

# Vaccinazione anti-HPV

Il programma nazionale di vaccinazione contro l'HPV è stato approvato dalla Conferenza Stato Regioni nel dicembre 2007 (<http://www.statoregioni.it/dettaglioDoc.asp?idprov = 5285&iddoc = 16696&tipodoc = 2>). L'offerta attiva e gratuita del vaccino è rivolta alle ragazze nel dodicesimo anno di età, cioè tra gli 11 e 12 anni, quando offre il massimo vantaggio in termini di possibilità di prevenzione.

L'obiettivo del programma di vaccinazione è infatti prevenire le infezioni da HPV, le lesioni precancerose ed il carcinoma del collo dell'utero, che causa oggi in Italia ogni anno circa 3.500 nuovi casi di malattia e 1.000 decessi.

Come ogni altra strategia di vaccinazione, è fondamentale che le conoscenze sulle malattie prevenibili, sul vaccino e sul programma vaccinale siano diffuse capillarmente tra gli operatori sanitari coinvolti, ed in particolare tra i pediatri che rappresentano le figure di riferimento per le famiglie.

La Commissione Vaccini della SIAIP offre il suo contributo con un set di quattro presentazioni pubblicate sul sito della Società, dedicate rispettivamente a:

1. epidemiologia e clinica dell'infezione da HPV e del carcinoma della cervice;
2. vaccini anti-HPV;
3. comunicazione e *counselling*;
4. strategie di vaccinazione.

I dati presentati sono basati su quanto pubblicato nella letteratura scientifica nazionale ed internazionale. Le presentazioni su epidemiologia e clinica dell'infezione da HPV e sui vaccini, che affrontano temi di particolare complessità, sono corredate di note ed includono i riferimenti bibliografici da cui le informazioni sono state tratte.

Le conoscenze a riguardo sono in continuo divenire; prendiamo quindi l'impegno ad aggiornare i dati presentati in base alle future, nuove evidenze.

Ci auguriamo che questo materiale possa essere utile, e venga capillarmente diffuso.



## La Commissione Vaccini della SIAIP:

Marta Luisa Ciofi degli Atti<sup>1</sup>  
 Chiara Azzari<sup>2</sup>  
 Giorgio Bartolozzi<sup>3</sup>  
 Susanna Esposito<sup>4</sup>  
 Gaetano Maria Fara<sup>5</sup>  
 Franco Giovanetti<sup>6</sup>  
 Milena Lo Giudice<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma;

<sup>2</sup> Ospedale Meyer, Università di Firenze;

<sup>3</sup> Università di Firenze;

<sup>4</sup> Istituto di Pediatria, Università di Milano, Fondazione IRCCS

Ospedale Maggiore Policlinico "Mangiagalli e Regina Elena", Milano;

<sup>5</sup> Università di Roma "La Sapienza";

<sup>6</sup> ASL CN2 Alba Bra, Dipartimento di Prevenzione;

<sup>7</sup> Pediatra di Famiglia, Palermo

[fgiovanetti@aslcn2.it](mailto:fgiovanetti@aslcn2.it)

# Ambulatorio vaccinale: il caso del mese

Si presenta in ambulatorio una bambina di 15 mesi per effettuare la vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia (MPR). All'età di 13 mesi la bambina ha avuto una diagnosi di esostososi multipla. I genitori hanno dei dubbi riguardo alla vaccinazione, sia a causa della patologia diagnosticata alla bambina, sia perché entrambi hanno una non meglio definita storia clinica di crisi convulsive in età pediatrica.

## Domanda 1

Come vi comportereste?

## Risposta

Il vaccino MPR è controindicato in caso di deficit congeniti o acquisiti della risposta immunitaria<sup>1-3</sup>. L'esostososi multipla non è associata ad immunodepressione, pertanto la vaccinazione con MPR non è controindicata. L'anamnesi familiare positiva per convulsioni, o per una vera e propria epilessia, non costituisce controindicazione. La bambina può quindi essere vaccinata.

A distanza di 9 giorni dalla vaccinazione con MPR, la bambina presenta nel sonno un episodio caratterizzato da respiro stertoroso, ipertono, oculovertice verso l'alto, cianosi periorale, scialorrea. L'episodio dura circa 1 minuto e la bambina non ha febbre.

La bimba viene ricoverata in un ospedale pediatrico; la diagnosi di dimissione è di epilessia con crisi generalizzate in paziente con esostososi multipla. Inizia una terapia specifica, ed in seguito è ricoverata nuovamente varie volte per crisi convulsive.

Successivamente le condizioni si stabilizzano, ma è presente un ritardo del linguaggio.

I genitori attribuiscono l'insorgenza dell'epilessia al vaccino MPR e chiedono il vostro parere in merito.

## Domanda 2

Quali ipotesi potrebbero essere formulate?

## Risposta

Possiamo formulare le seguenti ipotesi:

1. la vaccinazione MPR è stata la causa della successiva insorgenza di epilessia;
2. la vaccinazione MPR è stata una coincidenza;
3. non esiste un rapporto di causalità tra vaccinazione MPR ed epilessia: la malattia è insorta 9 giorni dopo la somministrazione del vaccino per il solo effetto del caso.

## Domanda 3

Quale delle 3 ipotesi appare più credibile?

## Risposta

Esaminiamo la letteratura che si è occupata degli eventi avversi neurologici dopo vaccinazione, e in particolare ricerchiamo i lavori sul rapporto tra la vaccinazione MPR, convulsioni ed epilessia<sup>4-11</sup>. Dalla letteratura emerge che il vaccino MPR, sia monovalente che associato con parotite e rosolia, può causare convulsioni febbrili. La frequenza di tali convulsioni, che insorgono in genere 8-12 giorni dopo la vaccinazione, è di 25-34 casi per 100.000 bambini vaccinati. È segnalato un lieve aumento del rischio di tali convulsioni per i bambini con anamnesi familiare o personale positiva per convulsioni. Ciò non costituisce una controindicazione alla vaccinazione.

Non è riportata in letteratura un'associazione causale tra MPR e convulsioni non febbrili, quali quelle presentate dalla bambina.

Non è stato riportato un aumentato rischio di epilessia, altre malattie del sistema nervoso centrale o sequele permanenti.

Molte forme di epilessia insorgono nei primi 2 anni di vita, nello stesso periodo in cui i bam-

bini ricevono il ciclo di vaccinazione primaria e la 1ª dose di MPR.

È possibile, anche se non chiaro, che vi sia un'associazione tra esostosi multipla ed epilessia<sup>12</sup>.

#### Domanda 4

Quali sono le vostre conclusioni?

#### Risposta

Non vi sono evidenze che la vaccinazione MPR possa avere causato l'epilessia; l'insorgenza della prima convulsione afebrile 9 giorni dopo la vaccinazione può essere attribuita al solo effetto del caso.

Due anni dopo il problema si ripropone per la sorella minore della bimba, che, su richiesta dei genitori, riceve un vaccino per volta (differite, tetano, polio, epatite B). I genitori decidono inoltre di non vaccinarla contro pertosse, Hib, pneumococco, meningococco C, morbillo, parotite e rosolia.

All'età di 2 anni e 7 mesi, la secondogenita, in assenza di qualsiasi vaccinazione recente, manifesta delle crisi convulsive. La diagnosi è di epilessia con crisi generalizzate. Attualmente la patologia è ben controllata dalla terapia.

#### Domanda 5

Raccomandereste ai genitori di vaccinare la secondogenita con MPR, tenendo anche conto che nella vostra Regione è in corso un'epidemia di morbillo?

#### Risposta

L'epilessia non è una controindicazione alla vaccinazione MPR. In presenza di sintomi clinici non ben controllati, la vaccinazione dovrebbe essere rinviata sino a quando la situazione non si stabilizza. Poiché in questo caso la patologia è ben controllata dalla terapia farmacologica, il vaccino MPR può essere somministrato dopo un adeguato *counseling* con i genitori.

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> Network Italiano dei Servizi di Vaccinazione. Guida alle controindicazioni. 3ª edizione. 2005.

[http://www.epicentro.iss.it/focus/piano\\_prevenzione/niv.asp](http://www.epicentro.iss.it/focus/piano_prevenzione/niv.asp)

- <sup>2</sup> Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. *Red Book: 2006 report of the committee on infectious diseases*. 27<sup>th</sup> Ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.
- <sup>3</sup> Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2006;55(RR-15):1-48. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5515a1.htm>
- <sup>4</sup> Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. *The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine*. N Engl J Med 2001;345:656-61. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/345/9/656>
- <sup>5</sup> Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. *Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination*. Pediatrics 2002;110:957-63. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/110/5/957>.
- <sup>6</sup> Maldonado YA. *Current controversies in vaccination: vaccine safety*. JAMA 2002;288:3155-8.
- <sup>7</sup> Davis RL, Barlow W. *Placing the risk of seizures with pediatric vaccines in a clinical context*. Paediatr Drugs 2003;5:717-22.
- <sup>8</sup> WHO Position Paper. *Measles vaccines*. Weekly Epidemiological Record 2004;79:130-42. [http://www.who.int/immunization/wer7914measles\\_April2004\\_position\\_paper.pdf](http://www.who.int/immunization/wer7914measles_April2004_position_paper.pdf)
- <sup>9</sup> Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, et al. *MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis*. JAMA 2004;292:351-7. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/292/3/351>
- <sup>10</sup> Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, et al. *Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study*. Pediatr Infect Dis J 2006;25:768-73.
- <sup>11</sup> Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. *Vaccines for measles, mumps and rubella in children*. Cochrane Database Syst Rev 2005;4: CD004407.
- <sup>12</sup> Wuyts W, Roland D, Ludecke HJ, Wauters J, Foulon M, Van Hul W, et al. *Multiple exostoses, mental retardation, hypertrichosis, and brain abnormalities in a boy with a de novo 8q24 submicroscopic interstitial deletion*. Am J Med Genet 2002;113:326-32.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Il Comitato Vaccinazioni della SIAIP è costituito da un gruppo di esperti in campo vaccinale che nel 2007 è stato supportato in parti uguali da 5 aziende produttrici di vaccini pediatrici (Baxter, Berna, Novartis, Sanofi Pasteur MSD, Wyeth).

La collaborazione con le aziende avviene secondo principi che sono stati sottoscritti dalle aziende produttrici di vaccini pediatrici.

Il supporto economico fornito dalle aziende al Comitato Vaccinazioni della SIAIP per la redazione di queste presentazioni ha coperto esclusivamente le spese per le riunioni del gruppo.

Per quanto riguarda la presenza di potenziali conflitti di interesse tra i componenti del gruppo di lavoro vengono dichiarate le eventuali relazioni dei singoli partecipanti con le aziende farmaceutiche produttrici di vaccini nei 12 mesi precedenti la stesura del documento stesso.

I potenziali conflitti di interesse riguardano:

1. possesso di azioni o *stock options* di aziende produttrici di vaccini pediatrici;
2. contratti di consulenza o di collaborazione professionale con aziende produttrici di vaccini pediatrici;
3. compenso ricevuto per la redazione del presente articolo da parte di aziende produttrici di vaccini pediatrici;
4. godimento di fondi di ricerca da parte di aziende produttrici di vaccini;
5. compenso in occasione di relazioni scientifiche o di incontri di formazione da parte di aziende produttrici di vaccini;
6. supporto alle spese di partecipazione (iscrizione, viaggio, alloggio) a corsi o congressi.

	Ciofi degli Atti	Azzari	Bartolozzi	Esposito	Fara	Giovanetti	Lo Giudice
Azioni o <i>stock options</i>	—	—	—	—	—	—	—
Consulenze	—	GSK SPMSD	WYE	—	SPMSD	—	—
Compenso ricevuto per la redazione del presente materiale	—	—	—	—	—	—	—
Fondi di ricerca	—	—	—	CHI GSK WYE	—	—	—
Compenso ricevuto per relazioni scientifiche o formazione	—	SPMSD	GSK WYE SPMSD	SPMSD WYE	—	SPMSD	SPMSD
Supporto spese congressi	—	WYE	WYE	—	—	WYE	SPMSD

BAX = Baxter; BE = Berna; CHI = Chiron; GSK = Glaxo SmithKline; SPMSD = Sanofi Pasteur MSD; WYE = Wyeth