



assis
associazione di studi e
informazione sulla salute

APPELLO PER UNA MORATORIA DELLA SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO CONTRO IL PAPILLOMAVIRUS

Il testo di quest'appello per una moratoria della pratica del vaccino contro l'HPV è stato elaborato e promosso da AsSIS (Associazione di Studi e Informazione sulla Salute), che riunisce medici, genitori e legali ed è aperta a tutte le associazioni realmente indipendenti che trattino il tema della salute sotto il profilo sia medico-terapeutico sia come pratica di vita atta a favorire i determinanti ambientali della salute stessa.

Le preoccupazioni e il parere negativo di molti medici sui tempi troppo rapidi, e sui dati troppo insufficienti con cui è stato introdotto anche in Italia il vaccino anti-HPV e con cui è stato dato avvio a una campagna di massa per vaccinare bambine e adolescenti senza avere acquisito alcuna certezza in merito agli effetti reali del vaccino non nascono dalla sola AsSIS. Negli anni passati dubbi e rimostanze sono stati espressi perfino da personale medico che lavora all'interno di quelle istituzioni sanitarie che avrebbero dovuto farsi portavoce della linea del Ministero prescrivendo l'uso del vaccino. Un appello all'allora Ministro della Salute Livia Turco e al Ministro Padoa Schioppa fu stilato dall'Associazione Pediatria di Comunità e riuniva tutte le ragioni per cui oggi ci troviamo a ribadire la nostra contrarietà all'introduzione troppo precipitosa di un farmaco che non ha alle spalle alcuna sperimentazione se non quella che sta venendo realizzata direttamente sulla popolazione, e che si prefigge benefici irrisori rispetto sia ai rischi presunti che ai danni effettivi. Ad oggi la situazione non è mutata, dobbiamo ancora attendere anni per avere dati certi sull'efficacia della vaccinazione nella prevenzione del tumore

della cervice uterina e sulla opportunità di adottare questa pratica senza produrre effetti boomerang come una maggiore propensione dei soggetti ad essere contagiati da altri genotipi di HPV altrettanto potenzialmente oncogeni, reazioni avverse di breve e lungo termine, nonché un dispendio inutile di risorse sia economiche che umane in un momento in cui, in Italia, la Sanità Pubblica è sottoposta ad una incessante riduzione di mezzi strumentali, umani e finanziari che dovrebbero più che mai rendere le Istituzioni sensibili al problema di mettere in campo strategie efficienti ed efficaci nell'attività di prevenzione delle malattie, evitando sperimentazioni del tutto aleatorie negli esiti, costosissime nella realizzazione, di quasi nessuna utilità per il cittadino che diviene in sostanza l'anello più debole di questa lunga catena: colui cui vengono addossate le spese di una politica sanitaria che taglia servizi essenziali in nome dei costi, ma promuove misure da 39 milioni di euro annue come il vaccino HPV senza attendere di vagliarne l'efficacia, senza rilevare le incongruenze del programma di vaccinazione, né valutare, sia dal punto di vista medico che economico, se sia il mezzo più idoneo a raggiungere gli obiettivi prefissati.

1.1. L'HPV: I DATI DISPONIBILI

La vaccinazione contro il papillomavirus (HPV) è stata introdotta in tutte le Regioni italiane dal 2007/2008, ed è stata offerta gratuitamente alle bambine nel dodicesimo anno di vita per prevenire il tumore della cervice uterina. I dati riportati qui di seguito sono quelli forniti dai siti delle ASL:

- Il tumore della cervice uterina rappresenta il 2% dei tumori totali, e si colloca al 9° posto dopo quello del seno (27%), del colon – retto (11%), del polmone (4,5%), dello stomaco (4%), del corpo dell'utero (4%), ovaio (3%) e pancreas (2,5%).
- In Italia nel 2012 sono stati diagnosticati 1515 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e di questi si stima che circa 700 muoiano, con un'incidenza, standardizzata per età, di 1,5 casi ogni 100.000 donne. Grazie all'aumentato utilizzo del pap test in Italia, si assiste negli ultimi anni ad una diminuzione costante dell'incidenza e della mortalità per il tumore della cervice (anche in assenza di vaccino).
- Il tumore praticamente non esiste sotto i 25 anni, poi l'incidenza aumenta ed è massima intorno ai 45 anni.
- Meno dell'1% delle donne infettate con un tipo di HPV potenzialmente cancerogeno sviluppa lesioni preneoplastiche e neoplastiche: altri fattori, ancora oggetto di studio, concorrono allo sviluppo della neoplasia.
- In circa la metà dei casi, l'infezione da HPV regredisce spontaneamente nell'arco di un anno e nell'80% dei casi in due anni. In questo periodo può provocare anomalie cellulari, che corrispondono alle LSIL citologiche e alle CIN 1 in istologia.
- Solo una minoranza di donne sviluppa un'infezione persistente e solo queste possono, ancora più raramente, sviluppare lesioni precancerose.
- La progressione è rara sotto i 30 anni e la probabilità aumenta con il grado di displasia.
- Prevalgono comunque la regressione o la persistenza.
- Sono noti circa 120 genotipi di HPV. Di questi, circa 40 genotipi sono associati, in entrambi i sessi, a patologie del tratto anogenitale, sia benigne che maligne. I tipi "a basso rischio" (6, 11, 42, 43, 44) sono implicati in alterazioni cellulari a livello delle mucose genitali a basso grado di malignità. I tipi "ad alto rischio" (16, 18, 31, 33, 35 etc.) causano alterazioni cellulari ad alto grado di malignità.
- La prevalenza della malattia è nettamente maggiore nei paesi a basso sviluppo economico (si va dal 9,3% del America settentrionale, Europa, Giappone, al 32% dell'India, all'87% di ampie aree dell'America Latina e

dell'Africa). Esistono differenze geografiche anche nella distribuzione dei tipi più frequentemente correlati alle lesioni cancerose: in America settentrionale ed Europa la prevalenza del sottotipo 16 tra le donne colpite da cancro è del 70%, e del 15 % quella del sottotipo 18; dati quasi simili si rilevano per il Africa settentrionale (rispettivamente 68 % per il 16 e 17 % per il 18), mentre in Centro e America meridionale il sottotipo 16 ha prevalenza uguale al 57 % e 13 % il 18, in Asia meridionale il 53 % il 16 e 26 % il 18. In tutte le aree, la percentuale residuale di casi di cancro (con prevalenza tra il 20 ed il 30 %) si verifica in presenza dei sottotipi 45, 31, 33, 52, 58, o altri. Sulla base dei dati epidemiologici risulta dunque che, fra i 15 tipi “ad alto rischio”, i tipi 16 e 18 sono i più frequenti e sarebbero responsabili di circa il 70% dei carcinomi della cervice uterina.

- Oltre il 75 % delle donne sessualmente attive si infetta nel corso della vita.
- La protezione minima fornita dal vaccino dovrebbe durare 4-5 anni e non è chiaro se poi siano necessari o no dei richiami.

1.2. I Vaccini

In commercio si trovano i seguenti vaccini:

un vaccino quadrivalente (*Gardasil, Sanofi Pasteur e Silgard, Merck Scharp & Dohme*) contenente proteine capsidiche espresse in *Saccaromyces cerevisiae* che permettono di generare particelle simil-virali (virus-like particles, VLP) verso i sierotipi 16, 18, 6, 11.

un vaccino bivalente (*Cervarix, Glaxo SmithKline*) le cui proteine capsidiche sono espresse in un vettore baculovirus ricombinante e mimano i sierotipi 16 e 18.

Il vaccino bivalente ha l'obiettivo di ridurre l'incidenza delle lesioni precancerose e cancerose a livello genitale sia nell'uomo che nella donna. Il vaccino quadrivalente in aggiunta ha anche l'obiettivo di ridurre le lesioni condilomatose nelle donne e la papillomatosi laringea nei nati da donne vaccinate. Entrambi i vaccini sono stati approvati dalla FDA, dalla EMEA, dalla AIFA e sono disponibili anche in Italia.

Nell'ottobre 2014 la FDA statunitense ha approvato una nuova versione del Gardasil contro i sierotipi 6, 11 (contro i condilomi genitali) e 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (contro i tumori della cervice uterina, della vagina, e dell'ano anche nei maschi).

Il *Gardasil* è stato approvato dalla FDA nel 2006 con una *fast-track*, cioè con una procedura abbreviata. La *fast-track*, come affermano le linee-guida per l'industria della FDA, ha l'intento di facilitare lo sviluppo e velocizzare la valutazione di farmaci che trattino patologie serie o che mettano a repentaglio la vita e che comunque

vadano incontro ad una esigenza medica e terapeutica rimasta inevasa. La procedura abbreviata deve essere richiesta dall'industria che produce il farmaco. Non è dato sapere sulla base di quali considerazioni la FDA abbia inserito un vaccino contro l'HPV tra i farmaci per cui si è resa necessaria una corsia preferenziale, considerati i dati epidemiologici sopra esposti. La rapidità di tale procedura non può fondarsi neppure sulla qualità dei dati clinici che dimostrino l'efficacia dei vaccini, in quanto si basano non sulla riduzione effettiva dei casi di tumore sviluppatosi da infezioni di HPV oncogeni, ma sulla sola prevenzione dell'HPV, e più precisamente di 2, o 4 o 9 sierotipi di HPV. Le lesioni di tipo CIN2, infatti, costituiscono un indicatore poco significativo di progressione tumorale in quanto presentano una percentuale di regressione molto alta tra le ragazze tra i 13 ed i 24 anni (il 38% dopo un anno, il 63% dopo due anni, ed il 68 % dopo tre). Quanto all'uso delle CIN3 come marcatore tumorale, esso è più attendibile ma non senza alcune avvertenze, in quanto il tumore alla cervice non si sviluppa in circa metà delle donne con questo tipo di lesioni. Pertanto definire questi vaccini come strumenti di prevenzione *del cancro alla cervice* risulta sotto ogni punto di vista una alterazione della obiettività scientifica.

2. LA POPOLAZIONE DA VACCINARE

Le linee guida dell'OMS indicano come target primario le pre-adolescenti tra 9 e 13 anni di età in quanto solo la somministrazione prima dell'inizio dei rapporti sessuali induce una protezione elevata. Le ragazze tra i 14 ed i 26 anni, pertanto, sono considerate un target secondario: si presume un impatto di salute più limitato. Infatti, l'efficacia della vaccinazione diminuisce notevolmente se si è già contratta un'infezione con uno dei tipi di virus contenuti nel vaccino. La risposta immunitaria al vaccino è massima tra i 9 ed i 12 anni, ed è circa 10 volte più elevata di quella dovuta all'infezione naturale.

3. IL PROGRAMMA ITALIANO CONTRO L'HPV: UNA VALUTAZIONE

3.1. Incertezze e incongruenze

L'offerta vaccinale di massa ha preso l'avvio nel 2007/08 senza che fosse disponibile alcuno studio dell'efficacia di campo. Alcune Regioni hanno esteso l'offerta attiva della vaccinazione a ragazze di altre fasce di età; oggi alcune regioni li propongono anche agli individui, maschi e femmine, HIV positivi; nel 2014 la Regione Veneto, la Regione Puglia e la Regione Friuli-Venezia Giulia hanno esteso l'offerta gratuita e attiva ai maschi nel dodicesimo anno di vita.

I dati forniti più sopra e desunti dai dati informativi delle stesse ASL evidenziano incongruenze e pongono numerosi interrogativi:

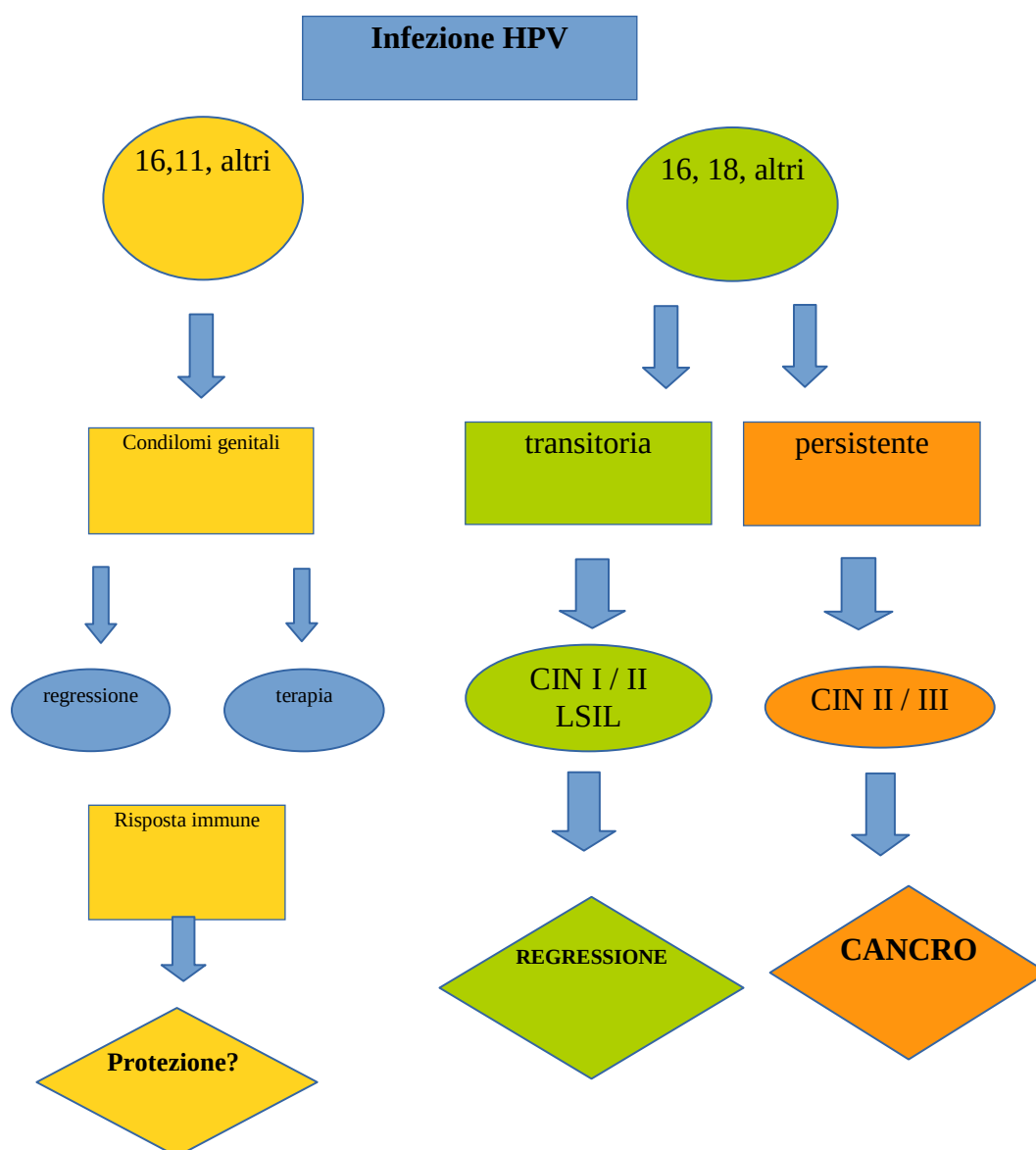
1) ammessa l'efficacia del vaccino, essendo nota la sua durata minima (4-5 anni), ma non quella massima, non è accertato fino a che età una bambina vaccinata a 9 anni possa considerarsi protetta, una volta oltrepassati i 14 anni. Per fare un confronto, negli USA a 15 anni solo il 24% delle ragazze è sessualmente attivo. A 16 anni il 40%. A 18 anni il 70% mentre solo 3.7% delle studentesse è sessualmente attivo dai 13 anni. Nulla si può dire dunque sulla reale protezione dal virus di quel 70% delle ragazze non attive sessualmente prima dei 18 anni e che fossero state vaccinate a 9 anni. Ancora più incerto il dato se applicato al rimanente 30%, non ancora sessualmente attivo a 18 anni e che ha effettuato il vaccino a 9 anni.

2) Poiché il vaccino riduce drasticamente la propria efficacia nel caso in cui una ragazza sia stata già infettata con HPV, non sussistono motivi per cui l'Advisory Committee on Immunization Practice, con il cui giudizio è stato licenziato il vaccino, debba raccomandarne l'uso anche per le ragazze e le donne nella fascia di età 13-26 anni, quando cioè è ben più alta la probabilità che i soggetti abbiano già contratto l'HPV.

3) Secondo le informazioni delle autorità sanitarie, la vaccinazione potrebbe non essere altrettanto efficace rispetto a quanto osservato negli studi clinici nei soggetti con deficit della risposta immune, inclusa l'infezione da HIV. Perciò, al pari del vaccino influenzale, anche il vaccino dell'HPV darebbe la massima garanzia di efficacia solo nel caso di soggetti già dotati di una buona risposta immunitaria.

4) Il vaccino previene l'insorgere di displasie gravi o meno gravi. Ma come si è detto meno dell'1% delle donne infettate con un tipo di HPV cancerogeno sviluppa lesioni preneoplastiche e neoplastiche. Il quadro dei possibili sviluppi è riassunto dallo schema qui sotto (Fig. 1). Il vaccino, perciò, verrebbe ad essere inoculato anche a tutti gli individui la cui infezione subirebbe l'evoluzione indicata dalla parte sinistra dello schema grafico (area gialla e verde) per prevenire non l'insorgenza del cancro ma quella di CINII / CIN III (che evolvono in tumore, lo ripetiamo, nell'1% dei casi).

Fig. 1: Sviluppo HPV e cancro alla cervice



5) Il vaccino non protegge da tutti i genotipi di HPV, ma solo da 4 di questi. Una percentuale variabile tra il 20 ed il 30% di casi di cancro al collo dell'utero sono dovuti a genotipi diversi da quelli contenuti nel vaccino. Non c'è alcuna garanzia che la vaccinazione contro soli 4 sierotipi non determini una recrudescenza degli altri sottotipi ugualmente oncogeni.

Ci sono dati che suggeriscono lo sviluppo di carcinomi del collo dell'utero più aggressivi nei vaccinati.

Nel documento VRBPAC del maggio 2006 la FDA indica che se una ragazza o una giovane donna è stata precedentemente esposta a HPV e poi viene vaccinata con Gardasil, aumenta la sua probabilità di ammalarsi di cancro della cervice del 44,6%. Ragazze e giovani donne che hanno ricevuto il vaccino HPV hanno segnalato tramite i VAERS, Pap test anormali, displasia cervicale e cancro della cervice. E' pertanto incerto quale sarà l'effetto sulla flora virale della vagina dove i genotipi contenuti nel vaccino potrebbero essere rimpiazzati da altri, anche più aggressivi.

6) Una certa percentuale di individui contrae l'HPV dall'infanzia in modo totalmente estraneo ai rapporti sessuali. Ceppi di HPV "ad alto rischio per il cancro" possono essere trasmessi da: trasmissione verticale (trasmissione materno-infantile), trasmissione orizzontale (da persona a persona), e trasmissione indiretta. In questi individui l'efficacia della vaccinazione sarebbe minima.

7) Rimangono poi irrisolti i problemi legati alla tossicità degli eccipienti contenuti nel vaccino, quali l'alluminio ed il margine di aleatorietà della reale immunizzazione.

E' noto, infatti, che entrambi i vaccini hanno come adiuvanti sali di alluminio di riconosciuta tossicità. Gardasil contiene 225 ug/dose e Cervarix 500 ug/dose, ad un dosaggio che supera il limite massimo raccomandato dalla stessa OMS. In aggiunta, Cervarix aumenta ulteriormente gli anticorpi grazie alla presenza di Monofosforil lipide A, una potente endotossina estratta dal batterio G (-), Salmonella Minnesota. Per quanto riguarda invece l'effettiva protezione fornita dal vaccino, non è detto che l'acquisizione di un titolo anticorpale corrisponda effettivamente a protezione verso la malattia né che tale titolo resti alti col passare degli anni. Nelle stesse schede tecniche dei prodotti si riporta anche che "la vaccinazione non conferisce protezione a tutti i vaccinati".

8) In un quadro caratterizzato da scarse certezze, risulta poco giustificabile, di conseguenza, la determinazione del Ministero della Salute nel dare avvio ad una campagna di vaccinazione di massa senza attendere che siano disponibili dati più significativi di quelli attualmente disponibili e che potrebbero emergere dagli studi avviati in quei paesi che hanno deciso una moratoria della vaccinazione fino a che la sperimentazione non sia giunta a termine. Questa è stata, ad esempio, la scelta delle autorità sanitarie in Giappone a seguito di quanto emerso nel simposio

internazionale sulle reazioni avverse manifestatesi in ragazze vaccinate contro il Papillomavirus umano, che ha avuto luogo a Tokyo il 25-26 febbraio 2014. Il governo giapponese ha, infatti, ritirato la raccomandazione per la somministrazione dei vaccini HPV precedentemente imposto. Ha inoltre organizzato ed attuato uno studio 21 anni per monitorare il vero impatto dei vaccini HPV sul cancro cervicale. C'è da notare poi come in Francia sia stato fatto divieto di pubblicizzare il vaccino a seguito di informazioni fuorvianti ed errate contenute nei messaggi promozionali. Viceversa, nessuna attenzione è stata prestata a questo aspetto in Italia dove vige un'informazione molto distorta largamente diffusa in siti web che, sotto una superficiale apparenza di professionalità, costituiscono a tutti gli effetti piattaforme pubblicitarie per la vendita del vaccino.

3.2. Bassa adesione al programma vaccinale

Dopo 4 anni dall'avvio del programma di immunizzazione contro l'HPV, la copertura vaccinale sembra essersi stabilizzata intorno al 70%, senza mostrare l'incremento atteso nelle nuove coorti invitate e con una grande variabilità tra i dati regionali.

Recentemente è stata pertanto approvata la schedula a due dosi (0-6 mesi) anziché a 3 dosi (0-2-6 mesi) per entrambi i vaccini contro l'HPV (sia il bivalente che il quadrivalente) per cercare di aumentare l'adesione degli adolescenti nel completare il ciclo vaccinale.

L'Intesa del 20/12/2007 aveva fissato come obiettivo del programma di immunizzazione per HPV il raggiungimento di una copertura $\geq 95\%$, con un ciclo completo di vaccino, entro i cinque anni dall'inizio del programma di vaccinazione.

Il nuovo Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2012-2014, approvato a marzo 2012, ha confermato le scelte strategiche indicate nell'Intesa del 2007, in termini di target e obiettivo di copertura vaccinale. Tuttavia, alla luce delle difficoltà incontrate nel raggiungimento dell'obiettivo posto all'epoca, esso è stato rimodulato come segue: "Raggiungimento di coperture vaccinali per ciclo completo di HPV $\geq 70\%$ nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2001, $\geq 80\%$ nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2002, $\geq 95\%$ nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2003". Secondo le norme attuali, queste indicazioni devono essere contestualizzate all'interno della singola Regione.

Al 30/06/2014, una copertura per ciclo completo di vaccino del 70% è stata raggiunta da 12 Regioni per la coorte di nascita 1997, da 14 Regioni per la coorte 1998, da 13 Regioni per la coorte di nascita 1999, da 10 per la coorte 2000 e solo da 6 Regioni per la coorte 2001. a tale risultato può avere contribuito anche una serie di eventi recenti che hanno sicuramente minato la fiducia nei confronti dei vaccini (paure pandemiche infondate alimentate dall'OMS; risalto mediatico dato a vertenze giudiziarie su danni da vaccino, fino ai recenti casi di morte sospetta dopo la somministrazione di vaccini anti-influenzali).

Ma un fattore ancora più rilevante è stato il fatto che l'opinione pubblica ha colto una serie di segnali contrastanti sull'opportunità o meno di somministrare il vaccino HPV che sono venuti proprio dagli operatori sanitari, la cui difficoltà e mancanza di versioni univoche, del resto, era il riflesso dell'inesistenza di dati e studi prospettici capaci di dare qualche reale certezza sulla rispondenza del vaccino agli scopi che le ditte produttrici dichiaravano e dichiarano.

Ciò emerge dal rapporto ISTISAN 13/47 dove sono riportati i dati del Progetto VALORE (Valutazione LOcale e Regionale delle campagne di vaccinazione contro l'HPV: favorire l'adesione consapevole alla vaccinazione) effettuato dal Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) nel periodo 2011-2013 con l'obiettivo di identificare azioni utili a migliorare l'adesione alla vaccinazione contro l'HPV.

Secondo questo studio le principali ragioni del mancato raggiungimento del 95% nella copertura vaccinale sono state:

- la **scarsa informazione su questa vaccinazione**, riportata dal 76% delle famiglie (solo il 35% delle famiglie si sente sufficientemente informato su infezione da HPV e vaccinazione contro l'HPV e solo il 40% considera le informazioni ricevute dagli operatori sanitari adeguate per prendere una decisione in merito alla vaccinazione), considerata “nuova” rispetto alle altre vaccinazioni del calendario;
- la **discordanza di informazioni ricevute da diversi operatori** (65%) poiché ben il 53% degli operatori dei servizi vaccinali (che tra gli operatori sanitari sono la categoria che dovrebbe essere più preparata a parlare del rapporto rischio-beneficio e ad affrontare il tema degli eventi avversi alle vaccinazioni) sono cauti nel raccomandare la vaccinazione.
- la **diffidenza di medici di base, pediatri e ginecologi verso questa vaccinazione** poiché circa il 20% degli operatori sanitari coinvolti nello studio ritiene che prima di raccomandare la vaccinazione contro l'HPV bisognerebbe aspettare perché il vaccino è di recente introduzione, mentre il 52% dei ginecologi e il 37% degli operatori dei servizi vaccinali e dei pediatri ritiene che la vaccinazione contro l'HPV sia anche un business economico per le case farmaceutiche. Inoltre il 51% degli operatori sanitari ritiene che questa vaccinazione potrebbe dare un falso senso di sicurezza favorendo rapporti sessuali non protetti.
- la **paura degli eventi avversi**, riportata dall'80% delle famiglie. Quasi la metà delle famiglie (48%) considera le vaccinazioni pericolose e un altro 48% ritiene che le vaccinazioni raccomandate ai bambini siano troppe, indicando che il timore degli eventi avversi non è legato solo alla vaccinazione per l'HPV ma a

tutte le vaccinazioni in generale.

3.3. Costi e distorsioni nell'utilizzo delle risorse

In Italia dal 2009 al 2011 sono state commercializzate 2.252.000 dosi di vaccini contro l'HPV, con un costo annuo di circa 39 milioni di euro. E' una spesa significativa che ha sottratto e continuerà a sottrarre risorse ai servizi sanitari primari dedicati alla promozione della salute e già sottoposti ad una riduzione delle risorse, soprattutto umane. Uno dei programmi strategici per la prevenzione del tumore del collo dell'utero è lo screening, ed è determinante il ruolo decisivo dei consultori nell'offerta attiva del Pap test. Nel 2009 sono state invitate a sottoporsi a pap test poco più del 37% delle donne residenti in Italia di età 25-69 anni e di queste solo il 45% ha aderito all'invito della campagna di prevenzione. Andrebbero pertanto valutate le motivazioni della scarsa propensione a sottoporsi a tale screening che, nonostante sia previsto e raccomandato da alcuni decenni, rimane ancora a livelli troppo bassi per essere giudicati accettabili. E' sconosciuto il numero di donne che decidono di sottoporsi al test su indicazione del proprio ginecologo, al di fuori della campagna pubblica di prevenzione. E' evidente che la vaccinazione non elimina la necessità di continuare e rafforzare i programmi di screening del cancro della cervice uterina.

4. Le reazioni avverse e la farmacovigilanza.

La decisione di dare inizio ad una campagna vaccinale di massa coinvolgendo bambini ed adolescenti tra i 9 ed i 12 anni è tanto più precipitosa in considerazione del fatto che, a fronte di una efficacia del vaccino sul lungo periodo ancora da comprovare, si ha, invece, come dato comprovato, quello delle reazioni avverse. Le reazioni a breve termine sono più note, quelle a lungo assai meno, ma pure esistono.

Nelle schede tecniche di Gardasil e Cervarix si pone attenzione quasi esclusivamente alle reazioni avverse ad insorgenza immediata o comunque al massimo fino a 14 giorni dalla vaccinazione. Lo stesso è accaduto quando furono fatti progetti di farmacovigilanza attiva in Italia in cui vennero registrate le reazioni avverse insorte entro 15 giorni dalla vaccinazione. In tale modo si tendono inevitabilmente ad evidenziare reazioni meno gravi e che tendono a risolversi spontaneamente nel giro di poco tempo e a sottostimare reazioni più rare ma più gravi e invalidanti in quanto tendono cronicizzare. Un'analisi dei dati VAERS ha evidenziato proprio questo pericolo: fino a novembre 2014, sono stati riportati 29.270 eventi avversi totali in seguito a somministrazione di Gardasil, il 7% dei quali (2.050 eventi) sono stati classificati come gravi ovvero hanno provocato la morte (110 casi), disabilità

permanente (720 casi) o pericolo di vita (416 casi) oppure hanno comportato l'ospedalizzazione (1.312 casi), prolungamento dell'ospedalizzazione (240 casi) o accesso al pronto soccorso (11.127 casi). Analizzando l'intervallo di insorgenza degli eventi avversi registrati si nota che la maggior parte di essi (43.2%) sono insorti il giorno stesso della somministrazione, tuttavia occorre segnalare che, escludendo le reazioni di cui non è riportata la data di insorgenza, l'8% degli eventi (2.352) ha avuto un'insorgenza ritardata cioè si è verificato oltre 15 giorni dalla somministrazione del vaccino. Inoltre, suddividendo ulteriormente le reazioni tra quelle a insorgenza più immediata (0-15 giorni dalla vaccinazione) e insorgenza ritardata (da 15 a più di 120 giorni), emerge che le reazioni ritardate sono classificate come gravi (1.608 gravi su 3.335 totali; 48.2%) in percentuale decisamente maggiore, rispetto a quelle a insorgenza più immediata (6.882 gravi su 24177 totali; 28.5%). Questo fatto evidenzia la necessità di monitorare attentamente l'incidenza di reazioni avverse ritardate dopo la vaccinazione, che altrimenti rischiano di essere sottostimate.

Dall'analisi sulla sicurezza delle relative schede tecniche dei vaccini contro l'HPV emerge inoltre che sono state registrate **reazioni avverse gravi** nello 0,8% (128/15.706) dei vaccinati con Gardasil e nel 5,3% (864/16.381) dei vaccinati con Cervarix, dove per reazione avversa grave si intende una reazione che abbia provocato morte, ospedalizzazione, disabilità o danno permanente, anomalie congenite/difetti alla nascita o che abbia messo in pericolo di vita il paziente. Per quanto riguarda il dato di Gardasil, nella scheda tecnica di Gardasil 9 (nuovo vaccino 9-valente contro HPV approvato dall'FDA) le reazioni avverse gravi associate al vaccino, secondo ulteriori studi clinici, sono maggiori di quanto visto in precedenza, si verificano cioè nel 2,5% (185/7.378) dei vaccinati con Gardasil. - Se ne ricava che ogni 100.000 persone dovremmo attenderci circa 800 casi di reazioni avverse gravi (2.500 secondo gli studi più recenti) per il Gardasil e 5.270 casi per il Cervarix a fronte di un'incidenza di 7,9 casi di cancro della cervice uterina, sempre ogni 100.000 persone (secondo dati USA).

Tra le reazioni a lungo termine, infine, un discorso a parte meritano le **patologie autoimmuni**. Sono stati classificati più di 80 tipi di disturbi autoimmuni. Durante gli studi clinici disturbi autoimmuni si sono verificati nel 2,1% (291/13.799) dei vaccinati con Gardasil e nello 0,8% (96/12.772) dei vaccinati con Cervarix. Per quanto riguarda il dato di Gardasil segnaliamo che, nella scheda tecnica di Gardasil 9 le patologie autoimmuni insorte in seguito a somministrazione di Gardasil, secondo ulteriori studi clinici sono maggiori di quanto visto in precedenza, si verificano cioè nel 3,3 % (240/7.378) dei vaccinati con Gardasil. In maniera analoga alle considerazioni fatte in precedenza ci domandiamo se il rapporto rischio/beneficio sia davvero a favore della vaccinazione con Gardasil o Cervarix dal momento che si prevedono, ogni 100.000 persone, rispettivamente circa 2.100 (3.300 secondo gli studi più recenti) e 750 casi di insorgenza di disturbi autoimmunitari, per prevenire

meno di 8 casi di cancro cervicale.

Per quanto riguarda la farmacovigilanza in Italia, tra il 2009 ed il 2011 sono state registrate 2.760 sospette reazioni avverse nella rete nazionale di farmacovigilanza, in altri termini 122 reazioni avverse ogni 100.000 dosi erogate. In base ai dati degli studi clinici visti precedentemente circa l'incidenza di reazioni avverse gravi nei vaccinati contro l'HPV, facendo una media risulta un'incidenza di reazioni avverse gravi nel 3.0% (1.177/39.465) dei vaccinati con HPV (sommando i dati di Gardasil e Cervarix) il che significa che in Italia avremmo dovuto aspettarci nel periodo 2009-2011 circa 22.500 reazioni avverse gravi. La notevole discrepanza tra le reazioni avverse totali segnalate e le reazioni gravi attese evidenzia la tendenza in Italia a **sottosegnalare** le reazioni avverse, il che è dimostrato ulteriormente analizzando l'andamento delle segnalazioni di reazioni avverse a vaccino HPV dal 2008 al 2012. Raggruppando infatti i dati delle segnalazioni per gli anni in cui si è svolto il progetto di sorveglianza attiva in Italia (anni dal 2009 al 2011) e quelli in cui vi è stata solo segnalazione spontanea (anni 2008 e 2012) risulta evidente il decremento della segnalazione con la sola segnalazione spontanea (vedi tabella). L'AIFA stessa evidenzia il fenomeno: “Il decremento osservato per il Cervarix potrebbe essere dovuto alla conclusione del progetto di sorveglianza attiva che si è svolto in alcune Regioni nel periodo 2009-2011” e ancora “è noto che durante tali progetti si osserva un incremento di eventi segnalati alla rete nazionale di farmacovigilanza”.

Conclusioni

Riassumendo, le osservazioni ed i dati sopra esposti consentono di affermare quanto segue:

- è ignota la capacità del vaccino di impedire lo sviluppo di tumori della cervice uterina. Al massimo impedisce la formazione solo di quelle displasie dovute a 4 genotipi (su 120) dell'HPV.
- è ignota la durata della protezione vaccinale. Questo fatto crea il paradosso che la protezione possa finire proprio quando i soggetti vaccinati entrano in contatto con l'HPV.
- è ignoto se il vaccino determini una pressione selettiva sugli oltre 100 tipi di virus HPV, determinandone la prevalenza e la recrudescenza (il vaccino ne contiene 2 o 4).
- è ignota la sicurezza del vaccino sul lungo periodo e per quanto riguarda eventi avversi rari.
- è ignoto l'effetto reale del vaccino sulla altissima percentuale di donne che sono affette da genotipi innocui di HPV o da genotipi oncogeni di HPV che non sarebbero mai degenerati in cancro.
- sono ignoti i motivi per cui sia stata adottata una procedura incompleta e troppo affrettata sia nella commercializzazione del vaccino, sia nell'organizzazione di una campagna vaccinale che era chiara e definita solo nell'individuazione delle coorti vaccinali e della copertura, ma non sulla adeguatezza dello strumento usato, il vaccino HPV, per raggiungere gli obiettivi prefissati.

Va considerato infine che:

- esiste il rischio che risorse preziose vengano distolte da servizi essenziali della sanità pubblica per l'acquisto di un vaccino di efficacia molto dubbia,
- esiste il rischio che si introduca nella procedura di approvazione dei farmaci un precedente pericoloso per cui la fase III di sperimentazione, ossia la dimostrazione della reale efficacia e non nocività di un prodotto farmaceutico attraverso studi clinici, venga direttamente demandata alle ASL che lo sperimentano a loro spese sul campo, cioè sulla popolazione,
- esiste il rischio di fornire agli individui vaccinati una falsa sicurezza, causando una riduzione dell'adesione all'intervento di screening con il Pap-test (intervento che è invece di provata efficacia in termini di riduzione dei casi e delle morti legate al tumore della cervice uterina).

**CHIEDIAMO PERTANTO AL MINISTERO DELLA SANITA'
ANCHE IN ITALIA UNA MORATORA SULLA PRATICA VACCINALE PER IL VIRUS HPV**

al fine di consentire l'elaborazione e lo studio di una prima letteratura medica sul vaccino. Chiediamo inoltre una maggiore responsabilizzazione ed un più incisivo coinvolgimento del personale medico non come semplice esecutore passivo di campagne vaccinali, ma come insieme di soggetti portatori di conoscenze e di esperienza, dotati di autonomia critica e da cui esigere un impegno per garantire al cittadino una attività

- di farmaco-vigilanza sugli effetti del vaccino,
- di analisi del rapporto rischi-benefici per il paziente,
- di valutazione del rapporto costo-beneficio per il sistema sanitario dato lo spostamento di risorse consistenti (39 milioni di euro annui) per realizzare una profilassi che non dà certezze, contro una, quale lo screening ed il pap-test, che si sono dimostrati strumenti efficaci di abbattimento della mortalità del cancro cervicale attraverso la diagnosi precoce delle displasie gravi. Per nessun motivo questi strumenti diagnostici, infatti, potranno essere ridotti in quanto il vaccino non dà garanzie di prevenire la comparsa di tumori,
- di informazione trasparente ed indipendente, che non tralasci di evidenziare la quantità o qualità dei dati fino ad ora a disposizione ed i possibili rischi,
- di segnalazione delle opportune iniziative da attuare per facilitare una adeguata informazione dei pazienti da parte degli operatori sanitari.

LINK CONSULTATI

- <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/761>
- <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>
- http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- <http://genderedinnovations.stanford.edu/case-studies/mubiop.html#tabs-2>
- http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_RHR_06.11_eng.pdf?ua=1
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158072>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124636>
- <http://europepmc.org/abstract/med/24229720>
- http://csis.org/files/publication/140514_Wilson_HPVPVaccination_Web.pdf
- <http://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=281075>
- <http://www.regione.puglia.it/index.php?page=burp&opz=getfile&file=o-16.htm&anno=xlv&num=74>
- http://mtom.regione.fvg.it/storage//2014_2535/Testo%20integrale%20della%20Delibera%20n%202535-2014.pdf
- <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>
- [http://www.scielo.br/pdf/csp/v21n4/03.pdf /](http://www.scielo.br/pdf/csp/v21n4/03.pdf/)
- [http://jcm.asm.org/content/43/1/376.full.pdf+html /](http://jcm.asm.org/content/43/1/376.full.pdf+html/)
- <http://www.akademai.com/content/h32q968j22183585/>
- [http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=1403036 /](http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=1403036/)
- <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.10529/abstract>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568886>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202055>
- [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR -
Product Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf)
- <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf>
- [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR -
Product Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf)
- <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM240436.pdf>
- [http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000038472.pdf)
[Soumuka/0000038472.pdf / http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000038475.pdf)
[Kenkoukyoku-Soumuka/0000038475.pdf / http://omicsgroup.org/journals/death-after-](http://omicsgroup.org/journals/death-after-quadrivalent-human-papillomavirus-hpv-vaccination-causal-or-coincidental-2167-7689.S12-001.php?aid=9036)
[quadrivalent-human-papillomavirus-hpv-vaccination-causal-or-coincidental-2167-](http://quadrivalent-human-papillomavirus-hpv-vaccination-causal-or-coincidental-2167-7689.S12-001.php?aid=9036)
[7689.S12-001.php?aid=9036 / http://icn.sagepub.com/content/25/3/321.abstract](http://icn.sagepub.com/content/25/3/321.abstract)
- <http://ijco.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/05/ijco.hyu097.abstract>
- <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111274.pdf>
- <http://www.gisci.it/documenti/dibattiti/dimario.pdf>
- <https://books.google.it/books?id=PChoxJRpFoMC&pg=PA523&lpg=PA523&dq=Sutton,+I.,+Lahoria,+R.,+Tan,+I.,+Clouston,+P.+and+Barnett,+M.+%282009%29+CNS+demyelination+and+quadrivalent+HPV+vaccination&source=bl&ots=1WVE9Vzn1n&sig=HYKbKftus1VhTQmas6waiJEpSmU&hl=it&sa=X&ei=M5XsVNKEEsXsalywAg&ved=0CDwQ6AEwBA#v=onepage&q=Sutton%2C%20I.%2C%20Lahoria%2C%20R.%2C%20Tan%2C%20I.%2C%20Clouston%2C%20>

- [OP.%20and%20Barnett%2C%20M.%20%282009%29%20CNS%20demyelination%20and%20quadrivalent%20HPV%20vaccination&f=false](#)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00693615?term=As04&rank=11>
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00730847?term=As04&rank=13§=X01256#all>
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00423046?term=As04&rank=17§=X4301256#othr>
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01254643?term=v503&rank=8§=X4301256#othr>
 - http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2012.pdf
 - http://www.nvic.org/vaccines-and-diseases/HPV/HPV_Vaccine_Safety_ReptPart_III_081507_rev.aspx
 - <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>
 - <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00122681>
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00128661>
 - <http://www.medalerts.org/vaersdb/index.php>
 - <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/impatto-mediatico-sulla-segnalazione-di-eventi-avversi-uno-studio-analitico-sul-vaccino-anti>
 - http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Copertina%20+%20Rapporto%20vaccini%202011_0.pdf
 - <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>
 - <http://www.igienistionline.it/docs/2012/02aifa.pdf>
 - http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_sulla_sorveglianza_postmarketing_dei_vaccin_%20in_Italia_Anno_2012.pdf
 - http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rapporto_vaccini_09_10_cop.pdf
 - http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif6_08_hpv.pdf
 - http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HP_V_30062014_validato%20%281%29.pdf
 - http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=Gu6LQc9kRfFb_bDcWbANO+g...sgc3-prd-sal?anno=0&codLeg=49024&parte=1%20&serie=
 - http://www.medicinaepersona.org/resources/argomento/N118418dc338465d38d8/N118418dc338465d38d8/lettera_aperta_alla_Turco.pdf
 - http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMED_2013.pdf

BIBLIOGRAFIA

- Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. *Vaccines and autoimmunity*. Nat Rev Rheumatol. 2009;5:648-652.
- AIRTUM Working Group. *Italian cancer figures, report 2009: Cancer trend (1998-2005)*. Epidemiol Prev. 2009 Jul-Oct;33(4-5 Suppl 1):1-168.

- Alvarez-Soria MJ, Hernandez-Gonzalez A, Carrasco-Garcia de Leon S, Del Real-Francia MA, Gallardo-Alcaniz MJ, Lopez-Gomez JL. *Demyelinating disease and vaccination of the human papillomavirus*. Rev Neurol 2011; 52:472–476.
- Antonsson Annika and Bengt Göran Hansson (2002). *Healthy Skin of Many Animal Species Harbors Papillomaviruses Which Are Closely Related to Their Human Counterparts*. Journal of Virology, p. 12537-12542, Vol. 76, No. 24.
- Antonsson Annika, Ola Forslund, Henrik Ekberg, Gunnar Sterner, and Bengt Göran Hansson (2000). The Ubiquity and Impressive Genomic Diversity of Human Skin Papillomaviruses Suggest a Commensalic Nature of These Viruses. Journal of Virology, p. 11636-11641, Vol. 74, No. 24.
- Antonsson Annika, Silvana Karanfi Iovska, Pelle G. Lindqvist, and Bengt Göran Hansson (2003). General Acquisition of Human Papillomavirus Infections of Skin Occurs in Early Infancy. Journal of Clinical Microbiology, p. 2509-2514, Vol. 41, No. 6.
- Antonsson, A., Erfurt, C., Hazard, K., Holmgren, V., Simon, M., Kataoka, A., Hossain, S., Hakangard, C., Hansson, B. G. (2003). Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. J. Gen. Virol. 84: 1881-1886.
- Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B et al. Autoimmune, neurologic, and venous thromboembolic adverse events after immunization of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study *BMJ* 2013; 347
- Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle 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;369:1861-8.
- Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Human papillomavirus vaccine opportunity and challenge. *N Engl J Med* 2007;356:1990-1.
- Balamoutsos G, Bouktsi M, Paschalidou M, Tascos, N. and Milonas, I. (2009) A report of five cases of CNS demyelination after quadrivalent human papilloma virus vaccination: Could there be any relationship?
www.guthyjacksonfoundation.org/services/download.php?2297.pdf
- Bhatla N. and Joseph E., “Cervical cancer prevention & the role of human papillomavirus vaccines in India,” *Indian Journal of Medical Research*, vol. 130, no. 3, pp. 334–340, 2009
- Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. *Toxicol Lett.* 2011;203:97-105.
- Batson A, Meheus F, Brooke St. Chapter 26: Innovative financing mechanisms to accelerate the introduction of HPV vaccines in developing countries *Vaccine* 2006.
- Baylor NW, Egan W, Richman P. Aluminum salts in vaccines – US perspective. *Vaccine* 2002; May 31 20Suppl 3: 518-523.
- Bigman CA, Cappella JN, Hornik RC Effective or ineffective: attribute framing and the human papillomavirus (HPV) vaccine. *Patient Educ Couns.* 2010 Dec;81 Suppl:S70-6. doi:10.1016/j.pec.2010.08.014. Epub 2010 Sep 18.
- Binagwaho A, Wagner CM et al. Achieving a high coverage in Rwanda’s national human papillomavirus programme *Bulletin of the World Health Organization* 2012; 90: 623-28.
- Blitshteyn, S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol* 2014 Jan;21(1):135-9. doi: 10.1111/ene.12272. Epub 2013 Sep 16. PMID: 24102827
- Brotherton, J.M., Gold, M.S., Kemp, A.S., McIntyre, P.B., Burgess, M.A., Campbell-Lloyd, S. and New South Wales Health HPV Adverse Events Panel (2008) Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Canadian Medical Association Journal*, 179, 525-533. doi:10.1503/cmaj.080916
- Bryan, J.T. (2007) Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts. *Vaccine* , 25 , 3001- 3006. doi:10.1016/j.vaccine.2007.01.013

- Burg EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(1): 1-17.
- Caulfield, M.J., Shi, L., Wang, S., Wang, B., Tobery, T.W., Mach, H., Ahl, P.L., Cannon, J.L., Cook, J.C., Heinrichs, J.H. and Sitrin, R.D. (2007) Effect of alternative aluminum adjuvants on the absorption and immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in mice. *Human Vaccines*, 3, 139-145. doi:10.4161/hv.3.4.4309
- Cerpa-Cruz S, Paredes-Casillas P, Landeros Navarro E, Bernard-Medina AG, Martinez-Bonilla G, Gutierrez-Urena S: Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol Res* 2013; 56:299–303.
- Chang, J., Campagnolo, D., Vollmer, T.L. and Bompreszi, R. (2011) Demyelinating disease and polyvalent human papilloma virus vaccination. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 82, 1296-1298. doi:10.1136/jnnp.2010.214924
- Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw KL, Jacobsen SJ: Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2011; 271:193-203.
- Chattopadhyay D, Sen MR, Katiyar P, Pandey LK: Antiovarian antibody in premature ovarian failure. *Indian J Med Sci* 1999;53:254–258.
- Colafrancesco Perricone, Tomljenovic, Shoenfeld Vaccino contro il Virus di Papilloma umano e insufficienza ovarica primaria: Un altro aspetto della Sindrome Autoimmune ed infiammatoria Indotta da adiuvanti (ASIA) *Am J Reprod Immunol* 2013;70:309e16.
- Couette M, Boisse MF, Maison P, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, Gherardi RK, Bachoud-Levi AC, Authier FJ: Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem* 2009; 103:1571–1578.
- Das A, Chang D, Biankin AV, Merrett ND: Pancreatitis following human papillomavirus vaccination. *Med J Aust* 2008; 189:178.
- de Kok IM, van Ballegooijen M, Habbema JD. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(15):1083–1092
- Della Corte C, Carlucci A, Francalanci P, Alisi A, Nobili V: Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. *Vaccine* 2011;29:4654–4656.
- DiMario Jr., F.J., Hajjar, M. and Ciesielski, T. (2010) A 16-year-old girl with bilateral visual loss and left hemiparesis following an immunization against human papilloma virus. *Journal of Child Neurology*, 25, 321-327. doi:10.1177/0883073809349322
- Discacciati Michelle G, Carlos André S de Souza, Maria Gabriela d'Otavianno, Liliana A L Ângelo-Andrade, Maria Cristina A Westin, Silvia H Rabelo-Santos, Luiz C Zeferino. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Dec 28. Epub 2010 Dec 28
- Einstein, M.H., Baron, M., Levin, M.J., Chatterjee, A., Edwards, R.P., Zepp, F., Carletti, I., Dessy, F.J., Trofa, A.F., Schuind, A., Dubin, G. and HPV-010 Study Group (2009) Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines*, 5,705.719.doi:10.4161/hv.5.10.9518
- Evander M., K. Edlund, A. Gustafsson et al., “Human papillomavirus infection is transient in young women: a populationbased cohort study,” *Journal of Infectious Diseases*, vol. 171, no.4, pp. 1026–1030, 1995.
- Exley C: Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials. *Vaccine* 2011; 29:9289.
- Exley, C., Swarbrick, L., Gherardi, R.K. and Authier, F.J. (2009) A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Medical Hypotheses*, 72, 135-139. doi:10.1016/j.mehy.2008.09.040

- Garattini L, Curto A, Padula A, Casadei G. Indagine sulla gestione regionale della vaccinazione HPV. *Quaderni di Farmacoeconomia*. Maggio 2011; 15: 15-25
- Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, Doria A, Shoenfeld Y Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013Sep;32(9):1301-7. doi: 10.1007/s10067-013-2266-7. Epub 2013 Apr 28.
- Geier DA, Geier MR A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol*. 2014 Dec 23.
- 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 May; 64 (5): 377-8.
- Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier JF, Chariot P, Authier FJ: Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001; 124(Pt 9):1821–1831.
- Gherardi RK. Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;159:162-164.
- Gervàs J. Razones para el “NO” (o para la moratoria) respecto a la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano. Documentos 6 para la reflexión. Liga para la libertad de vacunación. 2013: 5-6
- Giambi C, Del Manso M, De Mei B, D'Ancona, Giovannelli I, Cattaneo C, Possenti V, Declich S e il gruppo di lavoro VALORE. VALutazione LOcale e Regionale delle campagne di vaccinazione contro l'HPV: favorire l'adesione consapevole alla vaccinazione. 2013, vii, 157 p. Rapporti ISTISAN 13/47
- Giorgi Rossi P., Ronco G. The Present and Future of Cervical Cancer Screening Programmes in Europe Current Pharmaceutical Design VOLUME: 19 ISSUE: 8 Pages 1490-1497 (8)
- Giuliano, A.R., Lazcano-Ponce, E., Villa, L., Nolan, T., Marchant, C., Radley, D., Golm, G., McCarroll, K., Yu, J., Esser, M.T., Vuocolo, S.C. and Barr, E. (2007) Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 196, 1153-1162. doi:10.1086/521679
- Gloria Y F Ho, Mark H Einstein, Seymour L Romney, Anna S Kadish, Maria Abadi, Magdy Mikhail, Jayasri Basu, Benjamin Thysen, Laura Reimers, Prabhudas R Palan, Shelly Trim, Nafisseh Soroudi, Robert D Burk,. Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2: managed by watchful waiting. *J Low Genit Tract Dis*. 2011 Oct ;15(4):268-75.
- González-Bosquet E, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Ferrer P, Pérez M, Lailla JM Identification of vaccine human papillomavirus genotypes in squamous intraepithelial lesions (CIN2-3). *Gynecol Oncol*. 2008 Oct;111(1):9-12 (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684497)
- Guido et al. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Genotype in South Eastern Italy, in the Period 2006-2011: Implications for Intervention Current Pharmaceutical Design VOLUME: 19 ISSUE: 8 Pages 1498-1507 (10)
- Harper DM, Williams KB. Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov Med* 2010; 10(50): 7-17.
- Haug C. The Risks and Benefits of HPV Vaccination *JAMA* 2009; 302(7): 795-796.
- Haug CJ, Human Papillomavirus Vaccination – Reasons for Caution, *New England Journal of Medicine*, August 21, 2008, 359; 861-862
- Hildesheim A et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. *JAMA*. 2007 Aug 15;298(7):743-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699008>
- Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA: Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity.

Endocr Rev 1997; 18:107–134.

- Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Chapman J, Shoenfeld Y: Guillain-Barre syndrome—a classical autoimmune disease triggered by infection or vaccination. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42:121-130.
- Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. *Adjuvants and autoimmunity. Lupus* 2009;18:1217-1225.
- Israeli E, Pardo A: The sick building syndrome as a part of the autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants. *Mod Rheumatol* 2010; 21:235–239.
- Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Rep* 2012;2012. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-006879>. pii: bcr2012006879.
- Joura E.A. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet*, 369: 1693-1702, (2007)
- Kanduc D. Quantifying the possible cross-reactivity risk of an HPV16 vaccine. *J Exp Ther Oncol* 2009;8(1):65-76.
- Katoulis AC et al. Erythema multiforme following vaccination for human papillomavirus. *Dermatology*. 2010;220(1):60-2. doi: 10.1159/000254898. Epub 2009 Nov 3.
- Katzav A, Kivity S, Blank M, Shoenfeld Y, Chapman J: Adjuvant immunization induces high levels of pathogenic antiphospholipid antibodies in genetically prone mice: another facet of the ASIA syndrome. *Lupus* 2012; 21:210–216.
- Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2008;359:821-32.
- Klein NP, Hansen J et al. Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered Routinely to Females *JAMA Pediatrics* 2012; 166(12): 1140-1148.
- Knudtson M, Tiso S, Phillips S. Human papillomavirus and the HPV vaccine: are the benefits worth the risks? *Nurs Clin North Am*. 2009 Sep;44(3):293-9. doi: 10.1016/j.cnur.2009.06.005.
- Koch, A., Hansen, S.V., Nielsen, N.M., Palefsky, J. & Melbye, M. (1997) HPV detection in children prior to sexual debut. *Int. J. Cancer*, 73, 621-624.
- Kojima, A., Maeda, H., Kurahashi, N., Sakagami, G., Kubo, K., Yoshimoto, H. & Kameyama, Y. (2003) Human papillomaviruses in the normal oral cavity of children in Japan. *Oral Oncol.*,39, 821-828.
- Kwissa, M., Lindblad, E.B., Schirmbeck, R. and Reimann, J. (2003) Codelivery of a DNA vaccine and a protein vaccine with aluminum phosphate stimulates a potent and multivalent immune response. *Journal of Molecular Medicine*, 81, 502-510. doi:10.1007/s00109-003-0452-9
- Lamontagne D. S. and. Sherris J.D, “Addressing questions about the HPV vaccine project in India,” *The Lancet Oncology*, vol. 14,no. 12, article e492, 2013
- Lee SH. Detection of human papillomavirus L1 gene DNA fragments in postmortem blood and spleen after Gardasil vaccination—a case report. *Adv Biosci Biotech*. 2012;3:1214-1224.
- Lee SH: Topological conformational changes of human papillomavirus (HPV) DNA bound to an insoluble aluminum salt—A study by low temperature PCR. *Adv Biol Chem* 2013; 3:76–85.
- Lee, S.H. (2012) Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil®. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 117, 85-92. doi:10.1016/j.jinorgbio.2012.08.015
- Lee, S.H., Vigliotti, V.S. and Pappu, S. (2009) Human papillomavirus (HPV) infection among women in a representative rural and suburban population of the United States. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 105, 210-214. doi:10.1016/j.ijgo.2009.01.019

- Lee, S.H., Vigliotti, V.S. and Pappu, S. (2009) Molecular tests for human papillomavirus (HPV), Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in liquid-based cytology specimen. *BMC women's Health*, 9, 8. doi:10.1186/1472-6874-9-8
- Lee, S.H., Vigliotti, V.S., Vigliotti, J.S. and Pappu, S. (2007) Routine human papillomavirus genotyping by DNA sequencing in community hospital laboratories. *Infectious Agents and Cancer*,
- Lee, S.H., Vigliotti, V.S., Vigliotti, J.S. and Pappu, S. (2009) Validation of human papillomavirus genotyping by signature DNA sequence analysis. *BMC Clinical Pathology*, 9, 3. doi:10.1186/1472-6890-9-3
- Lenzer J, Should Boys be Given the HPV Vaccine? The Science is Weaker than the Marketing, Discover Magazine, November 14, 2011.
- Lippman Abby, HPV vaccination and the development of public policies, J. Epidemiol.Community Health 2008;62;570-571doi:10.1136/jech.2008.074740
- Little DT, Ward HR: Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Rep* 2012 doi: 10.1136/bcr-2012-006879.
- Lujan L, Perez M, Salazar E, Alvarez N, Gimeno M, Pinczowski P, Irusta S, Santamaria J, Insausti N, Cortes Y, Figueras L, Cuartielles I, Vila M, Fantova E, Chapulle JL: Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. *Immunol Res* 2013; 56:317–324.
- Mach, H., Volkin, D.B., Troutman, R.D., Wang, B., Luo, Z., Jansen, K.U. and Shi, L. (2006) Disassembly and reassembly of yeast-derived recombinant human papillomavirus virus-like particles (HPV VLPs). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95, 2195-2206. doi:10.1002/jps.20696
- Malagon T., Drolet M., Boily M. C. et al., “Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis,” *The Lancet Infectious Diseases*, vol.12, pp. 781–789, 2012.
- Mande PV, Parikh FR, Hinduja I, Zaveri K, Vaidya R, Gajbhiye R, Khole VV: Identification and validation of candidate biomarkers involved in human ovarian autoimmunity. *Reprod Biomed Online* 2011; 23:471–483.
- Mariani L, Venuti A. HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future *Journal of Translational Medicine* 2010; 8:105.
- Mattheij IPollock., A.M., and Brhlikova P., “Do cervical cancer data justify HPV vaccination in India? Epidemiological data sources and comprehensiveness,” *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 105, pp. 250–262, 2012
- Mello M, JD, PhD, Abiola, JD, PhD, and Colgrove, PhD Gerhardus A, Razum O. Pharmaceutical Companies' Role in State Vaccination Policymaking: The Case of Human Papillomavirus Vaccination, A long story made too short: surrogate variables and the communication of HPV vaccine trial results. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(5):377–378
- Melo Gomes S, Glover M, Malone M, Brogan P: Vasculitis following HPV immunization. *Rheumatology* (Oxford) 2013;52:581–582.
- Mendoza Plasencia, Z., González López, M., Fernández Sanfiel, M.L. and Muñoz Montes, J.R. (2010) Acute disseminated encephalomyelitis with tumefactive lesions after vaccination against human papillomavirus. *Neurologia*, 25, 58-59. doi:10.1016/S0213-4853(10)70023-2
- Merck & Co., Inc. (2006) Gardasil ® [Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 Recombinant Vaccine]. Merck Product Document 9883616. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf
- Meroni PL: Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): old truths and a new syndrome? *J Autoimmun* 2010; 36:1–3.

- Molina V, Shoenfeld Y: Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity* 2005; 38:235–245.
- Moscicki Anna-Barbara, Stephen Shiboski, Nancy K Hills, Kimberly J Powell, Naomi Jay, Evelyn N Hanson, Susanna Miller, K Lisa Canjura-Clayton, Sepidah Farhat, Jeanette M Broering, Teresa M Darragh. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004 Nov 6-12;364(9446):1678-83.
- Mosnaim AD, Abiola R, Wolf ME, Perlmutter LC. *Etiology and risk factors for developing orthostatic hypotension*. *Am J Ther*. 2009;17:86-91.
- Muechler EK, Huang KE, Schenk E: Autoimmunity in premature ovarian failure. *Int J Fertil* 1991; 36:99–103. *American Journal of Reproductive Immunology* 70 (2013) 309–316
- Nigam A., Saxena P., Acharya A. S., Mishra A. and Batra S HPV Vaccination in India: Critical Appraisal ISRN Obstetrics and Gynecology Volume 2014 (2014), Article ID 394595, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/394595>
- Olusola Adegoke, Shalini Kulasingam, and Beth Virnig. *Cervical Cancer Trends in the United States: A 35-Year Population-Based Analysis*. *J Womens Health (Larchmt)*. Oct 2012; 21(10): 1031–1037.
- Orbach H, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G: Vaccines and autoimmune diseases of the adult. *Discov Med* 2010; 9:90–97.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. 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. [Erratum, *Lancet* 2007;370:1414.]
- Passeri E, Villa C, Couette M, et al. *Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF)*. *J Inorg Biochem*. 2011;105:1457-1463.
- Paul-Ebhohimhen V, Huc S, Tissington H, Oates K, Stark C HPV vaccination: vaccine acceptance, side effects and screening intentions. *Community Pract*. 2010 Jun;83(6):30-3.
- Pellegrino P, Perrone V, Pozzi M, Carnovale C, Perrotta C, Clementi E, Radice S. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol Res*. 2015 Feb;61(1-2):90-6. doi: 10.1007/s12026-014-8567-3.
- Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA. *Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice*. *Neuromolecular Med*. 2007;9:83-100.
- Petrikova J, Lazurova I: Ovarian failure and polycystic ovary syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 1:A471–A478.
- Poddighe D1, Castelli L, Marseglia GL, Bruni P Immuno A sudden onset of a pseudo-neurological syndrome after HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: might it be an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) presenting as a somatoform disorder? *I Res*. 2014 Dec;60(2-3):236-46. doi: 10.1007/s12026-014-8575-3.
- Pons-Salort M, Tiebault ACM et al. HPV genotype replacement: too early to tell *The Lancet Infectious Diseases* 2013; 13(12): 1012.
- Pugnet G, Ysebaert L, Bagheri H, Montastruc JL, Laurent G: Immune thrombocytopenic purpura following human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 2009; 27:3690.
- Reynales-Shigematsu LM, Rodrigues ER, Lazcano-Ponce E. Cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papilloma virus vaccine in Mexico. *Arch Med Res*. 2009;40(6):503–513
- Roden B.S., Archana Monie and T.-C. Wu Opportunities to Improve the Prevention and Treatment of Cervical Cancer *Current Molecular Medicine* VOLUME: 7 ISSUE: 5 Pages 490-503 (14)
- Rosenblum H, Shoenfeld Y, Amital H: The common immunogenic etiology of chronic fatigue syndrome: from infections to vaccines via adjuvants to the ASIA syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25:851–863.

- Rossi, M., Bettini, C. and Pagano, C. (2011) Bilateral papilledema following human papillomavirus vaccination. *Journal of Medical Cases* 2, 222-224.
- Rossi S, Crocetti E, Capocaccia R, Gatta G, AIRTUM Working Group. Estimates of cancer burden in Italy. *Tumori* 2013 May-Jun;99(3):416-24.
- Rothman SM, Rothman DJ Marketing HPV vaccine: implications for adolescent health and medical professionalism. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):781-6. doi: 10.1001/jama.2009.1179.
- Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007;356:1991-3
- Schaffer V, Wimmer S, Rotaru I, Topakian R, Haring HP, Aichner FT: HPV vaccine: a cornerstone of female health a possible cause of ADEM? *J Neurol* 2008; 255:1818–1820.
- Scharer S, Pollock AM, Sevcikova P: PP26 Efficacy of HPV vaccines: a review of the evidence used by the WHO *J Epidemiol Community Health* 2014;68:A57-A58 doi:10.1136/jech-2014-204726.122 Oral Presentations
- Schwarz TF: Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, Cervarix. *Adv Ther* 2009; 26:983–998.
- Shaw CA, Li D, Tomljenovic L. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? *Immunotherapy*. 2014;6(10):1055-71. doi: 10.2217/imt.14.81.
- Shaw CA, Seneff S, Kette SD, Tomljenovic L, Oller JW Jr, Davidson RM. Aluminum-induced entropy in biological systems: implications for neurological disease. *J Toxicol*. 2014;2014:491316. doi: 10.1155/2014/491316. Epub 2014 Oct 2. Review.
- Shiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-Like Particle Vaccines *J Natl Cancer Inst. Monogr* 2000; 28: 50-54.
- Shimada, T., Yamaguchi, N., Nishida, N., Yamasaki, K., Miura, K., Katamine, S. and Masuzaki, H. (2010) Human papillomavirus DNA in plasma of patients with HPV16 DNA-positive uterine cervical cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 40, 420-424. doi:10.1093/jjco/hyp193
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants *J Autoimmun*.2011 Feb;36(1):4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003. Epub 2010 Aug 1
- Shoenfeld Y, Aharon-Maor A, Sherer Y: Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:181–184.
- Shoenfeld Y. HPV vaccines and autoimmune diseases. *J Intern Med*. 2012;272:98.
- Siegrist C et al, Human Papilloma Virus Immunization in Adolescent and Young Adults: A Cohort Study to Illustrate What Events Might be Mistaken for Adverse Reactions, *Pediatric Infect Dis J* 2007 Nov;26(11):979-84.
- Slade BA et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):750-7. doi: 10.1001/jama.2009.1201.
- Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ et al. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. *JAMA* 2009; 302(7): 750-757.
- Soldevilla HF, Brones SFR, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization. *Lupus* 2012; 21: 158-161.
- Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaya N, Yacoub HA, Khan H, Qureshi AI: Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006–2009. *Vaccine* 2011; 29:886–889.
- Spila-Alegiani S, Roberto Da Cas, Cristina Giambi, Roberto Raschetti, Stefania Salmaso. Human papillomavirus vaccine register. *Recent Prog Med*. 2013 Jun ;104(6):262-6.
- Sutton I¹, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler*. 2009 Jan;15(1):116-9. doi: 10.1177/1352458508096868. Epub 2008 Sep
- The Future II Study Group (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to

- prevent high-grade cervical lesions. *The New England Journal of Medicine* 356, 1915-1927. doi:10.1056/NEJMoa061741
- Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum Vaccine Adjuvants: Are they Safe? *Curr Med Chem* 2011; 18(17): 2630-7.
 - Tomljenovic L, Shaw CA. Death after Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Causal or Coincidental? *Pharmaceutic Reg Affairs* 2012, S12:001. doi:10.4172/2167-7689.S12-001.
 - Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds? *Ann Med* 2011. doi: 10.3109/07853890.2011.645353.
 - Tomljenovic L, Shaw CA. No autoimmune safety signal after vaccination with quadrivalent HPV vaccine Gardasil? *J Intern Med*. 2012;272:514-515.
 - 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;40:673-681.
 - Tomljenovic L, Shaw CA. Who profits from uncritical acceptance of biased estimates of vaccine efficacy and safety? *Am J Public Health*. 2012;102(9):e13-e14.
 - Tomljenovic L, Shaw CA: Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? *Ann Med* 2013; 45:182–193.
 - Tomljenovic L, Spinosa JP, Shaw CA: Human Papillomavirus (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (how) effective and safe? *Curr Pharm Des* 2013; 19:1466–1487.
 - Tomljenovic L, Wilyman J, Vanamee E, Bark T, Shaw CA. HPV vaccines and cancer prevention, science versus activism. *Infect Agent Cancer*. 2013 Feb 1;8(1):6. doi: 10.1186/1750-9378-8-6. *Am J Public Health*. 2012 May; 102(5): 893–898.
 - Tomljenovic, Colafrancesco, Perricone, Shoenfeld Postural Orthostatic Tachycardia With Chronic Fatigue After HPV Vaccination as Part of the “Autoimmune/Auto-inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants” Case Report and Literature Review (sindrome ASIA) *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports* January-March 2014 vol. 2 no. 1
 - Torrecilla Rojas MA, González MP, Rodríguez FG, Fernández JR Adverse effects of the human papillomavirus vaccine Aten Primaria. 2011 Jan;43(1):5-9. doi: 10.1016/j.aprim.2010.05.007. Epub 2010 Dec 15.
 - US Food and Drug Administration. (2011) FDA information on gardasil-presence of DNA fragments expected, no safety risk. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm276859.htm>
 - VAERS www.lifesitenews.com/ldn/2007_docs/GardasilVAERSReports.pdf
 - Van Bogaert LJ. Are the currently existing anti-human papillomavirus vaccines appropriate for the developing world? *AMHSR* 2013; 3(3): 306-312.
 - Villa, L.L., Ault, K.A., Giuliano, A.R., Costa, R.L., Petta, C.A., Andrade, R.P., Brown, D.R., Ferenczy, A., Harper, D.M., Koutsky, L.A., Kurman, R.J., Lehtinen, M., Malm, C., Olsson, S.E., Ronnett, B.M., Skjeldestad, F.E., Steinwall, M., Stoler, M.H., Wheeler, C.M., Taddeo, F.J., Yu, J., Lupinacci, L., Railkar, R., Marchese, R., Esser, M.T., Bryan, J., Jansen, K.U., Sings, H.L., Tamms, G.M., Saah, A.J. and Barr, E. (2006) Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6,11,16,18. *Vaccine*, 24, 5571-5583. doi:10.1016/j.vaccine.2006.04.068
 - Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, Regula JU, Hametner C: Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology* 2009; 72:2132-2133.
 - Wilyman J., “HPV vaccination programs have not been shown to be cost-effective in countries with comprehensive Pap screening and surgery,” *Infectious Agents and Cancer*, vol. 8, article 21,2013.
 - Wright T. Jr, Stoler M, Behrens C, Apple R, Derion T, Wright T.L. The ATHENA human

- Xu, Y.-Q. Zhang, X.-M. Xu, and G.-X. Song (2006). Papillomavirus virus like particles as vehicles for the delivery of epitopes or genes. *Arch Virol* 151: 2133-2148.
- Zivkovic I, Petrusic V, Stojanovic M, Inic-Kanada A, Stojicevic I, Dimitrijevic L. Induction of decreased fecundity by tetanus toxoid hyper-immunization in C57BL/6 mice depends on the applied adjuvant. *Innate Immun.* 2012;18:333-342.