

HIV-HPV

Doç. Dr. Yasemin ÇAKIR KIYMAZ
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

- **OLGU**

- **HPV**

- **HIV-HPV**

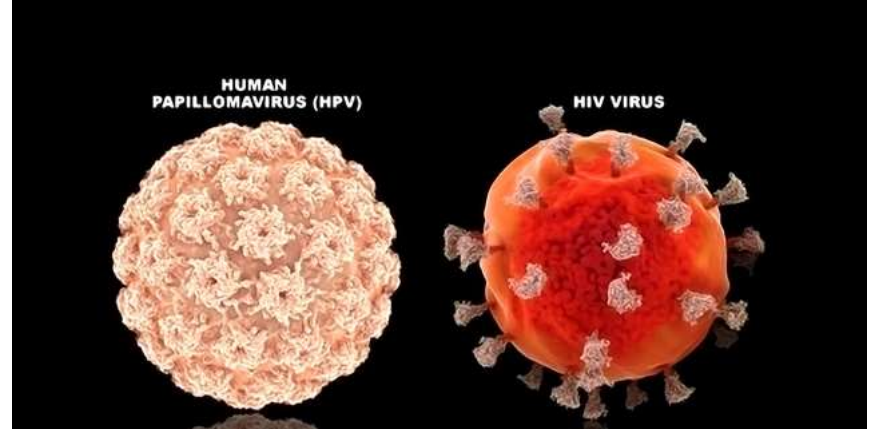
Klinik

Tanı

Tedavi

Tarama

Koruma



OLGU

- 35 yaş, erkek
- 6 aydır penis üzerinde giderek sayısı artan lezyonlar
- Son aylarda lezyonların sayısında ve boyutunda artış olduğunu, zaman zaman hafif kaşıntı olduğunu belirtiyor.
- Ağrı, akıntı, dizüri veya ateş tariflemiyor.

Fizik muayene

- Penis gövdesi ve koronal sulkus çevresinde çok sayıda papüler/verrüköz lezyon
- Lezyonlar cilt renginden koyu
- Ülserasyon veya nekroz yok
- Genital akıntı yok
- İnguinal lenfadenopati yok



Öykü

- Bekar
- Özel güvenlik
- Özgeçmiş: Özellik yok
- Alkol: + (sosyal içici), sigara (+), madde (-)
- Şüpheli cinsel temas öyküsü + (Heteroseksüel)
- Çoklu partner öyküsü yok



Anti HIV pozitif



HIV doğrulama pozitif

Laboratuvar

- **HIV RNA: 72.000 kopya/mL**
- **CD4: 218 hücre/mm³**
- HBsAg: Negatif
- Anti-HCV: Negatif
- Anti HAV Ig G: Pozitif
- VDRL, TPHA: Negatif
- Gonore/Klamidya NAAT: Negatif

Cerrahi eksizyon



Biyopsi

Lezyondan alınan biyopsi
condyloma acuminatum ile
uyumlu



Anal bölge değerlendirmesi

- Anal/perianal ağrı, kanama, kaşıntı, akıntı yok
- Tenesmus, dışkılama alışkanlığında değişiklik yok
- Anal bölgede kitle/şişlik yok
- Daha önce anal siğil öyküsü yok



Anal sitoloji



Normal

Yüksek riskli HPV

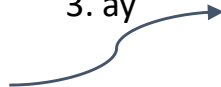


Negatif

ART

- TAF/FTC/BIC

3. ay



HIV RNA: negatif
CD4: 278 hücre/mm³

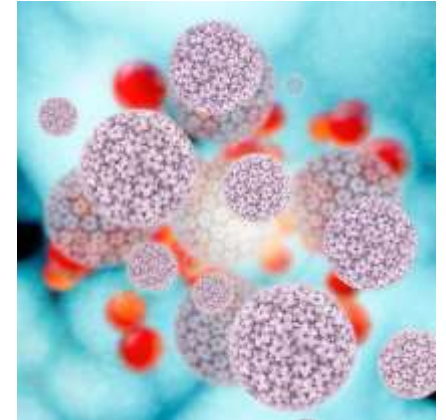


HPV aşısı

HPV-Servikal kanser

HPV-servikal kanser

- Servikal kanser kadınlarda **4.sıklıkta** görülen kanser
- **HPV infeksiyonu** kadınlarda **servikal kanser** gelişmesi açısından başlıca risk faktörü
- Servikal kanserlerin %95'i **HPV pozitif**dir.
- HPV çoğu anal kanserin ve vulva, vajina, penis, oral kavite ve baş-boyun kanserlerinin de sebebidir.



HPV-servikal kanser

Bir kadının hücreleri, milyonlarca hayatı etkiledi...

Henrietta Lacks'ın hikayesi, modern tıbbın en önemli keşiflerinden birinin başlangıcı oldu.

1

Henrietta Lacks

31 yaşındaki Afrikalı Amerikalı Henrietta Lacks, 1951 yılında rahim ağzı kanseri nedeniyle hayatını kaybetti.

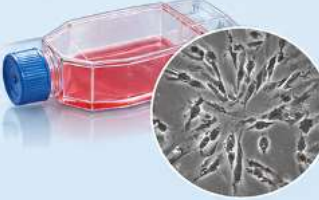


1951'de rahim ağzından alınan hücreler, tıp tarihinde bir dönüm noktası oldu.

2

HeLa hücreleri

Alınan bu hücreler, laboratuvarda çoğaltıldı ve "HeLa" adı verilen ilk oluşturulan in vitro ölümsüz kanser hücre hattı oldu.

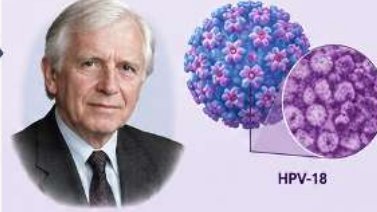


HeLa hücreleri

3

HPV'nin keşfi

1980'lerin başında, Alman virolog Harald zur Hausen, biyopsi yapılan HeLa hücrelerinde HPV-18'in varlığını keşfetti.

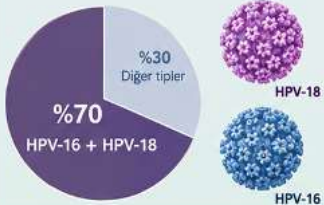


HPV-18

4

HPV-16 ve HPV-18'in önemi

Günümüzde, HPV-18 ve HPV-16'nın servikal prekanserlerin ve kanserlerin %70'inden sorumlu olduğu bilinmektedir.



5

Nobel Ödülü ve temel araştırmalar

Zur Hausen'in 2008'de Nobel ödülü kazanmasıyla, HPV enfeksiyonunun doğal seyri ve indüklenen karsinogeneze ilişkin detaylı araştırmalar hız kazandı.



Temel araştırmalar, HPV'nin kansere yol açma mekanizmasını aydınlatı.

6

Kalıcı HPV enfeksiyonu

1999 yılında, kalıcı HPV enfeksiyonunun çoğu invaziv servikal kanserin gelişimi için bir ön koşul olduğu tespit edildi.



Kalıcı HPV enfeksiyonu → Prekanser → Kanser

HPV-servikal kanser

Cervical Cancer



Globally, **#4** most common cancer among women, with **>600 000** estimated cases and **342 000** deaths in 2020. On average, one woman dies from cervical cancer **every two minutes**.⁶



In sub-Saharan Africa, **#2** most common cancer and **#1** cause of cancer-related deaths among women.⁶



Among female sex workers, the overall median prevalence is at **39%** and **23%** for high-risk HPV subtypes 16 and 18, respectively.⁷

50%

Cervical cancer deaths expected to rise by **50%** between 2020 and 2040 if HPV and cervical cancer interventions are not dramatically scaled up.⁸

HIV AND CERVICAL CANCER: DISEASES OF INEQUALITY



9 in 10 women dying from cervical cancer live in low- and middle-income countries (LMICs)¹⁵

10x

Women in Eastern and Southern Africa are **10** times more likely to die of cervical cancer than women in Western Europe and Australia⁹



3 in 10 girls in LMICs have access to the HPV vaccination, compared with **9 in 10** girls in high-income countries¹⁴

GLOBAL STRATEGIES AND TARGETS

The WHO and partners have set out a global vision through the **Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem** by achieving a threshold of **<4 cases per 100 000 women-years by 2120**.⁴

Global 2030 cervical cancer elimination targets

The following **90–70–90** targets must be met by 2030 for countries to be on the path towards cervical cancer elimination:

90%

of girls fully vaccinated with HPV vaccine by 15 years of age.

70%

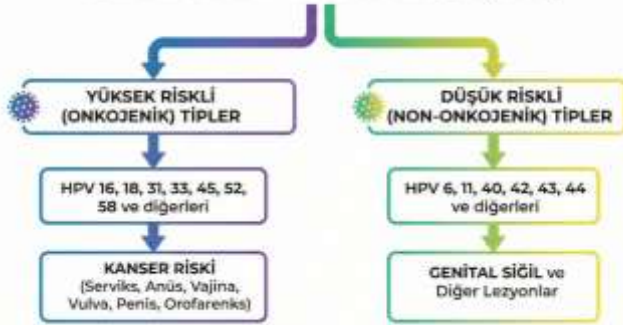
of women are screened with a high-performance test by 35 years of age and again by 45 years of age.

90%

of women identified with cervical disease receive treatment (90% of women with precancer treated, and 90% of women with invasive cancer managed).

200'den fazla genotip

HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)



HPV 6 and HPV 11

genital siğillerin %90'ında



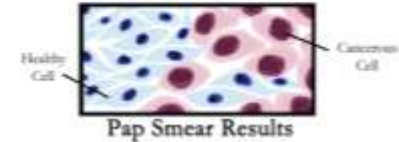
Genital Warts

servikal kanserlerin %60-65'inde

HPV 16 and HPV 18

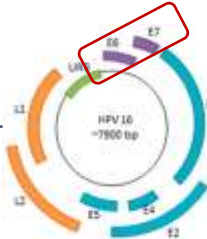


Cervical Cancer Tumor



Pap Smear Results

Gen ekspresyonu ve replikasyonu



HPV gen ekspresyonu

HPV Bulaş Yolları

HPV, en sık cinsel temas yoluyla bulaşan bir virüstür. Ancak sadece genital temasla değil, deri temasıyla da geçebilir.

1 Cinsel temas

Vajinal, anal veya oral seks sırasında enfekte cilt ve mukoza temasıyla bulaşır.



2 Deri teması

HPV, enfekte kişinin cildindeki mikroskobik lezyonlar yoluyla da bulaşabilir. Bu nedenle tam penetrasyon olmadan bile bulaşma mümkündür.



3 Oral temas

Ağız, boğaz ve dudak bölgesindeki temaslara (ör. oral seks) bulaşabilir.



4 Cilt-cilt teması

Genital bölge, anüs, perine veya diğer vücut bölgelerindeki enfekte ciltle temas yoluyla bulaşabilir.



5 Nadir durumlar

Doğum sırasında anneden bebeğe vertikal geçiş nadir görülür. Ayrıca ortak kullanılan havlu, mayo, üzerlikler gibi eşyalarla bulaşma çok düşük risklidir.



Unutmayın

- HPV, çoğu zaman belirti vermez ve fark edilmeden bulaşabilir.
- Tek eşli ilişkilerde risk daha düşüktür ancak tamamen sıfır değildir.
- Kondom kullanımı riski azaltır, ancak %100 koruma sağlamaz.
- HPV aşısı, birçok HPV tipine karşı korunmada en etkili yöntemdir.

HPV-Patogenez

HPV bulaşı



Geçici infeksiyon



İmmün sistem tarafından temizlenme



Persistan infeksiyon

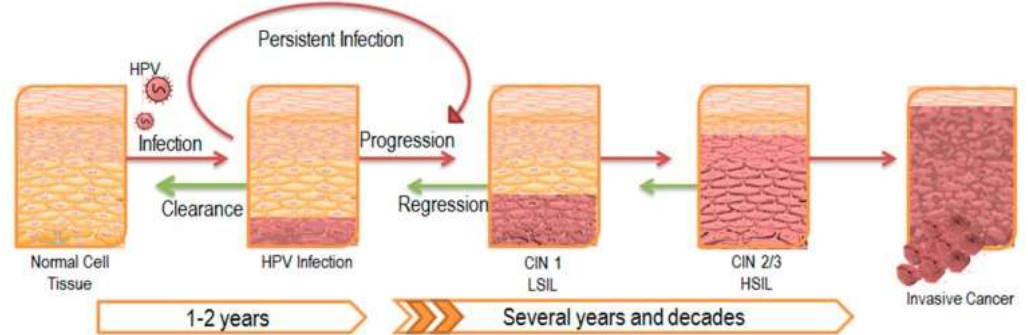


LSIL / HSIL



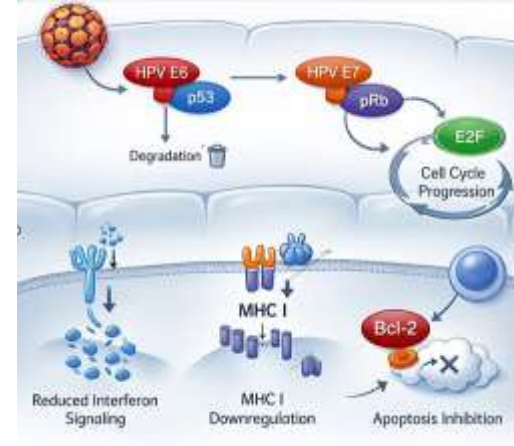
İnvaziv kanser

Squamoz epitel
Bazal
keratinositler



Aynı genotip
ile reinfeksiyon

Sigara
Alkol
Genetik
Konak bağışıklığı



- **Oral, genital ve anal siğiller** (düz, papüler veya saplı)
- Çoğu asemptomatiktir, ancak kaşıntı ve rahatsızlık hissi yapabilir.
- İntraepitelyal neoplaziler asemptomatik olabilir ya da kanama ve kaşınmaya neden olur.
- HPV ilişkili kanserlerde ağrı, kanama, koku ve görünür kitle olabilir.



- Siğil/kondilom  **İnspeksiyonda** görülür, **biyopsi** ile doğrulanabilir.
- Servikal neoplazi  **Sitoloji** ve **kolposkopik** tekniklerle alınan biyopsi CIN taramasında kullanılır.
- Anal ve vulvar/vajinal neoplazi  **İnspeksiyon** ile görülebilir, **anoskopi**, **kolposkopi** ve **biyopsi** gerekebilir. Rutin muayenede anal kanal kitle açısından palpe edilmelidir.

Siğil/kondilom

- **İmikimod** (%5 krem) topikal olarak, haftada 3 ardışık olmayan gece yatmadan önce, en fazla 16 hafta boyunca uygulanır. Her tedaviden 6 ila 10 saat sonra sabun ve su ile yıkama yapılmalıdır.
- **Topikal podofiloks** (%0,5 solüsyon veya jel) günde iki kez 3 gün boyunca uygulanır, ardından 4 gün tedaviye ara verilir. Gerektiğinde en fazla dört kez tekrarlanabilir
- Siğiller tamamen temizlenip görünmez hale gelene kadar günde üç kez **topikal sinekateşin** (%15 merhem) 16 haftaya kadar uygulanır
- **Topikal cidofovir** %1, günde bir kez, haftada 5 gün, 8 hafta boyunca. Ticari olarak temin edilemez, ancak gerekli ekipmana sahip eczanelerde hazırlanabilir.

Koplike, multiple lezyonlar

- Her lezyon tamamen donana kadar **kriyoterapi** uygulanır ve lezyonlar artık görünmez hale gelene kadar 4 haftaya kadar 1-2 haftada bir tedavi tekrarlanır. Bazı uzmanlar, lezyonun çözülmesine izin verilmesini ve her seansta ikinci kez dondurulmasını önermektedir.
- **Trikloroasetik asit veya bikloroasetik asit** sadece siğillere uygulanır ve beyaz bir tabaka oluşana kadar kurumaya bırakılır. Tedavi, lezyonlar artık görünmez olana kadar 6 haftaya kadar haftalık olarak tekrarlanabilir
- Siğile doğrudan enjekte edilen **lezyon içi cidofovir** (15 mg/mL çözelti) (seans başına maksimum 1 mL). Toplam üç ila dört tedavi için 4 haftada bir tekrarlanabilir.
- **Cerrahi tedaviler** (örneğin, teğetsel makas eksizyonu, teğetsel tıraş eksizyonu, küretaj, elektrocerrahi, elektrokoter, kızılötesi koagülasyon) dış genital ve anal siğiller için kullanılabilir. Lazer cerrahisi bir seçenektir ancak genellikle daha pahalıdır (**CIII**).

HIV-HPV

CO-INFECTION AND CO-MORBIDITY

HIV

Women with any HPV infection have **2x** higher risk of acquiring HIV than women without HPV infection²

Women living with HIV have high risk of persistent HPV infection.^{9,10,11}

An estimated **5%** of all cervical cancer cases are attributable to HIV.¹² In nine countries in Southern Africa, **>40%** of women diagnosed with cervical cancer are women living with HIV.¹²

Women living with both **HIV** and **cervical cancer** face double stigma.¹³

Women living with HIV are **6x** more likely to develop cervical cancer.¹²

HPV and Cervical Cancer

Cervical cancer develops at least **2x** as fast for women with untreated HIV infection than other women.¹¹ Early HIV treatment initiation and adherence reduces incidence and progression of precancerous cervical lesions.¹⁴

- HPV infeksiyonu özellikle HiYB arasında yaygındır.
- 2018 yılında yayınlanan geniş ölçekli bir meta-analiz, HIV ile yaşayan kadınların HIV negatif kontrollere kıyasla HPV edinme riskinin 2 kat fazla olduğunu göstermiştir.

HPV 16 ve 18, **HIV ile yaşayan kadınlarda** %40 ila %60 arasında HIV negatif kadınlarda %23–38



HHS Public Access

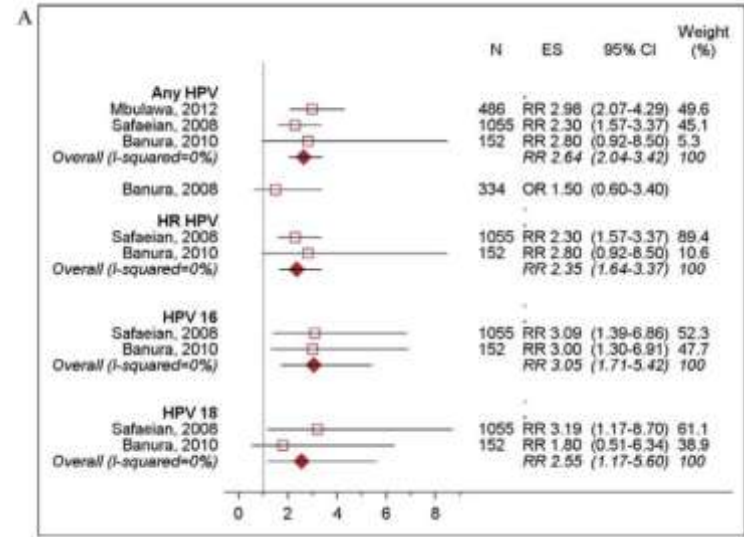
Author manuscript

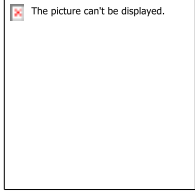
AIDS. Author manuscript; available in PMC 2019 March 27.

Published in final edited form as:

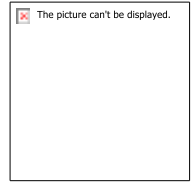
AIDS. 2018 March 27; 32(6): 795–808. doi:10.1097/QAD.0000000000001765.

HIV-positive women have higher risk of HPV infection, precancerous lesions, and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis

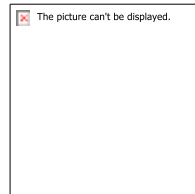




Servikal kanser riskinde 3-6 kat artış



Anal kanser gelişme riskinde 20 kat artış

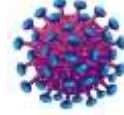


Orofaringeal kanserler de dahil olmak üzere diğer HPV ile ilişkili kanserler açısından da yüksek risk



Mpox virus- Profilaksi

Çok katlı yassı epitel, ağız boşluğu, serviks ve genital sistemde kritik bir fiziksel bariyer oluşturur.



gp120 ve Tat proteinleri



HIV, mukoza epitel hücreleriyle etkileşime girerek sıkı bağlantıların ve epitel bütünlüğünün bozulmasına yol açar.

HPV'nin bazal keratinositlere erişimi kolaylaştırır ve burada üretken infeksiyonun başlatılmasına yol açar.

- Sonuç olarak, HIV, HPV viryonlarının epitel dokulara nüfuzunu artırarak **viral kalıcılığı ve HPV ile ilişkili malignite riskini** artırır.
- HİYB'lerin yaklaşık %60'ında **epitel bariyer bozulması** gözlemlenmiştir; bu da HIV'in **HPV kaynaklı kanser oluşumunu** desteklemede doğrudan bir rol oynadığını göstermektedir.

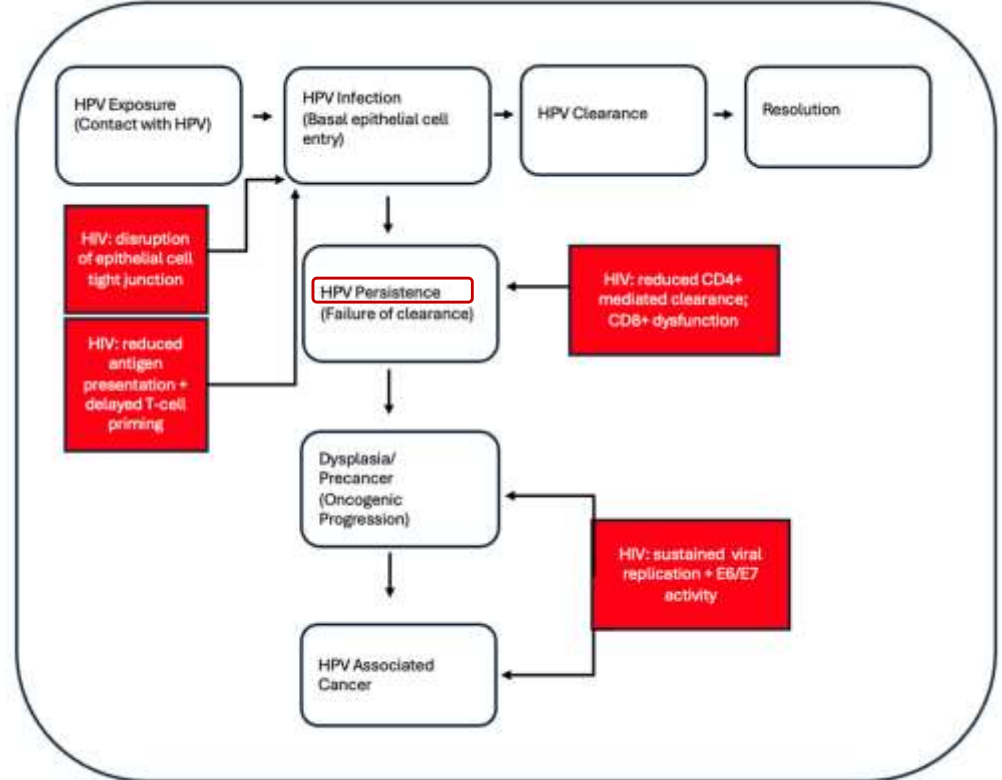
HIV-HPV Koinfeksiyonu Sırasında Bağışıklık Düzensizliği

- **CD4⁺ T lenfositler**

- HPV infeksiyonunun kontrolü için kritik

- **HiyB**

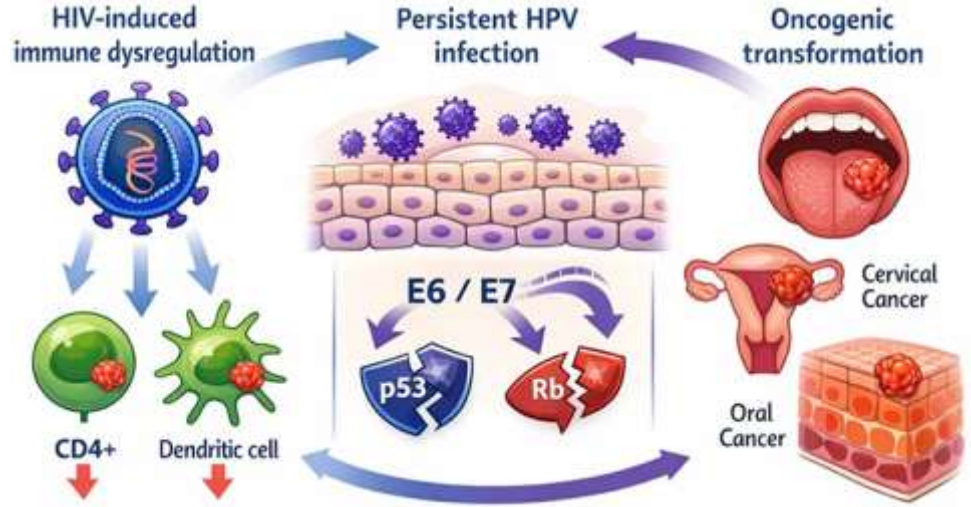
- CD4⁺ T hücre sayısındaki azalma
- Çoklu HPV infeksiyonlarına karşı artan duyarlılık
- Uzun süreli viral kalıcılık



HIV'in HPV Kaynaklı Kanser Oluşumunda p53 Sinyallemesine Etkisi

HIV- Tat proteini

İnfekte hücreler tarafından salgılanarak E6 ekspresyonunu artırır ve bu da p53 aktivitesinin daha da baskılanmasına ve hücresel stres yanıtlarının azalmasına yol açar



- Genital kondilom gördüm → Düşük riskli
HPV çıktı → hasta için konu kapanmadı
- Çünkü aynı hastada **eşlik eden yüksek riskli HPV infeksiyonu** olabilir.

Malignite/yüksek dereceli lezyon

ART'nin yeniden başlanması/düzenlenmesi

Kriyoterapi
elektrokoter/eksizyon
topikal tedaviler

- Atipik lezyonlarda biyopsi
- Lezyonların lokal tedavisi
- Anal bölgenin değerlendirilmesi
- CYBİ'lerin taranması
- HIV kontrolünün optimizasyonu
- HPV aşısının değerlendirilmesi

Komplike olmayan eksternal siğillerde hasta tarafından uygulanabilen tedavi

İmikimod %5 krem: Haftada ardışık olmayan 3 gece yatmadan önce uygulanır, 6-10 saat sonra sabun ve su ile yıkanır, 16 haftaya kadar lezyonlar kayboluncaya dek devam edilir.

Podofilox %0,5 solüsyon veya jel: Görünür anogenital siğillere 3 gün boyunca günde iki kez uygulanır, ardından 4 gün tedavi uygulanmaz. Bu döngü, gerekirse dört defaya kadar tekrarlanabilir.

Sinecatekin %15 yağ*: 16 hafta boyunca lezyonlar kayboluncaya dek günde 3 kez uygulanır.

Kompleks veya multisentrik lezyonlar, hasta tarafından uygulanamayan tedavi

Kriyoterapi: 1-2 haftada bir, 4 haftaya dek uygulanır.

Trikloroasetik asit veya bikloroasetik asit ile koterizasyon: %80-90'lık solüsyonu siğillere uygulanır. Haftalık olarak 6 haftaya kadar lezyonlar kayboluncaya dek devam edilir.

Eksternal genital veya anal siğillere cerrahi **eksizyon veya lazer cerrahisi** uygulanabilir.

HIV ile infekte hastalarda genital veya oral siğiller tedaviye immünitesi sağlam bireyler kadar iyi cevap vermediklerinden, tedaviden sonra **nüksler** sık görülür.

ART kullanımı ve HPV edinimi

- Dört çalışmadan üçü ➡ ART ile HPV insidansı arasında bir ilişki bulamamıştır
- Bir çalışma ise **ART'nin HPV 16 ve 18 insidansını %72 oranında azalttığını**, ancak herhangi bir HPV insidansını azaltmadığını göstermiştir.
- Etkin ART'yi (HIV VL'yi %90'dan fazla azaltmak/saptanamaz seviyeye indirmek) tedavi uygulanmamasıyla karşılaştıran bir çalışmada, **etkin ART'nin herhangi bir HPV insidansını %36 oranında azalttığı** ancak **yüksek riskli HPV insidansı** üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak **anlamli olmadığı** bulunmuştur.

- ART, virüsü baskılamak ve sistemik bağışıklık fonksiyonunu geri kazandırmak için günümüzde evrensel olarak önerilse de, HPV kaynaklı onkogenezi önlemesi oldukça karmaşıktır.
- ART'nin anogenital ve oral bölgelerdeki mukozal bağışıklığı veya doku yerleşik hafıza T hücrelerini tamamen geri kazandırmıyor.
- Yüksek riskli HPV genomunun entegrasyonu sırasında meydana gelen **pro-onkogenik modifikasyonları** ve **tümör baskılayıcı yolların epigenetik modifikasyonu**, ART HIV replikasyonunu baskılamada etkili olsa bile kalıcı olacaktır.

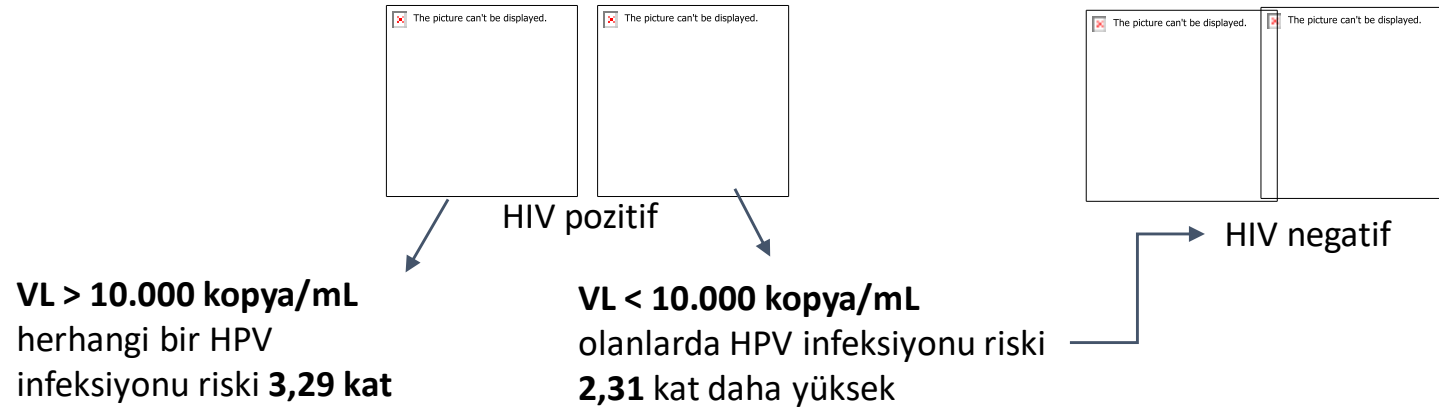


ART ile tedavi edilen kişiler **servikal ve anal displazi** riski altında olmaya devam etmektedir ve bireyin HIV viral yükü saptanamaz olsa bile, yüksek çözünürlüklü **anoskopi ve servikal sitoloji ile takip** edilmelidir.



HIV-positive women have higher risk of HPV infection, precancerous lesions, and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis

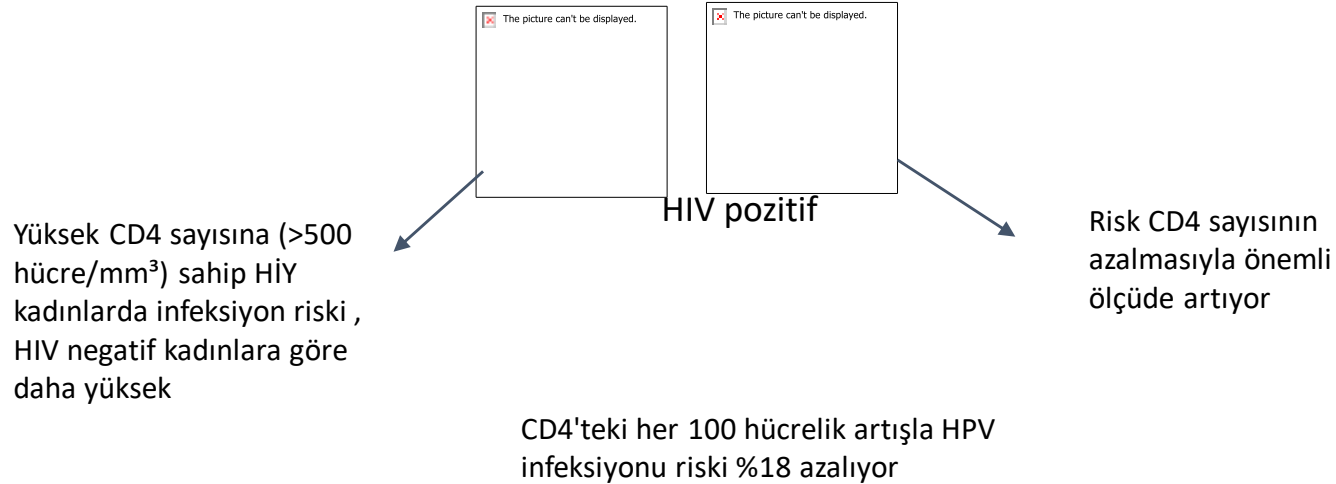
- İki çalışma
- HIV viral yükünün HPV edinimi üzerindeki rolü





- CD4 sayısının HPV edinimi üzerindeki rolü

HIV-positive women have higher risk of HPV infection, precancerous lesions, and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis

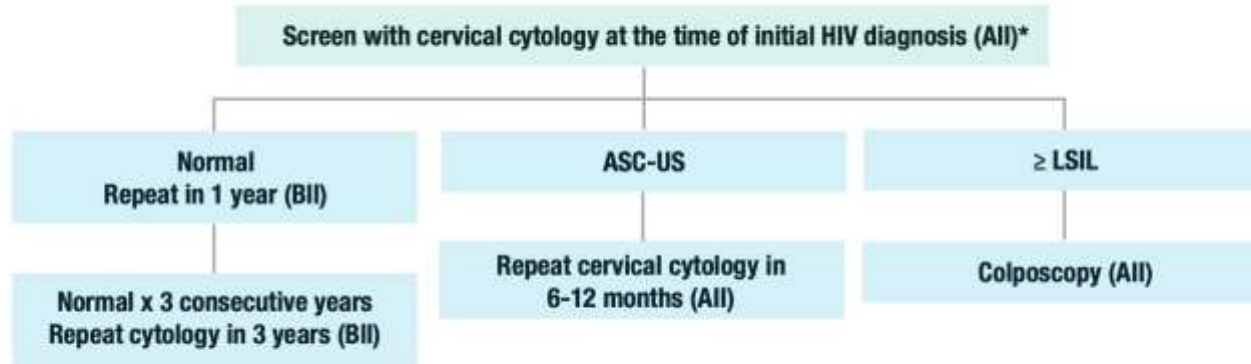


HIV-Tarama

Cervical cancer

Person	Women > 21 years
Procedure	<u>PAP</u> smear or liquid based <u>cervical cytology test</u>
Evidence of benefit	↓ Cervical cancer mortality
Screening interval	<u>1 year</u> (or every 3 years if 3 consecutive negative <u>PAP</u> and CD4 $\geq 350/\mu\text{l}$ <u>and</u> HIV-RNA <200 cp/ml or, in women >30 years, 1 negative <u>PAP/HPV</u> co-testing) ⁽ⁱⁱ⁾
Comments	<u>HPV</u> genotype testing may aid <u>PAP</u> /liquid based cervical screening, but this is only recommended in women >30 years

SCREENING ALGORITHM FOR CERVICAL CANCER IN PEOPLE WITH HIV AGED 21-29 YEARS

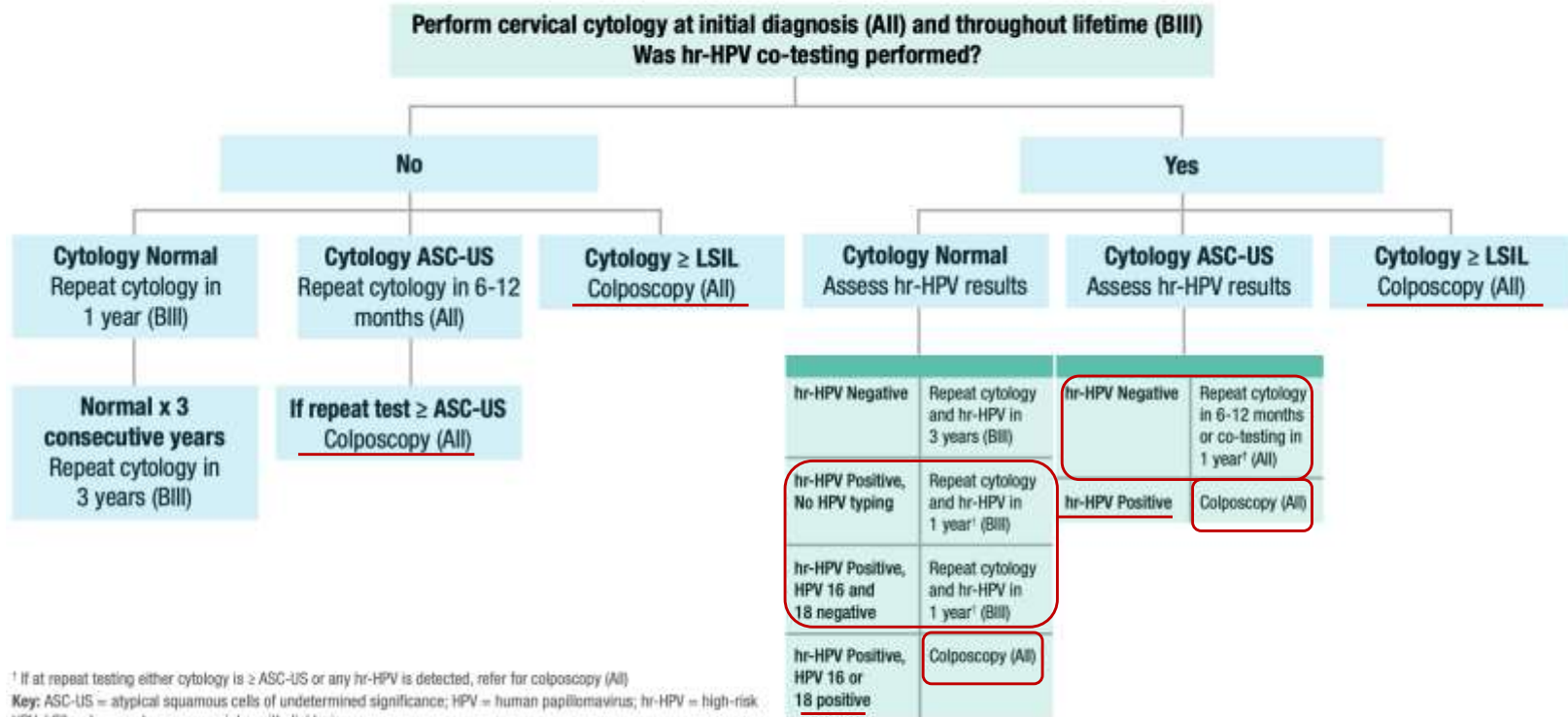


* Please see text for guidance regarding hr-HPV screening in persons aged 25-29 years.

Key: ASC-US = atypical squamous cells of undetermined significance; hr-HPV = high-risk human papillomavirus; LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion

HIV-Servikal kanser-Tarama

SCREENING ALGORITHM FOR CERVICAL CANCER IN PEOPLE WITH HIV AGED 30 YEARS AND OLDER

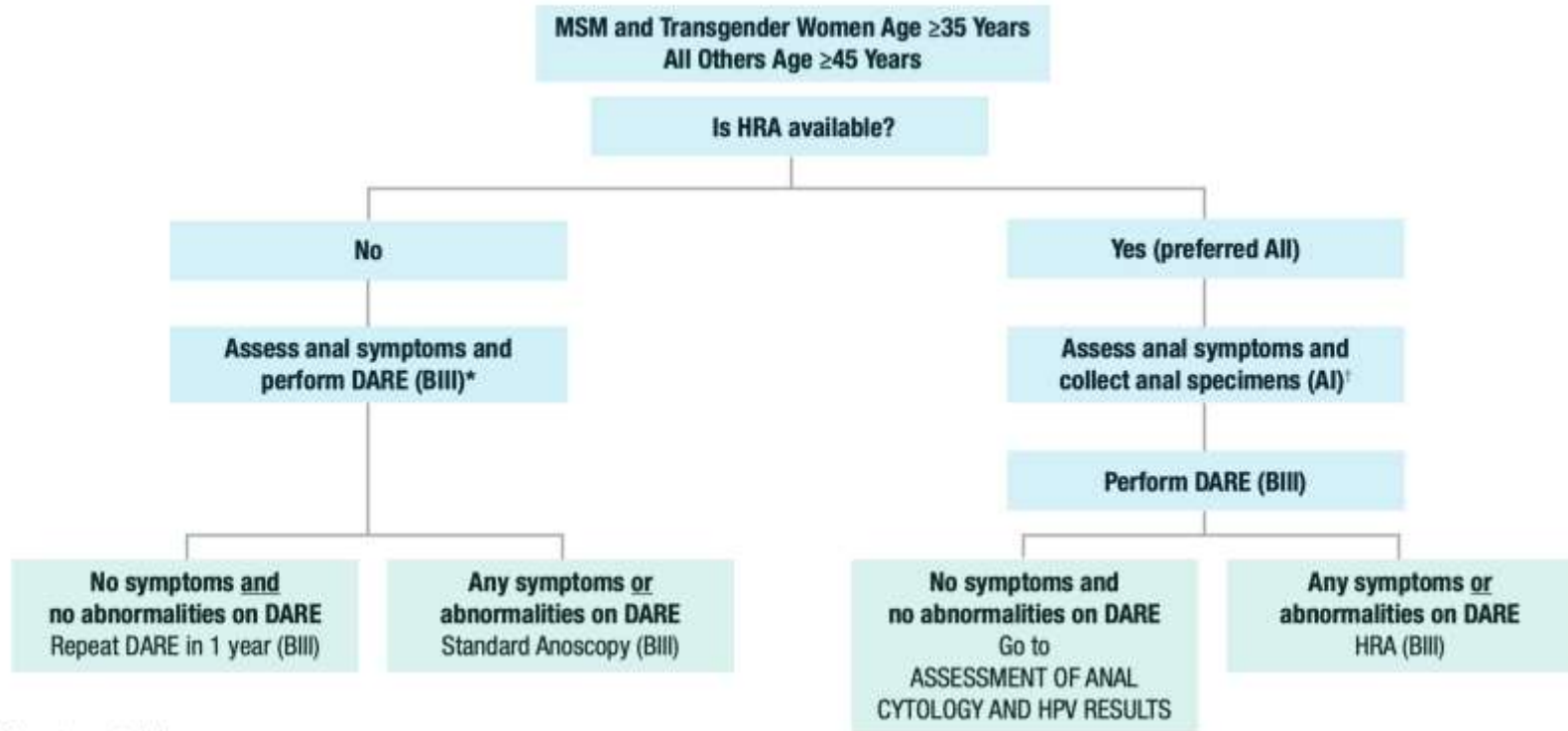


HIV-Anal Kanser-Tarama

Anal cancer

Person	MSM and TW aged ≥ 35y, all other individuals aged ≥ 45y, individuals with vulvar <u>HSIL</u> or cancer, regardless of age within one year of diagnosis
Procedure	Symptom review, digital rectal exam and co-testing (anal cytology plus high-risk <u>HPV</u> on anal swab), if a follow-up system is in place. Refer to high-resolution anoscopy, but if not available, refer for proctoscopy +/- biopsy if: ▪ <u>presence of symptoms or abnormal digital anal and rectal examination, OR</u> ▪ <u>any dysplasia (LSIL, ASCUS, ASC-H, <u>HSIL</u>) on <u>anal cytology</u> (and if co-testing is available, with any positive high-risk <u>HPV</u>), OR</u> ▪ <u>positive HPV 16 once, or positive high-risk <u>HPV</u> non-16 subtype confirmed after 6-12 months (even if anal cytology is normal)</u>
Evidence of benefit	Reduces incidence of anal cancer
Screening interval	1 (up to 2 years if both cytology and (HR-HPV or HPV16) neg)
Comment	Refer to the International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines (Stier EA et al, 2024) for anal cancer screening, for additional detailed guidance regarding the management of screening test results in the context of limited availability of high-resolution anoscopy services

SCREENING ALGORITHM FOR ANAL CANCER IN ASYMPTOMATIC PEOPLE WITH HIV

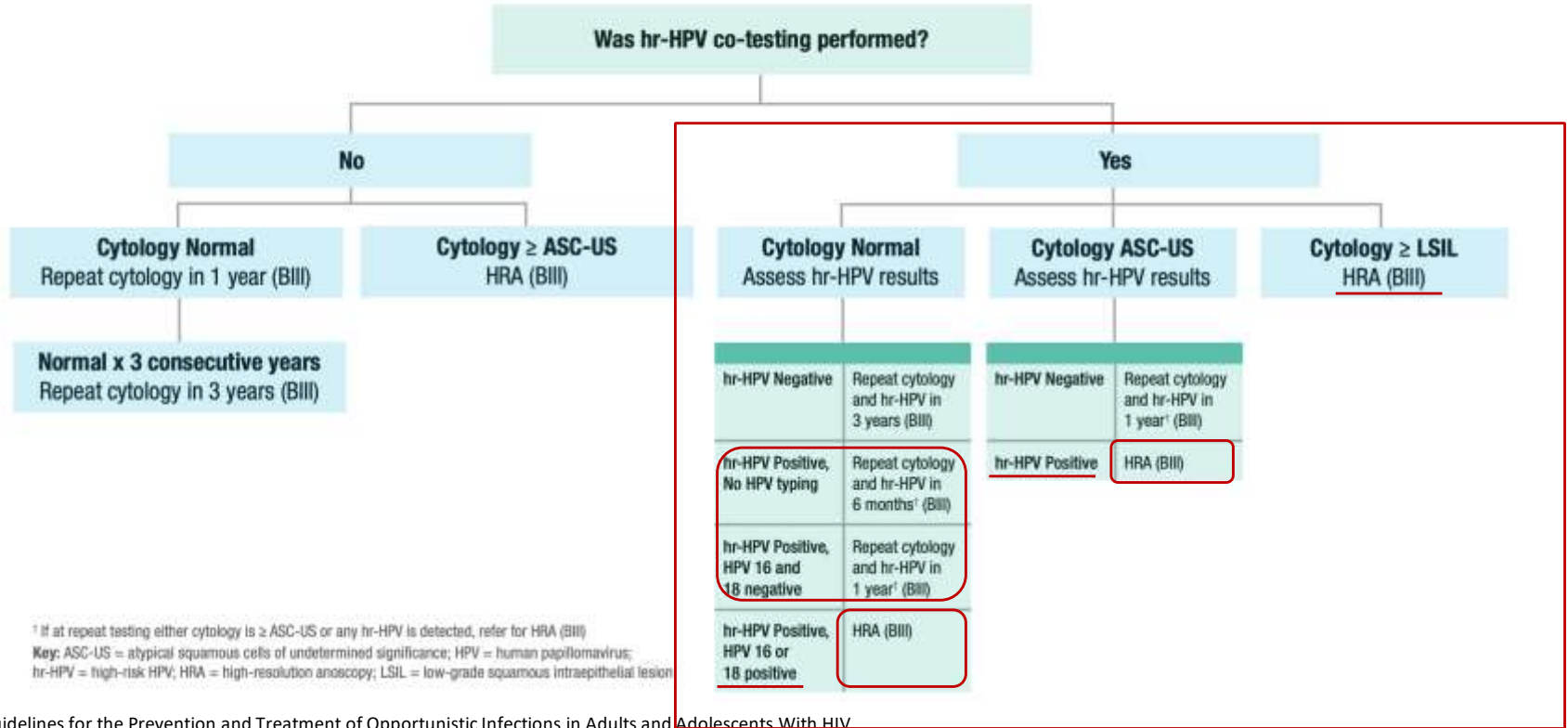


* No specimens collected

† Collect any specimens either for cytology or for cytology with HPV co-testing prior to DARE. HPV testing without cytology is not recommended (BIII)

Key: DARE = digital anorectal exam; HPV = human papillomavirus; hr-HPV = high-risk HPV; HRA = high-resolution anoscopy; MSM = men who have sex with men

ASSESSMENT OF ANAL CYTOLOGY AND HPV RESULTS IN PEOPLE WITH HIV



- **30 yaşın altındaki HiY kadınlarda tarama**

- 21-29 yaş arasındaki HIV ile infekte kadınlarda HIV tanısı aldıktan hemen sonra Pap testi yapılmalıdır.
- **Pap testi** başlangıçta yapıldıktan sonra **her yıl** tekrarlanmalıdır.
- 30 yaşın altındaki kadınlarda Pap testi ve HPV testinin birlikte yapılması **önerilmemektedir**.



Eğer üç ardışık Pap testi normal ise, takip eden testler **3 yılda bir** yapılabilir.

30 yaşın üzerindeki HiY kadınlarda tarama

- Pap testi başlangıçta ve 12 ayda bir yapılır.



3 ardışık Pap testi sonucu normal ise, takip eden testler 3 yılda bir yapılır.

- Başlangıçta Pap testi ve HPV testi birlikte yapılır.



Pap testi normal ve HPV testi negatif ise, 3 yılda bir iki test birlikte yapılır.

30 yaşın üzerindeki HiY kadınlarda tarama

Başlangışta Pap testi ve HPV 16 ve 18'e özgül test birlikte yapılır.

Pap testi normal ve **HPV testi pozitif** ise



Ya testler yılda bir tekrarlanır ve test sonuçları **anormal**

Ya da HPV genotiplemesi yapılır

HPV 16 ve 18 pozitif

Kolposkopi

HPV 16 ve 18 negatif

Testler yılda bir tekrarlanır,
test sonuçları anormal

Kolposkopi

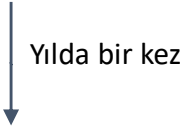
Pap testi normal, HPV 16 ve 18'e özgül test negatif ise

Bařlangıř veya **takip testleri pozitif**

Kolposkopi

3 yılda bir
test tekrarı

- 35 yaşın üzerindeki MSM ve transgender kadınlar
- 45 yaş üzerindeki kadınlarla seks yapan erkekler ve cisgender kadınlar
- Vulvar HSIL veya kanser öyküsü olan kişiler

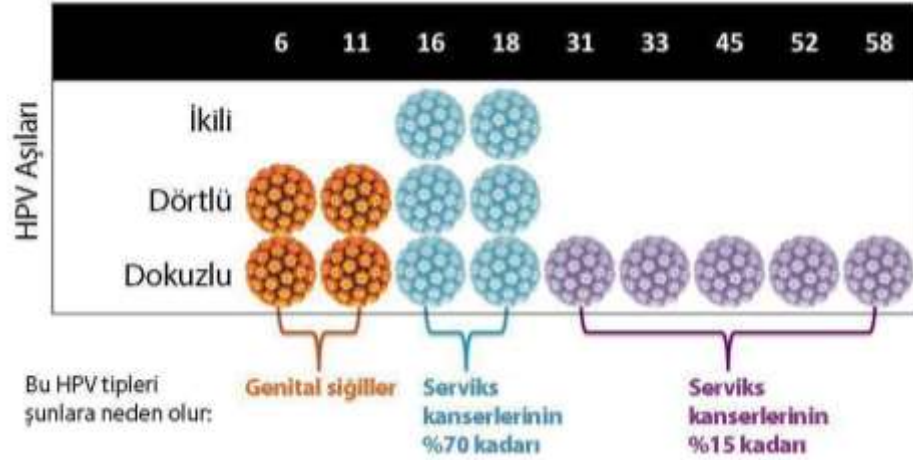


Belirtilerin sorgulanması
dijital rektal muayene
ikili test (anal sitoloji + yüksek riskli HPV)

Pozitif bulgu saptanırsa yüksek
çözünürlüklü anoskopi veya
proktoskopi ± biyopsi

HIV-Önleme

HPV-Önleme



- İlk HPV aşısı (Gardasil ®) 2006 yılında Meksika, Avustralya, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'nın bazı bölgeleri de dahil olmak üzere birçok ülkede onaylandı.
- 2007 yılında iki valanlı aşı (Cervarix)
- 2014 yılında ruhsatlandırılan Gardasil 9 küresel olarak diğer aşı türlerinin yerini aldı.
- 2025 yılı itibariyle 148 ülke HPV aşısını ulusal bağışıklama programlarına dahil etti.
- Tüm aşı tipleri, HPV'nin L1 kapsid proteinine kendiliğinden birleşen virüs benzeri parçacıklar kullanır.
- Bu, viral DNA kullanılmadan güçlü bir nötralize edici antikor yanıtının üretilmesine neden olur.

WHO

- **9-14 yaş** arası kız çocukları için **tek veya 2 doz**
- **15-20 yaş** arası kızlar ve kadınlar için **tek veya 2 doz**
- **21 yaş üstü** kadınlar için 6 ay arayla **2 doz**
- Erkek çocukları için evrensel aşılama **önermemektedir.**

HIV ile yaşayanlar da dahil olmak üzere immunsupresif kişiler için **3 doz aşı**

CDC

- **11-12 yaş arası çocuklara** 6 ila 12 ay arayla **2 doz** (9 yaşından itibaren yapılabilir)
- 15-26 yaş arası kişilerin **3 doz**
- **27-45 yaş** ortak klinik karar ile **3 doz**

İlk doz 15 yaşından önce yapılmışsa **sadece 2 doz**

Recommendations for Preventing HPV Infection

- HPV vaccine is recommended for routine vaccination at age 11 or 12 years.
 - Administer three doses of 9-valent HPV vaccine (Gardasil 9) at 0, 1 to 2, and 6 months **(AIII)**. Ideally, the series should have been initiated at age 11 or 12 years but may be started as early as age 9 years. The two-dose series is not recommended in people with HIV.
- For all people with HIV aged 13 to 26 years who were not vaccinated previously:
 - Administer three doses of 9-valent HPV vaccine (Gardasil 9) at 0, 1 to 2, and 6 months **(AIII)**. The two-dose series is not recommended in people with HIV.
- For people with HIV aged 27 to 45 years who were not adequately vaccinated previously:
 - HPV vaccine is not routinely recommended; instead, shared clinical decision-making regarding HPV vaccination is recommended for people who may be at risk for a new HPV infection **(AIII)**.
- For people who were adequately vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccine:
 - Some experts would consider additional vaccination with 9-valent HPV vaccine, but data are lacking to define the efficacy and cost-effectiveness of this approach **(CIII)**.
- HPV vaccination is not recommended during pregnancy **(CIII)**.

Infection	Vaccination rationale	Comment
Influenza Virus	Higher rate of pneumonia. Explicitly recommended in all persons with HIV	Yearly, use 4-valent vaccine if available
Human Papilloma Virus (<u>HPV</u>)	Shared risk with HIV of contracting infection. Higher rate of cervical and anal cancer	Vaccinate with <u>3 doses between ages 9 and 45</u> (health insurance coverage differs by country according to age, sex, sexual orientation). Use <u>9-valent vaccine</u> if available. In women with well-controlled HIV (CD4>500 cells/ μ L), 2 doses of <u>HPV 9v-vaccine</u> was non-inferior to 3 doses in terms of seroconversion and is associated with less reactogenicity. Persons treated for high grade dysplasia could benefit from a full course vaccination for secondary prevention

- HİYB’de HPV aşılara yüksek serokonversiyon
- Bivalan kuadrivalan veya nonavalent aşının 3 dozunu aldıktan 28 hafta sonra seropozitiflik oranları
 - HPV16 için %99, %99 ve %100
 - HPV18 için %99, %94 ve %100
- Antikor titrelerinde bazı düşüşlere ve 2-4 yıl sonra seropozitifliğin azalmasına rağmen, özellikle HPV18 için, kuadrivalan aşıda, bivalan aşıya kıyasla ve HİYB’de, HIV negatif bireylere kıyasla, 3 doz aşı alanlar arasında seropozitiflik yüksek kaldı.

HPV aşısı endikasyonları

HIV ile enfekte 9-26 yaş arasındaki tüm bireyler

Aşı şeması

HPV 4 valanslı aşı 0, 2 ve 6. aylarda im uygulanır HPV 9 valanslı aşı 0, 1-2 ve 6. aylarda im uygulanır

Daha önce hiç aşılanmamış kişilere mümkünse 9 valanslı aşının uygulanması önerilir.

İki veya dört valanslı aşı ile aşı şemasını tamamlamış kişilere 3 doz 9 valanslı aşı uygulanabilir, ancak bu önerinin faydası veya maliyet etkinliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Kondom kullanımı

HPV geçişinin önlenmesi için kondom kullanılması kuvvetle önerilmektedir.

Prezervatif Kullanımı

- Lateks prezervatifler, HPV boyutundaki partiküllerin geçişini önlemek için yeterli bir bariyer sağlar.
- Lateks erkek prezervatifleri, kadınlarda onkojenik HPV enfeksiyonu insidansını %70 azaltıyor.
- Benzer şekilde, kesitsel veriler, düzenli cinsel partneri olmayan heteroseksüel erkeklerde, tutarlı prezervatif kullanımının penis HPV enfeksiyonu olasılığını %50 daha düşük hale getirdiğini göstermiştir.
- Bir meta-analiz, prezervatif kullanımının genital siğil riskini azalttığını ve kadınlarda CIN oranlarını düşürdüğünü bulmuştur.
- Heteroseksüel çiftlerde prezervatif kullanımına ilişkin bir RCT, prezervatif kullanımına randomize edilen kadınlarda CIN ve HPV'nin ve erkek partnerlerinde penis lezyonlarının daha sık temizlendiğini bulmuştur.

Eve gidecek mesajlar

CERVICAL CANCER IS A PREVENTABLE, CURABLE DISEASE AND CAN BE ELIMINATED AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM WITH PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION, TREATMENT AND CARE OF CERVICAL CANCER.⁴

- HPV çok yaygın
- HPV-HIV koinfeksiyonu, genital, servikal ve oral kanser riskini önemli ölçüde artırır.
- CD4⁺ T hücrelerinin ve dendritik hücrelerin azalması ve işlevsel bozukluğu, HPV'nin kalıcılığını kolaylaştırır.
- Kalıcı yüksek riskli HPV enfeksiyonu, HIV ile yaşayan bireylerde malign dönüşümün temel etkenlerinden biridir.
- HİVB'de HPV ile ilişkili kanserler genellikle daha erken başlangıçlı ve daha agresif bir seyir gösterir.
- **HPV aşısı, tarama ve erken tanı** HIV hastasının yönetiminin parçalarıdır.

Take Home Messages



KAYNAKLAR

- 1) HIV_AIDS-Tani-Izlem-ve-Tedavi-El-Kitabi-Surum-4.0-1.pdf
- 2) Mooberry M, et al. Advances in HPV Vaccination in People Living with HIV: A Review. *Vaccines (Basel)*. 2026;14(2):194
- 3) Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS*. 2018;32(6):795-808
- 4) Sadrkhanlou M, et al. Immune Dysregulation and Viral Persistence in HPV-HIV Coinfection: Oncogenic and Clinical Implications. *HIV AIDS (Auckl)*. 2026;18:616942.
- 5) Shanmugasundaram S, You J. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses*. 2017;9(8):229.
- 6) Bergeron C, et al. The clinical impact of using p16(INK4a) immunochemistry in cervical histopathology and cytology: an update of recent developments.
- 7) Mo Y, et al. Prophylactic and Therapeutic HPV Vaccines: Current Scenario and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jul 4;12:909223.
- 8) Joura EA, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):711-23.
- 9) Staadegaard L et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of the HPV vaccines among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101585..

TEŞEKKÜRLER

