

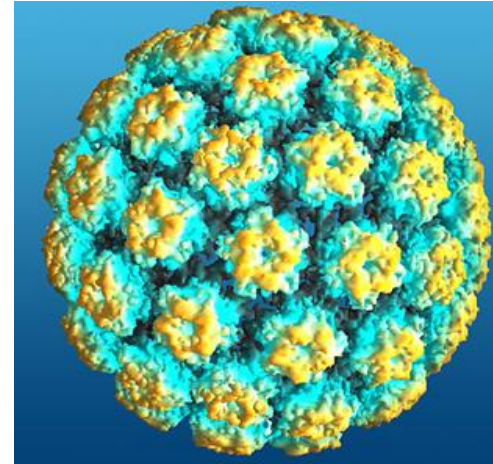
HPV Aşıları

Dr. Murat Kutlu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

Sunum planı

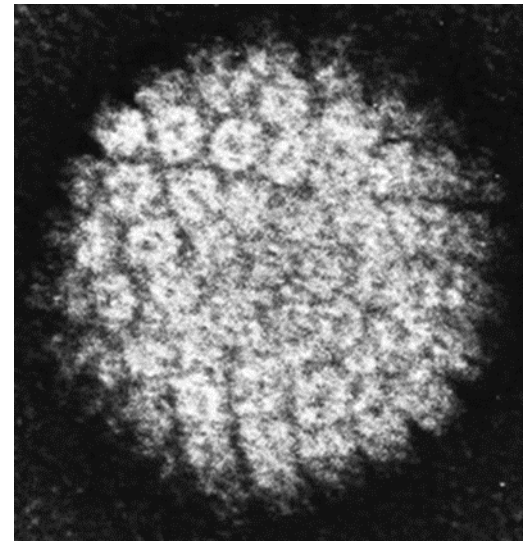
Human Papillomavirus (HPV)

- Epidemiyoloji
- Patogenez
- Yol açtığı hastalıklar
- HPV aşıları
- Yeni doz uygulamaları



Human Papillomavirus (HPV)

- Zarfsız, ikozahedral yapıda
- Çift sarmallı DNA virüsü
- 184 tip





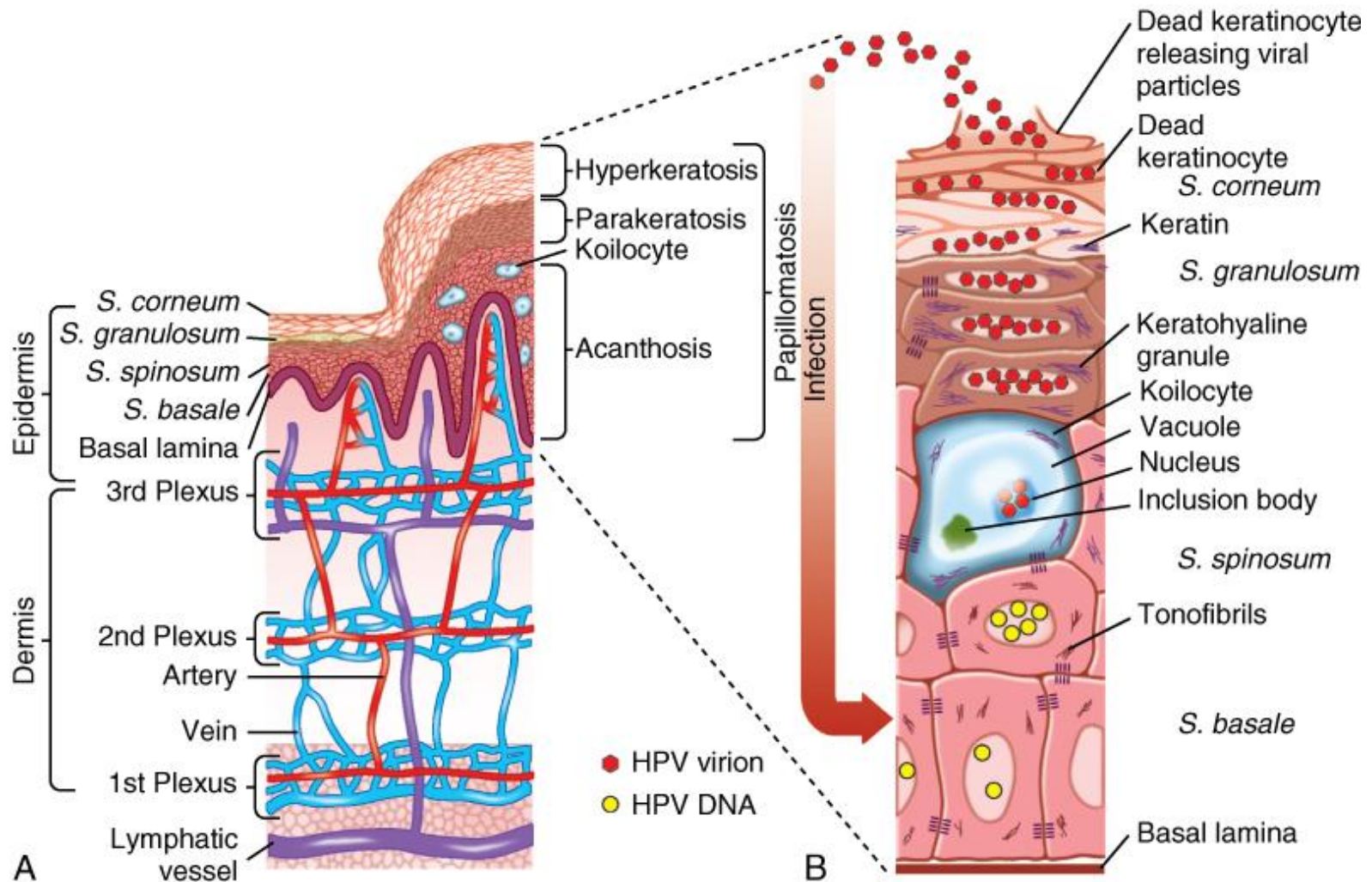


Fig. 146-1. **Exophytic cutaneous wart: human papillomavirus (HPV) pathogenesis.** **A**, Histologic features. **B**, Cytologic features (see text for details). *S.*, stratum.



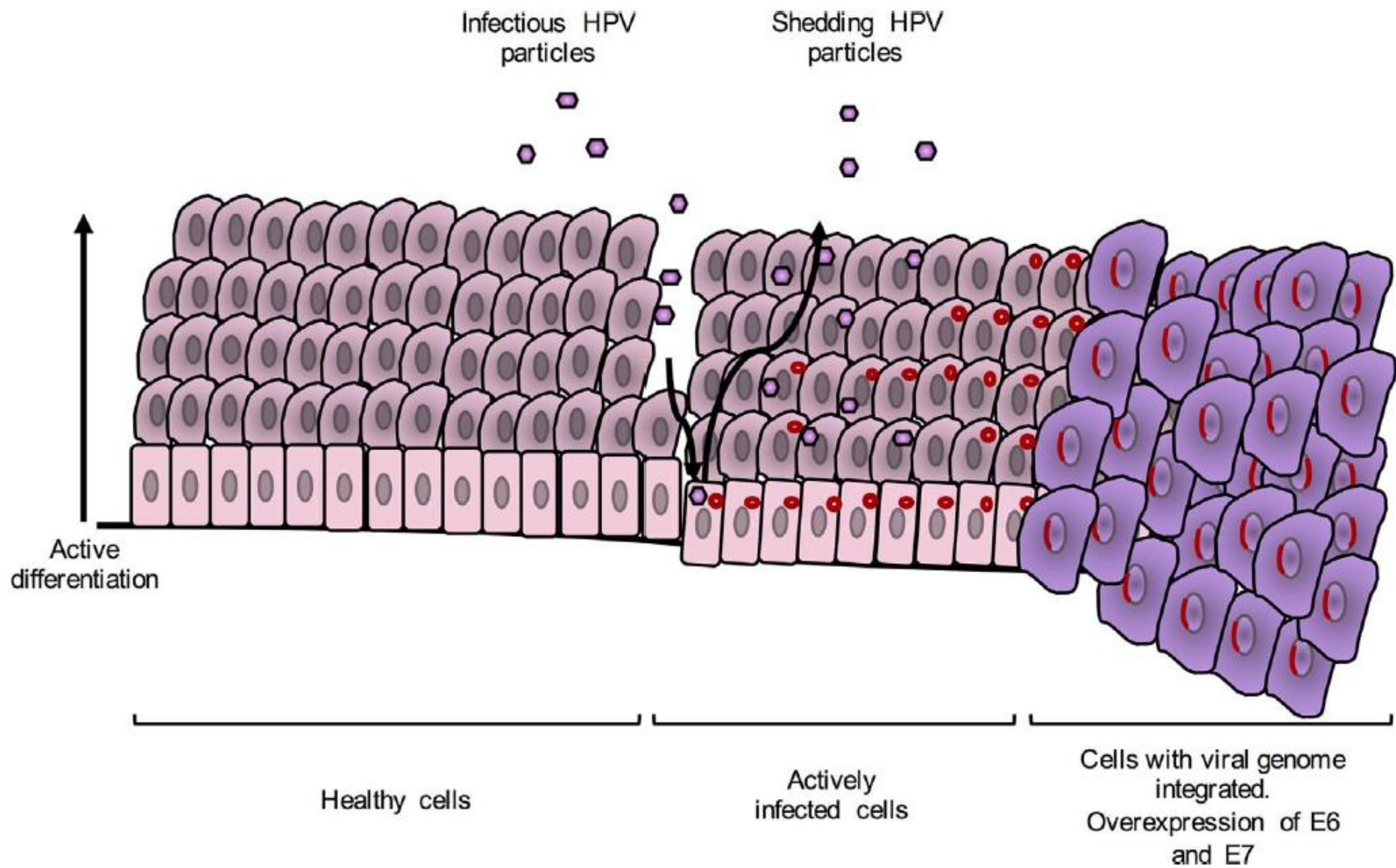
From Habib TP, ed. Clinical Dermatology. 4th ed. London: Mosby; 2004.

Fig. 146-3. Pigmented penile warts mimicking bowenoid papulosis.



[26](#) Epidermodysplasia verruciformis



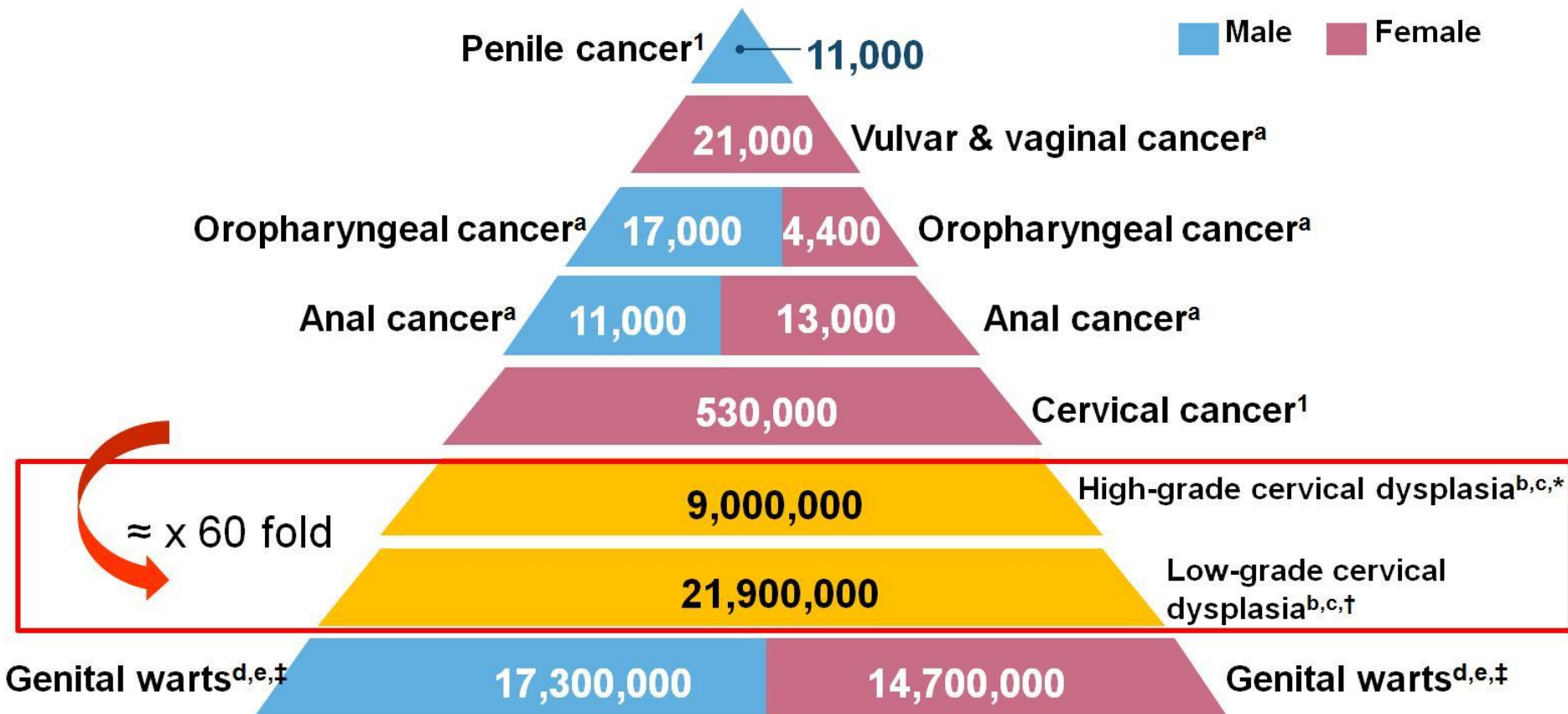


2008 yılındaki yeni tanı almış kanser ilişkili enfeksiyonlar

	Less developed regions	More developed regions	World
Hepatitis B and C viruses	520 000 (32.0%)	80 000 (19.4%)	600 000 (29.5%)
Human papillomavirus	490 000 (30.2%)	120 000 (29.2%)	610 000 (30.0%)
<i>Helicobacter pylori</i>	470 000 (28.9%)	190 000 (46.2%)	660 000 (32.5%)
Epstein-Barr virus	96 000 (5.9%)	16 000 (3.9%)	110 000 (5.4%)
Human herpes virus type 8	39 000 (2.4%)	4100 (1.0%)	43 000 (2.1%)
Human T-cell lymphotropic virus type 1	660 (0.0%)	1500 (0.4%)	2100 (0.1%)
<i>Opisthorchis viverrini</i> and <i>Clonorchis sinensis</i>	2000 (0.1%)	0 (0.0%)	2000 (0.1%)
<i>Schistosoma haematobium</i>	6000 (0.4%)	0 (0.0%)	6000 (0.3%)
Total	1 600 000 (100.0%)	410 000 (100.0%)	2 000 000 (100.0%)

HPV tüm kanserlerin %5'inin nedenidir.

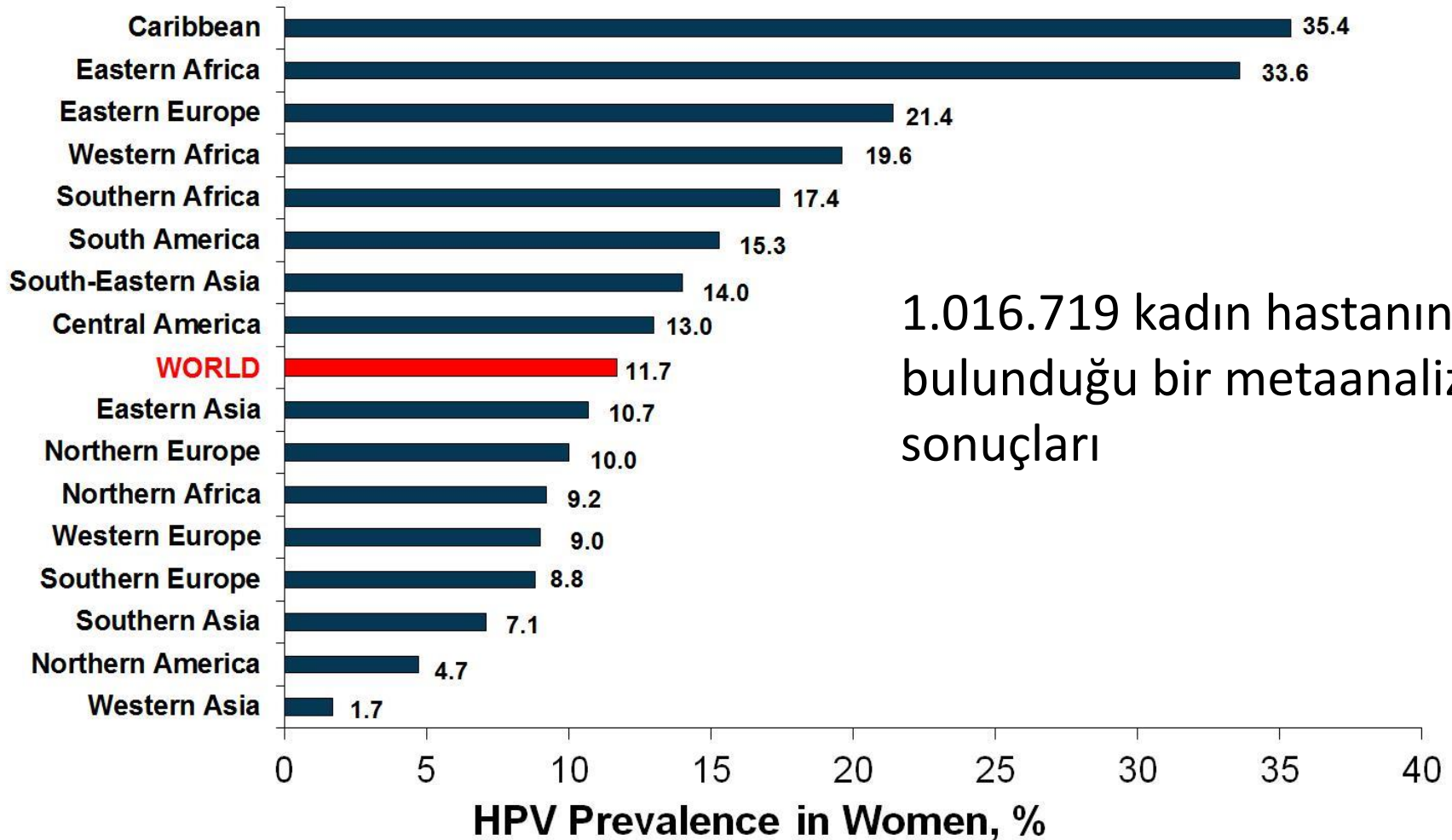
Tüm dünyada erkek ve kadınlardaki HPV ilişkili hastalıklar



*Estimated 90% of high-grade cervical lesions are HPV related³; †Estimated 73% of low-grade cervical lesions are HPV related³; ‡Estimated gender ratio of genital warts: 54% males; 46% females^f

a. Forman D, et al. *Vaccine*. 2012;30:F12-F23^[2]; b. World Health Organization^[3]; c. Guan P, et al. *Int J Cancer*. 2012;131:2349-2359;^[4] d. World Health Organization,^[5] e. Greer CE, et al. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2058-2063;^[6]

Normal sitolojik bulguları olan kadınlarda servikal HPV prevalansı (%)



Yaşıa göre servikal HPV prevalansı

Yaşlar	HPV prevalansı Kaba (%)	HPV prevalansı Düzeltilmiş (%)
<25 yıl	21.8 (21.3–22.3)	24.0 (23.5–24.5)
25–34 yıl	14.7 (14.4–15.0)	13.9 (13.6–14.1)
35–44 yıl	10.6 (10.5–10.7)	9.1 (9.0–9.2)
45–54 yıl	4.4 (4.3–4.4)	4.2 (4.2–4.3)
>55 yıl	13.4 (9.9–17.6)	7.5 (5.0–11.0)

Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women

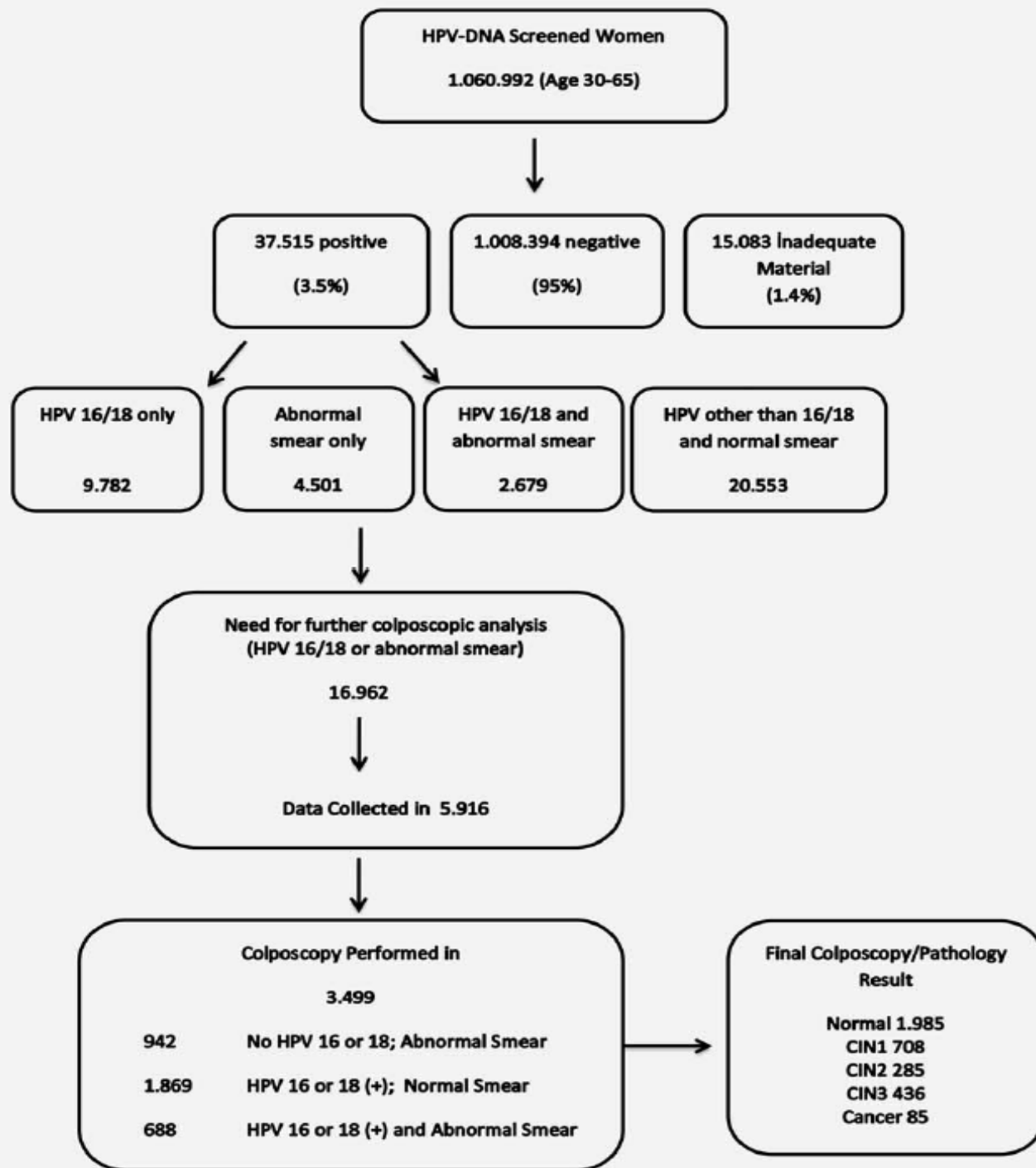
Murat Gultekin^{1,2}, Mujdegul Zayifoglu Karaca³, Irem Kucukyildiz³, Selin Dundar³, Guledal Boztas³, Hatice Semra Turan³, Ezgi Hactikamiloglu³, Kamil Murtuza⁴, Bekir Keskinkilic³ and Irfan Sencan³

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University Medical School, Sıhhiye, Ankara, Turkey

² Division of Gynecologic Oncology, Hacettepe University Medical School, Sıhhiye, Ankara, Turkey

³ Department of Cancer Control, Public Health Institute of Turkey, Ankara, Turkey

⁴ National HPV Laboratory, Turkey



Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women

Murat Gultekin ^{1,2}, Mujdegul Zayifoglu Karaca³, Irem Kucukyildiz³, Selin Dundar³, Guledal Boztas³, Hatice Semra Turan³, Ezgi Hacikamiloglu³, Kamil Murtuza⁴, Bekir Keskinkilic³ and Irfan Sencan³

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University Medical School, Sıhhiye, Ankara, Turkey

² Division of Gynecologic Oncology, Hacettepe University Medical School, Sıhhiye, Ankara, Turkey

³ Department of Cancer Control, Public Health Institute of Turkey, Ankara, Turkey

⁴ National HPV Laboratory, Turkey

- HPV pozitifliği %3,5
(n=37.515)

4.3% (30–34),
4.0% (35–39),
3.6% (40–44),
3.2% (45–59),
2.8% (60–65).

- HPV (+) olanlarda
Sitolojik anormallik %19

Table 1. HPV genotypes among 37,515 HC2 positive cases (50,064 different types) by age groups (n, %)

Genotype	Total		30–44		45–54		55–65	
	Case	%	Case	%	Case	%	Case	%
HPV16	10,373	20.7	6,172	22.3	2,794	19.3	1,407	17.9
HPV18	2,561	5.1	1,470	5.3	732	5.1	359	4.6
HPV31	4,357	8.7	2,408	8.7	1,271	8.8	678	8.6
HPV33	1,064	2.1	542	2.0	313	2.2	209	2.7
HPV35	2,298	4.6	1,265	4.6	655	4.5	378	4.8
HPV39	2,774	5.5	1,642	5.9	777	5.4	355	4.5
HPV45	1,603	3.2	947	3.4	430	3.0	226	2.9
HPV51	5,420	10.8	2,994	10.8	1,537	10.6	889	11.3
HPV52	3,547	7.1	1,943	7.0	1,015	7.0	589	7.5
HPV56	2,838	5.7	1,419	5.1	887	6.1	532	6.8
HPV58	2,536	5.1	1,250	4.5	764	5.3	522	6.6
HPV59	2,096	4.2	1,132	4.1	624	4.3	340	4.3
HPV68	2,307	4.6	1,223	4.4	706	4.9	378	4.8
HPV73	4	0.0	3	0.0	1	0.0	0	0.0
Other	6,286	12.6	3,326	12.0	1,965	13.6	995	12.7
Total	50,064	100	27,736	100	14,471	100	7,857	100

HPV Epidemiyolojisi

- Amerika'da 20 milyon kişi anogenital suşlarla infekte
- Amerika'da 5.5 milyon/yıl yeni genital HPV enfeksiyonu kazanılmakta
 - ✓ **Bunların 3/4'ünü 15 - 24 yaşlarındaki kişiler oluşturmaktadır**
- 14-59 yaşlarındaki tüm kadınlarda HPV prevalansı %27
- Cinsel olarak aktif 14-19 yaşlarındaki kadınların yaklaşık %40'ı ve 20-24 yaşlarındaki kadınların %50'si infekte
- %80'e yakın kadın hayatları boyunca HPV enfeksiyonuna yakalanmaktadır.

Tüm Dünyada Servikal Kanser İnsidansı



Türkiye’de Servikal Kanser İnsidansı

Tablo 3.6. Yıllara Göre Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin İnsidansı, (100.000’de, Dünya Standart Nüfusu), Türkiye

	2002	2009	2011	2012	2013	2014
Meme	31,9	38,6	44,2	45,9	45,9	43,0
Tiroid	18,1	18,1	20,3	21,3	21,3	20,7
Kolorektal	13,4	13,4	15,2	15,3	15,3	13,8
Uterus Korpusu	4,3	9,8	10,5	10,1	9,9	9,8
Trakea, Akciğer ve diğer solunum yolları	5,2	8,0	7,8	9,3	10,0	8,7
Mide	8,1	7,2	7,9	7,8	7,1	6,5
Over	6,9	6,9	7,3	7,3	7,0	6,1
Non-Hodgkin Lenfoma	1,2	5,3	5,3	5,2	5,3	5,0
Beyin, Diğer Sinir Sistemi	3,8	5,0	4,4	4,5	4,7	4,1
Uterus Serviksi	3,9	4,5	4,0	4,5	4,6	4,0

Yaklaşık yıllık 1,686 yeni servikal kanser tanısı konmakta

15-44 yaş arasında 5. sıklıkta görülen kanser

HPV

- 60'dan fazla kutanöz tipi
 - Cilt siğillerine neden olabilir
- 40 mukozal tip
 - Vulva, vajina, serviks, rektum, anüs, penis veya skrotumu infekte eder.
 - Bu HPV tipleri vajinal, anal ve oral seks, cilt-cilt genital temas ile veya doğum kanalından geçiş sırasında bulaşır

Mukozal HPV tipleri

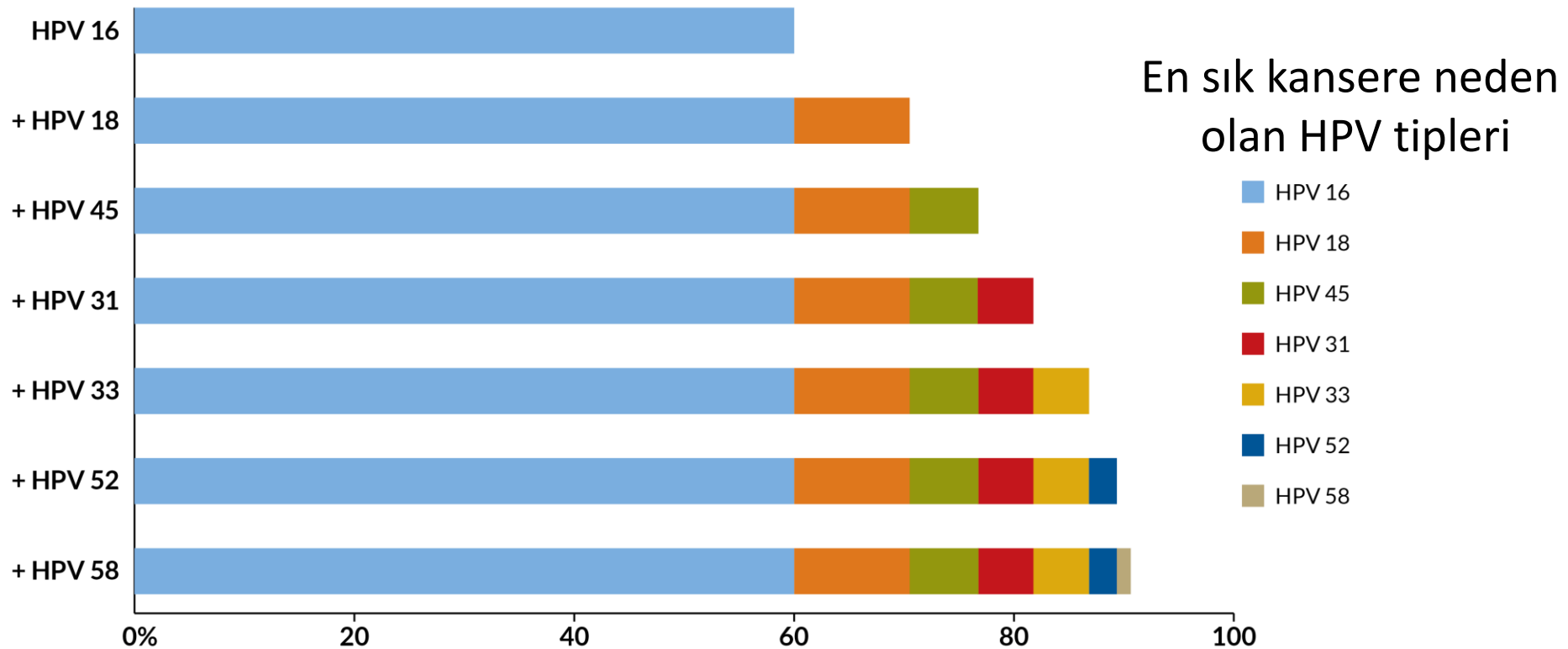
Onkojenik veya yüksek riskli HPV tipleri

- HPV **16, 18**, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
- Servikal hücresel anormallikleri
- Anogenital (servikal, vulvar, vajinal, anal ve penis) ve orofarenks kanserleri

Onkojenik olmayan veya düşük riskli HPV tipleri

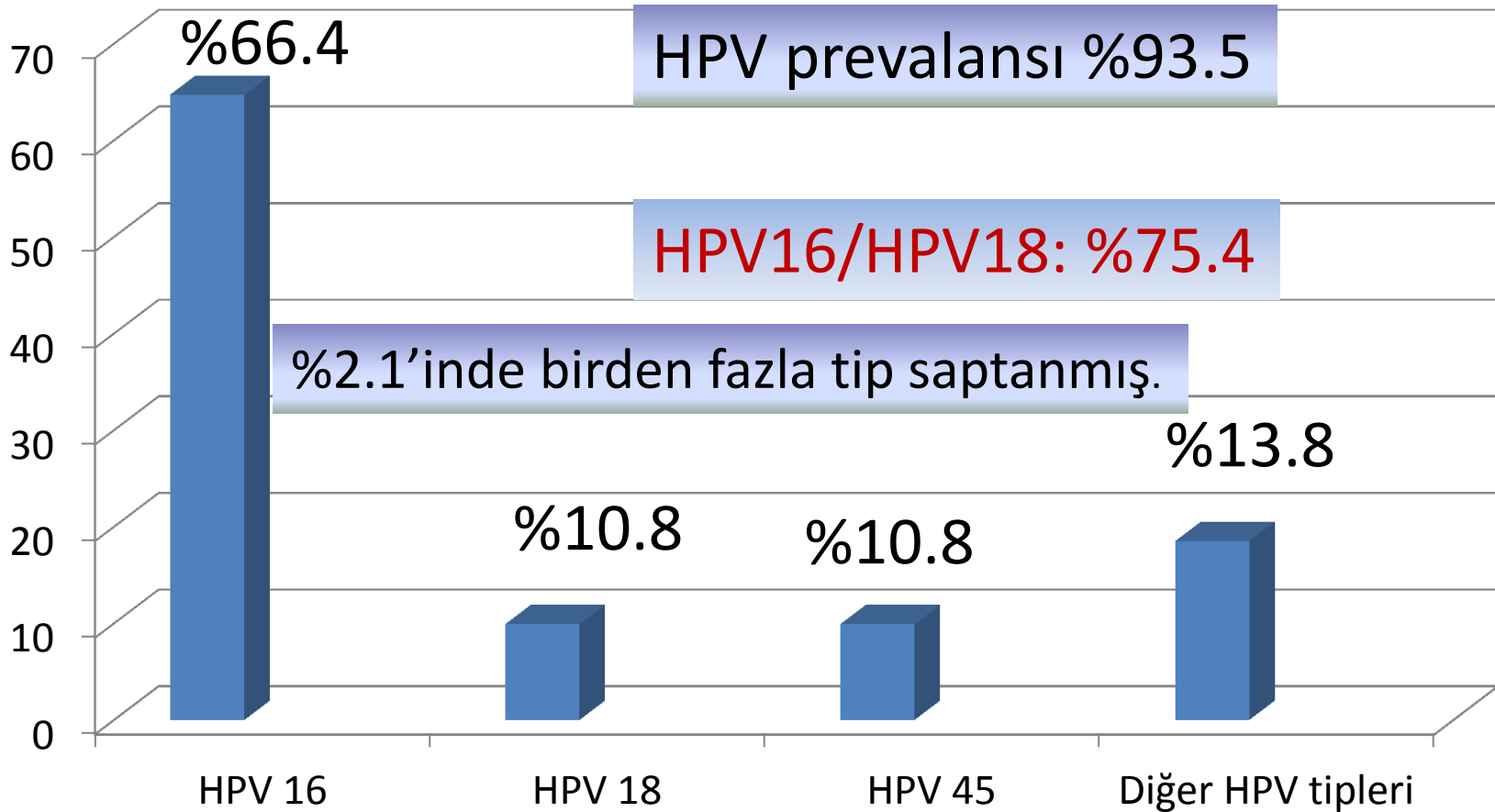
- HPV **6, 11**, 40, 42, 43, 44, 54 ve 55
- Servikal hücre anormallikleri- çoğunlukla spontan düzelir ve kansere yol açmaz.
- Anogenital siğiller
- Respiratuvar papillomatozis

Tüm dünyada serviks kanserinde HPV tipleri

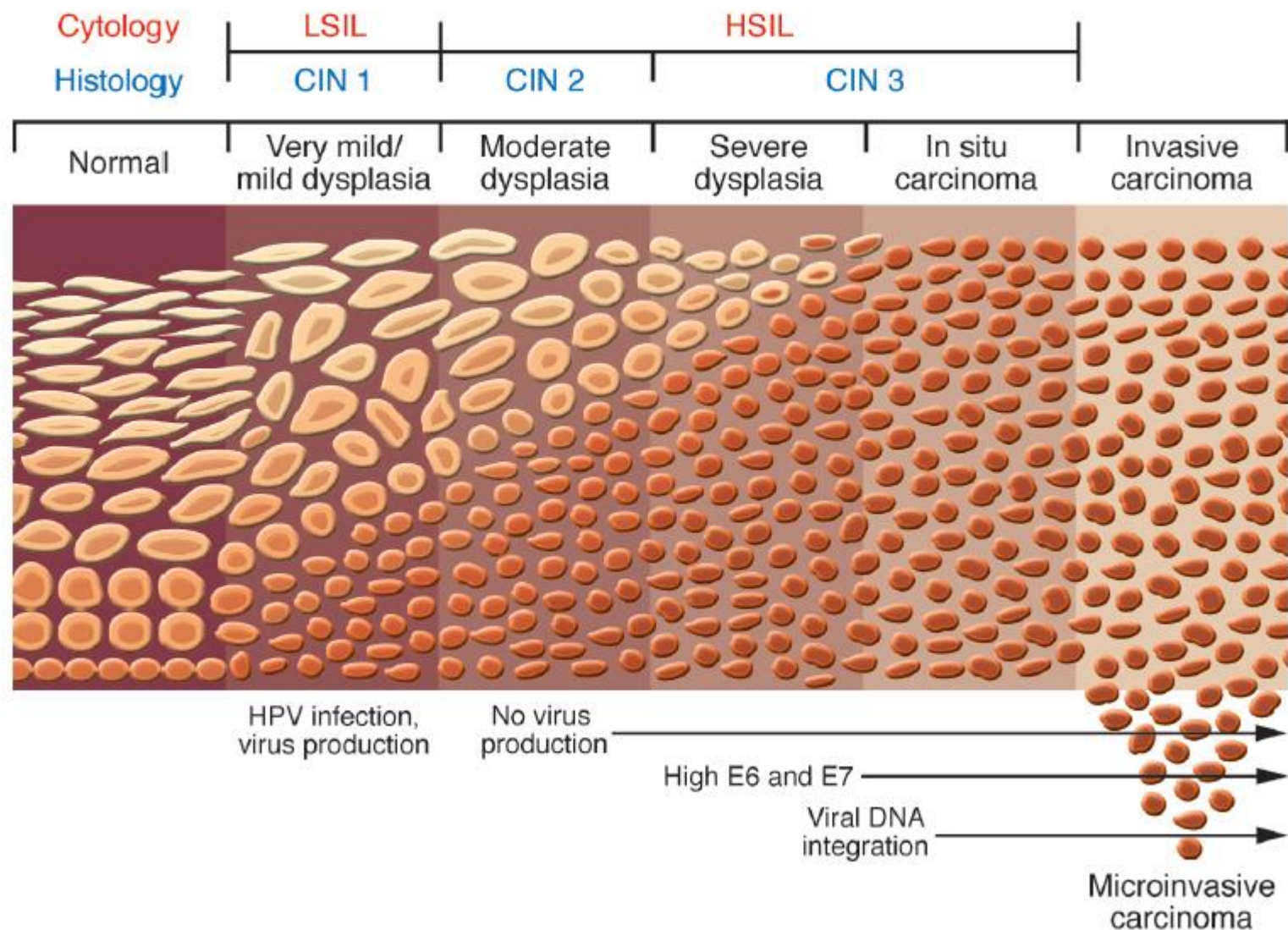


Serrana B, et al. *Cancer Epidemiology* 2014; 38: 748–756

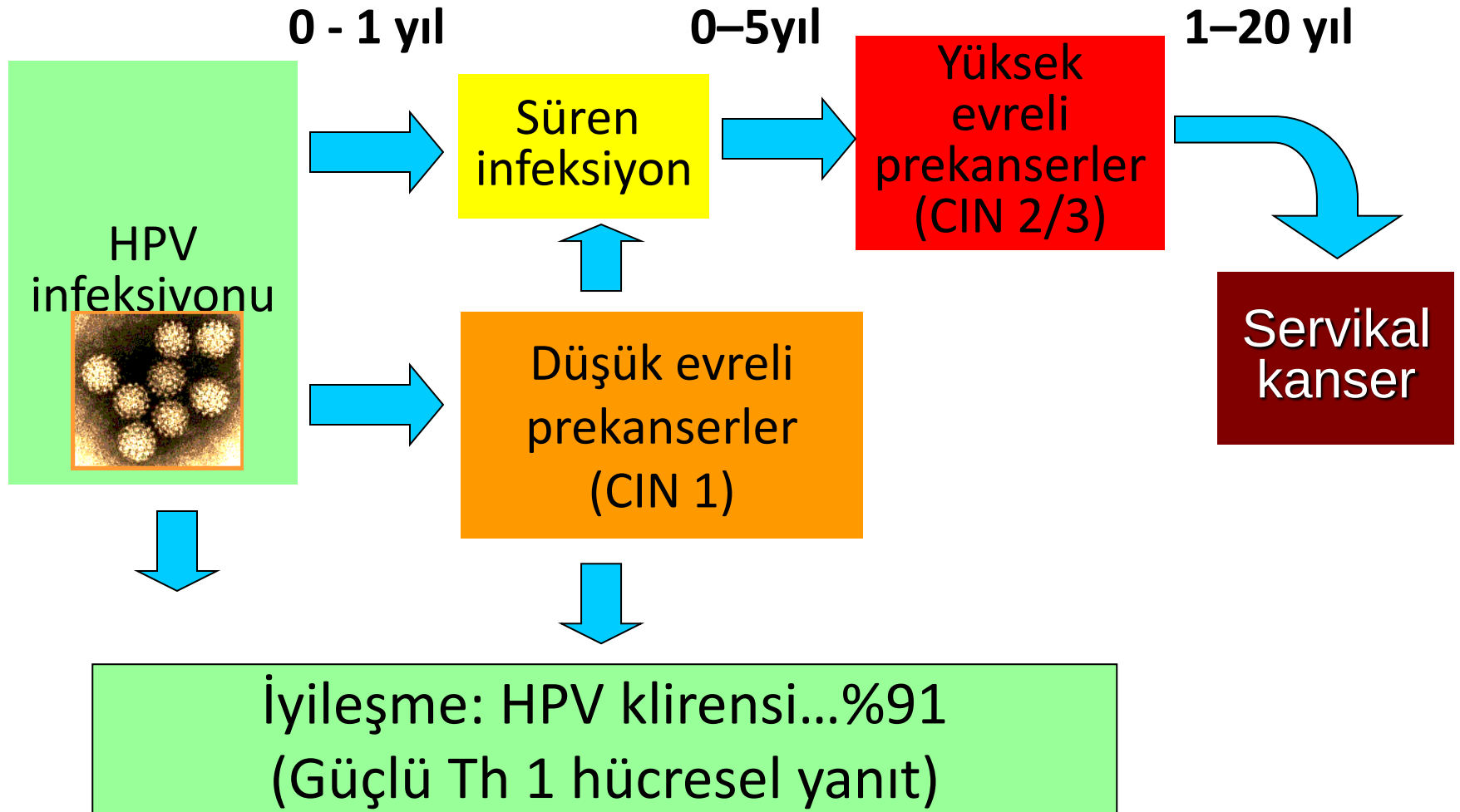
Türkiye’de servikal kanserli hastalarda HPV tiplerinin değerlendirilmesi



Benign servikal lezyondan invaziv servikal lezyona ilerleme



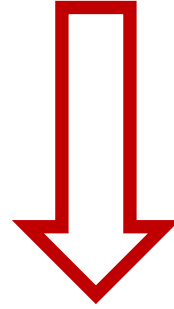
HPV infeksiyonunun servikal kanser dönüşünün seyri



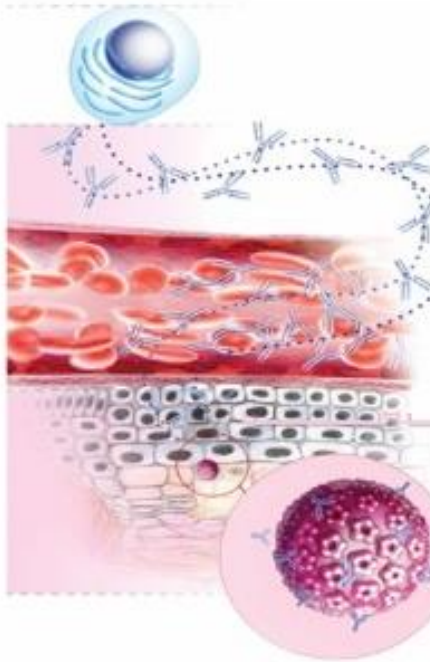
HPV aşıları

- Rekombinant DNA aşıları
- İnaktif, subunit aşılar (L1)
- Viral DNA yok, infeksiyöz değil, onkojen değil
- Güçlü immünojen
 - 4vHPV aşısı
 - 2vHPV aşısı
 - 9vHPV

Aşı, kan ve infeksiyon bölgesinde
yüksek antikorların oluşmasını sağlar

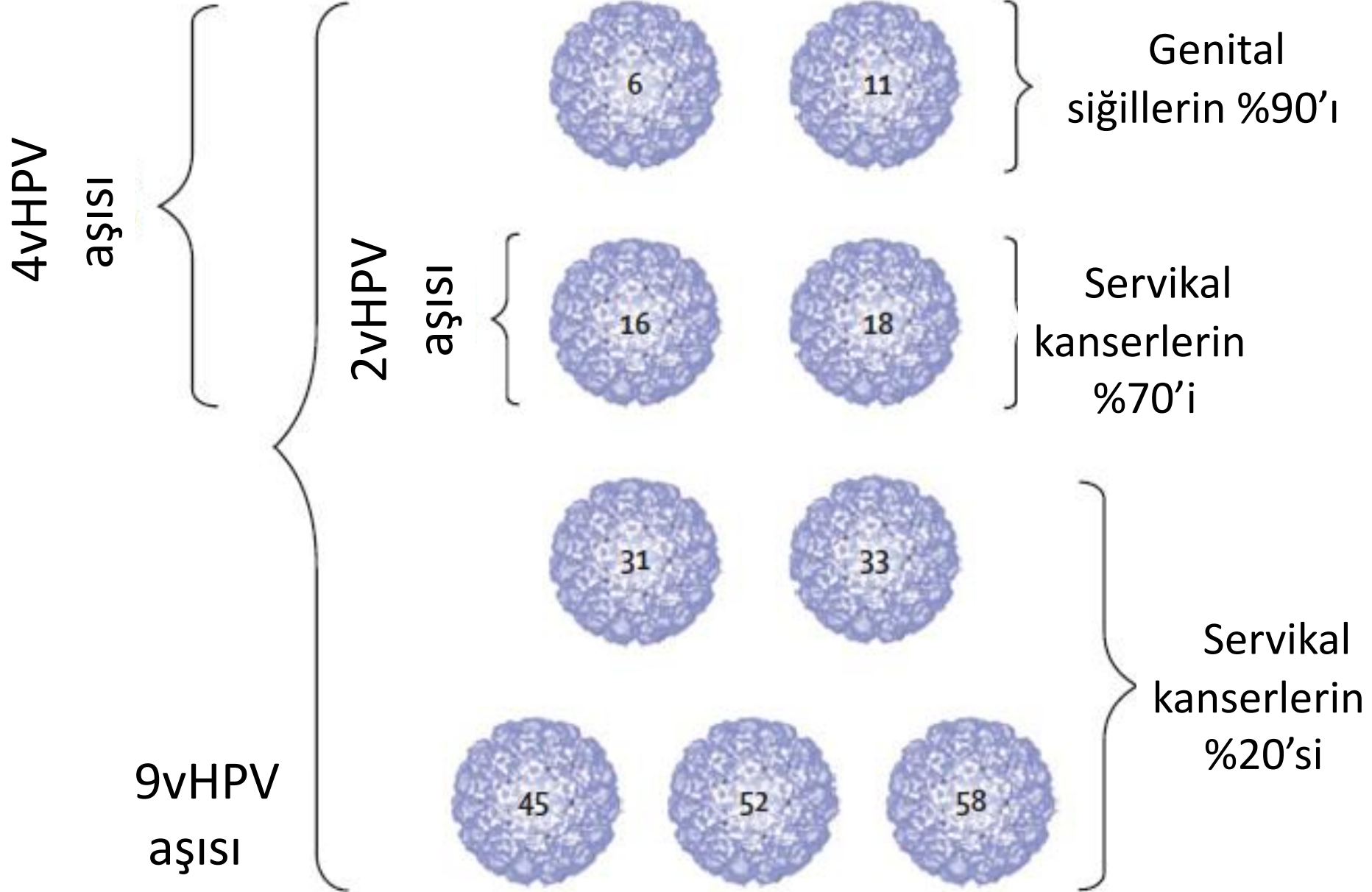


Bu antikorlar virüsü nötralize
eder ve hücrenin içine girmesine
engel olur



L1 protein ekspresyonu olmadığı için; infekte olmuş hücrelere karşı etkil değildirler

Aşıların Kapsayıcılığı ~



Kadınlarda 4vHPV ve 2vHPV aşılarının etkinliği

4vHPV aşısı

İki faz III çalışması

- PATRICIA
- Costa Rica

HPV 31, 33, 52
çapraz koruma

2vHPV aşısı

İki faz III çalışması

- FUTURE I
- FUTURE II

HPV 31, 33, 45, 52
çapraz koruma

%96-100

Paavonen J, et al. *Lancet* 2007;369:2161–70
Herrero R, *Vaccine* 2008; 26: 4795–808.

FUTURE II. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27
FUTURE I. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–43.

Erkeklerde 4vHPV aşısının etkinliği

- Randomize, kontrollü, çift kör çalışma
- 16-26 yaş 4065 erkek
 - 3463 heteroseksüel (HS)
 - 602 erkekle seks yapan erkek (MSM)
- Dış genital lezyonlar %90.4
- HS erkeklerde %92.4
- MSM erkeklerde %79

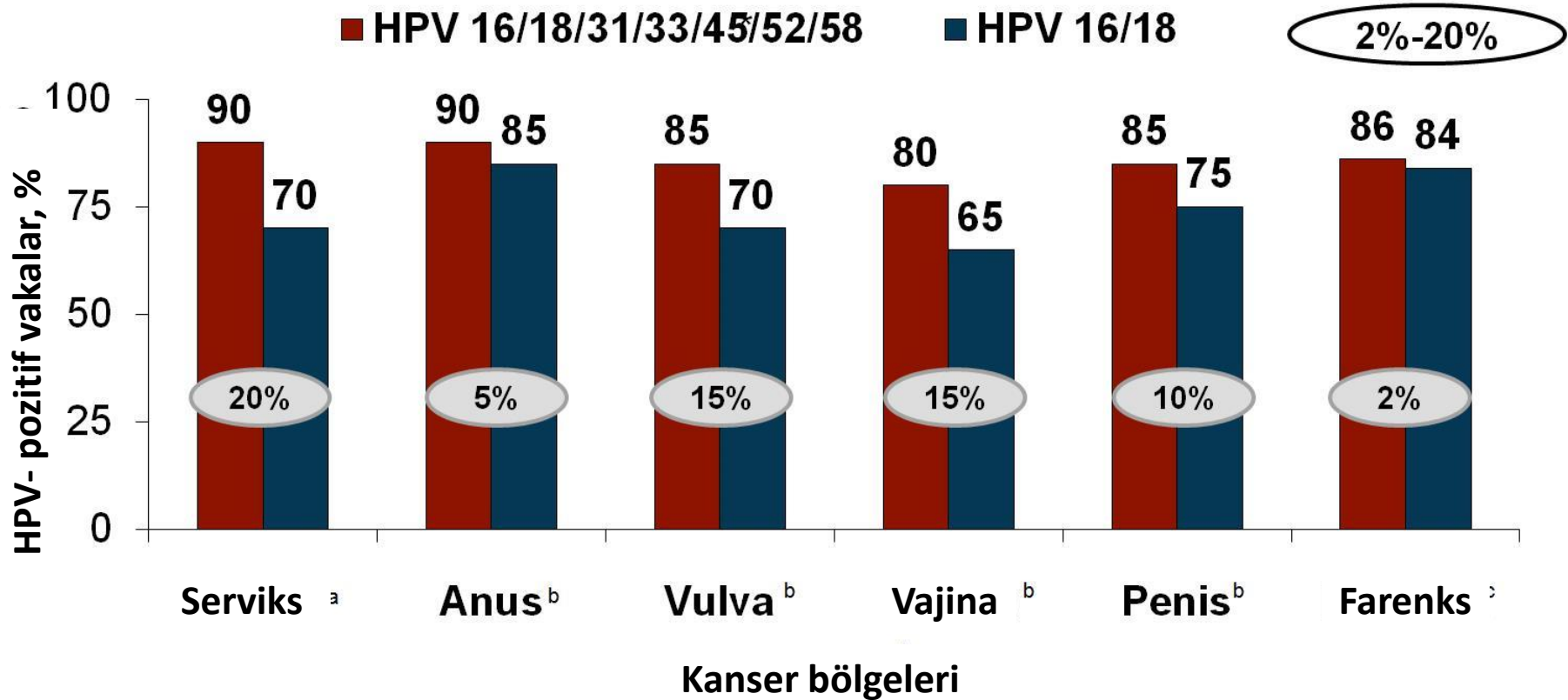
Aşıların güvenilirliği ve istenmeyen etkileri

- En sık aşı enjeksiyon yeri belirtileri (ağrı, kızarıklık, şişlik,..)
- Klinik çalışmalarda aşı grubu ile kontrol grubunun etkileri benzer. 4vHPV;
 - Başağrısı (%28)
 - Baş dönmesi (%11)
 - Senkop (%11)
 - Ateş (%13)
 - Bulantı (%7)
- 2vHPV etkileri benzer ancak enjeksiyon bölgesi semptomları daha fazla.

HPV aşılarının güvenilirliği

- Guillain-Barre sendromu, nöbetler, inme, venöz tromboembolizm, anafilaktik ve diğer alerjik reaksiyonlar ile arasında ilişki gösterilmemiştir.
- Gebelikte kullanımı ile ilgili herhangi bir istenmeyen sonuç bildirilmemiştir.
- MS dahil olmak üzere herhangi bir otoimmün hastalık artışı gösterilmemiştir.

9vHPV aşısının ek katkısı ne kadar olacak?



a. Serrano B, et al. *Infect Agent Cancer*. 2012;7:38.^[9]; b. Data on file, Merck & Co, Inc.

c. Castellsague X, et al. Presented at: 28th International Papillomavirus Conference; November 30-December 6, 2012; San Juan, Puerto Rico.^[11]

9 değerli HPV aşısı; Faz III çalışma sonuçları

- HPV tipleri (6/11/16/18)
 - İmmün cevap 4vHPV'den az değil
 - Antikor oluşumu **>%99**
 - Hastalığa karşı benzer cevap
- Yeni HPV tipleri (31/33/45/52/58)
 - Antikor oluşumu **>%99**
 - Hastalıkta %96,7 azalma
- İmmün cevap, kız ve erkeklerde 4vHPV ile benzer
 - 9-15 yaş erkek çocuklarda genç kadınlara göre antikor yanıtı daha yüksek
- Güvenlik profili benzer

Joura EA, et al. *N Engl J Med* 2015;372:711–23
FDA, 2014

Van Damme P et al. EUROGIN 2013

CDC'nin Başışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) Önerileri

- 9vHPV ve 4vHPV kadın ve erkekler için onay aldı.
- 2vHPV sadece kadınlar için FDA onayı aldı.
- HPV aşısı rutin olarak 11-12 yaş kız çocukları için önerilir.
- En küçük uygulama yaşı 9
- Kızlar için;
 - Daha önce uygulanmamışsa, 13-26 yaş arası uygulanır.
 - Daha önce aşı başlanmışsa 26 yaş sonrası da olsa seri tamamlanır.

HPV Aşısı: ACIP Önerileri

- Erkekler için;
 - 11-12 yaş erkeklerle aşı önerilir.
 - Daha önce uygulanmamışsa, 13-21 yaş arası uygulama
 - Aşı immün baskılanmış hastalar (HIV dahil) ve erkeklerle cinsel teması olan erkeklerle 26 yaşına kadar önerilir.
- HPV aşıları meningokok, tetanoz, difteri, asellüler boğmaca aşıları ile aynı zamanda uygulanabilir.
- **Aşı öncesi Pap testi veya HPV DNA testi önerilmez .**

HPV Aşısı: ACIP Önerileri

- Önce uygulanan aşı bilinmiyor veya bulunamıyorsa;
 - Kadınlarda HPV 16 ve 18'e karşı herhangi bir aşı uygulanabilir.
 - Erkeklerde 4vHPV veya 9vHPV ile aşı serisi devam edilir veya tamamlanır.
- Seriyeye diğer iki aşı ile başlayanlarda 9vHPV ile devam edilebilir.
- Aşılama tamamlanmış kişilere ek bir ya da 2 doz 9vHPV yapılması ACIP tarafından önerilmemektedir.

Farklı doz uygulamaları

- EMA Kasım 2013 tarihinde kızlar için HPV2 aşısını 2 doz olarak 9-13 yaş kızlar için onayladı. ≥ 14 yaş kızlar için üç doz olarak önerilmektedir.
- WHO 2014, ACIP 2016 yılında önerilerini değiştirdi.
 - Aşılama <14 yaş başlanırsa HPV aşısını, iki doz olarak önerdi. aralık 6 ay olmalı. (0, 6-12 ay)
 - ≥ 14 yaş ve immün baskılanmış kişilerde üç doz aşı şeması (0, 1-2, 6) önerisi devam etti.

HPV aşılarının etkinliklerinin geleceğe yansması

- 4vHPV aşısının hem erkek hem de kızlarda uygulanmasıyla Amerika'da 70 yıl sonra çapraz koruma dahil edilmeden CIN2/3'de **%61** ve servikal kanserde **%65 azalma** beklenmektedir.
 - Bir tane HPV-ilişkili kanserin önlenmesi için 250 kişinin aşılınması gerekmektedir.

HPV aşılarının etkinliklerinin geleceğe yansması

- Erkek ve kızlarda 4vHPV aşısı yerine 9vHPV aşısının uygulanmasıyla beklenen ek yarar kısmen daha azdır.
 - 70 yıl sonra CIN 2/3'de %12-19 ek azalma, servikal kanserde %10-14 ek azalma beklenmektedir.
 - Ek bir HPV- ilişkili kanserin engellenmesi için 4vHPV aşısı yerine 9vHPV aşısı ile 1000 kişinin aşılanması gerekmektedir.

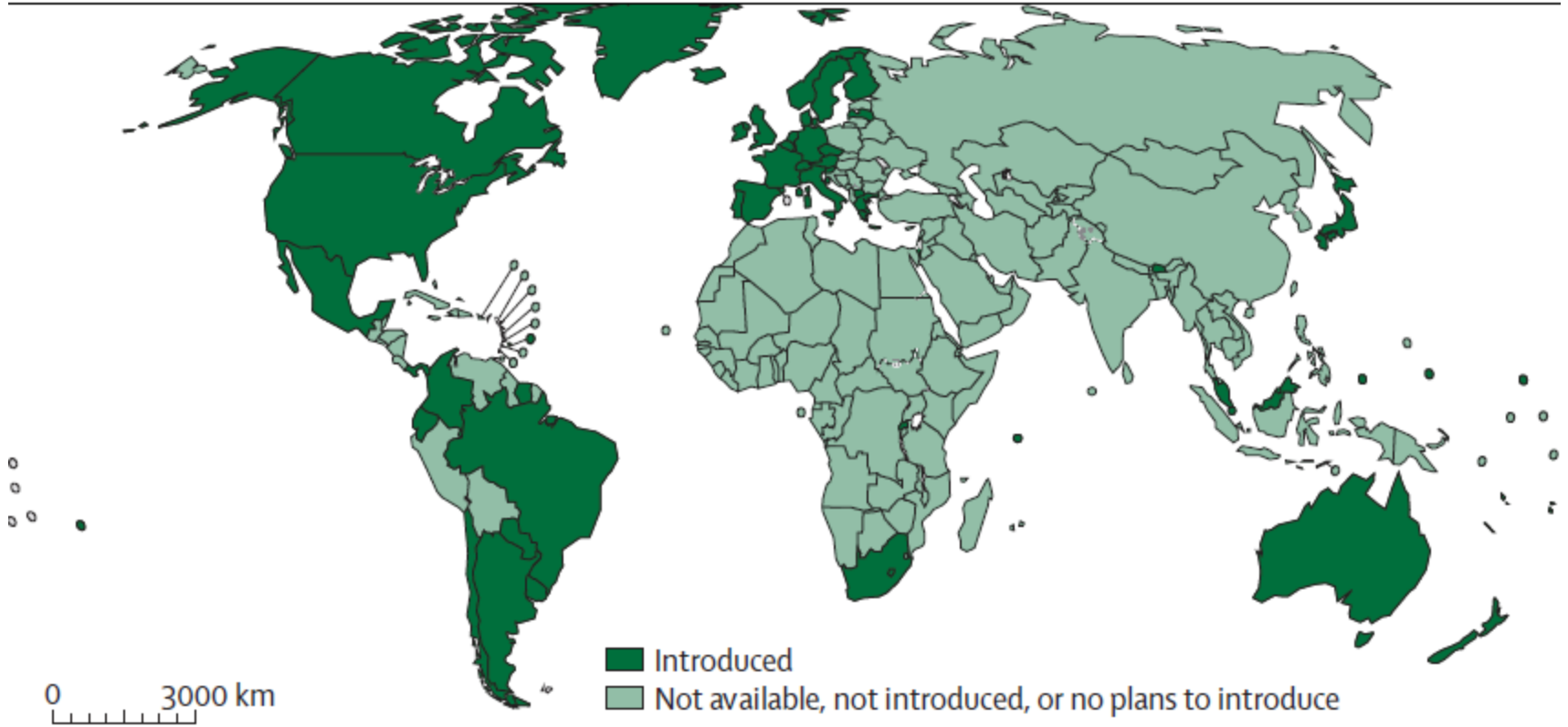
HPV aşısı ile ilgili önlemler ve kontrendikasyonlar

- Aşı komponentlerinden birine karşı ani oluşan hipersensitivite öyküsü varsa, aşı kontrendikedir.
 - 4vHPV ve 9vHPV aşıları, mayaya karşı ani oluşan hipersensitivite öyküsü varsa kontrendikedir.
 - 2vHPV aşısı anafilaktik lateks alerjisi varsa kontrendikedir.
- HPV aşıları gebelere uygulanmamalıdır.
 - Eğer kişi gebe kalırsa geri kalan dozları gebelik sonrası tamamlanır.
 - Aşılama öncesi gebelik testi gerekli değildir.
 - Gebelik sırasında aşı uygulanmışsa, müdahale gerekmez.

ACIP önerileri

- **Servikal Kanser Taraması;** Aşılanmış ve aşılanmamış tüm 21-65 yaş kadınlarda önerilir.
- **Gelecek uygulamalar**
- HPV aşılama, 9vHPV aşısının bulunabilirliği veya gelecek klinik çalışma verileri için ertelenmemelidir.

2014 yılında HPV aşılarının immünizasyon şemasında yer aldığı ülkeler



Herrero R, et al. *Lancet Oncol* 2015; 16: 206–16

HPV aşısı için aileleri teşvik etmek için

- Eğer aile aşının riskli cinsel davranışları artıracığını düşünüyorsa aileye bilgi verilmeli:
 - Erken cinsel ilişki ile aşılama arasında bir ilişki yok
 - Aşı cinsel aktivite başlamadan ve HPV'ye maruz kalmadan önce daha etkili
 - Aşı ne kadar erken yaşta uygulanırsa daha yüksek antikor titreleri meydana gelir.
- Vurgulanmalı:
 - Kanseri koruma, HPV ve servikal kanser arasındaki ilişki
 - Evrensel öneriler
 - Aşının etkinliği

HPV aşısı kısıtlılıklar

- L1 protein ekspresyonu olmadığı için; infekte olmuş hücrelere karşı etkili değildirler.
- Aşıların ücreti yüksektir.
- 76 ülkede bağışıklama programında yer almakla birlikte düşük gelirli ülkelerde ancak nüfusun %1'i.

Periphery

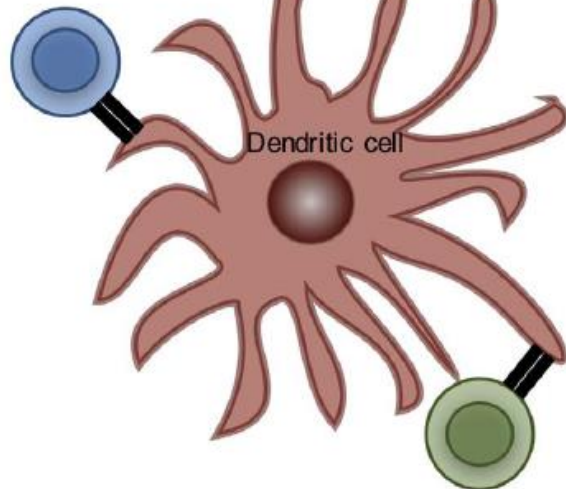
Therapeutic vaccine: live-vector, subunit, nucleic acid, etc



Draining lymph nodes

Antigen presentation

CD4+ T-cell

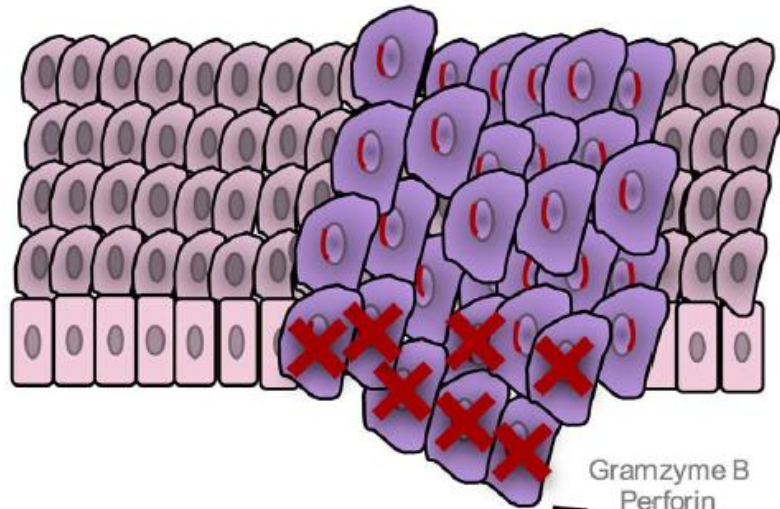


MHC-I
MHC-II

CD8+ T-cell

Trafficking

Site of Infection



Gramzyme B
Perforin

IL2, INF- γ

CD4+ T-cells

CD8+ T-cells

Treg

