

XVIII Congresso Nazionale SIPPS

Lecce, 28-31 Ottobre 2006

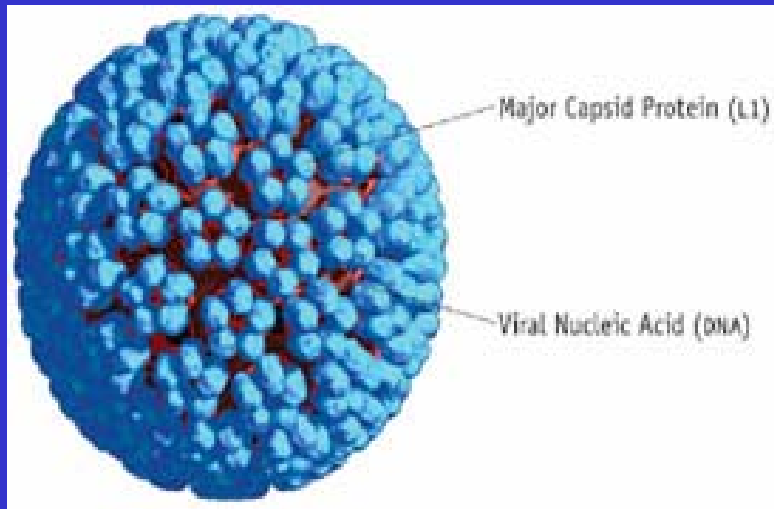
**Come difendere il bambino con le
vaccinazioni: novità in tema di
vaccini e vaccinazioni**
Le infezioni da Papillomavirus

Filippo Salvini

Clinica Pediatrica dell'Università di Milano

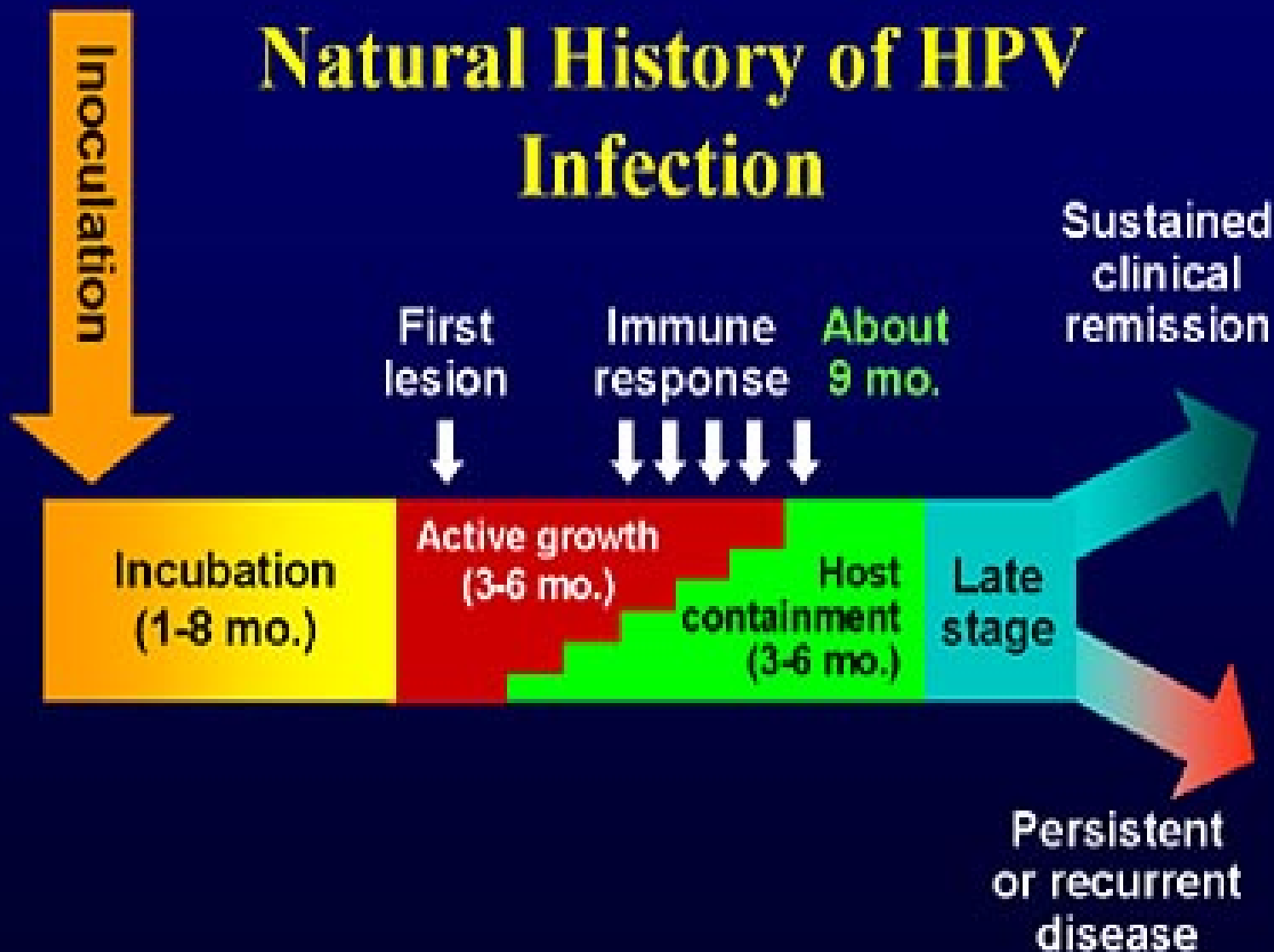
Azienda Ospedaliera Ospedale San Paolo

Papillomavirus (HPV)

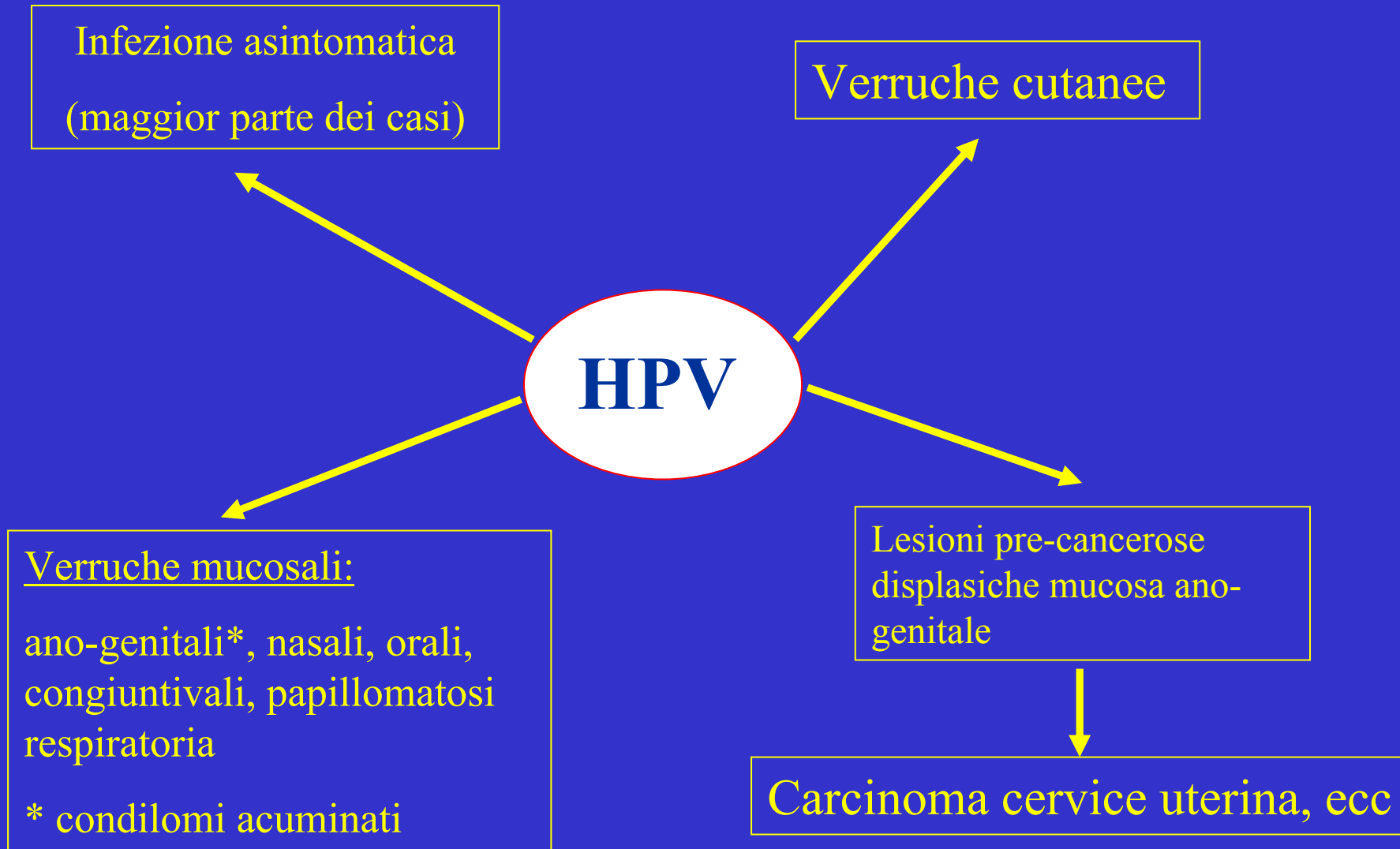


- Virus a DNA appartenente alla famiglia delle *Papovaviridae*
- Identificati più di 100 sierotipi
- Si distinguono in cutanei e mucosali, in base alla loro specificità per i diversi tipi di epitelio

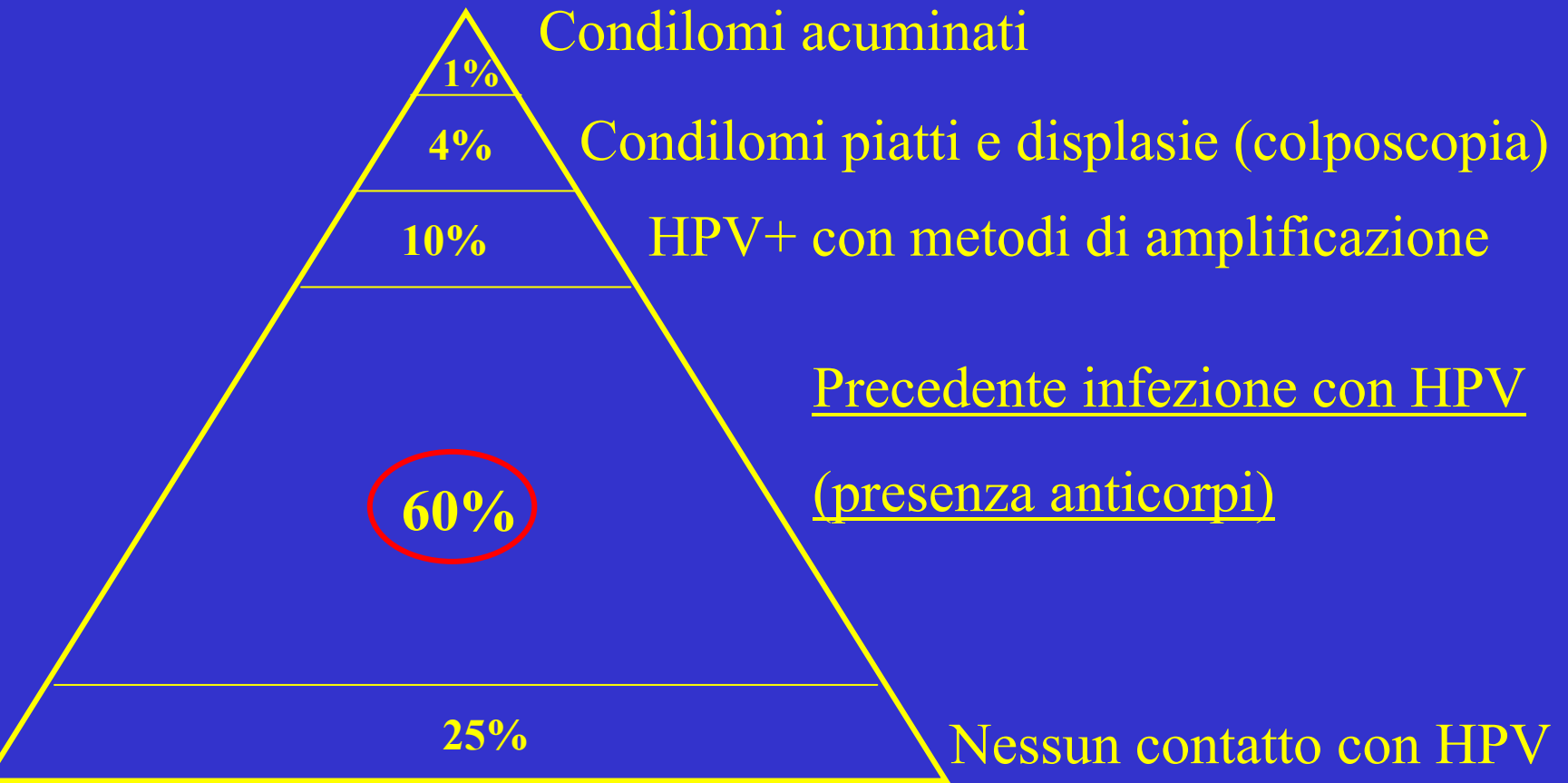
Natural History of HPV Infection



HPV: manifestazioni cliniche



Prevalenza USA di infezioni genitali HPV (15-49 anni)



Diagnosi di infezione

- ✓ Indagine clinica (sintomatici)
- ✓ Indagine microscopica di strisci cellulari (Pap-test): limiti noti di bassa sensibilità e discreta probabilità di errore legata a esecuzione del prelievo e fissazione del campione, oltre che all'esperienza di chi lo analizza
- ✓ Ricerca di HPV-DNA in campioni biologici con tecniche di biologia molecolare (PCR; alta sensibilità e specificità)

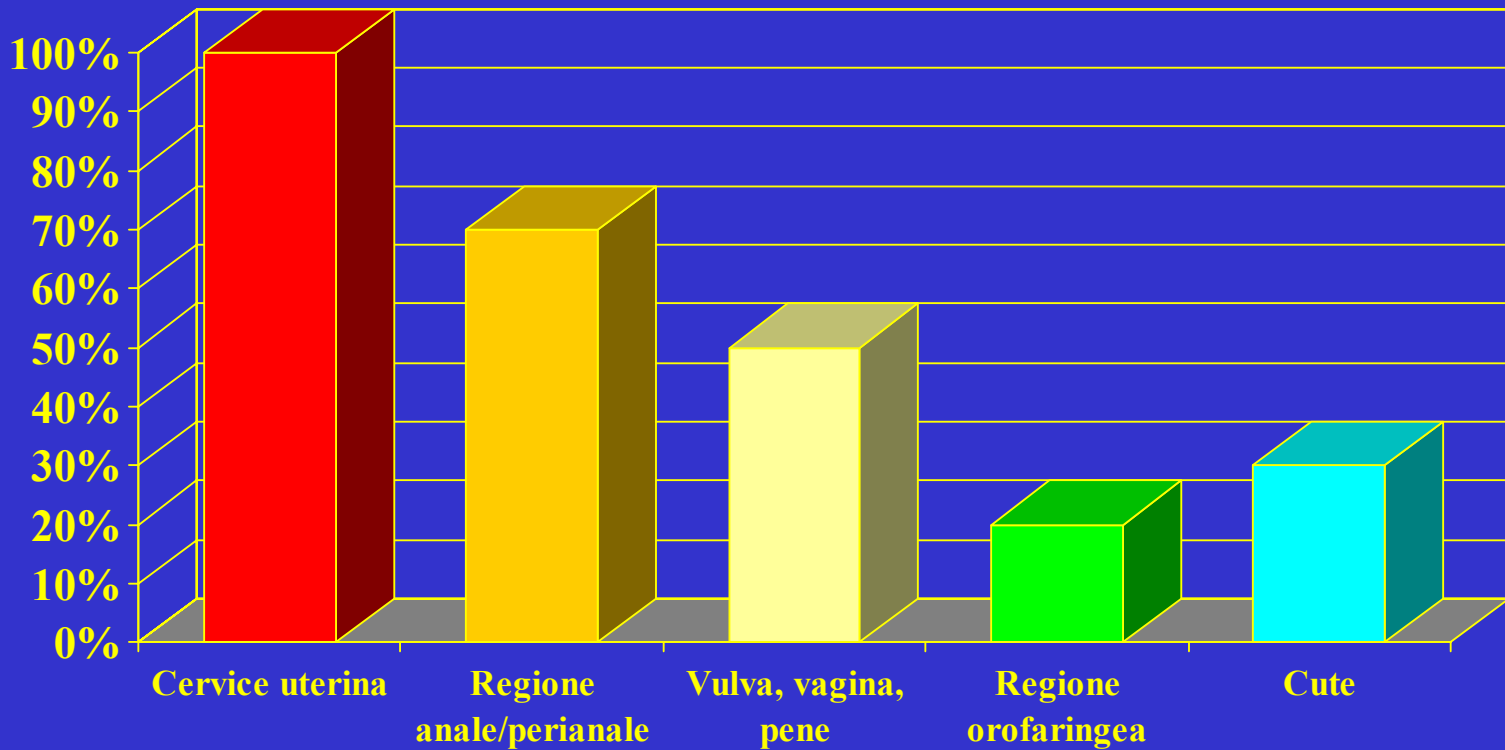
Opzioni terapeutiche

- ✓ **Rimozione delle lesioni:** conizzazione, laser, crioterapia, elettrocoagulazione
- ✓ **Interferone:** in lesioni molto estese, in condilomi acuminati ricorrenti o in papillomatosi laringee
- ✓ **Acido Retinoico:** sembra avere un buon potenziale terapeutico, sopprime l'attività trascrizionale del virus
- ✓ **Imiquimod:** nuovo farmaco per il trattamento dei condilomi, sembra avere una buona efficacia in quanto stimola le difese immunitarie e la produzione di interferone
- ✓ **Cidofovir**
- ✓ **Podophyllin**

HPV E TUMORI

- ✓ HPV è uno dei pochi virus (insieme a virus epatitici, HTLV, EBV) certamente associati a tumori
- ✓ Fra i tumori a eziologia infettiva, ben il 43% dei casi è attribuibile a HPV (*Pisani P, 1997*)

Presenza di HPV-DNA in Carcinomi

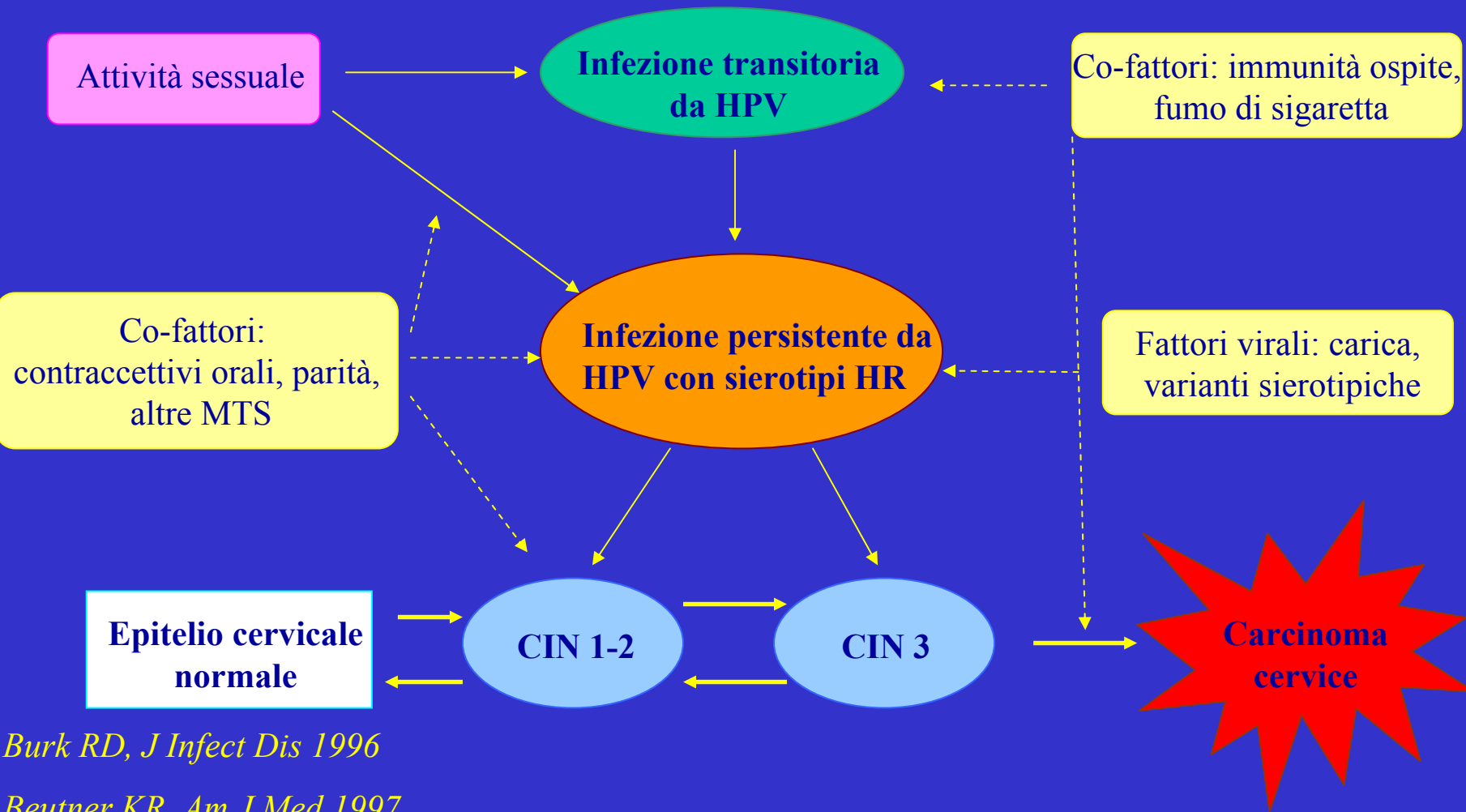


Carcinoma cervice uterina: epidemiologia



- Il carcinoma della cervice uterina è il secondo tumore maligno nella donna a livello mondiale:
 - 493.000 casi/anno (80% nei paesi in via di sviluppo) con il 50% di mortalità (dati AIRC)
- In Europa: 65.000 casi annui, con 28.000 decessi
- In Italia, nel periodo 1998-2002, sono stati diagnosticati in media 3.500 casi/anno ($I = 10/100.000$) con circa 1.500 decessi
- Range d'età :
 - 25-35 anni forme pre-neoplastiche di vario grado (Cervical Intraepithelial Neoplasia-CIN 1-2-3)
 - 45-55 anni carcinoma invasivo

HPV e tumore: fattori di rischio



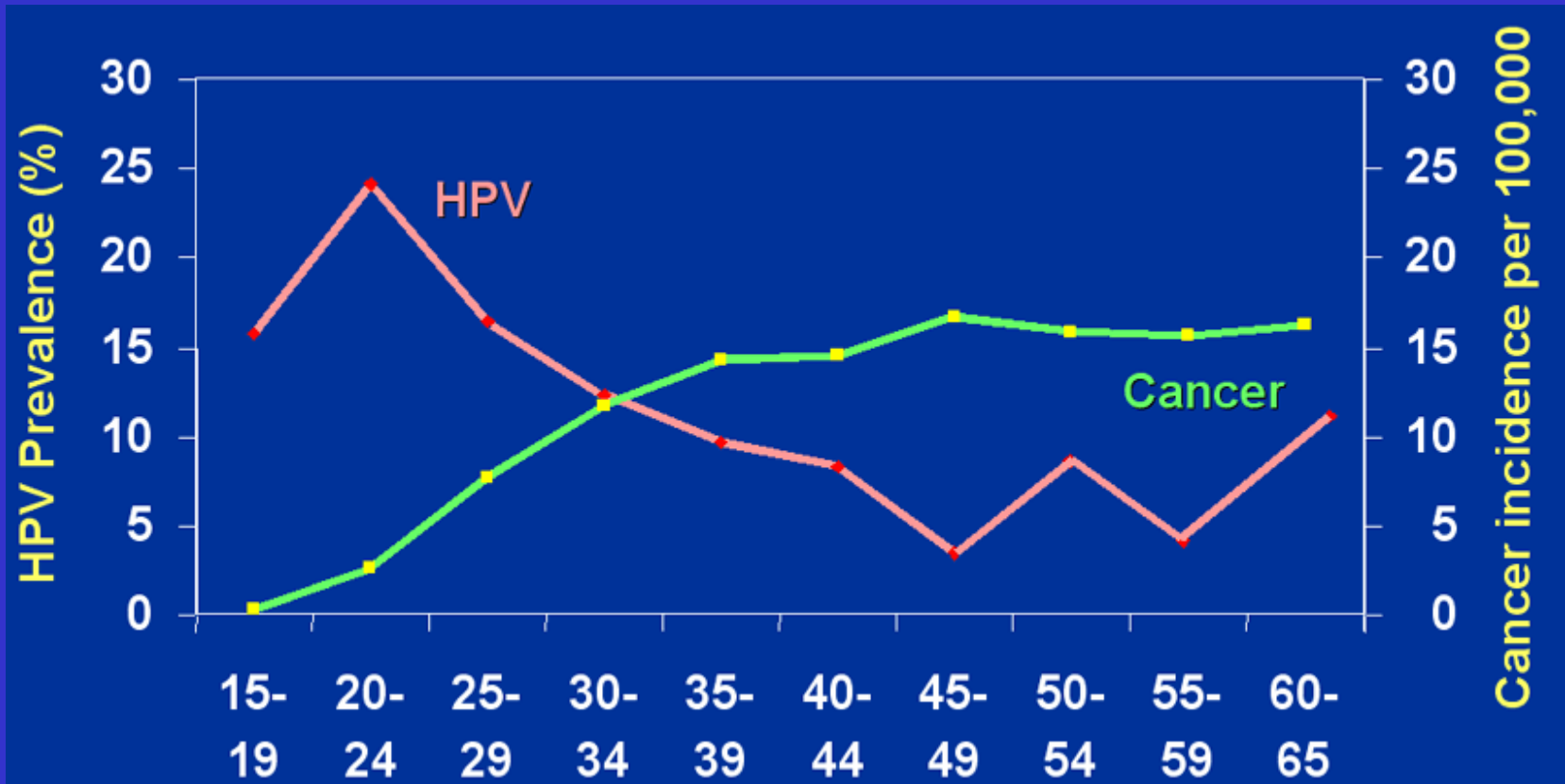
Burk RD, J Infect Dis 1996

Beutner KR, Am J Med 1997

Smith JS, Lancet 2003

Munoz N, Lancet 2002

Prevalenza di HPV ed incidenza del cancro alla cervice per età

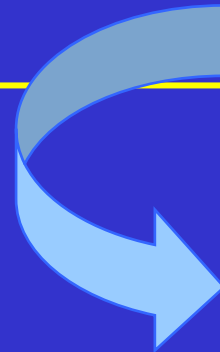


Sierotipi ed evoluzione clinica

ALTO RISCHIO (HR)	BASSO RISCHIO (LR)
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45	6, 11, 40, 42, 43, 44



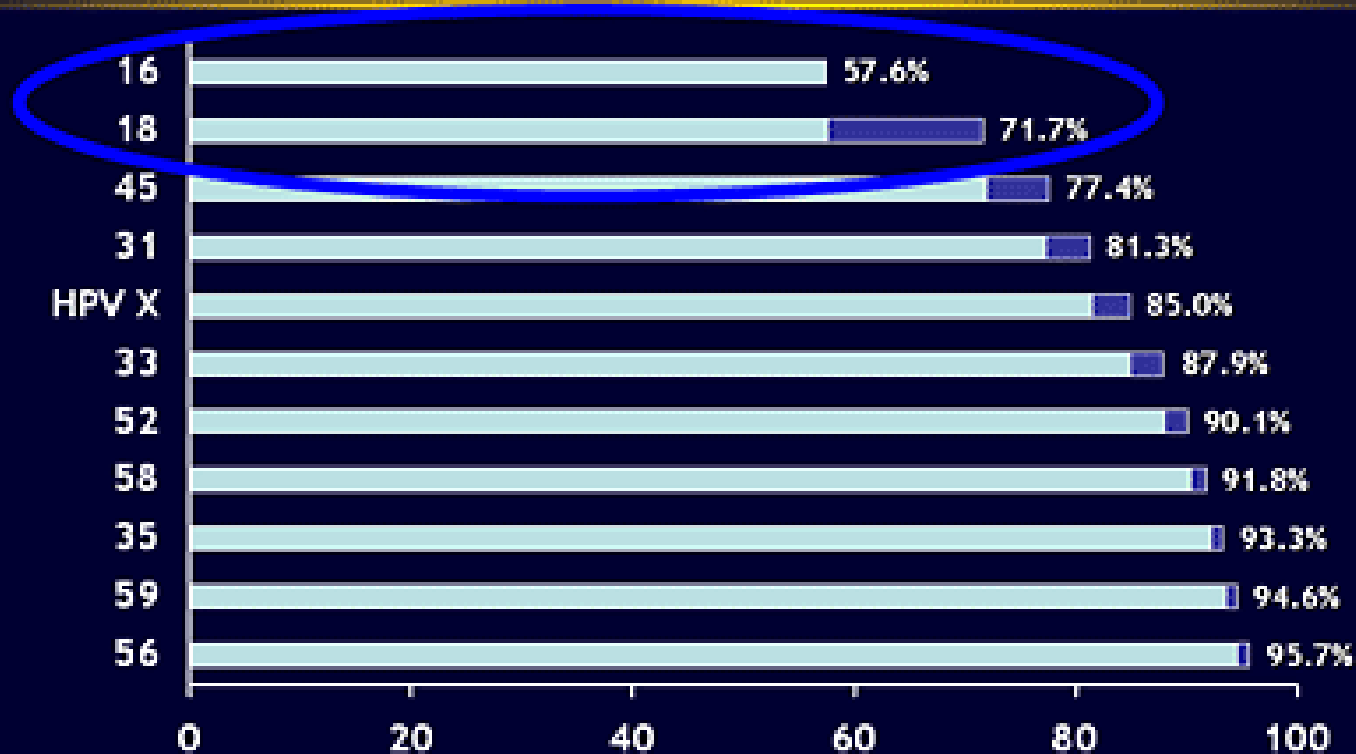
Lesioni intra-epiteliali squamose con trasformazione maligna



Condilomi

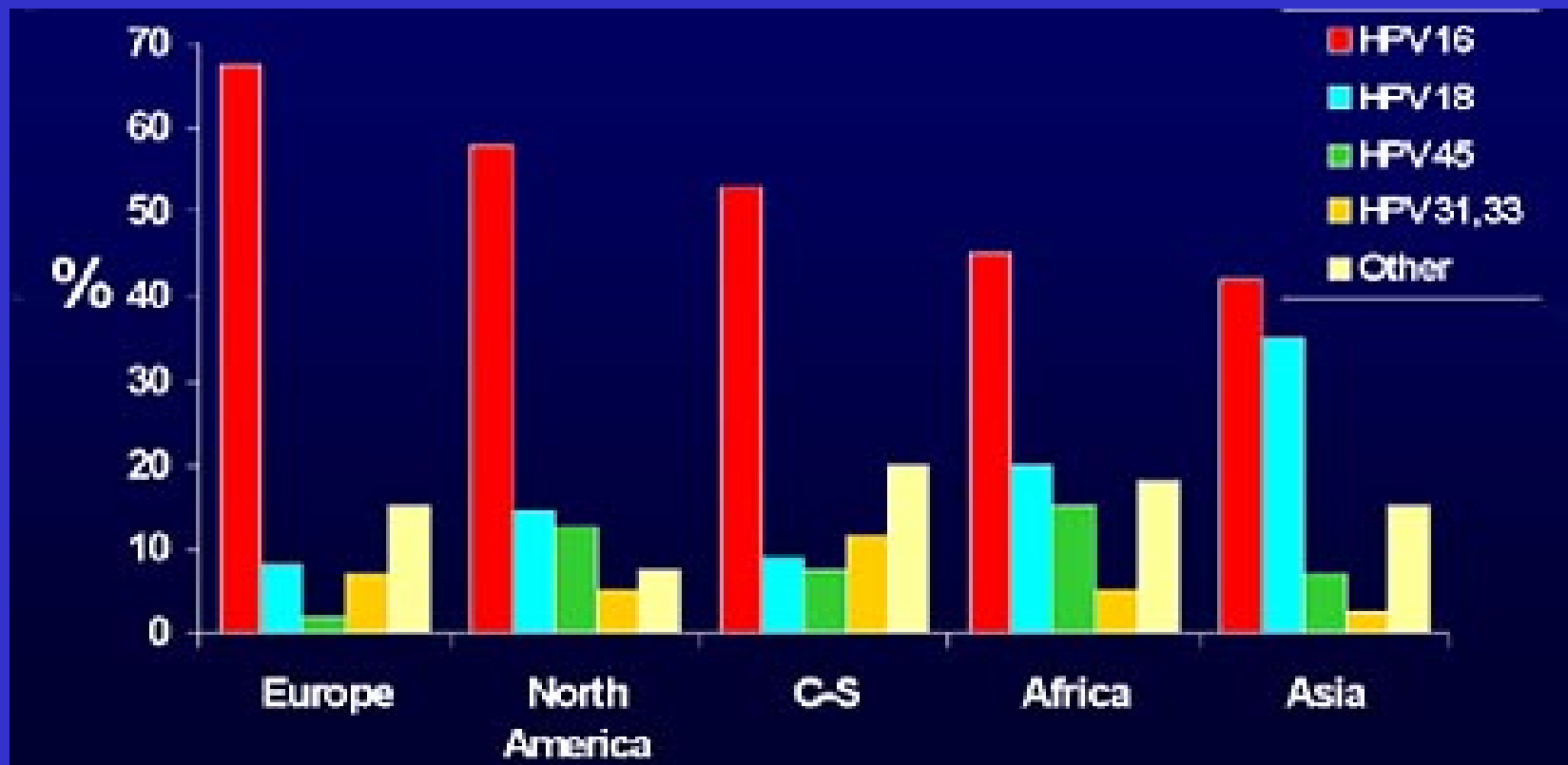


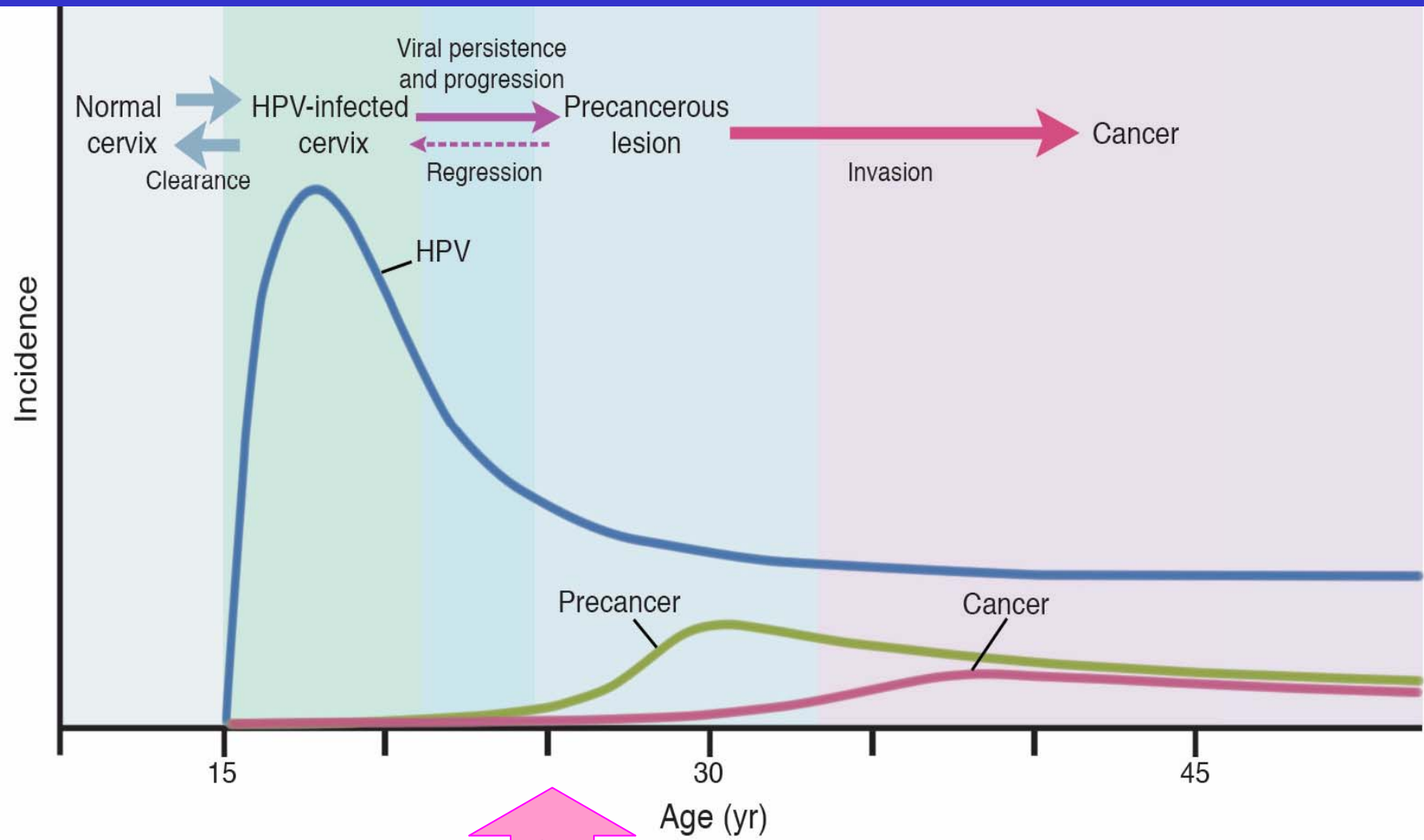
HPV Types in 3045 Cervical Cancer Cases From 23 Countries



Cohen J. *Science*. 2005;308:618-621.

% carcinomi cervicali risultati positivi per HPV suddivisi per sierotipo e continente





Pap test

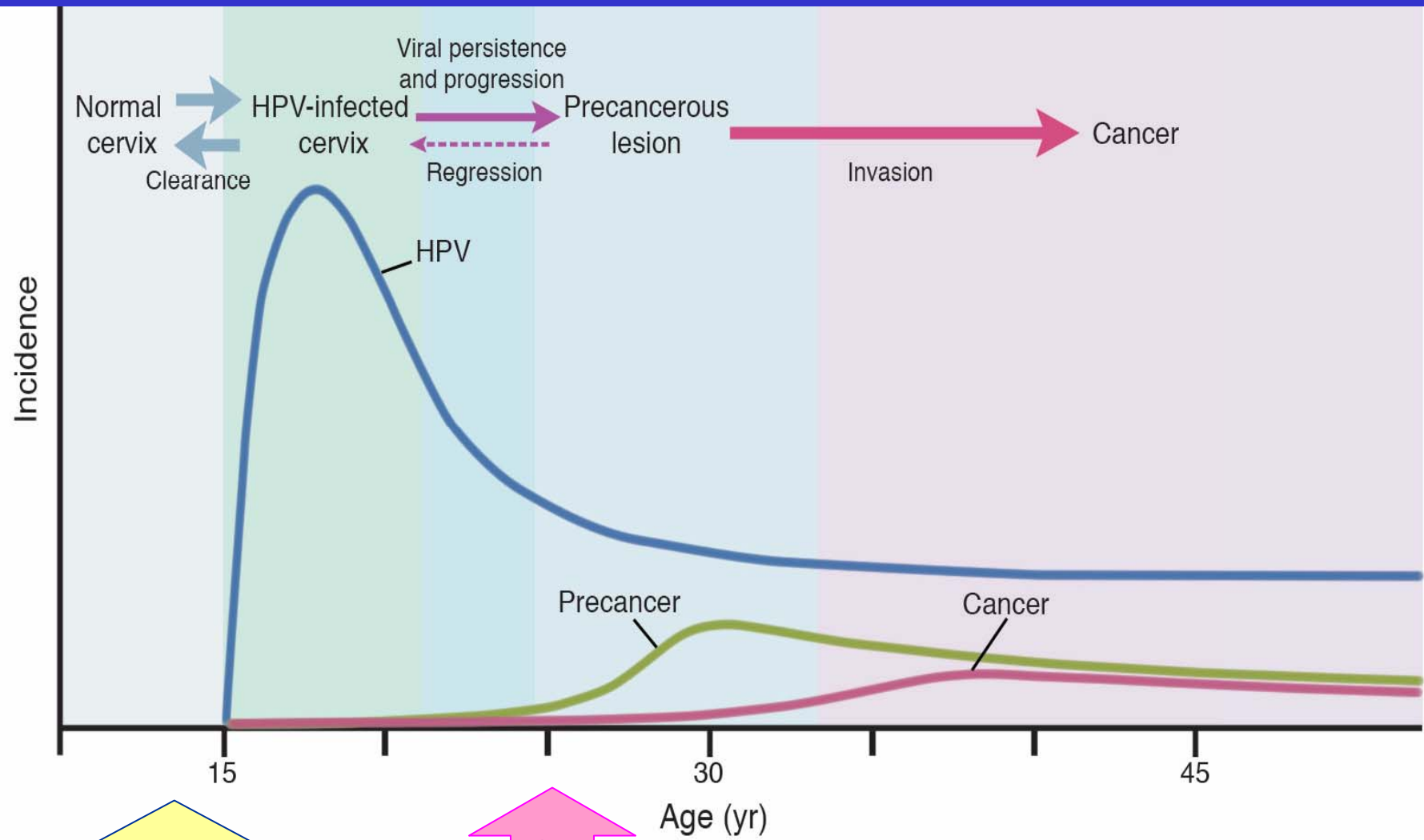
Pap test

- ✓ In Italia il Pap-test è raccomandato ogni 3 anni per le donne di età compresa tra 25 e 64 anni.
- ✓ L'adesione ai programmi di screening è aumentata nel tempo passando dal 16% del 1998 al 64% del 2004 (dati dell'Osservatorio nazionale screening), comunque insufficiente se confrontati con i livelli raccomandati dalle Linee guida europee.

Il Pap TEST rappresenta un valido strumento di diagnosi precoce di lesione citologica pre/cancerosa

TUTTAVIA

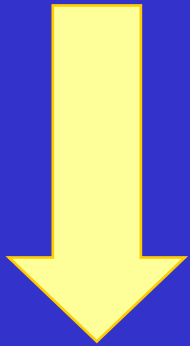
SOLO un vaccino efficace contro HPV è vera prevenzione!!!



Vaccino

Pap test

Vaccino HPV



~~Infezione da HPV~~

Condilomi ano-genitali

Lesioni pre-cancerose ano-genitali

Carcinoma ano-genitale

RRP (papillomatosi respiratorie ricorrenti)

VACCINI CONTRO INFEZIONE DA HPV

I vaccini preventivi di prossima introduzione sono costituiti dalle proteine virali capsidiche dell'HPV-L1 e, in misura minore, L2, (Virus-Like Particles, VLPs): in pratica capsidi senza DNA, strutturalmente ed antigenicamente identiche ai virioni naturali, tali da evocare una efficace risposta neutralizzante tipo-specifica.

Vaccini contro HPV

Gardasil®

- ✓ Merk
- ✓ Vaccino quadrivalente (16,18,6,11)
- ✓ Approvato da FDA nel Giugno 2006
- ✓ Approvato EMEA nel sett 2006
- ✓ 70 % CIN 2-3 e carcinoma cervicale
- ✓ 30-50% CIN 1
- ✓ 90% condilomi ano-genitali
- ✓ Ciclo vaccinale: 0, 2, 6 mesi

Cervarix ®

- ✓ Glaxo SmithKline
- ✓ Vaccino bivalente (16, 18)
- ✓ Trials clinici fase III
- ✓ 70% CIN 2-3 e carcinoma cervicale
- ✓ 25% CIN 1
- ✓ 100% infezioni persistenti
- ✓ Ciclo vaccinale: 0, 1, 6 mesi

Principali trials vaccini HPV

Table 1

Proof-of-principle HPV VLP prophylactic efficacy trials

Study	Koutsky et al. (32)	Harper et al. (35)	Villa et al. (33)	Mao et al. (34)
HPV VLP type	16	16, 18	6, 11, 16, 18	16
Adjuvant	Alum	AS04	Alum	Alum
Sponsor	Merck	GSK	Merck	Merck
Trial site	United States	United States, Canada, Brazil	United States, European Union, Brazil	United States
Subject age	16–23	15–25	16–23	16–23
No. subjects (ATP)	1,533	721	468	1,505
Vaccination schedule (mo)	0, 2, 6	0, 1, 6	0, 2, 6	0, 2, 6
Follow-up (yr)	1.5	1.5	2.5	3.5
Persistent infections ^A	42/0 (100)	7/0 (100)	36/4 ^B (90)	111/7 ^C (94)
CIN1+ ^D	9/0 (100)	6/0 (100)	3/0 (100)	24/0 (100)

GARDASIL®

- ✓ Prodotto da Merck con tecniche di ingegneria genetica (DNA ricombinante) basato su VLP L1
- ✓ Prodotto su *Saccharomyces cerevisiae*
- ✓ Quadrivalente (tipi 16, 18, 6, 11)
- ✓ Adjuvante utilizzato: idrossido alluminio

Vaccino HPV-L1 16/18/11/6: efficacia

L'efficacia del vaccino è stata valutata mediante 4 studi placebo-controllo, randomizzati, in doppio cieco che hanno complessivamente coinvolto 20.541 donne di età compresa tra i 16 e i 26 anni, con un follow-up della durata di 2-4 anni.

Vaccino HPV-L1 16/18/11/6: efficacia

Population	GARDASIL		Placebo		% Efficacy (95% CI)
	n	Number of cases	n	Number of cases	
HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS					
Protocol 005***	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
Protocol 007	231	0	230	1	100.0 (-3734.9, 100.0)
FUTURE I	2200	0	2222	19	100.0 (78.5, 100.0)
FUTURE II	5301	0	5258	21	100.0 [†] (80.9, 100.0)
Combined Protocols [‡]	8487	0	8460	53	100.0 [†] (92.9, 100.0)
HPV 6-, 11-, 16-, 18-related CIN (CIN 1, CIN 2/3) or AIS					
Protocol 007	235	0	233	3	100.0 (-137.8, 100.0)
FUTURE I	2240	0	2258	37	100.0 [†] (89.5, 100.0)
FUTURE II	5383	4	5370	43	90.7 (74.4, 97.6)
Combined Protocols	7858	4	7861	83	95.2 (87.2, 98.7)
HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts					
Protocol 007	235	0	233	3	100.0 (-139.5, 100.0)
FUTURE I	2261	0	2279	29	100.0 (86.4, 100.0)
FUTURE II	5401	1	5387	59	98.3 (90.2, 100.0)
Combined Protocols	7897	1	7899	91	98.9 (93.7, 100.0)

Vaccino HPV-L1 16/18/11/6: reazioni avverse

EVENTI AVVERSI	GARDASIL (N=5.088) %	Placebo con AI (N=3.470) %	Placebo salino (N=320) %
LOCALI (1-5 gg post-vaccino)			
Dolore	83,9	75,4	48,6
Edema	25,4	15,8	7,3
Iperemia	24,6	18,4	12,1
Prurito	3,1	2,8	0,6
SISTEMICI (1-15 gg post-vaccino)		Placebo (N=3790) %	
Febbre	10,3	8,6	
Nausea	4,2	4,1	
Vertigini	2,8	2,6	

Vaccino HPV-L1 16/18/11/6

Le indicazioni dell'AICP (Advisory Committee on Immunization Practices) ne raccomandano l'uso per i seguenti soggetti:

- ✓ tutte le ragazze a 11-12 anni
- ✓ ragazze tra i 13 e i 26 anni che non sono ancora state sottoposte a vaccinazione
- ✓ donne con Pap test patologici (CIN 1-2-3), condilomi acuminati e lesioni pre-cancerose

Cervarix®

- ✓ Prodotto da GSK con tecniche di ingegneria genetica (DNA ricombinante) basato su VLP L1
- ✓ Prodotto in cellule di insetto con vettore Baculovirus
- ✓ Bivalente (tipi 16, 18)
- ✓ Adjuvante: miscela di sali di alluminio e monofosforil-lipide A (MPL), che dovrebbe garantire una persistenza di lungo termine degli anticorpi neutralizzanti

Vaccino HPV-L1 16/18: immunogenicità

SIEROTIPO HPV	HPV 16	HPV18
Titolo anticorpale (UI/ml):		
- pre- vaccino	4	4
- dopo 7 mesi	5334	3365
- dopo 18 mesi	801	481
- post infezione naturale	50	41
Vaccino vs infezione naturale (a 18 mesi)	X 16	X 11
Tasso di sieroconversione (%)	100	99,7

Vaccino HPV-L1 16/18: reazioni avverse

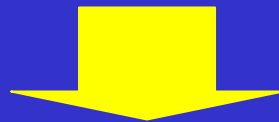
REAZIONI LOCALI	Vaccine group (n=531)	Placebo group (n=538)	<i>p</i>
Dolore	96 (93,4%)	469 (87,2%)	.0006
Edema	182 (34,3%)	113 (21%)	< .0001
Iperemia	189 (35,6%)	131 (24,3%)	.0001
Totale	499 (94%)	472 (87,7%)	.0004
REAZIONI SISTEMICHE			
Stanchezza	308 (58%)	289 (53,7%)	.175
Disturbi G.I.	178 (33,5%)	172 (32%)	.602
Cefalea	331 (62,3%)	329 (61,2%)	.706
Prurito	130 (24,5%)	109 (20,3%)	.106
Rush	60 (11,3%)	54 (10%)	.552
Febbre	88 (16,6%)	73 (13,6%)	.172
Totale	458 (86,3%)	462 (85,9%)	.860

Vaccino HPV-L1 16/18 in pre-adolescenti

- ✓ studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio- cieco con vaccino HPV-L1 16/18
- ✓ 516 soggetti: 158 10-14 aa; 458 15-25 aa
- ✓ somministrazione HPV16/18 secondo lo schema 0-1-6
- ✓ dosaggio del titolo anticorpale anti-HPV16/18 (ELISA UI/ml) a 0 e 7 mesi

RISULTATI

- ✓ sieroconversione del 100% in entrambi i gruppi
- ✓ titolo anticorpale anti-HPV16/18 DUE VOLTE maggiore nel gruppo 10-14aa rispetto al gruppo 15-25aa



L'evidenza di un titolo anticorpale più alto nelle pre-adolescenti vaccinate rispetto alle donne adulte vaccinate fa presupporre che ad una risposta immunitaria maggiore corrisponda una protezione per un periodo più lungo.

Problemi aperti:

- Durata dell'efficacia ed eventuale necessità di un richiamo
- Identificazione del target:
 - bambine ed adolescenti
 - donne adulte
 - uomini (eterosessuali ed omosessuali, herd immunity)
- Implicazioni sociali (vaccino contro una malattia a trasmissione sessuale rivolto alle bambine)
- Possibile impatto sulle politiche di screening (che deve continuare!!!! La storia naturale della malattia è lunga)
- Studi su nuovi vaccini HPV-L1 che comprendano più e diversi sierotipi (con sierotipi dei 2 vaccini attuali prevenzione del 70% delle lesioni pre/cancerose)
- Disponibilità a livello mondiale di un vaccino cost-effective (Gardasil® \$ 120,00 per dose)