



**XX. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ**



YENİ AŞILAR

HPV 9

YENİ ZONA AŞISI

YENİ İNFLUENZA AŞILARI



Dr. Sema ALP ÇAVUŞ

15 Mart 2019

Antalya

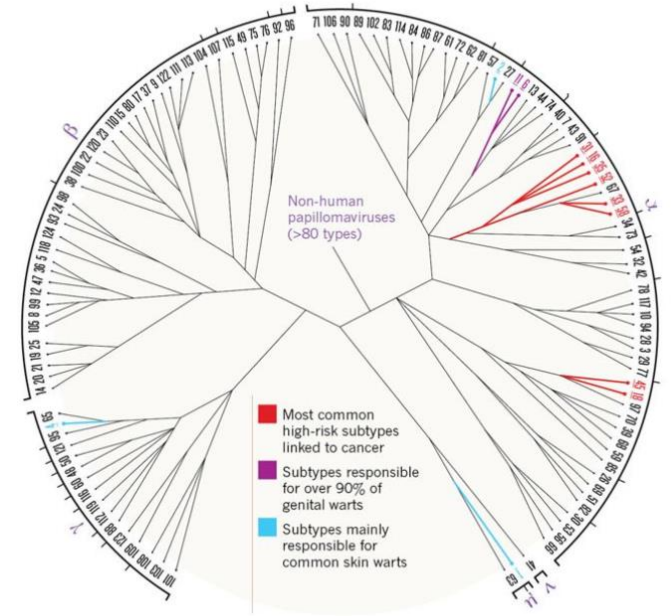
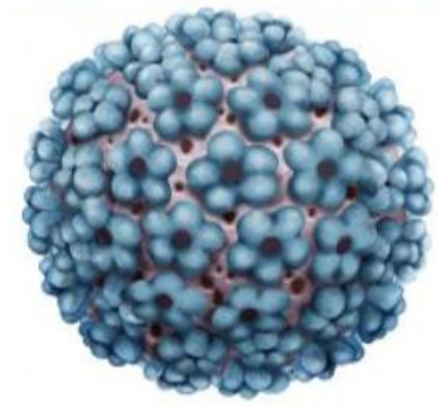


İçerik

- Endikasyonları
- Kullanım şemaları
- Etkinliği
- Yan etkileri

Human Papilloma Virus

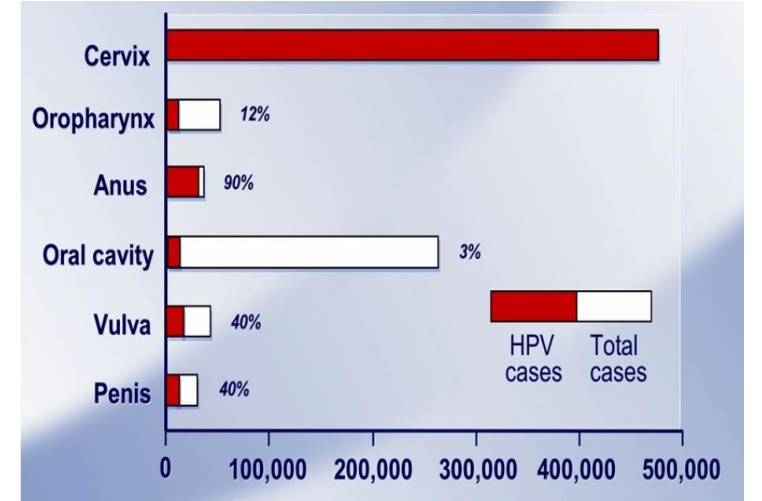
- Tüm dünyada yaygın
- ≥ 200 genotip
- L1 kapsid proteini
- 2,4,9 valan HPV aşısı



Başlıca Hastalıklar

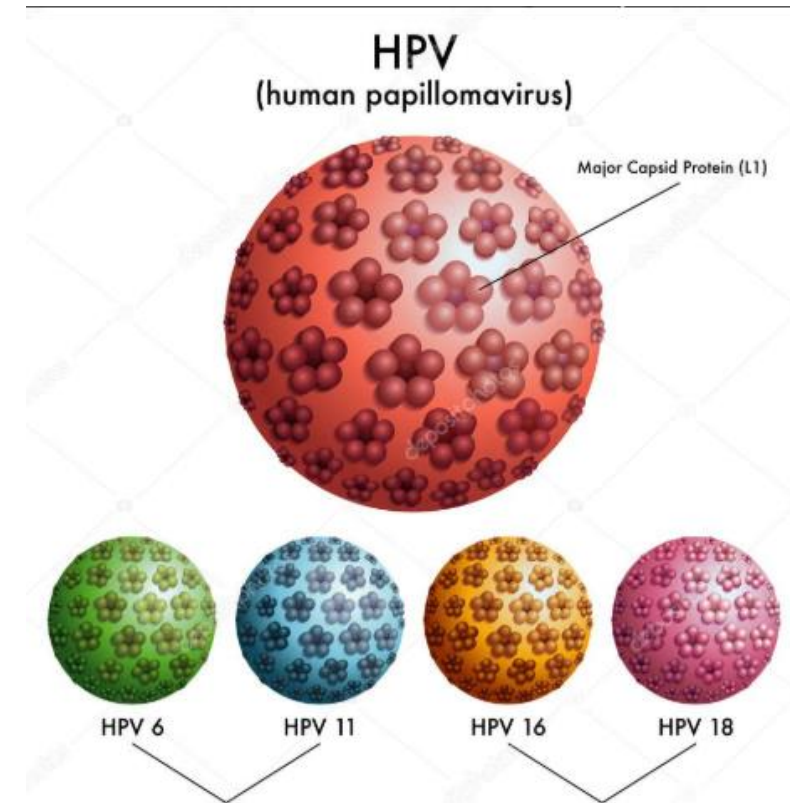
- Bulaşıcılığı yüksek
- Servikal kanser
- Anüs, vajina, vulva, penis, ağız kanserleri
- Genital siğil

Servikal kanser %99.7 HPV ile ilişkili
Risk X250-400 kat



HPV tipi-Servikal kanser riski

- Düşük risk
6,11
- Yüksek risk
16, 18, 45, 33, 31, 33, 52, 58, 35,
59, 56, 51, 39, 68, 73, 82

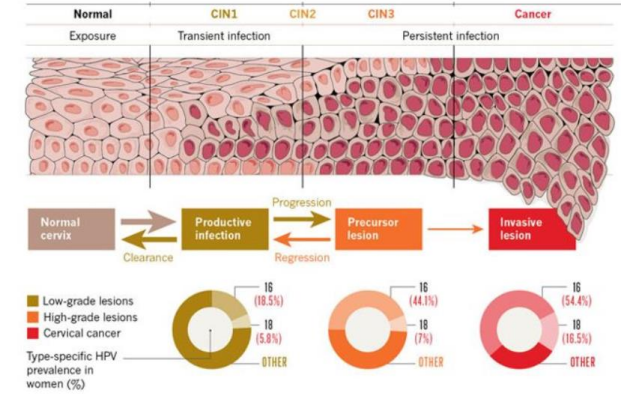
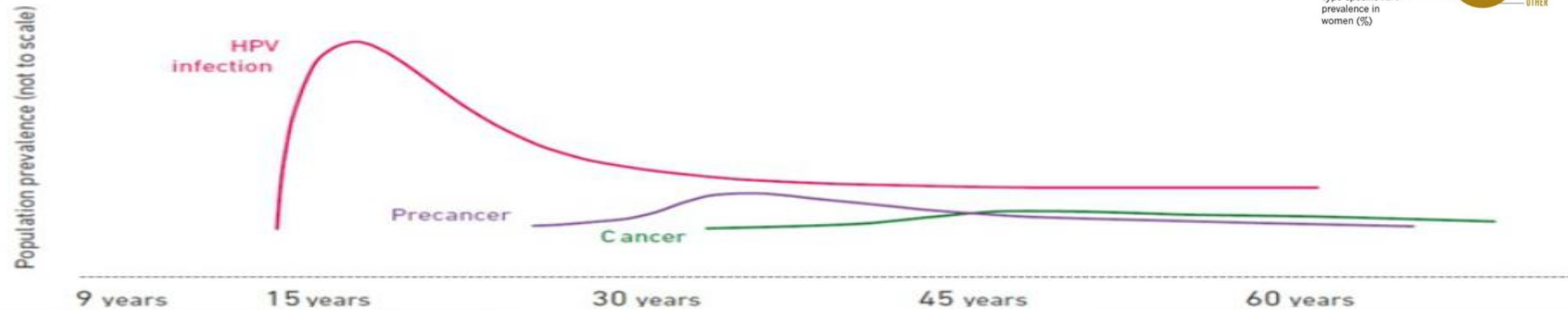


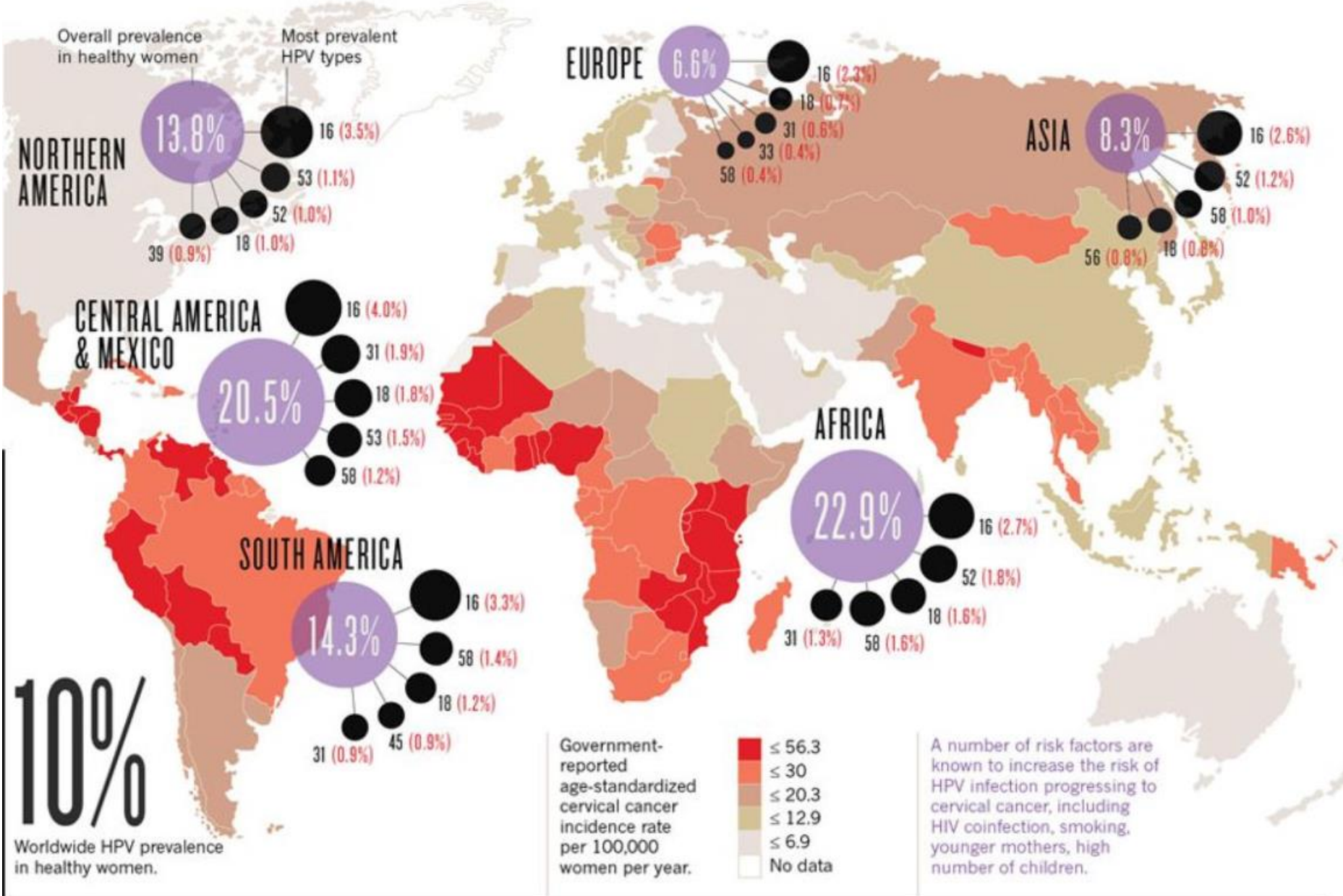
HPV – Servikal Kanser

- Çoğu HPV enfeksiyonu kendi kendine iyileşir, çoğu prekanseröz lezyon kendiliğinden rezorbe olur
- Servikal kansere dönüşme normal immün sistemle 15-20 yılı alır
- Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu gibi immün sistemi zayıflatan durumların varlığında 5-10 yıl

HPV persistansı ve servikal kanser gelişimi için risk faktörleri

- HPV tipi
- İmmün durum (ör HIV birlikteliği)
- Diğer seksüel yolla bulaşan enfeksiyonların varlığı HSV, klamidya, gonore vb
- Doğum sayısı, ilk doğumun genç yaşta olması
- Sigara içme





Servikal kanser az gelişmiş bölgelerde yaşayan kadınlarda gözlenen en sık **ikinci** kanser türü , yılda 570 000 yeni olgu var; 2018'de tüm yeni olguların %84'ü bu bölgelerde



Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları

TANIM: Bu program, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafınca yürütülen toplum tabanlı serviks kanseri tarama programı çalışmaları sırasında uyulması gereken ulusal standartları kapsamaktadır.

GEREKÇE: Serviks kanseri kadınlarda önemli bir sağlık sorunudur. Preinvazif lezyonların varlığı ve kolay erişilebilir bir organ olması nedeniyle de erken teşhise uygun bir hastalıktır. Serviks kanseri tarama yöntemleri invazif kanser insidansını ve mortalitesini azalttığı düşünülen ve bu açıdan etkinliği kanıtlanmış az sayıdaki tarama yönteminden biridir. Risk altındaki hastaları saptayabilmek amacıyla önerilen aralıklarla düzenli olarak tarama yapılmalıdır. Tarama yapılan ve anormal sonuç saptanan hastalarda ileri inceleme sonuçlarına göre, gerekli tedavileri yapılmalıdır. Çünkü serviks kanserinin insidans ve mortalitesindeki azalma sadece taramayla değil, taramanın uygun tedaviyle birleştirilmesiyle sağlanabilir.

AMAÇ: Serviks kanserinin taranmasındaki temel amaç; ülke çapında oluşturulacak ulusal bir tarama programını hedef popülasyona uygulayarak, servikal patolojileri henüz premalign veya erken evrede iken tespit etmek, etkin ve basit yöntemlerle tedavi etmek suretiyle de invazif kanser sıklığını, buna bağlı morbidite ve mortaliteyi düşürerek olası karmaşık ve pahalı tedavileri önlemektir.

YÖNTEM: Ülkemizin altyapısı ve olanakları göz önüne alındığında ideal yöntem beş yılda bir uygulanacak HPV testi veya Pap-smear testi ile taramadır.

HPV Testi: HPV DNA'nın serviks kanseri ile ilişkisi artık kanıtlanmış olup, serviks kanserli hastaların %99.9'un da HPV DNA varlığı gösterilmiştir. HPV testinin negatif olması durumunda; takip eden beş yıl içerisinde servikal kanser olma ihtimali çok düşüktür.

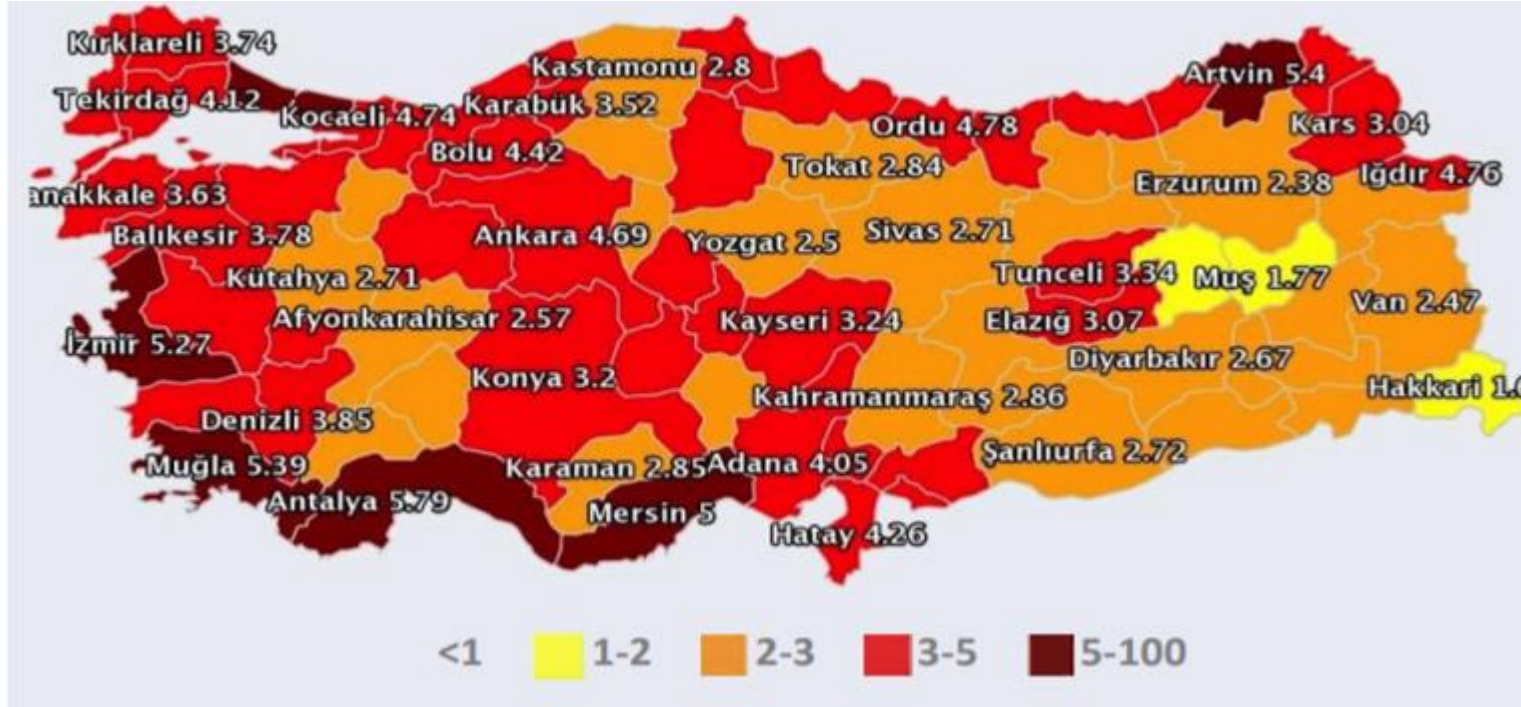


**Meme Kanseri Tarama Programı
Ulusal Standartları**



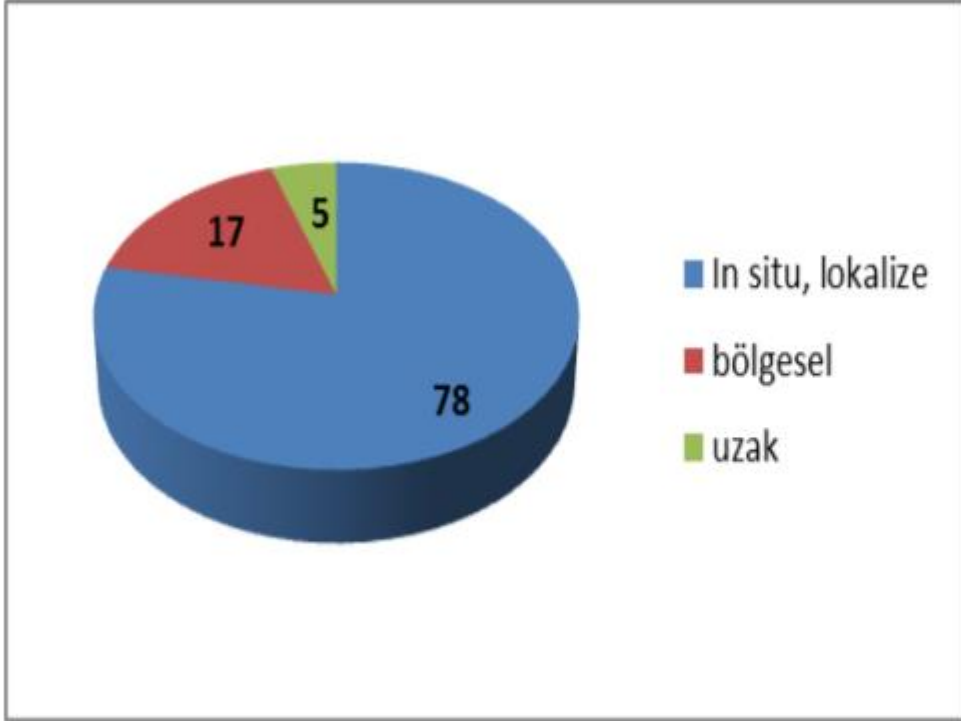
Serviks Kanseri Tarama Programı

Türkiye HPV Genotip Haritası (%4.14)

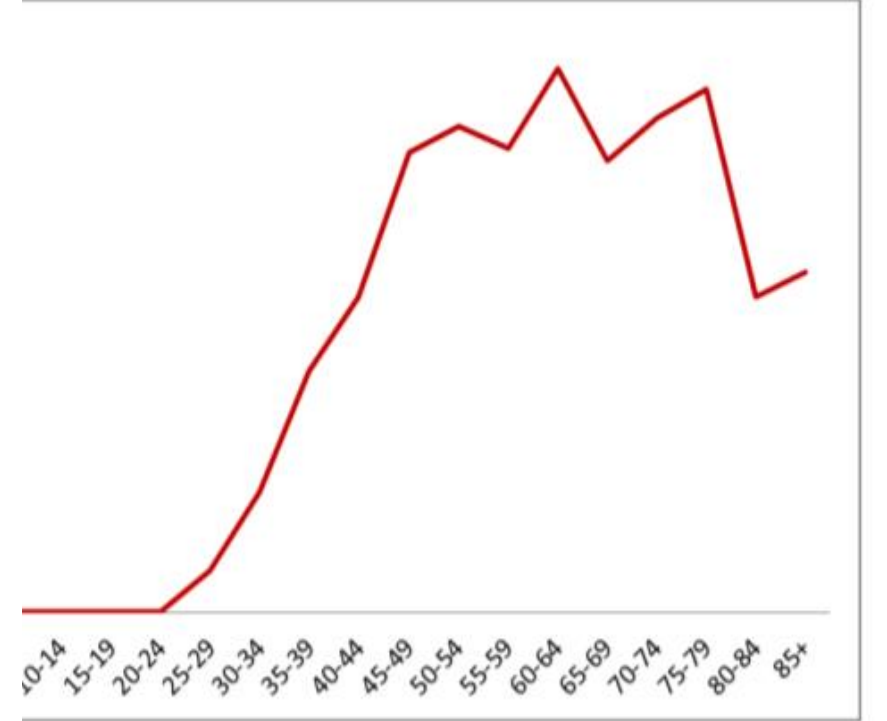


- 3.2 milyon kadın tarandı
- 500 bin HPV (+)

Türkiye’de Serviks Kanseri



Şekil 29a. Servikal Kanser Evrelerinin In Situ Kanserler Dahil Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)



Kanserinin Yaşa Özel Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

Servikal kanserden korunma- DSÖ Önerileri

Primer Korunma

- **9-14 yaşındaki kızlar**
HPV aşılması

- **Kız ve erkekler**
- Sağlık eğitimi
- Sigara kullanımı konusunda uyarı
- Yaş ve kültüre uygun seks eğitimi
- Kondom kullanımının teşviki ve sağlanması
- Erkek sünneti

Sekonder Korunma

≥ Kadınlar

- «tara ve tedavi et" – tek vizit yaklaşımı
- Yüksek riskli HPV tipleri hızlı tanı testi
- Acil tedavi
- Yerinde tedavi

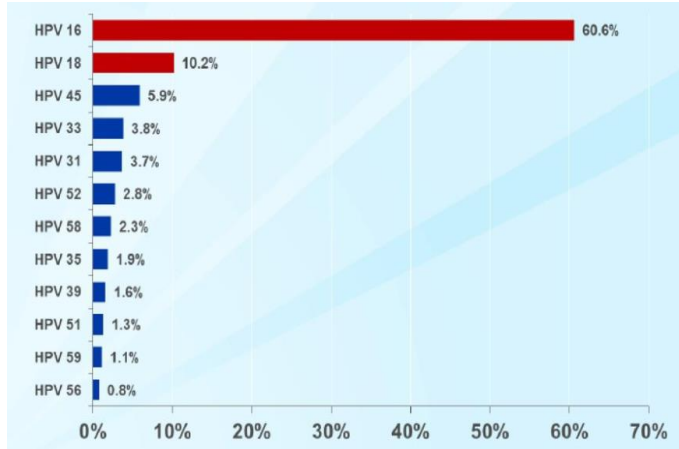
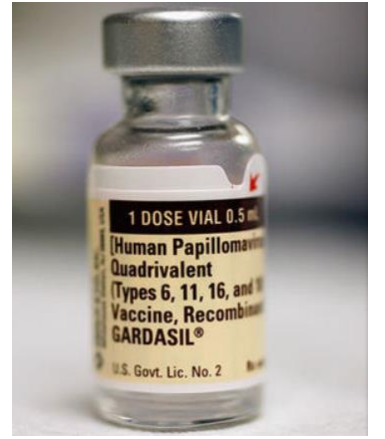
Tersiyer Korunma

Tüm kadınlar

- Cerrahi
- Radyoterapi
- Kemoterapi
- Palyatif bakım

HPV Aşıları

- 4vHPV aşısı 2006 kadın ve erkekler
- 2vHPV aşısı 2007 sadece kadınlar
- 9vHPV aşısı 2014 yılında kadın ve erkekler için FDA onayı



Bivalent HPV aşısı (Cervarix)

16	18	AS04-AL
60µg	40µg	

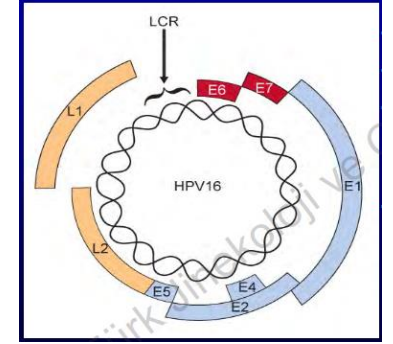
Monofosforil lipid A (MPL)

Quadrivalent HPV aşısı (Gardasil)

6	11	16	18	AAHS 250
20µg	40µg	40µg	20µg	

Nona-valent HPV aşısı (Gardasil 9)

6	11	16	18	31	33	45	52	58	AAHS 500
30µg	40µg	60µg	40µg	20µg	20µg	20µg	20µg	20µg	



- Rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen aşılar
- Pürifiye L1 yapısal protein içerir (virüs benzeri partikül)
- Aşı içeriğinde canlı biyolojik ürün ya da virüs DNA sı bulunmaz, enfeksiyöz değil, bulaşıcı değil
- Antibiyotik ya da koruyucu içermiyor



TABLE 1. Characteristics of the three human papillomavirus (HPV) vaccines licensed for use in the United States

Characteristic	Bivalent (2vHPV)*	Quadrivalent (4vHPV) [†]	9-valent (9vHPV) [§]
Brand name	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
VLPs	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Manufacturer	GlaxoSmithKline	Merck and Co., Inc.	Merck and Co., Inc.
Manufacturing	<i>Trichoplusia ni</i> insect cell line infected with L1 encoding recombinant baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Baker's yeast), expressing L1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Baker's yeast), expressing L1
Adjuvant	500 µg aluminum hydroxide, 50 µg 3-O-desacyl-4' monophosphoryl lipid A	225 µg amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate	500 µg amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate
Volume per dose	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Administration	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular

Tamamlanmış Klinik Çalışmaların Özeti

Çalışma	Popülasyon	Amaç
<i>Referans niteliğindeki etkinlik çalışması</i>		
Protokol 001 ¹	16–26 yaş arası kadınlar	Doz aralığı saptama, etkinlik, immünojenite, güvenlik
<i>Adolesanlarda yürütülen immün köprüleme çalışmaları</i>		
Protokol 002 ²	9–15 yaş arası kızlar ve erkekler; 16–26 yaş arası kadınlar	Yetişkinden adolesana immün köprüleme
Protokol 009 ³	9–15 yaş arası kızlar	4vHPV aşısından 9vHPV aşısına immün köprüleme
<i>Genç yetişkin erkeklerde yürütülen immün köprüleme çalışmaları</i>		
Protokol 003 ⁴	16–26 yaş arası kadınlar ve erkekler	Erkeklerde immünojenite, kadından erkeğe immün köprüleme

Çalışma	Popülasyon	Amaç
<i>Daha önce 4vHPV aşısı alan kişilerde yürütülen çalışma</i>		
Protokol 006 ¹	12–26 yaş arası kızlar ve kadınlar	Daha önce 4vHPV aşısı alan kişilerde güvenlik ve immünojenite
<i>Eş zamanlı kullanım çalışmaları^a</i>		
Protokol 005 ²	11–15 yaş arası kızlar ve erkekler	Eş zamanlı kullanım: <i>Menactra</i> ^{a,b} , <i>Adacel</i> ^c
Protokol 007 ³	11–15 yaş arası kızlar ve erkekler	Eş zamanlı kullanım: <i>Repevax</i> ^d

[JAMA](#). 2016 Dec 13;316(22):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2016.17615.

Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women.

[Iversen OE](#)¹, [Miranda MJ](#)², [Ulled A](#)³, [Soerdal T](#)⁴, [Lazarus E](#)⁵, [Chokephaibulkit K](#)⁶, [Block SL](#)⁷, [Skrivanek A](#)⁸, [Nur Azurah AG](#)⁹, [Fong SM](#)¹⁰, [Dvorak V](#)¹¹, [Kim KH](#)¹², [Cestero RM](#)¹³, [Berkovitch M](#)¹⁴, [Ceyhan M](#)¹⁵, [Ellison MC](#)¹⁶, [Ritter MA](#)¹⁶, [Yuan SS](#)¹⁶, [DiNubile MJ](#)¹⁶, [Saah AJ](#)¹⁶, [Luxembourg A](#)¹⁶.



Centers for Disease Control and Prevention

CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Morbidity and Mortality Weekly Report (*MMWR*)

Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination – Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices

Weekly / December 16, 2016 / 65(49);1405–1408

HPV 9 Aşılama Şeması

- **9–14 yaş:** 2 doz 6-12 ay ara ile
İki doz arasında minimum süre 5 ay olmalı
- **15 yaş ve üstü:** 3 doz (0., 1-2. ve 6. ay)
- Birinci ve ikinci doz arasında en az 4 hafta
- İkinci ve üçüncü doz arasında en az 12 hafta
- Birinci ve üçüncü doz arasında en az 5 ay olmalı
- 5 aydan daha kısa aralıkla iki doz aşı yapılmış bireylere bir doz daha aşı yapılır

HPV 9 Aşılama Şeması- Özel Durumlar

- ***İmmün sistemi baskılanma (HIV dahil):***

9-26 yaş arasında 0, 1-2 ve 6. aylarda olmak üzere 3 doz

- ***Erkeklerle seks yapan erkekler:***

26 yaşına kadar HPV aşısı önerilir. Başlangıç yaşına göre 2 veya 3 dozluk seri uygulanır

- ***Transseksüel kişiler:***

26 yaşına kadar HPV aşısı önerilir. Başlangıç yaşına göre 2 veya 3 dozluk seri uygulanır

- ***Gebelik:***

- Aşılama önerilmez, ancak zararlı olduğuna dair kanıt yoktur
- Gebeyken yanlılıkla aşı yapılması durumunda herhangi bir müdahaleye gerekli değil
- Kalan HPV aşı dozları gebelik sonrasında tamamlanır
- Aşılamadan önce gebelik testi yaptırılması önerilmiyor

Aşı Tipi	FDA	EMA	Türkiye
Cervarix	ONAYLANMIŞTI AMA FİRMA MARKETTEN ÇEKİLDİ	9-14 Yaş: 2 Doz <i>2. Doz ilk aşılamadan 5-13. ay arasında olmak üzere</i> +15 Years: 3 Doz (0, 1, 6 aylar)	9-14 Yaş: 2 Doz <i>2. Doz ilk aşılamadan 5-13v ay arasında olmak üzere</i> +15 Yaş: 3 Doz (0, 1, 6 aylar)
Gardasil	9-13 Years: 2 Doz (0, 6 aylar) +14 yıl: 3 Doz (0, 2, 6 aylar) 3 Doz (0, 2, 6 aylar)	9-13 Years: 2 Doz (0, 6 aylar) +14 yıl: 3 Doz (0, 2, 6 aylar)	9-13 Years: 2 Doz (0, 6 aylar) +14 yıl: 3 Doz (0, 2, 6 aylar)
9V	9-14 yıl: <i>2. Doz ilk aşılamadan 5-13. ay arasında olmak üzere</i> +15 Years: 3 Doses (0, 2, 6 aylar) 3 Doz (0, 2, 6 months)	9-14 yıl: <i>2. Doz ilk aşılamadan 5-13. ay arasında olmak üzere</i> +15 Years: 3 Doses (0, 2, 6 aylar)	??

HPV 9 Aşısı Kontrendikasyonları

- Aşı bileşenlerinden birine karşı ani oluşan aşırı duyarlılık öyküsü olan kişilerde kontrendike
- 4vHPV ve 9vHPV aşılar, mayaya karşı ani oluşan aşırı duyarlılığı olan kişiler için kontrendike
- 2vHPV aşısı, anafilaktik lateks alerjisi olan bireylerde kullanılmamalı

HPV9 yan etkiler

- Enjeksiyon bölgesi belirtileri, ağrı, kızarıklık, şişlik
- Sistemik belirtiler; en sık baş ağrısı, bulantı, kusma, yorgunluk, baş dönmesi, ateş, **senkop**, miyalji, artralji, gastrointestinal semptomlar ve genel halsizlik
- Senkop sadece HPV aşılmasına bağlı görülmemekte, ergenlere uygulanan meningokok aşısı gibi diğer aşılarından sonra da ortaya çıkar
- Olası senkop nedeniyle yaralanma olasılığını azaltmak için aşılamadan sonra bireyin 15 dakika bekletilmesi önerilir
- Senkop gelişenlerde, bazen tonik-klonik hareketler ve diğer nöbet benzeri aktiviteler
- Bu durum genellikle geçicidir, tipik olarak sırtüstü ya da trandelenburg pozisyonuna cevap verir
- Aşı ile Guillain-Barre sendromu, nöbetler, inme, venöz tromboemboli, anafilaktik ve diğer alerjik reaksiyonlar arasında ilişki gösterilmemiştir. Aşı sonrası multipl skleroz, optik nörit, transvers miyelit ve akut dissemine ensefalomyelit dahil olmak üzere herhangi bir demiyelinizan hastalık artışı saptanmamıştır.

- Türkiye’de 2vHPV, 4vHPV aşısı

Mevcut Durum

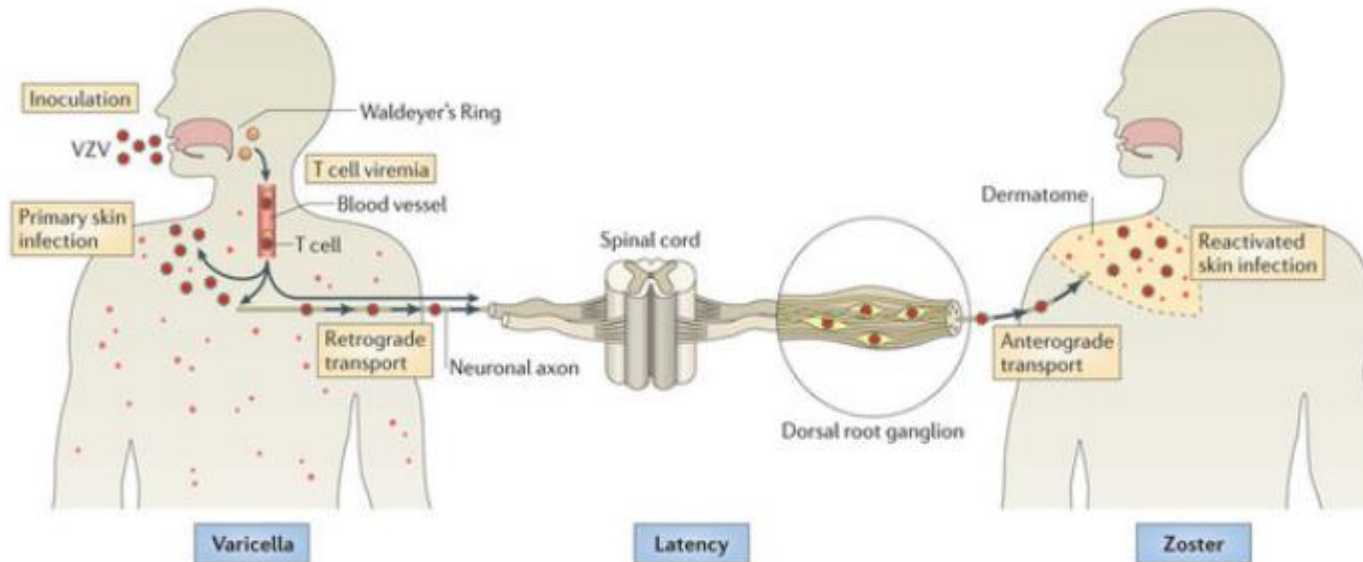
- HPV Aşıları 132 Ülkede Onaylı
- Nanovalent Aşı 43 Ülkede (30 Avrupa) Onaylı
- Gardasil Erkeklerde Onay: 77 Ülke
- Erişkin Kadın: 54 Ülkede
- Ulusal Aşı Programı: 87 Ülkede
 - Sadece kız 68 ülkede, hem kızlarda hem erkeklerde 19 Ülke

Hangi Aşı?

- CDC HPV 9
- DSÖ Hangisine ulaşılıyorsa

Varisella Zoster- Herpes Zoster

- Varicella zoster virüs (Herpes virüs 3)
- Suçiçeği
- Zona zoster



Zona epidemiyolojisi

- Yaşla birlikte artar
- Yaşam boyu zona geçirme olasılığı %30
- ABD 1 milyon vaka/yıl
- Gözlemsel kohort çalışması 2011, ABD
- 4.47/1000/ yıl
- ≥ 50 yaş 8.46/1000/yıl
- ≥ 60 yaş 10.46/1000
- ≥ 80 yaş 12.78/1000

Johnson BH, et al. BMC Infect Dis. 2015; 15:502



- Herpes zoster yaşlılar dışında hücresel immün yetmezliği olan hastalarda da sık

Türkiye'de Sıklığı



MOLEKÜLER TANI TESTİ (BOS)				
Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	
HSV 1 DNA(Bos)	NEGATİF			
Adenovirüs PCR (BOS)	NEGATİF			
VZV DNA (BOS)	POZİTİF			
Parechovirus RNA (BOS)	NEGATİF			
Kabakulak Virüsü (BOS)	NEGATİF			
Enterovirüs RNA (BOS)	NEGATİF			
HSV 2 DNA(Bos)	NEGATİF			

Zona Komplikasyonları

- Zonanın komplikasyonları yaşla birlikte artar
- Postherpetik nevralji
- Oftalmik zoster
- Bell's paralizi
- Ramsay-Hunt sendromu
- İşitme kaybı
- Motor nöropati
- Transvers miyelit
- Menenjit
- Ansefalit ve
- İnme veya geçici iskemik atığa yol açabilen VZV vaskülopatisi
- Hepatit, miyokardit, perikardit, pankreatit, artrit, akciğer tutulumu nadir, genellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda



Canlı Zona Aşısı

- Canlı (Zostavax®) **aşı** zayıflatılmış Oka suşu, antijen miktarı suçiçeği aşısından 14 kat daha fazla
- Tek doz s.c. uygulanır
- 2006 yılında FDA onayı aldı
- ACIP ≥ 60 immünyetli erişkinler için önerdi
- 2011 ≥ 50 FDA onayı aldı ancak ACIP önerileri arasına almadı



CZA Kontrendikasyonları



- **Gebeler**

Gebeler ve FDA'ye göre üç ay (CDC ve Avrupa ilaç ajansına göre dört hafta) içinde gebe kalmayı planlayanlar

- **Aşırı duyarlılık öyküsü olanlar**

- Jelatin, neomisin veya diğer aşı komponentlerine karşı anafilaktik reaksiyon öyküsü olanlar
- Eğer neomisin alerjisi kontakt dermatit şeklinde ise, aşının yapılmasına bir engel oluşturmaz

- **İmmün baskılanmış hastalar**

- Remisyonda olmayan hematolojik kanserli hastalar
- Son üç ay içinde sitotoksik kemoterapi alan hastalar hematopoetik kök hücre transplant alıcıları
- T-hücre immün yetmezliği olanlar

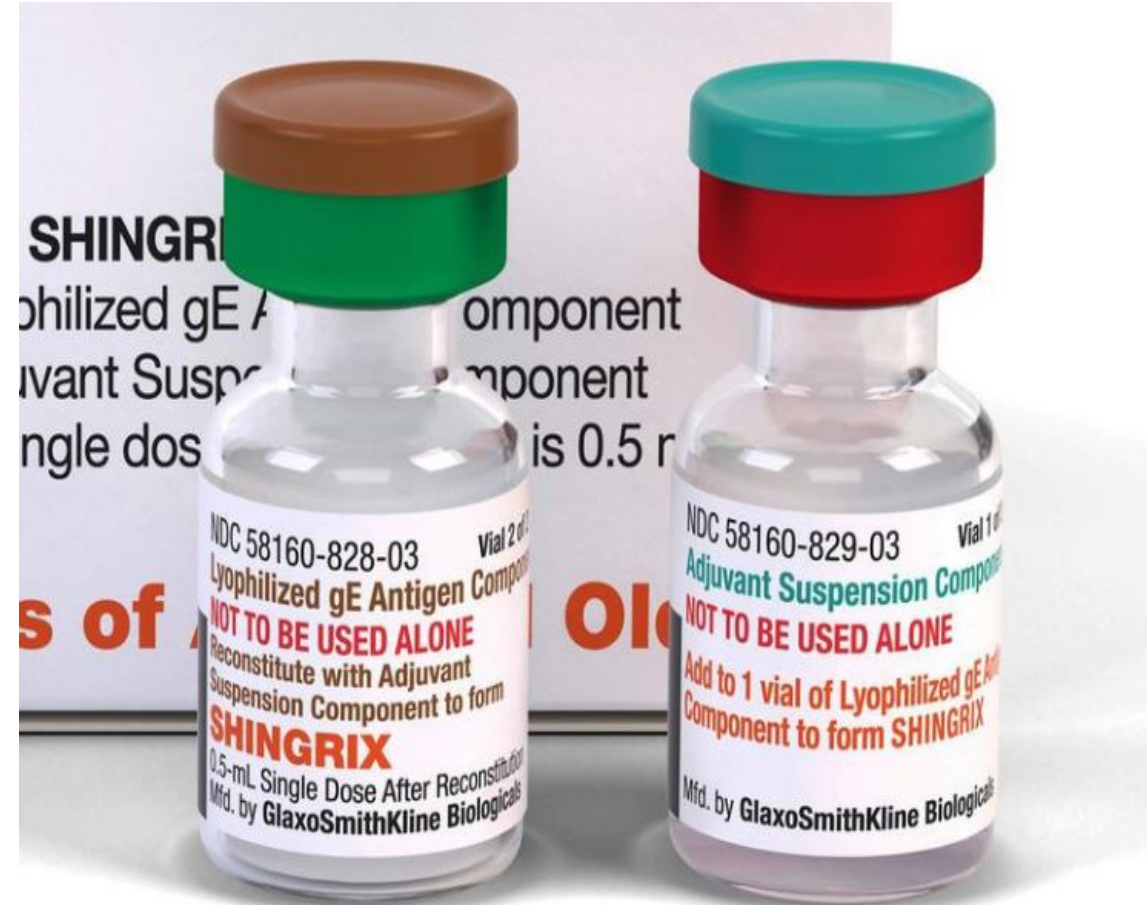
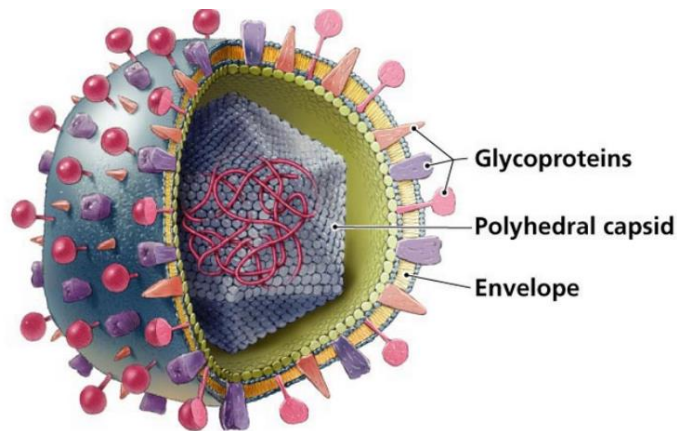
(örneğin CD4 sayısı $\leq 200 /\text{mm}^3$ veya total lenfosit sayısının $< \%15$)

- Yüksek doz immün baskılayıcı tedavi alanlar (örneğin, ≥ 20 mg prednizon/gün ≥ 2 hafta veya anti-TNF tedavi)

- Aşı, hastalara immün baskılanmış tedaviye başlanmadan en az 14 gün (mümkünse bir ay) önce uygulanmış olmalı

Rekombinan Zona Aşısı

- Rekombinan Zoster Aşısı (Shingrix®)
- VZV'nin E glikoproteinini
- ve ASO1 adjuvanı içerir



CZA RZA Etkinlik verileri

Variable	SPS ¹¹	ZEST ⁹	ZOE-50 ¹⁶	ZOE-70 ¹⁷
Vaccine type studied	Live attenuated (Oka/Merk strain)	Live attenuated (Oka/Merk strain)	Nonlive recombinant subunit (HZ/su)	Nonlive recombinant subunit (HZ/su)
Study population	Adults 60 yr of age or older with a history of VZV infection but no history of HZ or vaccination against VZV	Adults 50–59 yr of age with a history of VZV infection but no history of HZ or vaccination against VZV	Adults 50 yr of age or older with no history of HZ or vaccination against VZV or HZ	Adults 70 yr of age or older with no history of HZ or vaccination against VZV or HZ
Mean or median follow-up period, yr	3.12 (median)	1.3	3.2	3.7
Total no. participants	38,546	22,439	15,411	13,900
Mean ± S.D. or median age, yr	69 (median)	54.9 ± 2.8	62.3 ± 9.0	75.6 ± 4.7
Male, no. (%)	22,760 (59)	8,554 (38)	5,987 (38.8)	6,275 (45.1)
White, no. (%)	36,774 (95.4)	21,189 (94.4)	11,067 (71.8)	10,695 (76.9)
No. participants evaluated for primary outcome				
Vaccine group	19,270	11,211	7,698	6,950
Placebo group	19,276	11,228	7,713	6,950
Vaccine efficacy in reducing risk of HZ, % (95% CI)	In overall study population: 51.3 By age group: 60–69 yr, 63.9; ≥70 yr, 37.6 <i>p</i> < 0.001 for all comparisons		In overall modified vaccinated cohort: 97.2 (93.7–99.0) By age group: 50–59 yr, 96.6 (89.6–99.3); 60–69 yr, 97.4 (90.1–99.7); ≥70, 97.9 (87.9–100.0)	89.8 (84.2–93.7)
Vaccine efficacy in reducing risk of PHN, % (95% CI)	66.5 (47.5–79.2)	... ^b	Evaluated via pooled analysis in ZOE-70	In pooled analysis of data from ZOE-50 and ZOE-70 for participants with age of ≥70 yr, 88.8 (68.7–97.1)
Frequency of vaccine-related serious AEs, %	<0.1 (<i>n</i> = 2)	~0 (<i>n</i> = 1)	~0 (<i>n</i> = 1)	0.2 (<i>n</i> = 12)
Frequency of serious AEs in placebo group, %	<0.1 (<i>n</i> = 3)	0	~0 (<i>n</i> = 3)	0.1 (<i>n</i> = 8)

^aSPS = Shingles Prevention Study, ZEST = Zostavax Efficacy and Safety Trial, ZOE-50 = Zoster Efficacy Study in Adults 50 Years of Age and Older, ZOE-70 = Zoster Efficacy Study in Adults 70 Years of Age and Older, HZ/su = herpes zoster subunit, VZV = varicella zoster virus, HZ = herpes zoster, PHN = postherpetic neuralgia, AE = adverse effect.

^bNot evaluated.

RZA Zona Aşısı yan etkiler

Table 3. Percentage of Participants Reporting Reactions to Herpes Zoster Subunit Vaccine From ZOE-50 and ZOE-70 Trials.^{20,21}

Adverse Event	ZOE-50		ZOE-70	
	Vaccine	Placebo	Vaccine	Placebo
Injection site reaction	81.5%	11.9%	74.1%	9.9%
Pain	79.1%	11.2%	68.7%	8.5%
Redness	38%	1.3%	39.2%	1%
Swelling	26.3%	1.1%	22.6%	0.4%
Grade 3 injection reactions	9.5%	0.4%	8.5%	0.2%
Systemic reaction	66.1%	29.5%	53%	25.1%
Myalgia	46.3%	12.1%	31.2%	8.1%
Fatigue	45.9%	16.6%	32.9%	15.2%
Headache	39.2%	16%	24.6%	10.9%
Shivering	28.2%	5.9%	14.9%	4.4%
Fever	21.5%	3%	12.3%	2.6%
Gastrointestinal symptoms	18%	8.8%	10.9%	7.9%

RZA yan etkiler

- RZV plasebo ile karşılaştırıldığında PHN sıklığını azaltır
- Sistemik yan etkiler genellikle ikinci dozdan sonra daha şiddetli
- Enjeksiyon bölgesinde ağrı (%78), myalji (%45), yorgunluk (%45), kızarıklık (%38), titreme (%27), ateş (%21) ve enjeksiyon bölgesinde şişlik (%26)

RZV Kontrendikasyonları

- Aşının herhangi bir bileşenine karşı anafilaksi gibi ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan kişiler
- Varisella zoster virüse karşı immünitesi olmadığı saptananlar
- Zona geçirmekte olanlar
- Gebe veya emziren kadınlar

ACIP 2018 önerisi

- 2 doz 0, 2-6.ay i.m.
- İlk dozdan sonra 6 aydan fazla süre geçerse aşı serisinin yeniden başlatılması gerekmez
- RZA ikinci dozu, ilk dozdan sonra 4 haftadan daha kısa bir sürede verilir ise, ikinci doz tekrarlanmalıdır.
- Herpes zoster geçmişine veya önceden CZA'nın yapılmasına bakılmaksızın iki doz

RZA Özel durumlarda etkinlik ve güvenlik

- **HIV enfeksiyonu**

- Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink H et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. J Infect Dis. 2015; 211:1279-87

- **Kök hücre nakil alıcıları**

- Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. Blood. 2014; 124:2921-9

- **Solid organ tümörlü hastalar**

[Cancer](#). 2019 Feb 1. doi: 10.1002/cncr.31909. [Epub ahead of print]

Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial.

[Vink P](#)¹, [Delgado Mingorance I](#)², [Maximiano Alonso C](#)³, [Rubio-Viqueira B](#)⁴, [Jung KH](#)⁵, [Rodriguez Moreno JF](#)⁶, [Grande E](#)⁷, [Marrupe Gonzalez D](#)⁸, [Lowndes S](#)⁹, [Puente J](#)¹⁰, [Kristeleit H](#)¹¹, [Farrugia D](#)¹², [McNeil SA](#)¹³, [Campora L](#)¹⁴, [Di Paolo E](#)¹⁵, [El Idrissi M](#)¹⁵, [Godeaux O](#)¹⁶, [López-Fauqued M](#)¹⁴, [Salaun B](#)¹⁵, [Heineman TC](#)¹⁷, [Oostvogels L](#)¹⁴, [Zoster-028 Study Group](#).

- **Böbrek nakilli hastalar**

[Clin Infect Dis](#). 2019 Mar 7. pii: ciz177. doi: 10.1093/cid/ciz177. [Epub ahead of print]

Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: a Phase III, Randomized Clinical Trial.

[Vink P](#)¹, [Ramon Torrell JM](#)², [Sanchez Fructuoso A](#)³, [Kim SJ](#)⁴, [Kim SI](#)⁵, [Zaltzman J](#)⁶, [Ortiz F](#)⁷, [Campistol Plana JM](#)⁸, [Fernandez Rodriguez AM](#)⁹, [Rebollo Rodrigo H](#)¹⁰, [Campins Marti M](#)¹¹, [Perez R](#)¹², [González Roncero FM](#)¹³, [Kumar D](#)¹⁴, [Chiang YJ](#)¹⁵, [Doucette K](#)¹⁶, [Pipeleers L](#)¹⁷, [Agüera Morales ML](#)¹⁸, [Rodriguez-Ferrero ML](#)¹⁹, [Secchi A](#)²⁰, [McNeil SA](#)²¹, [Campora L](#)²², [Di Paolo E](#)²³, [El Idrissi M](#)²³, [López-Fauqued M](#)²², [Salaun B](#)²³, [Heineman T](#)^{24,25}, [Oostvogels L](#)^{22,26}, [Z-041 study group](#).

İnfluenza virüsleri

- İnfluenza A, B, C, D

- İnfluenza A

Hemaglütinin (1-18), Nöraminidaz (1-11)

- İnflunza B

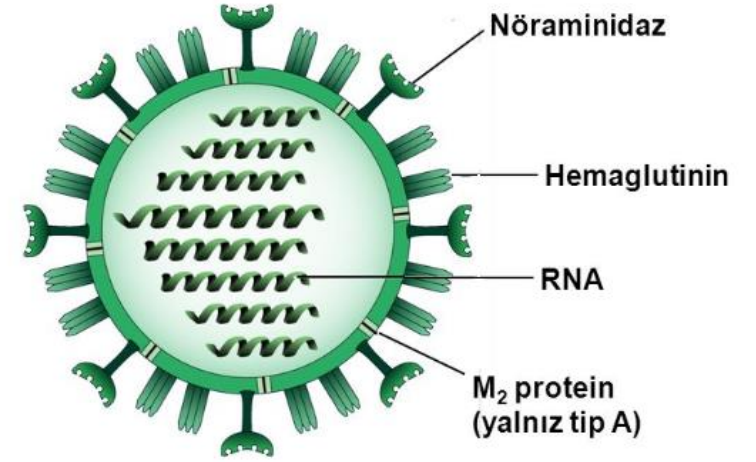
B/Yamagata B/Victoria soyu

- İnfluenza C

Hafif enfeksiyon, halk sağlığı açısından önemi yok

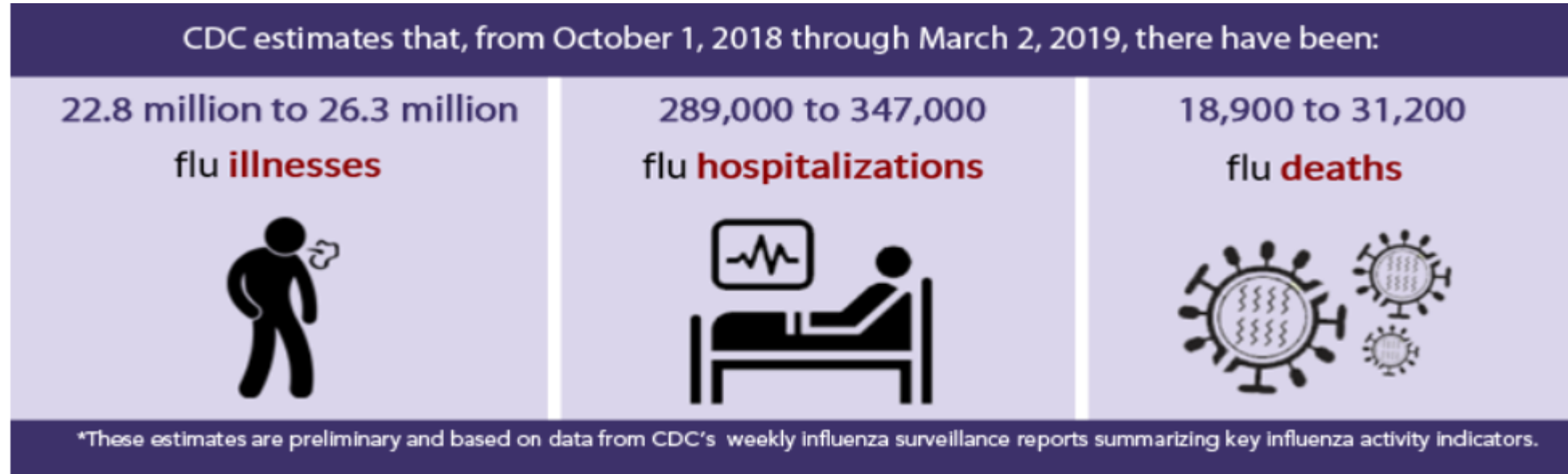
- İnfluenza D

İnsanda hastalık? Başlıca sığırları etkiliyor



İnfluenza Epidemiyolojisi

- Dünyada yılda 3-5 milyon olgu, 290 000-650 000 ölüme neden olur
- Gelişmiş ülkelerde ölümlerin çoğu 65 yaş üzerinde görülür
- İş okul devamsızlığı işgücü kaybı



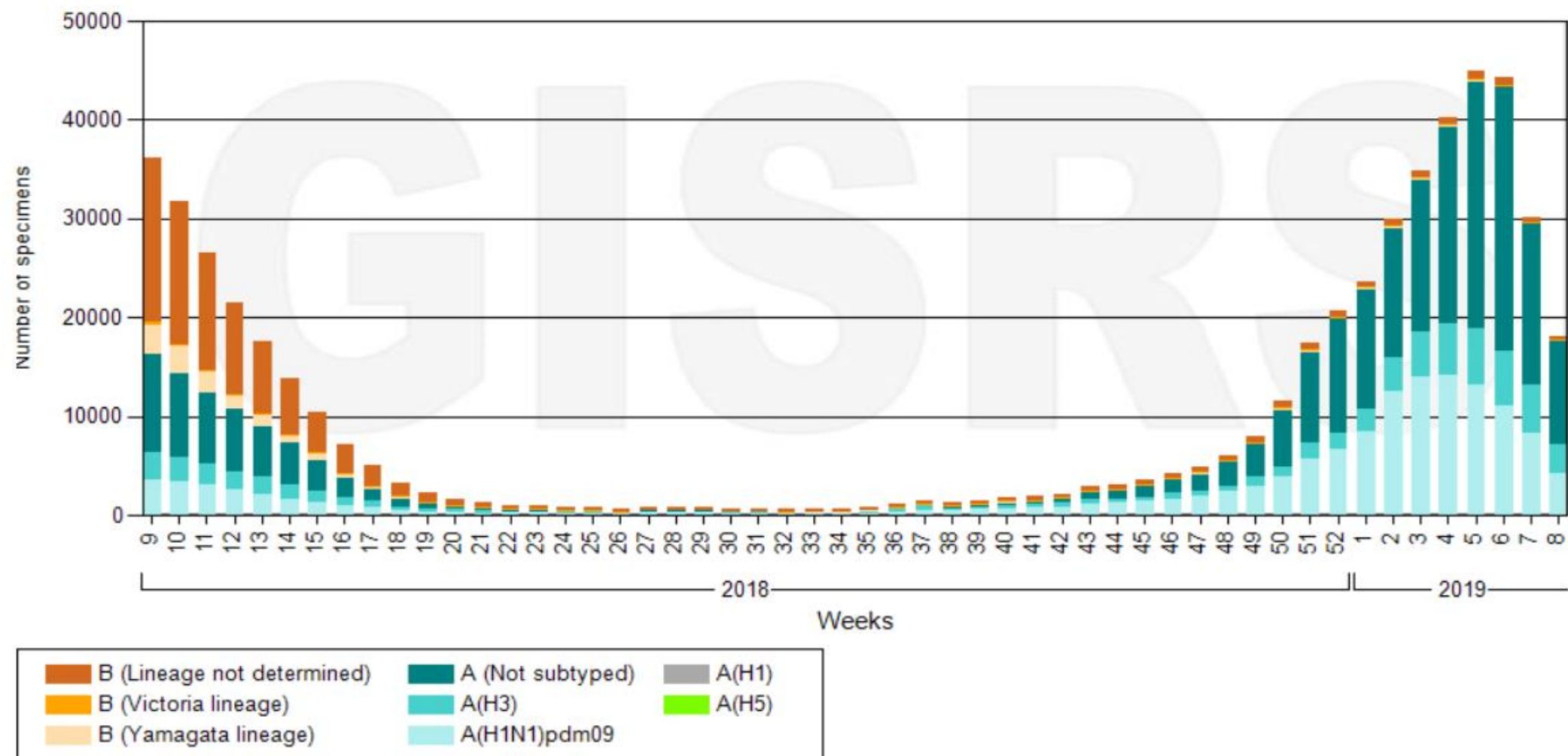
İnfluenza risk altındaki popölasyon

- ≥ 50 yaş
- ≤ 5 yaş
- Kronik hastalık varlığı
- İmmünsüpresyon varlığı
- Uzun süre aspirin kullanması gereken çocuklar
- Huzurevinde kalanlar
- Gebelik
- Obezite
- Sağlık çalışanları



Northern hemisphere

Number of specimens positive for influenza by subtype

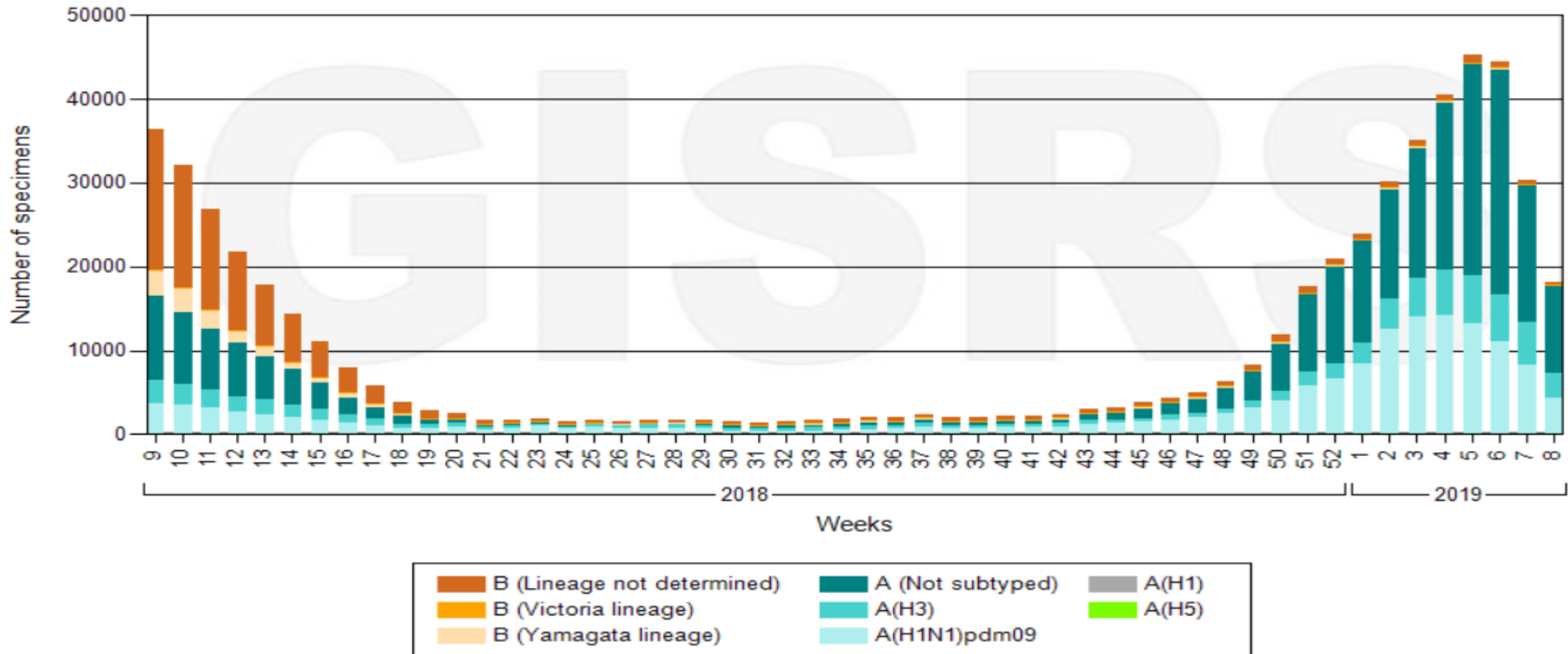


Influenza Laboratory Surveillance Information
by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

generated on 02/03/2019 13:24:47 UTC

Global circulation of influenza viruses

Number of specimens positive for influenza by subtype



Aşı içeriği 2018-2019

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)
- B/Colorado/06/2017 (Victoria soyu)
- B/Phuket/3073/2013 (Yamagata soyu)



İnfluenza Referans Laboratuvarı 2015-2016 Grip Sürveyansı Verileri

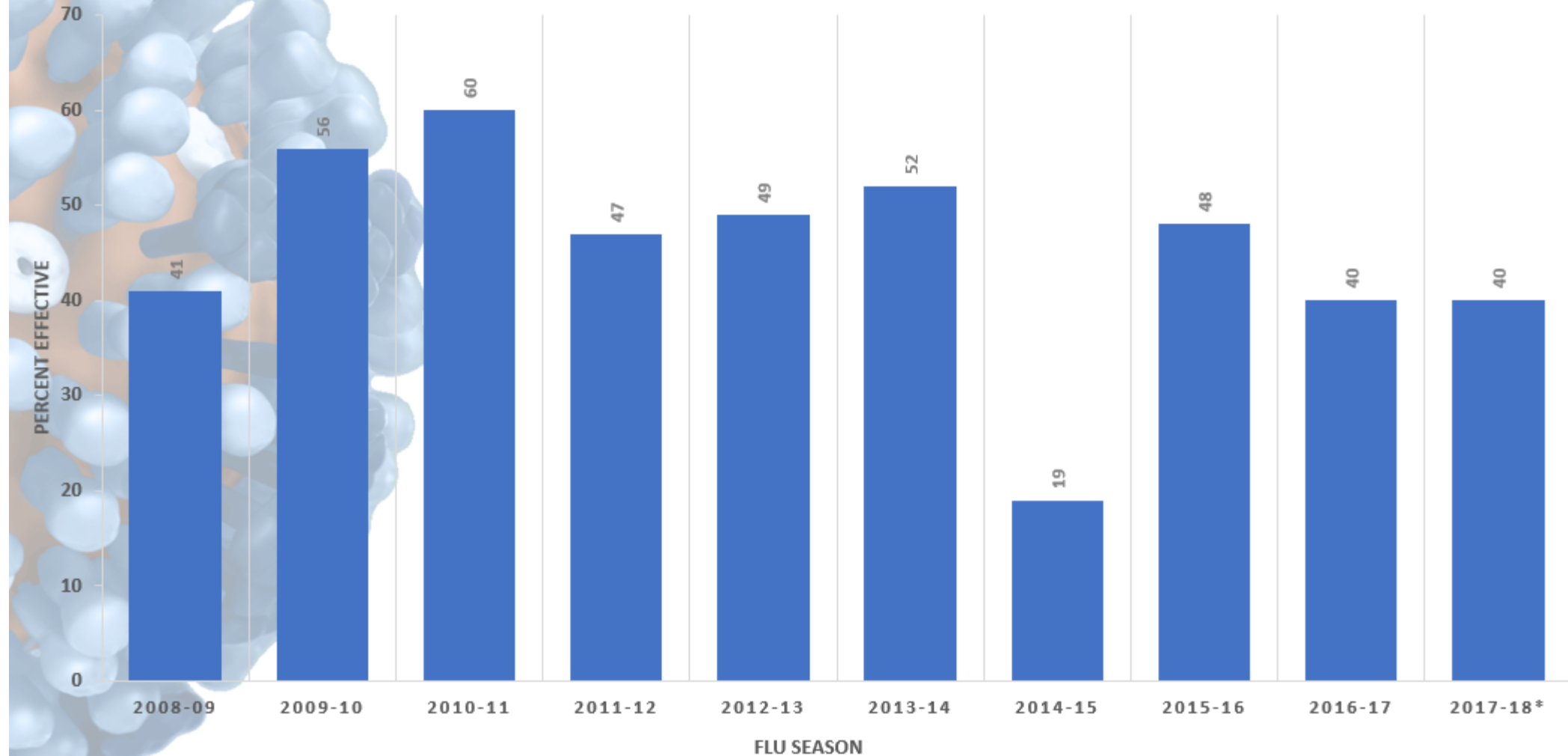
Sevim MEŞE, Aysun UYANIK, Serkan ASAR, Ali AĞAÇFİDAN, Osman Şadi YENEN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul

2015-2016 Aşı içeriğinin dolaşımdaki suşlarla uyumu

	İnfluenza A (H1N1) pdm	İnfluenza A (H3N2)	İnfluenza B
Aşı içeriği	A/California/7/2009	A/Switzerland/9715293/2013	B/Pucket/3073/2013/Yamagata B/Brisbane/60/2008/Victoria (Dörtlü aşıda)
ABD	A/California/7/2009	A/Switzerland/9715293/2013	B/Phuket/3073/2013/Yamagata-like (%68.5) B/Brisbane/60/2008/Victoria-like (%31.5)*
Avrupa	A/California/7/2009	A/Hong Kong/4801/2014 A/Switzerland/9715293/2013 (zayıf reaksiyon)	B/Brisbane/60/2008/Victoria-like (%96.5)* B/Phuket/3073/2013/Yamagata-like (%3.5)
İnfluenza Referans Laboratuvarı	A/California/7/2009 A/Christchurch/16/2010	A/Switzerland/9715293/2013 A/Hong Kong/4801/2014	B/Victoria (%100)*

Effectiveness of Seasonal Flu Vaccines from the 2008 – 2018 Flu Seasons



Source: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm>



Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Morbidity and Mortality Weekly Report (*MMWR*)

Interim Estimates of 2018–19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2019

Weekly / February 15, 2019 / 68(6);135–139

- 23 Kasım 2018- 2 Şubat 2019
- Aşı Etkinliği
- Akut solunum yolu hastalığı
- %47 (%34-57)
- 6ay-17 yaş %61 (%44–73)

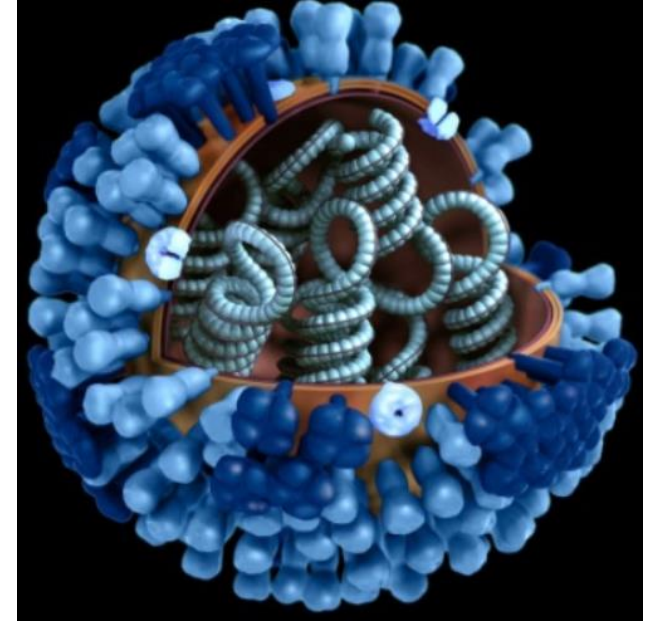
Mevsimsel İnfluenza Aşıları

- İnaktif üç valan aşı IIV3
- İnaktif dört valan aşı IIV4
- Canlı 3 valan intranazal aşı LIV3
- Canlı 4 valan intranazal aşı LIV3

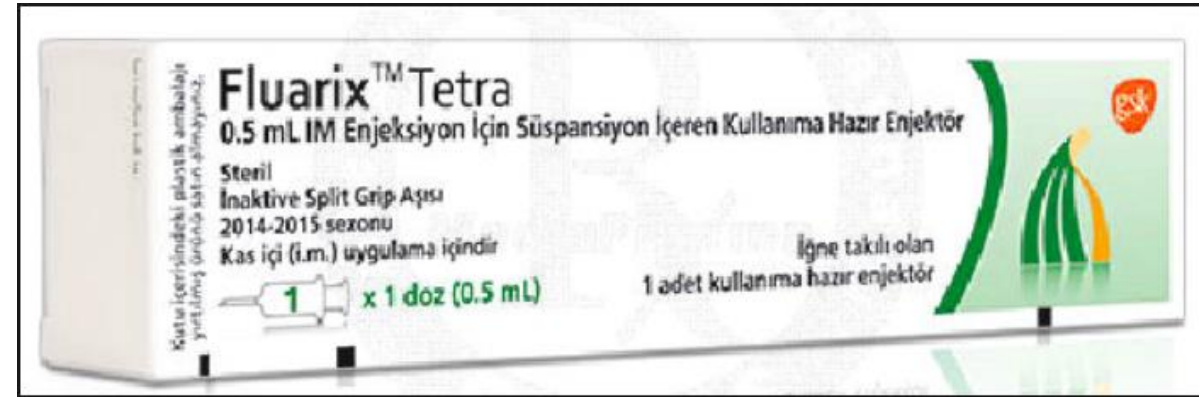
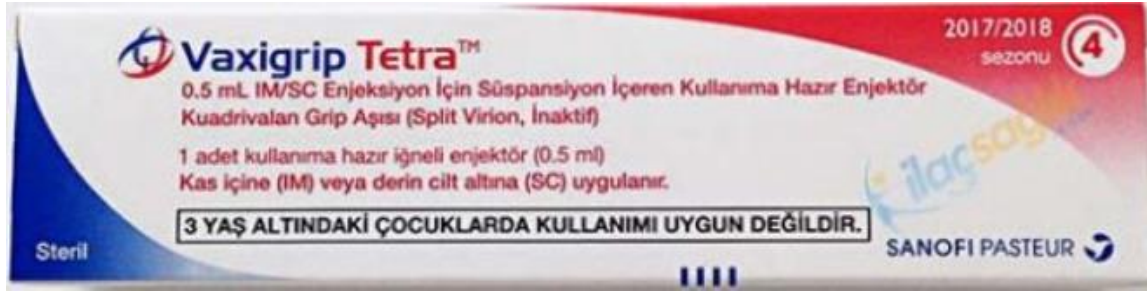


Yeni Mevsimsel İnfluenza Aşıları

- 4 valan inaktif influenza aşısı
- 4 valan canlı zayıflatılmış influenza aşısı
- **Yüksek doz** aşı inaktif influenza aşısı
- **Adjuvanlı** 3 valan influenza aşısı
- **Intradermal** influenza aşısı
- **Hücre kültürü temelli** influenza aşısı
- **Rekombinan** influenza aşısı



İnaktive influenza Aşısı IIV 3/IIV4



Canlı Zayıflatılmış Influenza Aşısı (LAIV4)

- **Ürün**
- 4 valan, 2-49 yaş için lisanslı
- **Doz ve uygulama**
- LAIV4 intranazal tek kullanımlık sprey
- 0.2 ml aşı içeriyor, yarısı bir burun deliğine diğeri öteki burun deliğine kişi dik konumda iken uygulanıyor
- Aşı yapılırken hemen hapşurulursa doz tekrarı önerilmiyor ancak aşının nazal mukozadan emilimini engelleyecek burun tıkanıklığı varsa aşı ertelenmeli ya da uygun başka bir aşı yapılmalı

Canlı Zayıflatılmış Influenza Aşısı (LAIV4)

- **Yan Etkiler**
- 3 valan aşıya benzer
- 2-8 yaş çocuklarda ateş daha sık
- Burun akıntısı
- Burun tıkanıklığı
- Yetişkinlerde baş ağrısı, boğaz ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, titreme, öksürük, sinüzit daha sık

https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm

LAIV4

- **Kontrendikasyonlar**
- <2 yaş, ≥50 yaş
- Gebelik
- Aşı komponentlerinden birine ya da daha önceki influenza aşı dozuna şiddetli alerjik reaksiyon gelişmesi
- Aynı zamanda aspirin ya da salisilat içeren tedavi alan çocuk ya da adölesan (Reye Sendromu)
- Yumurta bazlı aşı olduğu için yumurta allerjisinde ACIP önerisine göre davran
- 2-4 yaşındaki astım tanısı almış olan ya da önceki 12 ay içinde weezingli atak geçiren (kayıt ya da anne baba ya da bakıcı öyküsüne göre) çocuklar
- Herhangi bir nedenle immünsuprese olanlar
- Ciddi immünsupresyonu olan kişilerin yakın temaslıları ya da bakımını sağlayanlar(7 gün temas etmeyecek/bariyer önlemleri)
- Son 48 saat içinde infleunzaya etkili antiviral alanlar

LAIV4

- **Uyarılar**

- Ateşli ya da ateşsiz orta ya da şiddetli enfeksiyon geçirenler.
Akut hastalıkla hastaneye yatıp taburcu olacak kadar iyileşenler aşılabilir
- Önceki aşı dozundan sonraki 6 hafta içinde GBS gelişenler
- ≥ 5 yaş astımlılar
- Kontrendikasyon oluşturmayan ancak canlı aşının yapılmasının tehlikeli olabileceği diğer altta yatan hastalıklar

Yüksek doz influenza aşısı

- Fluzone
- 4 kat fazla antijen içerir 15 µg & 60 µg
- Sadece ≥ 65 yaş kişilerde endike
- %24.2 daha etkili standart doz aşıdan

DiazGranados CA et al. N Engl J Med 2014; 371:635-45

Adjuvanlı 3 valan influenza aşısı

- FLUAD(Seqirus)
- Standart doz
- 3 valan inaktif influenza aşısı
- Yumurtada üretiliyor
- 65 yaş için üretildi
- MF59 adjuvan içeriyor
 - MF59, skualen yağının su içinde yağ emülsiyonu
 - İnsanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde bulunan doğal olarak oluşan bir madde
 - Aşı üretim süreci için oldukça saflaştırılmıştır
- FLUAD ilk olarak 1997'de İtalya'da onay aldı
- 2015 ABD onaylandı Kanada ve Avrupa ülkeleri dahil 38 ülkede onaylı

Intradermal infleuenza aşısı

Fluzone Intradermal®

- 18-64 yaş
- 2012-2013 3 valan
- 2014 4 valan
- % 40 azaltılmış antijen dozu
- Koruyucu içermez
- Kullanıma hazır tek dozluk enjektör
- **Yan etkiler**
- En sık ($\geq$ %10) enjeksiyon bölgesi reaksiyonları; ağrı (53.3%), kaşıntı (%52.1), kızarıklık (%36.7%), şişlik (%19.5), endürasyon (%17.0%); en sık sistemik bulgular miyalji (%34.1), baş ağrısı (%33.1), halsizlik (%27.7), titreme (%12.1)

Hücre temelli influenza aşısı

- Madin-Darby Köpek Böbrek Hücre Kültürü (MDCK)
- Hücre kültüründe üretilen virüs vahşi tip virüse daha çok benziyor
- İmmün yanıt daha kuvvetli
- Hızlı üretim yapabilme olanağı sağlar, pandemide bile
- ABD ve pek çok Avrupa ülkesinde de onaylı



Hücre temelli influenza aşısı

Endikasyon

- ≥ 18 y

Kontrendikasyon

- Aşı bileşenine allerjik reaksiyon varlığı

Uyarı

- Ateşli ya da ateşsiz orta ağır akut hastalık
- Önceki influenza aşılamasından sonraki 6 hafta içinde GBS gelişimi

Yan Etki

- En sık ($\geq 10\%$) lokal ve sistemik reaksiyonlar, 18-64 yaş enjeksiyon bölgesinde ağrı (%28), eritem (%13), baş ağrısı (%16), yorgunluk (%12), kas ağrısı (%11), halsizlik (%10)

Rekombinan influenza aşısı (RIV4)

FluBlok (RIV)

- 4 valan
- ≥ 18 yaş endike
- RIV4 yumurtada üretilmiyor, virüs atılımı yok
- IIV içinde spesifik bir endikasyonu yok, tercih üstünlüğü bakımından

Doz- Uygulama

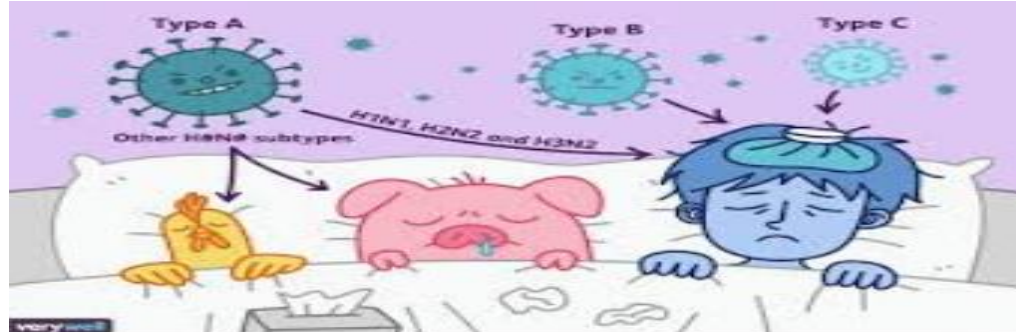
- RIV4 i.m 0.5 mL 45 μ g HA her bir aşı virüsü için (toplam 180 μ g total)
- **Kontrendikasyonlar**
- RIV4 aşı bileşenlerinden herhangi birine karşı ciddi alerjik reaksiyonu olanlarda kontrendike

Uyarılar

- Ateşli veya ateşsiz orta ve şiddetli akut hastalıkta
- Önceki influenza aşısından sonraki 6 hafta içinde GBS gelimi durumunda risk değerlendirilerek karar verilmeli
- <18 yaş lisanslı değildir

Yeni İnfluenza Aşıları

- **Dört bileşenli** influenza aşısı: her iki influenza B soyunu içerir, daha geniş kapsama sağlar
- **Yüksek doz aşı** : ≥ 65 yaş için, antikor yanıtını arttırmak için
- **Adjuvanlı** trivalan influenza aşısı: 65 yaş ve üzeri için onaylandı
- **Intradermal** influenza aşısı: Daha az antijenle eşdeğer immünite sağlamak amacıyla
- **Hücre temelli** influenza aşısı: Yumurta bazlı aşılarından daha hızlı üretiliyor ve büyük miktarda yumurta tedariği gerekliliğini ortadan kaldırıyor
- -İlk- **rekombinan** influenza aşısı: Yumurta bazlı ya da hücre bazlı aşılarla göre çok daha hızlı üretilabilir



ÖZET

- HPV9
 - L1 kapsid proteini
 - Kapsayıcılığı yüksek, etkinliği yüksek, en az 10 yıl koruma, güvenli
 - 9-14 yaş 2 doz, >15 y 3 doz i.m.
 - DSÖ Hangisini bulursan onu yap
-
- Rekombinan Zona Aşısı
 - Glikoprotein E
 - 2 doz (0-2-6.ay) i.m.
 - Etkin, güvenilir, ACIP canlı aşıya tercih edilmeli
-
- -Yeni- Mevsimsel İnfluenza Aşıları
 - Hemagglütinin
 - Daha yüksek etkinlik, az miktarda antijen, hızlı üretim, yumurta gereksinimini kaldırmak



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla

33

.Yıl

DERNEK

YETERLİK
KURULU

ÇALIŞMA
GRUPLARI

TOPLANTILAR

DUYURULAR »

GRİP MEVSİMİ BAŞLADI!



Grip Mevsimi Başladı!



EBÇG

KLİNİK DERNEĞİ
ERİŞKİN BAĞIŞKILANMA ÇALIŞMA GRUBU

Grip Bilgi Notu için Tıklayınız!

Dikkatiniz için teşekkür ederim