali fossero state riferite a placebo costituiti dalla sola soluzione salina gli effetti secondari a seguito della vaccinazione si sarebbero incrementati di due-cinque volte. Inoltre, sempre secondo un'analisi condotta dagli stessi autori sulla popolazione americana, a distanza di cinque anni dalle prime campagne di vaccinazione con Gardasil®, le reazioni avverse stimate per difetto poiché registrate su base volontaria sembrerebbero essere in aumento [47]. Comparando i dati sulla sicurezza di entrambi i vaccini HPV con quelli degli altri appartenenti alle campagne vaccinali nazionali, la numerosità degli effetti secondari di Gardasil® e Cervarix® potrebbe essere da 20 a 100 volte più elevata [46,47].

Tutti questi interrogativi e incertezze relativi all'efficacia, ai tempi di protezione e alla sicurezza hanno indotto l'FDA e l'EMA a richiedere ulteriori studi di monitoraggio per tutte le donne vaccinate e a raccomandare la prosecuzione dei programmi nazionali di screening attraverso il Pap-test e l'HPV-test anche per coloro che hanno subito il trattamento vaccinale.

1.3. Salute, case farmaceutiche e politica

Ognuno dei 120 paesi nel mondo ad aver adottato e distribuito il vaccino HPV attraverso il sistema scolastico o il sistema sanitario ha seguito un iter personale sia nella fase decisoria che in quella distributiva composto da numerose variabili e su cui hanno avuto diverso peso i governi, le agenzie regolatorie, le case farmaceutiche e l'opinione pubblica. La prima differenza è evidente tra Paesi industrializzati e non. I primi hanno distribuito uno o entrambi i vaccini nell'arco di un paio di anni dalla prima approvazione, nonostante sia il Gardasil® che Cervarix® costassero più di ogni altro vaccino disponibile (dai 300 ai 500 dollari o dai 285 ai 514 euro per ciclo vaccinale). Al contrario, in alcuni Paesi in via di sviluppo, dove il cancro cervicale rappresenta il primo tumore femminile per diffusione, la vaccinazione è stata introdotta solo nel 2012 grazie all'accordo delle industrie farmaceutiche con il l'Alleanza Mondiale per Vaccini e Immunizzazione (Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI) per l'acquisto dei vaccini a cinque dollari la dose.

Nei Paesi industrializzati le maggiori differenze tra i vari Stati non risiedono solo nella qualità della campagna vaccinale (età e sesso della gruppo di popolazione di riferimento, tipologia di vaccino, numero dosi somministrate, rimborsabilità o gratuità della somministrazione, istituzione di riferimento, realizzazione di registri per il monitoraggio), ma anche e soprattutto nella modalità con cui ogni governo ha deciso di introdurre la vaccinazione e quando introdurla. In Paesi come la Germania, la Francia, il Canada o gli Stati Uniti la Merck ha realizzato campagne di promozione esagerate tanto da far crollare il consenso del pubblico e quindi l'adesione alla vaccinazione [46,48-50] e da meritarsi il titolo di marchio dell'anno 2006 per "aver costruito un mercato dal nulla" [51]. In particolare, negli Stati Uniti la Merck ha agito su diversi beneficiari/attori:

- ✓ nei confronti del pubblico ha promosso il vaccino come un farmaco per prevenire un tumore piuttosto che una malattia a trasmissione sessuale, in modo da non incappare in recriminazioni puritane e da avere maggiore ascendente sulle famiglie;
- ✓ nei confronti dei decisori politici ha promosso una campagna di sostegno economico e pressione politica affinché rendessero obbligatorio il vaccino;
- ✓ nei confronti di alcune associazioni di medici ha elargito donazioni e finanziamenti affinché promuovessero il vaccino utilizzando materiale fornito dalla casa farmaceutica stessa.

L'attività aggressiva di promozione della Merck era dettata da due motivazioni, riprendersi dalla crisi economica a seguito dello scandalo Vioxx nel 2004 (un farmaco antiinfiammatorio ritirato dal mercato poiché associato a diverse morti per infarto) e non ripetere gli stessi errori del vaccino HBV (epatite B) per il quale la Merck aveva dovuto aspettare quasi venti anni prima del suo inserimento nei programmi di vaccinazione nazionali [50].

In altri Paesi come l'Australia le case farmaceutiche hanno avuto un ruolo marginale nel processo decisionale che invece si è basato su discussioni pubbliche affidate a scienziati (in particolar modo il ricercatore Ian Frazer nominato australiano dell'anno del 2006 per la scoperta della tecnologia alla base del vaccino HPV) e che ha portato all'introduzione del vaccino nel 2007 con largo consenso e adesione pubblica [48]. All'opposto si collocano le politiche vaccinali adottate dai Paesi nordeuropei [52]. In particolare, il caso più emblematico è rappresentato dalla Finlandia dove il vaccino non è stato introdotto e si sta invece conducendo uno studio di popolazione

randomizzato su 22.000 adolescenti volontarie che tra il 2014 e il 2020 potrà chiarire l'efficacia e la durata della protezione legata alla vaccinazione e quindi l'eventuale introduzione del vaccino HPV nel programma nazionale di prevenzione sanitaria. Tale scelta è stata basata non solo su valutazioni economiche o sull'utilizzo di modelli matematici, ma considerando soprattutto due assunti principali: la Finlandia è il Paese europeo con il più basso indice di mortalità per cancro cervicale dovuto ad un inizio precoce (negli anni '60) della campagna di screening attraverso Pap-test; la mancanza di studi clinici che presentassero risultati sull'efficacia in fase IV e quindi sul tumore e non sui surrogati.

In Italia, la vaccinazione con Gardasil® o Cervarix® (a discrezione delle giunte regionali) è stata introdotta nel 2008 dopo il via libera dell'EMA e del Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) e in seguito a una valutazione economica e a modelli di previsione matematici su scala nazionale. Con il decreto ministeriale del 21 marzo 2008, la vaccinazione è stata introdotta nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) stabilendo un impegno economico di 75 milioni di euro, per l'avvio e la promozione della prima campagna vaccinale. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha deliberato il regime di rimborsabilità ed il prezzo di vendita dei vaccini che nel tempo è diminuito, grazie a gare d'appalto, da circa 104 euro a 55 euro per dose. La gratuità è prevista per le sole bambine nel corso del dodicesimo anno di vita attraverso l'intesa del 20 dicembre 2007 (rep. n. 264/CSR) tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano concernente "Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" (Allegato 1). Eventuali campagne vaccinali mirate su altre classi d'età, così come la formazione del personale medico e paramedico coinvolto e il monitoraggio dei risultati/eventi avversi raggiunti/occorsi sono stabiliti a livello regionale. Gli obiettivi di copertura prevedrebbero una copertura del 95% entro il 2013.

2. Scopo della ricerca

Nei trattamenti sanitari, obbligatori e non, è fondamentale il consenso informato del paziente. Affinché quest'ultimo sia in grado di prendere una decisione consapevole e ponderata in merito al futuro della propria salute, o di quella dei propri cari, sono indispensabili due canali d'informazione: i medici e i media.

Scopo di questo lavoro di tesi è stato quello di valutare se la stampa italiana sia stata in grado di fornire un'informazione bilanciata, corretta e suffragata da dati scientifici in merito alla campagna di vaccinazione HPV.

La letteratura scientifica sull'efficacia di Gardasil® e Cervarix® nel tempo e sull'intera popolazione femminile (nonché maschile) è in continuo fermento. Le opinioni dei ricercatori sono spesso contrastanti, mentre gli studi clinici finora pubblicati a supporto dell'utilizzo di entrambi i vaccini sono stati per la maggioranza sponsorizzati dalle case farmaceutiche che li producono. Nonostante i punti controversi siano numerosi, in diversi Paesi (a eccezione degli Stati Uniti) la copertura mediatica a mezzo stampa ha fallito nel rappresentare i pro e i contro della vaccinazione HPV alla base del consenso informato. Per avere un'idea di come si sia comportata la stampa italiana, sono stati presi in considerazione i primi tre quotidiani generalisti a tiratura nazionale (*Corriere della Sera*, *La Repubblica* e *La Stampa*) e due settimanali (*Panorama* e *L'Espresso*), analizzandone i testi riguardanti l'HPV nel periodo 2006-2012. Tale analisi ha tenuto conto di tre diverse dimensioni: completezza, trasparenza e correttezza stabilite in relazione ai dati derivanti dalla letteratura scientifica.

3. Metodi

Lo studio quantitativo e qualitativo della produzione di articoli sulla campagna di vaccinazione HPV ha coinvolto i tre quotidiani (*Corriere della Sera*, *La Repubblica* e *La Stampa*) e i due settimanali generalisti (*Panorama* e *L'Espresso*) più venduti sul territorio nazionale, tra gennaio 2006 (anno della prima approvazione del primo vaccino) e dicembre 2012.

3.1. Analisi quantitativa

I testi sono stati selezionati tramite gli archivi digitali dei cinque giornali effettuando una ricerca per parole chiave. In particolare, sono stati selezionati solo gli articoli che contenevano almeno una delle parole “HPV” o “papillomavirus” nell’arco temporale considerato.

Gli articoli sono stati analizzati per distribuzione temporale e per sezione (regionale, cronaca, scienza/salute, altro).

3.2. Analisi qualitativa

Dopo aver analizzato la distribuzione dei testi nel tempo e per sezione, la totalità degli articoli è stata selezionata in relazione ai criteri d’inclusione identificati da Bodemer e colleghi [53] cui sono state apportate piccole variazioni. Nello specifico, la prima scrematura è avvenuta per eliminare i doppioni o rubriche come Appuntamenti, Agende, Lettere e Opinioni. Gli articoli residui sono stati ulteriormente selezionati in relazione alla lunghezza, escludendo i testi al di sotto delle duecento parole al fine di eliminare brevi note o materiale non specifico correlato ai programmi di prevenzione. L’ultima scrematura è stata realizzata sulla base del carattere informativo del testo, escludendo quelli dove HPV era semplicemente citato.

Per valutare qualitativamente gli articoli residui è stata realizzata una ricerca bibliografica di approfondimento sulle pubblicazioni scientifiche inerenti la vaccinazione HPV e il cancro cervicale, ponendo particolare attenzione a quelle informazioni ritenute utili dai decisori al momento della valutazione per l’introduzione del programma vaccinale. Seguendo quanto riportato da

Bodemer e colleghi [53], il quadro concettuale dell'analisi qualitativa è stato basato sull'idea di "cultura statistica minima" [54] e sui criteri d'informazione del paziente fondati su prove scientifiche [55].

Gigerenzer e colleghi [54] hanno coniato il termine di "cultura statistica minima" per descrivere l'insieme dei prerequisiti minimi indispensabili per comprendere i rischi collegati alla salute. Questa teoria coinvolge l'accettazione dell'incertezza dei dati delle ricerche scientifiche, l'adeguata valutazione dei rischi (i.e. il rischio è assoluto o relativo? Il rischio è riferito o meno a gruppi di popolazione? Il rischio è associato alla mortalità o alla morbilità?), l'informazione bilanciata riguardo sia i costi che i benefici di un trattamento e il valore diagnostico di un test (i.e. concetti quali sensibilità, specificità, falsi positivi o negativi).

In merito ai criteri d'informazione del paziente basati su prove scientifiche, generalmente si fa riferimento alla trasparenza e alla comprensibilità [55]. Tali criteri devono essere applicati al contenuto e alla modalità di presentazione dell'informazione e suggeriscono di inserire i dati numerici, derivanti dalle fonti scientifiche, paragonandoli a quelli di condizioni simili o di trattamenti alternativi. Altri ricercatori [53], condividendo l'importanza della presentazione dei numeri rispetto alle stime verbali, hanno messo in evidenza ulteriori suggerimenti per garantire trasparenza e comprensibilità nella comunicazione della medicina: specificare il rischio assoluto rispetto al rischio relativo, evidenziare le frequenze naturali sulle probabilità condizionate, comunicare le incertezze e aiutarsi con rappresentazioni visive. Infine, Schwartz e collaboratori [56] hanno proposto l'utilizzo di Tabelle dei Fatti, come strumento in grado di riassumere i concetti e i numeri derivanti dalle fonti scientifiche. Queste tabelle comprendono i costi, i benefici e i rischi dei trattamenti sanitari confrontando il gruppo trattato con il gruppo di controllo, nonché informazioni sulla eziologia e la popolazione target.

Sulla base dei criteri citati, sono state definite le tre dimensioni alla luce delle quali è stata realizzata l'analisi qualitativa degli articoli selezionati:

1. Completezza (rischi, benefici, costi e effetti collaterali);
2. Trasparenza (presentazione di rischi e benefici in termini di stime numeriche assolute accompagnate o meno da stime relative);
3. Correttezza (informazione basata su stime numeriche e prove scientifiche).

Ciascuna delle tre dimensioni è stata applicata per valutare due grandi categorie di contenuti:

- ✓ eziologia, patologia, epidemiologia dell'infezione HPV e del tumore cervico-uterino;
- ✓ vaccinazione HPV.

La realizzazione di una Tabella dei Fatti (Tabella 3) che comprendesse i risultati della ricerca bibliografica sulla letteratura scientifica prodotta su HPV, vaccino e cancro cervicale ha fornito il materiale per le categorie di contenuti.

Sulla base delle tre dimensioni, delle categorie dei contenuti e della Tabella dei Fatti, ogni articolo è stato valutato in relazione a quattro principali sezioni:

1. professione degli autori ed eventuali “esperti” citati nei testi (in cosiddetti portatori di conoscenza);
2. target di riferimento e tono dell'articolo;
3. epidemiologia del cancro cervicale;
4. efficacia dell'intervento vaccinale.

Tabella 3. Tabella dei Fatti riassuntiva delle informazioni su cancro cervicale, infezione HPV e vaccini. I dati derivano da evidenze scientifiche aggiornate al 2012

Vaccinazione HPV: Gardasil® e Cervarix®			
Come si trasmette l'HPV?	Per contatto diretto (orale, genitale, cutaneo).		
Esiste la possibilità che l'infezione scompaia senza trattamento?	Sì. La guarigione è spontanea: <ul style="list-style-type: none"> - per le infezioni in 90 casi su 100, - per le lesioni precancerose in 30-70 casi su 100 a seconda del grado. 		
Qual è la correlazione infezione da HPV e cancro cervicale?	L'infezione da HPV è condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo del tumore. Concause note: fumo, uso contraccettivi orali, numero di parti e età della primipara. Dall'infezione alla possibile comparsa del cancro possono decorrere fino a 20-30 anni.		
Qual è l'incidenza del cancro cervicale in Italia? (dati registri tumori 1998-2002)			
		su 100.000 donne/anno	popolazione femminile/anno
Morti	Cancro cervicale	3	906
	Tutti i tipi di cancro	200	66.000
Incidenza	Cancro cervicale	9,4	2.880
	Tutti i tipi di cancro	480	150.000
Qual è il risultato atteso dei vaccini?	Nelle donne negative sia agli anticorpi che al DNA per HPV: Gardasil®: previene le infezioni da HPV16, HPV18 diminuendo l'insorgenza delle lesioni precancerose della cervice. Previene le infezioni da HPV 6 e HPV11 diminuendo l'insorgenza di condilomi genitali. Cervarix®: previene le infezioni da HPV16 e HPV18 diminuendo l'insorgenza delle lesioni precancerose della cervice. Entrambi i vaccini devono essere affiancati dai comuni sistemi di screening per raggiungere una profilassi completa. HPV16 e HPV18 sono correlati al 72% dei casi di cancro cervicale. HPV6 e HPV11 sono correlati al 90% dei condilomi genitali.		
In Italia, a chi è raccomandato il vaccino e a chi viene offerto gratuitamente?	È offerto gratuitamente su chiamata attiva durante il undicesimo anno di età. Le ulteriori fasce d'età per la raccomandazione così come l'eventuale gratuità della somministrazione varia a livello regionale.		
Quanto dura l'effetto del vaccino?	Finora, studi clinici hanno dimostrato che a seguito delle tre iniezioni previste nell'arco di 6 mesi, entrambi i vaccini hanno una efficacia limitata nel tempo. Gardasil®: 4-5 anni Cervarix®: 8-9 anni Non è ancora noto il titolo anticorpale minimo per la protezione o se sia sufficiente la memoria immunitaria indotta da una quarta iniezione a distanza di 5 anni dal primo trattamento.		
Qual è l'efficacia della vaccinazione secondo gli studi clinici condotti pre- e post-licenza?	A seguito del ciclo completo di vaccinazione (tre dosi in sei mesi), entrambi i vaccini si sono dimostrati efficaci nella profilassi delle lesioni CIN o AIS in donne d'età compresa tra i 9 e i 26 anni non esposte precedentemente a infezioni da HPV, limitatamente ai tipi di HPV previsti dalle vaccinazioni e per un periodo che attualmente non supera i 5-9 anni.		

Qual è l'efficacia della vaccinazione secondo gli studi clinici condotti pre- e post-licenza? (continuazione)	Gardasil®: spettro di efficacia variabile dal 100% al 16,4% a seconda della lesione (CIN1-3 o AIS) e del gruppo di donne (negative o positive per HPV) presi in considerazione. Cervarix®: spettro di efficacia variabile dal 100% al 45,7% a seconda della lesione (CIN1-3 o AIS) e del gruppo di donne (negative o positive per HPV) presi in considerazione. L'efficacia sulla prevenzione del cancro cervicale non è stata dimostrata.						
Esistono effetti collaterali accertati?	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">molto frequenti – frequenti > 1.000 - ≥ 10.000 su 100.000</td> <td style="text-align: center;">occasionali – rari 10 – 1.000 su 100.000</td> <td style="text-align: center;">molto rari < 10 su 100.000</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">febbre, nausea, cefalea, nel sito dell'iniezione: arrossamento, dolorabilità, edema, eritema</td> <td style="text-align: center;">artrite, reazione allergica severa, orticaria</td> <td style="text-align: center;">broncocostrizione</td> </tr> </table> <p>Sulla base di testimonianze spontanee dopo la vaccinazione (l'ampiezza e il numero di casi non segnalati non è chiaro) in relazione temporale (non è chiaro se sia anche causale) con la somministrazione delle tre dosi: Seri disturbi neurologici (Sindrome di Guillain-Barré), paralisi, apoplezia, vomito, mialgia, linfadenopatia, shock anafilattico, morte.</p>	molto frequenti – frequenti > 1.000 - ≥ 10.000 su 100.000	occasionali – rari 10 – 1.000 su 100.000	molto rari < 10 su 100.000	febbre, nausea, cefalea, nel sito dell'iniezione: arrossamento, dolorabilità, edema, eritema	artrite, reazione allergica severa, orticaria	broncocostrizione
molto frequenti – frequenti > 1.000 - ≥ 10.000 su 100.000	occasionali – rari 10 – 1.000 su 100.000	molto rari < 10 su 100.000					
febbre, nausea, cefalea, nel sito dell'iniezione: arrossamento, dolorabilità, edema, eritema	artrite, reazione allergica severa, orticaria	broncocostrizione					
Esistono altri tipi di HPV che potrebbero diffondersi a seguito della vaccinazione?	Teoricamente sì. Il fenomeno è chiamato rimpiazzo selettivo e avviene per pressione selettiva. Se un tipo di HPV viene "limitato" dal vaccino, altri tipi possono "soppiantarlo", ossia avere il sopravvento.						
Quali sono i costi?	Prezzo concordato dalle case farmaceutiche con AIFA: - nel 2007, Gardasil®: € 104/dose o 312/ciclo vaccinale (al pubblico € 171,64/dose o 514,92/ciclo vaccinale) Cervarix®: € 95/dose o 285/ciclo vaccinale (al pubblico € 156,79/dose o 470,37/ciclo vaccinale) - nel 2010, € 55/dose o 165/ciclo vaccinale (media italiana su base regionale) Nella prima campagna di vaccinazione iniziata a marzo 2008, sono stati impegnati 75 mln di euro per raggiungere e vaccinare un totale di 280.000 ragazze nate nel 1997.						
Esistono altri metodi in grado di prevenire il cancro cervicale?	Sì. Il Pap-test: campagna di screening, promossa dal SSN, con cadenza triennale per donne 25-65 anni. L'HPV-test: campagna di screening, promossa dal SSN, solo per particolari regioni pilota e per donne dopo i 30 anni. Utilizzo del profilattico (l'efficacia è modesta)						

4. Risultati

L'analisi qualitativa e quantitativa dei contenuti ha preso in considerazione i testi relativi alla vaccinazione HPV pubblicati dai tre quotidiani generalisti e dai due settimanali più venduti tra il 2006 e il 2012: il *Corriere della Sera*, *La Repubblica*, *La Stampa*, *Panorama* e *L'Espresso*.

I testi sono stati selezionati tramite gli archivi digitali di dei cinque giornali effettuando una ricerca per parole chiave. In particolare, sono stati selezionati solo i pezzi che contenevano almeno una delle parole "HPV" o "papilloma virus" nell'arco temporale considerato. Inizialmente, tale analisi comprendeva anche il quotidiano *Avvenire*, ma la consistente penuria di articoli non ha permesso un'adeguata comparazione con le altre tre testate escludendolo dall'essere ulteriormente considerato. Il numero limitato di pezzi su *l'Avvenire* è probabilmente da ricondurre all'indirizzo cattolico del giornale che potrebbe aver scoraggiato la pubblicazione di articoli che avessero come oggetto la vaccinazione per una malattia sessualmente trasmissibile in ragazzine non ancora iniziate all'attività sessuale.

Parallelamente a quotidiani e settimanali, un'analisi quantitativa è stata condotta sulle pubblicazioni scientifiche internazionali attraverso la banca dati americana NCBI (National Center for Biotechnology Information, Centro Nazionale per le Informazioni Biotecnologiche).

4.1. Andamento temporale dei testi

NCBI

L'andamento temporale delle pubblicazioni scientifiche su ricerche che avessero come oggetto l'HPV dal 1960 a oggi è riportato in Fig. 5A. L'interesse della comunità scientifica è cresciuto notevolmente nel corso degli ultimi cinquanta anni, passando da zero ricerche nell'anno 1960 fino a sfiorare quota tremila pubblicazioni nel 2012. I picchi significativi nella pubblicazione di studi *peer-reviewed* si identificano con passaggi storici importanti:

- ✓ 1995: anno di pubblicazione della prima monografia dello IARC sull'HPV;

- ✓ 2002-2004: anni in cui sono stati pubblicati i risultati dei primi studi clinici sul Gardasil®;
- ✓ 2006: anno in cui la FDA ha approvato il primo vaccino HPV.

A partire dal 2006, la produzione di ricerche ha subito un'ulteriore crescita (Fig. 5B) soprattutto in relazione all'acceso dibattito venutosi a creare attorno all'efficacia e all'economicità dei due vaccini HPV in produzione, e in seguito anche all'assegnazione del Nobel per la medicina nel 2008 ad Harald zur Hausen, per avere scoperto la correlazione fra HPV e cancro cervicale.

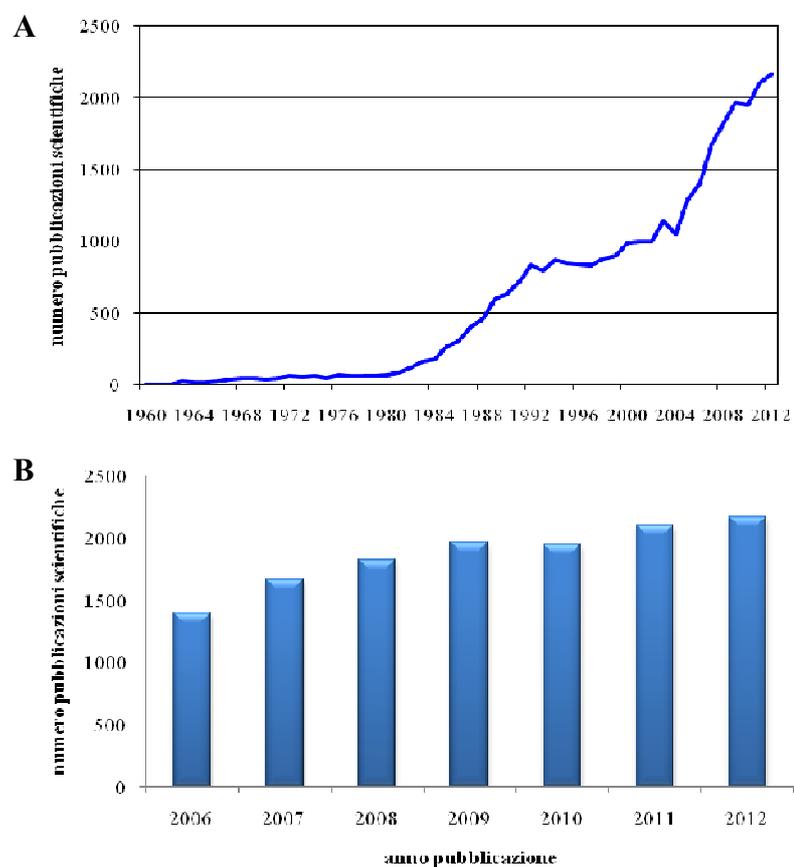


Fig. 5. Andamento temporale pubblicazioni scientifiche su HPV indicizzate su NCBI dal 1960 al 2012 (A) e nello specifico tra il 2006 e il 2012 (B).

Quotidiani e Settimanali

La ricerca per parole chiave negli archivi digitali dei tre quotidiani considerati ha permesso di individuare 361 tra articoli, didascalie e altre tipologie testuali, di cui 126 per il *Corriere*, 160 per *La Repubblica* e 75 per *La Stampa*.

L'analisi dell'andamento temporale (Fig. 6A-C) mostra come il picco di articoli sia ravvisabile tra il 2007 e il 2008 per *La Repubblica* e *La Stampa*, mentre il *Corriere* sposta in avanti questa proiezione di un anno (2008-2009). La motivazione alla base di tali picchi d'interesse è da ricondurre alla politica nazionale di gestione della campagna vaccinale che nel 2007 vede l'approvazione di entrambi i vaccini da parte dell'AIFA e nel 2008 l'attivazione del servizio di vaccinazione, con mandato regionale, da parte del Ministero della Salute. Dopo una leggera flessione di circa un anno, l'attenzione dei tre quotidiani nei confronti dell'HPV ritorna alta nel 2011 probabilmente a causa di:

- ✓ nuove possibilità di vaccinazione (donne mature e maschi) suffragate da prove scientifiche e da motivazioni economiche;
- ✓ copertura vaccinale reale molto più bassa di quella attesa.

Solo *La Stampa* non mantiene il medesimo andamento anche nel 2012.

In merito alla diffusione di testi riguardanti l'HPV sui due settimanali presi in esame sono stati individuati 17 approfondimenti su *Panorama* e 10 su *L'Espresso* (Fig. 6D). È sorprendente notare come il picco di testi pubblicati sia differente per i due settimanali, 2008 per *Panorama* e 2009 per *L'Espresso*, mentre entrambi segnano un'identica battuta d'arresto nel 2010. Inoltre, nel 2012, *Panorama* pubblica un numero record di articoli (n=8) per la maggior parte attribuibili alle nuove e ipotetiche applicazioni del vaccino sulla popolazione maschile e per i tumori oro-faringei.

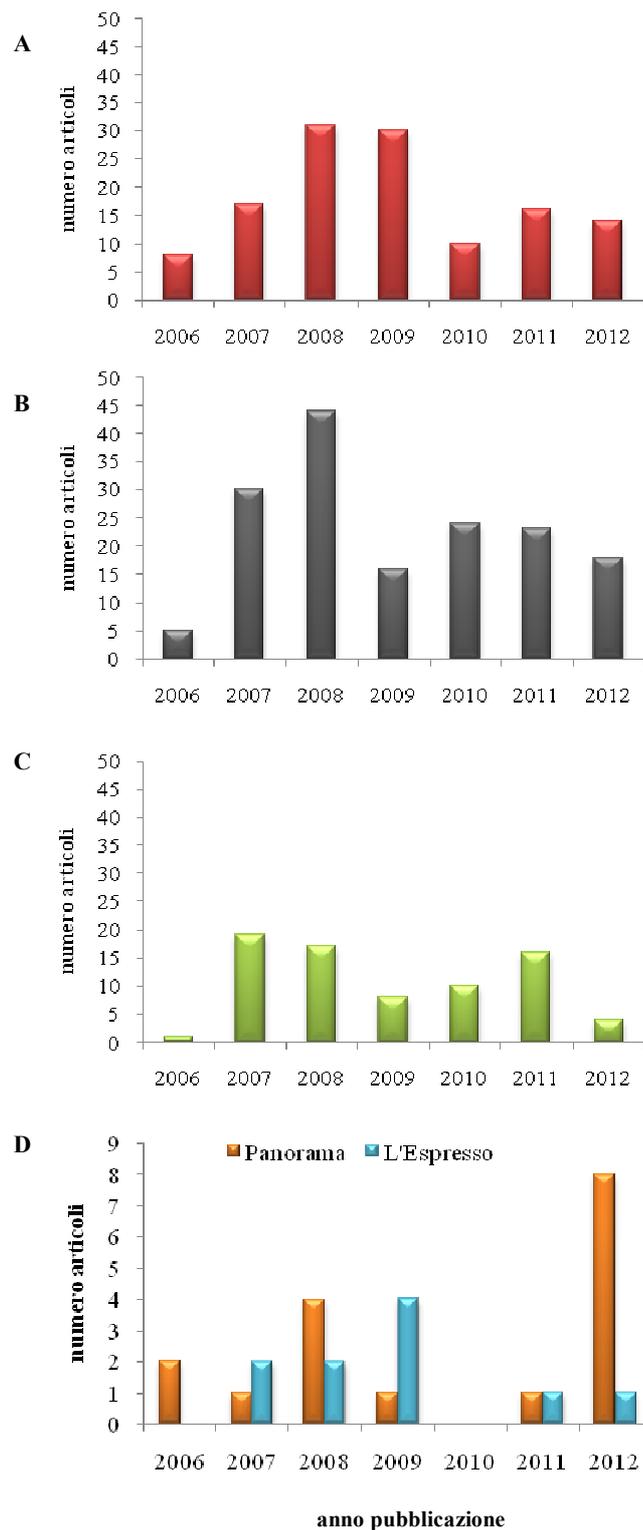


Fig. 6. Andamento temporale testi su HPV pubblicati su *Corriere* (A), *La Repubblica* (B), *La Stampa* (C), *Panorama* e *L'Espresso* (D).

4.2. Distribuzione dei testi nei quotidiani

Successivamente all'analisi temporale, è stata valutata la distribuzione dei testi in relazione alla loro collocazione nelle diverse sezioni dei quotidiani: edizione regionale, cronaca, prima pagina, salute/scienza o altro (esteri, affari e finanza, rubriche, ecc.).

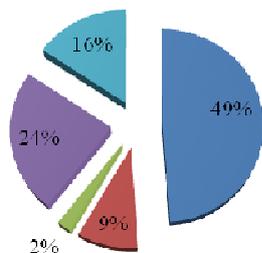
La Fig. 7 mette in evidenza come la maggioranza degli articoli riguardanti l'HPV siano stati pubblicati nelle diverse edizioni regionali a eccezione del *Corriere*, la cui distribuzione dei testi potrebbe essere stata falsata dall'assenza nell'archivio digitale delle edizioni locali fatta salva la versione milanese. Il dato sulla diffusione dei testi nelle sezioni regionali ben si accorda con la politica di gestione della campagna vaccinale che, in Italia, è stata demandata alle diverse giunte regionali con potere di scelta sia nell'ambito della tipologia di vaccino che per le diverse fasce d'età vaccinabili in aggiunta a quella stabilita a livello ministeriale. La sezione scienza/salute si attesta al secondo posto per distribuzione dei testi, a eccezione del quotidiano *La Stampa* che ha affiancato la salute alle scienze solo di recente (Tuttoscienze).

Nella maggioranza dei casi in cui l'HPV ha guadagnato la prima pagina, la motivazione è da attribuirsi alla firma (Umberto Veronesi) o al contesto dell'articolo (generico sulla lotta al cancro).

In merito ai due settimanali, sia *Panorama* che *L'Espresso* hanno inserito i testi nell'ambito delle sezioni Tecnologia o Scienza e Salute.

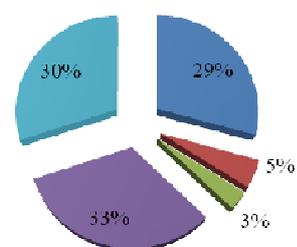
Sezioni - Totale

■ Regionali ■ Cronaca ■ Primapagina ■ Scienza ■ Altro



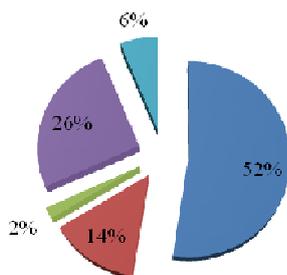
Sezioni - Corriere della Sera

■ Regionali ■ Cronache ■ Primo Piano ■ Salute/Scienza ■ Altro



Sezioni - La Repubblica

■ Regionali ■ Cronaca ■ Prima pagina ■ Salute (dal 2009) ■ Altro



Sezioni - La Stampa

■ Regionali ■ Cronaca ■ Prima pagina ■ Tuttascienze (dal 2010) ■ Altro

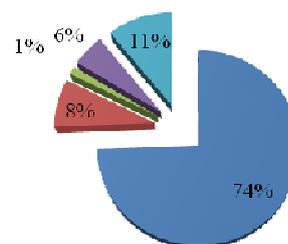


Fig. 7. Distribuzione dei testi su HPV pubblicati su *Corriere*, *La Repubblica*, *La Stampa*. I dati sono riportati come percentuali rispetto al totale degli articoli.

4.3. Selezione dei testi in relazione ai criteri di inclusione

L'analisi quantitativa dei testi è stata accompagnata da un'analisi qualitativa degli stessi utilizzando i criteri di inclusione stabiliti da Bodemer e colleghi [53] e modificati secondo quanto riportato nella sezione dei Metodi.

L'analisi iniziale per parole chiave negli archivi digitali dei tre quotidiani considerati ha individuato 361 tra articoli, didascalie e altre tipologie testuali, di cui 126 per il *Corriere*, 160 per *La Repubblica* e 75 per *La Stampa*. La prima selezione è avvenuta per eliminare rubriche come Appuntamenti, Agende, Lettere e Opinioni. Gli articoli residui sono stati ulteriormente selezionati in relazione alla lunghezza, escludendo i testi al di sotto delle duecento parole, e successivamente in relazione al carattere informativo, escludendo quelli dove HPV era semplicemente citato (Tabella 4). Tale scrematura ha prodotto un notevole ridimensionamento ($n=135$) dei testi da utilizzare successivamente per le analisi qualitative. Nel caso de *La Stampa* la riduzione ha raggiunto un valore pari al 64% del totale.

Tabella 4. Analisi di inclusione dei testi dei quotidiani

	Corriere	La Repubblica	La Stampa
Totale	126	160	74
Appuntamenti/Agenda	19	26	30
Rubriche/Lettere	15	9	5
≤ 200 parole	25	30	10
≥ 200 parole	67	95	23
Informativi	51	66	18

I testi dei due settimanali presi in considerazione rispondevano pienamente ai criteri d'inclusione. È probabile che la ragione di tale conformità sia da attribuirsi alle caratteristiche intrinseche di *Panorama* e *L'Espresso* poiché giornali votati agli approfondimenti e alle inchieste.

4.4. Analisi qualitativa degli articoli

L'analisi qualitativa dei testi si è basata sulle tre dimensioni citate nei Metodi quali la completezza, la trasparenza e la correttezza, declinate in quattro principali sottosezioni:

1. professioni degli autori e eventuali comunicatori presenti come citazioni nei testi (in generale i portatori di conoscenza);

2. target di riferimento e tono dell'articolo;
3. epidemiologia del cancro cervicale;
4. efficacia dell'intervento vaccinale.

Nello specifico, la dimensione della completezza si riferisce all'informazione bilanciata riguardo cancro cervicale/ pro e contro della vaccinazione/utilizzo del Pap-test; la trasparenza si riferisce ai numeri utilizzati per spiegare l'efficacia del trattamento (rischio relativo, rischio assoluto), il potenziale della prevenzione, la diffusione del cancro cervicale; la correttezza abbraccia le prime due dimensioni mettendole in relazione alla Tabella dei Fatti riportata nella sezione dei Metodi (cfr. Tabella 3).

Autori e Comunicatori

La prima variabile analizzata è stata la composizione degli autori dei testi (Fig. 8) e la presenza di eventuali altri comunicatori all'interno degli articoli (Fig. 9).

La maggioranza degli autori è ovviamente composta da giornalisti, sebbene sia da evidenziare la presenza di un 12-20% di articoli firmati da scienziati, dottori o *opinion leader* come Umberto Veronesi e Ignazio Marino. In particolare, *La Repubblica* rappresenta il quotidiano più attivo nel "cedere la penna agli esperti" (20%), sebbene, rispetto agli altri due quotidiani, la percentuale di articoli scritti da scienziati (1%) praticamente non contribuisca al totale (Fig. 8).

Le opinioni virgolettate e le interviste sono presenti nella maggioranza degli articoli (~90% sul totale). Le categorie di comunicatori più interpellate sono medici e scienziati (rispettivamente il 33% e il 24%), così come viene data voce anche a rappresentanti di agenzie, osservatori e enti di ricerca o associazioni mediche. La quota di articoli in cui sono presenti comunicatori appartenenti ad associazioni di pazienti è invece irrilevante (n=2, *Corriere*) e comunque inferiore al numero di testi in cui sono stati interpellati i rappresentanti delle case farmaceutiche coinvolte (n=9). Il dato più sorprendente riguarda la percentuale di "voci politiche" (Ministro della Salute, Assessori regionali alla Sanità, ecc.), il 16% sul totale dei comunicatori, con differenze notevoli in termini di contributo relativo fra *Corriere* (11%) e *La Repubblica* (22%).

Nel caso dei settimanali, sul totale degli articoli (n=27) le uniche due firme di esperti sono quelle di Umberto Veronesi (n=1, *L'Espresso*) e del direttore dell'Istituto clinico Humanitas, Alberto Mantovani (n=1, *Panorama*), mentre in 24 articoli è presente la voce di almeno un dottore o ricercatore.

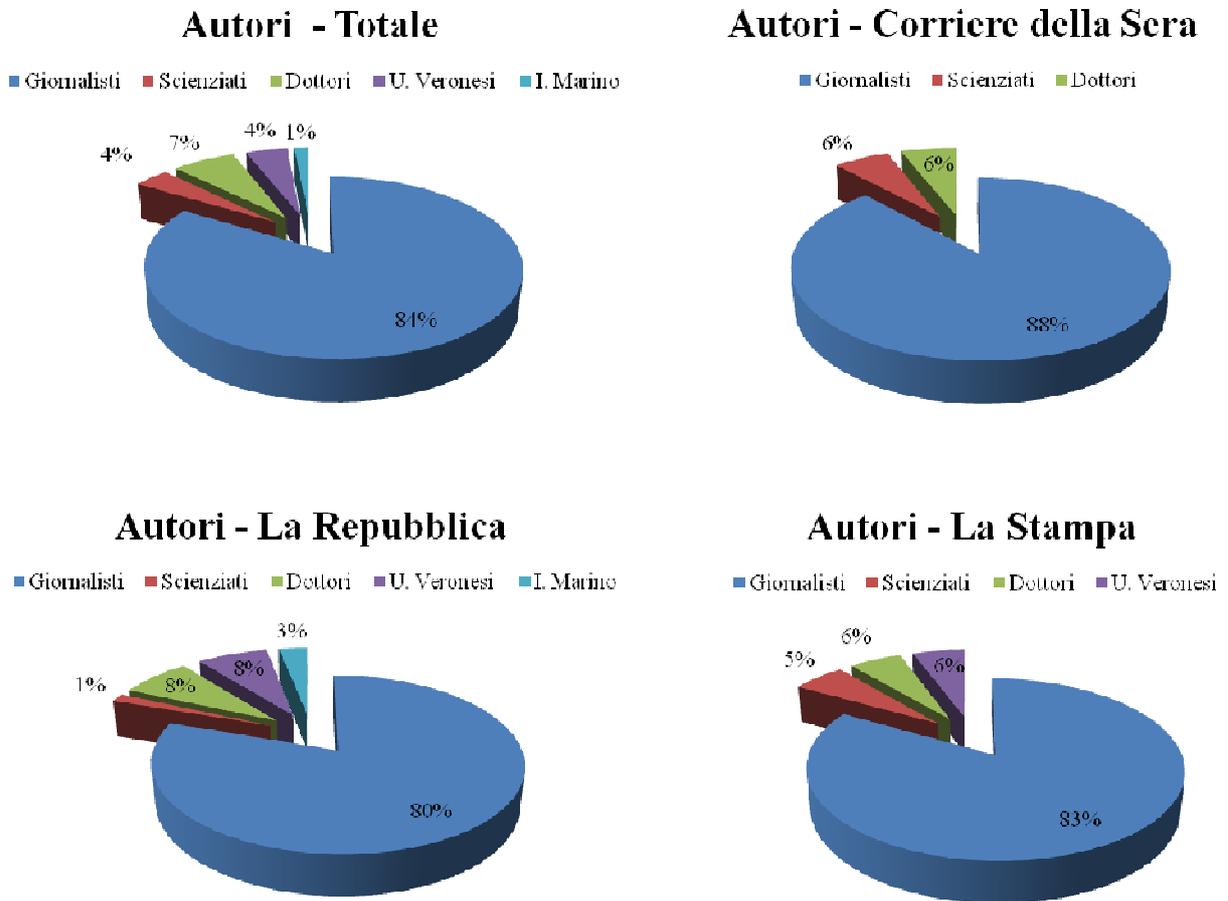
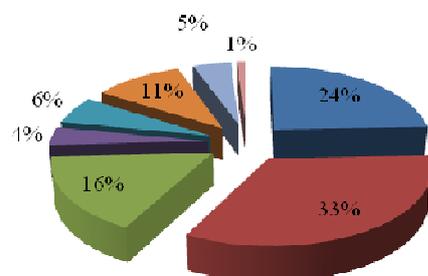
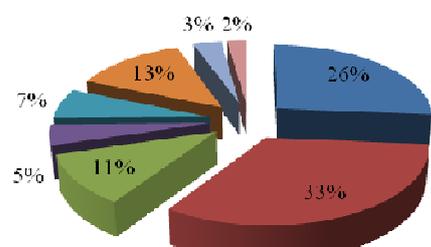


Fig. 8. Autori degli articoli su HPV pubblicati su *Corriere*, *La Repubblica*, *La Stampa* e selezionati in relazione ai criteri di inclusione.
I dati sono riportati come percentuali rispetto al totale degli articoli selezionati.

Comunicatori - Totale

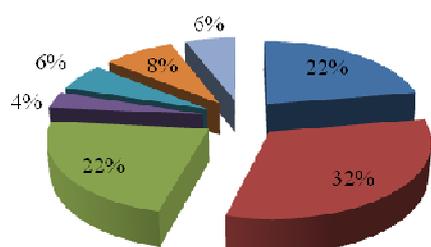


Comunicatori - Corriere della Sera



- Scienziati
- Dottori
- Politici
- U. Veronesi
- Associazioni mediche
- Agenzie/osservatori/Infi
- Case farmaceutiche
- Associazioni pazienti

Comunicatori - La Repubblica



Comunicatori - La Stampa

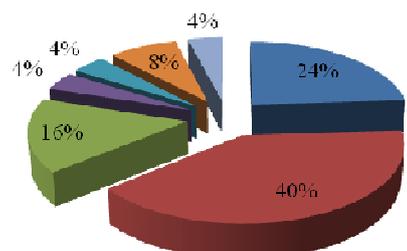


Fig. 9. Comunicatori negli articoli su HPV pubblicati su *Corriere*, *La Repubblica*, *La Stampa* e selezionati in relazione ai criteri di inclusione. I dati sono riportati come percentuali rispetto al totale dei comunicatori individuati.

Target e Tono

Dopo aver identificato i portatori di conoscenza, è stata effettuata un'analisi del pubblico di riferimento o target degli articoli (Fig. 10) e il relativo tono (promozionale, esplicativo, avvertimento) (Fig. 11).

Per tutti e tre i quotidiani presi in esame circa la metà dei testi (n=74) si riferisce a un pubblico generico con tono esplicativo (n=73). In questi casi, l'articolo assomiglia a un testo di approfondimento molto simile a quelli che caratterizzano i settimanali. Le spiegazioni non riguardano solo il vaccino HPV, ma spaziano dal cancro cervicale alla profilassi nei confronti delle malattie sessualmente trasmissibili o del cancro in generale.

La restante parte degli articoli si divide quasi equamente tra articoli per "addetti ai lavori", famiglie e popolazione target. Nello specifico, i testi rivolti a un pubblico di esperti generalmente corrispondono a brevi resoconti di ricerche scientifiche sul cancro cervicale o la vaccinazione HPV (inseriti nelle sezioni salute o scienza), piuttosto che "botta e risposta" fra colleghi. Gli articoli destinati alle famiglie sono generalmente caratterizzati da toni promozionali nei confronti del vaccino HPV. Secondo disposizioni dell'ECDC e per decreto ministeriale, la popolazione di riferimento della campagna vaccinale corrisponde, infatti, a ragazzine nel loro undicesimo anno di età che, in quanto minorenni, non possono decidere in maniera autonoma sul trattamento sanitario. Rispetto a *La Repubblica*, il *Corriere* presenta un maggior numero di articoli destinati alle famiglie (25% vs 15%). Gli articoli alla popolazione target non si rivolgono, quindi, alla coorte di undicenni ma, a seconda della regione, a donne fino ai 26 anni. Inoltre, a partire dal 2011 diversi articoli evidenziano la possibilità di estendere il vaccino ai maschi o a donne mature. Nei pochi casi (n=17) in cui l'articolo possiede un tono d'avvertimento si distinguono tre differenti filoni: dubbi sull'efficacia del vaccino nelle donne, pericoli sulla mancata vaccinazione dei maschi, disappunto sulla bassa percentuale di adolescenti vaccinate.

Per quanto riguarda *Panorama* e *L'Espresso*, l'analisi dei target ha attribuito i due terzi degli articoli al pubblico generico, mentre il restante terzo risulta diretto verso le diverse popolazioni target specificate in precedenza (Fig. 12). Il tono è di natura prevalentemente esplicativa. Nel caso de *L'Espresso* sono assenti gli articoli con esplicito tono promozionale (Fig. 12).

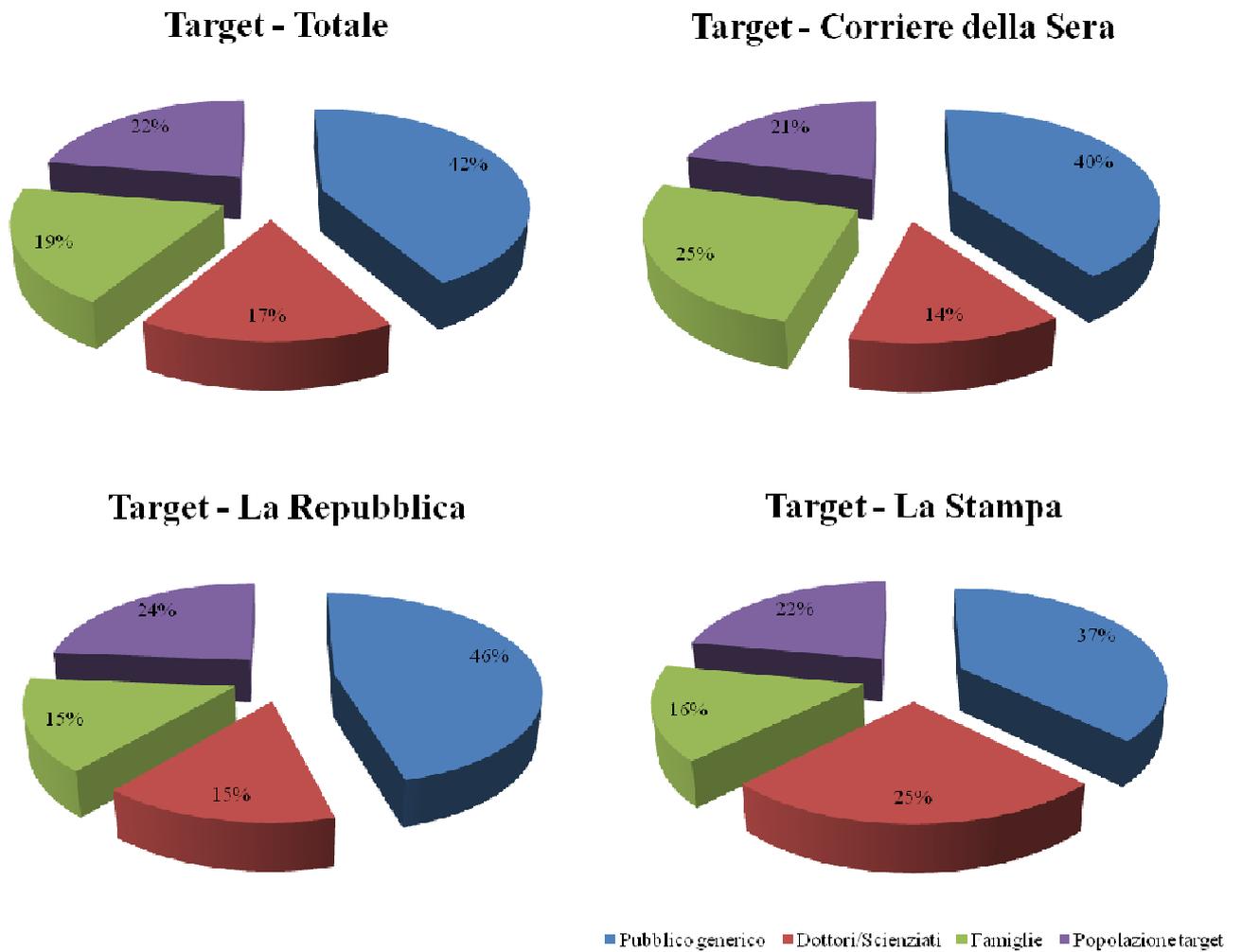


Fig. 10. Target degli articoli su HPV pubblicati su *Corriere*, *La Repubblica*, *La Stampa* e selezionati in relazione ai criteri di inclusione.

I dati sono riportati come percentuali rispetto al totale dei target individuati.

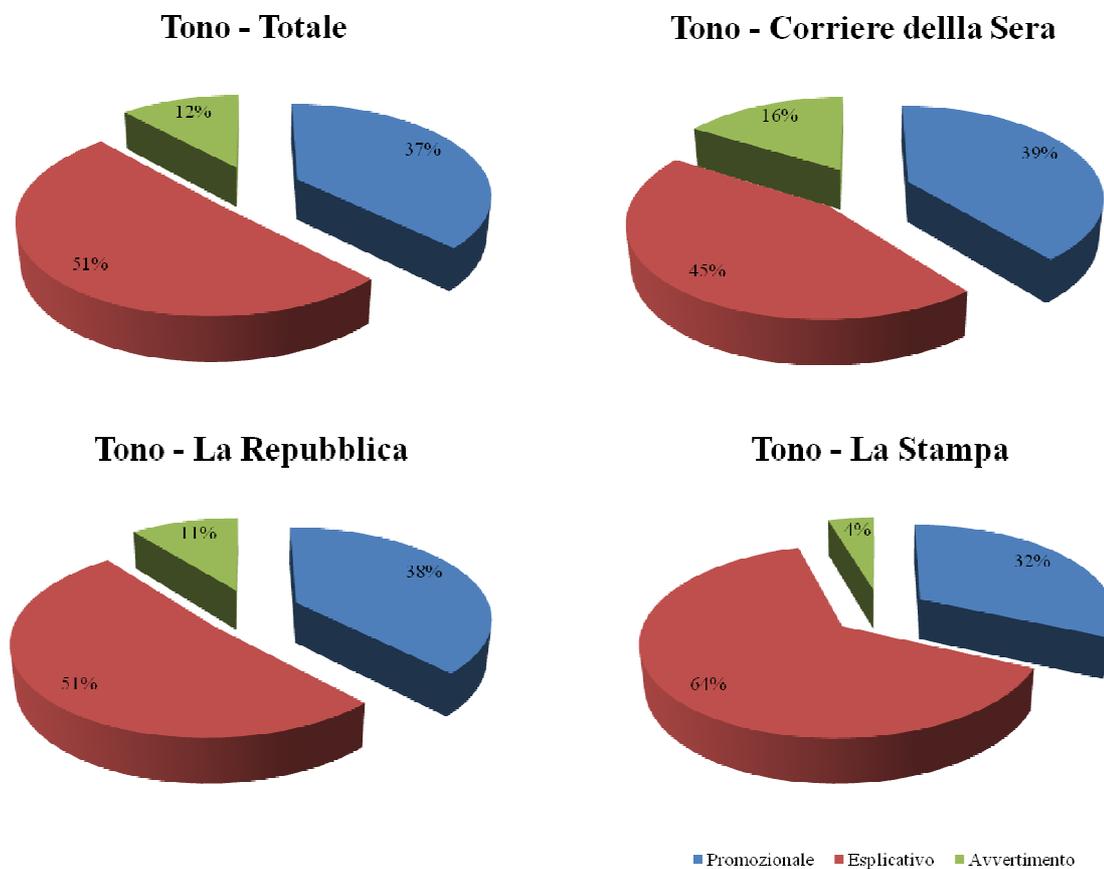


Fig. 11. Tono degli articoli su HPV pubblicati su *Corriere*, *La Repubblica*, *La Stampa* e selezionati in relazione ai criteri di inclusione.

I dati sono riportati come percentuali rispetto al totale dei toni individuati.

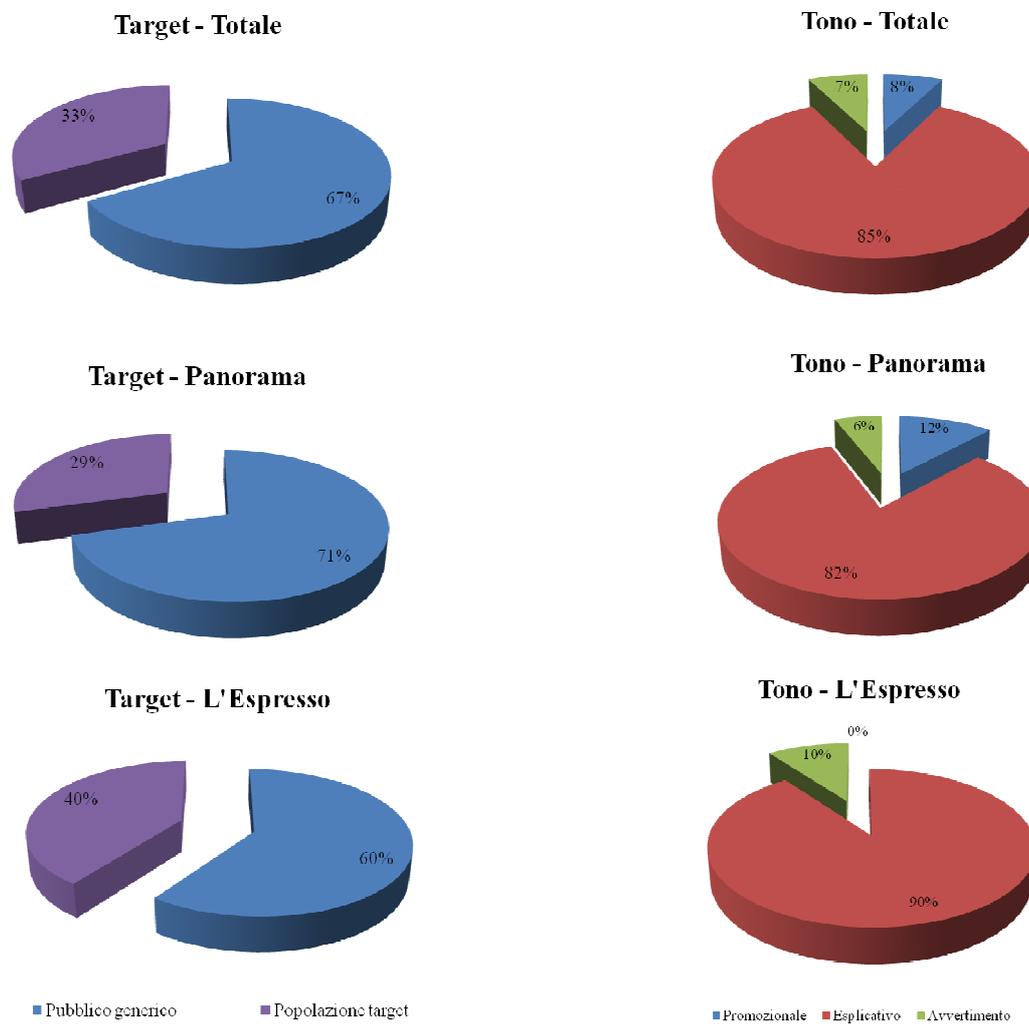


Fig. 12. Target e Tono degli articoli su HPV pubblicati su *Panorama*, *L'Espresso* e selezionati in relazione ai criteri di inclusione. I dati sono riportati come percentuali rispetto al totale dei target/toni individuati.

Rappresentazione dell'Epidemiologia del cancro cervicale

L'analisi dei contenuti degli articoli selezionati si è basata su due aspetti principali ritenuti indispensabili per un'informazione bilanciata alla base di una decisione ponderata e consapevole sulla vaccinazione HPV: epidemiologia/eziologia del cancro cervicale, efficacia del vaccino. I due aspetti sono stati valutati in relazione ai parametri di trasparenza e correttezza. Quest'ultima è stata determinata sulla base del confronto con la Tabella dei fatti (cfr. Tabella 3).

I risultati ottenuti dall'analisi dei quotidiani sono riassunti in Tabella 5.

Tabella 5. Rappresentazione dell'epidemiologia e dell'eziologia del cancro cervicale sulla stampa italiana (quotidiani) nel periodo 2006-2012

	Corriere (N=51) % (n)	La Repubblica (N=66) % (n)	La Stampa (N=18) % (n)
Frequenza cancro cervicale Italia	24% (13)	17% (11)	11% (2)
stime corrette	4% (2)	3% (2)	0
Frequenza cancro cervicale Mondo	12% (6)	11% (7)	11% (2)
stime corrette	8% (4)	6% (4)	6% (1)
HPV non correlato al cancro	6% (3)	6% (4)	0
HPV causa necessaria e sufficiente	84% (43)	83% (55)	83% (15)
HPV causa necessaria non sufficiente	10% (5)	11% (7)	17% (3)
concause cancro cervicale	2% (1)	3% (2)	6% (1)
Possibilità di guarigione spontanea	20% (10)	2% (1)	6% (1)
Definizione "vaccino anticancro"	35% (18)	35% (23)	39% (7)
Paragoni con altri tipi di cancro	12% (6)	17% (11)	6% (1)

Il primo dato rilevante e comune ai tre quotidiani è rappresentato dalla correlazione univoca tra HPV e cancro (~80% degli articoli). Pochissimi testi (n=15) fanno riferimento all'evidenza scientifica secondo la quale non è sufficiente l'infezione da HPV per lo sviluppo del cancro cervicale. Ancora meno sono quelli che specificano le concause (n=4). La convinzione che il vaccino sia causa necessaria e sufficiente, assieme al "suggerimento" promozionale e informativo delle cause farmaceutiche [49-51] concorrono alla erronea definizione del vaccino HPV come un "vaccino anticancro" nel 40% circa degli articoli. Un'altra informazione diffusa con parsimonia e comunque in maniera errata è rappresentata dai dati di frequenza sul tumore cervico-uterino a livello nazionale e mondiale. Spesso negli articoli si cita il cancro cervicale come il secondo cancro femminile più diffuso senza

specificare “su scala mondiale” e omettendo il dato italiano. In aggiunta, non si forniscono valori di incidenza (nuovi casi in un dato lasso di tempo) sull’intera popolazione femminile ma di prevalenza per età (numero di casi presenti in una popolazione in un dato momento) senza specificarlo, facendo sì che i valori risultino più elevati. Ancor più frequentemente si confondono i dati relativi (incidenza annuale in Italia) con i dati assoluti (numero di casi nel periodo di screening), o si danno stime delle morti associate al tumore all’utero (circa 1.700/anno), al posto delle stime specifiche del cancro cervicale (circa 900/anno). Numeri con larghi margini di incertezza dovuti sia al modo con cui i dati venono raccolti e a cosa esattamente si riferiscono quando parlano di tumore all’utero: cancro alla cervice o tumore al corpo dell’utero, o entrambi?

Infine, la possibilità di remissione spontanea delle lesioni precancerose o dall’infezione viene menzionata quasi esclusivamente dal *Corriere* nel 20% degli articoli. Nonostante l’analisi complessiva sull’epidemiologia e l’eziologia del cancro cervicale evidenzi marcate lacune in tutti e tre i quotidiani analizzati, il *Corriere* rappresenta la testata più informativa, trasparente e corretta. Una simile approssimazione dei dati è ravvisabile anche negli articoli dei due settimanali (Tabella 6).

Tabella 6. Rappresentazione dell’epidemiologia e dell’eziologia del cancro cervicale sulla stampa italiana (settimanali) nel periodo 2006-2012

	Panorama (N=17) % (n)	L’Espresso (N=10) % (n)
Frequenza cancro cervicale Italia	18% (3)	10% (1)
stime corrette	6% (1)	0
Frequenza cancro cervicale Mondo	12% (2)	10% (1)
stime corrette	12% (2)	10% (1)
HPV non correlato al cancro	12% (2)	20% (2)
HPV causa necessaria e sufficiente	76% (13)	50% (5)
HPV causa necessaria non sufficiente	12% (2)	30% (3)
concause cancro cervicale	12% (2)	20% (2)
Possibilità di guarigione spontanea	12% (2)	10% (1)
Definizione “vaccino anticancro”	41% (7)	20% (2)
Paragoni con altri tipi di cancro	41% (7)	40% (4)

Rappresentazione dell'Efficacia della vaccinazione HPV

I dati relativi all'analisi dei testi pubblicati sui quotidiani e contenenti informazioni in merito all'efficacia della vaccinazione sono riportati in Tabella 7.

Tabella 7. Rappresentazione dell'efficacia della vaccinazione HPV sulla stampa italiana (quotidiani) nel periodo 2006-2012

	Corriere (N=51) % (n)	La Repubblica (N=66) % (n)	La Stampa (N=18) % (n)
Rischio relativo di displasia se vaccinate (rispetto alle "vergini")	22% (11)	14% (9)	11% (2)
stime corrette	2% (1)	0	0
Rischio assoluto di displasia se vaccinate (rispetto a tutte le donne)	16% (8)	9% (6)	11% (2)
stime corrette	0	0	0
Potenziale di prevenzione in termini di durata della vaccinazione	14% (7)	5% (3)	0
stime corrette	8% (4)	3% (2)	0
Potenziale di prevenzione della vaccinazione in termini di spettro d'azione relativo ai tipi HPV	22% (11)	11% (7)	11% (2)
stime corrette	22% (11)	6% (4)	11% (2)
Efficacia contro le lesioni precancerose	2% (1)	2% (1)	0
Efficacia contro il cancro non dimostrata	0	0	0
Differenze tra i due vaccini	10% (5)	11% (7)	6% (1)
Rapporti costi/benefici	27% (14)	11% (7)	17% (3)
Rappresentazione pro/contro	14% (7)	6% (4)	0
Effetti collaterali	6% (3)	3% (2)	0
Riferimento alla necessità del Pap-test	27% (14)	29% (19)	33% (6)
Raccomandazione esplicita alla vaccinazione	35% (18)	36% (24)	39% (7)

Il risultato più eclatante riguarda la totale assenza di riferimenti relativi alla mancanza di evidenze scientifiche a sostegno dell'efficacia della vaccinazione sulla prevenzione del cancro cervicale. Persino nei due articoli in cui si fa esplicito riferimento all'azione preventiva del vaccino sulle lesioni precancerose non si sottolinea che i dati degli studi clinici si sono limitati alla valutazione dell'efficacia di Gardasil® e Cervarix® sulle CIN. Come per i dati sull'epidemiologia del cancro cervicale, così anche le stime riguardanti l'efficacia della vaccinazione (rischio relativo e assoluto) sono

riportate raramente (in un quarto degli articoli) e costantemente in modo errato. Nella maggioranza degli articoli l'autore o il comunicatore di turno si limita a definire il vaccino "efficace e sicuro". Quando i numeri vengono specificati non sono rapportati al giusto campione. Ad esempio, l'efficacia del 100% sulla prevenzione delle lesioni CIN relativa alla coorte ristretta di donne tra i 9 e i 26 anni negative al DNA virale e agli anticorpi, viene riferita alla popolazione femminile totale e alla prevenzione del cancro. Al contrario, nei casi in cui è specificata la "maggiore" efficacia del vaccino nelle donne "non entrate in contatto con il virus" (la parola vergine non viene mai utilizzata), non si fa riferimento ad alcun tipo di stima o raffronto numerico. Nei 135 articoli selezionati secondo i già citati criteri d'inclusione non vengono mai precisate le percentuali di efficacia sulla popolazione femminile nella sua interezza. Un altro dato che spesso viene utilizzato erroneamente, in particolare sulle pagine de *La Repubblica*, è la confusione tra percentuale di tumori cervico-uterini indotti dai due tipi di HPV contro cui il vaccino dovrebbe immunizzare (72%) e percentuale di efficacia del vaccino (cfr. Tabella 3). Altri punti controversi del vaccino vengono omessi nella maggioranza dei testi, ad esempio il potenziale di prevenzione in termini di durata della vaccinazione viene citato nel 7% degli articoli, gli effetti collaterali nel 4%, le differenze tra i due vaccini utilizzati nel 10% dei casi. Non sorprende, quindi, che solo il 4% degli articoli sia in grado di fornire una lista esaustiva dei pro e dei contro.

Nonostante la percentuale degli articoli che specificano la necessità di continuare lo screening mediante Pap-test sia consistente rispetto alle altre informazioni, rimane comunque piuttosto bassa (29%) e inferiore al numero di articoli che raccomandano esplicitamente la vaccinazione (36%).

Il rapporto costi/benefici viene citato nel 18% degli articoli ma semplicemente in riferimento al costo elevato e non al beneficio dubbio.

Infine, ancora una volta occorre sottolineare come il *Corriere* rappresenti, tra le tre analizzate, la testata più informativa, trasparente e corretta.

Una simile limitatezza nella rappresentazione dei dati di efficacia dei dati è ravvisabile anche negli articoli dei due settimanali (Tabella 8), sebbene *L'Espresso* sembri più efficace ed efficiente nel fornire informazioni corrette e trasparenti persino se paragonato a quotidiani come *La Repubblica* o *La Stampa*.

Tabella 8. Rappresentazione dell'efficacia della vaccinazione HPV sulla stampa italiana (settimanali) nel periodo 2006-2012

	Panorama (N=17) % (n)	L'Espresso (N=10) % (n)
Rischio relativo di displasia se vaccinate (rispetto alle "vergini")	6% (1)	20% (2)
stime corrette	0	20% (2)
Rischio assoluto di displasia se vaccinate (rispetto a tutte le donne)	12% (2)	10% (1)
stime corrette	0	10% (1)
Potenziale di prevenzione in termini di durata della vaccinazione	6% (1)	10% (1)
stime corrette	6% (1)	10% (1)
Potenziale di prevenzione della vaccinazione in termini di spettro d'azione relativo ai tipi HPV	12% (2)	30% (3)
stime corrette	12% (2)	20% (2)
Efficacia contro le lesioni precancerose	0	0
Efficacia contro il cancro non dimostrata	0	0
Differenze tra i due vaccini	6% (1)	6% (1)
Rapporti costi/benefici	24% (4)	30% (3)
Rappresentazione pro/contro	12% (2)	10% (1)
Effetti collaterali	0	10% (1)
Riferimento alla necessità del Pap-test	29% (5)	20% (2)
Raccomandazione esplicita alla vaccinazione	53% (9)	20% (2)

4.5. Confronto internazionale

I dati raccolti in Italia sono stati confrontati con quelli, pubblicati da Bodemer e colleghi [53], di Spagna e Germania (Allegato 2).

I tre Paesi differiscono sia per il sistema sanitario nazionale, per i dati epidemiologici sul cancro cervicale e per la copertura vaccinale per HPV. Italia e Germania hanno introdotto il vaccino nel rispettivo programma sanitario nazionale nel 2007, la Spagna un anno più tardi. Mentre le prime due nazioni offrono la gratuità delle tre dosi sulla chiamata attiva delle undicenni e delle ragazze tra i dodici e i diciassette anni rispettivamente, la Spagna distribuisce il trattamento preventivo attraverso i programmi di vaccinazione scolastici a ragazze tra gli undici e i quattordici anni. Le percentuali di copertura vaccinale nei tre Paesi hanno raggiunto, nel 2009, valori differenti: 32% in Germania, 53% in Italia e 77% in Spagna, mentre i

dati epidemiologici sull'incidenza del tumore cervico-uterino evidenziano un andamento opposto: 15/100.000 per la Germania, 9,4/100.000 per l'Italia e 7,6/100.000 per la Spagna.

Nonostante le differenze riportate, il trattamento mediatico della campagna vaccinale HPV ha evidenziato serie lacune in tutte e tre le nazioni considerate. Riassumendo i dati secondo le tre dimensioni di correttezza, completezza e trasparenza riscontrate nei testi pubblicati dai rispettivi quotidiani nazionali, si ottiene un quadro della stampa europea poco rassicurante:

1. Il parametro della completezza, inteso come rappresentazione dei pro e dei contro, è rispettato nel 50% degli articoli tedeschi, nel 17% di quelli spagnoli e nell'11% di quelli italiani;
2. Il parametro della trasparenza, inteso come rappresentazione delle stime assolute rispetto a quelle relative, è presente nell'1% degli articoli tedeschi, nello 0,3% di quelli spagnoli e nel 16% di quelli italiani, nessuno di questi fornisce però dei dati corretti;
3. Il parametro della correttezza in merito ai dati epidemiologici, all'eziologia del tumore, così come sull'efficacia e i costi della vaccinazione, è rappresentativo dell'estrema confusione e incertezza derivante dalle fonti scientifiche e alimentata dalle case farmaceutiche [50]. Ad esempio, in nessuno dei tre Paesi si fa riferimento all'efficacia del vaccino sulle lesioni precancerose e non sul cancro.

5. Conclusioni

La scoperta della correlazione tra infezione HPV e cancro cervicale è valsa il premio Nobel per la medicina al ricercatore Harald zur Hausen nel 2008. Nello stesso anno il colosso farmaceutico americano ha guadagnato 1,8 miliardi di dollari dalle vendite del vaccino Gardasil®.

Il successo in campo scientifico (ed economico) conseguente alla caratterizzazione del virus e alle sue potenziali applicazioni in ambito medico ha diverse zone d'ombra [57]. Innanzitutto, i vaccini approvati finora non hanno dimostrato quello per cui sono stati largamente sponsorizzati da case farmaceutiche, agenzie regolatorie, enti sanitari, associazioni mediche: proteggere/prevenire dal cancro cervicale. Non è nota la durata della protezione e se sia necessaria una quarta dose oltre alle tre raccomandate dal ciclo vaccinale. Sia il Gardasil® che il Cervarix® prevengono le infezioni imputabili ai tipi HPV16 e 18 che sono correlabili all'insorgenza del 72% dei tumori cervico-uterini. Tutti gli studi di cross-protezione nei confronti di altri tipi di HPV ad alto rischio non hanno dato risultati definitivi. L'efficacia in donne mature è in corso di definizione, mentre per le donne entrate in contatto con i virus presenti nei vaccini non esiste possibilità di protezione: il vaccino non è terapeutico. Inoltre, nonostante una sensibile riduzione dei prezzi per dose, entrambi i vaccini continuano ad essere molto costosi e poiché richiedono una continua refrigerazione rappresentano delle chimere soprattutto in quei Paesi dove il cancro cervicale è il tumore femminile più diffuso. Sempre a causa del prezzo imposto dalle case farmaceutiche, sono pochissime le nazioni che hanno adottato la vaccinazione anche sulla popolazione maschile poiché antieconomica rispetto ai benefici ottenibili. Un ultimo punto che occorre sottolineare è la relazione tra vaccino e altri metodi di prevenzione come il Pap-Test e l'HPV-test. Le stesse case farmaceutiche, a causa della parziale copertura offerta dai vaccini, raccomandano la continuazione dei programmi di screening nazionali che negli ultimi 50 anni hanno ridotto l'incidenza del cancro cervicale del 70-80% nei Paesi industrializzati.

In relazione a quanto fin qui osservato Gardasil® e Cervarix® rappresentano un ottimo mezzo di prevenzione primaria delle lesioni precancerose indotte da HPV16 e 18 (Gardasil® protegge anche dai

condilomi genitali indotti da HPV6 e 11) in donne che non siano state precedentemente infettate dagli stessi tipi di virus. L'economicità dei due vaccini rispetto alla prevenzione secondaria realizzata con i test di screening non è determinabile perché troppe sono le incognite sull'efficacia e l'efficienza di Gardasil® e Cervarix®.

Il Ministero della Salute italiano congiuntamente all'AIFA ha deliberato nel 2007 l'introduzione della vaccinazione gratuita per le ragazze nel loro undicesimo anno d'età, impegnando settantacinque milioni di euro per il primo anno e demandando le scelte su altre coorti vaccinabili e sulla tipologia di vaccino alle giunte regionali. La decisione è stata ponderata in relazione alle raccomandazioni dell'EMA e dell'ECDC e sulla base di modelli matematici e valutazioni economiche [58]. Prescindendo dall'esprimere un qualsiasi parere sulla decisione ministeriale ma considerando quanto osservato in precedenza sulle criticità della vaccinazione HPV, questo lavoro di tesi ha avuto come obiettivo l'analisi della copertura mediatica a mezzo stampa della campagna vaccinale HPV a partire dal 2006 fino a oggi.

L'introduzione di un qualsiasi vaccino, tanto più se raccomandato a giovanissime per prevenire una malattia sessualmente trasmissibile, rappresenta un argomento in grado di attrarre notevolmente l'attenzione dei media. Diversi studi di popolazione hanno riconosciuto ai mezzi di comunicazione il ruolo di principale fonte d'informazione sulla salute pubblica [59], tanto da rappresentare l'ago della bilancia per favorire o precludere l'accettazione di un trattamento sanitario preventivo su soggetti sani, qual è la vaccinazione [60]. L'impatto dei media sulla conoscenza, le decisioni e gli atteggiamenti dei cittadini può essere di due tipi: disseminare informazione al fine di contribuire a formare criticamente l'opinione pubblica o distorcerla diffondendo notizie inaccurate o inutili. A livello internazionale, negli ultimi dieci anni la comunicazione della medicina attraverso la stampa ha danneggiato la salute pubblica invece di favorirne l'*empowerment* [61]. La maggioranza degli articoli su quotidiani e settimanali riguardanti i trattamenti sanitari hanno fornito informazioni inadeguate, incomplete o addirittura sbagliate riguardo i relativi benefici, rischi e costi [62,63]. I conflitti d'interesse sono riportati raramente [64,65] e l'esistenza di legami economici tra giornalisti scientifici e compagnie *for profit* quasi mai menzionati [66,67].

In merito alla vaccinazione HPV, alcuni Paesi hanno già condotto analisi qualitative della copertura mediatica riservata a tale trattamento, evidenziando carenze notevoli sulla completezza, la correttezza e la trasparenza delle informazioni [53,68,69]. Tozzi e collaboratori [70] hanno analizzato il contenuto dei siti web informativi sul vaccino HPV in Italia,

confrontando i risultati ottenuti con quelli derivanti dalla medesima analisi condotta nel Regno Unito e rilevando una maggiore accessibilità, credibilità e congruità dei contenuti in lingua inglese rispetto a quelli nostrani.

I risultati di questo lavoro di tesi ben si accordano con quanto appena riportato. L'analisi di contenuto dei testi relativi al vaccino HPV pubblicati sui tre più importanti quotidiani generalisti italiani (*Corriere della Sera*, *La Repubblica* e *La Stampa*) e su due settimanali (*Panorama* e *L'Espresso*), ha messo in evidenza come la stampa italiana abbia fallito nel soddisfacimento dei tre parametri di completezza, trasparenza e correttezza necessario per una informazione utile al processo decisionale in merito all'opportunità di vaccinazione. Il numero più elevato di articoli è stato pubblicato nel corso del triennio 2007-2009, nell'ambito delle sezioni regionali o nelle pagine dedicate a scienza e salute. Pochi sono stati gli articoli di tipo cronachistico, e in qualche caso (soprattutto nel corso del 2006 sia per *Corriere* che per *La Repubblica*) il vaccino HPV è stato addirittura oggetto di articoli della sezione economica. La maggioranza dei testi è di carattere esplicativo, nonostante un terzo sia stato scritto a scopo "pubblicitario", ossia con l'esplicito intento di raccomandare la vaccinazione HPV e raccogliere quante più adesioni alle diverse campagne vaccinali regionali. I casi in cui gli articoli possiedono un tono di cautela rappresentano meno del 10% del totale e di questi circa la metà esprime la preoccupazione per la mancata vaccinazione della coorte di riferimento o della popolazione maschile piuttosto che rappresentare le eventuali perplessità o limitazioni del trattamento preventivo.

Diversi sono gli errori concettuali ritrovati nei testi; in primo luogo la definizione di "vaccino anticancro" mutuata probabilmente dalla campagna pubblicitaria e di *lobbying* realizzata dalle due case farmaceutiche e rafforzata dalle parole degli esperti consultati [49,50]. Nonostante il numero di virgolettati o interviste a dottori, scienziati, *opinion leader* e dei decisori politici sia consistente (in media 1,5 per articolo), le omissioni o gli errori riportati in termini di stime (numeriche e non) sull'efficacia della vaccinazione, sul grado di protezione e persino sull'eziologia/epidemiologia del cancro cervicale sono diffusi e si ripetono nel tempo e trasversalmente tra i quotidiani (*L'Espresso* e il *Corriere* sembrerebbero i più virtuosi degli altri). Rarissimamente vengono definiti i pro e i contro del trattamento (8% dei testi dei quotidiani e 3% dei testi dei settimanali), mentre il rapporto costi/benefici è decisamente sbilanciato a favore dei benefici nonostante il vaccino HPV sia il più caro tra tutti i vaccini forniti dal sistema sanitario nazionale. L'approssimazione con cui la stampa italiana ha informato sulla vaccinazione HPV è un'ulteriore conferma di quella che Iaboli e collaboratori [71] chiamano "l'insostenibile leggerezza" del giornalismo

scientifico nazionale. Appare chiaro come, nella quasi totalità dei testi, la stampa italiana abbia commesso l'errore di elargire l'informazione sulla vaccinazione HPV con quelli che il filosofo Ivan Illich definirebbe "toni apodittici" [72], come si trattasse di un farmaco rivoluzionario, unico strumento per la prevenzione di una malattia mortale quale il cancro.

Il fallimento nel perseguire l'*empowerment* rispetto alla vaccinazione HPV e alla relazione infezione/cancro è stato duplice. I media nazionali hanno mancato l'obiettivo di contribuire al processo decisionale sia nell'ottica del vecchio modello del *Public Understanding of Science* che rispetto al *Public Engagement with Science and Technology*. Nel primo caso, infatti, l'aumento della conoscenza è in realtà una promozione del vaccino realizzata in maniera acritica e su basi scientificamente sbagliate, nonostante il ricorso all'*expertise* di dottori e scienziati, per i quali non viene mai citato l'eventuale conflitto d'interessi con le case farmaceutiche. Nel secondo caso, l'inclusione nel dibattito di numerosi esperti, decisori politici e *opinion leader* non tiene minimamente conto di chi riceve l'informazione. Gli utenti finali del vaccino, cui raccomandare più o meno esplicitamente il trattamento sanitario, rimangono sullo sfondo e non vengono forniti loro gli strumenti per una scelta consapevole.

Nel caso della vaccinazione HPV, i giornali italiani hanno mancato in gran parte il compito loro assegnato di trasmettere le conoscenze del mondo della ricerca e di diffondere un'informazione trasparente, corretta e completa necessaria allo sviluppo della capacità critica nel lettore e quindi alla costruzione di un processo di *opinion making* basato sui fatti. Prevale un' enfasi acritica su tutto quello che la scienza propone, un'esaltazione per tutto ciò che è "nuovo" specie quando si parla di vaccini.

6. Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer Working group. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1995; vol. 64.
2. International Agency for Research on Cancer Working group. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2007; vol. 90.
3. de Villiers EM. Papillomavirus and HPV typing. *Clin Dermatol.* 1997;15:199–206.
4. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006 ;24 (3):S11–S25.
5. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 1158–71.
6. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CL. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10: 101–6.
7. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, Bosch FX, Ferreccio C, Hieu NT, Lazcano-Ponce E, Matos E, Molano M, Qiao YL, Rajkumar R, Ronco G, de Sanjosé S, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Meijer CJ, Muñoz N. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer.* 2006; 119: 2677–84.
8. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in

cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005; 366: 991–8.

9. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998; 338: 423–28.
10. Franco E, Villa L, Rohan T, Ferenczy A, Petzl-Erler M, Matlashewski G. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. Ludwig-McGill Study Group. *Rev Panam Salud Publica*. 1999; 6: 223–33.
11. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998; 132: 277–84.
12. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24 (3): S42–S51.
13. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*. 2000; 181: 1911–9.
14. Ferguson M, Heath A, Johnes S, Pagliusi S, Dillner J. Results of the first WHO international collaborative study on the standardization of the detection of antibodies to human papillomaviruses. *Int J Cancer*. 2006; 118: 1508–14.
15. Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; 31: 20–8.
16. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: developed and approved at the National Cancer Institute workshop in Bethesda, MD, December 12–13, 1988. *Diagn Cytopathol*. 1989; 5(3): 331–4.

17. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007; 121: 621-32.
18. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001; 94(2):153-6.
19. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55(2):74-108.
20. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus and Cervical Cancer. Summary report update, third edition, 2010.
21. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol*. 2007; 104(1):232-46.
22. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357 (16): 1579-88.
23. International Agency for Research on Cancer Working group. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks on Cancer Prevention. 2005; 10.
24. Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 1987; 1(8544):1247-9.
25. Armstrong EP. Prophylaxis of Cervical Cancer and Related Cervical Disease: A Review of the Cost-Effectiveness of Vaccination Against Oncogenic HPV Types. 2010; 16(3): 217-230.
26. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, Ponti A, Ronco G, Segnan N. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *European Journal of Cancer*. 1993; 29A, Suppl 4: 1-38.

27. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, Zorzi M, et al. Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia. In: Osservatorio Nazionale Screening, Quarto rapporto. Novembre 2005.
28. FDA Licenses New Vaccine for Prevention of Cervical Cancer and Other Diseases in Females Caused by Human Papillomavirus: Rapid Approval Marks Major Advancement in Public Health. (News Release). FDA. June 8, 2006.
29. FDA approves Cervarix, GlaxoSmithKline's cervical cancer vaccine (Press release). GSK. October 16 2009.
30. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012; 30: F123-38.
31. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, Brotherton JM. Human papillomavirus vaccine introduction - the first five years. *Vaccine*. 2012; 30: F139-48.
32. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Raikar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1928–43.
33. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
34. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G; HPV PATRICIA study group. 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; 369: 2161–70.

35. Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D, González P, Porras C, Jiménez S, Guillen D, Morales J, Alfaro M, Cyr J, Morrissey K, Estrada Y, Cortés B, Morera LA, Freer E, Schussler J, Schiller J, Lowy D, Schiffman M; Costa Rica Vaccine Trial (CVT) Group. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine*. 2008; 26: 4795–808.
36. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006; 118: 2135–45.
37. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, Spiessens B, Descamps D, Hardt K, Lehtinen M, Dubin G; HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health*. 2007; 40: 564–71.
38. Bosch FX, Tsu V, Vorsters A, Van Damme P, Kane MA. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2012; 30: F1-F11.
39. Gerhardus A, Razum O. A long story made too short: surrogate variables and the communication of HPV vaccine trial results. *J Epidemiol Community Health*. 2010; 64: 377-8.
40. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012; 30: F55-70.
41. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, Sanchez N, Geeraerts B, Descamps D. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8: 390-7
42. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-

- Ellstrom A, Elfgrén K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007; 25: 4931-9.
43. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines - immune responses. *Vaccine*. 2012; 30: F83-7.
44. Angell M. Industry-sponsored clinical research: a broken system. *JAMA*. 2008; 300: 1069-1071.
45. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med*. 2008; 5:e217.
46. Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? *Ann Med*. 2011.
47. Tomljenovic L, Shaw CA. Too fast or not too fast: the FDA's approval of Merck's HPV vaccine Gardasil. *J Law Med Ethics*. 2012; 40: 673-81.
48. Haas M, Ashton T, Blum K, Christiansen T, Conis E, Crivelli L, Lim MK, Lisac M, Macadam M, Schlette S. Drugs, sex, money and power: an HPV vaccine case study. *Health Policy*. 2009; 92: 288-295.
49. Wynia MK. Public health, public trust and lobbying. *Am J Bioeth*. 2007; 7: 4-7.
50. Rothman SM, Rothman DJ. Marketing HPV vaccine. Implications for adolescent health and medical professionalism. *JAMA*. 2009; 302: 781-786.
51. Herskovits B. Brand of the year. *Pharmaceutical Executive*. 2007; 27:58-65.
52. Sander BB, Rebolj M, Valentiner-Branth P, Lynge E. Introduction of human papilloma virus vaccination in Nordic countries. *Vaccine*. 2012; 30: 1425-1433.

53. Bodemer N, Müller SM, Okan Y, Garcia-Retamero R, Neumeyer-Gromen A. Do the media provide transparent health information? A cross-cultural comparison of public information about the HPV vaccine. *Vaccine*. 2012; 30: 3747-3756.
54. Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz LM, Woloshin S. Helping doctors and patients to make sense of health statistics. *Psychol Sci Public Interest*. 2007;8: 53–96.
55. Bunge M, Mühlhauser I, Steckelberg A. What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria. *Patient Educ Couns*. 2010; 78: 316–28.
56. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: two randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 516–27.
57. Haug CJ. Human Papillomavirus Vaccination – Reasons for Caution. *N Engl J Med*. 2008; 359 (8): 861-862.
58. King LA, Lévy-Bruhl D, O'Flanagan D, Bacci S, Lopalco PL, Kudjawu Y, Salmaso S, VENICE country specific gate keepers and contact points. Introduction of human papillomavirus (HPV) vaccination into national immunisation schedules in Europe: results of the Venice 2007 survey. *Eurosurveillance*. 2008; 13 (33): 1-6.
59. Carducci A, Alfani S, Sassi M, Cinini A, Calamusa A. Mass media health information: quantitative and qualitative analysis of daily press coverage and its relation with public perceptions. *Patient Educ Couns*. 2011; 82(3):475-8.
60. Hilton S, Hunt K, Petticrew M. Gaps in parental understandings and experiences of vaccine-preventable diseases. A qualitative study. *Child Care Health Dev*. 2007; 33(2):170-9.
61. Kline KN. A Decade of Research on Health Content in the Media: The Focus on Health Challenges and Sociocultural Context and Attendant Informational and Ideological Problems. *J Health Commun*. 2006; 11(1): 43–59.
62. Schwitzer G. How Do US Journalists Cover Treatments, Tests, Products, and Procedures? An Evaluation of 500 Stories. *PLoS Med*. 2008; 5(5): e95.

63. Moynihan R, Bero L, Ross-Degnan D, Henry D, Lee K, Watkins J, Mah C, Soumerai SB. Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *N Engl J Med*. 2000; 342(22): 1645–50.
64. Hochman M, Hochman S, Bor D, McCormick D. Generic Medication Names of Reporting Pharmaceutical Company Funding and Use News. *JAMA*. 2008; 300(13): 1544–50.
65. Cook DM, Boyd EA, Grossmann C, Bero LA. Reporting Science and Conflicts of Interest in the Lay Press. *PLoS ONE*. 2007; 2(12): e1266.
66. Goldacre B. Journalists: anything to declare? *BMJ*. 2007; 335: 480.
67. Schwartz L, Woloshin S, Moynihan R. Who's watching the watchdogs? *BMJ* 2008; 337: a2535.
68. Abdelmutti N, Hoffman-Goetz L. Risk messages about HPV, cervical cancer, and the HPV vaccine Gardasil: a content analysis of Canadian and U.S. national newspaper articles. *J Women Health*. 2009; 49:422–40.
69. Kelly BJ, Leader AE, Mittermaier DJ, Hornik RC, Cappella JN. The HPV vaccine and the media: how has the topic been covered and what are the effects on knowledge about the virus and cervical cancer? *Patient Educ Couns*. 2009; 77: 308–13.
70. Tozzi AE, Buonomo PS, Ciofi degli Atti ML, Carloni E, Menoli M, Gamba F. Comparison of quality of internet pages on human papillomavirus immunization in Italian and in English. *J Adolesc Health*. 2010; 46:83–9.
71. Iaboli L, Caselli L, Filice A, Russi G, Belletti E. The unbearable lightness of health science reporting: a week examining Italian print media. *PLoS One*. 2010; 5(3): e9829.
72. Illich I. *Medical Nemesis. The expropriation of health*. Calder & Boyars. 1975.

ALLEGATO 1

MINISTERO DELLA SALUTE STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Premessa

Il presente documento è finalizzato a fornire indicazioni per l'offerta attiva e gratuita, su scala nazionale, della vaccinazione anti-HPV alle dodicenni, a partire da gennaio 2008. La scelta del target delle ragazze dodicenni (per il 2008, le appartenenti alla coorte di nascita del 1997, che compiranno 11 anni di età dal 1° gennaio al 31 dicembre 2008) è stata unanimemente indicata come prioritaria:

- per indurre la migliore risposta immunitaria al vaccino e precedere l'inizio dell'attività sessuale, garantendo così la massima efficacia della vaccinazione;
- in quanto il programma vaccinale si rivolge a ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo, il che può facilitare l'offerta attiva anche a gruppi a rischio di deprivazione sociale;
- per favorire la comunicazione con e attraverso le famiglie;
- per mantenere la vaccinazione nell'ambito del patrimonio professionale e delle prestazioni delle Strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni del SSN: una rete esistente, consolidata ed esperta di vaccinazioni, che può garantire un'equità di offerta di tale prestazione, in tutto il Paese.

Avviata la campagna, che si auspica sia caratterizzata dalla massima armonia temporale nelle varie Regioni e PP.AA., pur considerando le fasi programmatico-organizzative di ciascuna, appare legittimo intraprendere un confronto per considerare la possibilità di estendere la vaccinazione ad altre fasce di età (tra i 13 ed i 18 anni di vita) tramite i servizi vaccinali.

1. Introduzione

In Italia vengono diagnosticati ogni anno circa 3500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina, e circa 1000 donne muoiono a causa di questa patologia.

Si tratta del primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad una 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 circa 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 causato da due tipi di HPV "ad alto rischio": HPV 16 e 18.

Il carcinoma della cervice uterina viene suddiviso in due principali tipi istologici: i carcinomi squamocellulari e gli adenocarcinomi; l'infezione da HPV è associata ad entrambi, e la stima del 70% di forme attribuibili ad HPV 16 e 18 si riferisce ai carcinomi della cervice nel loro complesso, indipendentemente dal tipo istologico.

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, ed un vaccino bivalente per la prevenzione delle lesioni causate da HPV 16 e 18.

La disponibilità di tali vaccini apre quindi la strada ad una possibile prevenzione primaria del carcinoma della cervice, da affiancare alle attuali politiche di screening.

2. Epidemiologia

L'infezione da HPV

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 HPV ad alto rischio oncogeno.

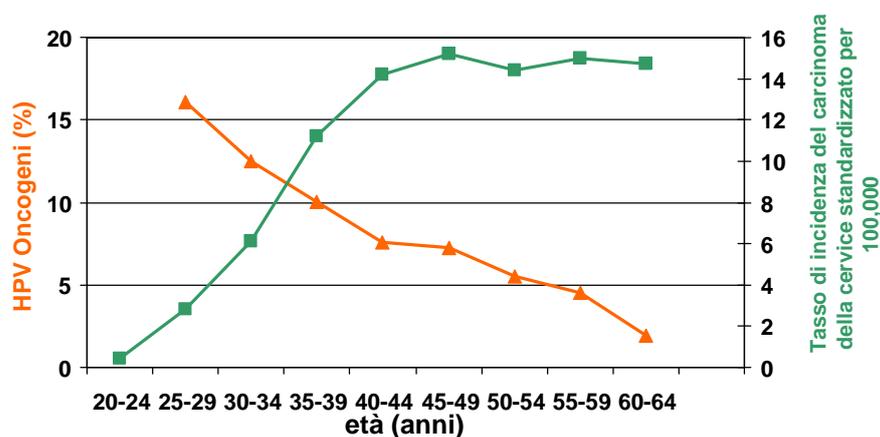
I dati di frequenza delle infezioni genitali da HPV derivano soprattutto da studi di prevalenza, i cui risultati variano a seconda della popolazione considerata e delle condizioni cliniche delle donne valutate.

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

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

Inoltre, la prevalenza delle infezioni da HPV varia con l'età, essendo 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 e PA Trento), in donne tra 25 e 64 anni, ha, infatti, mostrato come la prevalenza diminuisca dal 16% in donne di età 25-34 anni al 10% nella fascia 35-39 anni ed al 5% circa nelle donne oltre i 50 anni (Figura 1).

Figura 1. Prevalenza dei tipi di HPV ad alto rischio oncogeno e tasso di incidenza annuale del carcinoma della cervice uterina per fascia di età in Italia.



Fonti: AIRT 2006 e Ronco 2006

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

Ulteriori informazioni circa il rischio di acquisire un'infezione da HPV derivano da studi di incidenza, condotti in diverse nazioni a partire dagli anni '90. Le donne di età inferiore ai 25 anni hanno la più alta incidenza di acquisizione dell'infezione da HPV ad alto rischio (4.5 casi per 100 donne per anno), che cala all'1% per anno in donne di età compresa tra 35 e 55 anni.

Va, comunque, sottolineato che la maggior parte (70-90%) delle infezioni è transitoria, e guarisce spontaneamente senza lasciare esiti. In particolare, è stato documentato che l'80% delle donne che aveva avuto una diagnosi di infezione, risultava HPV-DNA negativa dopo 18 mesi. Allo stesso tempo, 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 dipendere dal tipo di HPV, ed è più elevata per l'HPV 16.

Gli studi condotti durante il processo di sviluppo del vaccino quadrivalente anti-HPV hanno mostrato un'incidenza di infezioni persistenti da HPV 16 (definite come un test PCR per HPV DNA positivo in due campioni prelevati ad almeno 4 mesi di distanza) pari a 4-6 casi per 100 donne non vaccinate-anno.

Il carcinoma della cervice uterina

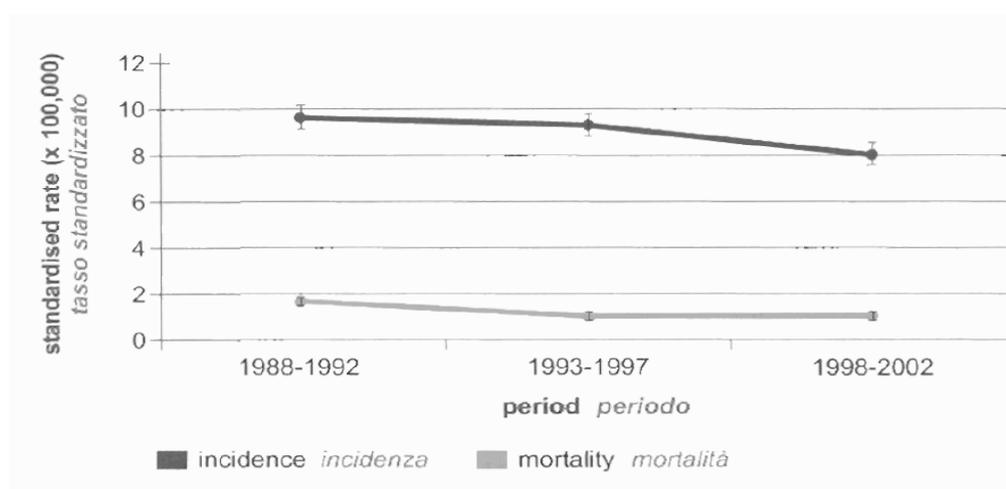
Incidenza

In Italia, i dati sull'incidenza e mortalità del carcinoma della cervice sono desumibili dai 21 Registri Tumori distribuiti sull'intero territorio nazionale, che per gli anni 1998-2002 coprono circa il 25% della popolazione italiana, pari a circa 15 milioni di abitanti.

La percentuale di popolazione cui i dati dei registri si riferiscono varia per area geografica, essendo rispettivamente del 37% al Nord, 25% al Centro ed 11% al Sud Italia.

In base ai dati dei registri tumori, negli anni 1998-2002, sono stati diagnosticati in media ogni anno 9,8 casi di carcinoma della cervice ogni 100.000 donne, pari ad una stima di 3.418 nuovi casi insorti ogni anno in Italia (Figura 2).

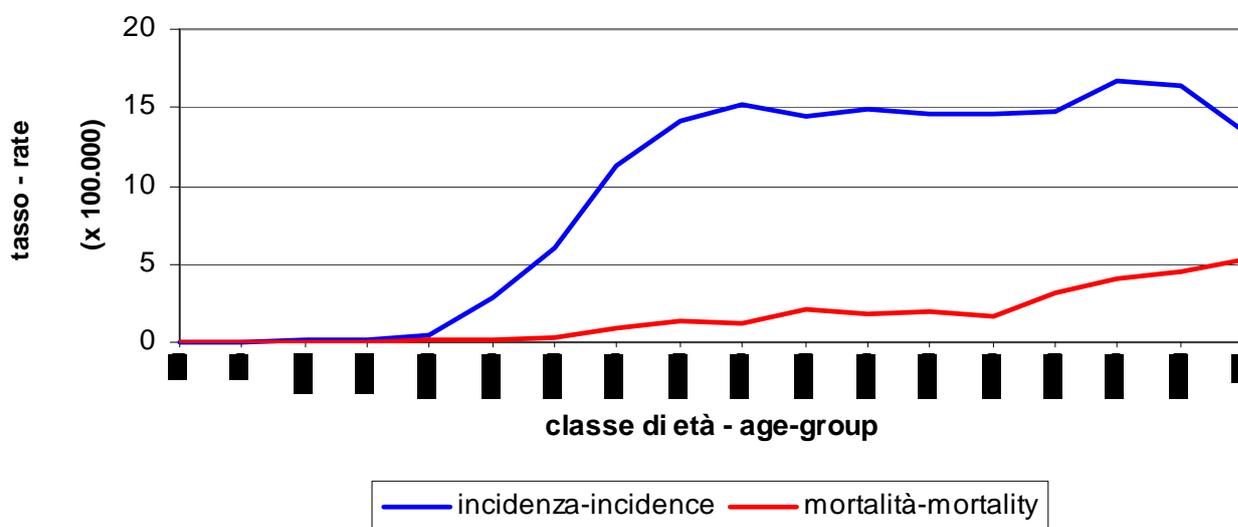
Figura 2: Tassi standardizzati di incidenza e mortalità da carcinoma della cervice uterina per classi di età, Italia 1998-2002 .



L'incidenza annuale per area geografica varia da circa 4 a 10 casi per 100.000 donne, senza un chiaro trend geografico.

Il tumore della cervice rappresenta l'1,6% di tutti i tumori diagnosticati tra le donne. Nel corso della vita, il rischio cumulativo di avere una diagnosi di tumore della cervice è del 6,2 per 1000 (1 caso ogni 163 donne). Come mostrato in Figura 3, il rischio di malattia, aumenta all'aumentare dell'età, con un picco nelle donne tra 75 e 84 anni .

Figura 3. Tassi di incidenza e mortalità da carcinoma della cervice uterina per classi di età, Italia 1998-2002



Fonte: AIRT working group, 2006

Come osservato in tutte le nazioni dove sono attivi programmi di screening del carcinoma della cervice (vedi paragrafo 3), la riduzione dell'incidenza è principalmente a carico dei carcinomi a cellule squamose, che negli anni 1998-2002 hanno rappresentato il 66% del totale dei casi con conferma istologica afferenti ai Registri Tumori. Stanno invece aumentando in proporzione gli adenocarcinomi, che originano dall'epitelio del canale cervicale ed hanno minori probabilità di essere identificati precocemente con il pap-test. Negli anni 1998-2002, gli adenocarcinomi hanno costituito il 12% dei tumori maligni della cervice.

Nelle aree coperte da registri tumori, la sopravvivenza a 5 anni per le pazienti con diagnosi di carcinoma della cervice negli anni 1995-99, è stata complessivamente del 66%, più elevata al centro-nord (65-68 %) rispetto al sud (55%).

La sopravvivenza relativa varia con l'età, ed è maggiore nelle donne più giovani, passando dall'80% nella fascia di età 15-44 anni, al 37% oltre i 75 anni di età.

I livelli di sopravvivenza, in progressivo miglioramento dagli anni '80, si sono mantenuti sostanzialmente stabili negli anni '90.

Mortalità

I dati di mortalità forniti dai registri tumori sono dai dati ISTAT a livello provinciale o locale.

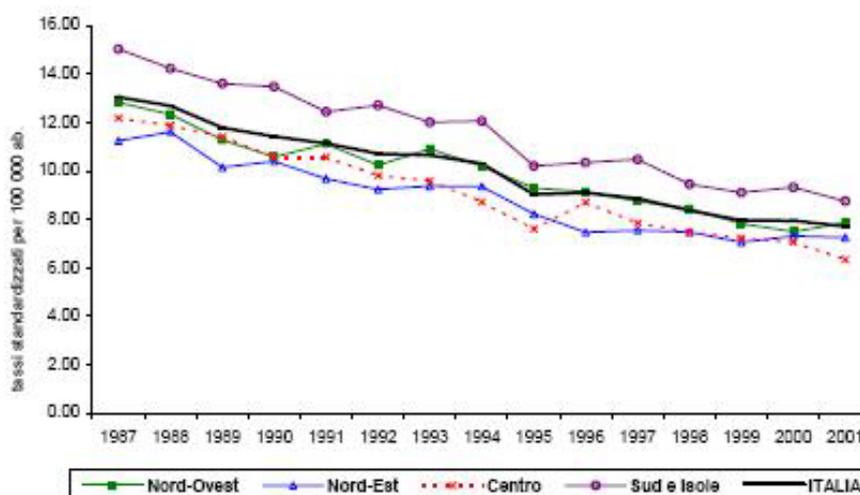
Nel 2002, sono morte per carcinoma della cervice 370 donne, ed altre 1.756 donne sono morte per tumore dell'utero non altrimenti specificato. I tumori con sede non specificata rappresentano una quota rilevante (circa il 65%) dei decessi complessivi per tumori dell'utero; il tasso di mortalità annuale per carcinoma della cervice corretto per misclassificazione è di 3 morti per 100.000 donne, pari a circa 1000 decessi per anno.

Il rischio cumulativo di decesso per tumore della cervice nell'arco della vita è di 0,8 per 1000 donne. Come osservato per l'incidenza, anche la mortalità aumenta all'aumentare dell'età (Figura 2).

Per avere informazioni sull'andamento nel tempo della mortalità, sono stati analizzati i dati ISTAT dal 1987 al 2002, riferiti a tutti i decessi da tumori maligni dell'utero. E' attualmente in corso uno studio per ottenere stime aggiustate per misclassificazione nel tempo, che consentiranno di avere informazioni specifiche circa il trend temporale del carcinoma della cervice.

Come mostrato in Figura 3, i tassi standardizzati di incidenza mostrano un andamento di costante riduzione su tutto il territorio nazionale, pur essendo evidente una maggiore mortalità al Sud rispetto al centro-nord.

Figura 3. Tassi di mortalità standardizzati per area geografica, 1987-2001



Fonte: CNESPS-ISS

Il decremento di incidenza è inoltre evidente in tutte le fasce di età (Tabella 1).

Tabella 1: Mortalità per i tumori maligni dell'utero in Italia nel periodo 1990-2002. Numerosità dei decessi e tassi di mortalità per 100.000, specifici per classe di età.

Anno	0-99		25 - 34		35 - 44		45 - 54		55 - 64		65 - 74		75 - 84	
	decessi	tasso												
1990	3263	11.2	32	0.8	150	3.9	298	8.3	642	18.3	814	30.7	1003	53.2
1991	3240	11.1	31	0.7	128	3.3	307	8.5	598	17.1	872	31.9	985	52.0
1992	3171	10.8	31	0.7	129	3.3	300	8.2	585	16.7	819	28.6	939	50.5
1993	3204	10.9	21	0.5	146	3.8	307	8.3	546	15.6	893	29.7	915	50.9
1994	3154	10.8	42	0.9	114	3.0	271	7.3	539	15.3	891	28.5	899	51.6
1995	2842	9.6	24	0.5	124	3.2	244	6.6	462	12.9	836	26.0	786	44.1
1996	2913	9.9	31	0.7	106	2.7	288	7.7	497	13.9	780	24.1	804	43.3
1997	2884	9.7	26	0.6	122	3.0	256	6.8	473	13.2	797	24.6	781	40.8
1998	2761	9.3	23	0.5	126	3.1	244	6.5	446	12.5	733	22.6	772	39.2
1999	2664	9.0	18	0.4	106	2.5	249	6.5	431	12.2	688	21.2	750	37.1
2000	2705	9.1	14	0.3	113	2.6	239	6.2	415	11.8	729	22.4	746	36.0
2001	2663	9.0	11	0.2	101	2.3	258	6.7	407	11.6	655	20.2	773	36.0
2002	2693	9.1	19	0.4	93	2.1	236	6.2	409	11.5	677	20.9	790	35.1

3. La prevenzione del carcinoma della cervice attraverso i programmi di screening organizzato

L'intervallo tra la comparsa di lesioni pre-cancerose diagnosticabili e la comparsa di un tumore invasivo è molto lungo, in media più di 10 anni. Per questo, la prevenzione del carcinoma della cervice uterina è basata su programmi di screening, che consentono di identificare e trattare le lesioni precancerose prima che evolvano in carcinoma.

L'“Handbook” sullo screening cervicale prodotto dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro nel 2005 stima che lo screening mediante Pap-test ogni 3-5 anni fornisca una protezione dell'80% rispetto all'insorgenza del tumore.

Riduzioni sostanziali dell'incidenza e mortalità per carcinoma cervicale a livello di popolazione si sono osservate in particolare dopo l'introduzione di programmi organizzati, che garantiscono un'elevata copertura e qualità e continuità delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Esempi sono rappresentati da alcuni paesi nordici (in particolare dalla Finlandia dove la riduzione di incidenza a livello di popolazione è stata del 70%) e dall'Inghilterra dopo la riorganizzazione del programma di screening.

Le linee-guida italiane raccomandano l'implementazione di programmi organizzati di screening con invito attivo e sistemi di valutazione e assicurazione di qualità. Esse raccomandano l'utilizzo della citologia (Pap test) come test di screening, da effettuare ogni tre anni per le donne tra 25 e 64 anni. Le Linee Guida Europee e la Commissione Oncologica Nazionale raccomandano inoltre che tali programmi di screening raggiungano l'85% delle donne nella fascia di età target.

L'estensione dei programmi organizzati di screening è notevolmente aumentata negli ultimi anni. Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale Screening, nel 2005 il 67% delle donne italiane tra 25 e 64 anni viveva in aree in cui erano attivi programmi di screening organizzato della cervice, rispetto al 16% nel 1998. L'adesione all'invito resta tuttavia limitata (37% nel 2005) ed è variabile tra le differenti aree geografiche, con un trend in decremento da Nord a Sud (46% al Nord, 36% al Centro, 24% al Sud).

Tuttavia molte donne effettuano il Pap-test pur non aderendo a programmi di screening organizzato. Dallo studio Passi 2005 (fonte: Istituto Superiore di Sanità/CCM) risulta infatti che il 78% delle donne in età da screening ha eseguito almeno un Pap-test a scopo preventivo e che circa il 70% lo ha effettuato negli ultimi 3 anni.

In considerazione del fatto che la vaccinazione non previene le infezioni di tutti i tipi di HPV ad alto rischio oncogeno, appare evidente che i programmi di screening organizzato non potranno essere interrotti, ma che al contrario sarà importante continuare le azioni intraprese per aumentare la copertura e favorire l'adesione specie nelle aree del Sud del paese. Oltre ad offrire un'opportunità di prevenzione secondaria, lo screening rappresenta anche un punto cardine della strategia vaccinale in quanto strumento di verifica dell'efficacia della strategia vaccinale oltre che di rilevazione dell'andamento epidemiologico delle lesioni precancerose e del carcinoma della cervice.

Disponibilità di vaccini preventivi

Sono stati recentemente autorizzati per l'uso due vaccini per la prevenzione primaria delle infezioni da HPV e delle forme tumorali correlate. Tali vaccini anti-HPV sono costituiti da "virus-like particles" – VLPs L1 - non infettanti, in quanto prive di DNA, ma capaci di mantenere le proprie proprietà immunogeniche.

Entrambi i vaccini contengono VLPs dei genotipi HPV-16 e HPV-18, ritenuti attualmente responsabili di circa il 70% dei carcinomi della cervice uterina. Uno dei due vaccini è quadrivalente e contiene anche VLPs dei genotipi HPV-6, e HPV-11 responsabili di circa il 90% dei condilomi genitali.

- **Gardasil (Merck)**
 - Quadrivalente (HPV tipi 16/18/6/11)
 - Via i.m. in 3 dosi (0, 2 e 6 mesi)
 - Adjuvante: alluminio

- **Cervarix (GlaxoSmithKline)**
 - Bivalente (HPV tipi 16/18)
 - Via i.m. in 3 dosi (0, 1 e 6 mesi)
 - Adjuvante AS04 (Al(OH)₃ + MPL)

Per entrambi i prodotti, il ciclo vaccinale consiste nella somministrazione per via intramuscolare di tre dosi, nell'arco di 6 mesi.

I vaccini non hanno effetto terapeutico.

Con Determinazione 28 febbraio 2007 (G.U. n. 52 del 3 marzo 2007) per il vaccino anti-HPV Gardasil[®] e con Determinazione del 29 ottobre 2007 (G.U. n. 271 del 21 novembre 2007, s.o. n. 239) per il vaccino anti-HPV Cervarix[®], l'Agenzia Italiana del Farmaco ha deliberato il regime di rimborsabilità ed il prezzo di vendita dei vaccini anti-HPV. I vaccini sono stati classificati in classe H-RR e ne è stata prevista la dispensazione attraverso il SSN e la gratuità per le bambine nel corso del dodicesimo anno di vita.

Efficacia della vaccinazione

L'indicazione d'uso è basata sulla dimostrazione di efficacia ed immunogenità in donne adulte sessualmente attive (tra 16 e 26 anni per il Gardasil, e tra 10 e 25 anni per il Cervarix) e sulla dimostrazione dell'immunogenicità in bambini ed adolescenti (maschi e femmine tra 9 e 15 anni per il Gardasil, solo femmine tra 10 e 16 anni per il Cervarix)

L'efficacia protettiva del Gardasil non è stata valutata nei maschi.

Efficacia clinica

Non essendo etico attendere che una donna sviluppi un carcinoma invasivo, gli esiti considerati per la stima dell'efficacia clinica sono state le lesioni precancerose. In particolare, vengono considerati indicatori attendibili le lesioni CIN 2 e CIN3 (CIN 2+).

I risultati ottenuti dai due prodotti non sono completamente confrontabili, perché i criteri di inclusione negli studi e nell'analisi di efficacia differiscono tra i due prodotti.

Per il Gardasil l'efficacia clinica è stata valutata:

- nelle donne che non erano state infettate dai tipi di HPV contenuti nel vaccino (cioè negative per HPV 6,11,16,18 sia alla PCR che alla ricerca degli anticorpi specifici circolanti valutati prima di iniziare il ciclo vaccinale, e fino ad 1 mese dopo la terza dose), ed avevano ricevuto il ciclo vaccinale completo (3 dosi) entro 1 anno dall'arruolamento, in assenza di violazioni dal protocollo (Per Protocol Population –PPE) (Tabella 2).
In questa popolazione, l'efficacia clinica stimata per la prevenzione delle lesioni CIN 2+ è stata del 99%.
- nel totale delle donne partecipanti, incluse le donne con infezione da HPV (27% del totale) e quelle che non avevano completato il ciclo vaccinale (Intention to Treat Population). In questa popolazione, l'efficacia clinica stimata per la prevenzione delle lesioni CIN 2+ è stata invece del 44%.
- Infine, nel totale delle donne partecipanti, incluse le donne con infezione da HPV e quelle che non avevano completato il ciclo vaccinale, l'efficacia del vaccino nel prevenire lesioni associate a qualunque tipo di HPV è stata del 18%.

Per il Cervarix l'efficacia clinica è stata valutata:

- nelle donne che non erano state infettate dai tipi di HPV contenuti nel vaccino (cioè negative per HPV 16,18 sia alla PCR che alla ricerca degli anticorpi specifici circolanti valutati prima di iniziare il ciclo vaccinale, e fino ad 1 mese dopo la terza dose), ed avevano ricevuto almeno una dose di vaccino.
In questa popolazione, l'efficacia clinica stimata per la prevenzione delle lesioni CIN 2+ è stata del 90% (analisi pre-specificata) (Tabella 2).
- Nella stessa popolazione sopra riportata, conducendo un'ulteriore analisi nelle donne che avevano una lesione CIN 2+ in presenza di infezione da più tipi di HPV. In questi casi, sono stati valutati i tipi di HPV presenti al momento della diagnosi di CIN 2+, e quelli eventualmente presenti in precedenti prelievi. La lesione CIN 2+ è stata quindi attribuita al tipo di HPV che era già presente nei prelievi precedenti la diagnosi. In questa analisi, l'efficacia clinica stimata per la prevenzione delle lesioni CIN 2+ è stata del 100% (analisi post-hoc) (Tabella 2).

Tabella 2. Efficacia clinica dei vaccini anti-HPV verso le lesioni CIN 2+

Tipo vaccino	Età	Numero partecipanti		Follow-up medio	% efficacia (IC 95%)				
		vaccinate	Non vaccinate		PPE	ITT	ITT, tutti i tipi di HPV	Pre-specificata	Post hoc
Quadri-valente*	16-26 anni	10.291	10.292	3 anni	99 (93-100)	44 (31-55)	18 (7-29)	-	-
Bi-valente**	15-25 anni	7.788	7.838	15 mesi	-	-	-	90 (53-99)	100 (74-100)

*Adattato da Ault, 2007

** Adattato da Paavonen, 2007

I dati di immunogenicità mostrano che oltre il 98% delle donne tra 15 e 26 anni presentava anticorpi specifici per i tipi di HPV contenuti nei vaccini, un mese dopo la somministrazione della terza dose.

Valutazioni condotte in bambine e ragazze tra 9 e 15 anni hanno dimostrato che in questa fascia di età il vaccino induce una risposta immunitaria maggiore di quella osservata nelle donne tra 15 e 26 anni.

La vaccinazione prima dell'inizio dei rapporti sessuali è quindi particolarmente vantaggiosa perché induce un'efficace protezione prima di un eventuale contagio con HPV.

Sicurezza della vaccinazione

I trial clinici condotti prima dell'immissione in commercio dei due vaccini hanno mostrato che le reazioni più frequenti, associate significativamente alla vaccinazione sono la febbre e le reazioni locali nella sede di iniezione. Queste reazioni hanno avuto una frequenza $\geq 10\%$. Come per tutti i farmaci sono state raramente segnalate anche reazioni di possibile natura allergica (broncospasmo, orticaria). La frequenza di orticaria, tuttavia, non è risultata più elevata nel gruppo dei vaccinati rispetto al gruppo di controllo (0,06%, rispetto allo 0,18%).

La presenza di un'infezione da HPV al momento della vaccinazione non modifica il profilo di sicurezza.

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 per il Gardasil; 1.737, di cui 870 vaccinate per il Cervarix) 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.

Controindicazioni e precauzioni

La vaccinazione è controindicata in caso di allergia ad una dose precedente dello stesso vaccino o ad uno dei suoi componenti. Inoltre deve essere eseguita se si ha in corso una malattia acuta con febbre. In questo caso, la vaccinazione va rimandata a guarigione avvenuta.

Non vi sono dati circa l'uso di questo vaccino in soggetti con deficit della risposta immune, inclusa l'infezione da HIV. Per queste persone, la vaccinazione potrebbe non essere altrettanto efficace rispetto a quanto osservato negli studi clinici.

Come tutte le vaccinazioni eseguite per via intramuscolare, anche questo vaccino va somministrato con cautela alle persone con deficit della coagulazione.

- stimare attraverso modelli matematici il possibile impatto di diverse strategie di prevenzione del carcinoma della cervice (programmi di screening/vaccinazione)

Dati di sorveglianza post-marketing

Gli USA sono stati la prima nazione ad autorizzare il vaccino anti-HPV (Gardasil), nel Giugno 2006. Al 4 giugno 2007 risultavano distribuite oltre 5 milioni di dosi (CDC Q&A, 2007). I dati di farmacovigilanza statunitensi (VAERS) non hanno ad oggi mostrato segnali di allarme, e non sono state intraprese misure a riguardo. La maggioranza delle segnalazioni ha riguardato reazioni locali nella sede di iniezione, e vi sono casi di casi di svenimento dopo l'iniezione. Per questo, le norme di buona pratica vaccinale

prevedono che le persone vaccinate restino per almeno 15 minuti dopo la somministrazione nell'ambulatorio dove la vaccinazione è stata seguita.

Sono stati inoltre segnalati 13 casi di Sindrome di Guillan Barrè e tre decessi in associazione temporale con la vaccinazione. Questi casi sono stati indagati in dettaglio; in particolare i decessi sono stati causati rispettivamente da un'embolia polmonare, una miocardite ed un disturbo della coagulazione. Non vi sono evidenze di un'associazione causale con la vaccinazione.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia di campo ottenuti dopo l'introduzione sul mercato del vaccino.

Ricerca post-marketing

I dati che hanno portato all'autorizzazione del vaccino dimostrano la sua efficacia e sicurezza nella popolazione che ha partecipato agli studi clinici. Una volta introdotto sul mercato, sarà comunque importante condurre ulteriori valutazioni mirate a migliorare le conoscenze su alcuni temi rilevanti. Tra questi, citiamo l'efficacia, l'immunogenicità e il profilo di sicurezza a lungo termine, l'impatto della vaccinazione sulle politiche di screening, e la potenziale pressione selettiva della vaccinazione sui tipi circolanti di HPV. A questi si affiancano altri punti importanti per l'attuazione di politiche vaccinali, quali le possibilità di somministrazione contemporanea con altre vaccinazioni (ad oggi sono disponibili solo dati di co-somministrazione con il vaccino antiepatite B), ed informazioni sulla vaccinazione di persone con deficit della risposta immune, inclusa l'infezione da HIV.

A questo proposito, il Ministero della Salute ha finanziato alcuni studi, che hanno tra gli altri, gli obiettivi di:

- descrivere l'incidenza per carcinoma della cervice in Italia, per area geografica ed età
- descrivere la mortalità per carcinoma della cervice in Italia, aggiustata per misclassificazione, per area geografica ed età
- stimare la prevalenza delle infezioni da HPV ad alto rischio nelle donne tra 18 e 26 anni, residenti nel nord, centro e sud Italia
- stimare la prevalenza delle infezioni da HPV ad alto rischio nelle donne tra 25 e 60 anni residenti nel nord, centro e sud Italia
- effettuare una indagine di conoscenza, attitudine e pratica (CAP) sul tumore della cervice uterina e le sue possibilità di prevenzione primaria e secondaria, in un campione di donne italiane di 18-26 anni
- stimare l'adesione all'offerta attiva della vaccinazione contro l'HPV rivolta a donne italiane tra 18 e 26 anni
- valutare la fattibilità di uno studio sull'interazione tra vaccinazione anti-HPV e screening del carcinoma della cervice

Il programma di vaccinazione contro l'HPV: l'esperienza di altri Paesi

Nell'Agosto 2006 l'OMS ha pubblicato una guida per l'introduzione dei vaccini anti-HPV, in cui riporta che in base alle evidenze disponibili le pre-adolescenti tra 9-13 anni di età rappresentano il target primario della vaccinazione. La somministrazione prima dell'inizio dei rapporti sessuali è infatti particolarmente vantaggiosa perché induce una protezione elevata prima di un eventuale contagio con HPV.

L'OMS evidenzia quindi l'importanza di identificare in ogni nazione la strategia più appropriata per offrire il vaccino in questa popolazione.

Le ragazze tra 14 e 26 anni di età vengono considerate come target secondario di vaccinazione, e viene sottolineata la necessità di maggiori dati di costo-efficacia, sia per

questa popolazione che per i giovani maschi. Inoltre, viene riportato come la vaccinazione in questa fascia di età avrà probabilmente un impatto di salute più limitato, ed è importante che non faccia deviare le risorse destinate alla vaccinazione delle pre-adolescenti.

Si sottolinea quindi che, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, l'OMS raccomanda, come target prioritario della vaccinazione le pre-adolescenti (9-13 anni).

Gli Stati Uniti sono stati la prima nazione ad introdurre la vaccinazione su larga scala. La vaccinazione di routine, con 3 dosi, è infatti raccomandata per le ragazze di 11-12 anni, con possibilità di anticiparla fino a 9 anni. Il catch-up è raccomandato per le ragazze di 13-26 anni mai vaccinate o che non hanno completato il ciclo vaccinale. Il costo del vaccino è, però, a carico del cittadino, con possibilità di rimborso da parte dell'eventuale Compagnia assicurativa.

In Europa, per quanto riguarda l'offerta della vaccinazione anti-HPV, si rimanda alla tabella di seguito riportata.

Tabella. 3: Lo stato dei Paesi Europei riguardante l'introduzione di vaccino HPV nel programma nazionale di immunizzazione (aggiornato dicembre 2007)

Status	Paesi
Vaccino introdotto nel programma nazionale	Fr, It, Au, Ge
In attesa di autorizzazione dall'autorità nazionale dopo raccomandazione della Commissione Consultiva	Gr, Sk,
Vaccino in valutazione dalla Commissione Consultiva Sw, UK	Be, Dk, Lu, No, Por, Sl, Sp,
Revisione pianificata dell'introduzione del vaccino	Cz, Fi, Ir, La, Li, Ne, Pol
Nessuna revisione pianificata dell'introduzione del vaccino	Bu, Cy, Hu, Ic, Ro

Fonte: CNESPS-ISS

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione

La Risoluzione WHA57.12, "Strategia Globale per la Salute Riproduttiva", adottata dagli Stati Membri dell'OMS nel 2004, identifica, tra i cinque componenti essenziali della salute sessuale e riproduttiva, la lotta alle malattie sessualmente trasmesse, incluso il cervicocarcinoma. Nel documento viene, inoltre, sottolineato che, viste le strette correlazioni esistenti tra la salute sessuale e quella riproduttiva, interventi realizzati in un ambito avranno inevitabilmente ripercussioni significative anche nell'altro. È, pertanto, necessario implementare i servizi esistenti per la realizzazione di interventi nuovi, guardando alla massima sinergia.

La Risoluzione WHA58.22, adottata dagli Stati Membri dell'OMS durante la 58^a Assemblea Mondiale della Sanità nel 2005 e riguardante le attività di prevenzione e controllo delle patologie neoplastiche, enfatizza l'importanza della lotta al cervicocarcinoma per il raggiungimento degli obiettivi internazionali di sviluppo e di quelli relativi alla salute riproduttiva. Viene, inoltre, messa in risalto "la necessità di promuovere la ricerca per lo sviluppo di un efficace vaccino contro il cervicocarcinoma".

La Global Immunization View and Strategy (GIVS), sviluppata congiuntamente da OMS ed UNICEF ed adottata dall'OMS durante la 58^a Assemblea Mondiale della Sanità nel 2005, mira ad ampliare il Programma Esteso di Immunizzazione (EPI) ad altri contesti ed altri gruppi di età.

La "Strategia Globale dell'OMS per la prevenzione ed il controllo delle infezioni sessualmente trasmesse: 2006-2015", approvata durante la 59^a Assemblea Mondiale della Sanità nel 2006, mette in risalto le opportunità offerte dalla vaccinazione anti-HPV, come prevenzione dell'infezione da HPV e del cervicocarcinoma, e come occasione di educazione sessuale degli adolescenti quale misura di prevenzione contro le malattie sessualmente trasmesse in genere.

La disponibilità del vaccino anti-HPV rappresenta, oltre che un'importante occasione di prevenzione individuale, soprattutto una rilevante opportunità per l'intera comunità. D'altro canto, essa impone ponderate riflessioni per l'impegno operativo che comporterà e presenta molteplici implicazioni per l'identificazione della migliore strategia da attuare. La disponibilità di uno strumento di prevenzione primaria contro una malattia che colpisce doppiamente la donna, in quanto malattia oncologica e poiché interessa l'apparato riproduttivo, rischia, se non preceduta ed accompagnata da una pianificazione meticolosa e da una informazione corretta, di produrre un'inappropriata aspettativa.

Altra minaccia insita in tale contesto è quella di trascurare l'importanza, e pertanto accantonare, quelle azioni di verifica necessarie al fine di valutare l'impatto e l'efficacia degli interventi realizzabili in questo ambito.

In base alle evidenze attualmente disponibili, ed in accordo con le raccomandazioni dell'OMS, i 12 anni risultano essere, nella realtà italiana, l'età più indicata per la vaccinazione.

La vaccinazione prima dell'inizio dell'attività sessuale è, infatti, particolarmente vantaggiosa perché induce una protezione elevata prima di un eventuale contagio con l'HPV. D'altronde il successo delle strategie vaccinali si fonda, da sempre, sulla vaccinazione prima dell'esposizione all'agente infettivo.

Compito del Ministero della Salute, insieme alle Regioni, è quello di governare la disponibilità di tale strumento di prevenzione, fornendo indirizzi coerenti ai servizi e agli operatori, sulla base delle migliori evidenze scientifiche disponibili, al fine di garantire equità di accesso e parità di offerta attiva delle prestazioni sanitarie, inclusa la prevenzione primaria, a tutta la popolazione target nazionale.

In caso contrario si verrebbe a creare una situazione di difformità nelle modalità di accesso e pagamento e, addirittura, differenti modalità di offerta in diverse AUSL della stessa Regione che, oltre a produrre un sentimento di disagio nella popolazione,

PROGRAMMA DI VACCINAZIONE

In Italia, le vaccinazioni sono prestazioni erogate attraverso strutture pubbliche del Servizio Sanitario Nazionale, caratterizzate da diversità dei modelli organizzativi a livello regionale e locale.

Oltre agli operatori di queste strutture, un ruolo non trascurabile in ambito vaccinale è svolto anche dal pediatra di famiglia e dal medico di medicina generale. Essi hanno, con ciascun assistito (bambino o adulto), un rapporto esclusivo, caratterizzato dalla conoscenza di tutta la storia evolutiva e clinica, e finalizzato alla tutela della salute del singolo. Essi rappresentano un punto di riferimento per la famiglia, in merito alle vaccinazioni da effettuare ed alla migliore strategia vaccinale da adottare.

Ne consegue che essi hanno anche una importante responsabilità, in termini di correttezza ed esaustività dell'informazione fornita all'assistito ed alla famiglia.

Inoltre, esistono realtà in cui anche il pediatra di famiglia vaccina direttamente i propri assistiti, talora proprio perché incaricato dalle Aziende sanitarie.

Sia il pediatra di famiglia che il medico di medicina generale hanno, pertanto, una funzione di supporto e rinforzo alla pratica vaccinale svolta dalle strutture pubbliche.

Infatti, se tradizionalmente il coinvolgimento di queste due figure professionali riguarda due ambiti diversi, rispettivamente le vaccinazioni in età pediatrica e quelle dell'adulto, nel caso della vaccinazione anti-HPV, considerata l'età target dell'intervento a cavallo tra l'infanzia e l'età adulta, non solo è inevitabile il coinvolgimento di entrambi, ma è quanto mai necessario rafforzare le sinergie e alleanze già esistenti attraverso una attività di programmazione mirata all'integrazione.

Contemporaneamente, è necessario il coinvolgimento anche di altre figure professionali, normalmente estranee al mondo delle vaccinazioni.

Infatti, dal momento che l'obiettivo di questa nuova vaccinazione consiste nel ridurre la morbosità e mortalità delle infezioni da HPV e del cervicocarcinoma, appare indispensabile l'integrazione tra il mondo delle vaccinazioni e quello dello screening. Questa integrazione richiederà anche la condivisione delle informazioni disponibili nelle banche dati, già esistenti e di nuova implementazione, al fine di valutare l'impatto della strategia di vaccinazione. Inoltre, dato che il vaccino non previene tutti i tumori cervicali sarà necessario mantenere livelli elevati di compliance allo screening. L'integrazione della comunicazione alle donne tra i due ambiti risulta, quindi, essenziale.

Visto il contesto nazionale, l'offerta attiva e gratuita, attraverso le Strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni, del vaccino anti-HPV alle ragazze nel corso del dodicesimo anno di vita (dal compimento degli 11 anni fino al compimento dei 12 anni), presenta i seguenti vantaggi:

- indurre la migliore risposta immunitaria al vaccino e precedere l'inizio dell'attività sessuale, garantendo così la massima efficacia della vaccinazione;
- rivolgersi a ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo facilitando l'offerta attiva anche a gruppi a rischio di deprivazione sociale;
- facilitare la comunicazione con le famiglie;
- mantenere la vaccinazione nell'ambito del patrimonio professionale e delle prestazioni delle Strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni del SSN: una rete esistente, consolidata ed esperta di vaccinazioni;
- raggiungere elevate coperture vaccinali in breve tempo, sfruttando le occasioni di contatto con le strutture vaccinali degli adolescenti, già target di altri interventi vaccinali;
- impiegare anagrafi vaccinali esistenti per: registrazione vaccinazioni effettuate, follow-up e valutazione coperture vaccinali e conseguente determinazione di impatto della vaccinazione sulla popolazione (anche se sul lungo periodo), in termini di guadagno di salute e risparmio della spesa sanitaria;
- proporre una stima finanziaria dei costi sostenibile da tutte le Regioni (uniformità di accesso gratuito come garanzia del diritto alla prevenzione vaccinale);
- promuovere l'integrazione ed il confronto con MMG, pediatri di libera scelta e altre categorie specialistiche, tradizionalmente impegnate nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie cronico-degenerative dell'apparato riproduttivo femminile;
- limitare le disuguaglianze;
- organizzare e gestire il monitoraggio dei vaccinati;
- stimare il futuro impatto della vaccinazione.

Come già rilevato, il vaccino anti-HPV è efficace nelle donne fino ai 25/26 anni di età, a seconda del vaccino utilizzato, e, infatti, questo sarà disponibile per l'acquisto in farmacia dietro presentazione di prescrizione medica. Ai fini della valutazione dell'impatto della vaccinazione, sarà necessaria la registrazione, con modalità da programmare e implementare, di ogni vaccinazione effettuata.

Valutazione del programma di vaccinazione.

Come per tutte le attività di vaccinazione, è necessario che l'introduzione della vaccinazione anti-HPV sia affiancata da un adeguato programma di monitoraggio, che consenta di ottenere informazioni sui tre indicatori cardine dei programmi vaccinali, cioè:

- la percentuale di popolazione vaccinata (copertura vaccinale)
- la frequenza di eventi avversi
- l'andamento dell'esito prevenibile

Pertanto, l'avvio della vaccinazione dovrà essere accompagnata dalle seguenti azioni:

Monitoraggio della copertura vaccinale, attraverso la registrazione di dati anagrafici e vaccinali (nome commerciale e lotto del vaccino, data e ora di somministrazione) individuali. Per una lista delle variabili si rimanda al Piano nazionale vaccini 2005-2007. E' importante che tali informazioni vengano registrate in anagrafi vaccinali informatizzate. Inoltre, sarà necessario sensibilizzare i medici di famiglia, pediatri e ginecologi della necessità di comunicare alle ASL le vaccinazioni anti-HPV effettuate privatamente. A questo proposito, è opportuno che i medici vengano informati sulle modalità di trasmissione di tali informazioni, e che queste siano semplici e facilmente accessibili (ad es, fax, e-mail).

In ogni Regione, le coperture vaccinali verranno valutate annualmente con il metodo amministrativo routinario. In dettaglio, per le ragazze di ogni coorte di nascita target sarà calcolata la copertura vaccinale per la terza dose raggiunta entro il 13° anno di età. Ad esempio, le ragazze nate nel 1997 saranno chiamate attivamente per la vaccinazione nel 2008, e la copertura vaccinale per la terza dose sarà stimata in base alle vaccinazioni effettuate entro il 31 dicembre 2009.

Monitoraggio degli eventi avversi. In Italia, la sorveglianza degli eventi avversi a vaccino fa capo alla rete di farmacovigilanza coordinata dall'AIFA. Oltre a sensibilizzare i medici alla segnalazione, attraverso diversi canali (Bollettino informazione farmaci, sito web), è auspicabile che vengano individuate le modalità per condurre delle attività ulteriori di farmacovigilanza, basate ad esempio su siti sentinella che conducano un monitoraggio attivo dei possibili eventi avversi. I dati di farmacovigilanza verranno analizzati e diffusi su base annuale.

Monitoraggio degli esiti prevenibili. Gli esiti prevenibili sono rappresentati dalle infezioni da HPV ad alto rischio, dalle lesioni precancerose e dal tumore della cervice. Si tratta quindi di indicatori diversi, ottenibili sia da studi ad hoc, quali gli studi di prevalenza ed incidenza delle infezioni da HPV, particolarmente rilevanti anche per valutare l'eventuale pressione selettiva del vaccino verso tipi di HPV ad alto rischio non prevenibili, che da dati routinari come quelli desumibili dai Registri Tumori. In particolare, per la valutazione dell'impatto sulla frequenza di lesioni precancerose, sono essenziali i dati derivati dai programmi di screening, visto che le stesse sono asintomatiche e individuate solo attraverso lo screening. E' essenziale, a questo proposito, un coordinamento delle informazioni desumibili dalle diverse fonti, in modo che queste siano rese stabilmente disponibili.

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione

Raggiungimento di una copertura $\geq 95\%$, con tre dosi di vaccino, entro i cinque anni dall'inizio del programma di vaccinazione, cioè per le ragazze nate nel 2001, che saranno invitate attivamente alla vaccinazione nel 2012, e la cui copertura sarà valutata al 31 dicembre 2013.

Azioni da intraprendere

Ogni Regione dovrà assicurare la realizzazione delle attività di propria competenza per la messa in atto dell'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV, secondo la strategia individuata nel presente documento, anche attraverso la formalizzazione di un programma di vaccinazione che garantisca in particolare:

1. la formazione di tutti gli operatori coinvolti nella promozione, organizzazione ed effettuazione della vaccinazione anti-HPV (Ginecologi e Ostetriche, Pediatri di Libera Scelta, Medici di Medicina Generale, operatori di Sanità pubblica e dei Programmi di Screening), promuovendo il massimo grado di integrazione fra di loro e un alto livello di coerenza nelle azioni e nella comunicazione; a tale scopo, è disponibile, un 'pacchetto' formativo, composto da presentazioni in powerpoint, messo a punto da un sottogruppo del coordinamento Interregionale della prevenzione con l'Istituto Superiore di Sanità;
2. l'effettuazione dell'intervento vaccinale anti-HPV in modo omogeneo su tutto il territorio regionale in conformità con gli obiettivi previsti da questo documento e con le modalità concordate con le altre Regioni, nel rispetto della autonomia di ogni singola Regione nella organizzazione interna;
3. la partecipazione con il livello centrale a programmi di valutazione dell'efficacia e sicurezza della vaccinazione e del suo impatto epidemiologico sulla popolazione e sui programmi di screening organizzati, sia attraverso la rigorosa raccolta dei dati sia garantendo un'adeguata partecipazione ai programmi di studio in atto o di futura attivazione. Tali informazioni consentiranno anche di valutare le migliori strategie integrate di prevenzione primaria e secondaria, tenendo conto del rapporto costi-benefici a parità di tumori prevenuti.

Gli obiettivi

Gli obiettivi principali di un corso di formazione/informazione rivolto agli operatori sanitari sono i seguenti:

- permettere l'aggiornamento sulla malattia, sul profilo epidemiologico della stessa, sulle misure di prevenzione secondaria e loro modalità di offerta/implementazione;
- informare sui vaccini; efficacia, sicurezza, raggiungimento dei livelli di copertura raccomandati in base agli scenari attualmente descrivibili, comunicazione per adesione consapevole, anagrafe vaccinale per il follow up degli immunizzati;
- condividere i dati di letteratura più aggiornati sugli argomenti sopra citati tra tutte le figure sanitarie coinvolte (operatori di sanità pubblica e dei servizi vaccinali, ginecologi/ostetrici, oncologi, operatori dei consultori, pediatri di libera scelta, medici di medicina generale), al fine di permettere il confronto tra le diverse professionalità e permettere la condivisione delle diverse modalità di approccio alla prevenzione tese ad informare la popolazione target in modo omogeneo;
- mettere a punto delle strategie condivise di offerta attiva della vaccinazione alle pre-adolescenti.
- Migliorare l'utilizzo delle anagrafi vaccinali informatizzate in collegamento con le anagrafi sanitarie.

LA COMUNICAZIONE

Il percorso di introduzione del vaccino anti-HPV in Italia è stato già da tempo annunciato e seguito attraverso interventi sia sui media, sia sulla rete internet. Questi interventi sono stati promossi da organizzazioni e soggetti spesso con obiettivi e interessi differenziati: associazioni di genitori, società scientifiche, esponenti del mondo sanitario o dell'amministrazione pubblica..

La pluralità degli stakeholder e dei diversi interessi coinvolti rende quindi necessario fornire un'informazione chiara, omogenea e di elevata qualità, limitando il rischio che gli operatori sanitari ed i cittadini siano disorientati da messaggi contraddittori.

Pertanto, il Ministero della Salute realizzerà, nel primo trimestre del 2008, una campagna di comunicazione, per i destinatari del programma di vaccinazione e la popolazione in generale, sulla vaccinazione anti-HPV.

Gli obiettivi

Gli obiettivi principali di una strategia di comunicazione che accompagni l'avvio dell'offerta attiva della vaccinazione anti-HPV possono essere i seguenti:

- coinvolgere tutti gli attori dell'offerta vaccinale in una strategia condivisa;
- offrire ai cittadini, ai media e al mondo sanitario un'immagine compatta della sanità pubblica e delle scelte riguardo la vaccinazione anti-HPV
- valorizzare il percorso comune svolto da Stato e Regioni;
- offrire ai cittadini informazioni certe e comprensibili sulle caratteristiche e i vantaggi del vaccino e, più in generale, sull'importanza della prevenzione e di una sessualità sicura, a tutela della propria salute.

Le azioni

Una comunicazione proattiva ed efficace andrebbe articolata almeno su tre livelli di uguale peso e importanza:

1. chiarezza e valorizzazione della scelta politica delle istituzioni nazionali (Ministero, Consiglio superiore di Sanità, Aifa), nonché quella dei decisori politici sul territorio (Assessori, Presidenti Regioni, Direttori Generali, ecc)
2. coinvolgimento degli operatori di front-line responsabili dell'offerta vaccinale e più in generale delle figure di riferimento in questo campo (medici di famiglia, pediatri ecc.) attraverso la condivisione della strategia di vaccinazione prescelta;
3. l'informazione puntuale e precisa verso i cittadini (target primari e secondari) e il loro coinvolgimento in un percorso di empowerment per quanto attiene la prevenzione oncologica e della salute riproduttiva e sessuale.

Gli strumenti

I possibili strumenti per la realizzazione di una strategia di comunicazione sulla vaccinazione anti HPV, andranno definiti in dettaglio in uno specifico piano di comunicazione del Ministero della Salute, che sarà condiviso e reso disponibile per le Regioni e PP.AA..

Finanziamento

Alla Direzione Generale della Prevenzione sanitaria è stato assegnato un fondo per un totale di 40 milioni di euro dai seguenti capitoli finanziari del Ministero della Salute:

- Cap. 4100/P.G. n. 22 - denominazione "Spese per attività di programmazione e sorveglianza a tutela della salute umana" € 32.500.000,00;

- Cap. 4384 (di nuova istituzione) - denominazione "Somme da assegnare alle Regioni e Province autonome Trento e di Bolzano per attività di informazione, educazione sanitaria e monitoraggio a tutela della salute umana" € 7.500.000,00;

con la finalità di devolverli alle regioni e PP.AA. in massima parte per sostenere il programma di prevenzione, che include la vaccinazione anti-HPV.

L'allocazione di tali fondi dovrà compiersi, improrogabilmente, entro il 31 dicembre 2007, pena la messa in economia degli stessi.

Nel rispetto della piena autonomia decisionale delle Regioni e PP.AA., si rammenta l'unicità del programma di immunizzazione e, su suggerimento del Coordinamento Interregionale della Prevenzione, si propone una campagna nazionale di comunicazione, delineata congiuntamente con il sopraccitato Coordinamento e gestita dal Ministero della Salute, per armonizzare l'offerta della vaccinazione anti-HPV nelle singole Regioni e PP.AA.

La campagna di comunicazione prevede l'assenza di copyright e la messa a disposizione del materiale prodotto a livello regionale ed aziendale, con possibilità di personalizzazione del materiale cartaceo con i propri loghi istituzionali. Si prevede, inoltre, una valutazione unica dell'impatto della campagna.

Per questa attività, viene definito un residuo del capitolo Cap. 4100/P.G. n. 22, per l'importo di 2 milioni di euro.

Si riporta, di seguito, la ripartizione del fondo del Ministero della Salute, da allocare entro il 31/12/2007, per quota pro capite, alle Regioni e PP.AA. (tabella 4),

Tabella 4. Ripartizione del fondo relativo ai Cap. 4100/P.G. n. 22 e Cap. 4384 del Ministero della Salute da assegnare alle Regioni e Province autonome Trento e di Bolzano

REGIONE / PROVINCIA AUTONOMA	Coorte femminile nata nel 1997	%	FONDO (quota pro capite)
	Compimento 11 anni durante il 2008		
Valle d'Aosta	540	0,20	77.880,97
Piemonte	17011	6,46	2.453.394,77
Liguria	5671	2,15	817.894,41
Lombardia	40437	15,35	5.831.986,61
Bolzano	2731	1,04	393.875,79
Trento	2483	0,94	358.108,24
Veneto	20788	7,89	2.998.128,88
Friuli Venezia Giulia	4603	1,75	663.863,15
Emilia Romagna	16118	6,12	2.324.602,72
Marche	6224	2,36	897.650,29
Toscana	13732	5,21	1.980.484,21
Umbria	3365	1,28	485.313,82
Lazio	23130	8,78	3.335.901,53
Campania	33038	12,54	4.764.873,10
Abruzzo	5715	2,17	824.240,26
Molise	1429	0,54	206.096,12
Puglia	20855	7,92	3.007.791,89
Basilicata	2788	1,06	402.096,56
Calabria	9939	3,77	1.433.442,51
Sicilia	26230	9,96	3.782.995,99
Sardegna	6652	2,52	959.378,17
TOTALE	263479	100,00	38.000.000,00
Campagna di comunicazione nazionale			2.000.000,00

Referenze bibliografiche

1. Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *Eur J Cancer* 2000 ;36 :2266-2271.
2. IARC Working Group. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 64. Lyon. International Agency for Research on Cancer; 1995.
3. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111:278-85.
4. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Franco EL, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other Human Papillomavirus-related diseases. *Ped Infect Dis J* 2006; 25:S65-81
5. AIRT working group. I tumori in Italia-Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia e prevenzione* 2006; (1) S: 64-65
6. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, Snijders JFP, Gillio-Tos A, Meijer CJLM, Merletti F, Franceschi S. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *European Journal of Cancer* 41, 297-305
7. De Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Manca N. Detection and genotyping of Human papillomavirus in cervical samples from Italian patients. *J Med Virol* 2005; 75: 588-592
8. Centurioni MG, Puppo A, Merlo DF, Pasciucco G, Cusimano ER, Sirito R, Gustavino CA. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population. *BMC Infectious diseases* 2005; 5:77.
9. Salfa MC, Bocci C, Lillo F, Brunini de Sousa SM, Barbero M, Stayton C, Suligo B. Epidemiologia dell'infezione cervico-vaginale da Human Papillomavirus (HPV) in donne afferenti ad un programma organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma. Abstract accettato alla IX Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica. Parma 13-15 ottobre 2005.
10. Verteramo R, Pierangeli A, Calzolari E et al. Direct Sequencing of HPV DNA detected in gynaecologic outpatients in Rome, Italy. *Microbes and Infection* 2006 (in corso di stampa)
11. Rassa M, Bertoloni G, Mengoli C, Peron A, Benedetti P, Palù G. HPV genotype prevalence in cervical specimens with abnormal cytology: a report from north-east Italy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2005; 37 (6-7): 476-81.
12. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S et al. Triage with Human Papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. *Cancer* 2005; 105:2-7
13. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, Zorzi M, et al. Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia. In: Osservatorio Nazionale Screening, Quarto rapporto. Novembre 2005
14. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of bivalent L1 virus-like particles against human papilloma virus type 16 and 18: follow-up from a randomised trial. *Lancet* 2006; 367:1247-55.
15. Kahn JA, Burk RD. Papillomavirus vaccines in perspective. *Lancet* 2007; 369: 2135-7.
16. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX. For the PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women. *Lancet* 2007; published online June 28. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60946-5.
17. Ault KA The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particles vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-68.
18. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez A, Solomon D, Bratti MC, et al. For the Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection: A Randomized Trial. *JAMA* 2007; 298: 743-53.
19. Rambout, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177: 469-79.



Do the media provide transparent health information? A cross-cultural comparison of public information about the HPV vaccine

Nicolai Bodemer^{a,*}, Stephanie M. Müller^{b,c}, Yasmina Okan^b, Rocio Garcia-Retamero^{a,b}, Angela Neumeyer-Gromen^a

^a Max Planck Institute for Human Development, Harding Center for Risk Literacy, Berlin, Germany

^b University of Granada, Granada, Spain

^c Center for Empirical Research in Economics and Behavioral Science (CEREB), University of Erfurt, Erfurt, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 May 2011

Received in revised form 20 February 2012

Accepted 1 March 2012

Available online 13 March 2012

Keywords:

Cervical cancer

HPV vaccine

Media analysis

Intercultural comparison

Facts box

ABSTRACT

The media is a powerful tool for informing the public about health treatments. In particular, the Internet has gained importance as a widely valued source for health information for parents and adolescents. Nonetheless, traditional sources, such as newspapers, continue to report on health innovations. But do websites and newspaper reports provide balanced information? We performed a systematic media analysis to evaluate and compare media coverage of the human papillomavirus (HPV) vaccine on websites and in newspapers in Germany and Spain. We assessed to what extent the media provide complete (pros and cons), transparent (absolute instead of relative numbers), and correct information about the epidemiology and etiology of cervical cancer as well as the effectiveness and costs of the HPV vaccine. As a basis for comparison, a facts box containing current scientific evidence about cervical cancer and the HPV vaccine was developed. The media analysis included 61 websites and 141 newspaper articles in Germany, and 41 websites and 293 newspaper articles in Spain. Results show that 57% of German websites and 43% of German newspaper reports communicated correct estimates of epidemiological data, whereas in Spain 39% of the websites and 20% of the newspaper did so. While two thirds of Spanish websites explicitly mentioned causes of cervical cancer as well as spontaneous recovery, German websites communicated etiological information less frequently. Findings reveal that correct estimates about the vaccine's effectiveness were mentioned in 10% of German websites and 6% of German newspaper reports; none of the Spanish newspaper reports and 2% of Spanish websites reported effectiveness correctly. Only German websites (13%) explicitly referred to scientific uncertainty regarding the vaccine's evaluation. We conclude that the media lack balanced reporting on the dimensions completeness, transparency, and correctness. We propose standards for more balanced reporting on websites and in newspapers.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The media play an important role in informing and educating the public about health interventions [1,2]. In particular, the Internet seems to replace traditional sources such as newspapers and pamphlets [3]. For instance, up to 47% of European Internet users look for health-related information online [4]. About two thirds of U.S. Internet users seek online information about diseases and symptoms, and about half look for information on prescription drugs [5]. Parents preferred the Internet as the second most important source after health care providers for health-related information for their children [6,7]. Adolescents also obtain

health information on the Internet [8]: they show high familiarity, competency and comfort with this medium, and the Internet assures anonymity when queries are about sexuality and related risks.

Despite the increasing impact of the Internet, newspapers remain an important channel for disseminating information about public health issues [9,10]: newspapers reach a large segment of the population, across ages and without regard to Internet accessibility. They offer a trustworthy and usually concise alternative to the Internet, without requiring active information search. Especially people lacking basic media literacy skills have difficulty identifying reliable and trustworthy information and feel easily overwhelmed by the Internet [11]. Both media types represent an important public resource for health news, treatments, and innovations, but they differ on accessibility, target population, and information presentation.

* Corresponding author at: Max Planck Institute for Human Development, Lentzeallee 94, 14195, Harding Center for Risk Literacy, Berlin, Germany. Tel.: +49 30 82406 362; fax: +49 30 82406 394.

E-mail address: bodemer@mpib-berlin.mpg.de (N. Bodemer).

1. Media analysis of the HPV vaccine

We conducted a content analysis of the media coverage of the human papillomavirus (HPV) vaccine. We aimed to evaluate websites and newspaper reports about the vaccine in two countries—Germany and Spain. Several reasons make the HPV vaccine a suitable subject for a media analysis: first, it has received extensive media coverage in several countries due to its innovative application for cancer prevention and its public health relevancy (targeting girls 12–17 years old), and critical voices have questioned the vaccine's introduction [12,13]. Second, information about the vaccine addresses parents and adolescents; both groups seek health information on the Internet and in newspaper reports.

Previous media analyses of the HPV vaccine have already pointed out a lack of basic information about risk factors, transmission, and symptoms [14–16]. Tozzi et al. [17] found higher accessibility, credibility, and content ratings on English websites compared with Italian websites. Additionally, public health and university websites scored higher on credibility, content, and design compared with private or company websites.

We extended previous research by comparing reports from two different media types, newspapers and Internet websites, in two countries whose media coverage about the HPV vaccine has not yet been assessed: Germany and Spain. We assessed websites and newspapers because (1) their target groups differ in age, income, and education [18], (2) the Internet represents a rather new way to inform about health, and (3) Internet sources often provide information tailored for specific groups, whereas newspaper reports address a broader audience [19].

Previous analyses assessed the quality and readability of websites [17] and the completeness of information in different media types [14–16]. Our analysis focused on the evaluation of the content: we assessed what information was provided, whether the information was based on evidence, and what format was used to communicate this information. Our main objective was to assess how basic information about epidemiology, etiology, and benefits and harms of the HPV vaccine is communicated. In particular, we assessed the prevalence of biased reporting about the HPV vaccine.

2. The risks of biased reporting

Biased reporting is a real risk in the media's coverage of health issues [20,21]. Bias can result from providing incomplete information (e.g., omitting drawbacks) or using nontransparent information formats (e.g., reporting relative instead of absolute risk reductions). Several media analyses have documented shortcomings of media health coverage [22–25]. Often, important numerical information is lacking or fragmented [26]. As a result, patients can be misinformed and misled. An illustrative example is the Pill scare in the United Kingdom: when the U.K. Committee on Safety for Medicine stated that the risk of life-threatening blood clots in legs or lungs had increased by 100% in the third generation of the oral contraceptive pill, many women stopped taking it. Results were unwanted pregnancies and abortions. In fact, the above-mentioned 100% can be translated as follows: 1 in 7000 women who took the second generation of the contraceptive pill suffered from blood clots; 2 in 7000 who took the third generation pill did [20]. Communicating risk reductions and increases in relative rather than absolute formats leads to an overestimation of treatment effects [27].

Further evidence underlines the media's power to influence health attitudes, intentions, and behaviors. A survey by the National Health Council found that media reports led to health behavior change in 58% of the respondents [28]. Even health professionals may be influenced by media reports when it comes to the

prescription of treatments and drugs [29]. The Internet also affects the physician–patient relationship, as patients tend to form their beliefs and expectations before meeting the physician [30]. Information from the media becomes a double-edged sword: informed patients can increase the quality of the physician–patient interaction and improve health outcomes. However, misinformed patients might have increased or false expectations. They may also be influenced by a fundamental lack of the background knowledge necessary for understanding health-relevant information [31–34]. Interpreting health risks requires a minimum knowledge of statistical concepts and numeracy skills [26]. The lack of background knowledge or an inability to deal with numbers can be addressed by framing the risks in the health environment in a certain way. For instance, the presentation of absolute risk reduction instead of relative risk reduction [27], the use of natural frequencies instead of conditional probabilities [35], and the use of visual aids to communicate numerical information improve risk understanding substantially [33].

3. Intercultural comparison

Germany and Spain differ in their health systems, Internet usage, and HPV vaccine uptake. Spaniards are less proactive in seeking health information and have lower expectations of getting involved in health decisions [36,37]. Computer and Internet use in Germany is more than twice the rate in Spain [38], and a higher proportion of users search for health information in Germany (41%; Spain: 25%) [4]. The two countries differ on mortality rates of cervical cancer, with lower rates in Spain [39]. Finally, immunization rates differ: whereas Germany reported a vaccination rate of 32% for girls aged 12–17 years in October 2009 [40], Spain reported a rate of 77% for girls aged 11–14 years in the same period, achieved via school-based vaccination programs [41]. In contrast, the German programs were opportunistic. Such cultural traditions can substantially affect the communication of information about HPV and the vaccine, as well as people's health-related behaviors.

In sum, the media have the power to change people's health attitudes and behaviors by influencing risk perception and the physician–patient relationship [42]. It is therefore crucial to assess how the media communicate health (risk) information to ensure transparent and balanced reporting. Biased reporting is evaluated on standards defining risk communication research [26,43–45], described below.

4. Method

We conducted a two-step systematic literature search: the Internet search involved scanning websites from governmental institutions, health authorities, medical societies and associations, insurance providers, and pharmaceutical companies in Germany and Spain (see Appendix A). We used as search criteria “HPV” and “vaccination,” or “human papillomavirus vaccination.” We next performed a LexisNexis search identifying newspaper articles about HPV and cervical cancer in each country (see Appendix B). To document media reporting during the vaccine's implementation, search periods covered March 2007–June 2009 for newspaper reports and January 2009–May 2009 for websites. The Web search was restricted to the websites accessible during the search process.

Predefined inclusion criteria focused on reports that (a) intended to inform about the HPV vaccine, (b) had a minimum length of 200 words (to exclude brief notes or unspecific material about prevention programs), and (c) addressed primarily laypeople. To code the media reports, we reviewed medical literature on cervical cancer and the HPV vaccine [46]. We focused on information important to decision makers when evaluating the HPV

vaccine program for eventual participation. Our conceptual framework was based on the concept of “minimal statistical literacy” [26] and the criteria for evidence-based patient information [43,44]. Gigerenzer et al. [26] coined the term minimal statistical literacy to describe prerequisites for understanding (health) risks. The concept involves the acceptance of uncertainty in health, the adequate evaluation of risks (e.g., Does a risk refer to a lifetime risk? Does a risk refer to subpopulations? Does a risk refer to mortality or morbidity?), balanced information about benefits and harms of a treatment, and the diagnostic value of a test (e.g., concepts like base rate, sensitivity, specificity, false alarm rates). Steckelberg et al. [43] defined criteria for evidence-based patient information addressing transparency and comprehensibility. Criteria cover the content and the presentation format of information and suggest putting numerical information into context with other diseases or effects of alternative treatments. Bodemer and Gaissmaier [45] discussed

the advantages of numerical probabilities over verbal probability estimates, absolute over relative risk reductions, and natural frequencies over conditional probabilities, the benefits of visual aids, and transparent communication of uncertainties. Finally, Schwartz et al. proposed facts boxes as a tool for summarizing medical evidence [47]. Facts boxes include baseline risks, benefits, and harms of treatments by comparing a treatment group with a control group as well as information about etiology and the target population. Based on all above standards, the following dimensions for assessing reporting on websites and in newspapers were defined:

- (1) *Completeness* (benefits and harms and side effects)
- (2) *Transparency* (presentation of benefits and harms in absolute numbers instead of or at least in addition to relative numbers)
- (3) *Correctness* (evidence-based information)

Human papillomavirus (HPV) vaccination with Gardasil					
What is the aim of the vaccine? ^{1,2}		To prevent infection with HPV type 16 and 18 to decrease the risk of cervical cancer; additional protection against genital warts			
How is HPV transmitted? ^{1,2}		By sexual contact			
What are the consequences of infection? ³⁻⁶		Infections with potentially 18 different types of HPV over decades can lead to changes in the tissue, which (1) may cause preliminary stages of cancer in the cervix, which (2) may develop into cervical cancer. Seventy of 100 cases of cervical cancer are due to HPV 16/18.			
How prevalent is cervical cancer?		In 100,000 women per year		In all women per year	
		Germany ⁷	Spain ⁸	Germany ⁷	Spain ⁸
Deaths	Cervical cancer	3	2.5	1,500	718
	All types of cancer	230	236	101,000	6,565
Incidence	Cervical cancer	15	7.6	6,200	1,965
	All types of cancer	500	450	200,000	121,176
Is there a chance that the infection will disappear without treatment? ^{3,5,6}		Yes. For orientation, there is spontaneous recovery in over 90 of 100 cases for infections and in 50 of 100 cases for preliminary stages of cancer.			
For whom is the vaccine recommended and covered by public insurance? ^{1,2}		Girls 12–17 years (Germany) and 11–14 years (Spain), preferably before any first sexual contact. Some Spanish communities also recommend vaccination for girls 9–15 years.			
How long does the vaccine last? ^{1,2}		Minimum 5 years.			
Are there other types of HPV that could increase and/or decrease after the vaccination? ¹		Theoretically, yes. This is called replacement and cross protection.			
Are there other preventive methods? ^{1,9}		Yes. Early detection with the Papanicolaou (Pap) test “for woman aged 20 years and older” (Germany) or “between 15 and 25 until 49–65 years” (Spain, differing by community), which should also be applied for vaccinated women. Use of condoms.			
How effective was Gardasil in scientific studies? ^{10-12*}		Of 1,000 women			

Fig. 1. Facts box summarizing information about cervical cancer and the human papillomavirus (HPV) vaccine (Gardasil). The facts box is based on scientific evidence (as of May 2009) and served as baseline comparison for the evaluation of media reports of German and Spanish websites and newspapers. A coding scheme was developed that included all the information displayed in the facts box.

The evaluation criteria resulted in our coding scheme having three main content categories: (1) epidemiological, etiological, and pathological information about HPV, dysplasia, and cervical cancer, (2) information about the HPV vaccine and its benefits and harms, and (3) cost estimates of the vaccine. We applied the dimensions—*completeness*, *transparency*, and *correctness*—on each of the three categories. The facts box (Fig. 1) displays the results of our literature search and provides background for the content categories. To ensure comparability, the same coding scheme was adopted for both media types. As LexisNexis does not map visualization, this category was limited to websites. Websites from health institutions and health authorities were only included if they were (1) characterized by high reliability and reputability and (2) easily

accessible with common search engines such as Google, Yahoo, or Bing. We also included websites from the pharmaceutical companies producing the vaccine. The scientific evidence is based on the findings for Gardasil in May 2009. Gardasil was the first vaccine approved and had the highest market share. Statistics about the vaccine's effectiveness were taken from the studies conducted to gain the vaccine's approval (see separate reference list for the facts box) [46].

Two authors (ANG, NB) developed the coding scheme. It contained five sections: (1) identification of authors, communicators, and the target population; (2) epidemiological background with etiological and frequency information about cervical cancer; (3) evaluation of the balance of the report of effectiveness

1) Incidence of risky, preliminary stages of cervical cancer (due to all HPV viruses)	<i>Vaccinated</i>	<i>Not vaccinated</i>
At the beginning of the study, all participants had not been infected with the types of HPV that are covered by the vaccine/all were virgins ¹⁰	20	28
All participants (at the beginning of the study infection with HPV possible) ¹⁰⁻¹²	42	49
2) Incidence of cervical cancer ¹²	Not clear, no scientific evidence	
Are there side effects of Gardasil? (based on the European release)¹²⁻¹⁴		
Very frequent – frequent	Occasional – rare	Very rare
>1,000 – ≥10,000 of 100,000	10 – 1,000 of 100,000	< 10 of 100,000
- fever; injection site: redness, pain, swelling, effusion, itching	- unspecific arthritis, joint trouble - severe allergic reaction, urticaria	- bronchoconstriction with severe shortness of breath
On the basis of spontaneous reports after the release of the vaccine (size and estimated number of unreported cases is unclear). These reports are in temporal relation to the vaccine; it is unclear whether the vaccine caused these incidences.		
- serious neurological illness (Guillain-Barré Syndrome), signs of paralysis, paralysis of the face, seizure		
- vomiting, muscle pain, lymphadenopathy, allergic reaction		
- sporadic cases of death		
What are the vaccination costs?		
	Germany ¹⁵⁻¹⁷	Spain ^{18,19}
Cost for one complete vaccination	465 Euros	465 Euros
Total cost for one cohort of girls	about 200 million Euros	about 63 million Euros
Total cost of all annual public health programs (for all diseases)	about 1.9 billion Euros	About 946 million Euros
1. Robert Koch Institut. (2007). Mitteilung der Ständigen Impfkommission/ STIKO am RKI (Stand: März 2007) [Notification of the German Standing Vaccination Committee / STIKO am RKI (March 2007)]. <i>Epid Bull</i> , 12, 97–103.		
2. Robert Koch Institut. (2010). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission/ STIKO am RKI (Stand: Juli 2010) [Recommendation of the German Standing Vaccination Committee / STIKO am RKI (July 2007)]. <i>Epid Bull</i> , 30, 235–250.		
3. Wentzensen, N., & Klug, S. J. (2009). Früherkennung des Zervixkarzinoms: Suche nach einem Gesamtkonzept [Screening of the cervical carcinoma: Searching for a general concept]. <i>Dtsch Arztebl</i> , 105, 617–622.		
4. Muñoz, N., Bosch, X., de Sanjose, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., et al. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. <i>N Engl J Med</i> , 348, 518–527.		
5. Schiffman M (2007) Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. <i>Cancer</i> 111:145–153		
6. Ostor A G (1993) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. <i>Int J Gynecol Pathol</i> 12:186–192		
7. Statistisches Bundesamt (2009) Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Health reporting of the state] (2009). http://www.destatis.de		
8. Ferlay J, Parkin D M, Steliarova-Foucher E (2010) Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. <i>Eur J Cancer</i> 46:765–781		
9. Winer R L, Hughes J P, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat M B, Holmes K K, Koutsky L A (2006) Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. <i>N Engl J Med</i> 354:2645–2654		
10. FUTURE II Study Grp (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. <i>N Engl J Med</i> 356:1915–1927		

Fig. 1. Continued

11. FUTURE I investigators (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 356:1928–1943
12. European Medicine Agency/ EMA (2008) Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) GARDASIL (31/10/2008 Gardasil-H-C-703- II-13). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&url=menus/medicines/medicines.jsp und http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 2008. <http://www.vaers.hhs.gov/scripts/data.cfm>
14. European Medicine Agency/ EMA (2010) Gardasil: EPAR—Summary for the public (14/09/2010) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000703/WC500021146.pdf und http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf
15. a-t (Arznei-Telegramm) (2008) 1997 und 2007 im Vergleich - die Umsatzstärksten Arzneimittel. a-t 39:65–66
16. Rosenbrock R (2007) HPV-Impfung—Durchbruch in der Krebsprävention? <http://www.forum-gesundheitspolitik.de/artikel/artikel.pl?artikel=0644> oder <http://www.forum-gesundheitspolitik.de/dossier/PDF/Rosenbrock-HPV-Impfung.pdf>
17. OECD (2011) Dataset System of Health Accounts, Country Germany http://www.oecd.org/document/23/0,3746,en_33873108_33873402_33884311_1_1_1_1,00.html
18. OECD (2011) Dataset Dataset System of health Accounts, Country Spain http://www.oecd.org/document/17/0,3343,en_2649_33929_33884753_1_1_1_1,00.html
19. Lopez Alemany J M, Cortes Bordoy J, Gil de Miguel A (2007) Human papillomavirus tetravalent vaccine cost-effectiveness study. *Rev Esp Econ Salud* 6:400-408

*The numbers of the first effectiveness data can be found on page 1922, 2nd paragraph, in the Future II study; this result corresponds to the a priori defined “unrestricted susceptible population,” which is similar to the combined analyses of the Future I and Future II studies of the “modified intention-to-treat analyses” (MITT-2) in the 2008 EMA report on page 22 in Table 15.¹² The numbers of the second effectiveness data can be found on page 22, last paragraph, and in Table 15 as the a priori defined “MITT-3”-analysis; it is also a combined analysis of the Future I and Future II studies.¹²

Fig. 1. Continued.

(i.e., discussion of pros and cons, concrete side effects and costs) and the information format (i.e., absolute or relative risk reduction measures); (4) the article's tone; and (5) visualization of the content. Additionally, general information about the media piece (e.g., information source, media type, date, and length) was coded. Three coders pretested the German coding scheme on a subsample of media reports. The revised coding scheme was then translated into Spanish by a bilingual speaker, pretested on a Spanish subsample and adapted to both countries. A second Spanish coder was trained by a bilingual German coder to assure equivalence of the coding processes. Three independent coders coded the German media reports, and two independent coders did the Spanish media pieces. In each group, 20% of the websites were rated to assure inter-rater reliability by Cohen's kappa, which revealed solid values between 0.6 and 0.7 [48].

5. Results

We summarize results for websites and newspapers separately and compare Germany and Spain within each media type. The three dimensions were translated into five subsections (see Table 1): communicators and targets, the epidemiological background, effectiveness of the intervention, the article's tone, and visualization (only for websites). The dimension *completeness* refers to balanced information about cervical cancer including pros and cons of getting vaccinated; the dimension *transparency* refers to the format used to explain effectiveness by relative or absolute numbers, comparative figures and visualization; the dimension *correctness* refers to all the information evaluated by the first two dimensions. Data about effectiveness are of central interest.

A total of 1586 and 2496 newspaper reports were identified in Germany and Spain, respectively. Of those, 141 and 293 articles met our inclusion criteria. For websites, 61 and 41 reports were identified.

5.1. Websites

5.1.1. Targets and communicators

In Germany, a majority of communicators to inform on the HPV vaccine was represented by scientists and doctors, whereas it was nearly exclusively communicated by “others” (i.e., governmental sources) in Spain. Differences between countries were also found for the target population, even though websites in both countries addressed mainly laypeople. German websites differentiated more between targets and showed high percentages targeted for parents (90%), relatives/peers (79%), girls or young women (84%), and doctors (66%). In contrast, only 39% of the Spanish websites directly addressed parents, and only 5% addressed girls or young women.

5.1.2. Epidemiological background

About two thirds of the websites provided numerical estimates of morbidity and mortality rates on cervical cancer (Germany: 66%; Spain: 68%); 57% of the German and 39% of the Spanish estimates were correct. Spanish websites reported causes of cancer (66%) and the possibility of spontaneous recovery (68%) more often than German websites (52% and 38%, respectively).

5.1.3. Effectiveness

Both countries' websites rarely mentioned dysplasia risk reduction. In Germany, 20% reported effectiveness in terms of relative risk reduction (10% gave correct estimates), and 5% as absolute risk reduction. In Spain, risk reduction was reported only in 5% of website reports (2% gave correct estimates). Reporting was similarly low for absolute risk reduction, prevention potential, and statements that the efficacy against cancer would be unclear. Cost estimates were rarely mentioned (Germany: 28%; Spain: 22%), only a few German websites compared the vaccination costs to cost estimates of other vaccines (8%). About two thirds of German websites explicitly recommended the vaccine (compared to 17% of Spanish websites). In neither country did all the websites provide a reference to the Papanicolaou test for cancer screening (Germany: 61%; Spain: 73%).

Table 1
Comparison of Internet and newspaper reporting on the HPV vaccine in Germany and Spain.

	Website reports		Newspaper reports	
	Germany (N = 61) % (n)	Spain (N = 41) % (n)	Germany (N = 141) % (n)	Spain (N = 293) % (n)
Communicators^a				
Scientists	84% (51)	10% (4)	78% (110)	21% (62)
Doctors	70% (43)	39% (16)	55% (77)	32% (95)
Patient representatives	15% (9)	2% (1)	8% (11)	0%
Girls or young women ^b	46% (28)	5% (2)	6% (9)	0%
Other	51% (31)	80% (33) ^c	51% (72)	44% (130)
Target group^a				
Laypeople in general	90% (55)	88% (36)	99% (139)	97% (284)
Doctors	66% (40)	41% (17)	12% (17)	1% (4)
Scientists	54% (33)	15% (6)	12% (17)	1% (4)
Parents	90% (55)	39% (16)	71% (100)	19% (56)
Relatives/peers	79% (48)	22% (9)	56% (79)	1% (3)
Target population/girls or young women	84% (51)	5% (2)	69% (97)	0.3% (1)
Information centre	54% (33)	0%	12% (17)	0%
Other	56% (34)	0%	46% (65)	0%
Epidemiology of Cervical Cancer				
Frequencies	66% (40)	68% (28)	54% (76)	45% (133)
Correct estimates	57% (35)	39% (16)	43% (61)	20% (60) ^d
Comparison to other diseases	30% (18)	0%	12% (17)	13% (39)
Causes of cancer	52% (32)	66% (27)	38% (54)	31% (90)
Spontaneous recovery	38% (23)	68% (28)	13% (18)	12% (36)
Effectiveness				
RRR dysplasia	20% (12)	5% (2)	11% (15)	0%
Correct estimates	10% (6)	2% (1)	6% (8)	0%
ARR dysplasia	5% (3)	0%	1% (2)	0.3% (1)
Correct estimates	0%	0%	0%	0%
Prevention potential	2% (1)	2% (1)	0%	1% (4)
Correct estimates	2% (1)	2% (1)	0%	0%
Efficacy against cancer unclear	13% (8)	0%	0%	0%
Cost estimates	28% (17)	22% (9)	44% (62)	66% (193)
Comparison to other cost estimates	8% (5)	0%	6% (8)	0%
Explicit recommendation to get vaccinated	66% (40)	17% (7)	29% (41)	10% (30)
Reference to Pap screening	61% (37)	73% (30)	36% (51)	33% (97)
Pros and cons	52% (32)	37% (15)	50% (70)	17% (49)
Concrete side effects	48% (29)	32% (13)	14% (20)	11% (33)
Numerical estimates	30% (18)	32% (13)	7% (10)	5% (16)
Article's tone^a				
Advertising	64% (39)	41% (17)	28% (39)	17% (50)
Explaining	51% (31)	80% (33)	72% (101)	72% (210)
Warning	3% (2)	0%	5% (7)	14% (21)
Other	3% (2)	5% (2)	4% (5)	39% (113)
Visualization^e				
Epidemiology/Frequency	10% (6)	5% (2)		
Effectiveness	8% (5)	0%		
Biology/Virus/Anatomy	11% (7)	17% (7)		
Pictures (i.e., photos)	21% (13)	29% (12)		

Abbreviations: RRR, relative risk reduction; ARR, absolute risk reduction; Pap, Papanicolaou test.

^a Multiple rankings for these categories were possible.

^b The category "girls and or young women" refers to testimonials of this group only and not to self-reports or blog contents.

^c The high percentage in the category "others" reflects the amount of governmental communicators in websites that provided information about the vaccine.

^d This difference is in part due to the fact that Spanish newspapers often reported numbers without reference to the base rate and age standardization of the specific Spanish communities or the country of Spain, respectively.

^e As LexisNexis does not allow to map visualization only websites were evaluated in this category.

In general, German websites were more balanced (52% discussed both pros and cons; Spain: 37%), and half of them reported concrete side effects (30% as numerical estimates). One third of the Spanish websites included information about concrete side effects (all in numerical estimates), but predominantly as isolated positive proof of the vaccine's harmlessness as compared to other common vaccines (e.g., hepatitis).

5.1.4. Tone

We found two major differences between countries: firstly, 41% of the Spanish websites compared with 64% of the German websites advertised the vaccine. Secondly, a majority of the Spanish websites (80%) primarily aimed at explaining the vaccine compared with only half of the German websites.

5.1.5. Visualization

Visualization was not very frequent on websites promoting the HPV vaccine. A few German websites (8%) provided visual material for the efficacy of the vaccine, but none of the Spanish websites did.

5.2. Newspapers

5.2.1. Targets and communicators

Looking at the newspapers, we found they were similar to the websites in terms of who was providing information. A majority of scientists and doctors represented communicators who informed about the vaccine in Germany (78% and 55%) in contrast with Spain (21% and 32%). In both countries, "others" also represented communicators in about half of all reports.

Newspapers in both countries addressed mainly laypeople. German newspapers showed a greater variety in targets, resulting in high percentages for parents, relatives/peers, and girls or young women. Only 19% of Spanish newspapers addressed parents.

5.2.2. Epidemiological background

In both countries, about half of the newspaper reports (Germany: 54%; Spain: 45%) provided morbidity and mortality rates, and only half of these reports were correct in Spain (Germany: 43%; Spain: 20%). Both countries showed low percentages on the comparison to other diseases and spontaneous recovery (between 12% and 13%). Articles in Germany and Spain covered causes of cancer in 38% and 31% of the cases, respectively.

5.2.3. Effectiveness

Similar to websites, newspapers rarely communicated numbers for risk reduction in either country. Only German newspapers provided relative risk reduction (11%), with 6% providing correct numbers. Absolute risk reduction was only mentioned in 0.3% of the Spanish and 1% of the German articles; none of them were correct. Newspaper reports also lacked information about the prevention potential and statements that the effectiveness against cancer is unclear.

Cost estimates were mentioned in 44% of the German and 66% of the Spanish newspapers with 6% of German and none of the Spanish newspapers comparing costs with cost estimates of other vaccines. One third of German newspapers but only 10% of Spanish newspapers explicitly recommended the vaccine. In both countries, about one third of the newspapers reported a reference to the Papanicolaou test for cancer screening.

Reporting was more balanced in Germany than in Spain (i.e., in Germany, half of the newspapers reported pros and cons, in Spain only 17% did so). No cross-cultural differences emerged on the communication of concrete side effects (Germany: 14%; Spain: 11%). Still, newspapers in both countries provided less information than websites on most key aspects, such as baseline risk, cancer causes, spontaneous recovery, effectiveness, and side effects.

5.2.4. Tone

Of the German newspaper reports, 28% advertised the vaccination, whereas 17% did so in Spain. In general, reports in both countries aimed at explaining the vaccine or vaccination programs (72% for both countries).

6. Discussion

We sought to evaluate media coverage of the HPV vaccine. We compared two media sources—Internet websites and newspapers—in two countries with different health systems—Germany and Spain. The three evaluation dimensions—completeness, transparency, and correctness—revealed shortcomings in both countries and both media types. In Germany, about half of the websites communicated correct epidemiological information and causes of cancer, but only one third mentioned spontaneous recovery. In Spain, websites mentioned spontaneous recovery more often, but epidemiological information was less frequently correct. In general, newspapers documented epidemiological, etiological, and pathological information less often than websites. According to our evaluation criteria, both media types in both countries failed to provide correct and transparent information about effectiveness—with Germany showing slightly higher proportions of correctness and transparency.

Despite the limited evidence regarding the vaccine's evaluation (e.g., duration of protection¹), only German websites (13%) explicitly referred to the scientific uncertainty of the vaccine, stating that efficacy against cancer is still unclear. Half of the websites and newspaper reports discussed pros and cons in Germany; this was less common in Spanish reports (37% and 17%, respectively). Websites reported side effects more often than newspapers. In both countries, only one third of newspaper reports referred to the Papanicolaou test, but the majority of websites did so. On the other hand, newspaper reports in both countries provided cost estimates more frequently than websites. Target groups of most reports were laypeople. While the majority of reports had an expository tone, more than half of the German websites had an advertising tone and two thirds explicitly recommended the vaccine. Websites in both countries used visualization rarely, and if so, illustrations seldom seem intended to facilitate understanding of risk information (e.g., icon arrays).

Although differences between media types were not analyzed, potential disparities may be due to the target population: Websites may inform girls and parents and therefore include epidemiological and etiological information, side effects, and references to Papanicolaou screening. Newspapers may target the broader public, providing less background information but discussing cost estimates more frequently. The greater number of governmental and ministerial communicators on Spanish websites may be due to differences between the health care systems: the national health care system in Spain is centrally organized, with systematic school-based vaccination programs. In Germany, the system is organized in a more decentralized, self-administered way and vaccination is offered opportunistically. This communication style may lead to a more directive, less informative, and, finally, less participative health care system. Fewer demands for and less active interest in transparent, balanced media reporting by Spanish citizens could be a result. Future research should address these hypotheses in more detail and further investigate the effects of different health systems on public health decisions.

These descriptive results may be limited by a rather hypothesis-generating than hypothesis-testing approach for identifying differences in media coverage between media sources and countries. The LexisNexis search and the identification criteria for websites, however, reflect a representative sample of current media coverage. Differences between media types may have occurred because of the different timeframes of our literature search (newspapers: March 2007–June 2009; websites: January 2009–May 2009), but no differences occurred in newspaper coverage before and after general vaccine criticism arose in 2008 [12], 2009 [49], or 2010 [50]. We intentionally restricted our Internet search to health authorities, since public health websites and university websites scored highest on credibility, accessibility, content, and design [17].

As noted earlier, the media can influence health attitudes and behavior. While health communications often are intended to persuade or nudge people [51], an alternative communication strategy takes an informative, nondirective approach that centers on transparency and (gained) knowledge. The goal is to equip patients with sufficient knowledge to make individual, informed decisions—the basis for informed consent and shared decision making. The media can be one source for independent and transparent health information. In line with other researchers, we suggest that facts boxes can provide all the relevant information [47]. One might argue that the facts box presented here is too complex and detailed—but it allows each individual to select the information needed to make a

¹ Follow-up study data that would allow evaluation of the vaccine's effectiveness in reducing cervical cancer incidence and mortality are not yet available, as cancer development needs decades of observation.

Standards for media coverage of health issues

- Explain goal of medical treatment or prevention (i.e., primary vs. secondary prevention programs)
- Define target population
- Explain etiology (e.g., causes of cancer, possibility of spontaneous recovery) so that underlying hypotheses for the development of new treatment or prevention options can be understood
- Provide epidemiological data (i.e., number of incidences and number of deaths) to convey an idea of baseline risk
- Communicate treatment effects in absolute numbers (i.e., absolute risk reduction). Additionally, communicate side effects in absolute numbers (i.e., risk increase, false positives) to convey information for shared decision making
- Include visualizations to illustrate treatment effects to address a wide range of people (including those with limited numeracy skills)
- Communicate cost estimates to convey an idea of individual and public health investments in view of limited individual and public resources
- Mention alternatives to treatment
- Use comparative figures (e.g., effects of other well-established prevention programs, overall cancer mortality, costs of other well-known interventions, etc.)
- Disclose uncertainties and what is not (yet) known (e.g., duration of immunizations, effects on cancer since only surrogate measures are available, etc.)
- Disclose conflicts of interests

Fig. 2. Proposed standards for transparent online and offline information about health interventions.

personal decision. Furthermore, health professionals and journalists can benefit from facts boxes to communicate key aspects of treatment effectiveness and shortcomings.

To improve future media coverage, reporting standards—such as CONSORT [52] or STROBE [53]—should be developed, with equal access for journalists, public health policy makers, health care professionals, and citizens. Standards will help consumers identify reliable and balanced information sources and will support the use of transparent formats to translate scientific knowledge. Based on current research about risk communication and concepts of minimal statistical literacy and criteria for evidence-based patient information [26,33,43,45–47], we propose standards for media coverage (Fig. 2). Similar to the International Patient Decision Aid Standards [54,55], our standards may help further people's involvement in and knowledge about health decisions [56].

Acknowledgments

Conflict of interest statement: None of the authors had any financial interests or conflicts of interests. **Funding:** This research was

supported by the joint program “Acciones Integradas Hispano-Alemanas” from the DAAD and the Ministerio de Ciencia y Tecnología and by the projects “How to Improve Understanding of Risks about Health (PSI2008-02019)” funded by the Ministerio de Ciencia e Innovación (Spain), “Helping Doctors and Their Patients Make Decisions about Health (PSI2011-22954)” funded by the Ministerio de Economía y Competitividad (Spain), and the joint program “Strategies to Improve Comprehensions of Risks about Health” (Proyecto de Movilidad; Acciones Integradas), funded by the DAAD (Germany) and the Ministerio de Ciencia y Tecnología (Spain). The ethics committee of the Max Planck Institute for Human Development approved the research. We thank Anita Todd for editing the paper.

Appendix A.

German institutions include the following: *Bundesministeriums für Gesundheit (BMG); Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung; Robert-Koch-Institut; Paul-Ehrlich-Institut; Gemeinsamer Bundesausschuss; Krankenkassen und deren Bundesverbände; Bundesärztekammer und alle Landesärztekammern; Landesgesundheitsministerien und Landesgesundheitsämter; Bundesbeauftragte der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten; Deutsches Krebsforschungsinstitut; Gynäkologische und Pädiatrische Fachgesellschaften; Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie; Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin; Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention; Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie; Krebsfachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften; Pro Familia; Selbsthilfe Kontakt und Information Stelle (SEKIS); Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS); “www.patienteninformation.de” von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung; “www.akdae.de” der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Techniker Krankenkasse und BMG; “www.gesundheitsinformation.de” Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; Sanofi Pasteur; Merck & Co.; “www.zervita.de” (Zervita).*

Spanish institutions include the following: *Accudes; Adeslas; Ampligen; Asisa; Asociación Española Contra el Cáncer; Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; Comunidad Castilla de la Mancha; Comunidad Foral de Navarra; Consejería de Sanidad Comunidad de Madrid; Consellería de Sanitat Valencia; DVK Seguros; Fistera- Lorena (GP); Generalitat de Catalunya; GlaxoSmithKline; Gobierno de Aragón; Gobierno de Canarias; Gobierno de Asturias; Gobierno de Murcia; Govern de Illes Balears; Gobierno de la Rioja; Gobierno Salud de la Rioja; Gobierno Vasco; Junta Castilla y León; Junta de Andalucía; Junta de Galicia; Labec Pharma; Mapfre Seguros; Ministerio de Sanidad y Política Social; Sanidad Asturiana; Sanidad Murciana; Sanidad Vasca; Sanitas; Sanofi Pasteur MSD; Sociedad Aragonesa de Medicina Familiar y Comunitaria; Sociedad Española de Contracepción; Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; Sociedad Española de Medicina General; Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista; Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria; Sociedad Navarra de Medicina de Familia y Atención Primaria; Sociedad de Pediatría de Atención Primaria de Extremadura; Societat Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria.*

Appendix B.

	Search string for LexisNexis search on HPV vaccination
German	(hvp! OR papillom! OR kondylom! OR condylom! OR dna-vir! OR hp-vir! OR genitalwarz! OR warzenvir! OR gebärmutterhalsk! OR gebärmutterhalst!) AND (impf! OR vakzin! OR immunisierung OR protektiv OR protektion OR prävention OR vorbeugung OR gardasil OR sanofi pasteur OR cervarix OR zervarix OR glaxo smithkline OR silgard OR merck)
Spanish	(hvp! OR papiloma humano! OR condiloma! OR ph-vir! OR verrugas en el pene! OR condiloma acuminata! OR verrugas venéreas! OR cáncer cervical! OR cuello de útero! OR cáncer de cuello uterino! OR neoplasia cervical intraepitelial! OR) AND (vacuna! OR papanicolaou! OR frotis de pap! OR inmunización OR protección OR prevención OR gardasil OR sanofi pasteur OR cervarix OR glaxo smithkline OR silgard OR merck)

References

- Chapman S, Lupton D. The fight for public health: principles and practice of media accuracy. London: BMJ; 1994.
- James C, James N, Davies D, Harvey P, Tweddle S. Preferences for different sources of information about cancer. *Patient Educ Couns* 1999;37:273–82.
- Hesse BW, Nelson DE, Kreps GL, Croyle RT, Arora NK, Rimer BK, et al. Trust and sources of health information: the impact of the Internet and its implications for health care providers: findings from the first Health Information National Trends Survey. *Arch Intern Med* 2005;165:2618–24.
- European Commission Europe's Digital Competitiveness Report: Main achievements of the i2010 strategy 2005–2009 [Internet]; 2011 [cited 2011 Oct 1]. Available from: http://ec.europa.eu/information_society/europe/i2010/docs/annual_report/2009/digital_competitiveness.pdf.
- Fox S. Health topics: 80% of Internet users look for health information online [Internet]; 2011 [cited 2011 Oct 1]. Available from: <http://pewinternet.org/Reports/2011/HealthTopics.aspx>.
- D'Alessandro DM, Kreiter CD, Kinzer SL, Peterson MW. A randomized controlled trial of an information prescription for pediatric patient education on the Internet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:857–62.
- Khoo K, Bolt P, Babl FE, Jury S, Goldman RD. Health information seeking by parents in the Internet age. *J Paediatr Child Health* 2008;44:419–23.
- Gray NJ, Klein JD, Noyce PR, Sesselberg TS, Cantrill JA. Health information-seeking behaviour in adolescence: the place of the internet. *Soc Sci Med* 2005;60(7):1467–78.
- Slater MD, Long M, Bettinghaus EP, Reineke JB. News coverage of cancer in the United States: a national sample of newspapers, television, and magazines. *J Health Commun* 2008;13(6):523–37.
- Stryker JE, Moriarty CM, Jensen JD. Effects of newspaper coverage on public knowledge about modifiable cancer risks. *Health Commun* 2008;23:380–90.
- Morahan-Martin JM. How internet users find, evaluate, and use online health information: a cross-cultural review. *Cyberpsychol Behav* 2004;7:497–510.
- Dören M, Gerhardus A, Gerlach FM, Hornberg C, Kochen MM, Kolip P, et al. Wissenschaftler/innen fordern Neubewertung der HPV-Impfung und ein Ende der irreführenden Informationen [Internet]; November 2008 [cited 2011 Feb 1]. Available from: <http://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Stellungnahme-Wirksamkeit-HPV-Impfung.pdf>.
- Martin-Llaguno M, Alvarez-Dardet C. Withdrawal of an advertising campaign to promote the quadrivalent human papilloma virus vaccine in Spain [Internet]. *Gac Sanit* 2010;24(January (1)):75–7. Available from: <http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0213-91112010000100013&script=sci.arttext> [cited 2011 Feb 1].
- Abdelmutti N, Hoffman-Goetz L. Risk messages about HPV, cervical cancer, and the HPV vaccine Gardasil: a content analysis of Canadian and U.S. national newspaper articles. *Women Health* 2009;49:422–40.
- Habel MA, Liddon N, Stryker JE. The HPV vaccine: a content analysis of online news stories. *J Women Health* 2009;40:1–7.
- Kelly BJ, Leader AE, Mittermaier DJ, Hornik RC, Cappella JN. The HPV vaccine and the media: how has the topic been covered and what are the effects on knowledge about the virus and cervical cancer? *Patient Educ Couns* 2009;77: 308–13.
- Tozzi AE, Buonomo PS, Ciofi degli Atti ML, Carloni E, Menoli M, Gamba F. Comparison of quality of internet pages on human papillomavirus immunization in Italian and in English. *J Adolesc Health* 2010;46:83–9.
- Cotton SR, Gupta SS. Characteristics of online and offline health information seekers and factors that discriminate between them. *Soc Sci Med* 2004;59:1795–806.
- Schönbach K, de Waal E, Lauf E. Online and print newspapers: their impact on the extent of the perceived public agenda. *Eur J Commun* 2005;20: 245–58.
- Gigerenzer G, Gray JAM. Launching the century of the patient. In: Gigerenzer G, Gray JAM, editors. *Better doctors, better patients, better decisions: envisioning healthcare 2020*. Cambridge, MA: MIT Press; 2011. p. 3–28.
- Gigerenzer G, Wegwarth O, Feufel F. Misleading communication of risk: editors should enforce transparent reporting in abstracts. *BMJ* 2010;341:c4830.
- Frost K, Frank E, Maibach E. Relative risk in the news media: a quantification of misrepresentation. *Am J Public Health* 1997;87:842–5.
- Kurzenhäuser S. Welche Informationen vermitteln deutsche Gesundheitsbroschüren über die Screening-Mammographie? *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2003;97:53–7.
- Moynihan B, Bero L, Ross-Degnan D, Henry D, Lee K, Watkins J, et al. Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *N Engl J Med* 2000;342:1645–50.
- Steckelberg A, Balgenorth A, Mühlhauser I. Analyse von deutschsprachigen Verbraucher-Informationsbroschüren zum Screening auf kolorektales Karzinom. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2001;95:535–8.
- Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz LM, Woloshin S. Helping doctors and patients to make sense of health statistics. *Psychol Sci Public Interest* 2007;8:53–96.
- Covey J. A meta-analysis of the effects of presenting treatment benefits in different formats. *Med Decis Making* 2007;27(5):638–54.
- Roper Starch Worldwide. Americans Talk about Science and Medical News: The National Health Council Report 1997. Prepared for the National Health Council by Roper Starch Worldwide, New York, NY; 1997.
- Maclure M, Dormuth C, Naumann T, McCormack J, Rangno R, Whiteside C, et al. Influences of educational interventions and adverse news about calcium-channel blockers on first-line prescribing of antihypertensive drugs to elderly people in British Columbia. *Lancet* 1998;352:943–8.
- Murray E, Lo B, Pollack L, Donelan K, Catania J, White M, et al. The impact of health information on the internet on the physician-patient relationship: patient perceptions. *Arch Intern Med* 2003;163:1727–34.
- Galesic M, Garcia-Retamero R. Statistical numeracy for health: a cross-cultural comparison with probabilistic national samples. *Arch Intern Med* 2010;170:462–8.
- Garcia-Retamero R, Galesic M. Communicating treatment risk reduction to people with low numeracy skills: a cross-cultural comparison. *Am J Public Health* 2009;99:2196–202.
- Galesic M, Garcia-Retamero R, Gigerenzer G. Using icon arrays to communicate medical risks to low-numeracy people. *Health Psychol* 2009;28:210–6.
- Schwartz LM, Woloshin S, Black WC, Welch HG. The role of numeracy in understanding the benefit of screening mammography. *Ann Intern Med* 1997;127:966–72.
- Gigerenzer G, Hoffrage U. How to improve Bayesian reasoning without instruction: frequency formats. *Psychol Rev* 1994;102:684–704.
- Delgado A, López-Fernández Luis A, Juan de Dios L, Saletti Cuesta L, Gil Garrido N, Puga González A. Patient expectation of decision making for distinct health problems [Internet]. *Gac Sanit* 2010;24(January):66–71. Available from: <http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0213-91112010000100011&script=sci.arttext> [cited 2011 Feb 1].
- Coulter A, Jenkins C. European patients' views on the responsiveness of health systems and healthcare providers. *Eur J Public Health* 2005;15:355–60.
- World Health Organization [Internet]. Core health indicators. Available from: http://apps.who.int/whosis/database/core/core_select_process.cfm?countries=all&indicators=nha [cited 2011 Feb 1].
- World Health Organization [Internet]. Preparing for the introduction of HPV vaccine in the WHO European region. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/98746/E91432.pdf [cited 2011 Feb 1].
- Fricke A. Langfristiger Erfolg der HPV Impfung erwartet [Internet]. *Ärztezeitung*. March 2010. Available from: http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/article/592205/langfristiger-erfolg-hpv-impfung-erwartet.html [cited 2011 Feb 1].
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad [Internet]. Coberturas de Vacunación. Available from <http://www.msp.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm> [cited 2011 Feb 1].
- Grilli R, Ramsey C, Minozzi S. Mass media interventions: effects on health care utilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000389 [Review].
- Steckelberg A, Berger B, Köpke S, Heesen C, Mühlhauser I. Criteria for evidence-based patient information. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2005;99:343–51.
- Bunge M, Mühlhauser I, Steckelberg A. What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria. *Patient Educ Couns* 2010;78:316–28.
- Bodemer N, Gaissmaier W. Risk communication in health. In: Roeser S, Hillenbrand R, Sandin P, Peterson M, editors. *Handbook of risk theory*. Dordrecht: Springer; 2012. p. 621–60.
- Neumeyer-Gromen A, Bodemer N, Müller S, Gigerenzer G. Ermöglichten Medienberichte und Informationsbroschüren zur Gebärmutterhalskrebsprävention informierte Entscheidungen? Eine Medienanalyse in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 2011;54:1197–210. doi:10.1007/s00103-011-1347-5.
- Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: two randomized trials. *Ann Intern Med* 2009;150:516–27.
- Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Der Kappa-Koeffizient. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:e65–8.
- Gerhardus A, Dören M, Gerlach FM. Gebärmutterhalskrebs: Wie wirksam ist die HPV-Impfung? *Dtsch Arztebl* 2009;106:330–4.
- Gerhardus A, Razum O. A long story made too short: surrogate variables and the communication of HPV vaccine trial results. *J Epidemiol Commun Health* 2010;64:377–8.
- Marteau TM, Ogilvie D, Roland M, Suhrcke M, Kelly MP. Judging nudging: can nudging improve population health? *BMJ* 2011;342:d228.

- [52] CONSORT [Internet]. Consolidated standards of reporting trials. Available from: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/> [cited 2011 Feb 1].
- [53] Strobe Statement [Internet]. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. Available from: <http://www.strobe-statement.org> [cited 2011 Feb 1].
- [54] Elwyn GJ, O'Connor A, Stacey D, Volk R, Edwards AGK, Coulter A, et al. Developing a quality criteria framework for patient decision aids: online international Delphi consensus process. *Br Med J* 2006;33:417–24.
- [55] Holmes-Rovner M. International Patient Decision Aid Standards (IPDAS): beyond decision aids to usual design of patient education materials. *Health Expect* 2007;10:103–7.
- [56] O'Connor AM, Stacey D, Rovner D, Holmes-Rovner M, Tetroe J, Llewellyn-Thomas H, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001431.