

Epidemiologia e costi dei condilomi ano-genitali in Italia: revisione delle evidenze disponibili

Francesco Bamfi⁽¹⁾, Alessia Marocco⁽¹⁾, Stefano Capri⁽²⁾, Mario Giovanni Sideri⁽³⁾



ABSTRACT

HPV infection is a well-established cause of both benign and malign diseases. The HPV 16 and 18 genotypes are most commonly associated with cervical cancer whereas the HPV 6 and 11 genotypes are most commonly associated with anogenital warts. In Italy are currently approved two types of vaccine: Gardasil[®] is a tetravalent HPV 6, 11, 16 and 18 vaccine that prevents cervix cancer and genital warts, Cervarix[®] is a bivalent HPV 16 and 18 genotype vaccine that protects against cervical cancer and pre cancer forms.

Aim of present study was to collect the available epidemiological data and the impact on the Italian National Health Service (NHS) budget of genital warts pathology. In Italy 40,000 genital warts cases per year could be estimated in the female population. The management cost in charge of Italian NHS for the female pathology is evaluated around 7 millions €. Comparing the available evidence NHS costs for genital wart pathology represent 3-4% of the total amount for prevention and treatment of cervix cancer.

Keywords: HPV vaccination, cervix cancer, anogenital warts
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(4): 183-189

INTRODUZIONE

I papilloma virus umani (HPV, *Human Papilloma Virus*) sono virus a DNA che si trasmettono per via sessuale e si replicano nelle cellule dell'epidermide. Esistono oltre 120 tipi di HPV, che si differenziano per i tipi di tessuto che infettano.

A livello genitale, l'infezione da HPV è responsabile di patologie sia benigne, quali i condilomi ano-genitali, sia maligne, quali il carcinoma della cervice uterina e altri carcinomi genitali; in particolare, è oggi internazionalmente riconosciuto che un'infezione da HPV ad alto rischio oncogeno è la causa necessaria per lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina [1]. I genotipi HPV 16 e 18 sono identificati come quelli a maggior carattere oncogeno e sono correlati a circa il 70% dei carcinomi della cervice uterina [2], mentre i genotipi HPV 6 e 11 sono associati a una quota compresa tra il 75-90% dei condilomi ano-genitali in entrambi i sessi [3,4]. A partire dal 1996 in Italia sono state emanate delle raccomandazioni per l'attivazione di programmi pubblici regionali di screening tramite Pap test, al fine di fornire una prevenzione di tipo secondario per il carcinoma della cervice uterina. Nel 2006 i programmi di screening regionali hanno raggiunto il 69% della popolazione target (donne di età compresa tra 25 e 64 anni) con un'adesione all'invito però solo del 38% [5]. Ancora oggi lo screening viene condotto in lar-

ga misura privatamente. Recentemente si sono resi disponibili due vaccini per la prevenzione dell'infezione da HPV: un vaccino quadrivalente (Gardasil[®]) contro i tipi 6, 11, 16 e 18, diretto sia contro patologie maligne sia contro la patologia condilomatosa, e uno bivalente adiuvato (Cervarix[®]) contro i tipi 16 e 18, focalizzato esclusivamente sulla prevenzione della neoplasia della cervice uterina e delle forme precancerose. Dal gennaio 2007 la vaccinazione anti HPV è raccomandata, e quindi finanziata, dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) per le bambine nel dodicesimo anno d'età [6]; la decisione dell'eventuale estensione della vaccinazione ad altre fasce d'età è stata invece demandata alle singole Regioni. Il peso epidemiologico ed economico del carcinoma della cervice uterina in Italia è stato descritto in numerosi studi: secondo il Report 2006 dell'AIRT (Associazione Italiana Registri Tumori) ogni anno vengono diagnosticati circa 3.500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e i decessi correlati sarebbero circa 1.200 l'anno [7]. Una valutazione di *Health Technology Assessment* (HTA), relativa alla vaccinazione anti HPV, ha calcolato che in Italia il costo annuale per la prevenzione e il trattamento del carcinoma della cervice uterina è compreso fra 162 e 205 milioni di euro [8]. Scarse informazioni sono invece reperibili relativamente alle altre patologie maligne correlate all'HPV e alla condilomatosi ano-genitale.

⁽¹⁾Direzione Technology Assessment & Clinical Safety, GlaxoSmithKline Spa, Verona

⁽²⁾Istituto di Economia, Università Cattaneo - LIUC, Castellanza (VA)

⁽³⁾Unità di Ginecologia Preventiva, IEO - Istituto Europeo di Oncologia

Corresponding author

Alessia Marocco
alessia.l.marocco@gsk.com

Scopo del presente studio è stato quello di raccogliere le informazioni disponibili in Italia riguardanti il peso epidemiologico e il costo a carico del SSN della patologia condilomatosa; in particolare si è voluto porre l'attenzione sulla quota di patologia che colpisce la popolazione femminile, attuale target della vaccinazione anti HPV.

MATERIALI E METODI

La revisione ha valutato la presenza di dati ufficiali, disponibili on line, in pubblicazioni scientifiche o in presentazioni di congressi, relativi a prevalenza e incidenza della condilomatosi in Italia e in ambito internazionale; mediante la consultazione delle banche dati elettroniche PubMed e Ovid è stata poi ricercata la letteratura scientifica disponibile relativamente agli aspetti epidemiologici. Le parole chiave utilizzate sono state *genital warts, incidence o prevalence e HPV*. Sono state considerate in una prima analisi le pubblicazioni relative all'Italia, in una seconda quelle di altri Paesi europei, considerati più simili alla realtà italiana per quanto riguarda la frequenza di malattie trasmesse per via sessuale, rispetto a realtà extraeuropee.

Per quanto concerne il consumo di risorse, è stata valutata la letteratura scientifica italiana disponibile e sono stati analizzati i dati provenienti dai centri italiani appartenenti al sistema di sorveglianza sentinella delle malattie sessualmente trasmesse (MST) [9]. La prevalenza di diagnosi di condiloma ano-genitale è stata valutata interrogando il database nazionale dei ricoveri ospedalieri (ICD9-CM 078.11) [10]. Sono stati individuati i farmaci utilizzati nel trattamento della patologia e ne sono stati raccolti i valori di consumo mediante consultazione della banca dati IMS [11]. Per la valutazione dei costi relativi ai ricoveri ospedalieri sono state considerate le tariffe DRG [12]. Le informazioni

raccolte sono state utilizzate per effettuare una stima epidemiologica e di impatto economico nella prospettiva del SSN della condilomatosi femminile in Italia.

RISULTATI

Epidemiologia dei condilomi ano-genitali in Italia

Mancano in Italia dati ufficiali di prevalenza, incidenza e costo della malattia condilomatosa ano-genitale. Esiste in realtà un sistema di sorveglianza nazionale delle MST, attivo in Italia dal 1991, che è basato sulla segnalazione dei nuovi casi da parte di una rete sentinella di centri clinici pubblici e che tuttavia raccoglie solo una piccola parte del reale numero di casi di MST [9]. Secondo tale sistema di sorveglianza la condilomatosi è la MST registrata più diffusa in Italia, rappresentando circa un terzo di tutti i casi riportati (Figura 1). Il numero dei casi annuali segnalati a tale sistema mostra un andamento temporale sostanzialmente stabile tra le donne dopo il 1997, mentre tra gli uomini si osserva un costante graduale incremento delle diagnosi. La sorveglianza delle MST registra in media ogni anno circa 1.500 casi di condilomatosi.

Analogamente, in Europa i condilomi ano-genitali non sono generalmente sottoposti a sistemi di notifica obbligatoria. Solo in Gran Bretagna esiste il database epidemiologico dell'*Health Protection Agency* relativo alle malattie sessualmente trasmesse, compresi i condilomi ano-genitali: secondo tali dati l'incidenza di nuovi casi di condilomatosi nella popolazione femminile sarebbe di circa 125/100.000 (media degli anni 2003-2007); il tasso è leggermente in aumento negli ultimi anni e notevoli sono le differenze epidemiologiche riscontrate nelle diverse aree del Paese [13]. L'analisi della letteratura nazionale relativa all'epidemiologia dei condilomi ano-genitali ha evidenziato un solo lavoro disponibile pubblicato recentemente [14]: si tratta di uno studio retrospettivo multicentrico che ha coinvolto 78 ginecologi italiani che nel 2005 hanno visitato 98.605 donne. Nello stesso anno sono state effettuate 1.275 nuove diagnosi di condilomatosi, con un'incidenza del 12,9% nella popolazione afferente ai ginecologi coinvolti nello studio; il numero di casi diagnosticati come ricorrenti, entro 12 mesi, è stato circa il 25% del totale di nuovi casi. A partire da questi dati lo studio ha provato a stimare l'incidenza e la prevalenza dei condilomi nella popolazione generale, ottenendo però un risultato molto elevato rispetto a tutti i dati di letteratura internazionali (incidenza 430 per 100.000 donne d'età 14-65 anni), giudicato dagli stessi autori come sovrastimato [14].

Sono più numerosi i lavori di letteratura disponibili relativi all'epidemiologia della malattia a livello internazionale. La ricerca ha evi-

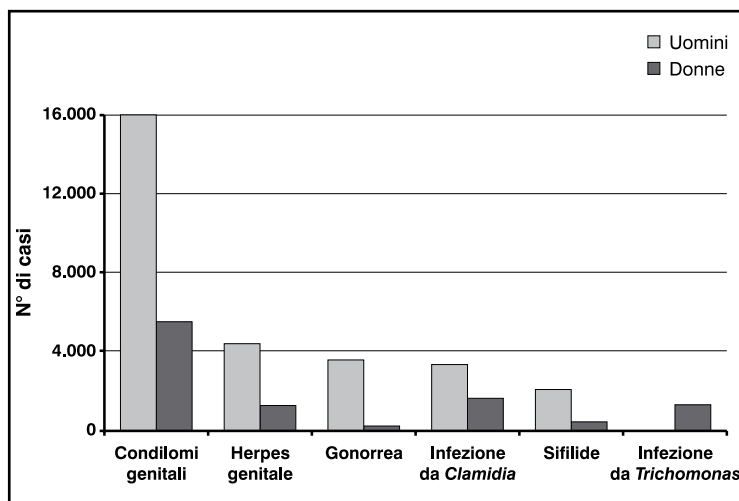


Figura 1
Numero di casi delle principali MST raccolte dal sistema di sorveglianza nazionale dal 1991 al 2007 (98.252 casi)

denziato 5 studi recenti (2002-2008), condotti in Paesi europei, che presentavano nella parte dei risultati valori di incidenza e/o prevalenza della malattia. Un lavoro sloveno non è stato considerato perché riportante solamente un risultato di incidenza cumulativa *lifetime* [15]. I lavori selezionati vengono di seguito brevemente descritti:

- uno studio tedesco di tipo osservazionale prospettico, che ha coinvolto ginecologi, dermatologi e urologi, ha misurato un'incidenza di nuovi casi di condilomatosi in tutta la popolazione femminile pari a 76/100.000 (114/100.000 nella popolazione femminile di 14-65 anni) [16]. Lo stesso risultato (incidenza annuale di 76/100.000) viene citato da uno studio belga relativo a tutta la popolazione femminile e maschile [17];
- in Francia uno studio condotto attraverso un panel di ginecologi ha misurato l'incidenza di nuovi casi di condilomatosi nelle donne pari a 176/100.000 (popolazione 15-65 anni) [18];
- un analogo studio francese, condotto da medici di base e dermatologi, ha stimato un'incidenza annua su tutta la popolazione maschile e femminile pari a 107/100.000 [19];
- un altro studio ha presentato i risultati di una survey condotta in donne d'età compresa fra 18 e 45 anni in 4 Paesi del nord Europa (Danimarca, Svezia, Islanda e Norvegia). La prevalenza media annua di condilomi (non specificato se casi nuovi, ricorrenti o persistenti) riportata è stata dell'1,3% [20].

I tassi di incidenza o prevalenza raccolti presentano notevoli differenze, parzialmente ascrivibili alle diverse popolazioni di riferimento e alle metodologie utilizzate, oltre che alle singole differenze nazionali in termini di abitudini sessuali. Non risulta quindi facile definire chiaramente un tasso medio di incidenza o prevalenza annuo per l'Europa, che può comunque essere individuato attorno a 145/100.000 nella popolazione femminile a rischio (14/15-65 anni) [16,18], ovvero attorno a 100/100.000 se viene considerata tutta la popolazione femminile [13,16-19]. Considerando tali tassi di incidenza media di nuovi casi e applicandoli alla specifica popolazione femminile italiana, si possono stimare 30.000 nuovi casi di condilomatosi femminile l'anno (Tabella I). In base ai dati provenienti dalla letteratura nazionale e internazionale circa il 20-25% dei condilomi ano-genitali recidiva [14,16,21]: ci si deve quindi attendere ogni anno circa 7.500 casi di condilomi recidivanti o resistenti. Da ciò si può desumere in modo conservativo che il numero totale di casi di condilomatosi femminile sia di circa 40.000 l'anno (Tabella I).

	Tasso di incidenza	Stima numerica
Nuovi casi	145/100.000 (14/15-65 anni)	Circa 30.000 casi
	100/100.000 (tutte le età)	
Casi recidivanti	20-25% dei casi incidenti	Circa 7.500 casi
Totale casi in un anno	-	Circa 40.000 casi

Tabella I

Stima del numero di casi annui di condilomatosi femminile in Italia desunti dalla letteratura internazionale

Consumo di risorse e costi associati

Secondo le stime dell'Istituto Superiore di Sanità in Italia sono oltre 100.000 ogni anno le visite specialistiche effettuate per un sospetto di MST presso strutture pubbliche [22]. I dati mostrano che, fra i pazienti maschi, circa 1 su 3 è affetto da condilomi ano-genitali, 1 su 5 ha un'uretrite batterica, 1 su 10 ha un Herpes genitale e un'infezione da *Clamidia*. Fra le donne, le malattie più frequenti sono le cervico-vaginiti (1 donna su 2), seguite dai condilomi (1 donna su 5). Il 90% di queste patologie è contratto da eterosessuali e solo l'8% da persone che hanno rapporti con individui dello stesso sesso; infine, il 17% dei casi di MST registrati nel 2000 ha riguardato gli stranieri residenti nel nostro Paese. Utilizzando i dati del sistema di sorveglianza per le MST e le relative pubblicazioni, è possibile stimare il numero di soggetti che annualmente si rivolge al SSN, sia tramite le cliniche per MST sia in ambulatori specialistici, per un problema relativo alla diagnosi di condilomatosi ano-genitale. Assumendo conservativamente che un soggetto faccia una sola visita l'anno, tale stima è di circa 28.000 pazienti (20.000 maschi e 8.000 femmine). Questa differenza tra i due sessi è probabilmente imputabile alla maggior abitudine delle donne ad accedere alle cure della sfera genitale in forma privata. Questo dato è supportato dai risultati dello studio epidemiologico di Vittori e colleghi [14] che ha evidenziato come la maggior parte delle diagnosi e dei trattamenti per condilomatosi sia stata effettuata privatamente. Confrontando i dati derivanti dalle stime epidemiologiche con la stima del numero di visite ambulatoriali pubbliche, sembra che le donne che si recano per il trattamento ambulatoriale dei condilomi presso le strutture pubbliche siano meno del 25% del totale.

Per il trattamento dei condilomi le procedure maggiormente utilizzate sono l'applicazione locale di farmaci a base di podofilina o imiquimod, oppure l'asportazione tramite crioterapia, elettrobisturi o laser.

Per il trattamento farmacologico dei condilomi sono disponibili in Italia farmaci ad azione topica a base di podofilotossina (Condyline® e Wartec®, classe C) o a base di imiquimod (Al-dara®, classe A). Imiquimod ha due indicazio-

Anno	N° confezioni	Spesa (€)
2006	48.157	2.378.800
2007	52.458	2.408.871
2008 (dati parziali agosto)	28.926	1.328.571

Tabella II

Consumo e spesa per il farmaco Aldara® negli anni 2006, 2007 e 2008 (dati IMS) [11]

Voce di spesa	Quantità	Costo unitario (€)	Costo complessivo (€)
Trattamenti ambulatoriali	7.500 casi incidenti 7.500 ricorrenti	167	2.505.000
Farmaci	-	-	1.200.000
Ricoveri	512 ricoveri 1.728 Day Hospital	Media delle tariffe DRG 360, 270	3.389.343
Totale			7.094.343

Tabella III

Stima del costo annuale della condilomatosi femminile in Italia a carico del SSN

ni: trattamento topico dei condilomi acuminati esterni genitali e perianali e dei carcinomi basocellulari superficiali di piccola dimensione nei pazienti adulti. Secondo i dati IMS la spesa per imiquimod negli ultimi anni è stata di circa 2,4 milioni di euro [11]; questo costo si riferisce sia alla popolazione maschile che femminile e a tutte le indicazioni del farmaco (Tabella II).

Dall'interrogazione del database nazionale emerge che nel 2005 nella popolazione femminile sono stati registrati 512 ricoveri ospedalieri ordinari e 1.728 ricoveri in Day Hospital per condilomatosi. Le tariffe DRG più probabilmente associate a un ricovero ordinario o a un Day Hospital con questa causa sono, rispettivamente, pari a € 1.942,91 e a € 1.554,32 (DRG 360: interventi su vagina, cervice e vulva), o a € 1.315,42 e a € 1.403,10 (DRG 270: altri interventi su pelle, tessuto sottocutaneo e mammella senza complicanze) [12,14]. Applicando il valore medio delle tariffe ai ricoveri registrati nel 2005 si può stimare che la spesa complessiva relativa ai ricoveri ospedalieri è stata pari a € 3.389.343. È disponibile in letteratura un solo lavoro italiano relativo ai trattamenti e ai costi della condilomatosi ano-genitale in Italia [23]. Lo studio deriva da un'indagine retrospettiva condotta da un panel di ginecologi, dermatologi e specialisti in MST durante il 2005. L'analisi ha raccolto il consumo di risorse e i costi associati a 341 casi di condilomatosi. Dei casi in esame 152 interessavano le donne ed erano suddivisi in 85 primi episodi, 43 ricorrenti e 24 resistenti.

Riguardo agli schemi di trattamento e al consumo di risorse in ambito ambulatoriale, lo studio ha evidenziato un numero medio di vi-

site mediche, comprese le visite di follow-up, pari a 3,6 per paziente. L'80% dei pazienti ha subito un trattamento ambulatoriale: principalmente crioterapia ed elettroterapia, al 36% dei pazienti sono stati prescritti dei farmaci topici per circa un mese, più frequentemente negli uomini che nelle donne. Il costo medio calcolato dallo studio per la gestione ambulatoriale è di € 167 nelle donne, sia esso primo episodio, ricorrente o resistente.

Nello studio il 21% delle pazienti è stato trattato in ospedale: vista l'elevata percentuale, il tasso di ricovero ospedaliero e i costi a esso associati non sono stati inclusi in questa revisione perché considerati poco rappresentativi della realtà italiana.

Stima dei costi a carico del SSN

La stima dei costi per la condilomatosi femminile a carico del SSN è stata effettuata assumendo che generassero costi per il SSN il 25% dei casi incidenti, come riportato dalle pubblicazioni sopraccitate, e la totalità dei casi recidivanti (7.500). La rimanente parte dei casi incidenti si assume venga trattata dal ginecologo privato e sia quindi a carico della donna. Sono inoltre a carico del SSN i costi per gli accessi ospedalieri e quelli per l'unico farmaco in classe A prescrivibile (Aldara®). Non potendo distinguere i volumi dei farmaci venduti per le diverse indicazioni di prescrizione, come pure il sesso dei pazienti, si è assunto che una spesa massima per imiquimod per condilomatosi femminile nel 2007 sia pari a metà della spesa complessiva per il farmaco (1,2 milioni euro). Sommando le varie voci di spesa si ottiene una stima del costo annuo supportato dal SSN per la condilomatosi femminile pari a circa 7 milioni di euro (Tabella III).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Mancano in Italia, come nella maggior parte dei Paesi europei, dati ufficiali di prevalenza, incidenza e costo della malattia condilomatosa. Inoltre, i valori epidemiologici derivanti dalla letteratura internazionale indicano una notevole variabilità nelle stime proposte, sintomo di notevoli differenze metodologiche fra i vari studi: popolazione di riferimento, tipo di studio, tipo di investigatori coinvolti (ginecologi, dermatologi, cliniche per MST). A oggi non è ancora stata riconosciuta una metodologia ottimale o migliore per la descrizione della diffusione della patologia nella popolazione generale; di conseguenza risulta difficile ottenere stime affidabili di costo della patologia. Il presente lavoro ha proposto una revisione delle evidenze disponibili al fine di fornire una stima dell'epidemiologia, del consumo di risorse e di costi per il SSN associati alla condilomatosi femminile in Italia. In questo studio si è fatto riferimento solo alla quota di patologia che colpisce la popolazione femminile,

Eventi	N° casi l'anno	Costo unitario (€)	Spesa SSN (mln di euro)
Pap test di cui con risultato anormale	4 - 5 mln 100.000 - 125.000	26,00	100 - 130
ASCUS (no CIN)	68.000 - 82.000	76,54	5 - 6
CIN 1 (trattate solo 37%)	20.000 - 30.000	288 - 551	18 - 30
CIN 23	12.000 - 13.000	1.008 - 1.049,5	
Cancro	3.500	11.264	39,4
TOTALE carcinoma della cervice	-	-	162 - 205
TOTALE condilomi ano-genitali (pop. femminile)	30.000 + 7.500 recidivanti	-	7

Tabella IV

Costi a carico del SSN: confronto fra i costi legati alla patologia del carcinoma della cervice uterina e quelli legati alla condilomatosi femminile in Italia

ASCUS = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

per cui è attualmente indicata la vaccinazione anti HPV, tralasciando la popolazione maschile che godrà di un effetto di immunità di gregge, ma che, in assenza di conoscenze specifiche sulla trasmissione dinamica dell'infezione, non è possibile quantificare in modo attendibile. La revisione risente di alcune limitazioni essenzialmente correlate alla scarsità e alla frammentarietà delle informazioni disponibili. Fra queste la variabilità delle stime epidemiologiche utilizzate per calcolare il tasso di incidenza medio europeo, il calcolo approssimativo della quota di farmaco (imiquimod) impiegato nella cura della condilomatosi nelle donne, le assunzioni su cui si basa la stima dei costi a carico del SSN. Risultano ancora poco chiari i percorsi assistenziali relativi alla patologia, in particolare i diversi schemi di trattamento applicati in caso di prima manifestazione condilomatosa o manifestazione ricorrente/recidivante, presumibilmente trattata in modo più aggressivo e seguita da visite di follow-up; ancora meno chiaro è il percorso in cui è incluso un trattamento ospedaliero. Ulteriori fonti informative sarebbero disponibili a livello locale, come i database delle procedure ambulatoriali (database regionali-locali), che non sono però consultabili direttamente.

La finalità che si è proposto questo studio risulta importante ai fini dell'introduzione della vaccinazione anti HPV e quindi della necessità di pesare epidemiologicamente ed economicamente le patologie correlate all'infezione, allo scopo di dare la giusta priorità ai diversi obiettivi di prevenzione.

Le stime nazionali epidemiologiche (fornite dal Registro Nazionale Tumori) [7] e di spesa annua supportata dal SSN, per la prevenzione e il trattamento del carcinoma della cervice uterina, sono abbastanza coincidenti. La spesa per la patologia è elevata in quanto comprende sia la spesa per la prevenzione secondaria sia per il trattamento vero e proprio; il costo per lo screening citologico si attesta ogni anno attorno a 100 milioni euro, mentre quello per il tratta-

mento delle lesioni precancerose e cancerose è compreso fra 70 e 115 milioni di euro [8,24]. La condilomatosi genitale è la MST registrata più diffusa in Italia, sia nelle donne sia negli uomini. I circa 40.000 casi annui stimati nelle donne generano un costo a carico del SSN stimabile in circa 7 milioni di euro; una certa spesa è invece a carico dei singoli pazienti, per le cure effettuate in strutture private. Non sono invece disponibili a livello nazionale stime sulle altre patologie maligne correlate a infezione da HPV: carcinoma della vulva, vagina, ano e pene. Le stime epidemiologiche dell'Istituto Superiore di Sanità indicano un tasso di incidenza di queste patologie inferiore a 1 su 100.000 e una casualità attribuibile ad HPV più bassa rispetto alla cervice uterina [25]. Operando un confronto economico fra le stime disponibili, ovvero la spesa annua stimata dal lavoro per la patologia condilomatosa femminile e la stima disponibile per la patologia del carcinoma della cervice uterina, fornita dalla valutazione di HTA della vaccinazione anti HPV [8], risulta che la spesa per la patologia condilomatosa ammonta al 3-4% della spesa totale per la prevenzione e il trattamento del carcinoma della cervice uterina (Tabella IV).

Nonostante non si voglia qui banalizzare la patologia condilomatosa in Italia, che esiste e ha un costo per il SSN, il confronto appena presentato ribadisce l'importanza di destinare all'ambito oncologico le risorse disponibili per la vaccinazione, per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina e dei suoi precursori, alla più ampia fascia di popolazione femminile possibile. Questa strategia, oltre a essere prioritaria dal punto visto etico, appare essere più che motivata anche sotto il profilo economico.

DISCLOSURE

Il presente studio è stato supportato da GlaxoSmithKline.

BIBLIOGRAFIA

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65
2. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellaque X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27
3. Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001; 11: 598-603
4. Vandepapellie P, Barrasso R, Meijer C, Walboomers J, Wettendorff M, Stanberry L et al. Randomized Controlled Trial of an Adjuvanted Human Papillomavirus (HPV) Type 6 L2E7 Vaccine: Infection of External Anogenital Warts with Multiple HPV Types and Failure of Therapeutic Vaccination. *J Infect Dis* 2005; 192: 2099-107
5. Sesto rapporto Osservatorio Nazionale Screening. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.osservatorionazionale.it/ons/pubblicazioni/rapporto6/6rapporto.htm> (ultima consultazione novembre 2008)
6. Consiglio Superiore di Sanità. Sessione XLVI. Sezioni congiunte II e III. Seduta dell'11 gennaio 2007
7. AIRT Working Group. Italian Cancer Figures - Report 2006. Incidence, mortality and estimates. *Epidemiologia & Prevenzione* 2006; 2
8. La Torre G, Chiaradia G, Mannocci A, De Waure C, Ricciardi W, Capri S et al. Health Technology Assessment della vaccinazione anti-HPV. *Ital J Public Health* 2007; 4: 2 Suppl. 1
9. Sistema di sorveglianza nazionale delle malattie sessualmente trasmesse. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.simi.iss.it/mst.htm> (ultima consultazione novembre 2008)
10. SDO Minsal 2005 – Sito istituzionale Ministero della Salute. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp> (ultima consultazione novembre 2008)
11. Dati IMS – retail
12. Tariffa unica convenzionale 2004-2005
13. Health Protection Agency – official website. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/Page/1191942128136?p=1191942128136> (ultima consultazione novembre 2008)
14. Vittori G, Matterelli A, Borselli F, Naldi L, Emberti Gialloreti L. A new approach to estimate genital warts incidence and prevalence in the Italian general female population. *It J Gynaecol Obstet* 2008; 20: 33-42
15. Klavs I, Grgic-Vitek M. The burden of genital warts in Slovenia: results from a national probability sample survey. *Euro Surveill* 2008; 13: 19032
16. Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 76
17. Annemans L, Rémy V, Lamure E, Spaepen E, Lamotte M, Muchada JP et al. Economic burden associated with the management of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in Belgium. *Journal of Medical Economics* 2008; 11: 135-50
18. Monsonégo J, Breugelmans JG, Bouée S, Lafuma A, Bénard S, Rémy V. Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 107-13
19. Lukasiewicz E, Aractingi S, Flahault A. Incidence and management of condylomata acuminata by French general-physicians *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 991-6
20. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007; 196: 1447-54
21. De Panfilis G, Melzani G, Mori G, Ghidini A, Graifemberghi S. Relapses after treatment of external genital warts are more frequent in HIV-positive patients than in HIV-negative controls. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 121-5
22. Giuliani M, Suligoi B, And The Italian STI Surveillance Working Group. Differences Between Nonnational and Indigenous Patients With Sexually Transmitted Infections in Italy and Insight Into the Control of Sexually Transmitted Infections. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 79-84
23. Merito M, LARGERON N, Cohet C, Timelli L, Borselli F, Matterelli A et al. Treatment patterns and associated costs for genital warts in Italy. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3175-83

24. Costa S, Favato G. Evaluation of the economic impact produced by the prevention of events induced by the HPV 6-11 virus types contained in the quadrivalent vaccine. On line publication available on http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=1080113 (ultima consultazione novembre 2008)
25. Suligo B, Salfa MC. Centro Operativo AIDS – Istituto Superiore di Sanità, Roma. Disponibile on line all'indirizzo www.dssp.uniroma1.it/convegni/ConvegnoHPV/01.%20Suligo.pdf (ultima consultazione novembre 2008)