

2. ULUSAL ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMASI SİMPOZYUMU
6 – 7 ARALIK 2014 / RAMADA PLAZA İSTANBUL / ŞİŞLİ - İSTANBUL

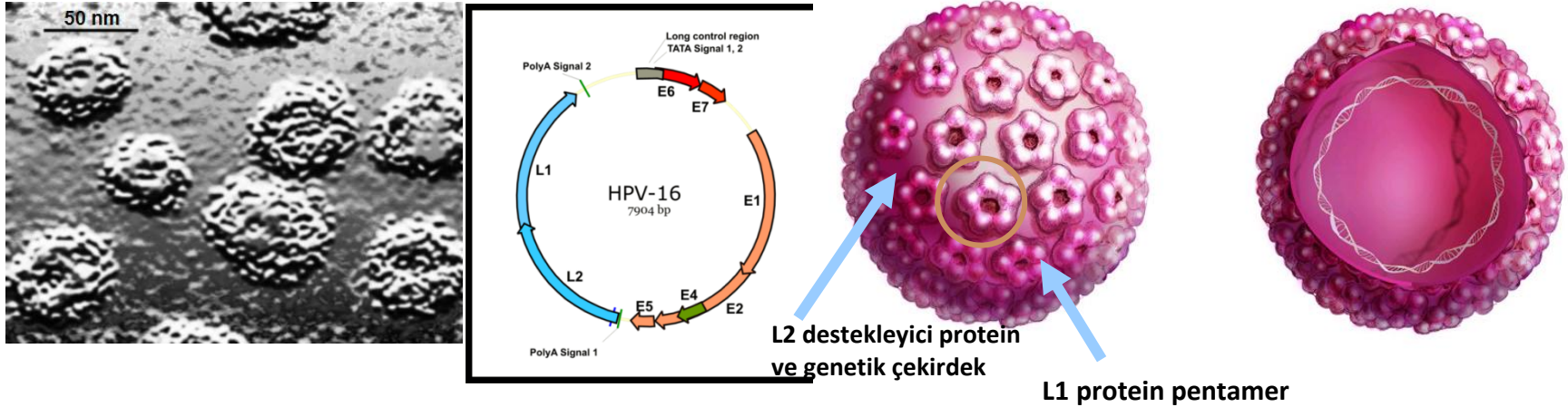
HPV AŞISI

Prof. Dr. Necla TÜLEK

Sunum İçeriği

- ❖ HPV ve neden olduğu hastalıklar
- ❖ HPV patogenezi
- ❖ HPV infeksiyonları epidemiyolojisi
- ❖ HPV aşıları
- ❖ HPV aşılarının etkinliği
- ❖ HPV aşılarının güvenliği
- ❖ HPV aşı önerileri

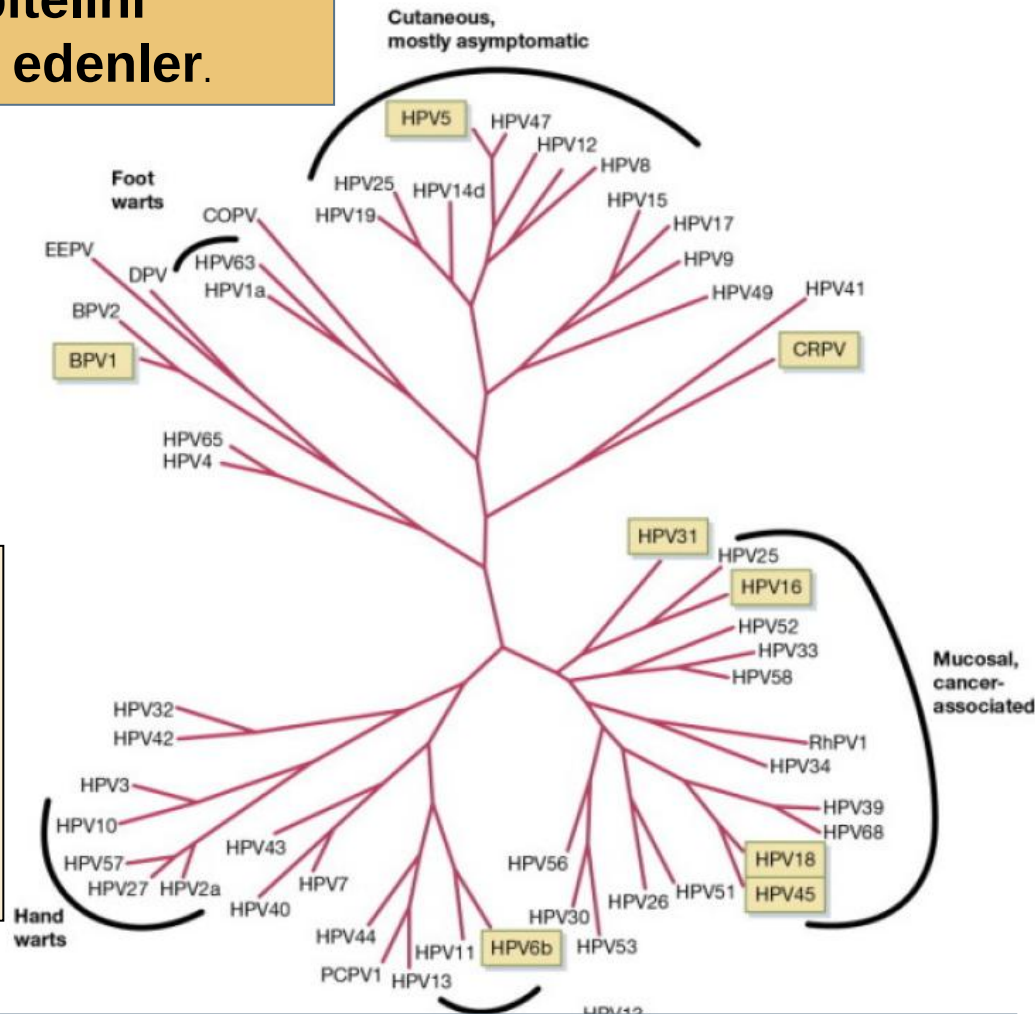
Human Papilloma Virus(HPV)



- ❖ Papillomaviridae ailesinden
- ❖ Türe ve dokuya spesifik
- ❖ Zarfsız, çift sarmal DNA
- ❖ Dış kapsid proteini L1'in genetik sekanslamasına göre genotipleme
- ❖ 200'den fazla genotip var
- ❖ Onkojenik

HPV Taksonomisi ve Hastalık İlişkisi

**Deri epitelini
infekte edenler.**



**Düşük
Riskli**

6,11,
40, 42, 43, 44,
53, 54,
61, 72, 73
81

Yüksek Riskli

16, 18,
31, 33, 35, 39,
45,
51, 52, 56, 58, 59
68,69, 82

Genital/mukoza epitelini infekte edenler.

Düşük Riskli HPV İnfeksiyonları

❑ Serviksin benign lezyonları

❑ Anogenital siğiller

Adölesan ve erişkinlerde %1-%5,6
%90'ı; HPV6, HPV11



❑ Tekrarlayan respiratör papillamatöz

Çocuklarda 100 000'de 0,1-2
%90-100; HPV6, HPV11



❑ Konjunktival papillamatöz

HPV6, HPV11



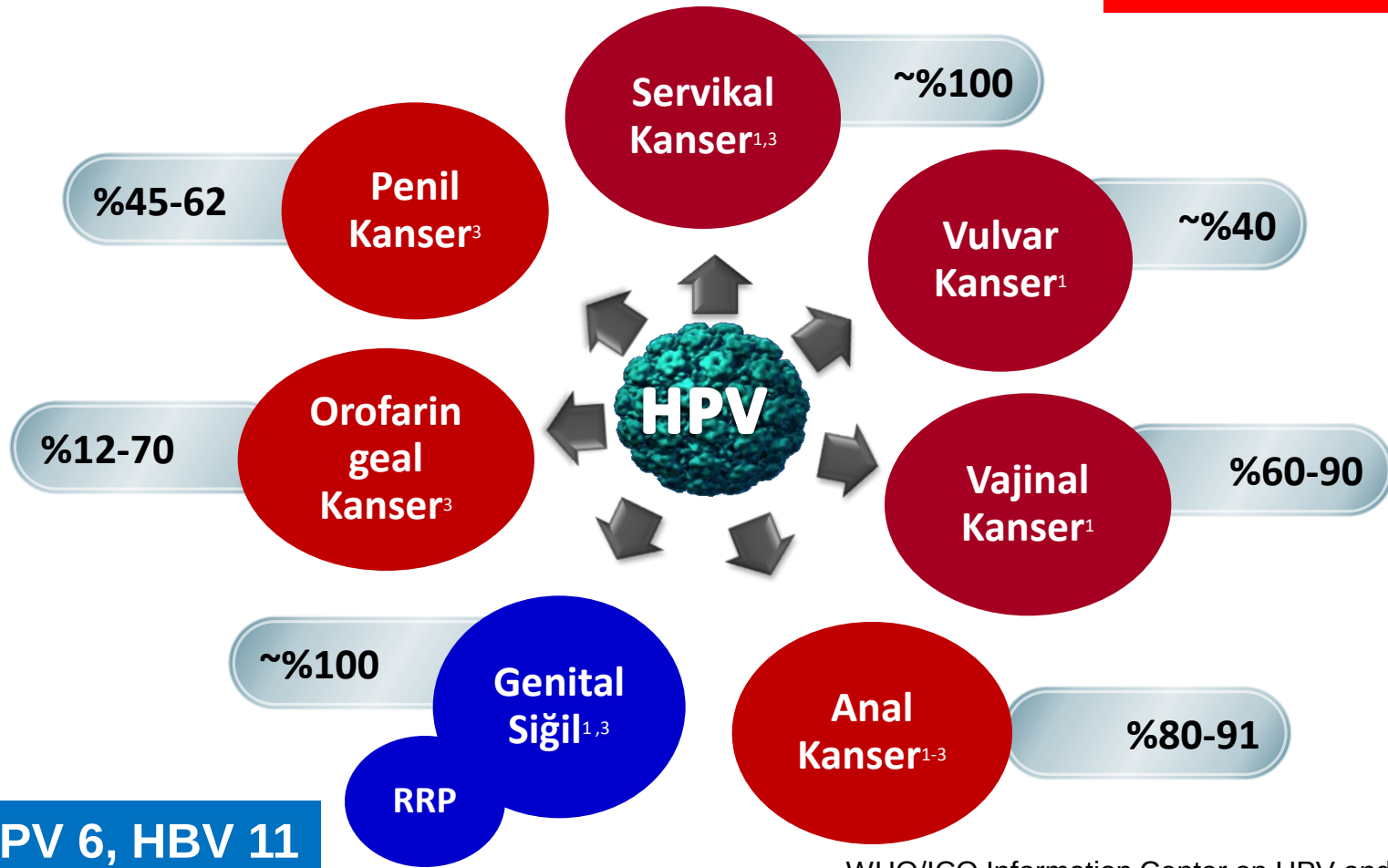
❑ Dev kondiloma

HPV6, HPV11



Genital HPV İlişkili Hastalıklar

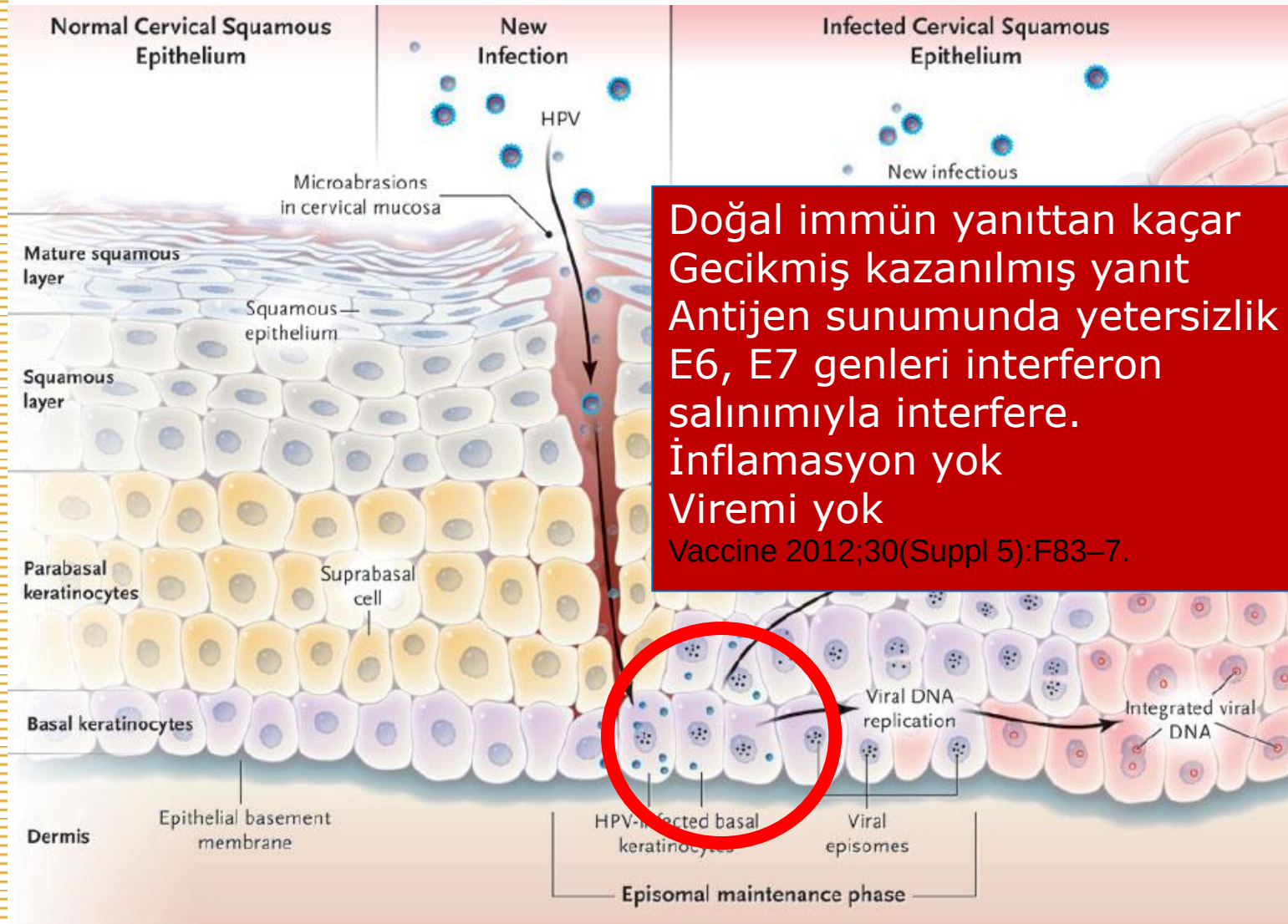
HPV 16, HBV 18



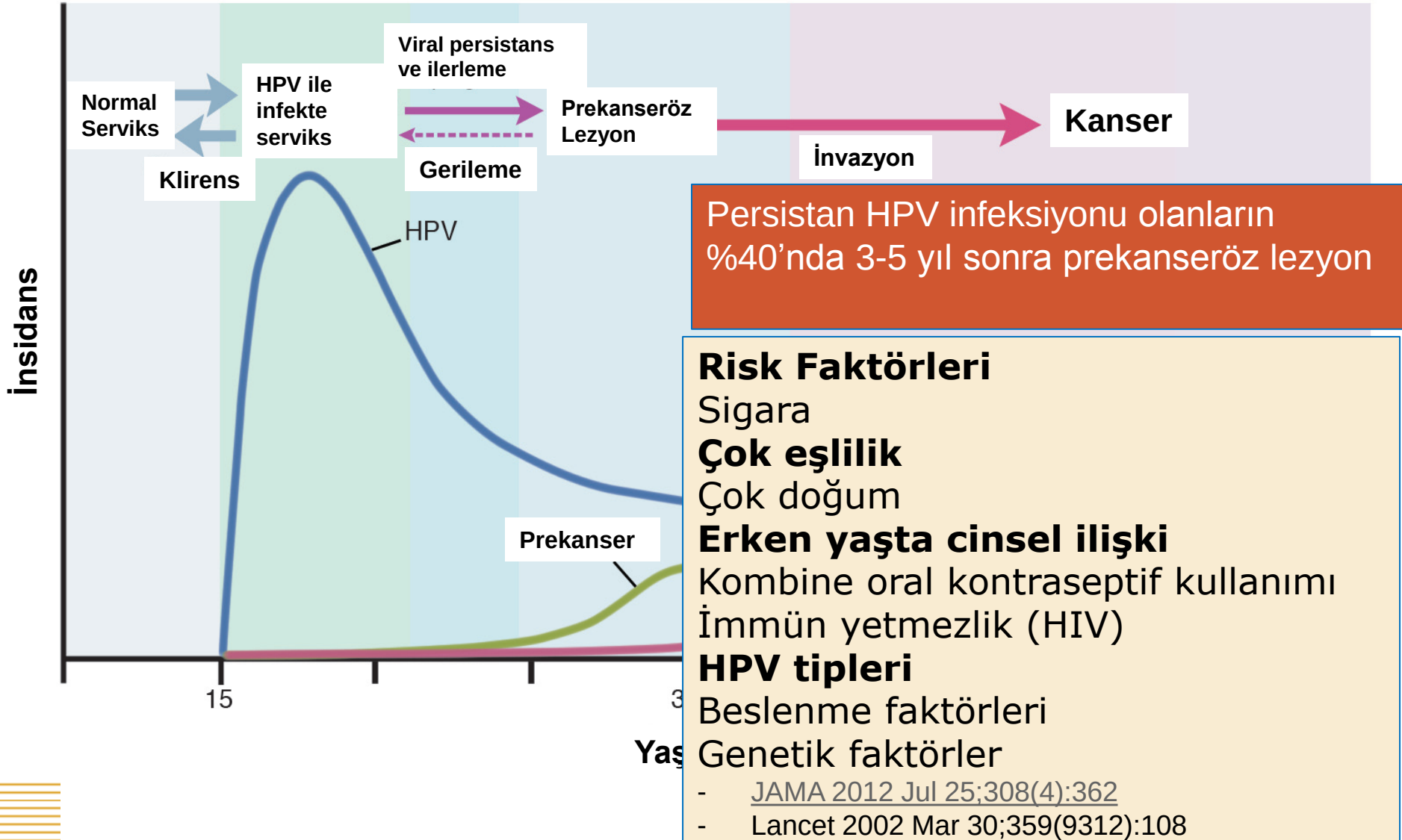
HPV 6, HBV 11

WHO/ICO Information Center on HPV and Cervical Cancer. <http://www.who.int/hpvcentre/statistics/en/>

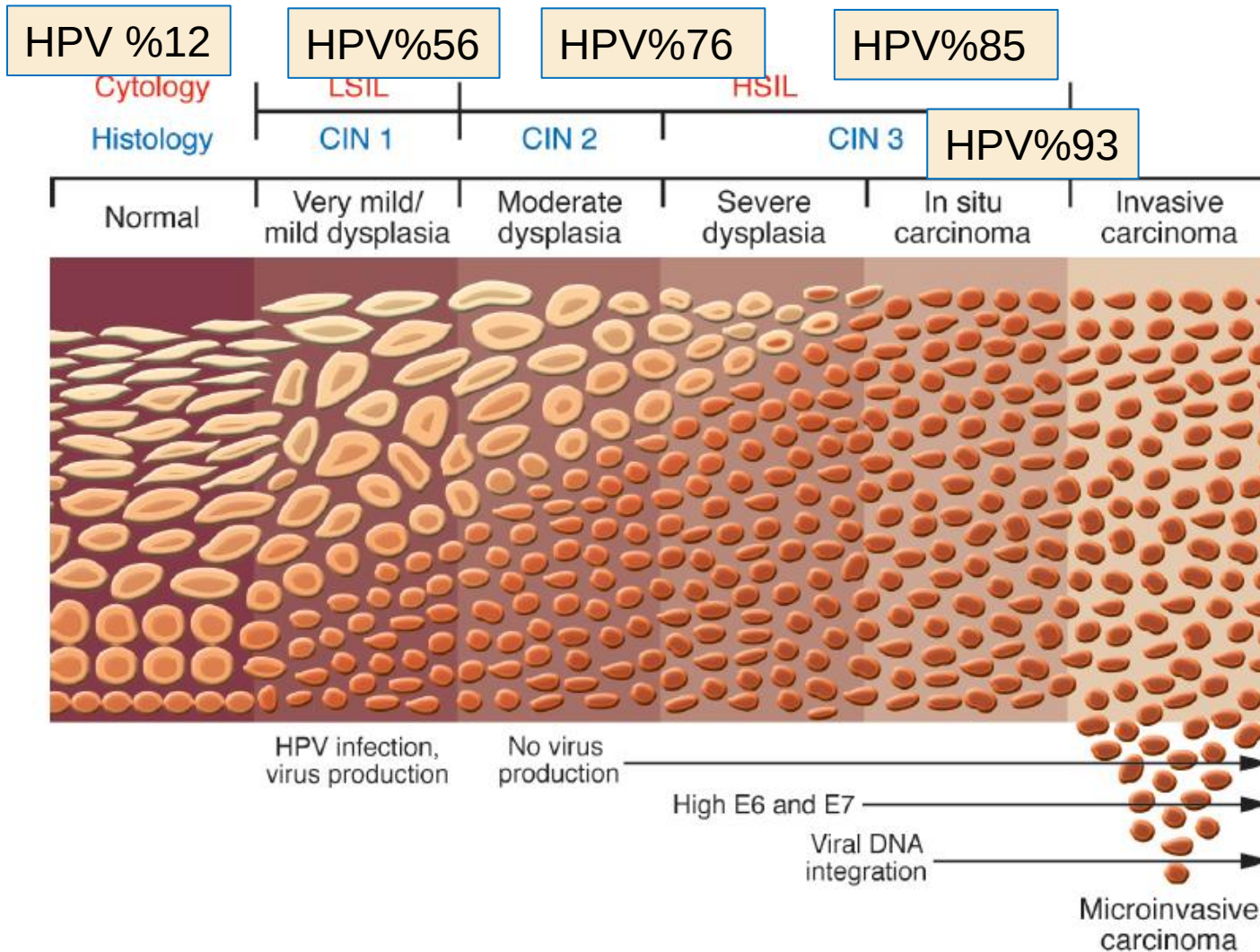
HPV Patogenezi



HPV İnfeksiyonunun Seyri- Servikal Kanserin Zamansal İlişkisi



HPV-Servikal Kanser İlişkisi



Guan P, et al.. Int J Cancer 2012;131:2349–59.

1.Lowy DR. et al. J. Clin. Invest. 2006;116:1167–1173



Prof.Dr.Harald zur Hausen
Alman Kanser Arařtırma Merkezi, Heidelberg, Almanya

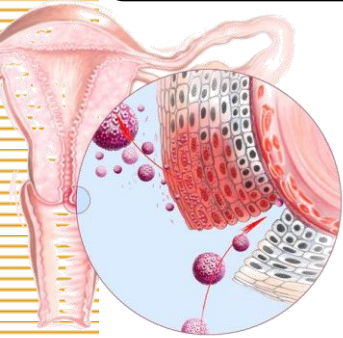
2008 yılında HPV'nin servikal kansere yol açtığını saptadığı için **Nobel Tıp ödölüne** layık bulunmuştur.

"His discovery has led to characterization of the natural history of HPV infection, an understanding of mechanisms of HPV-induced carcinogenesis and the development of prophylactic vaccines against HPV acquisition," the Assembly said.

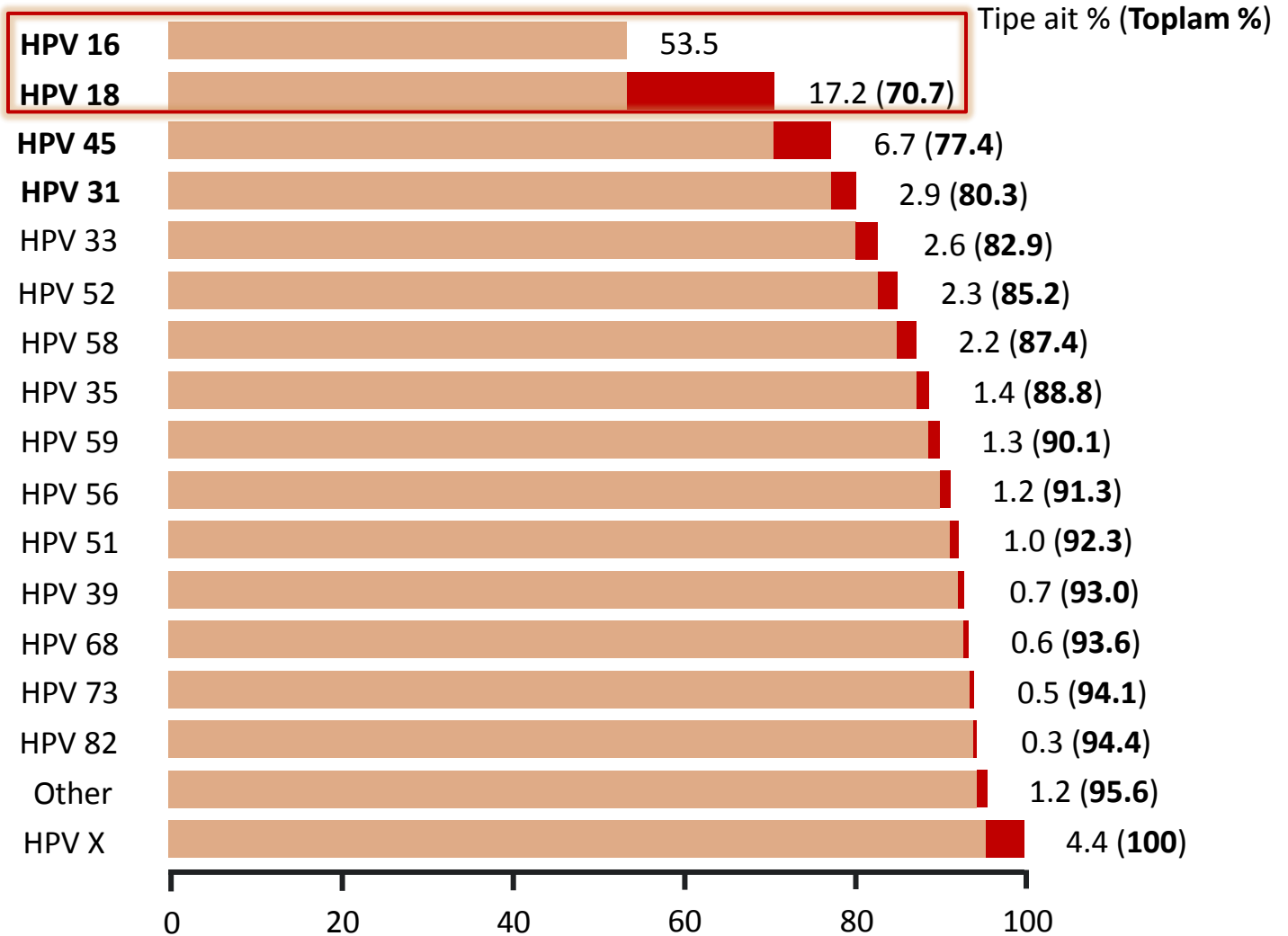
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/hausen.html son giriř: 13/003/2014



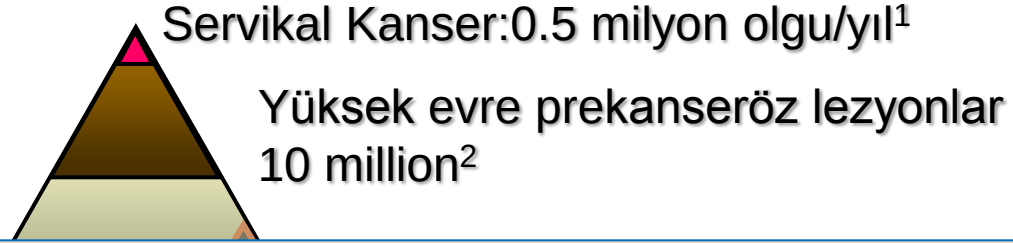
Serviks Kanserinde HPV Tipleri



Kadın #
2.013.133.000
Olgu #
469.723



HPV Hastalık Yüğü

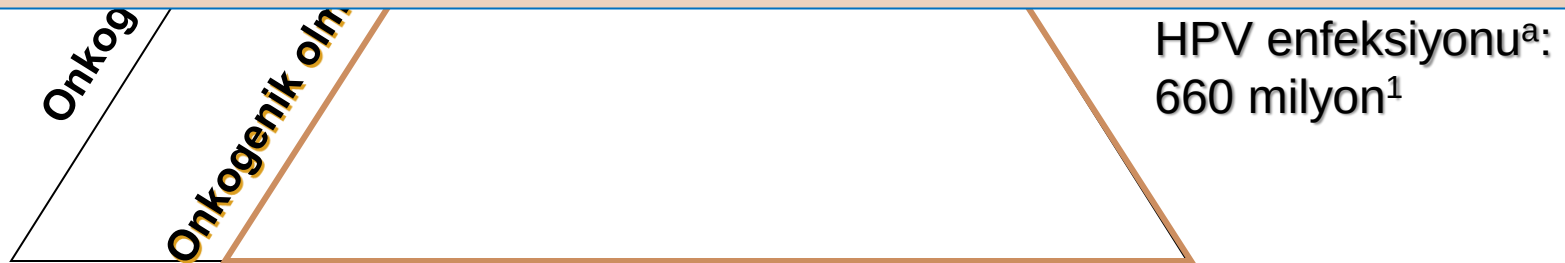


Cinsel aktif kişilerin hayat boyu HPV ile karşılaşma riski en az % 50'dir.

50 yaşına kadar bir kadının HPV ile infekte olma olasılığı %80'dir.

Yeni HPV infeksiyonlarının tahminen %74'ü 15-24 yaş grubunda görülmektedir.

Hariri S, et al. J Infect Dis 2011;204:566-73.



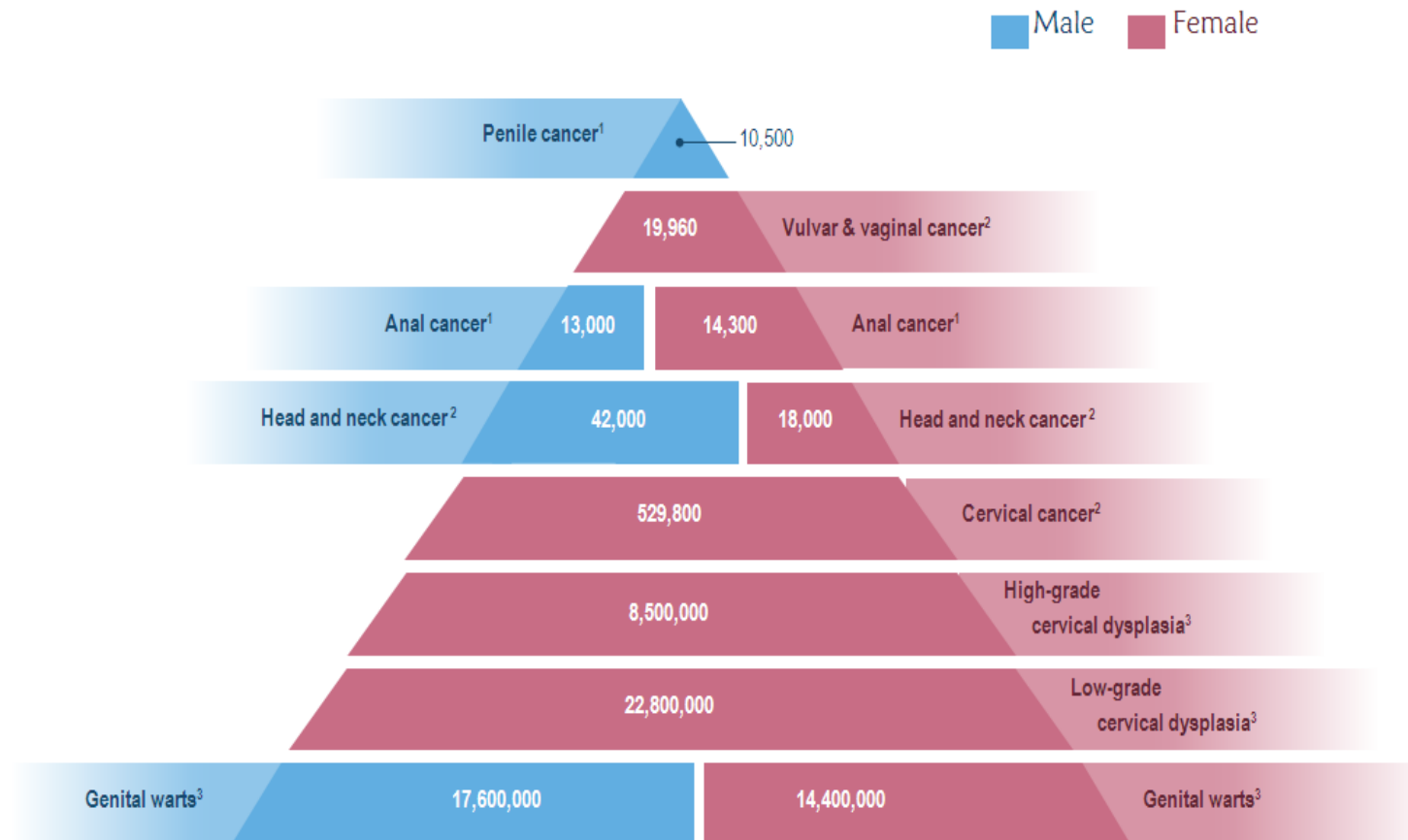
ªNumber represents cases in males and females.

1. World Health Organization (WHO). 2005:1-36 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_05.16.pdf) Accessed April 4, 2012.

2. World Health Organization (WHO). 1999:1-22 (http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/hpv1.pdf) Accessed April 4, 2012.

3. World Health Organization (WHO). 1995: 1-7 (http://www.who.int/whr/1995/media_centre/executive_summary1/en/index3.html) Accessed April 4, 2012.

Kadınlarda ve Erkeklerde HPV İlişkili Hastalıklar



Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S3/11-S3/25.

6

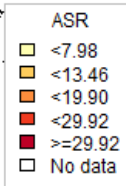
Parkin DM et al. *Vaccine*. 2006; 24(Suppl 3):S3/11-S3/25.

WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papilloma Virus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. de Martel C et al. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607-15).

Dünyada Servikal Kanserlerin Yaşa Göre Standardize İnsidansı

Kadınlarda kanserlerin 4. sıklıkta nedeni
25-44 yaş arası kadınlarda ikinci sıklıkta
kanser nedeni

Her yıl **527 624** servikal kanser;
444 546 gelişmekte olan ülkelere
Her yıl servikal kanser nedeniyle ölüm **265 653** ;
230 158 gelişmekte olan ülkelere



Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 15/01/2014.

Türkiye'de Serviks Kanseri

İnsidans

4,2/100.000

Her gün dört kadına
Servikal kanser
teşhisi konulmakta

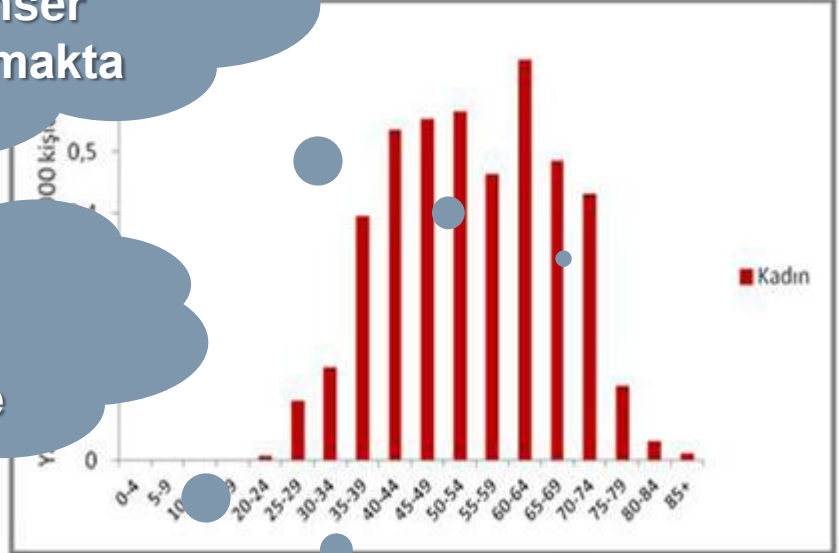
Her yıl beklenen olgu sayısı
1443

Her yıl beklenen ölüm
556

Her gün iki kadın
Servikal kanser
nedeni ile ölmekte



Kadınlarda En Sık Görülen İlk 10 Kanserinin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızlarının Dağılımları (Birleşik Veri Tabanı, 2009) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



Serviks Kanserinin Yaşa Özel Hızlarının Dağılımı (Birleşik Veri Tabanı, 2009)

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı verileri

TRSGO Çalışması: HPV Genotip Dağılımı

❖ Normal Sitolojide

HPV Tipleri	%
16	26
6	22
11	11
18	7
31	6.5

❖ Anormal Sitolojide

HPV Tipleri	%
16	44
6	8,6
31	7,7
18	7,5
45	3,9

Olgu #:6.376, Normal sitolojide HPV %25 (+),
Anormal sitolojide HPV %52 (+)

HPV İnfeksiyonlarından Aşı Dışı Korunma

❖ Kondom kullanımı (%70 azaltma)

Vaccarella et al.. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 326-33

❖ Sünnet?

- Gray RH, et al. *J Infect Dis* 2010;201:1455-62.

❖ Partner uyarısı

❖ Pap test tarama-sitolojik inceleme

❖ HPV-DNA test (Pap test ile birlikte)

❖ Biyopsi

- Gerekirse lazer tedavi, krioterapi, cerrahi.

Korunmada etkili değil, erken tanı

Tarama programlarına rağmen, Avrupa'da hala servikal kanser insidansı yüksektir

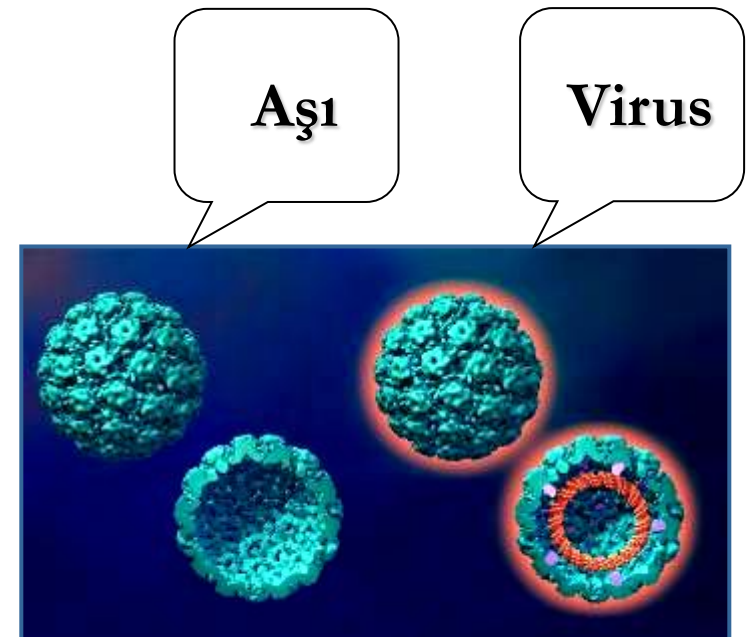
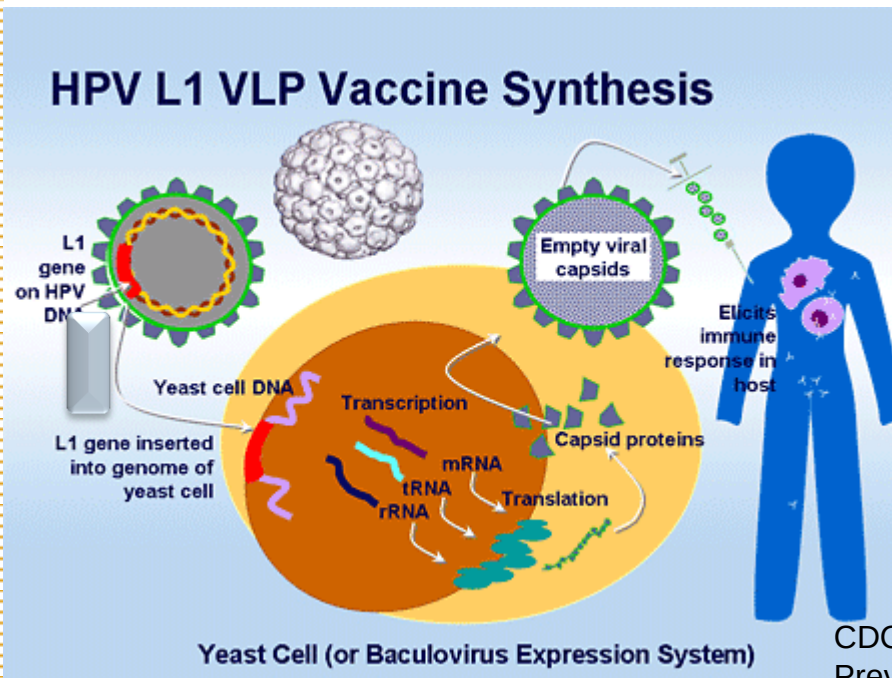
Ülke	Öneri		Düzenli taranan kadın oranı %
	Yaş (yıl)	Aralık (yıl)	
Finlandiya ¹	30–60	5	93
UK ¹	25–64	3–5	83
İsveç ¹	23–60	3	83
Belçika ²	25–64	3	78
Hollanda ¹	30–60	5	77
Danimarka ¹	23–59	3	75
Fransa ¹	25–65	3	69
İtalya ¹	25–64	3	53–74
Almanya ¹	20–85	1	50
İspanya ²	25–65	3	27

Servikal Kanser Mortalitesi/ 100,000 ³	Servikal Kanser İnsidansı/ 100,000 ³
3.0	6.2
5.1	10.5
5.6	10.9
6.2	12.8
3.8	9.4
8.6	16.3
5.4	13.6
4.0	11.6
7.1	14.7
3.6	10.3

1. Anttila A, Ronco G, Clifford G, et al. *Br J Cancer*. 2004;91:935–941. 2. van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, et al. *Eur J Cancer*. 2000;36:2177–2188. 3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Lyon, France: IARC Press; 2004.

HPV Aşıları

- ❖ Rekombinant DNA aşısı
- ❖ İnaktif, subunit aşı
- ❖ Viral DNA yok, infeksiyöz değil, onkojen değil
- ❖ Güçlü immünojen



CDC Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, et al., eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012.

HPV aşıları

❖ Dört valan Aşı



HPV 16 VLPs
40 µg



HPV 18 VLPs
20 µg



HPV 6 VLPs
20 µg



HPV 11 VLPs
40 µg

- ❖ Mayada üretim
Saccharomyces cerevisiae
rekombinant plazmid
- ❖ Adjuvant; amorf
aluminyum hidroksifosfat
sülfat bazlı (AAHS)
 - 225µg
- ❖ 2006'da kadınlarda
- ❖ 2009'da erkeklerde
kullanım onayı
- ❖ 9-26 yaş için

❖ İki valan Aşı



HPV 16 VLPs
20 µg



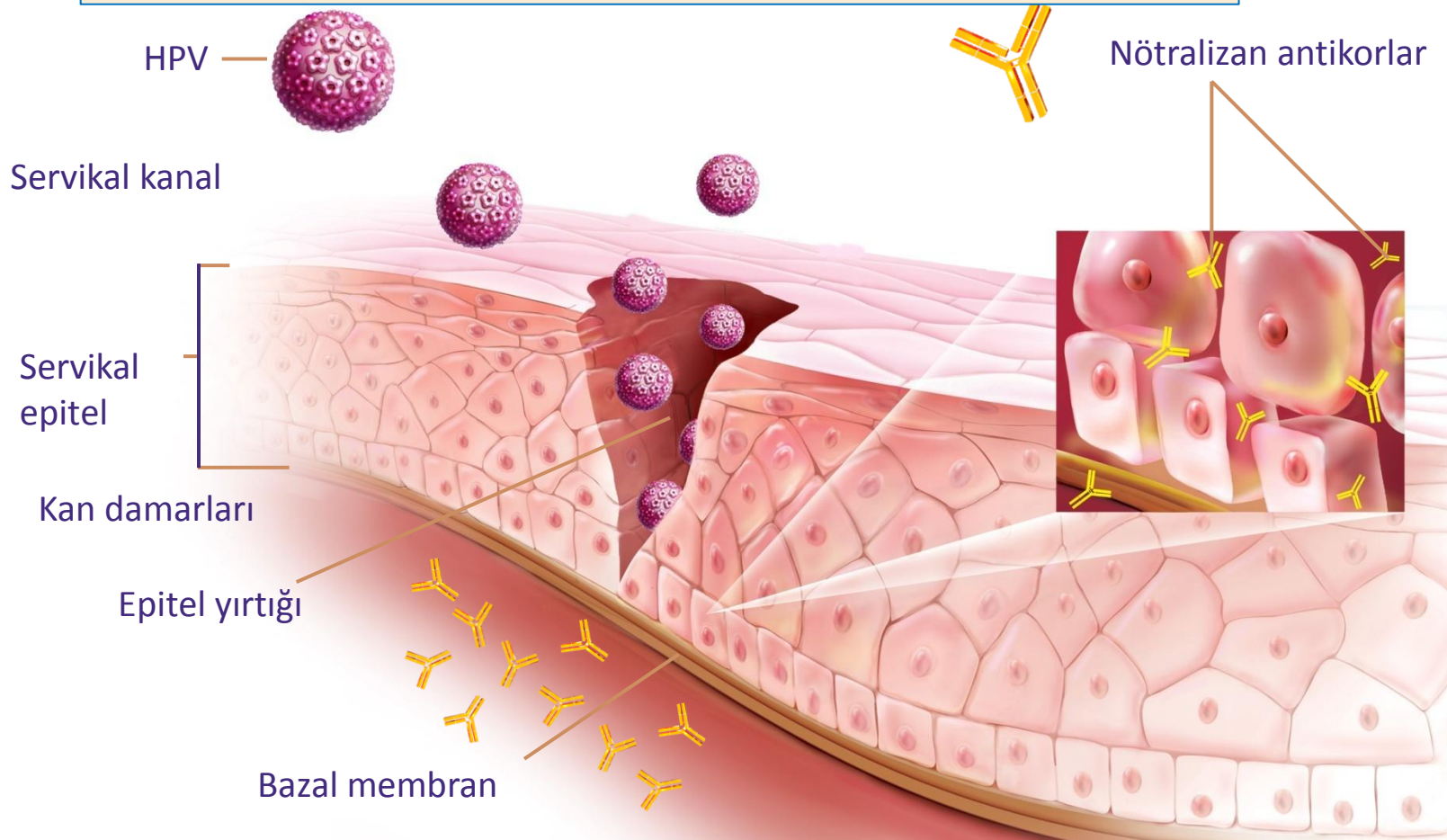
HPV 18 VLPs
20 µg

- ❖ *Trichoplusiani* (insekt
hücreleri) rekombinant
baculovirus ile infekte edilir
- ❖ Aluminyum tuzu ve **MPL**
 - AS04 (500 µg/50 µg),
- ❖ 2007'de Avrupa, 2009'da FDA
onayı
- ❖ Kadınlarda kullanım
 - 9-25 yaş
- ❖ **Erkeklerde onayı yok**

HPV 33, HPV 31 ve HPV 45 tiplerine karşı da koruma sağlar

Aşılamayla Aktif Korunma

İnfeksiyon bölgesinde etkinlik için yüksek ve kalıcı antikorlara gerek var



Dört Valan HPV Aşı İmmunojenitesi

TABLE 6. Geometric mean antibody titers after quadrivalent HPV vaccine among females and males aged 9–15 and 16–26 years, one month after third dose (per-protocol immunogenicity population)*

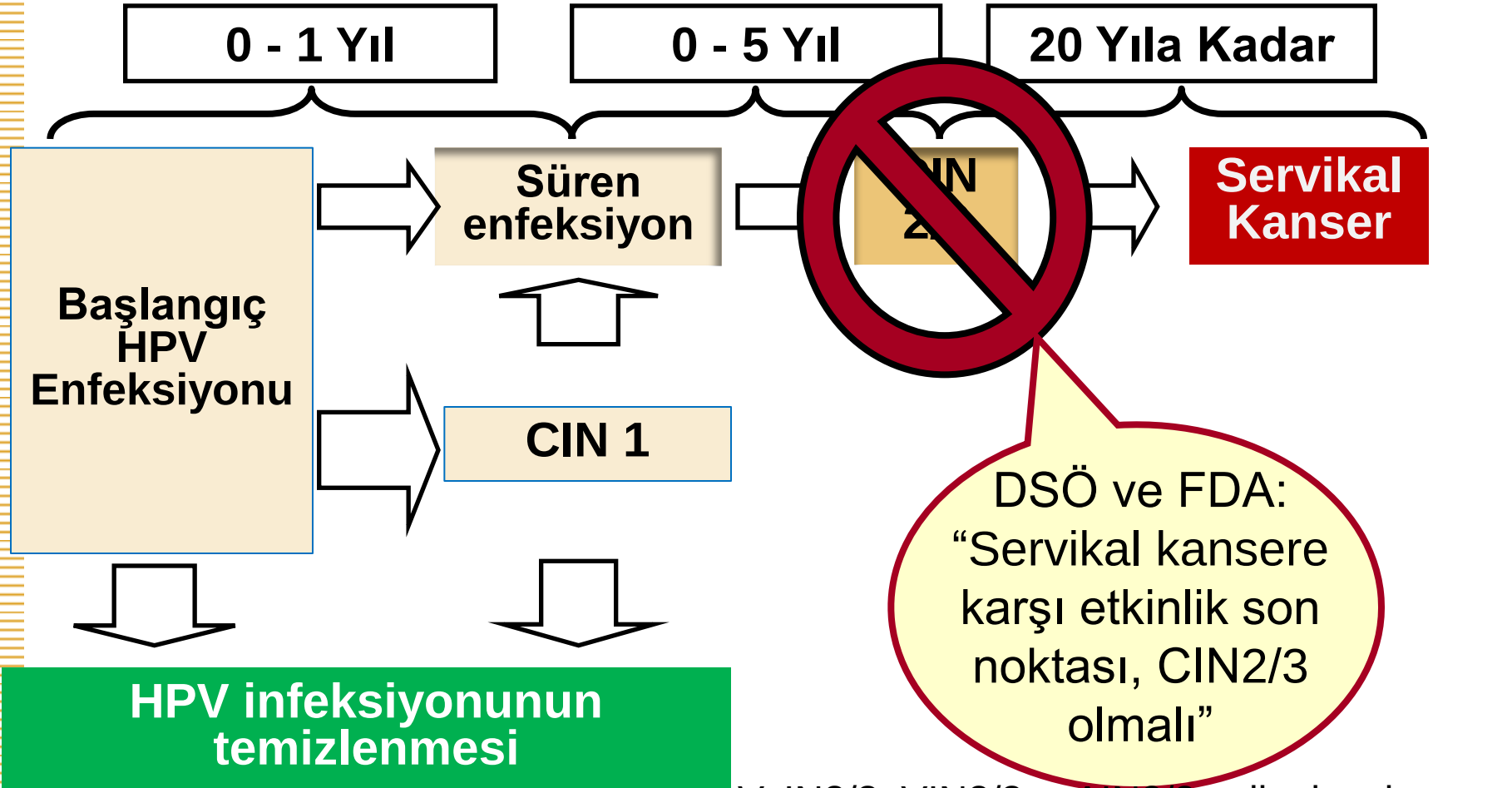
Assay (cLIA)	Females aged 9–15 years				Females aged 16–26 years			
	No.	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	Seropositivity %	No.	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	Seropositivity %
Anti-HPV 6	917	929	(875–987)	99.9	3,329	545	(530–560)	99.8
Anti-HPV 11	917	1,305	(1,225–1,390)	99.9	3,353	749	(726–773)	99.8
Anti-HPV 16	915	4,919	(4,557–5,309)	99.9	3,249	2,409	(2,309–2,514)	99.8
Anti-HPV 18	922	1,043	(968–1,123)	99.8	3,566	475	(459–492)	99.4
Assay (cLIA)	Males aged 9–15 years				Males aged 16–26 years			
	No.	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	Seropositivity %	No.	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	Seropositivity %
Anti-HPV 6	884	1,038	(963–1,117)	99.9	1,093	448	(419–479)	98.9
Anti-HPV 11	885	1,387	(1,298–1,481)	99.9	1,093	624	(588–662)	99.2
Anti-HPV 16	882	6,056	(5,601–6,549)	99.8	1,136	2,403	(2,243–2,575)	98.8
Anti-HPV 18	887	1,357	(1,249–1,475)	99.8	1,175	403	(375–433)	97.4

Abbreviations: CI = confidence interval; cLIA = competitive Luminex immunoassay; GMT = geometric mean titer; HPV = human papillomavirus; mMU, mIU, Merck units.

Source: Adapted from: Food and Drug Administration. Product approval-prescribing information [Package insert]. Gardasil [human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) vaccine, recombinant]. Merck & Co, Inc. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2014. Available at <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf>.

- ❖ 9-15 yaş arasında antikor titresi 16-25 arasındakilere göre 2-3 kat fazla.
- ❖ Etkinlik süresi? En az 8-10 yıl

HPV Aşılarının Etkinliğini Değerlendirme



VaIN2/3, VIN2/3 ve AIN2/3 vajinal, vulvar ve anal kanserlerde sonlanım noktası

HPV Aşılarının Etkinliği

İki çok merkezli , geniş, çift kör, plasebo kontrollu çalışma

16-26 yaş kadınlarda sonuçları

- ☐ HPV 16 ve HPV 18-ilişkili servikal intraepitelyal neoplazi (CIN 2/3) veya adenocarcinoma in-situ (AIS) etkinliği %97
- ☐ HPV 6, 11, 16, 18 ile oluşan herhangi bir CIN için etkinliği %95
- ☐ HPV 6, 11, 16 ve 18 ilişkili genital siğillere etkinliği %99
- ☐ HPV 6 ve 11 ilişkili genital siğillere etkinliği %90

24-45 yaş kadınlarda da etkin

•HPV2, 15-25 yaş kadınlarda

HPV 16 ve 18-ilişkili CIN 2/3 veya AIS için etkinlik %93

- 
- 
- ❖ Her iki aşının etkinliği %94-98 (servikal kanser önlemede)
 - ❖ Daha önceden infekte kişilerde tedavi edici etkisi yok
 - ❖ Daha önceden bir tip ile infekte olması diğer tiplere karşı etkinliğini azaltmaz.
 - ❖ Etkinlik süresi? En az 8-10 yıl

The Efficacy and Duration of Vaccine Protection Against Human Papillomavirus

A Systematic Review and Meta-analysis

Yvonne Deleré, Ole Wichmann, Stefanie J. Klug, Marianne van der Sande, Martin Terhardt, Fred Zepp, Thomas Harder

Yeterli veri yok ama antiviral koruma uzun süre de devam ediyor

SU
Bac

Background: Recommendations for vaccination against human papillomaviruses (HPV) of the high-risk types 16 and 18. The duration of protection has been reported in multiple studies to date but has not been systematically evaluated.

Method: Systematic literature review and meta-analysis on the efficacy of vaccination, with assessment of evidence by the GRADE criteria (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Results: 15 studies were identified: 10 randomized controlled trials (RCTs) and 5 observational studies. The RCTs included a total of 46 436 participants. The duration of follow-up was short (median, 3 years) in 8 RCTs and long (median, 6 years) in 2 RCTs. During the period of short-term follow-up, the pooled efficacy of vaccination for the study endpoint of incident HPV infection (percentage of infections prevented) was 83% (95% confidence interval [CI]: 70–90%), while the pooled efficacy against persistent HPV infection was 90% (95% CI: 79–95%). In this period, CIN 2+ lesions were prevented with 84% efficacy (95% CI: 50–95%), and CIN 3+ lesions with 94% efficacy (95% CI: 83–98%). During the period of long-term follow-up, incident infections were prevented with 94% efficacy (95% CI: 80–98%) and persistent infections with 95% efficacy (95% CI: 84–99%). The long-term efficacy against CIN 2+ lesions was 86% (95% CI: –166–99%). No data are available on the long-term efficacy of vaccination against CIN 3+ lesions.

Conclusion: Long-term observation does not indicate any loss of antiviral protection after vaccination against HPV 16 and 18, although the evidence for long-term protection is of lesser quality than that for short-term protection.

er-14
id-
Bac
Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch. Ärzteblatt 2014; 111:584–91

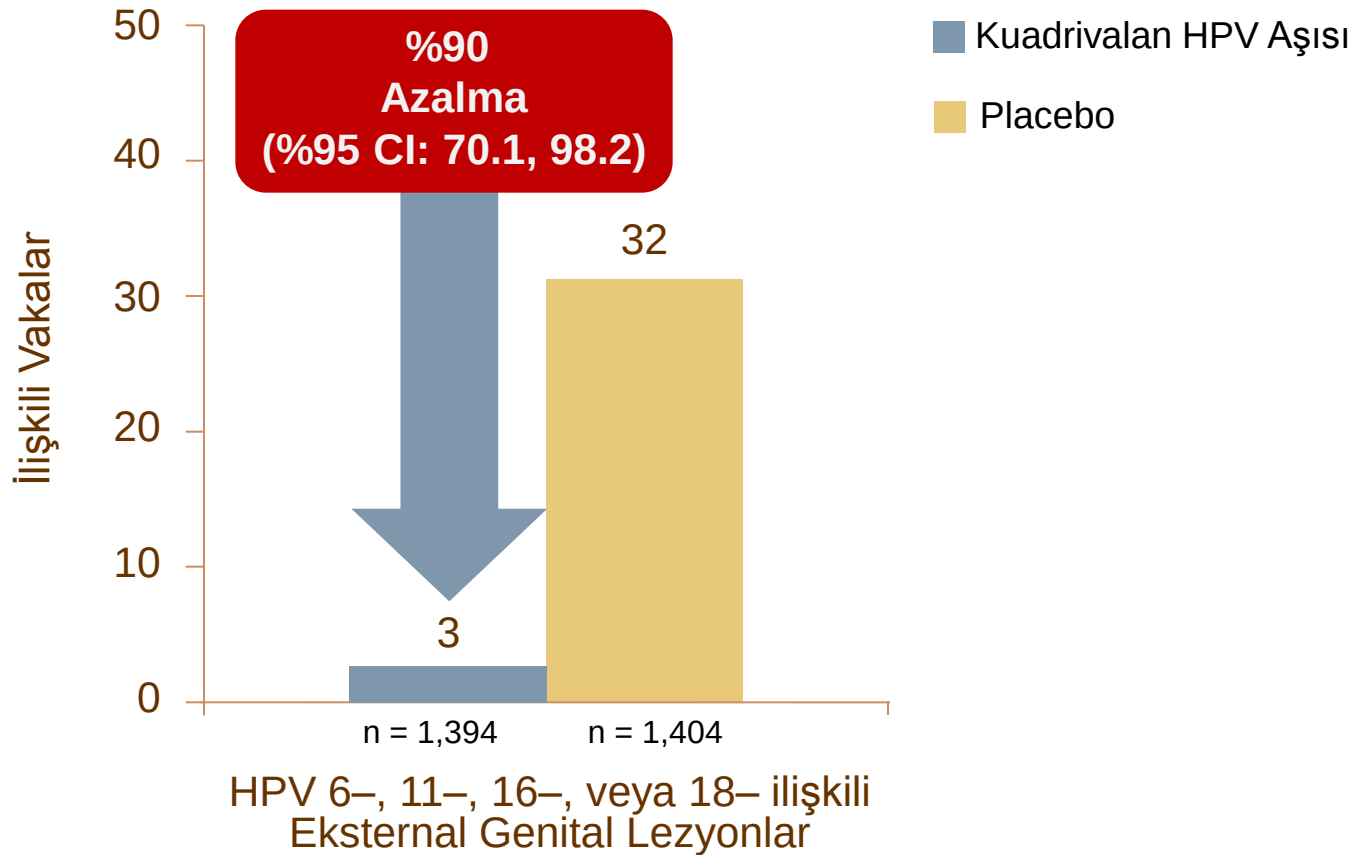
HPV type is a necessary prerequisite for the development of dysplasia and neoplasia of the cervix (2); incident infections, in contrast, are not a risk factor. HPV types 16 and 18 are among the most common high-risk types in Germany (3).

Dysplasia, or cervical intraepithelial neoplasia (CIN), is classified by severity (grades 1 to 3). The cervical cancer risk increases with the severity of CIN (2). For CIN 2 lesions the risk of developing cervical cancer within 5 to 10 years is 20 to 30%, while CIN 3 lesions that persist for more than two years are associated with a 50% risk (2, 4).

A vaccine for HPV types 6, 11, 16, and 18 has been available since 2006; since 2007 a further vaccine for types 16 and 18 has been available. The addition of HPV vaccination to the vaccination recommendations of the German Standing Committee on Vaccination (Ständige Impfkommission, STIKO) in 2007 led to heated discussions of the benefits of vaccination (5). Since then, further data has been generated that can be seen as confirming the benefit of HPV vaccination identified in its authorization trials, which found that it could prevent persistent HPV infection in HPV-naïve

Erkekler: HPV 6/11/16/18–İlişkili Eksternal Genital Lezyonlara Etkinlik (HE + MSM)¹

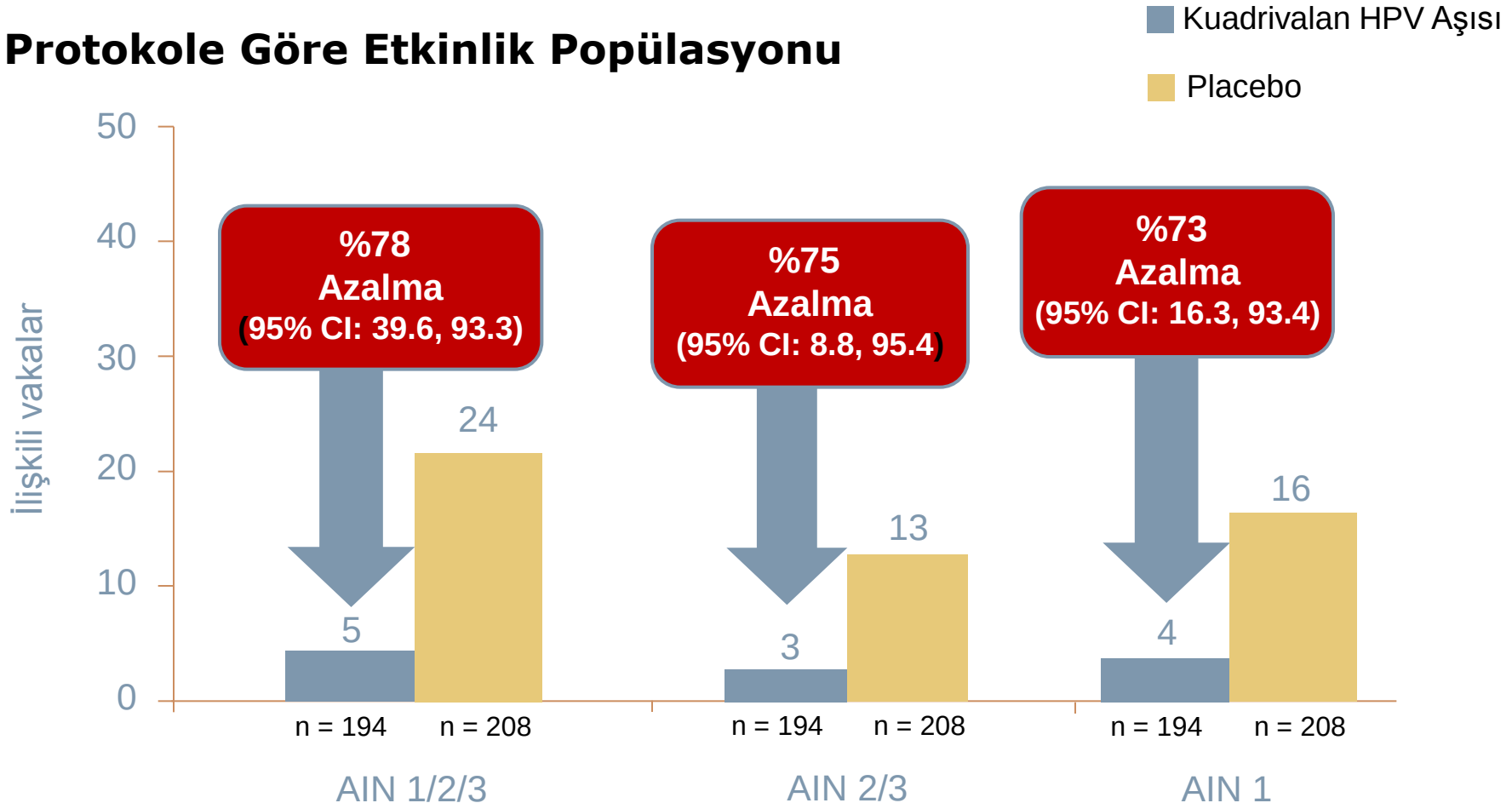
Protokole Göre Etkinlik Popülasyonu



CI = confidence interval; HE = heteroseksüel erkek; MSM = men having sex with men.

Erkekler: HPV 6/11/16/18–İlişkili AIN Etkinliği (MSM)¹

Protokole Göre Etkinlik Popülasyonu



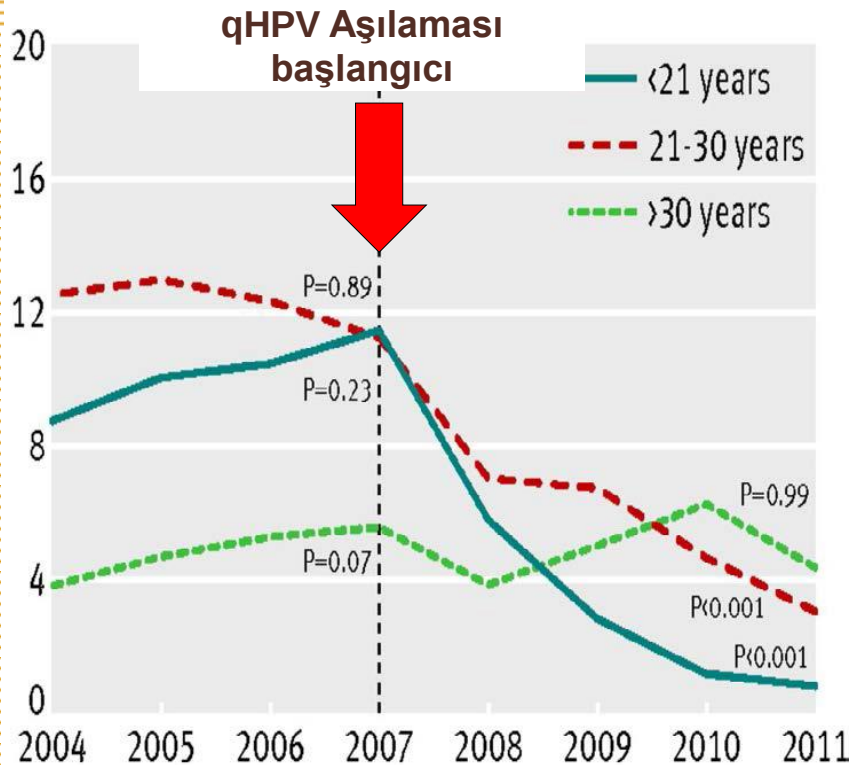
n = number of subjects who had ≥ 1 follow-up visit after month 7.

AIN = anal intraepithelial neoplasia; CI = confidence interval; MSM = men having sex with men. _____.

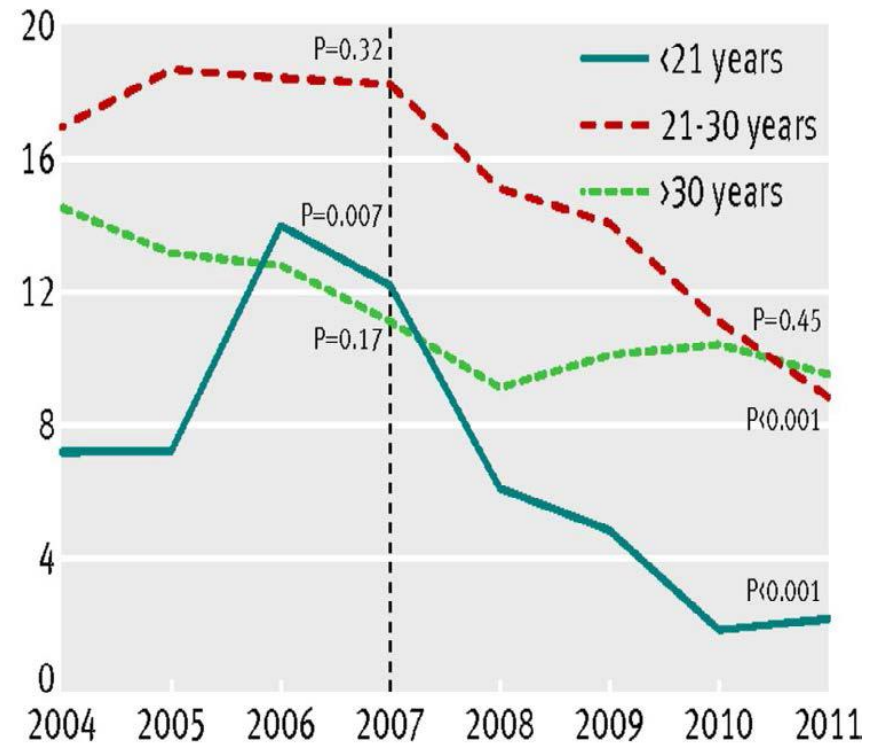
Giuliano A, et al. N Engl J Med 2011;364:401–11

Palefsky J, et al. N Engl J Med 2011; 365 :1576–85.

Kadınlarda genital siğiller



Erkeklerde genital siğiller



Ali H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *British Medical Journal* 2013;346.

qHPV Aşı için VAERS raporlaması

	Orjinal Rapor ¹	2009 Güncellemesi ²	2011 Güncellemesi ³
Zaman Aralığı	Haziran 1, 2006–Ara 31, 2008	Haziran 1, 2006– Haz 1, 2009	Haz 1, 2006– Eyl 15, 2011
Dağıtılan Doz	>23 milyon	>25 milyon	>40 milyon
AE'ler	12,424	14,072	20,096
Ciddi AE'ler	%6.2	%7	%7.2
Ölümler	32 (20 onaylanan) • ilgisiz	43 (26 onaylanan) • Nedensellik ilişkisini düşündürecek olağan dışı kümelenme yok	71 (34 onaylanan) • Doğrulanmış vakalarda ilişki paterni yok
Diğer	• Oransız VTE ve senkop raporlanması tespit edilmiştir	• 42 GBS raporu • 56 VTE raporu • CDC qHPV aşı için diğer aşılarla oranla daha fazla bildirim olduğuna karar vermiştir	• 43 anafilaks bildirimii ^a (20 ciddi) ○ 12 onaylanmış; hepsi tedavi edilmiş ve iyileşmiş ○ Onaylı ölüm yok • Önceki analizler ile karşılaştırıldığında yeni bir AE veya klinik patern tespit edilmemiştir

1. Slade BS et al. JAMA. 2009;302:750–757. 2. Block SL et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:95–101. 3. Gee J. Presented at: Advisory Committee on Immunization Practices Meeting; October 25, 2011; Atlanta, GA.

qHPV Aşısı Yan Etkiler

Haziran 2006- Mart 2014 arasında 67 milyon doz aşı (A.B.D.)

- ❖ VAERS'e bildirilen 25063 yan etki
- ❖ %92,4 ciddi olmayan yan etki
 - Kadınlarda **senkop**,baş dönmesi, bulantı, baş ağrısı, ateş
 - Erkeklerde baş dönmesi, solukluk, baş ağrısı
- ❖ **Ciddi yan etkiler: %7,6**
- ❖ 47 ölüm araştırması (bağlantı kurulmamış)
- ❖ Otoimmün, nörolojik hastalıklarla ve venöz tromboembolizm ile bağlantı kurulmamış

Aşı Kimlere Uygulanmalı?



- ❖ ACIP önerileri: 4'lü (2007)ya da bivalan aşı (2009)
- ❖ Servikal kanser veya prekanserleri engellemek için
- ❖ **Aşı öncesi Pap testi veya HPV DNA testi önerilmez**
- ❖ **11-12 yaş kız çocuklar: 0-2-6. ay.**
- ❖ En küçük uygulama yaşı 9 (duruma göre)
- ❖ 1. doz ile ikinci doz arası 1-2 ay
- ❖ 3.doz ilk dozdan 6 ay sonra
- ❖ 13-26 yaş arası *catch-up* uygulama
 - Daha önce uygulanmamışsa
 - Daha önce başlanmışsa 26 yaş sonrası seri tamamlanır

Erkeklerde HPV Aşı Uygulaması

- ❖ ACIP 2011; **genital siğil ve anogenital**, orofaringeal kanser önleme için
- ❖ **Dörtlü aşı; 0-2-6. ay**
- ❖ 11-12 yaş erkek çocuklar
- ❖ En küçük yaş 9 olarak yaş uygulanabilir
- ❖ 13-21 yaş arası catch-up uygulama,
- ❖ 26 yaşa dek uygulanabilir
- ❖ Tüm immüno Kompromize(HIV dahil) erkekler ve erkeklerle cinsel ilişkisi olanlar 26 yaşa dek aşılmalı



HPV Aşısının Kontrendikasyonları

- ❖ Daha önceki aşıya anafilaksi gelişenler
- ❖ Daha önce aşı içeriklerinden birine anafilaksi gelişenler
- ❖ Orta-ağır şiddette akut hastalığı olanlar
 - Ertelenir
- ❖ Gebelikte önerilmez
 - Yeterli veri yok
 - Aşı bilmeden yapılmışsa bir önlem gerekmez

Özel Durumlar

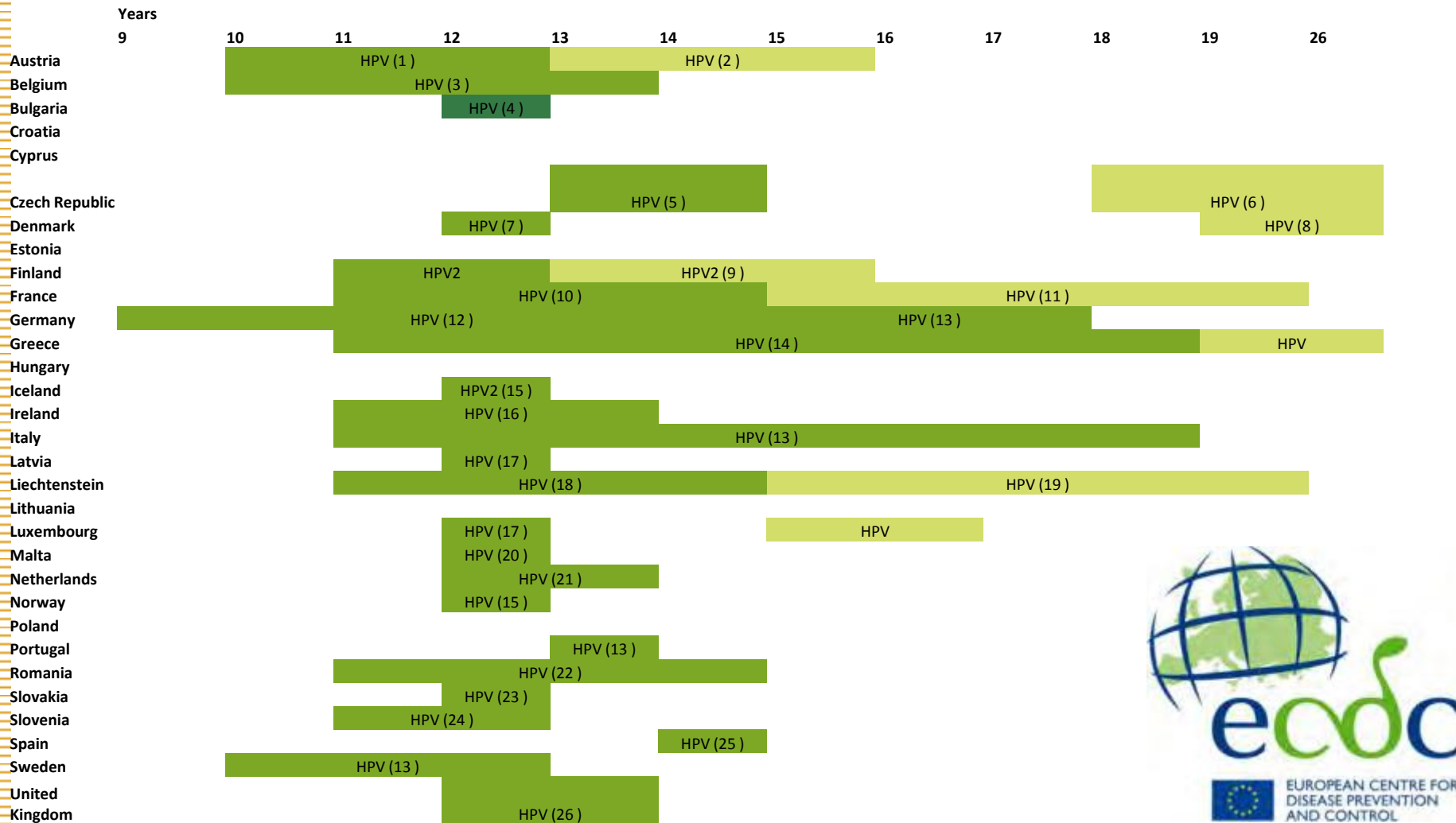
- ❖ Diğer aşılarla birlikte uygulanabilir.
 - Ayrı bölgelere
- ❖ Aşıya ara verilmişse programa kaldığı yerden devam edilir.
- ❖ Aynı marka aşı ile devam edilmelidir.
- ❖ Persistan infeksiyonu olanlara ya da HPV infeksiyonu olanlara uygulanabilir.
 - Etkinliği azalır
- ❖ İmmüno-kompromizelere (HIV dahil) uygulanabilir
- ❖ Emzirenlere uygulanabilir

HPV Aşılarıyla İlgili Gelecek

- ❖ Yeni aşı çalışmaları
- ❖ İki doz kullanma
- ❖ 9 valanlı aşı çalışması
 - 31, 33, 45, 52, 58
- ❖ Etkinlik süresi araştırmaları
- ❖ Servikal kanser tarama programına etkisi

Steinau M, et al. *Emerging Infectious Diseases* 2014; 20: 822-828. S

Avrupa Birliği Ülkelerinde HPV Aşısı



TEŞEKKÜRLER

ntulek@superonline.com