

Rocco Russo

**Quando il Pediatra mette le basi della
salute dell'adulto, HPV e non solo**

Vaccinando su e giù per lo stivale

NAPOLI
11 giugno 2016

2^a edizione

IL PASSAGGIO DI CONSEGNE

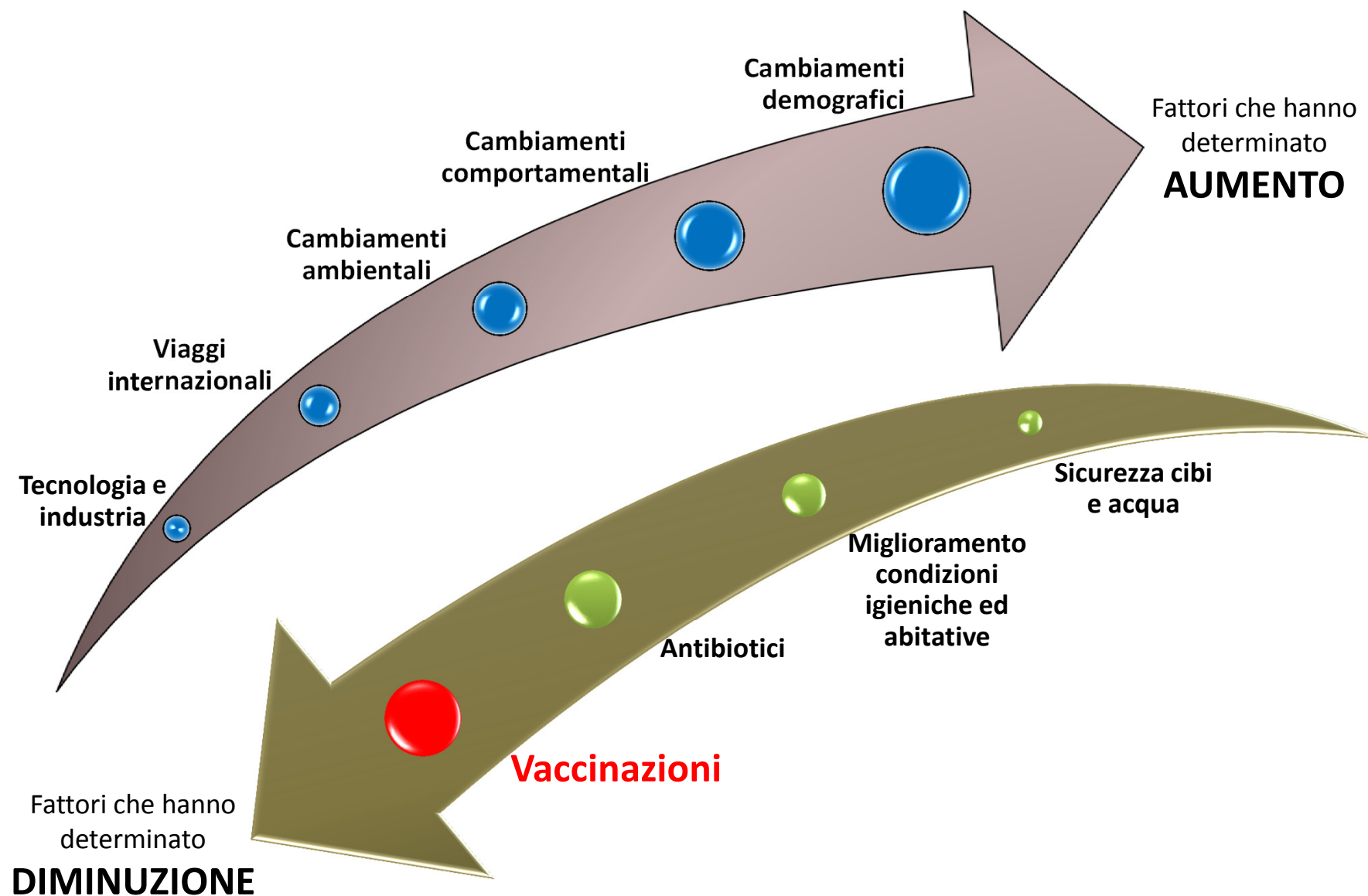
L'**Assistenza sanitaria** deve prendere in considerazione tutte le dimensioni della salute:

Fisica, Mentale, Sociale, Culturale, Spirituale,

così come stabilito anche dall'OMS.

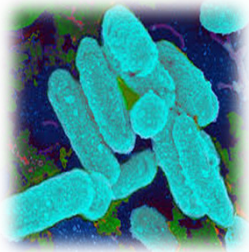


Malattie infettive nel XX Secolo

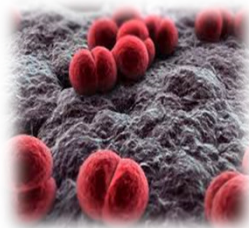


PATOGENI CHE CAUSANO PATOLOGIE INVASIVE

Haemophilus H. tipo b



Neisserie Meningitidis



Streptococcus Pneumoniae



**Invasive meningococcal infections laboratory
reports in England by capsular group &
epidemiological year, 1998/99-2014/15***

Epidemiological year	B	C	W	Y	Other*	Ungrouped**	Ungroupable**	Total
1999	1296	883	42	22	9	297	24	2573
2000	1495	848	89	22	8	121	12	2595
2001	1614	389	125	27	17	162	9	2343
2002	1424	198	91	25	7	109	2	1856
2003	1161	115	45	15	2	75	2	1415
2004	1250	61	45	25	5	50	2	1438
2005	1220	41	21	40	7	55	0	1384
2006	1104	30	35	30	1	26	0	1226
2007	956	28	24	34	2	46	1	1091
2008	1035	28	24	26	4	72	1	1190
2009	1001	13	19	54	4	17	1	1109
2010	751	17	22	57	0	9	2	858
2011	844	22	36	84	2	16	5	1009
2012	587	29	30	77	1	5	1	730
2013	595	33	55	75	0	3	8	769
2014	424	27	95	83	1	6	0	636
2015*	418	28	176	93	0	4	5	724

*Provisional

**Dati di sorveglianza delle malattie batteriche
invasive (1999-2016*) aggiornati al 04 aprile
2016***

Epidemiological year	B	C	W	Y	Other	Ungrouped	Ungroupable	Total
1999	98	27	/	/	/	/	/	125
2000	90	36	/	/	/	/	/	126
2001	66	22	/	/	/	/	/	94
2002	67	46	/	/	/	/	/	180
2003	90	67	/	/	/	/	/	157
2004	76	102	/	/	/	/	/	178
2005	93	115	/	/	/	/	/	208
2006	77	39	/	/	/	/	/	116
2007	81	43	/	/	8	52	/	184
2008	78	55	/	/	10	37	/	109
2009	92	46	/	/	21	28	/	187
2010	74	21	/	/	15	39	/	149
2011	76	20	4	16	1	-	-	117
2012	55	32	1	18	1	-	-	107
2013	56	36	5	19	-	-	-	116
2014	55	36	8	15	1	-	-	115
2015*	48	58	7	19	-	-	-	132
2016*	13	24	1	8	-	-	-	46

*Dati parziali

Ungrouped: cases refers to culture-negative but PCR screen (ctrA) positive and negative for the four genogroups [B. C. W135 and Y] routinely tested for.

Ungroupable: refers to invasive clinical meningococcal isolates that were non-groupable.





Casi di malattia invasiva da meningococco per sierogruppo, età e anno (2011-2016) e percentuale di isolati sierotipizzati sul totale dei casi segnalati

Aggiornamento al 04 aprile 2016

STRATEGIE VACCINALI ANTIMENINGOCOCCICHE IN VARI PAESI

Expert Review of Vaccines, 2016 vol. 15, no.5, 641–658 (modificato)

PAESE	Vaccino MenC	Vaccino coniugato MenACWY	Vaccino MenB (proteico/OMV)	Neonato	Lattante/ Bambino	Adolescente
Austria	SI	SI			12-14 mesi	12 anni MenACWY
Belgio	SI				15 mesi	
Cipro	SI				13-13 mesi	A rischio 2 anni MenACWY-PS
Rep. Ceca		SI	SI (proteico)	2,3,4 mesi MenB (+catch-up*)	1-2 e 5-6 anni MenACWY	13-15 anni MenACWY
Francia	SI				12-23 mesi	2-24 anni MenC
Germania	SI				11-23 mesi	2-17 anni MenC
Grecia	SI	SI		2,4 mesi	6 mesi-5 anni	11 anni MenACWY
Iceland	SI			6,8 mesi		
Irlanda	SI			2,4 mesi	13 mesi	
 Italia	SI		SI (proteico alcune regioni)		13-15 mesi	11-18 anni MenC
Liechtenstein	SI				12-15 mesi	11-15 anni MenC
Lussemburgo	SI				13 mesi	
Paesi Bassi	SI				14 mesi	
Polonia	SI			2-6 mesi	Da 6 mesi	
Portogallo	SI				12 mesi	
Spagna	SI			2 mesi	12 mesi	12 anni MenC
 U.K.	SI	SI	SI	3 mesi (MenC) + 2,4 mesi (MenB SETT. 2015)	12-13 mesi (MenB & C)	14-15 anni MenC (MenACWY AGOSTO 2015)
U.S.		SI				11-12 e 16 anni
Canada	SI	SI			12 mesi	12 anni
Australia	SI	SI			12 mesi	
Argentina		SI		2,4 mesi	12 mesi	
Brasile	SI			3,5 mesi	12-15 mesi	
Cuba			SI (OMV)	3,5 mesi		
Cile		SI			12 mesi (MenACWY)	

VACCINAZIONE ANTIPAPILLOMAVIRUS





L'infezione da HPV

- ✓ E' la più comune delle infezioni a trasmissione sessuale e la trasmissione può avvenire anche tramite semplice contatto nell'area genitale
- ✓ Il 50-80% dei soggetti sessualmente attivi si infetta nel corso della vita con un virus HPV e fino al 50% si infetta con un tipo oncogeno
- ✓ La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite ed agente infettante
- ✓ L'infezione può regredire, persistere o progredire
- ✓ L'80% circa delle infezioni sono transitorie, asintomatiche e guariscono spontaneamente.



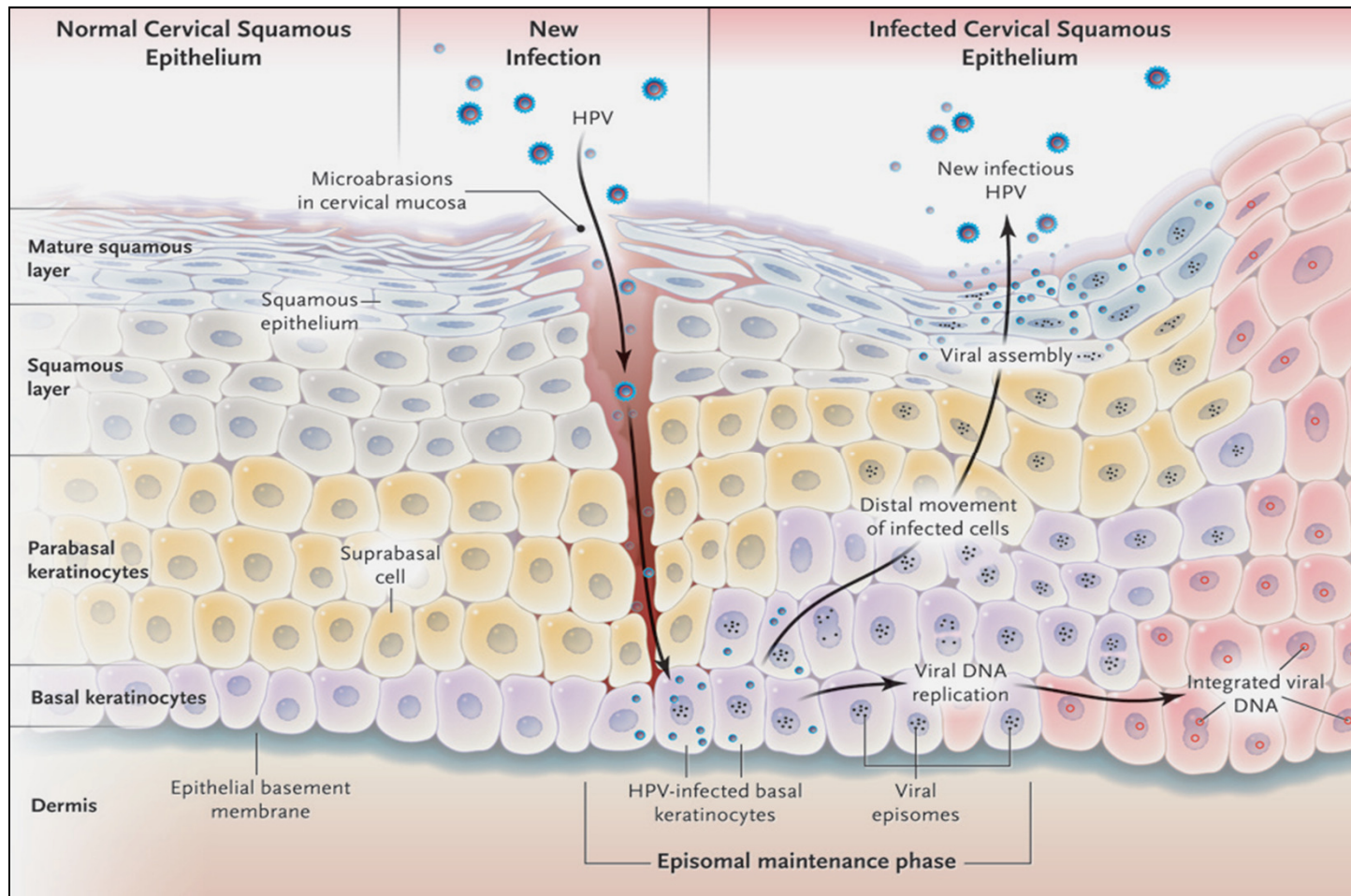
Immunologia HPV

HPV ha sviluppato una strategia estremamente efficiente per evadere l'attacco del sistema di difesa dell'ospite (innato e adattativo):

- ✓ il virus si replica solo nelle cellule epiteliali e il suo assemblaggio segue le fasi di sviluppo del cheratinocita
- ✓ produzione di virioni lontano dallo strato basale
- ✓ nessun danno grave né morte cellulare
- ✓ assenza di infiammazione
- ✓ nessun intermedio di RNA
- ✓ nessuna fase viremica
- ✓ scarsa attivazione dell'immunità sistemica

HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia

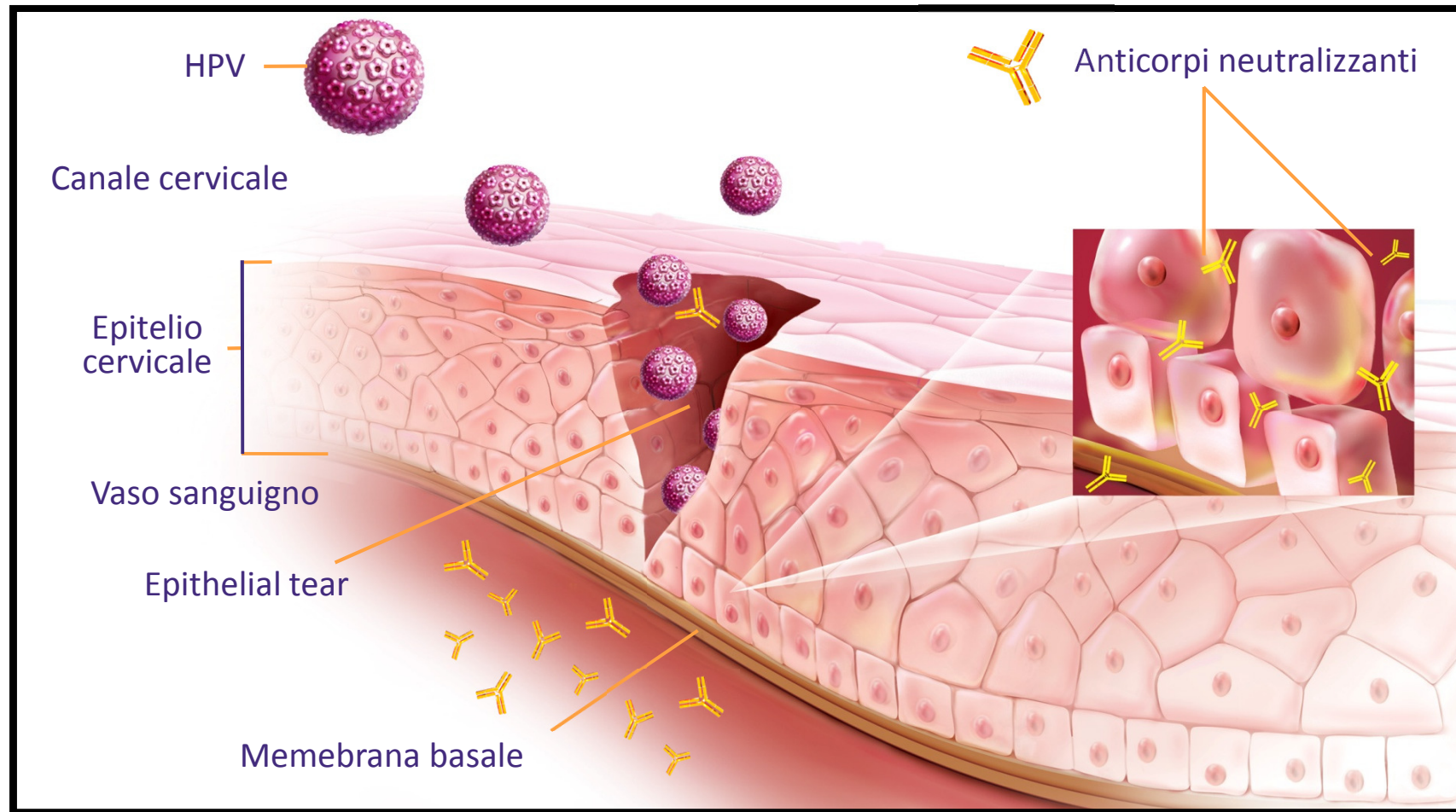
Jessica A. Kahn, M.D., M.P.H.



2009; JULY 16, 361:271-8

Gli anticorpi neutralizzanti che si formano in circolo devono giungere localmente, nelle secrezioni cervico-vaginali, per legarsi al virus impedendone la penetrazione nella cellula.

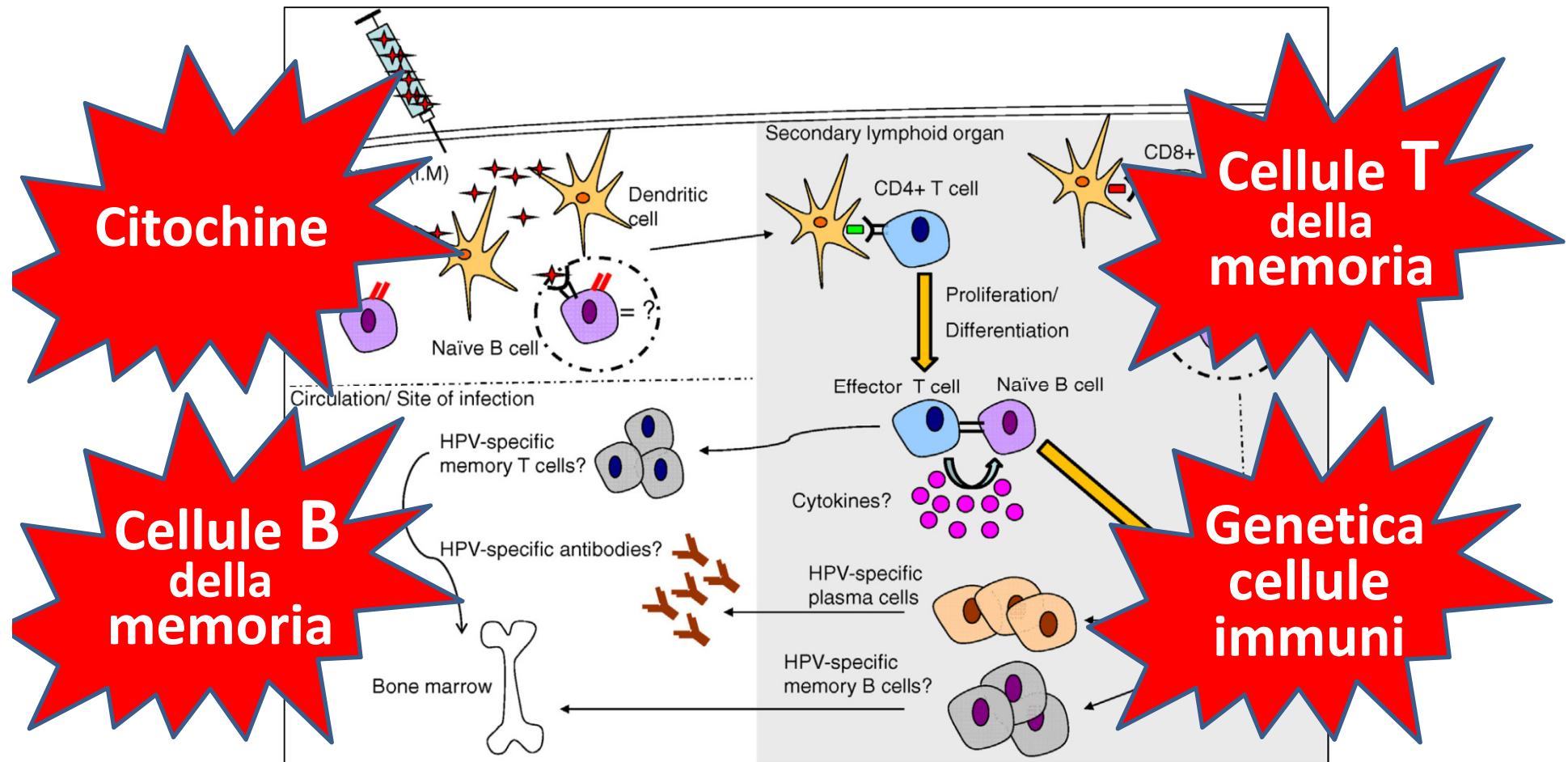
L'efficacia del vaccino è correlata con la capacità di garantire la presenza di adeguate quantità di Ab a livello locale





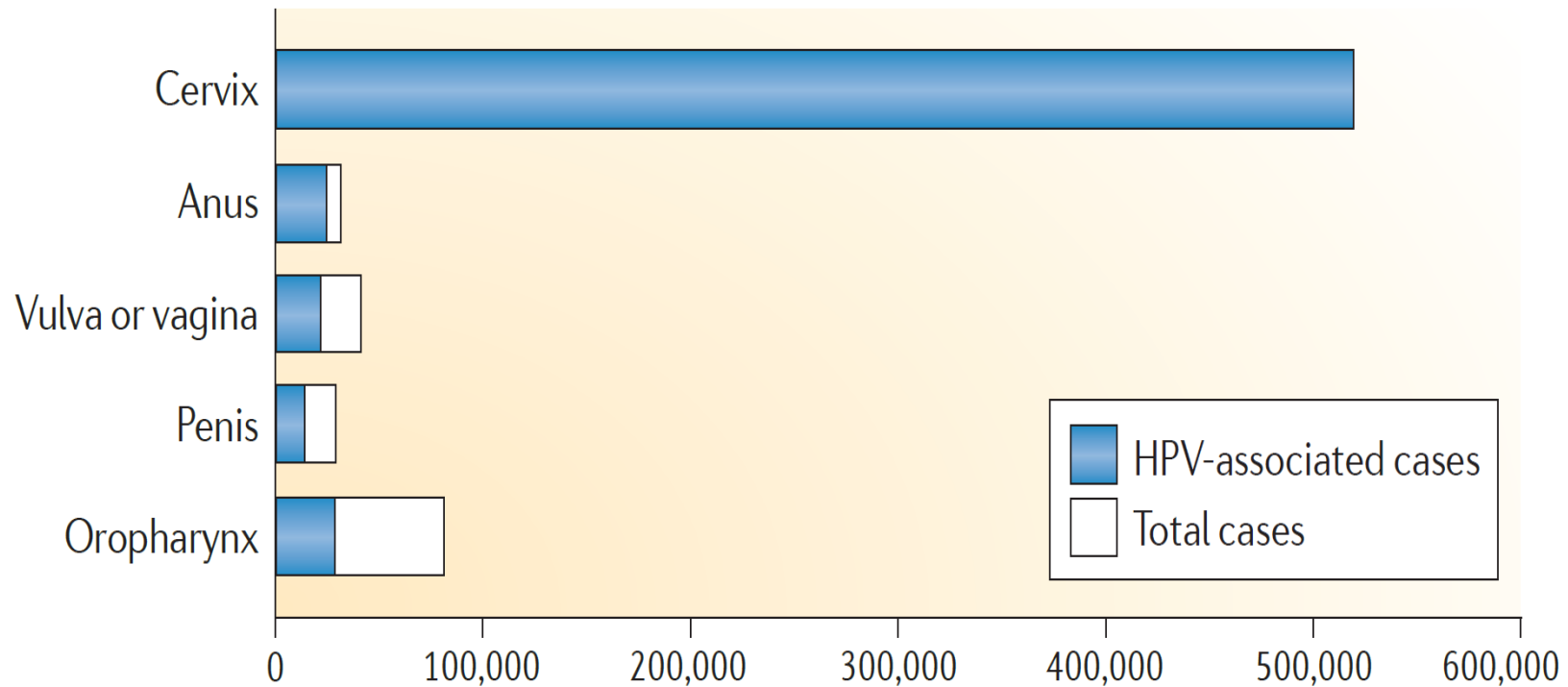
Non sono tutti anticorpi quelli che luccicano....

Nuovi correlati immunologici nella protezione vaccinale contro l'HPV

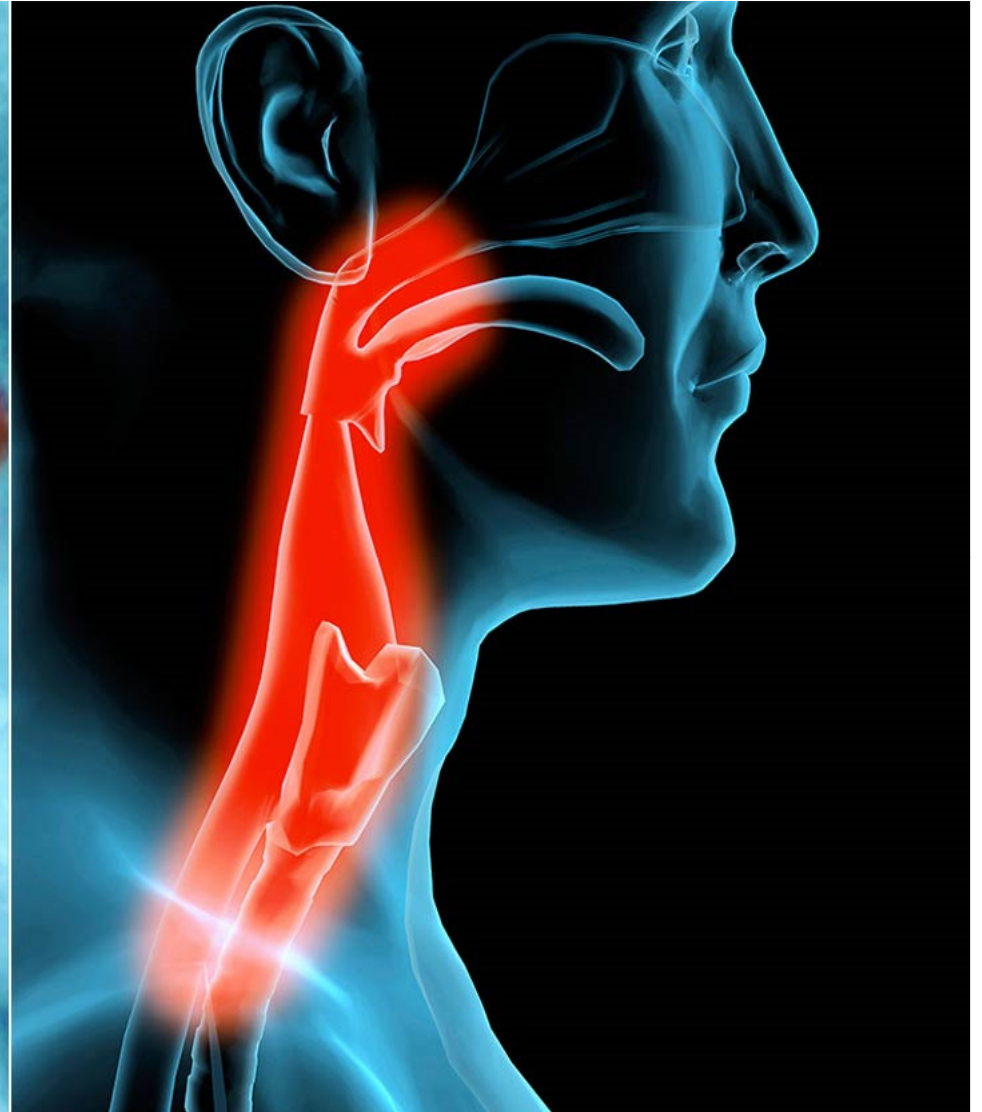
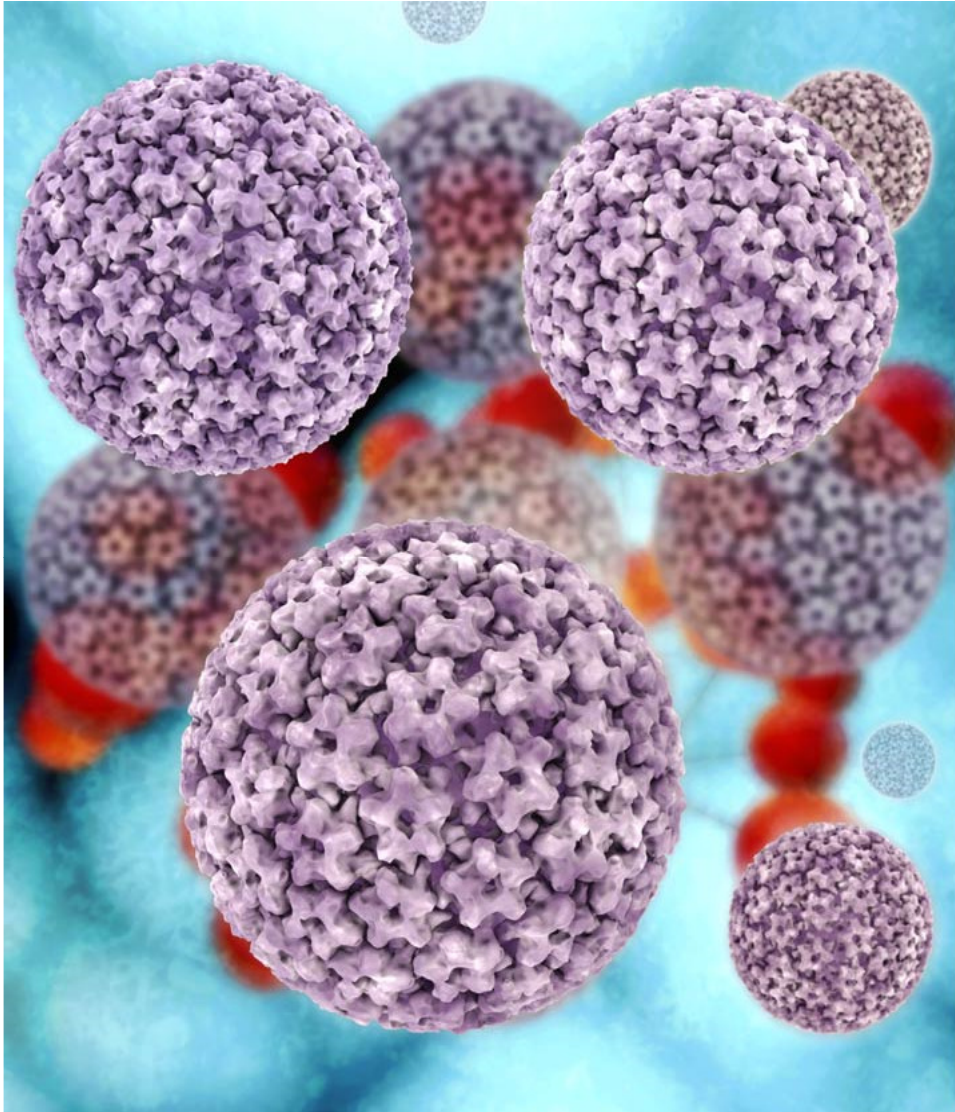




Annual number of cancer cases worldwide



De Martel, C. et al. *Lancet Oncol.* 13, 607–615 (2012).

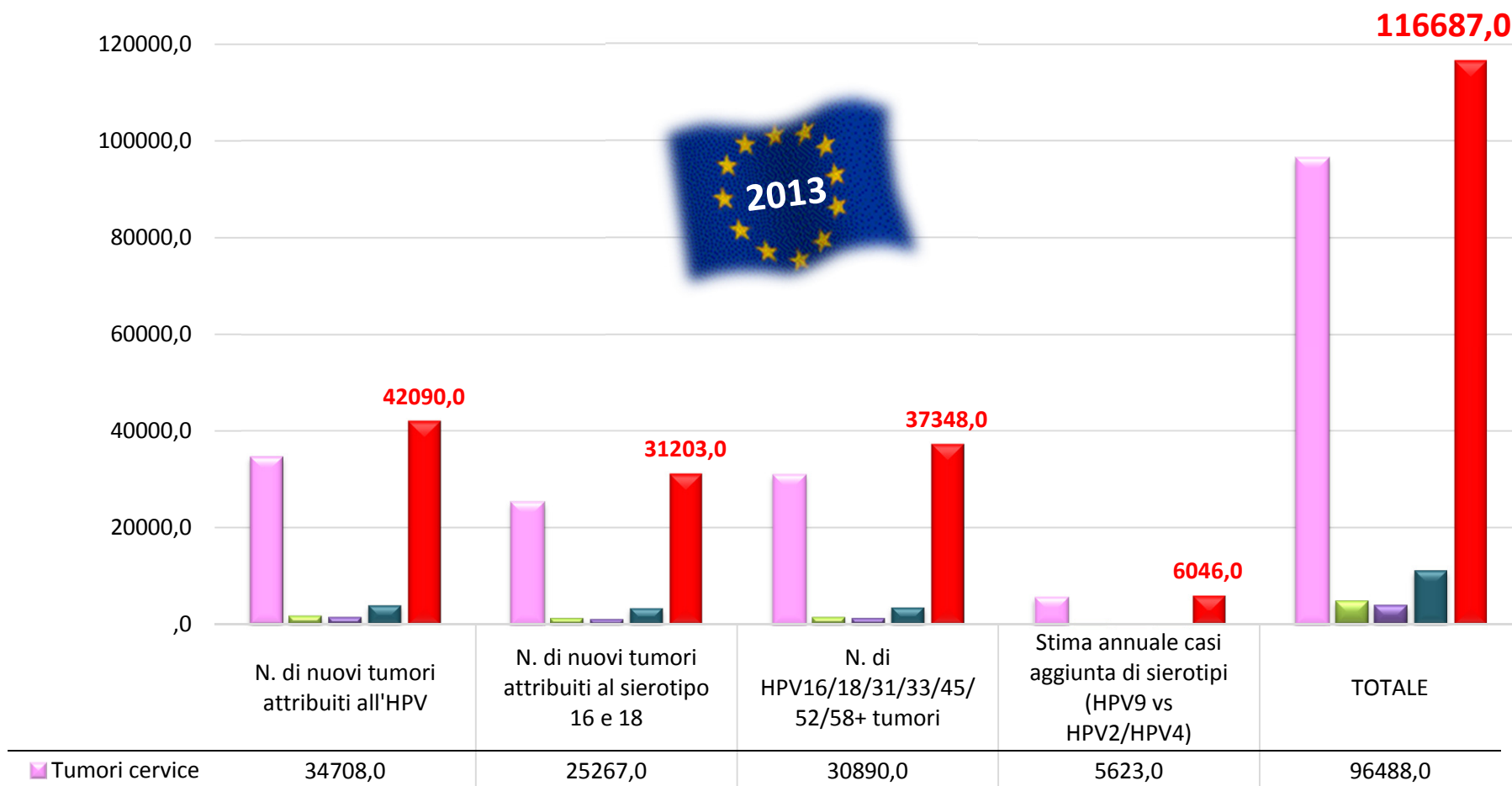




Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a ninevalent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines

Susanne Hartwig, Jean-JacquesBald, Géraldine Dominiak-Felden et al

Papillomavirus Research (2015)90 100



Health problems caused by HPV

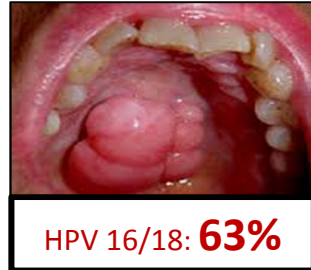
United States, 2006–2010



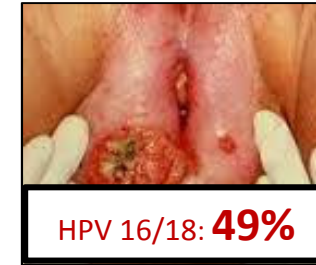
Anal cancers
1,549 (M) + 2,821 (F) = **4,370**
91% linked to HPV



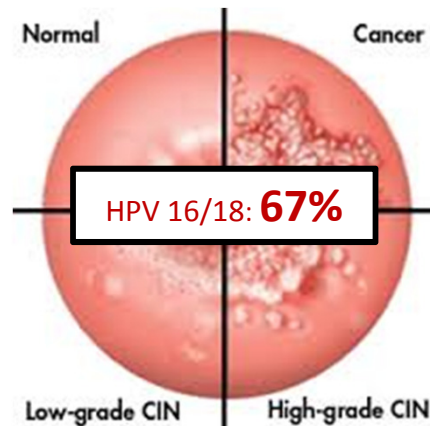
Penile cancers
1,048
63% linked to HPV



Oropharyngeal cancer
9,974 (M) + 2,443 (F) = **12,417**
72% linked to HPV



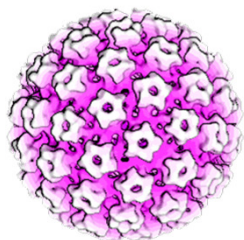
Vulvar cancers
3,168
69% linked to HPV



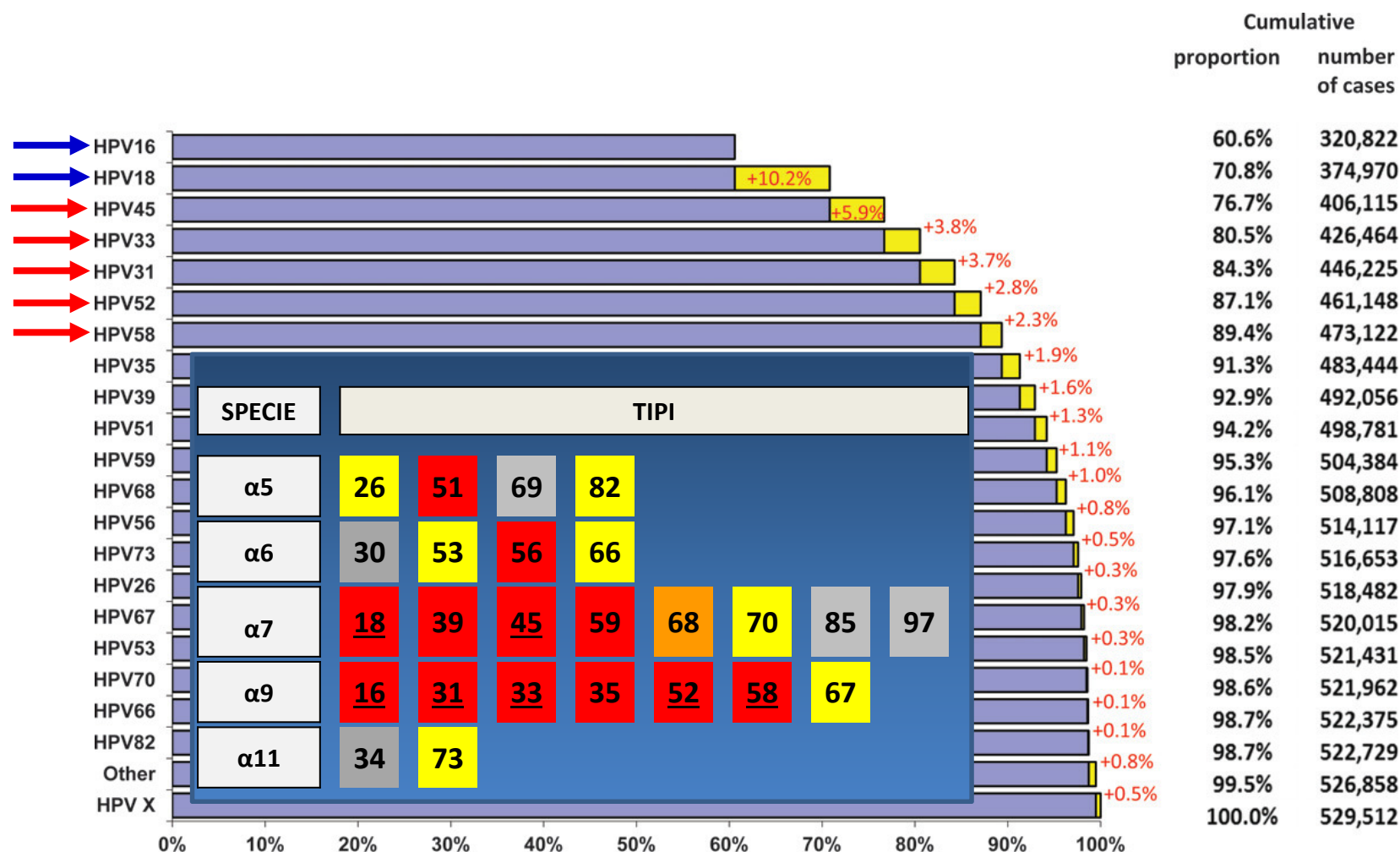
Cervical cancer and cervical
cancer precursors
11,422
91% linked to HPV



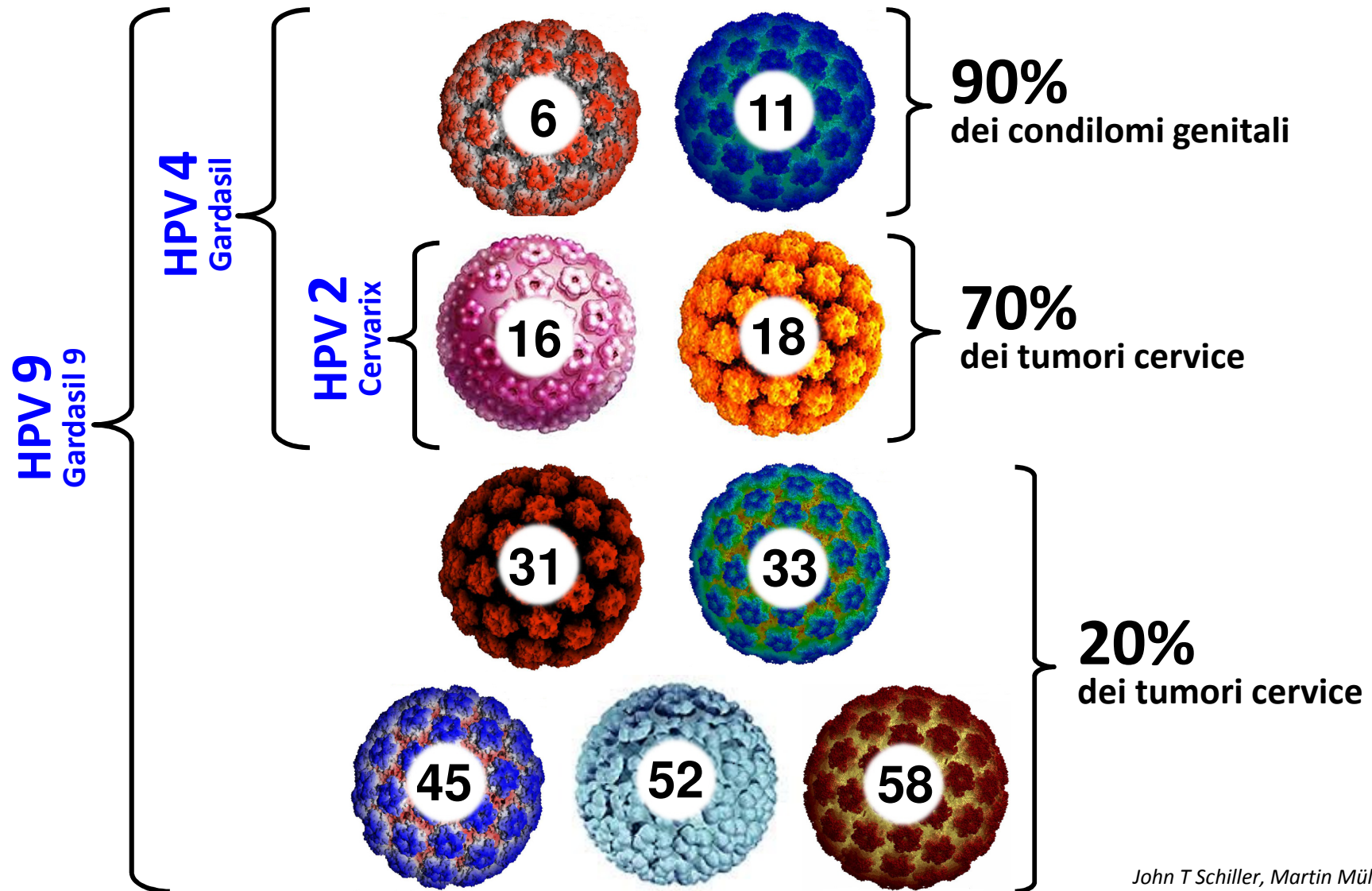
Vaginal cancers
735
75% linked to HPV



Cumulative proportion of cervical cancers in the world that are attributed to a ranked combination of 20 HPV types and the estimated number of cervical cancers in 2008 expected to be caused by these types.

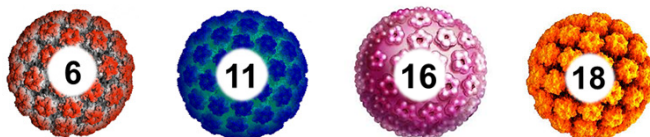


Percentuali di alcune patologie neoplastiche HPV correlate



John T Schiller, Martin Müller
Lancet Oncol. 2015 May;16(5):e217-25
(modificata)

Vaccino 4HPV



Riduzione delle lesioni (CIN, VIN, VaIN) ed
infezione persistente dai tipi HPV
31,33,45,52 e 58



**Dimostrata la non
inferiorità immunologica**



**Dimostrata
efficacia clinica**



Vaccino 9HPV



Vaccino GARDASIL 9

Indicazioni:

Gardasil 9 è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire dai 9 anni di età contro le seguenti patologie da HPV:

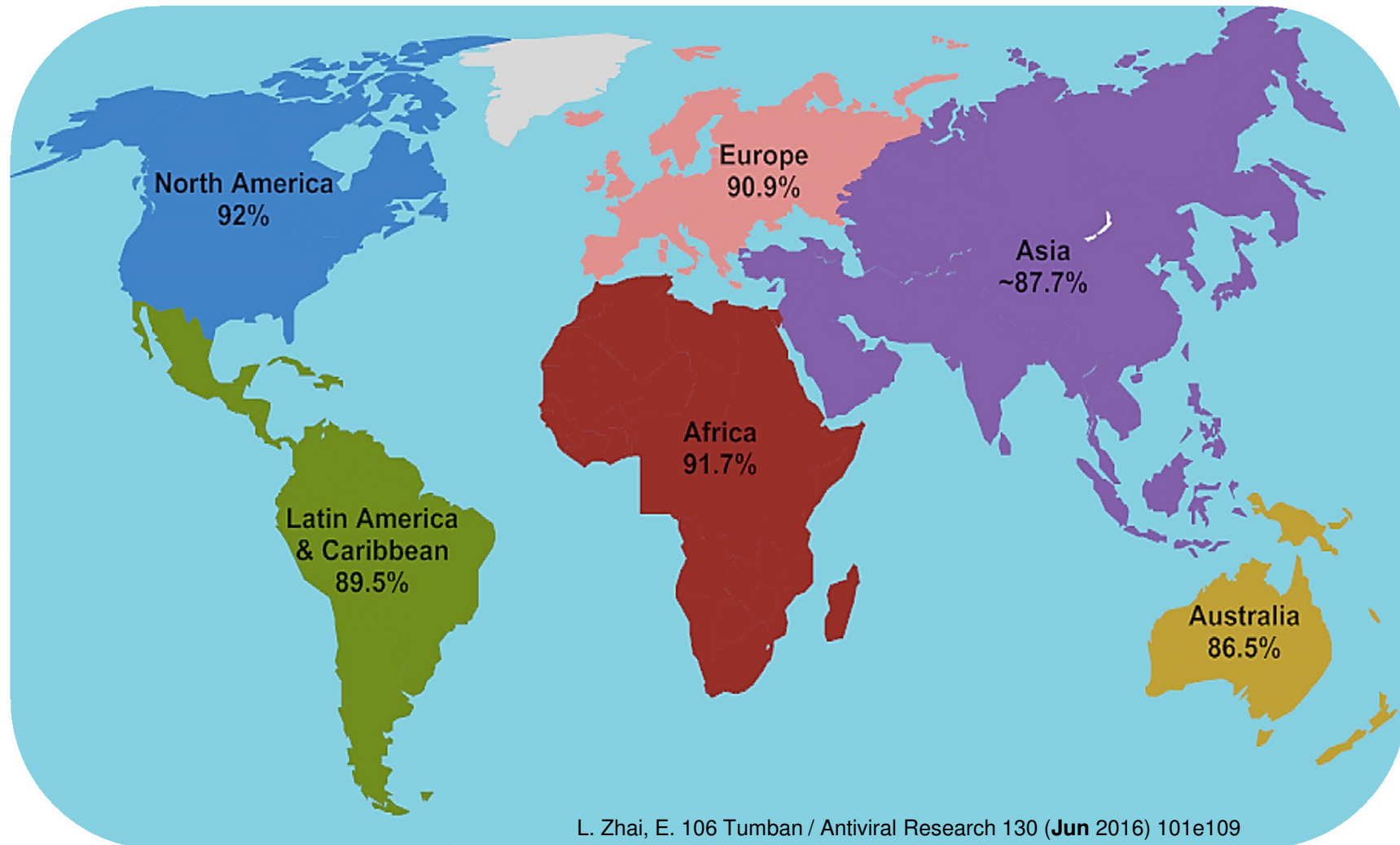
- Lesioni precancerose e tumori che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino.
- Condilomi genitali (*Condyloma acuminata*) causati da tipi specifici di HPV.

Posologia:

- *Individui dai 9 ai 14 anni di età (inclusi) al momento della prima somministrazione*
 - Programma a 2 dosi: 2^a dose tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima dose.
 - Programma a 3 dosi (0, 2, 6 mesi).
- *Individui di età pari o superiore a 15 anni al momento della prima somministrazione*
 - Programma a 3 dosi (0, 2, 6 mesi).

L'utilizzo di Gardasil 9 deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Percentuali regionali attese di protezione con vaccino HPV Gardasil 9





**Worldwide estimated %
of HPV-associated
Cancers
Warts
Papillomatosis
to be protected by
Gardasil-9 Vaccine**



Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study

Mark Jit, Marc Brisson, Allison Portnoy, Raymond Hutubessy

Lancet Glob Health 2014; 2: e406–14

Effect of vaccination of one birth cohort of 12-year-old girls

	Vaccinated girls (millions)	Vaccine cost (US\$, millions)	Net cost (US\$, millions)	Cancers prevented (thousands)	Deaths prevented (thousands)	Proportion of all prevented cancers	Proportion of all prevented deaths
World	58·1	4500	4100	690	420	100·0%	100·0%
Southeast Asian Region	17·0	500	390	240	150	35·6%	36·6%
African Region	10·8	300	200	200	130	28·4%	31·6%
Region of the Americas	7·5	1200	1100	110	56	15·5%	13·3%
Western Pacific Region	11·6	990	930	72	42	10·5%	10·0%
European Region	4·9	1100	1100	39	17	5·7%	4·2%
Eastern Mediterranean region	6·2	380	360	29	18	4·2%	4·3%
Low-income countries	9·7	190	130	160	110	23·7%	27·3%
Lower-middle-income countries	24·8	820	670	320	200	46·8%	47·5%
Upper-middle-income countries	17·6	970	830	170	90	24·4%	21·4%
High-income countries	6·1	2500	2500	35	16	5·1%	3·8%



Posologia:

Individui dai 9 ai 13 anni di età inclusi

Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 2 dosi (0,5 ml a 0, 6 mesi).

Se la seconda dose di vaccino viene somministrata prima di 6 mesi dopo la prima dose, una terza dose deve essere sempre somministrata.

Alternativamente Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi (0,5 ml a 0, 2, 6 mesi).

La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

Individui di età pari o superiore a 14 anni

Gardasil deve essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi (0,5 ml a 0, 2, 6 mesi).

La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose deve essere somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno.

RCP: Ottobre 2014

Posologia:

Dai 9 ai 14 anni inclusi

Due dosi da 0,5 ml ciascuna a 0, 6 mesi.

Seconda dose tra 5 e 7 mesi dopo la prima dose

Dai 15 anni e oltre

Tre dosi da 0,5 ml ciascuna a 0, 1, 6 mesi

Seconda dose tra 1 e 2,5 mesi dopo la prima dose

Terza dose tra 5 e 12 mesi dopo la prima dose

Se, a qualsiasi età, la seconda dose di vaccino è somministrata prima del quinto mese dopo la prima dose, la terza dose deve sempre essere somministrata.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo.

Si raccomanda che i soggetti che ricevono la prima dose di Cervarix completino il ciclo di vaccinazione con Cervarix

RCP: Dicembre 2013



Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women A Randomized Clinical Trial

Dobson SRM et al. JAMA, May 1, 2013—Vol 309, No. 17

Vaccine 30 (2012) 3572–3579



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell immune memory responses to HPV vaccination

Kinga K. Smolen^a, Laura Gelinas^a, Lisa Franzen^b, Simon Dobson^{c,d}, Meena Dawar^{e,f}, Gina Ogilvie^{f,g}, Mel Krajden^h, Edgardo S. Fortuno III^{c,1}, Tobias R. Kollmann^{c,d,*,1}

Si tratta di una sottopopolazione dello stesso studio

Studio “Proof of Concept” Fase I HPV-048

Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule
Results from a randomized study

Barbara Romanowski^{1,*}, Tino F. Schwarz², Linda M. Ferguson³, Klaus Peters⁴, Marc Dionne⁵, Karin Schulze⁶, Brian Ramjattan⁷, Peter Hillemanns⁸, Grégory Catteau⁹, Kurt Dobbelaere⁹, Anne Schuind¹⁰ and Dominique Descamps⁹

¹University of Alberta, Edmonton, AB Canada; ²Central Laboratory and Vaccination Centre, Stiftung Juliuspital, Würzburg, Germany; ³Colchester Research Group, Truro, NS Canada; ⁴Berner Heerweg 157, Hamburg, Germany; ⁵Centre Hospitalier Universitaire du Québec, QC Canada; ⁶Waisenhausstr. 52, Munich, Germany; ⁷First Line Medical Services Ltd., St. John's, NL Canada; ⁸Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany; ⁹GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium; ¹⁰GlaxoSmithKline Biologicals, Philadelphia, PA USA

Studio “Proof of Concept” OC 6-11 Fase II HPV-048

IMMUNE RESPONSE TO THE HPV-16/18 AS04-ADJUVANTED VACCINE ADMINISTERED AS A 2-DOSE OR 3-DOSE SCHEDULE UP TO 4 YEARS AFTER VACCINATION

Romanowski B¹, Schwarz T², Ferguson L³, Peters K⁴, Dionne M⁵, Schulze K⁶, Ramjattan B⁷, Hillemanns P⁸, Suryakiran P⁹, Thomas F¹⁰, Struyf F¹⁰

¹University of Alberta, Edmonton, AB Canada; ²Central Laboratory and Vaccination Centre, Stiftung Juliuspital, Würzburg, Germany; ³Colchester Research Group, Truro, NS Canada; ⁴Berner Heerweg 157, Hamburg, Germany; ⁵Centre Hospitalier Universitaire, Québec, QC Canada; ⁶Waisenhausstr. 52, Munich, Germany; ⁷First Line Medical Services Ltd., St. John's, NL Canada; ⁸Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany; ⁹GlaxoSmithKline, Bangalore, India; ¹⁰GlaxoSmithKline Vaccines, Wavre, Belgium

Studio Confermativo IW 1-5 Fase III HPV-070

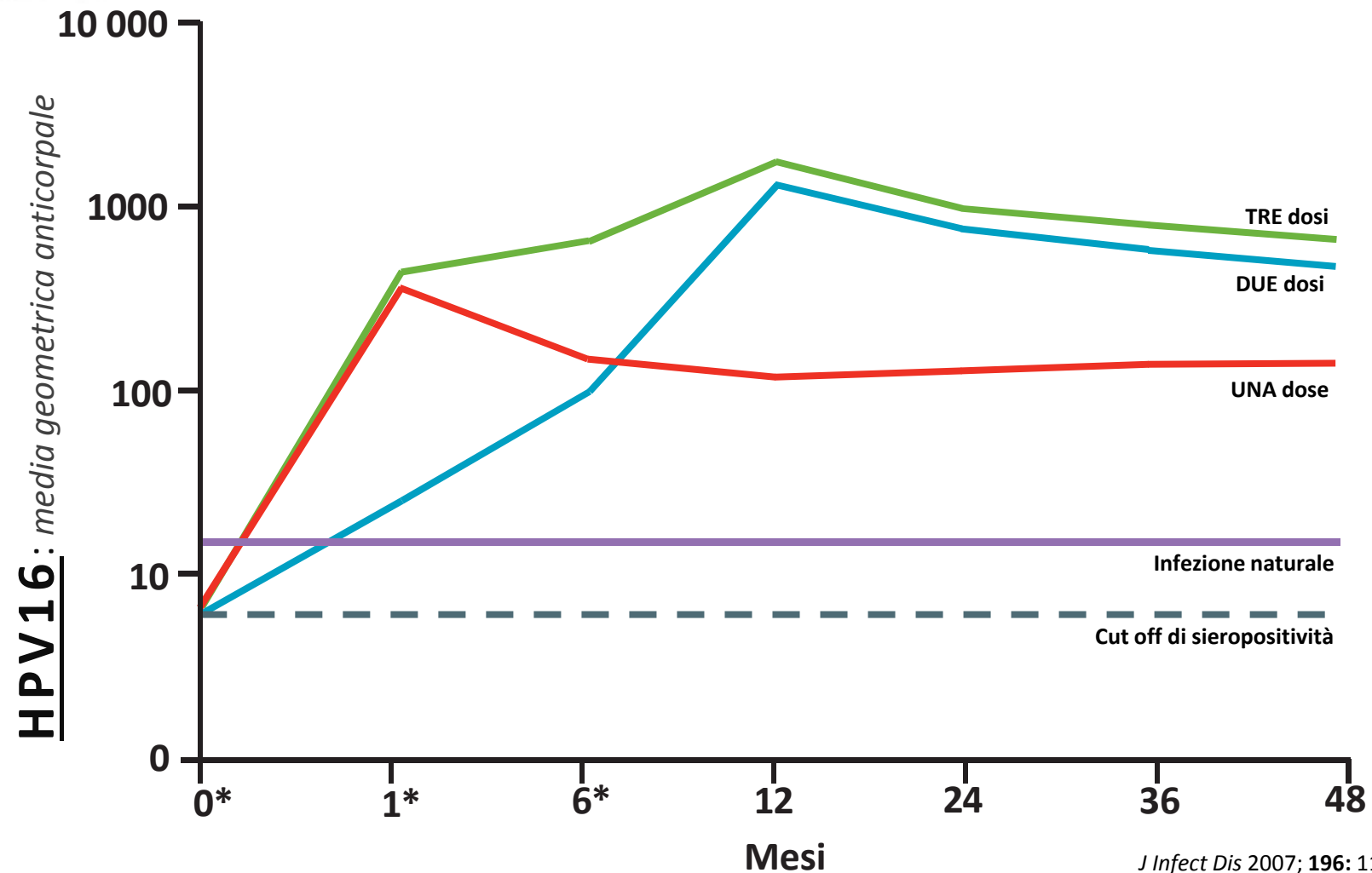
IMMUNE RESPONSES TO A 2-DOSE SCHEDULE OF THE HPV-16/18 AS04-ADJUVANTED VACCINE IN GIRLS (9-14) VERSUS 3 DOSES IN WOMEN (15-25): A RANDOMISED TRIAL

Putthanakit T¹, Schwarz T², Esposito S³, Frenette L⁴, McNeil S⁵, Rheault P⁶, Horn M⁷, Poncelet S⁸, Suryakiran P⁹, Hezareh M¹⁰, Thomas F¹⁰, Descamps D¹⁰, Struyf F¹⁰

¹ Chulalongkorn University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Bangkok, Thailand; ² Stiftung Juliuspital, Central Laboratory and Vaccination Centre, Würzburg, Germany; ³ Università degli Studi di Milano, Pediatric Clinic 1, Department of Pathophysiology and Transplantation, IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ⁴ OBT Research Incorporated, Sherbrooke, Québec, Canada; ⁵ Canadian Center for Vaccinology, IWK Health Centre and Capital Health, Dalhousie University, Halifax, Canada; ⁶ Medior Research Inc, Sudbury, Ontario, Canada; ⁷ Pediatric Office Dr. med. Michael Horn, Berchtesgaden, Germany; ⁸ GlaxoSmithKline Vaccines, Rixensart, Belgium; ⁹ GlaxoSmithKline, Bangalore, India; ¹⁰ GlaxoSmithKline Vaccines, Wavre, Belgium



Media geometrica titolo anticorpale antiHPV16 dopo ciclo vaccinale con diverse dosi



Strategia vaccinale con 2 dosi antiHPV

PRO e *CONTRO*



- ✓ il minore numero di accessi al servizio vaccinale potrebbe migliorare la compliance alla vaccinazione
- ✓ Possibilità di aumentare la copertura
- ✓ Possibilità di liberare risorse che possono essere investite per coorti aggiuntive, gruppi di soggetti a rischio ed altri target o per interventi migliorativi dell'offerta
- ✓ Inoltre, una schedula a 2 dosi può essere più facilmente implementata in Paesi in via di sviluppo, dove vincoli economici e organizzativi limitano schedule vaccinali complesse.



- ✓ Necessità di attento monitoraggio dell'efficacia della schedula a 2 dosi rispetto alle 3 dosi
- ✓ Necessità di dover eventualmente prevedere un booster nel futuro
- ✓ Maggiore sforzo organizzativo nel passaggio alla nuova schedula per la gestione di schedule diverse
- ✓ Attenzione nella comunicazione per rimarcare che il passaggio alle 2 dosi è un'evoluzione migliorativa, derivante da un'efficacia vaccinale superiore a quella clinica prevista, e non un errore del passato.



MAI abbandonare il PAP Test !!!!

Lunga latenza dell'infezione del virus HPV:
necessità di molti anni per ottenere una
prevenzione diffusa a tutta la popolazione

**Non tutti i ceppi High Risk-HPV sono
inclusi nel vaccino:** resta scoperto un 30%
dei casi.

U.S.

(ACIP Oct.2011,
MMWR_12/ 2011)

SVIZZERA

(Bollettino UFSP n. 10/2015)

**SASSONIA
GERMANIA**

(STIKO Vaccination
calendar 01.2013)

AUSTRALIA

(PBAC_09/2011)

AUSTRIA

(Vaccination calendar 2014)

CANADA

(NACI_CCDR_01/2012)



Friuli-Venezia-Giulia

DGR n. 2535 del 18 dicembre 2014

12° anno: 2 dosi offerta attiva e gratuita

Gratuito nelle categorie a rischio (MSM, HIV+)

Su prescrizione medica, con compartecipazione spesa, a soggetti non a rischio.



Veneto

DGR n. 1564 del 26 Agosto 2014.

11-12 anni: 2 dosi offerta attiva e gratuita (coorte 2004).

A partire dalla coorte dei nati del 2001 offerta gratuita su richiesta.

Offerta gratuita alle categorie a rischio ed in copayment agli altri soggetti su richiesta.

Liguria



DGR 1701 del 22 Dicembre 2014

12° anno: 2 dosi offerta attiva e gratuita

17-26 anni: 3 dosi offerta in copayment



Puglia

DGR n. 958 del 20 Maggio 2014

11-12 anni: 2 dosi offerta attiva e gratuita (coorte 2003)

Età max: 3 dosi offerta su richiesta a prezzo costo per SSN

Sardegna



ASL Sassari

DDG N. 233 del 31 Luglio 2014

11-12 anni: 2 dosi offerta attiva e gratuita

Sicilia



DA n. 38 del 12 Gennaio 2015

12° anno: 2 dosi offerta attiva e gratuita

Fino a 26 anni: 3 dosi offerta in copayment



Regione Calabria

Calabria

DCA n. 43 del 21 maggio 2015

12° anno: 2 dosi offerta attiva e gratuita

**VACCINO HPV
MASCHIO**





Review

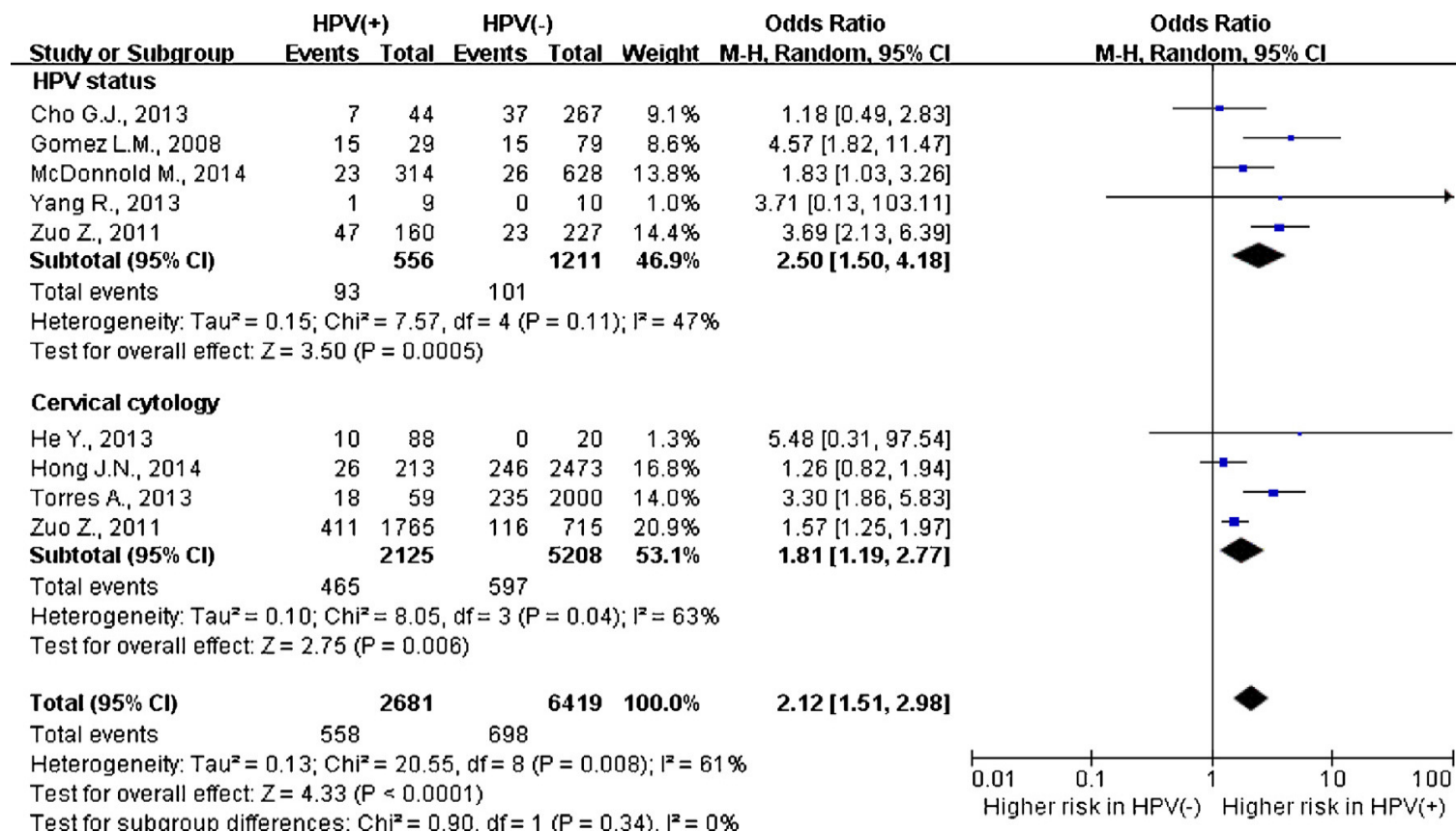
Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? A systematic review of association between cervical HPV infection and preterm birth

Qi-tao Huang, Mei Zhong, Yun-fei Gao, Li-ping Huang, Qiong Huang, Wei Wang, Zhi-jian Wang

Journal of Clinical Virology 61 (2014) 321–328



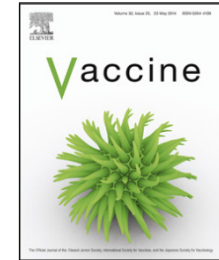
Forest plot of the association between human papillomavirus infection and risk of preterm birth





Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15–25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom

Laurence Barila, Dominique Rosillon, Corinne Willame, Maria Genalin Angelo et al
Vaccine. 2015 Nov 27;33(48):6884-91.



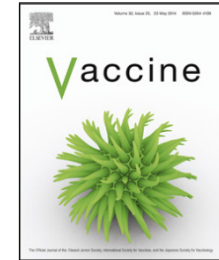
Background: We assessed the risk of spontaneous abortion (SA) after inadvertent exposure to HPV-16/18-vaccine during pregnancy using an observational cohort design.

Methods: The study population included women aged 15–25 years registered with the Clinical Practice Research Datalink General Practice OnLine Database in the United Kingdom (UK), who received at least one HPV-16/18-vaccine dose between 1st September 2008 and 30th June 2011. Exposed women had the first day of gestation between 30 days before and 45 days (90 days for the extended exposure period) after any HPV-16/18-vaccine dose. Non-exposed women had the first day of gestation 120 days–18 months after the last dose. SA defined as foetal loss between weeks 1 and 23 of gestation (UK definition).



Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15–25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom

Laurence Barila, Dominique Rosillon, Corinne Willame, Maria Genalin Angelo et al
Vaccine. 2015 Nov 27;33(48):6884-91.



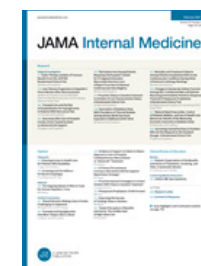
Outcome category	Exposed (–0 to +45)	Exposed (–30 to +90)	Non-exposed N = 632 n (%)
Known confirmed outcome			548 (86.7)
Spontaneous abortion			57 (9.0)
Induced abortion			5 (10.4)
Therapeutic abortion			1 (0.2)
Other abortion			1 (0.3)
Stillbirth			0 (0.6)
Live births			349 (76.3)
Pre-term delivery			27 (4.3)
Full-term delivery			349 (55.2)
Post-term delivery			42 (6.6)
At least one small for gestation			27 (6.5)
At least one large for gestation			14 (3.3)
Normal baby		88 (42.7)	186 (44.5)
Unknown for small/large for gestation	61 (45.5)	100 (48.5)	191 (45.7)
Unknown outcome	25 (12.1)	53 (16.1)	84 (13.3)

Conclusion: There was no evidence of an increased risk of SA and other adverse pregnancy outcomes in young women inadvertently HPV-16/18-vaccinated around gestation. Nevertheless, women who are pregnant or trying to become pregnant are advised to postpone vaccination until completion of pregnancy.



Incidence of Sexually Transmitted Infections After Human Papillomavirus Vaccination Among Adolescent Females

Anupam B. Jena, Dana P. Goldman, Seth A. Seabury
JAMA Internal Medicine Published online February 9, 2015



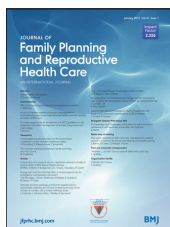
Change in STI Rates After HPV Vaccination in Vaccinated Females vs Matched Nonvaccinated Females

TOT: 208.111 2005-2010		Year Before HPV Vaccination		Year After HPV Vaccination		Difference-in-Difference
Vaccination Status	Total No. of Females	Unadjusted STI Rate, No. (Rate per 1000)	OR (95% CI) [P Value]	Unadjusted STI Rate, No.	OR (95% CI) [P Value]	
Full Sample						
Vaccinated	21 610					1.05 (0.80-1.38) [.74]
Nonvaccinated	186 501					
Females Aged 12-14 Years						
Vaccinated	9024					0.94 (0.54-1.65) [.83]
Nonvaccinated	81 791					
Females Aged 15-18 Years						
Vaccinated	12 586	70 (5.6)	(1.14-1.90) [.003]	159 (5.7)	1.59 (1.30-1.95) [.001]	1.08 (0.79-1.49) [.62]
Nonvaccinated	104 704	396 (3.8)	(0.97-1.08) [.08]	597 (5.7)	1.49 (1.21-1.83) [.001]	

Non esistono prove che il vaccino antiHPV aumenti i tassi d'infezioni sessualmente trasmesse.....

e questo dovrebbe rassicurare quanti tra medici, genitori e politici avevano dubbi in proposito!

Abbreviations: HPV, human papillomavirus; OR, odds ratio; STI, sexually transmitted infection.



Comparing risk behaviours of human papillomavirus-vaccinated and non-vaccinated women

Laura Sadler, Stephen A Roberts, Gail Hampal, Dona McManus, Debashis Mandal, Loretta Brabin

J Fam Plann Reprod Health Care 2015;0:1–4



Variable	n	Vaccinated % (n)	Unvaccinated % (n)	Adjusted OR* (95% CI)	p
SEXUAL BEHAVIOUR					
Aged ≤15 years at first intercourse	336	61.8 (139/225)	53.2 (59/111)	0.98 (0.60–1.60)	0.93
Condom use at first intercourse	336	76.4 (172/225)	69.4 (77/111)	0.55 (0.32–0.96)	0.036
Condom use at last intercourse	298	25.9 (52/201)	22.7 (22/97)	0.85 (0.47–1.60)	0.61
Non-regular partner and no condom used at last intercourse	297	22.9 (46/201)	21.9 (21/96)	1.1 (0.57–2.08)	0.72
Last sexual contact included anal intercourse	322	2.3 (5/218)	8.7 (9/104)	4.34 (1.23–14.29)	0.022
Used drugs/alcohol at last intercourse	234	24.4 (38/156)	25.6 (20/78)	0.91 (0.47–7.75)	0.78
Last sexual contact regular partner	337	73.6 (167/227)	70.9 (78/110)	0.79 (0.46–1.35)	0.39
3+ partners in last 6 months	300	13.3 (27/203)	22.7 (22/97)	2.12 (1.08–4.17)	0.031
6+ lifetime partners	288	28.0 (54/193)	37.9 (36/95)	1.25 (0.71–2.17)	0.42
Emergency contraception use in last year	337	36.7 (83/226)	26.1 (29/111)	0.63 (0.37–1.10)	0.080
Emergency contraception use over lifetime	269	60.7 (111/183)	57.0 (49/86)	0.72 (0.41–1.28)	0.27
Had sex abroad	330	8.2 (18/220)	9.1 (10/110)	1.08 (0.46–2.56)	0.86
CLINICAL HISTORY/STI DIAGNOSIS					
Ever had termination	311	7.7 (16/207)	8.7 (9/104)	0.92 (0.38–2.22)	0.85
Received previous treatment for STI	345	21.6 (50/231)	28.1 (32/114)	1.18 (0.68–2.04)	0.55
Tested for Chlamydia trachomatis outside GUM	324	64.5 (140/217)	71.0 (76/107)	1.11 (0.63–1.96)	0.70
STI diagnosis from clinic visit	342	35.7 (82/230)	41.1 (46/112)	1.27 (0.78–2.07)	0.34
C. trachomatis test positive	270	9.5 (18/189)	19.8 (16/81)	2.30 (1.06–5.00)	0.035
Genital warts present	341	17.8 (41/230)	12.6 (14/111)	0.66 (0.34–1.31)	0.24
Symptomatic attendance at this clinic visit	342	51.3 (118/230)	63.4 (71/112)	1.78 (1.09–2.92)	0.021
Self-referral to clinic at this visit	333	83.9 (188/224)	78.9 (86/109)	0.60 (0.32–1.12)	0.11
SMOKING					
Current smoker	341	42.4 (97/229)	57.1 (64/112)	1.83 (1.13–2.96)	0.013
ALCOHOL USE					
Six alcoholic drinks on one occasion once a week or more	336	29.8 (67/225)	29.7 (33/111)	1.21 (0.72–2.03)	0.48
Consuming five or more drinks on a typical day of drinking	331	57.7 (127/220)	63.1 (70/111)	1.12 (0.68–1.85)	0.65
Drink alcohol twice a week or more	343	24.3 (56/230)	31.9 (36/113)	1.18 (0.70–2.0)	0.54



**ARE HPV
VACCINES
SAFE?**

VACCINAZIONE ANTIPAPILLOMAVIRUS

5 November 2015

EMA/714950/2015

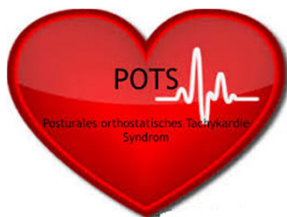


**EUROPEAN
MEDICINES
AGENCY**

**Complex Regional
Pain Syndrome**



La «**Sindrome Dolorosa Regionale Complessa**» (CRPS) è una sindrome dolorosa caratterizzata da dolore, alterazioni trofiche dei tessuti, della regolazione vasomotoria e deficit motori. I sintomi iniziano dopo un trauma anche banale o un intervento chirurgico anche minimo e spaziano da una condizione lieve che si autolimita ad una condizione cronica con un alto impatto sulla qualità di vita e la capacità di performance anche in soggetti giovani.



La «**Sindrome da tachicardia posturale ortostatica**» (POTS) è una condizione in cui la frequenza cardiaca aumenta in maniera anomala mentre ci si siede o ci si alza, e si associa a sintomi come vertigini, debolezza, svenimento, mal di testa, dolori, disturbi, nausea e stanchezza

I sintomi di CRPS e POTS possono sovrapporsi ad altre condizioni rendendo difficile la diagnosi sia nella popolazione generale che negli individui vaccinati. Tuttavia, le stime disponibili suggeriscono che ogni anno nella popolazione generale circa **150 ragazze e giovani donne ogni milione di abitanti** e **ragione di età bina 10 e 18 anni** possono sviluppare CRPS ed almeno **150 ragazze e giovani donne ogni milione di abitanti l'anno** possano sviluppare POTS.



Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV:
dati di copertura vaccinale al 31/12/2013 – Rapporto semestrale

Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescents,
2007–2013, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006–
2014 — United States

COORTE	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con almeno 2 dosi	% vaccinate con 3 dosi
1997	74,0%	71,8	69,5
1998	74,3	72,1	69,6
1999	74,3	72,2	69,4
2000	73,7	71,1	67,8
2001	70,3	66,4	56,6
2002	38,3%	28,9	10,7%

COORTE	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con almeno 2 dosi	% vaccinate con 3 dosi
1997	37,2%	28,3	17,9
1998	44,3	35,8	26,7
1999	48,7	40,7	32,0
2000	53,0	43,9	34,8
2001	53,8	43,4	33,4
2002	57,3%	47,7	37,6%




Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescents,
2007–2013, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006–
2014 — United States

COORTE	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con almeno 2 dosi	% vaccinate con 3 dosi
2000	8,3	3,8	1,3
2001	20,8	12,7	6,8
2002	34,6%	23,5	13,9%



Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 30/12/2014 – Rapporto semestrale

(ultimo aggiornamento semestrale)

	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Coorte 1997	74,1% <i>Campania: 65,1%</i>	70,2% <i>Campania: 62,1%</i>
Coorte 1998	74,3% <i>Campania: 63,5%</i>	70,5% <i>Campania: 60,9%</i>
Coorte 1999	75,2% <i>Campania: 62,8%</i>	71,5% <i>Campania: 59,3%</i>
Coorte 2000	75,2% <i>Campania: 64,5%</i>	70,8% <i>Campania: 60,9%</i>
Coorte 2001	73,3% <i>Campania: 63,8%</i>	67,1% <i>Campania: 59,0%</i>
Coorte 2002	68,0% <i>Campania: 59,6%</i>	54,1% <i>Campania: 51,8%</i>

Regione Veneto: dati al 31/09/2014



Garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni prioritarie per la popolazione generale al fine del raggiungimento e del mantenimento dei livelli di copertura sotto indicati necessari a prevenire la diffusione delle specifiche malattie infettive (PNPV 2012-2014):

Raggiungimento di coperture vaccinali per **3 dosi HPV**:



Coorte 2001	73,3%	67,1%
	Campania: 63,8%	Campania: 59,0%

Coorte 2002	68,0%	54,1%
	Campania: 59,6%	Campania: 51,8%



VACCINAZIONI DELL'ETÀ PEDIATRICA - ANNO 2014

Media Nazionale Coperture vaccinali* (per 100 abitanti) calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP.AA. (per singolo antigene)

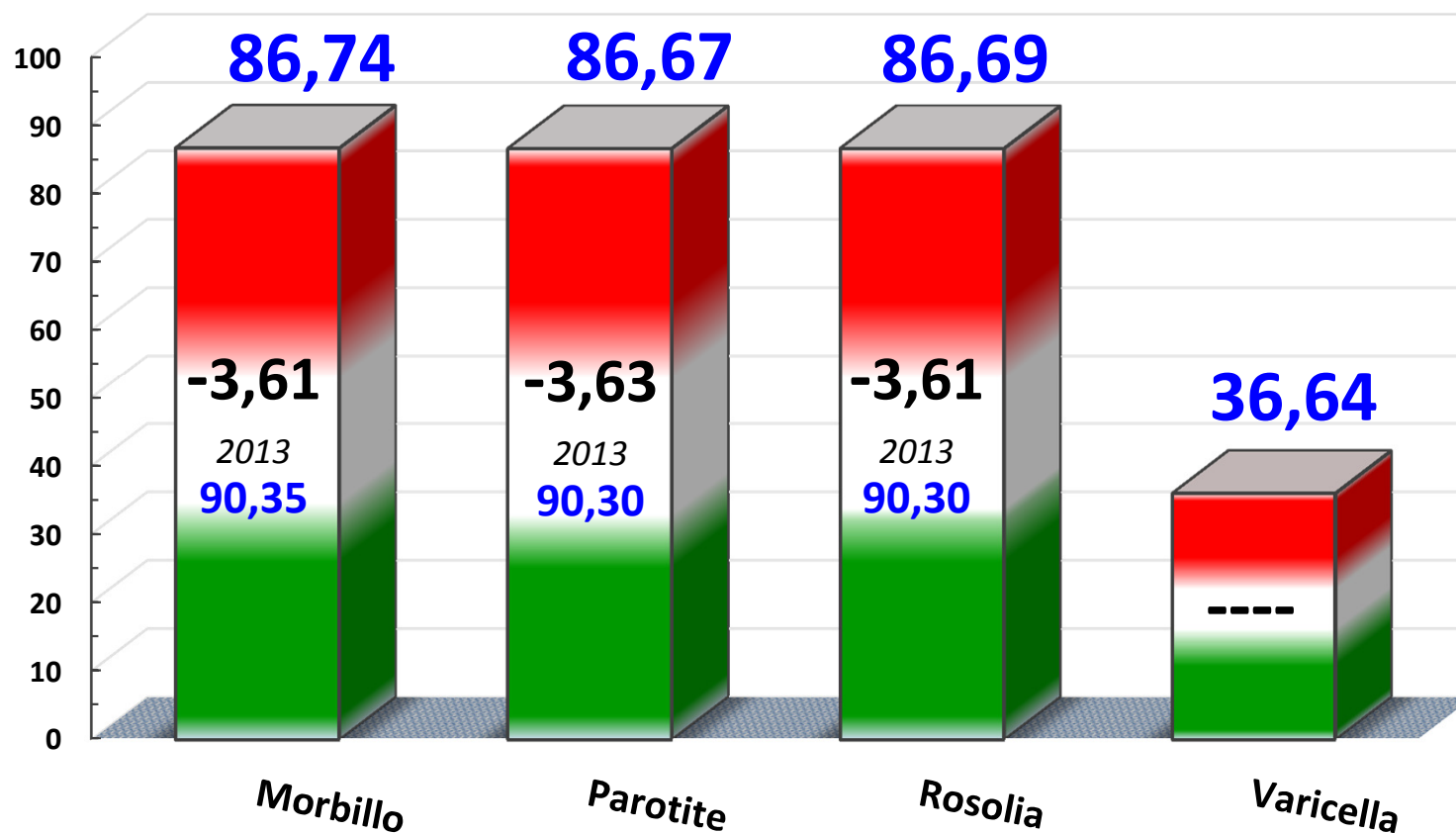
Fonte: elaborazioni Ufficio V - Malattie infettive e profilassi internazionale - DG Prevenzione Sanitaria - MINISTERO della SALUTE

Aggiornamento: 25 Gennaio 2016



Ministero della Salute

Percentuale copertura vaccinale MPR e V entro 24 mesi in ITALIA





VACCINAZIONI DELL'ETÀ PEDIATRICA

Media Nazionale Coperture vaccinali* (per 100 abitanti) calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP.AA. (per singolo antigene)

Fonte: elaborazioni Ufficio V - Malattie infettive e profilassi internazionale - DG Prevenzione Sanitaria - MINISTERO della SALUTE

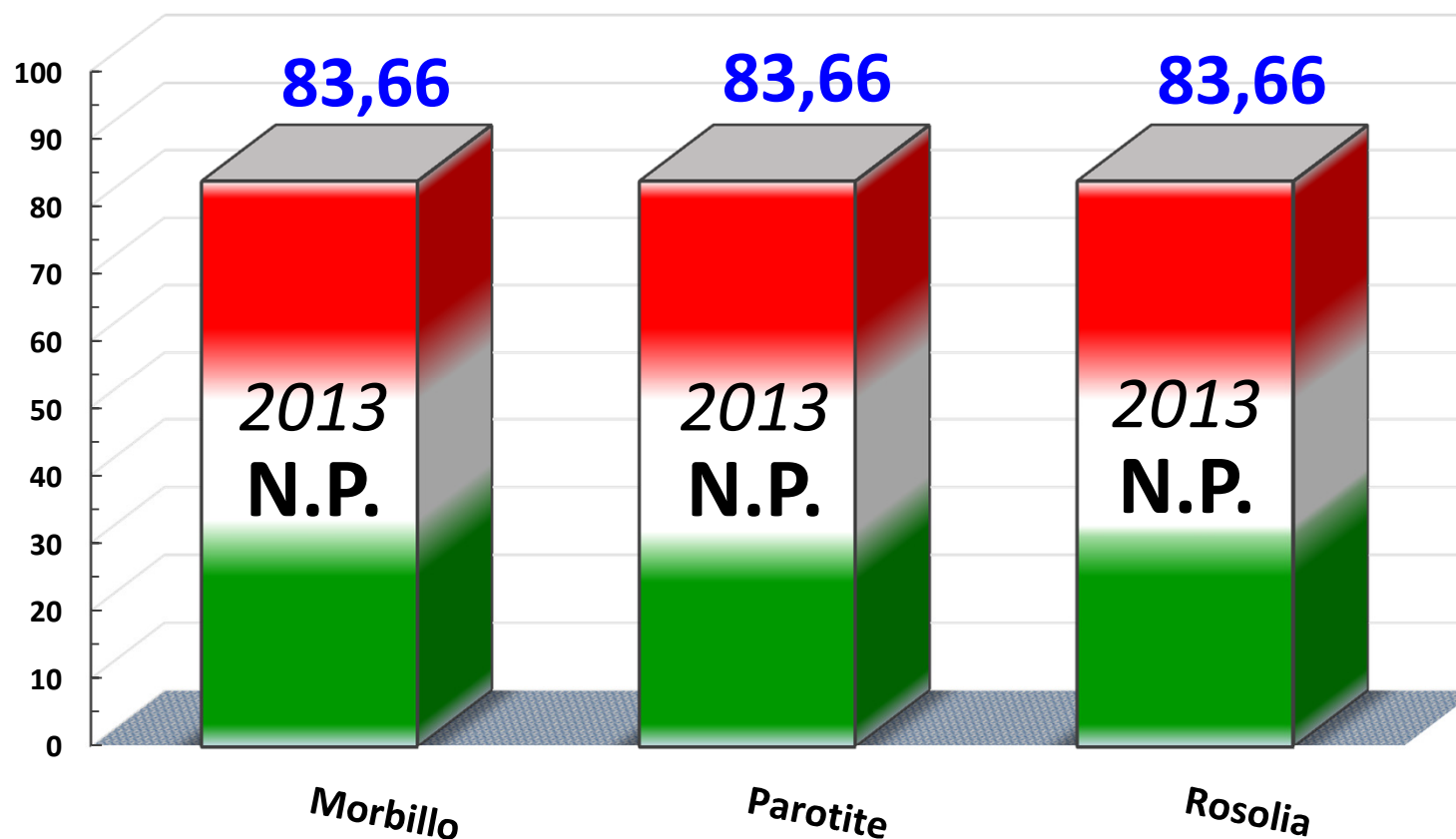
Aggiornamento: 25 Gennaio 2016



Ministero della Salute

Copertura vaccinale (%) prima dose MPR entro 24 mesi in **CAMPANIA**

(Anno 2014: coorte 2012) e (Anno 2013: coorte 2011)





VACCINAZIONI DELL'ETÀ PEDIATRICA

Media Nazionale Coperture vaccinali* (per 100 abitanti) calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP.AA. (per singolo antigene)

Fonte: elaborazioni Ufficio V - Malattie infettive e profilassi internazionale - DG Prevenzione Sanitaria - MINISTERO della SALUTE

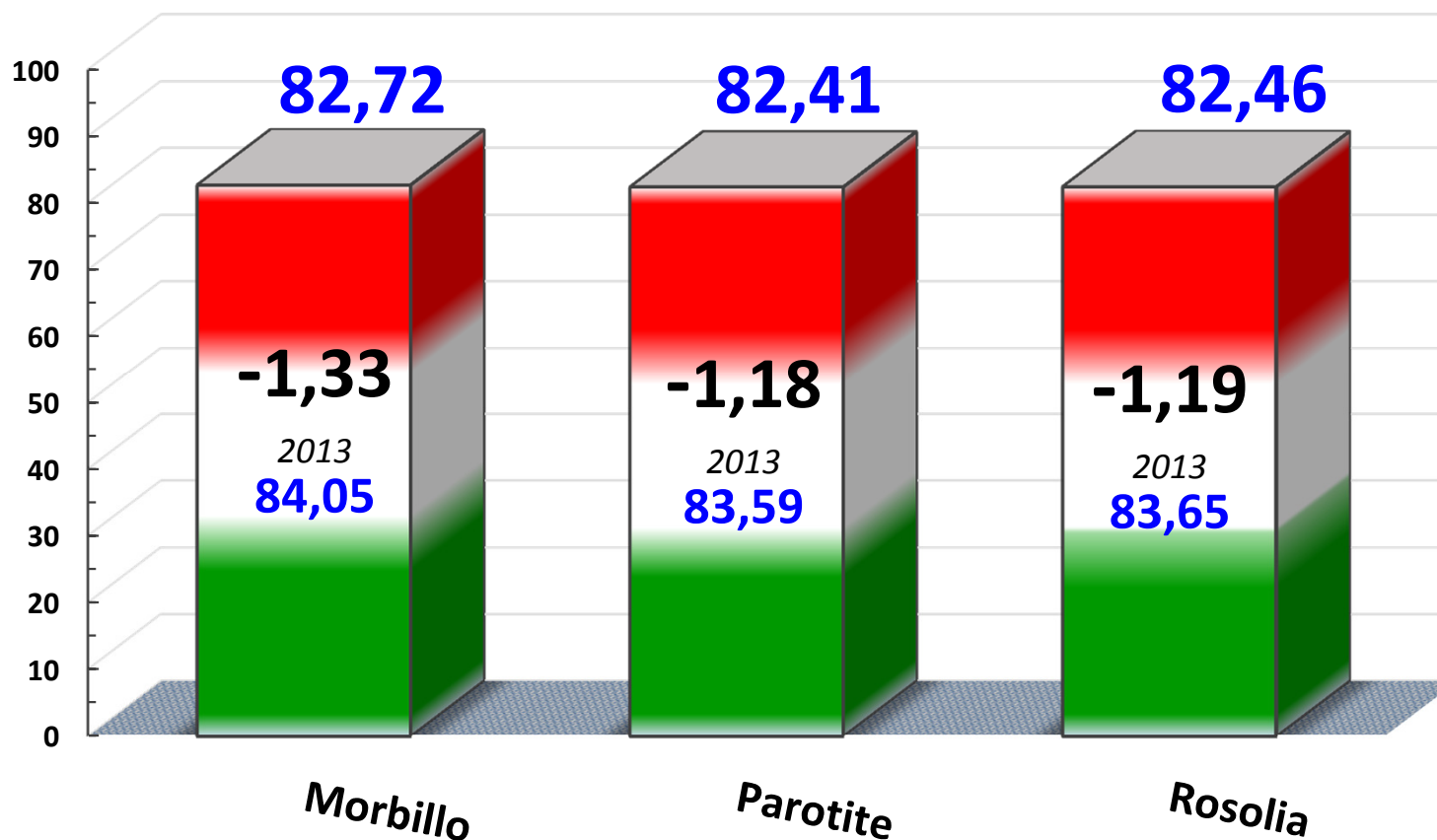
Aggiornamento: 25 Gennaio 2016



Ministero della Salute

Copertura vaccinale (%) seconda dose MPR a 5-6 anni in **ITALIA**

(Anno 2014: coorte 2007) e (Anno 2013: coorte 2006)





VACCINAZIONI DELL'ETÀ PEDIATRICA

Media Nazionale Coperture vaccinali* (per 100 abitanti) calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP.AA. (per singolo antigene)

Fonte: elaborazioni Ufficio V - Malattie infettive e profilassi internazionale - DG Prevenzione Sanitaria - MINISTERO della SALUTE

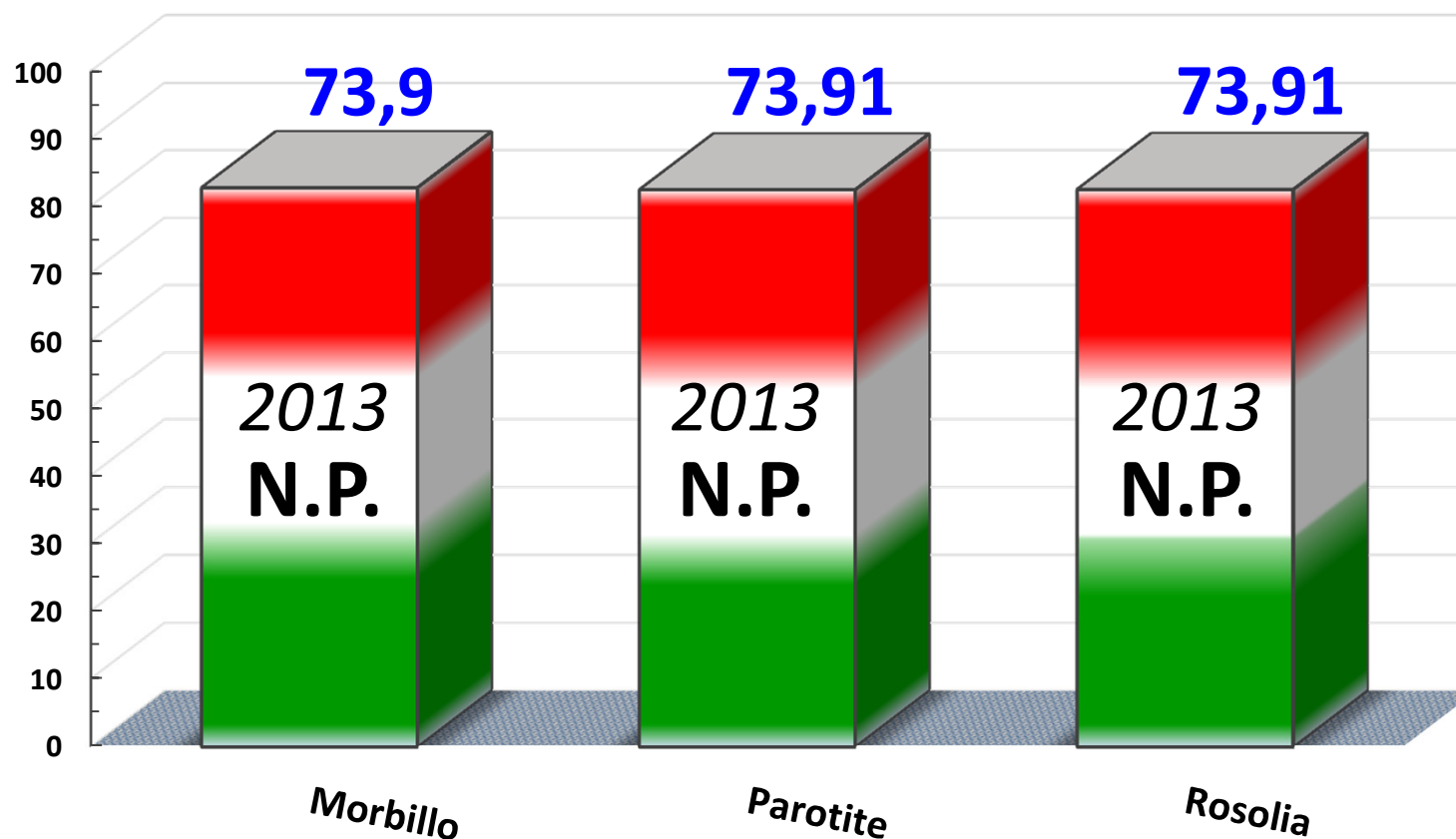
Aggiornamento: 25 Gennaio 2016



Ministero della Salute

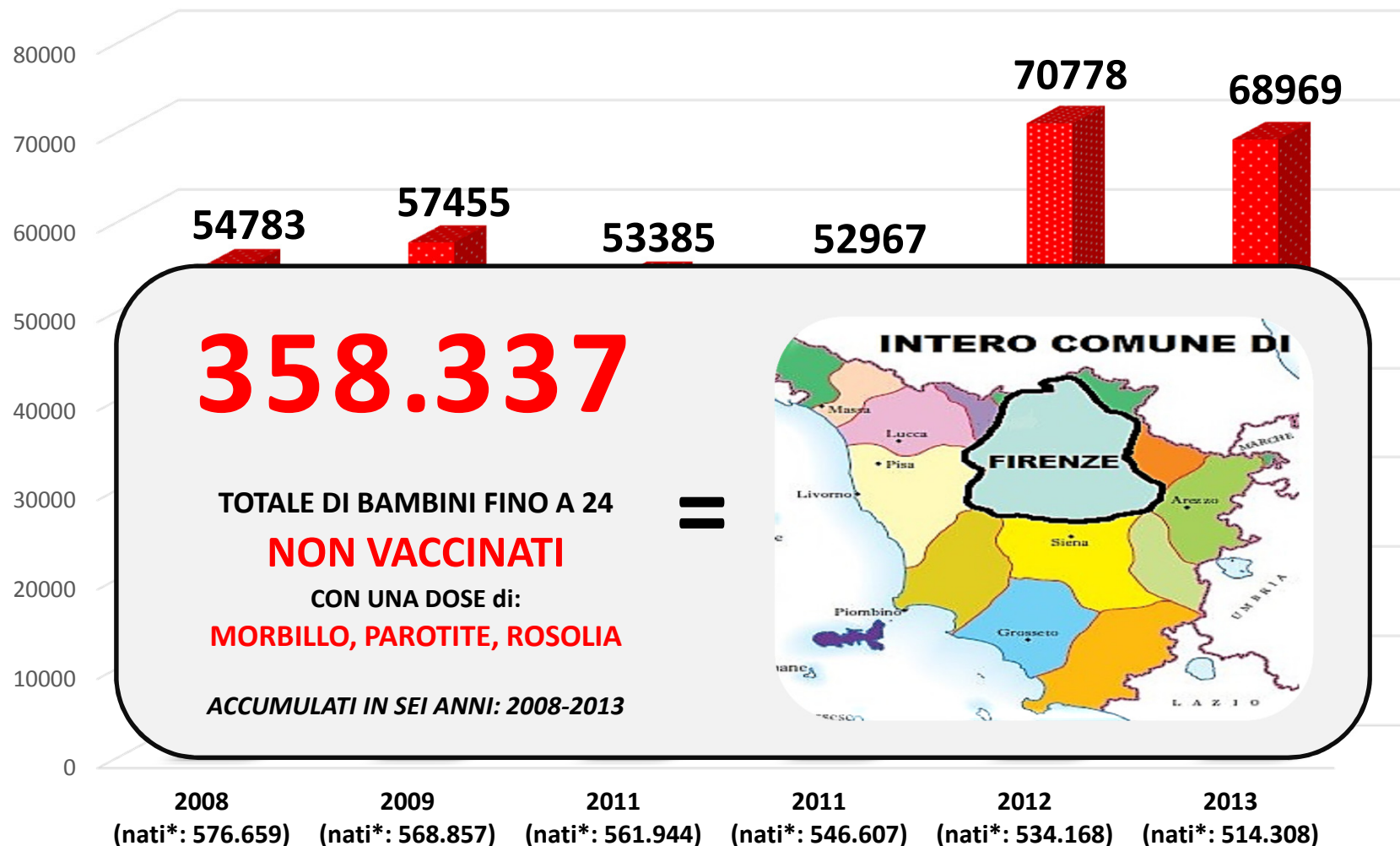
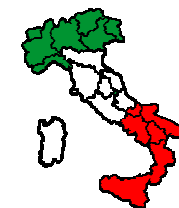
Copertura vaccinale (%) seconda dose MPR a 5-6 anni in **CAMPANIA**

(Anno 2014: coorte 2007) e (Anno 2013: coorte 2006)





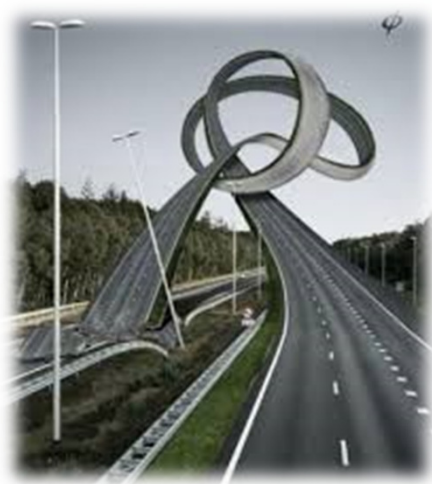
Bambini italiani fino a 24 mesi non vaccinati negli anni con una dose di MPR



*Dato ISTAT

Concludendo

Anche se la strada è lunga e tortuosa...



**SOLO L'IMPEGNO DI TUTTI CI PORTERÀ A
VINCERE LA GUERRA CONTRO LE MALATTIE
PREVENIBILI CON IL VACCINO!!**





VACCINAZIONI DELL'ETÀ PEDIATRICA - ANNO 2014

Media Nazionale Coperture vaccinali* (per 100 abitanti) calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP.AA. (per singolo antigene)

Fonte: elaborazioni Ufficio V - Malattie infettive e profilassi internazionale - DG Prevenzione Sanitaria - MINISTERO della SALUTE



Ministero della Salute

Aggiornamento: 25 Gennaio 2016

REGIONE/Provincia Autonoma	Polio (a)	Difterite (a)	Tetano (a)	Pertosse (a)	Epatite B (a)	Hib (b)	Morbillo (c)	Parotite (c)	Rosolia (c)	Varicella (c)	Meningo C coniugato (b)	Pneumo coniugato (b)
Piemonte	96,21	96,22	96,42	96,15	95,85	95,65	90,55	90,55	90,55	1,10	87,06	92,54
Valle D'Aosta	90,61	90,78	91,30	90,09	90,18	89,66	77,61	77,17	77,09	0,43	77,78	84,41
Lombardia	95,02	94,96	95,14	94,83	94,87	94,33	89,49	89,36	89,40	n.i.	79,43	79,42
Prov Auton Bolzano	88,46	88,44	88,52	88,43	87,99	87,68	68,77	68,68	68,75	2,95	61,31	80,69
Prov Auton Trento	92,74	92,70	93,09	92,57	92,43	92,14	84,21	84,17	84,21	1,21	81,73	87,10
Veneto	91,71	91,76	92,09	91,70	91,43	91,04	87,10	86,98	87,03	84,16	88,10	85,59
Friuli Venezia Giulia	92,20	92,57	92,57	92,08	91,70	91,67	83,51	83,38	83,39	60,28	82,62	82,37
Liguria	95,74	95,74	95,80	95,69	95,61	95,22	82,82	82,76	82,82	11,60	83,12	92,18
Emilia Romagna	94,80	94,72	95,07	94,44	94,49	94,00	88,26	88,06	88,06	0,55	88,28	92,54
Toscana	95,43	95,56	95,71	95,56	95,37	95,12	89,31	89,15	89,23	77,12	87,82	93,80
Umbria	95,90	95,63	95,64	95,54	95,25	95,52	88,97	88,81	88,79	0,59	86,50	94,16
Marche	93,66	93,63	93,70	93,63	93,50	93,45	81,39	81,39	81,39	1,49	76,64	89,65
Lazio	97,55	97,54	97,54	97,53	97,95	97,06	88,54	88,54	88,54	6,15	62,64	91,25
Abruzzo	96,58	96,57	96,57	96,57	96,57	96,55	85,68	85,68	85,68	4,70	62,20	83,60
Molise	96,65	96,65	96,65	96,65	96,65	96,65	86,27	86,27	86,27	37,30	74,15	94,63
Campania	93,19	93,19	93,19	93,19	93,19	93,09	83,66	83,66	83,66	7,88	42,72	76,63
Puglia	94,64	94,64	94,64	94,64	94,64	94,63	85,07	85,07	85,07	81,65	77,75	93,48
Basilicata	98,84	98,84	98,84	98,84	98,84	98,84	90,00	90,00	90,00	72,47	86,33	98,47
Calabria	96,07	96,07	96,07	96,07	96,07	96,04	83,20	83,20	83,20	51,07	66,21	92,02
Sicilia	93,48	93,48	93,48	93,48	93,48	93,47	83,95	83,95	83,95	79,02	60,17	91,74
Sardegna	96,12	96,12	96,12	96,11	96,12	96,07	88,60	88,60	88,60	58,97	84,28	95,04
MEDIA NAZIONALE	94,71	94,71	94,82	94,64	94,61	94,31	86,74	86,67	86,69	36,64	73,94	87,46

(a) Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi. (b) Ciclo di base di 1, 2 o 3 dosi secondo l'età. (c) dosi entro 24 mesi.



Recurrent respiratory papillomatosis

- ✓ Infection with **low-risk HPV** types, primarily **types 6 or 11**, can cause recurrent respiratory papillomatosis, a rare disease that is characterized by recurrent warts or papillomas in the upper respiratory tract, particularly the larynx.
- ✓ **JORRP**, generally defined as onset **before age 18 years**, is believed to result from **vertical transmission of HPV from mother to infant during delivery**, although the median age of diagnosis is 3.1 years
- ✓ A **multicenter registry of JORRP** in the United States, **including 22 centers**, collected data during 1996–2002 and demonstrated that although the clinical course of JORRP is variable, it is associated with extensive morbidity, requiring a **median of 4.3 annual surgeries** to remove warts and maintain an open airway
- ✓ Estimates of the incidence of JORRP are relatively imprecise but range from **0.12–2.1 cases per 100,000 children aged <18 years in two U.S. cities**.



Condyloma acuminata (genital warts)

- ✓ All anogenital warts are caused by HPV, and **>90% are associated with HPV 6 and 11**
- ✓ Anogenital warts might **regress, grow larger, or remain the same**
- ✓ **Recurrence** of anogenital warts is **common (approximately 30%)**, whether clearance occurs spontaneously or following treatment
- ✓ On the basis of **2004** health claims data in the United States, the annual incidence of genital warts was **1.2/1000 females** and **1.1/1000 males**, and **highest in females aged 20–24 years and males aged 25–29 years**
- ✓ Anogenital warts are associated with **psychosocial reactions**, including increased anxiety and depression, and can have a substantial negative impact on personal relationships



Ricognizione delle decisioni regionali sulla campagna vaccinale HPV (Giugno 2010)

Regione	Offerta gratuita attiva (anno in corso)	Offerta gratuita alla coorte di nascita 1996 (recupero)	Altre coorti con offerta gratuita su richiesta (anno in corso)	Il diritto alla gratuità è mantenuto anche se la vaccinazione non è stata effettuata nell'anno previsto? (anni compiuti)	Coorti con pagamento agevolato (anno in corso)	Delibere Regionali
Valle d'Aosta	12 e 16°	Sì, attiva*	No	Sì, fino a 16 anni	17-25°	DGR n. 2371 del 31/08/07
Piemonte	12 e 16°	No	No	Sì, fino a 17 anni	No	DGR n. 8-8167 dell'11/02/08
Liguria	12 e 16° (dal 2010)	Sì	No	Sì (illimitato nel tempo)	17-25°	DGR n. 54 del 25/01/08
Lombardia	12°	No	No	Sì, fino a 15 anni	13-26° (dal 2010)	DGR n.VIII/006683 del 27/02/08
PA Trento	12°	No	No	No	13-25°	Comunicato n.2336 del 22/08/08
PA Bolzano	12°	Sì, attiva	No	No	13-25°	DGP n.4699 del 28/12/2007
Veneto	12°	Sì, attiva	No	Sì, fino a 25 anni	14-25°	DGR n.411 del 26/02/08
Friuli Venezia Giulia	12 e 15°	No	No	Sì, fino a 17 anni	16-17°	DGR n.856 del 15/05/08
Emilia Romagna	12°	Sì	No	Sì, fino a 18 anni	13-17°	DGR n. 236 25/02/2008
Toscana	12 e 16° (dal 2009)	Sì	13-14-15°	Sì, fino a 16 anni	No	DGR n.1020 del 27/12/07 DGR n. 856 del 27/10/08
Marche	12 e 17° (dal 2010)	Sì	13-16°	Sì, fino a 25 anni	18-26°	DGR n.433 del 26/03/08 DGR 1226/09
Umbria	12°	Sì	No	Sì	13-17°	DGR n.84 del 04/02/08
Lazio	12°	Sì	No	No	13-25°	DGR n.133 del 29/02/08 Det. Dirig. n.D3584 del 02/11/2009
Abruzzo	12°	No	No	Sì	13-45°	DGR n.1359 del 27/12/07 L.R. n. 26 del 20/11/2009
Molise	12°	Sì, attiva	No	Sì (non specificato)	13-25°	DGR n.368 del 08/04/08
Campania	12°	No	No	Sì fino a 18 anni	No	Nota Reg. n. 317/SP del 29/1/08 Nota Reg. n.1463/SP del 12/5/08
Basilicata	12,15,18,25°	Sì, attiva**	No	Sì, per 1 anno	Classi intermedie	DGR n.838 dell'11/06/07
Puglia	12° e 18° (dal 2010)	Sì	No	Sì, fino a 25 anni	13-25°	DGR n.245 del 26/02/2008 Nota Reg. n. 11398 del 22/06/2010
Calabria	12°	Sì	No	Sì	14-25° (ASP Reggio Calabria)	Nota Reg. del 13/11/07
Sicilia	12°	Sì, attiva	No	Sì, fino a 25 anni	13-25°	Decreto Assessoriale del 29/02/08
Sardegna	12°	No	No	Sì, fino a 18 anni	13-25°	DGR n.32/12 del 04/06/08 Circ. Regionale del 07/05/10

* la Regione Valle d'Aosta ha avviato la campagna a fine 2007 con l'invito della coorte di nascita 1995 e successivamente della coorte 1996

**per la Regione Basilicata, che ha avviato la campagna a luglio 2007, la coorte di nascita 1996 è stata la prima coorte ad essere invitata.

Trial	Cohort	Vaccine	Control	Follow-Up	(26 Months)	(CIN2+)
FUTURE I/II	Women aged 15–26 y	Gardasil (quadrivalent) (Merck) N= 7864	Placebo N=7865	4 y	Not evaluated	98.2%
PATRICIA	Women aged 15–25 y	Cervarix (bivalent) (GlaxoSmithKline) N=7338	Hepatitis A vaccine N=7305	4 y	91.4%-94.3%	92.9%
CVT	Women aged 18–25 y	Cervarix N =2643	Hepatitis A vaccine N=2697	4 y	90.2%-93.1%	89.5%
9-Valent Trial	Women aged 16–26 y	Gardasil-9 (9-valent) N=5948	Gardasil (quadrivalent) N=5943	4 y	Risk reduction: 96.0% ^a	Risk reduction: 96.3%-96.7%^a

Abbreviations: CIN21, cervical intraepithelial neoplasia, grade 2 or higher; CVT, Costa Rica HPV Vaccine Trial; HPV, human papillomavirus; PATRICIA, Papilloma TRIal against Cancer In young Adults.

a For the 9-Valent Trial, risk reduction for disease or infection associated with HPV type-specific infections 31, 33, 45, 52, and 58 (types added to the 9-valent vaccine) is shown rather than absolute efficacy.

Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012; 30 (suppl 5):F123–F138.

Lowy DR, Herrero R, Hildesheim A; Participants in the IARC/NCI workshop on Primary Endpoints for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Primary endpoints for future prophylactic human papillomavirus vaccine trials: towards infection and immunobridging. *Lancet Oncol*. 2015;16:e226–e233.