



III. TÜRKİYE EKMUD
ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA
AKADEMİSİ 26-28 Mart 2021



HPV AŞILAMASI

Dr. İlkay Karaoğlan
Gaziantep Üniv.
Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mik. AD

Sunum Planı

- ▶ HPV Hakkında Genel Bilgiler
- ▶ HPV Epidemiyolojisi
- ▶ HPV Aşılması
- ▶ Aşı Etkinliği
- ▶ Aşılama Programları
- ▶ Özel Gruplarda HPV Aşılması
- ▶ Güvenilirlik
- ▶ Yan Etkileri

HPV Hakkında Genel Bilgiler

- ▶ Papillomavirüsler, Papillomaviridae ailesinin Papillomavirüs cinsini oluşturan zarfsız çift sarmallı DNA virüsleridir
- ▶ Yalnızca insanları enfekte eder
- ▶ Condyloma acuminatum genellikle HPV tip 6 ve 11'in neden olduğu iyi huylu anogenital siğillerdir
- ▶ Solunum mukozasının HPV tip 6 ve 11 ile enfeksiyonu özellikle küçük çocuklarda ve bebeklerde meydana gelir (respiratuar papillomatozis)
- ▶ Neredeyse tüm serviks kanseri vakaları HPV enfeksiyonuna atfedilebilir
- ▶ HPV tip 16 en yaygın görülendir ve kansere ilerleme riski en yüksek olandır.

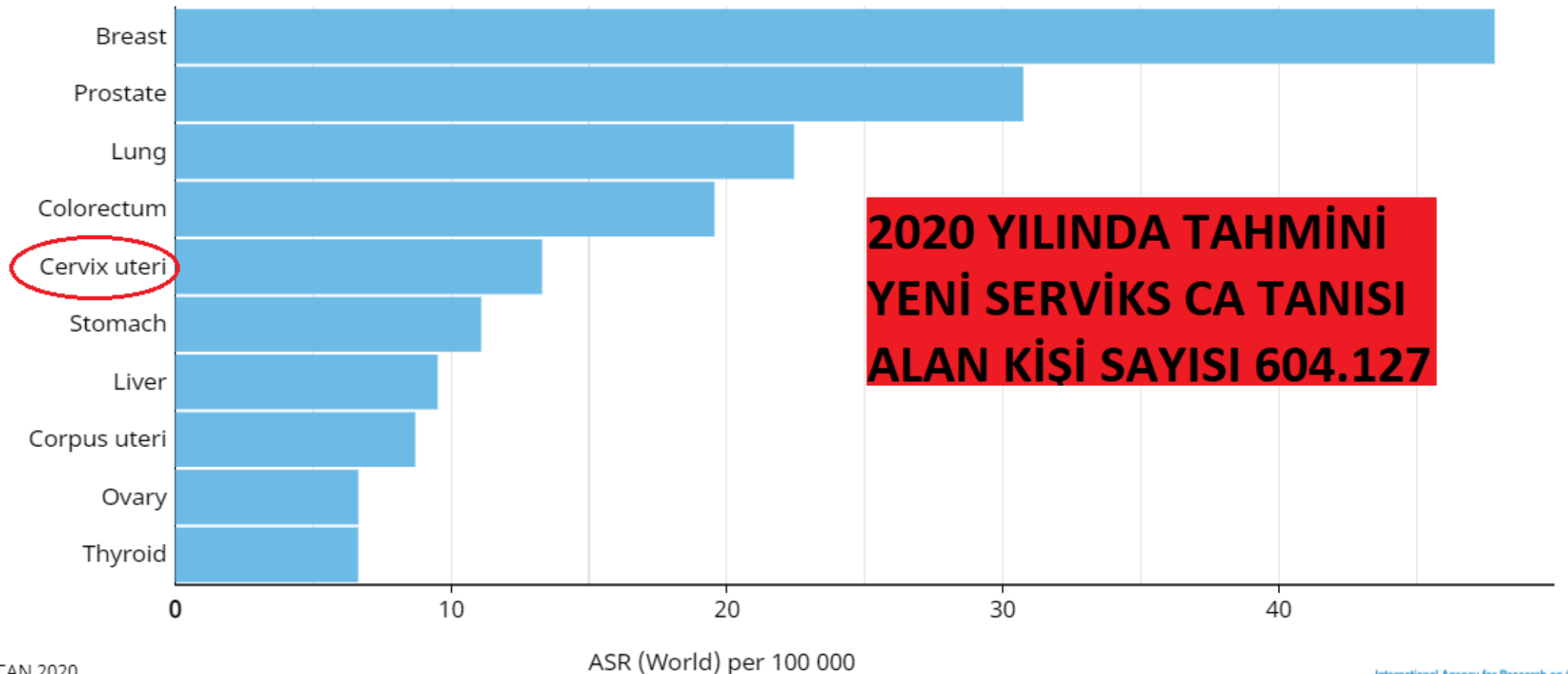
HPV Hakkında Genel Bilgiler

- ▶ HPV tip 16, ağız mukozasını enfekte edebilir ve ağız boşluğunun skuamöz hücreli karsinomu ile ilişkilendirilmiştir.
- ▶ HPV tip 16 serviks kanseri vakalarının yaklaşık yüzde 50'sini, HPV tip 18 yüzde 20'sini oluşturur
- ▶ On beş HPV türü serviks kanseri için yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82).
- ▶ HPV tip 16 ve 18, anal kanserlerin ve prekanseröz anal lezyonların yaklaşık yüzde 90'ına neden olur.
- ▶ HPV tip 16 ve 18, penis kanserlerinin yaklaşık yüzde 35 ila 40'ına neden olur
- ▶ HPV tip 16 ve 18 vajinal ve vulvar kanserlerin önemli bir kısmına neden olur.

Epidemiyoloji

- ▶ Tüm dünyada, anogenital HPV, cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyondur.
- ▶ Cinsel olarak aktif kadın ve erkeklerin en az yüzde 80'inin yaşamları boyunca bir kez HPV'ye maruz kaldıkları tahmin edilmektedir

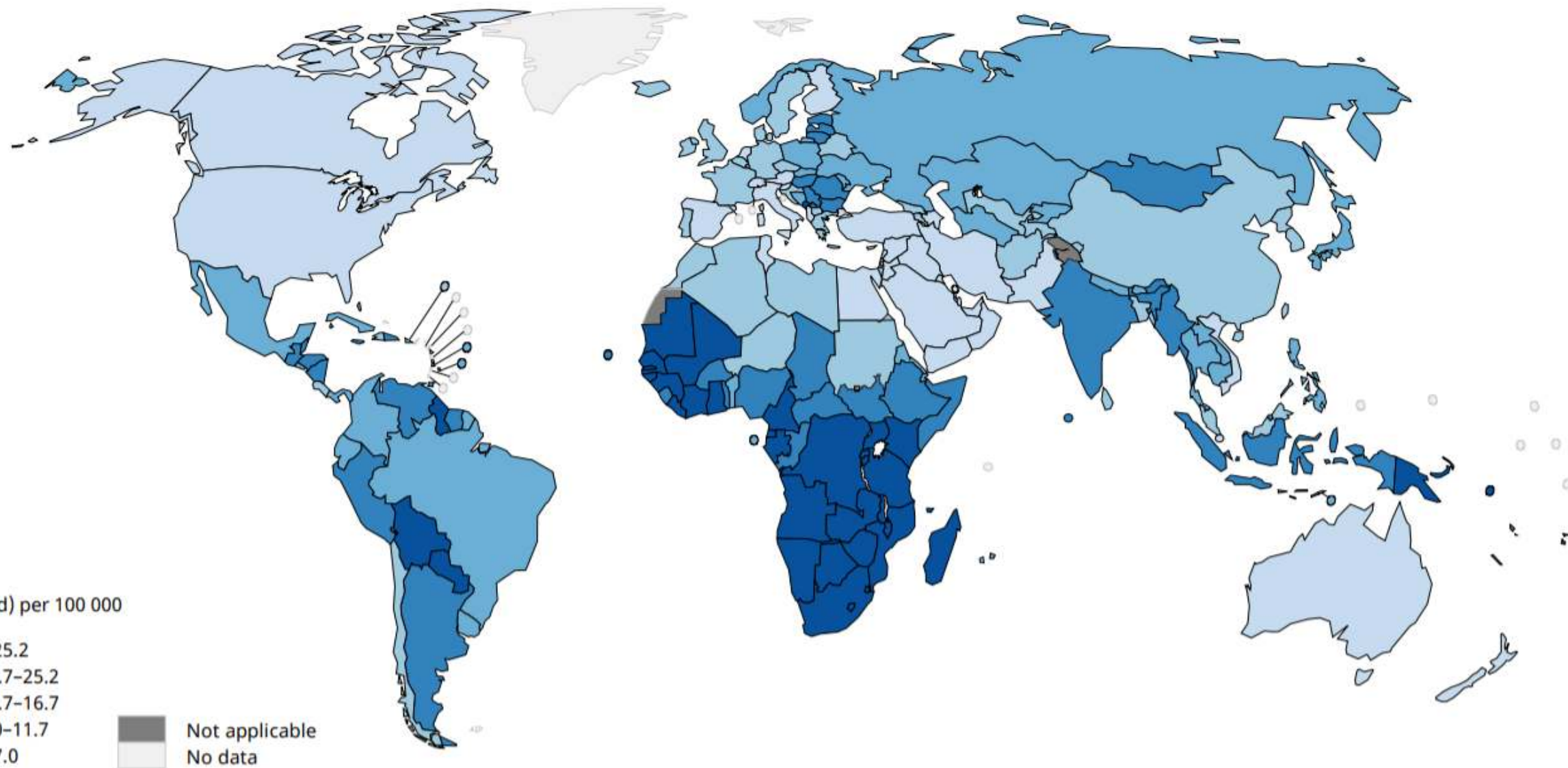
Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, worldwide, both sexes, all ages



**2020 YILINDA TAHMİNİ
YENİ SERVİKS CA TANISI
ALAN KİŞİ SAYISI 604.127**

Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2021

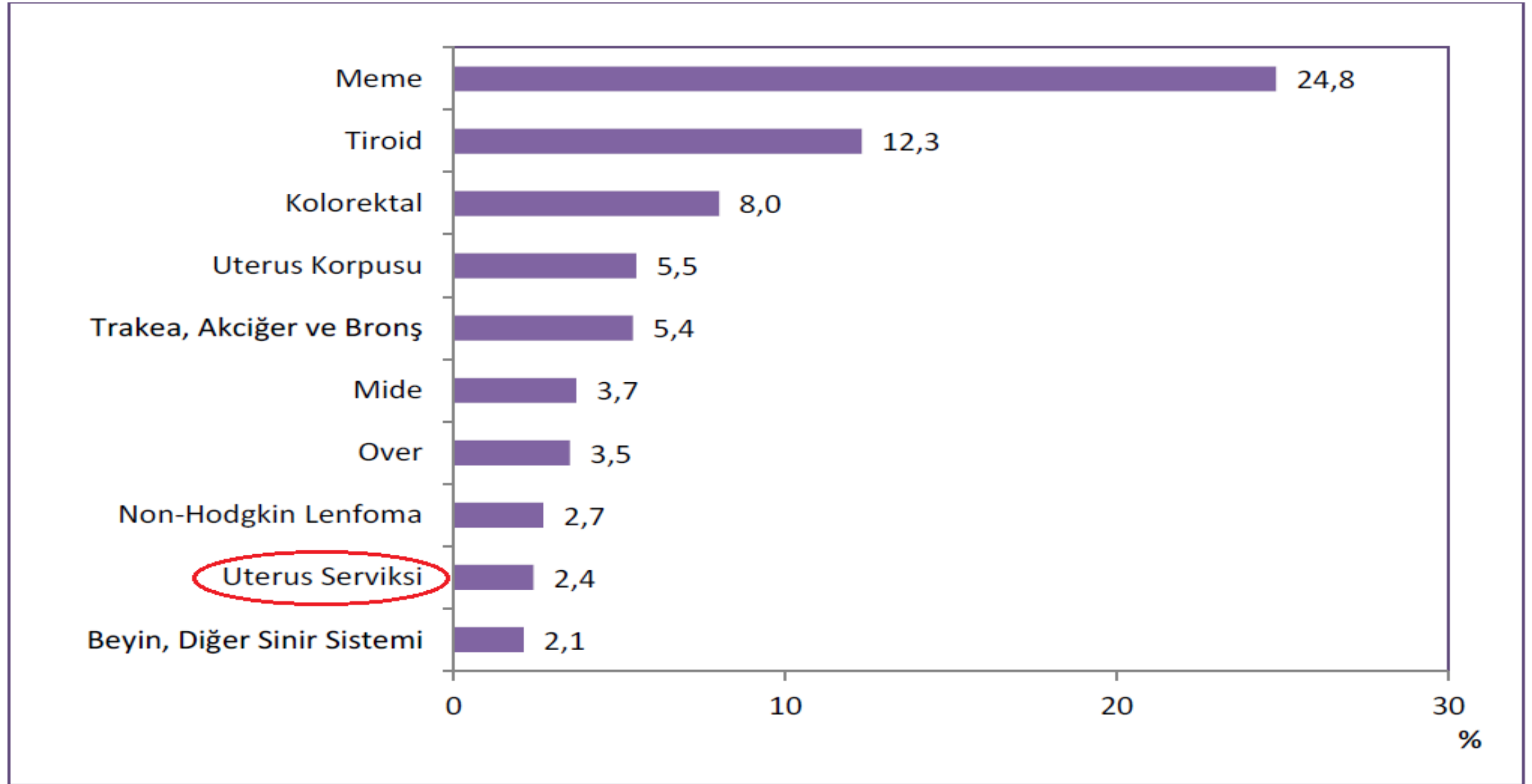
Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, cervix uteri, all ages



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

Şekil 3.7. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Toplam Kanser İçindeki Dağılımı, (%), 2016



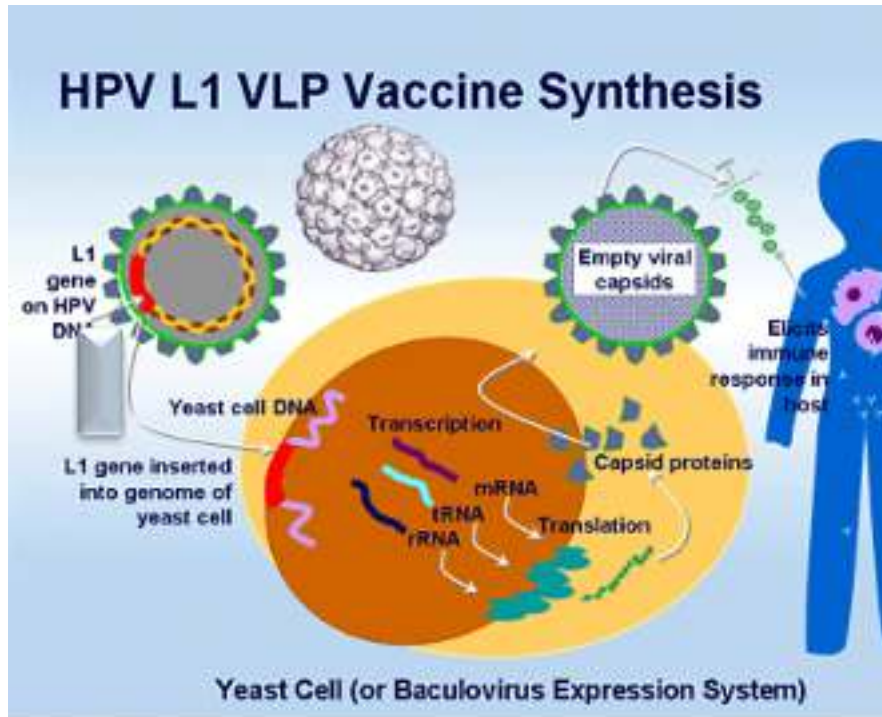
Kaynak: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

- ▶ HPV, kanserojen özelliklerine göre iki gruba ayrılır.
- ▶ Birinci grupta, “düşük riskli” olarak adlandırılan servikal lezyonlar ve genital siğillere neden olan HPV 6 ile 11 yer alır.
- ▶ İkinci grupta ise “yüksek riskli” olarak adlandırılan vajina, vulva, anüs, penis ve serviksin skuamöz kaynaklı karsinomuna neden olan HPV 16 ile 18 yer alır.

HPV Aşılması

- ▶ HPV aşıları HPV'nin neden olduğu genital siğil, prekanseröz genital lezyonlar ve serviks kanserini önlemeye yönelik olarak geliştirilen aşılardır.
- ▶ Serviks kanserine en sık yol açan HPV serotiplerine karşı koruyucu etki sağlayan bu aşıların, serviks kanserini %70-80, genital siğilleri %90 oranında engellediği gösterilmiştir.
- ▶ HPV 16 ve 18'in meydana getirdiği servikal kanserlerin önlenmesinde %100 etkili bulunmuşlardır.
- ▶ 9-13 yaş arası kız çocuklarına yapılan HPV aşılması serviks kanserinin önlenmesinde en maliyet-etkin halk sağlığı korunma önleimidir.

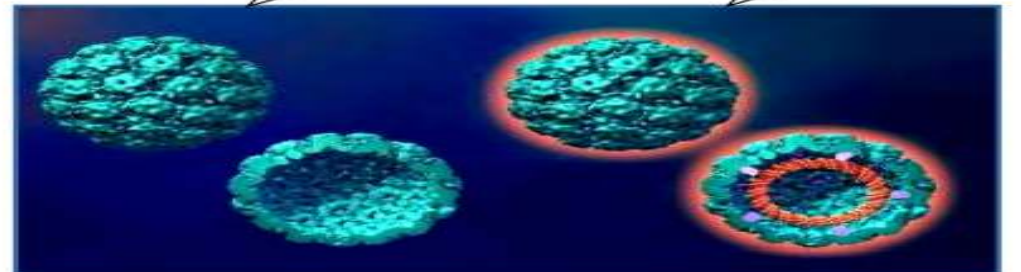
AŞI



HPV'nin korunma sağlayabilen en etkin antijenik yapıları kapsidinde bulunan L1 ve L2 proteinleridir. Bu proteinler sentezlenip-Rekombin beşi bir araya getirilerek bir L1 pentameri, 72 pentamerin birleşmesiyle de nükleik asit içermeyen non-enfeksiyöz HPV partikülü elde edilmiştir. HPV aşıları rekombinasyon tekniği ile elde edilmiş virüs benzeri parçalar içerirler

Aşı

Virus

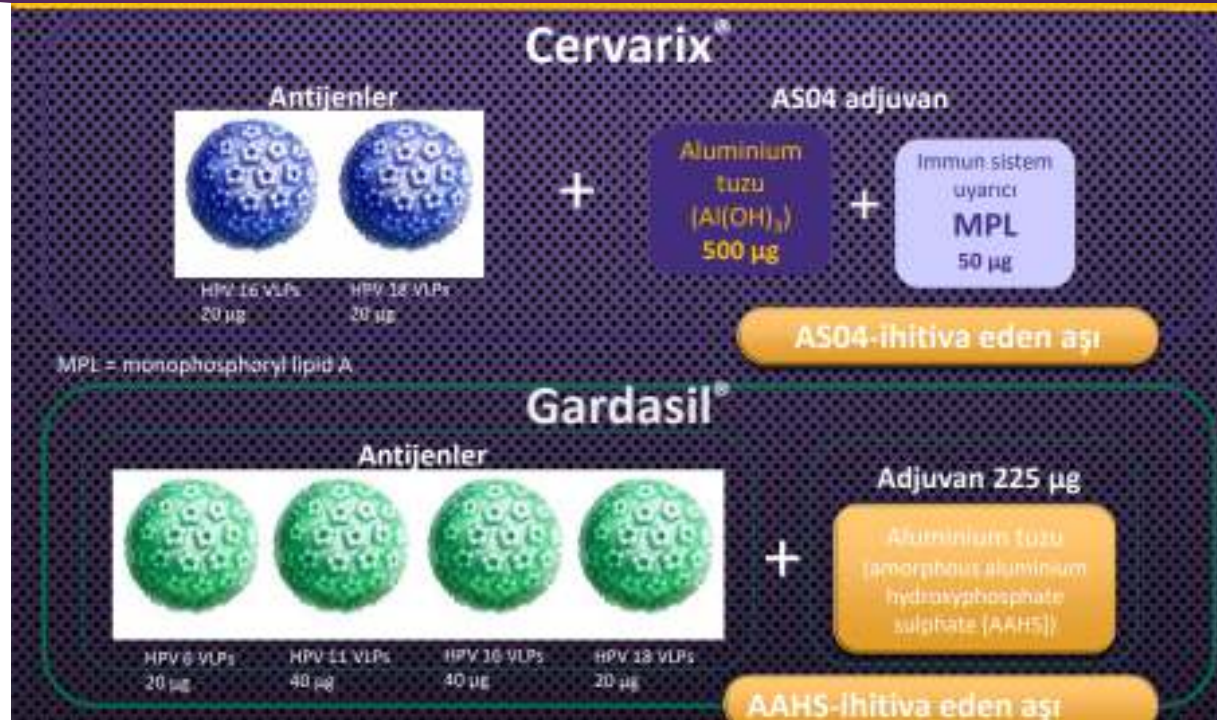


	Bivalent 2vHPV (Cervarix)	Quadrivalent 4vHPV (Gardasil)	9-valent 9vHPV (Gardasil 9)
L1 VLP types	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Manufacturer	GlaxoSmithKline	Merck	Merck
Adjuvant	AS04: 500 µg aluminum hydroxide 50 µg 3-O-desacyl-4'- monophosphoryl lipid A	AAHS: 225 µg amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate	AAHS: 500 µg amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate



Production of Human Papillomavirus Virus-Like Particles

- ⌘ 2007'de Avrupa, 2009'da FDA onayı
- ⌘ Kadınlarda kullanım
 - ♣ 9-25 yaş
- ⌘ Erkeklerde onayı yok



- ⌘ 2006'da kadınlarda
- ⌘ 2009'da erkeklerde kullanım onayı
- ⌘ 9-26 yaş için

Aşının Tipi

İnfeksiyon bölgesinde etkinlik için yüksek ve kalıcı antikorlara gerek var



HPV Aşılmasının Faydası

- ▶ Her üç HPV aşısının da hedeflediği HPV tip 16 ve 18, dünya çapında tüm rahim ağzı kanserlerinin yaklaşık yüzde 70'ine neden olur
- ▶ 9 valentli aşı tarafından hedeflenen HPV tipleri 31, 33, 45, 52 ve 58, ek yüzde 20'ye neden olur.
- ▶ Kadınlar arasında aşı alımının yüksek olduğu ortamlarda, sürü bağışıklığına dair kanıtlar da vardır. Avustralya ve ABD de aşılanmamış kadınlar arasında da HPV prevalansı azalmaktadır
- ▶ Erkekleri aşılama sürü bağışıklığı gelişmesi açısından değerlendirilmelidir. Aşıların güvenilir olması nedeniyle HPV'nin olası potansiyel risklerinden korunmak amacıyla erkekler de aşılanmalıdır.

Aşı Etkinliği

- ▶ Kadınlarda % 93-100 ve erkeklerde % 99-100 serokonversiyon oranları ile 9 değerli, dđrt değerlikli ve iki değerli aşılarla aşılanmanın ardından mükemmel antikor yanıtları bildirilmiştir
- ▶ **Servikal-vajinal-vulvar hastalık:** HPV aşısı, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN2 veya 3) ve adenokarsinom in situ dahil olmak üzere servikal hastalığı önlemede etkilidir
- ▶ Ek olarak, dđrt değerlikli ve 9 valanlı HPV aşılarının vajinal ve vulvar intraepitelyal neoplazi (VAIN ve VIN 1-3) insidansını azalttığı gösterilmiştir
- ▶ HPV aşılması aynı zamanda daha yaşlı kadınlarda sonraki enfeksiyon ve servikal hastalığı önlemede güvenli ve etkili görünmektedir

Aşı Etkinliği

- ▶ **Anal hastalık;** HPV aşısının anal intraepitelyal neoplazi (AIN) ve anal kanserler üzerindeki etkisini bildiren veriler, servikal hastalık için olandan daha sınırlıdır, ancak yapılan çalışmalarla etkin olduğu düşünölmektedir.
- ▶ **Anogenital siğiller;** Klinik denemeler, genellikle HPV tip 6 ve 11'in neden olduğu anogenital siğilleri önlemek için dört değerkli HPV aşısının etkinliğini göstermiştir. İki değerkli HPV aşısı anogenital siğilleri önlemez.
- ▶ **Oral hastalık;** HPV aşısının oral hastalık üzerindeki etkisini bildiren veriler, aşılamanın ardından oral HPV enfeksiyonunda bir azalma olduğunu gösteren çalışmalarla sınırlıdır.

Aşı Etkinliği

- ▶ **Diđer HPV ile ilişkili hastalıklar;** HPV aşısı, doğum kanalından geçiş sırasında edinilen HPV'nin neden olduğu dūřünölen çocuklarda iyi huylu bir laringeal tñmör olan tekrarlayan solunum papillomatozunun yükünü etkileyebilir.
- ▶ **Koruma süresi;** Klinik bir çalışmada kadın katılımcılar arasında aşılamanın ardından en az 10 yıl boyunca yüksek dereceli servikal, vajinal ve vulvar neoplaziye karşı sürekli koruma gözlenmiştir
- ▶ Kalıcı antikor seviyeleri ve HPV enfeksiyonuna karşı koruma da aşılamadan 10 yıl sonrasına kadar bildirilmiştir.

HPV Aşısı Endikasyonu

- ▶ 9-13 yaş arasında rutin HPV aşılması önerilir.
- ▶ Seksüel aktivite başlamadan HPV aşısı şemasının tamamlanması etkinliği açısından önemlidir.
- ▶ Daha önce aşı olmamış veya aşı serisini tamamlamamış 13-26 yaş arası adolesanlar ve yetişkinler için telafi aşısı önerilir.
- ▶ 27 yaş ve üstü yetişkinler için, aşılanma rutin olarak önerilmemektedir; daha önce cinsel deneyimi olmayanlar veya sınırlı sayıda cinsel partnerleri olanlar gibi bu yaş grubundaki bazı kişiler için, önceden HPV'ye maruz kalma riski çok düşük olabilir. Bu gruba aşı önerilir.
- ▶ Kuadrivalan aşığı üreten firma aşığı 9-26 yaşındaki kadınlara önermektedir ve bu yaş grubu için ruhsat almış, daha sonra ruhsat 45 yaşa kadar artırılmıştır.

HPV Aşısı Endikasyonu

- ▶ HPV aşısı için üst yaş sınırı bulunmamaktadır.
- ▶ HPV ile enfekte olmayan seksüel aktif kadınlar aşıdan tam yarar görürler. Daha önceden HPV ile enfekte olan kadınlarda ise aşı daha az etkilidir.
- ▶ Aşı yapılmış olması tarama testlerinin (smear) yapılmamasını gerektirmez. Aşılı kadınlara da düzenli olarak tarama testi yapılmalıdır.
- ▶ Mevcut HPV aşılarının hiçbiri, önceden var olan aşı tipi HPV enfeksiyonlarını veya ilgili hastalıkları tedavi etmez veya bunların temizlenmesini hızlandırmaz.
- ▶ Dört ve dokuz valanlı aşı hem erkek hem kadınlar için, iki valanlı aşı ise kadınlar için önerilmektedir.

Aşı Seçimi

- ▶ Maliyet ve bulunabilirlik sorun değilse, 9 değerli aşı önerilir
- ▶ Genel olarak, mümkünse seriyi tamamlamak için aynı formülasyon kullanılmalıdır. Bununla birlikte, başlangıçta kullanılan HPV aşı formülasyonu bilinmiyorsa, mevcut değilse veya 9-valentli aşı formüle dahil ediliyorsa, seriyi tamamlamak için farklı bir HPV aşı formülasyonu kullanılabilir

Aşılama Programı

- ▶ **Aşı serisini 15 yaşından önce başlatan kişiler;** 0, 6-12 aylarda iki doz HPV aşısı verilmelidir. İki doz arasında 5 aydan daha kısa süre varsa, ek doz ikinci dozdan minimum 3 ay sonra ve ilk dozdan minimum 5 ay sonra tekrarlanmalıdır.
- ▶ **Aşı serisini 15 yaş ve üzerinde başlatan kişiler;** 0, 1, 6 ya da 0, 2, 6. aylarda üç doz HPV aşısı verilmelidir. İlk iki doz arasındaki minimum aralık 1 ay, ikinci ve üçüncü dozlar arasındaki minimum aralık 3 ay ve birinci ve üçüncü doz arasındaki minimum aralık 5 aydır. Bir doz daha kısa bir aralıkta uygulanmışsa, en son doz geçtikten sonra önerilen minimum aralıkta tekrarlanmalıdır.

Aşılama Programı

- ▶ **İmmün sistemi baskılanmış hastalar;** Yaşa bakılmaksızın 0, 1, 6 ya da 0, 2, 6. aylarda üç doz HPV aşısı verilmelidir.
- ▶ HPV aşısı, yaşa uygun diğer aşılarla aynı anda farklı bir anatomik bölgeden güvenle uygulanabilir.
- ▶ Kaçırılan dozlar kaldığı yerden devam edilir
- ▶ Herhangi bir aşıyla senkop potansiyeli nedeniyle, HPV aşılamasını takiben oturma veya sırtüstü pozisyonda 15 dakikalık rutin bir bekleme süresi önerilir

Aşılama Programı

- ▶ Aşı öncesi serolojik veya HPV DNA testi istenmez.
- ▶ Aşı öncesi hamilelik testi gerekli değildir.
- ▶ Bağışıklığı izlemek için aşılama sonrası antikor titrelerinin ölçümü gerekmez
- ▶ HPV aşıları, HPV ile ilişkili hastalıklara karşı kalıcı koruma göstermiştir ve yeniden aşılanmanın gerekli olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.
- ▶ En yaygın yüksek riskli HPV tiplerini hedefleyen bivalent veya quadrivalent aşı ile HPV aşı serisini tamamlamış hastalar için, 9 değerli aşı ile yeniden aşılama önerilmemekle beraber bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Hamile veya emziren kadınlar

- ▶ Güvenlik konusundaki sınırlı bilgi nedeniyle hamilelik sırasında HPV aşısı önerilmemektedir
- ▶ Bir kadının HPV aşısı serisine başladıktan sonra hamile olduğu tespit edilirse, ikinci ve/veya üçüncü dozları gebelik sonrasına ertelenmelidir.
- ▶ Bir kadın HPV aşısı yaptırır ve daha sonra hamile olduğunu öğrenirse, alarma geçmeye gerek yoktur. Mevcut kanıtlar aşılama ile olumsuz gebelik sonucu riskinde herhangi bir artışa neden olmadığını bildirilmektedir
- ▶ Emziren kadınlar aşılama serisini alabilir.

Önceden var olan HPV ile ilişkili hastalık

- ▶ Genital siğil öyküsü, pozitif bir HPV testi sonucu veya anormal servikal, vajinal, vulvar veya anal sitolojinin tümü, önceden HPV enfeksiyonunu gösterir, ancak aşılara dahil edilen HPV tiplerinde olması şart değildir.
- ▶ Henüz edinilmemiş HPV aşı tipleri ile enfeksiyona karşı hala koruma sağlayabileceğinden, önerilen yaş aralığı içinde önceden HPV enfeksiyonu kanıtı olan kişilerde aşı önerilmektedir

Mesleki maruziyet riski taşıyan sağlık çalışanları

- ▶ HPV ile ilişkili lezyonların cerrahi eksizyonu veya ablasyonu sırasında oluşan buharlarda HPV'ye maruz kalma yoluyla üst aerodigestif HPV enfeksiyonunun bulaşabileceğine dair kanıtlar vardır.
- ▶ Bu şekilde HPV'ye rutin olarak maruz kalabilecek sağlık çalışanlarının HPV aşısı almaları önerilebilir
- ▶ Jinekoloji, dermatoloji alanlarında sağlık hizmeti sağlayıcıları ve ameliyathane personeli bu gruba girmektedir

Bağışıklığı baskılanmış hastalar

- ▶ **Bağışıklığı baskılanmış grup**; B-lenfosit antikor eksiklikleri, tam veya kısmi T-lenfosit kusurları, HIV enfeksiyonu, malign neoplazma, transplantasyon, otoimmün hastalık ve immünosupresif tedavi alanlar.
- ▶ Transplant alıcıları ve CD4 hücre sayısı <200 hücre/mikroL olan HIV ile enfekte hastalar, HPV ile ilişkili hastalık için özellikle yüksek risk altındadır
- ▶ Üç dozluk bir programla HPV aşılması, henüz aşılanmamışlarsa, 26 yaşına kadar tüm bağışıklığı baskılanmış hastalar için önerilir.
- ▶ Solid organ nakli yapılan 9-45 yaş arası kadın ve erkeklerde üç doz aşı önerilir. Tüm dozlar nakilden önce tamamlanamazsa ek dozlar nakilden 3-6 ay sonra verilmelidir

Bağışıklığı baskılanmış hastalar (HIV)

- ▶ HIV ile enfekte kişilerin daha sık HPV enfeksiyonuna maruz kaldıkları düşünöldüğünde bu aşı önemlidir.
- ▶ 26 yaş altı HIV ile enfekte erişkinlere daha önce HPV aşılması yapılmamışsa HPV aşısı önerilir.
- ▶ Yapılan çalışmalar nedeniyle üst yaş sınırı 26 olmakla beraber daha yukarı yaşlardaki MSM hastaları için aşılama önemli olabilir.
- ▶ Dört valanlı aşı genital siğillere karşı da koruma sağladığı için iki valanlı aşuya tercih edilmelidir. 9 valanlı aşuya ulaşırsa tercih edilmelidir.

Romatolojik Hastalar

- ▶ HPV aşısının otoimmüneyi tetikleme potansiyeli nedeniyle dikkatli olunmalıdır.
- ▶ Özellikle SLE hastalarında HPV enfeksiyonu insidansı ve ilişkili serviks kanseri riski belirgin olarak artmıştır.
- ▶ Kuadrivalan aşı ile venöz tromboemboli riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

HPV Aşıları Güvenlidir

- ▶ **İki değerli aşı (Cervarix);** Plasebo kontrollü randomize çalışmalardan elde edilen veriler, iki değerli HPV aşısının güvenli olduğunu göstermektedir.
- ▶ **Quadrivalent aşı (Gardasil);** Genel olarak güvenlidir. Hafif enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, yapılan çalışmalarda en sık gözlenen yan etkilerdir
- ▶ Ciddi olaylar arasında baş ağrısı, bulantı, kusma, yorgunluk, baş dönmesi, senkop ve halsizlik en sık bildirilenlerdir
- ▶ **9-valentli aşı (Gardasil 9);** 9-valentli aşı için, dört değerlikli aşıya göre daha az ruhsat sonrası güvenlik verisi mevcuttur. Genel güvenlik profili benzer görünmektedir, ancak hafif lokal reaksiyonların sıklığı 9 valentli aşı ile daha yüksek olabilir.

HPV Aşıları Güvenlidir

15k



Gardasil® 9 was studied in clinical trials with more than 15,000 females and males.

29k



Gardasil® was studied in clinical trials with more than 29,000 females and males.

30k



Cervarix® was studied in clinical trials with more than 30,000 females.

Kontrendikasyonlar ve Önlemler

- ▶ Bir aşı bileşenine karşı şiddetli alerjik reaksiyon (örneğin, anafilaksi) veya önceki bir HPV aşısı dozunu takiben şiddetli alerjik reaksiyon gelişmişse, HPV aşısı kontrendikedir
- ▶ Quadrivalent ve 9-valentli HPV aşıları *Saccharomyces cerevisiae*'den üretilir ve mayaya karşı ani aşırı duyarlılık öyküsü olan kişiler için kontrendikedir.
- ▶ Orta veya şiddetli akut hastalık varsa semptomları düzelene kadar aşı ertelenmelidir.
- ▶ Küçük bir akut hastalık (örn. Ateşli veya ateşsiz ishal veya hafif üst solunum yolu enfeksiyonu) aşılamaı ertelemek için bir neden değildir.

Yan Etkiler

- ▶ Hafif enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, yapılan çalışmalarda en sık gözlenen yan etkilerdir
- ▶ Aşılamadan 15 gün sonra hafif derecede ateş %10-13 bildirilmiştir. Plasebo kolunda da aynı oranda görülmüştür
- ▶ Mide bulantısı, baş dönmesi, miyalji ve halsizlik dahil olmak üzere çeşitli sistemik yan etkiler bildirilmiştir. Plasebo kolunda da aynı oranda görülmüştür
- ▶ Lokal reaksiyonlar genellikle artan dozlarla sıklıkta artmıştır. Bununla birlikte, ateş raporları, artan dozlarla önemli ölçüde artmamıştır.
- ▶ Herhangi bir HPV aşısı ile hiçbir ciddi yan etki ilişkilendirilmemiştir.

Kaynaklar

- ▶ <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>
- ▶ https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=hpv&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- ▶ http://www.floradergisi.org/managete/fu_folder/2012-03/2012-17-03-093-102.pdf
- ▶ <https://gco.iarc.fr/today/home>
- ▶ CDC Pink Book. Epidemiology and Prevention of VaccinePreventable Diseases. Atkinson W, et al., eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012.
- ▶ EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019
- ▶ Türkiye Klinikleri Erişkin Bağışıklama, Prof. Dr. Birsen Mutlu, 2019
- ▶ HPV Aşısı (Hangi yaşta?, Kime?), Prof. Dr. Ayper Somer
- ▶ HPV ve Aşılama, Prof. Dr. Orhan Derman
- ▶ Sağlık istatistikleri yıllığı 2018
- ▶ HPV Aşıları Güncel Durum DR. M. FARUK KÖSE ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNV