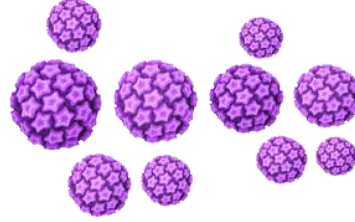


Human Papilloma Virus (HPV) İlişkili Hastalık ve Kanserlerin Önlenmesinde HPV Aşıları



Dr. Serap Gençer

6.Türkiye EKMUD Erişkin Bağışıklama Akademisi
10-12 Ekim 2025, Ankara



- 1 HPV özellikleri ve genotipleri
- 2 İlişkili hastalıklar ve kanserler
- 3 HPV aşıları
- 4 Etkinlikleri
- 5 Güvenilirliği



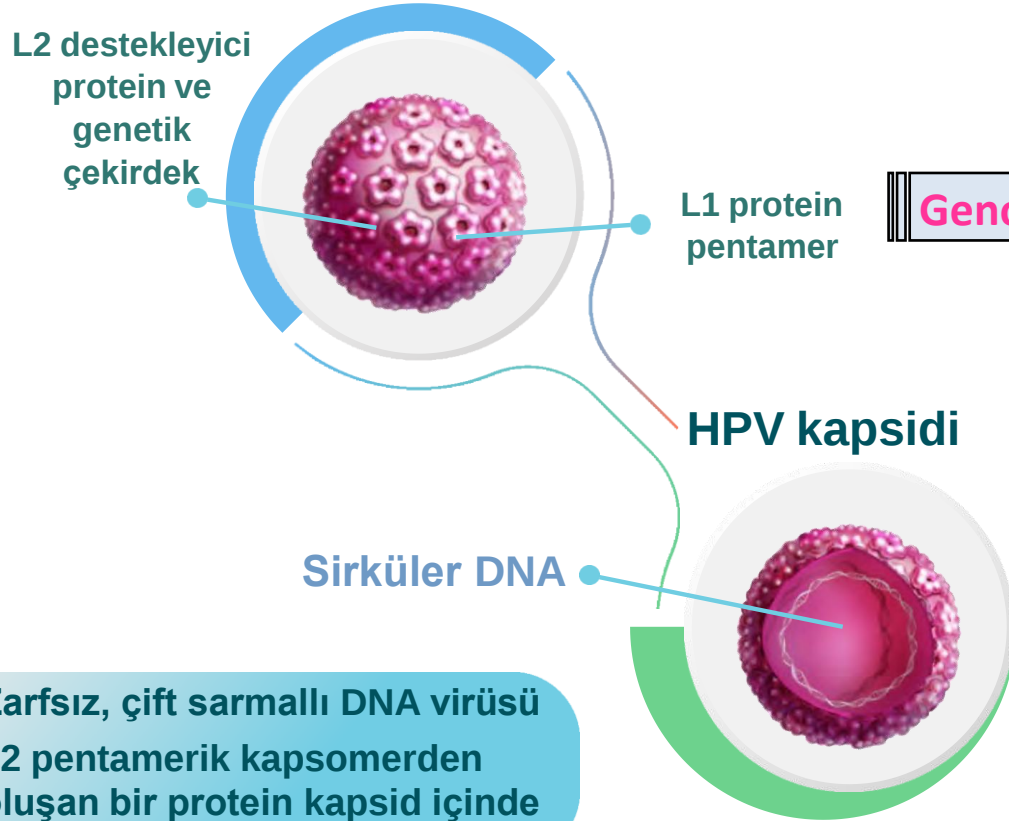
İnsan Papilloma Virüsü (HPV)

- İnsan popülasyonunda çok yaygın ve cilt temasıyla kolaylıkla yayılabilmekte
 - Neredeyse herkes hayatının bir döneminde geçirir
- Dünya çapında her yıl yaklaşık **660 milyon**, saatte **75 bin kişi** HPV ile enfekte oluyor.
 - Ortashi O, et al. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(5):2007-2011.
- HPV enfeksiyonu çoğunlukla kendiliğinden geçer ancak kimi zaman uzun sürebilir ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde kansere neden olabilir
 - Genital sistem malign hastalıklarıyla çok yakından ilişkili.

HPV nedir? yapısı nasıl?

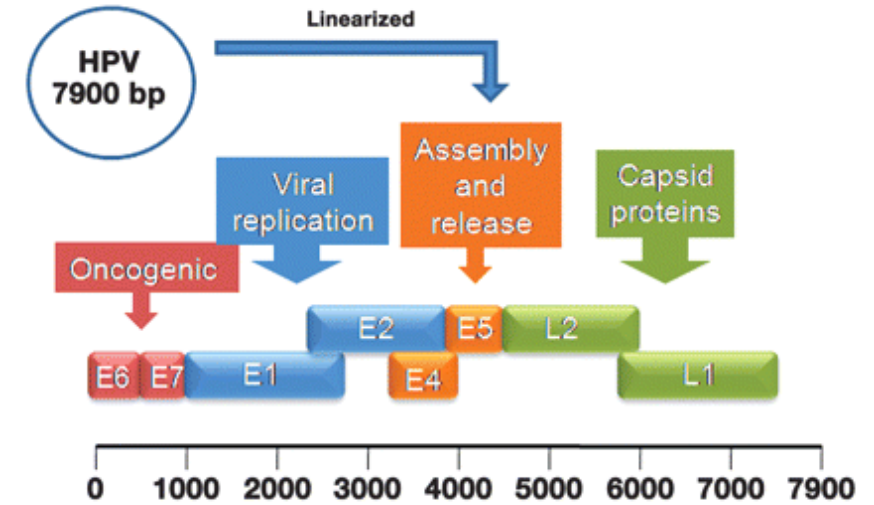
İnsan Papilloma Virüsü (HPV)

HPV'nin yapısı



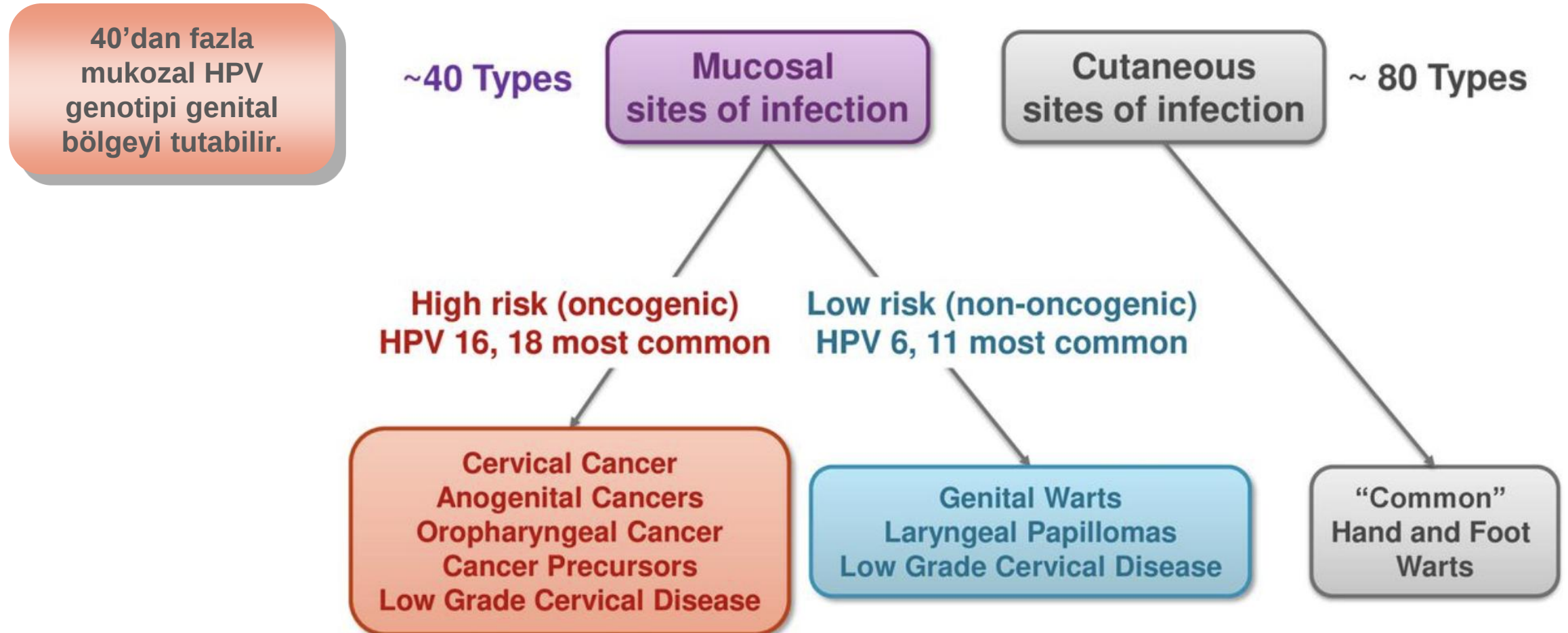
Genotip sınıflaması

200'den fazla genotipi var.



Referanslar: 1. WHO, Human Papillomavirus (HPV). <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/vaccine-standardization/human-papillomavirus> (Son erişim tarihi: 30.04.2025)
2. Burd EM. Clinical Microbiology Reviews. 2003; 16: 1-17. 3. Schiffman M, Castle PE. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:930-934. 4. Wiley DJ, et al. Clin Infect Dis. 2002;35 (suppl 2):S210-S224. 5. Uğraklı S, et al. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2021;10:27

HPV genotipleri ve hastalık ilişkisi

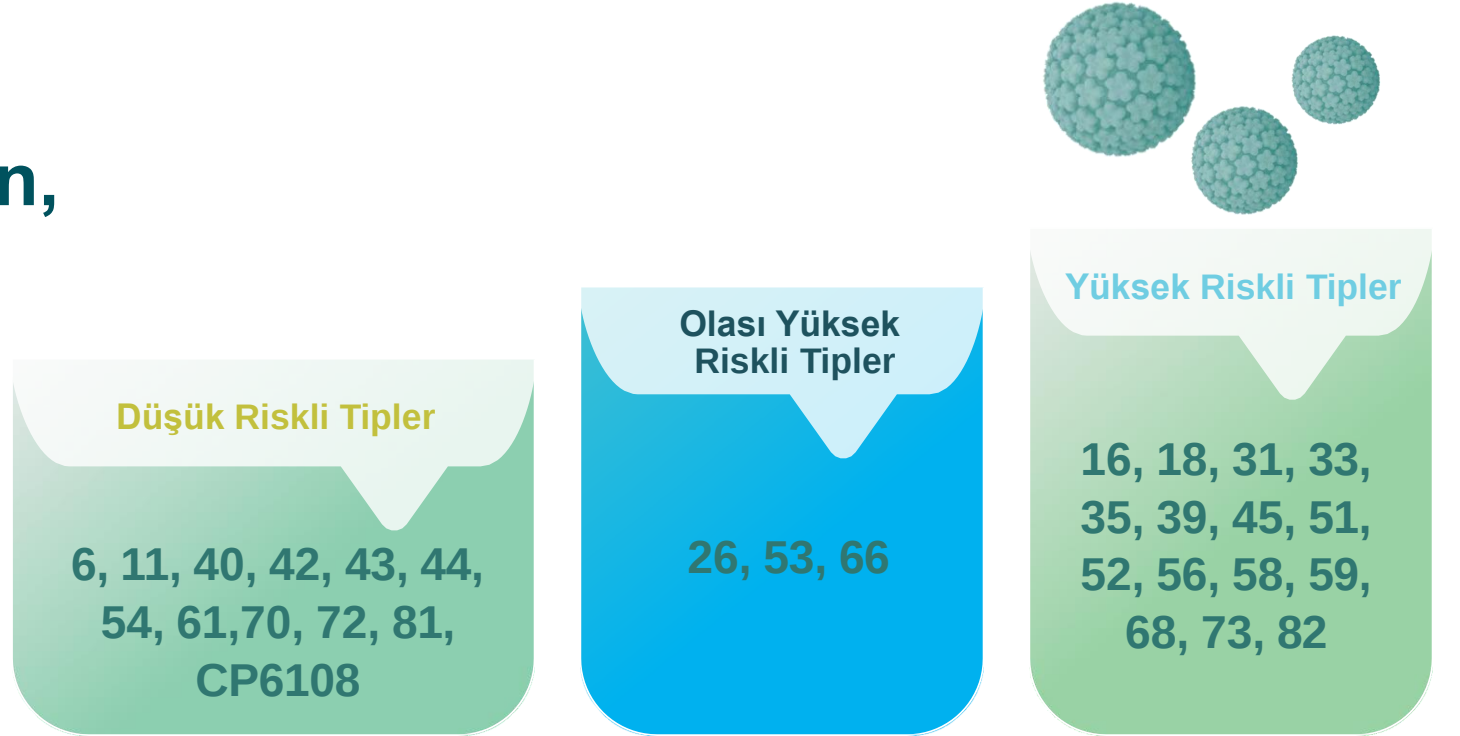


HPV tipleri, yüksek, olası yüksek ve düşük riskli olarak sınıflandırılır.¹

Serviks kanseri vakalarının,

%99,7'si

HPV kaynaklıdır².



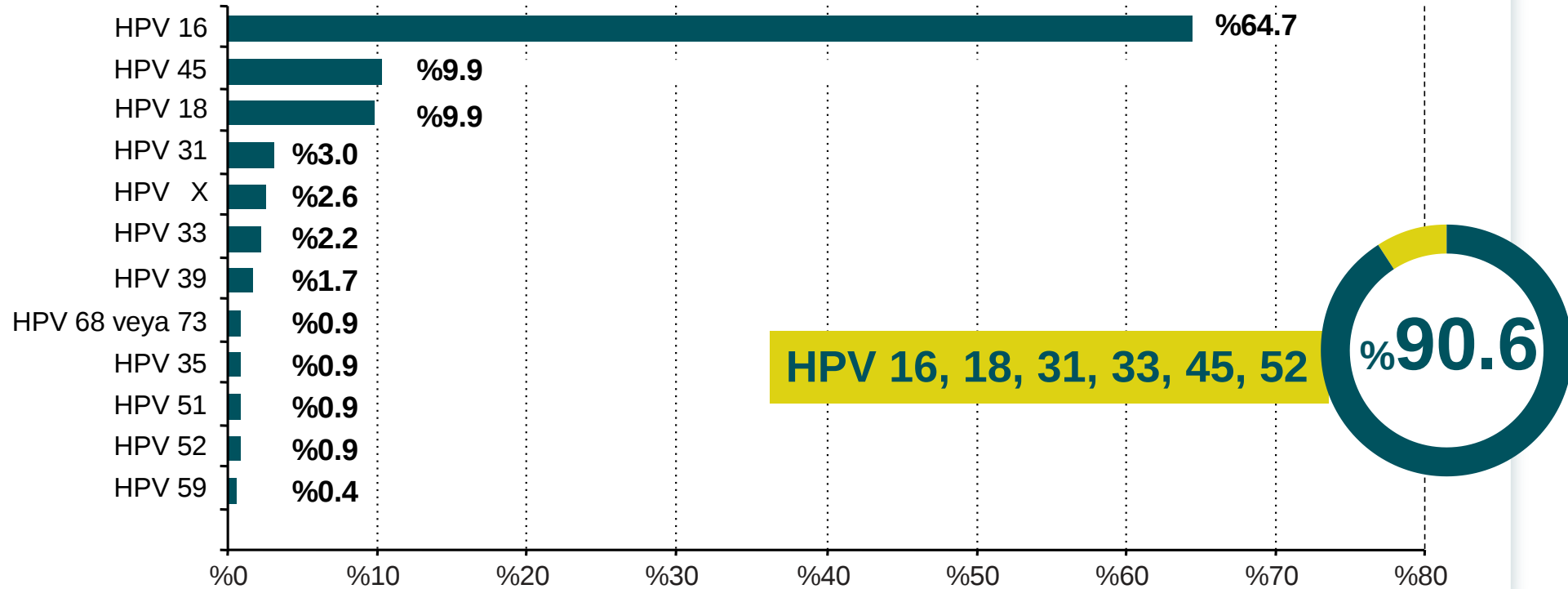
Dünyada en az 15 HPV tipi serviks kanseri ile ilişkilendirilmiştir ve HPV DNA'sı örneklerin %96'sında tespit edilmiştir.¹

Dünya genelinde serviks kanserine neden olan HPV tipleri



Ülkemizde HPV pozitif vakalarda görülen en yaygın tipler HPV 16, 18, 45, 31 ve 33'tür.¹

Ülkemizde serviks kanseri vakalarında görülen HPV tipleri

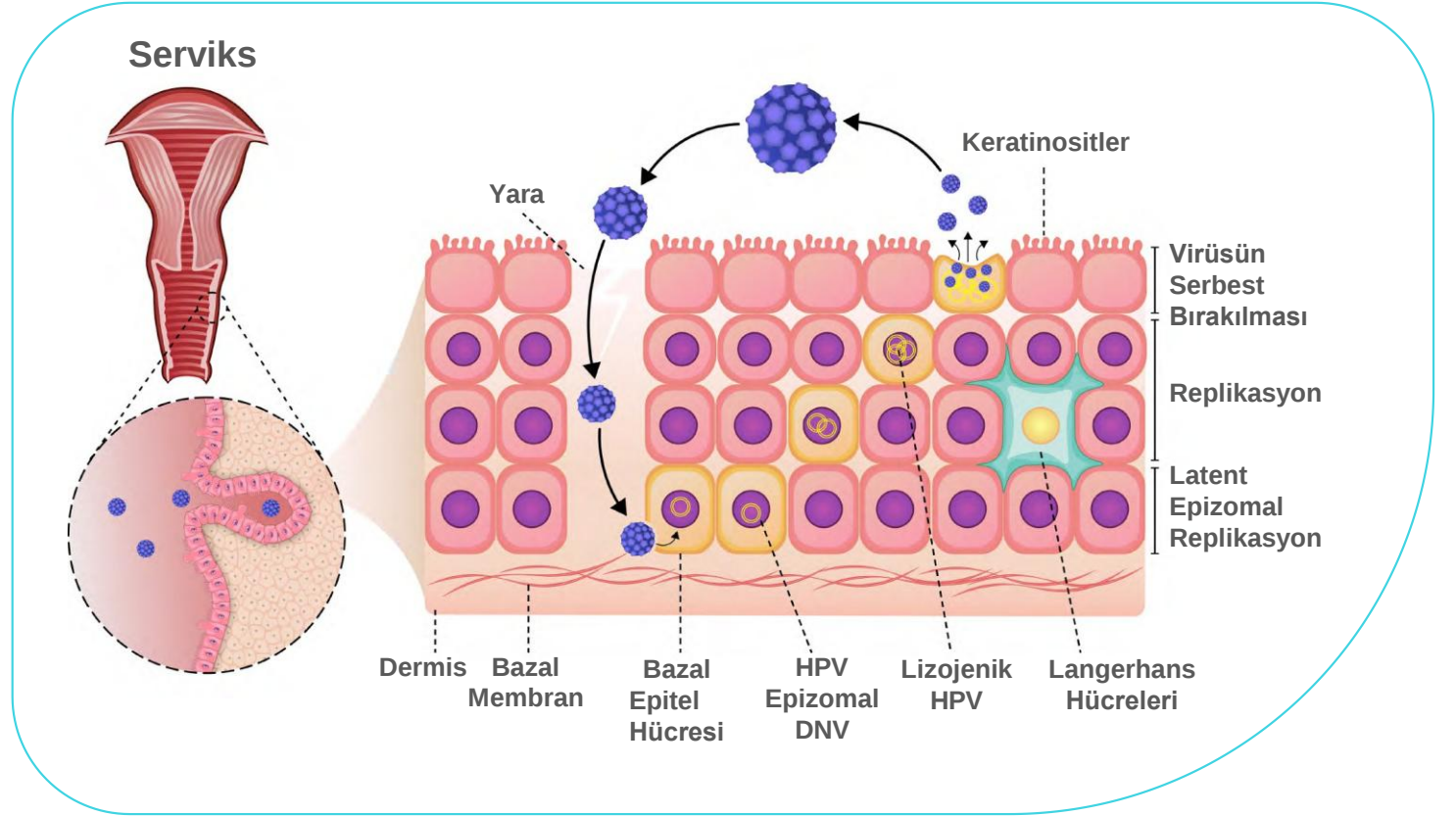


HPV enfeksiyonunun patofizyolojisi

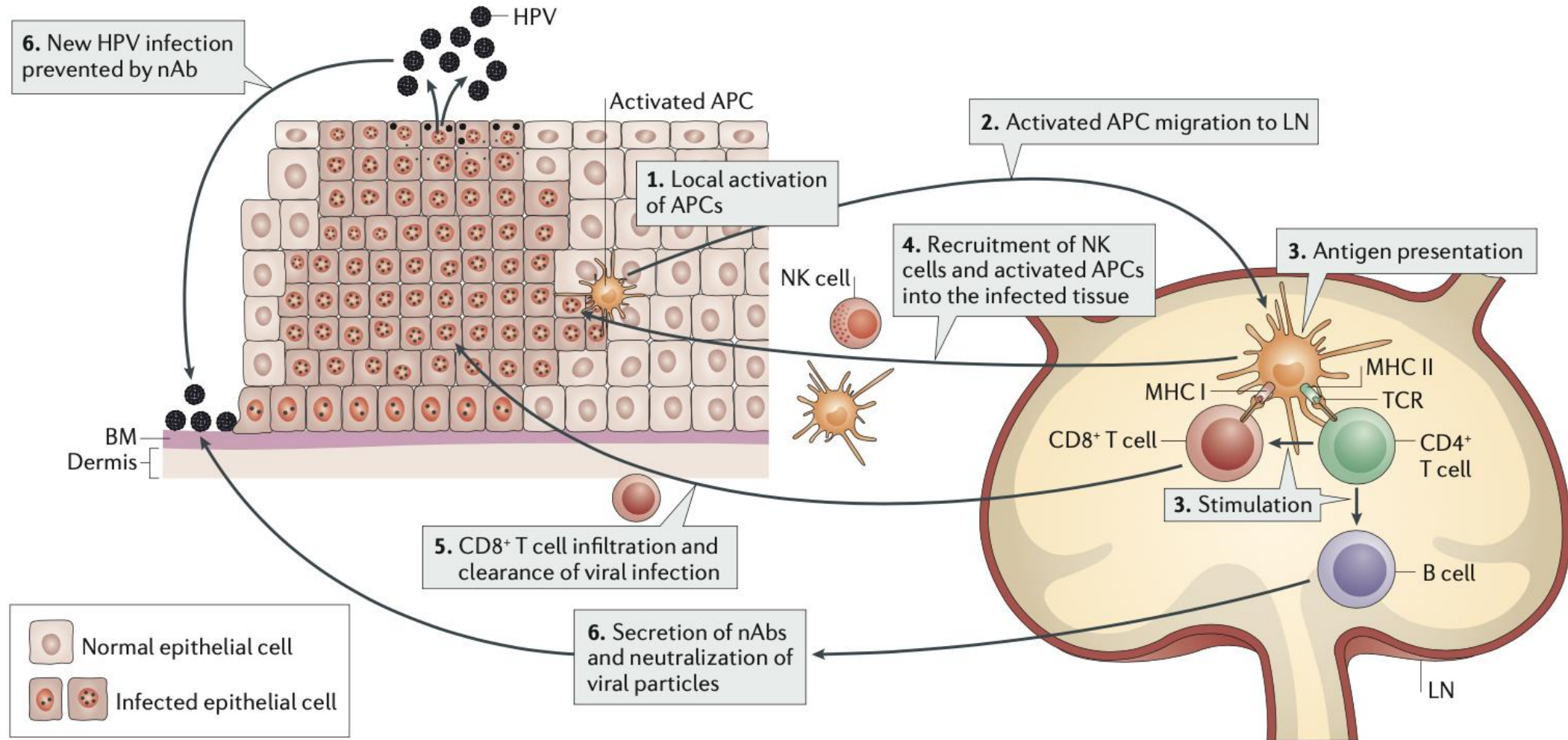
HPV enfeksiyonunun patofizyolojisi

Deri veya mukozadaki mikroabrazyonlar (bakteriyel bir enfeksiyon veya temastan kaynaklanan) yoluyla bazal keratinositleri enfekte eder.

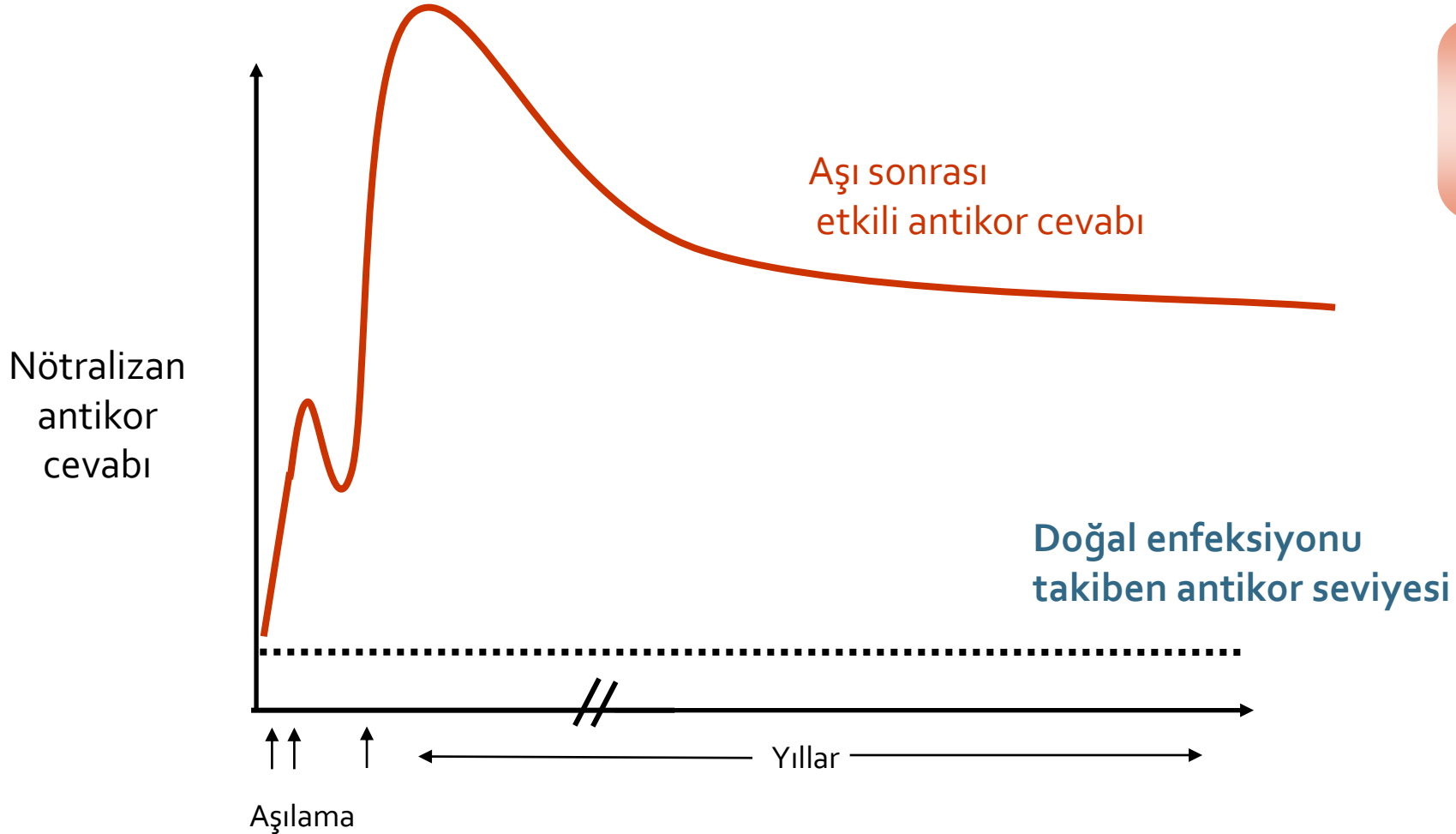
- ✗ Enflamasyon yoktur, immün hücreler aktive olmaz.²
- ✓ Yaşam döngüsü epitel içinde devam eder.²
- ✗ Viremi yoktur.²



HPV enfeksiyonunun doğal immun kontrolü



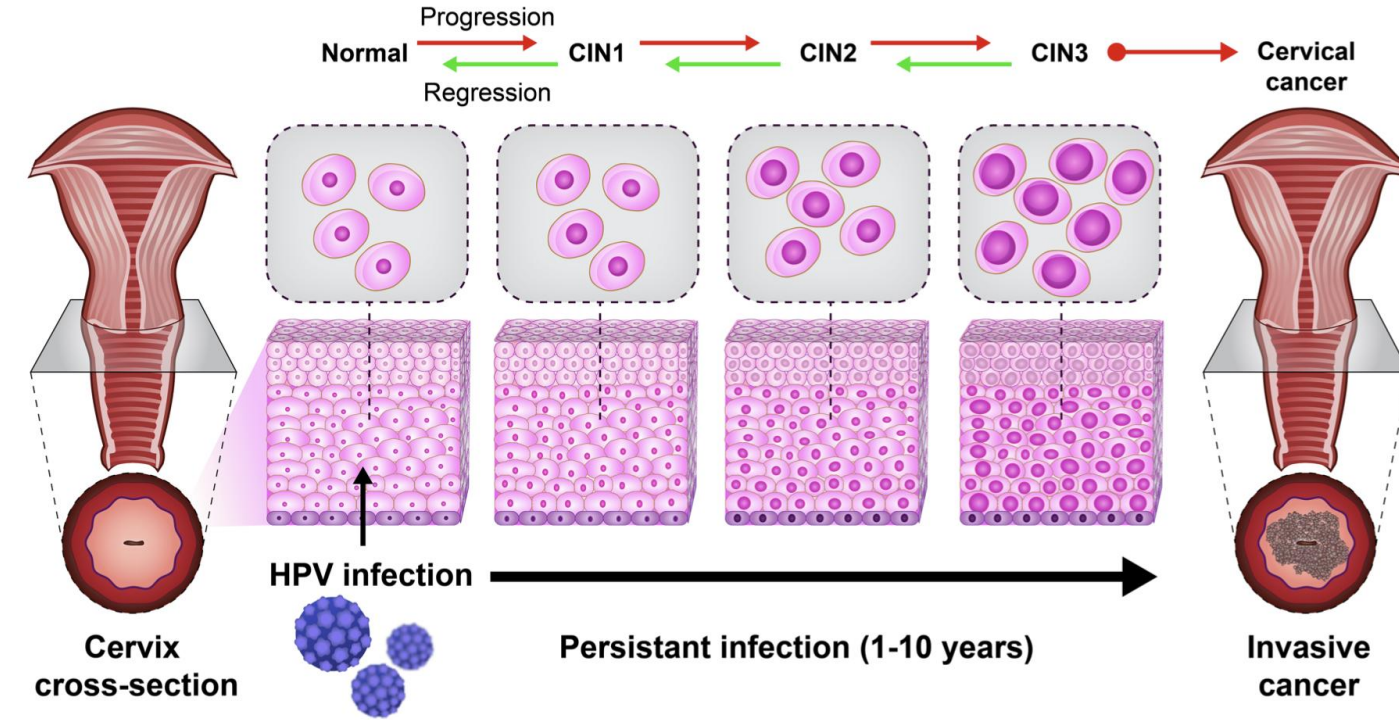
Doğal enfeksiyonda immun cevap gelişir mi?



Doğal enfeksiyonda immun cevap düşük düzeyde ve geçicidir



HPV enfeksiyonunun doğal seyri ve serviks kanseri gelişimi



Normal immun sistemi olan kadınlarda **15-20 yıl**,

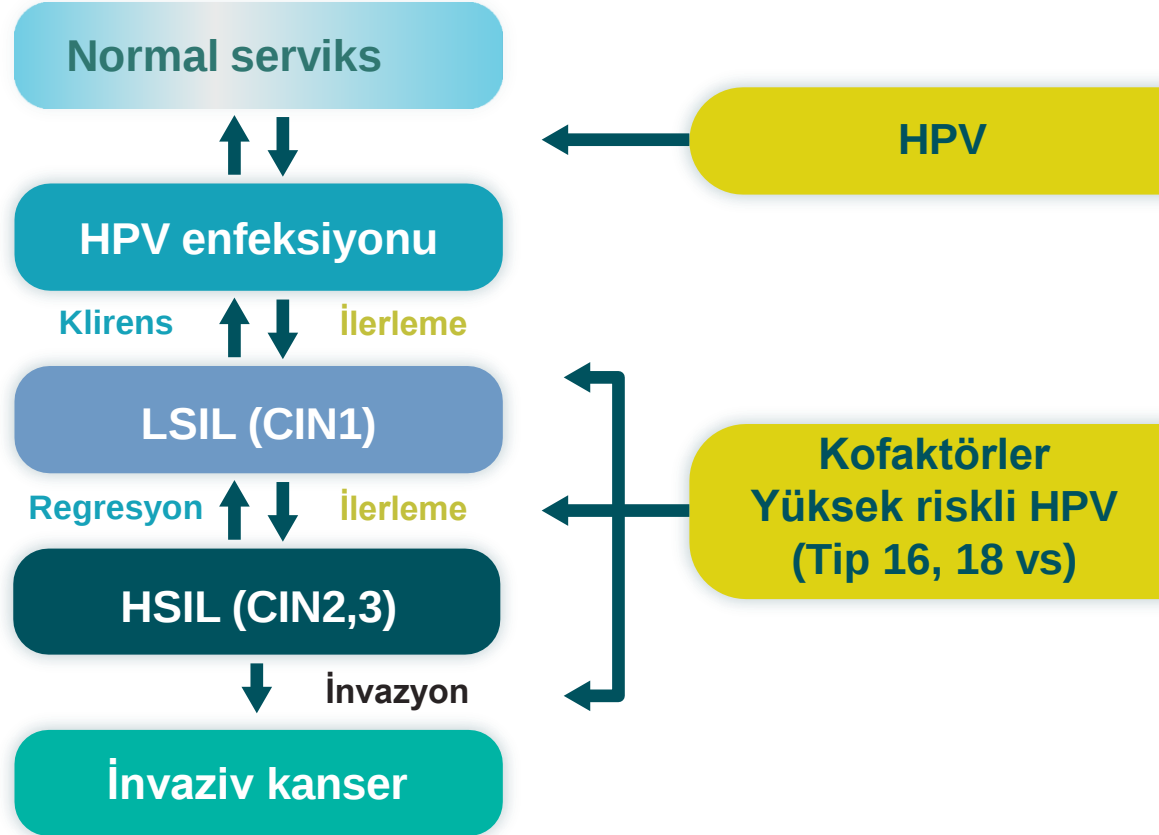
HIV gibi immun sistemi zayıf kadınlarda **5-10 yıl** içinde kansere dönüşür.

Tüm serviks kanserlerinin **%5'i** HIV'e atfedilmekte.

HIV ile yaşayan bireylerde **6 kat daha sık**



CIN 3 lezyonlarının %20'si 5 yıl içinde, %40'ı ise 30 yıl içinde invaziv serviks kanserine dönüşür¹



LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, CIN 1: Derece 1 servikal intraepitelyal neoplazi, HSIL: Yüksek dereceli SIL, CIN 2-3: Derece 2 veya 3 CIN.

Referanslar: 1. Medscape, Cervical Cancer Pathophysiology <https://emedicine.medscape.com/article/253513-overview#a3> (Son erişim tarihi:02.04.2025). 2. Lau S, Franco EL. CMAJ. 2005;173(7):771-774.

Serviks kanseri risk faktörleri



Referanslar: 1. American Cancer Society. Cervical Cancer Causes, Risk Factors and Prevention. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8600.00.pdf> (Son erişim tarihi: 03.03.2025). 2. Natphopsuk S, et al. Asian Pasific J Cancer Prev 2012;13(11):5489-5495. 3. Kwasniewski W, et al. Oncology Letters 2018;16:7035-7047.

Preinvazif lezyonlarda kofaktörler



Sigara¹



İmmünosupresyon¹



**Diğer genital
enfeksiyonlar¹**
Chlamydia¹
HSV¹



Multiparite¹



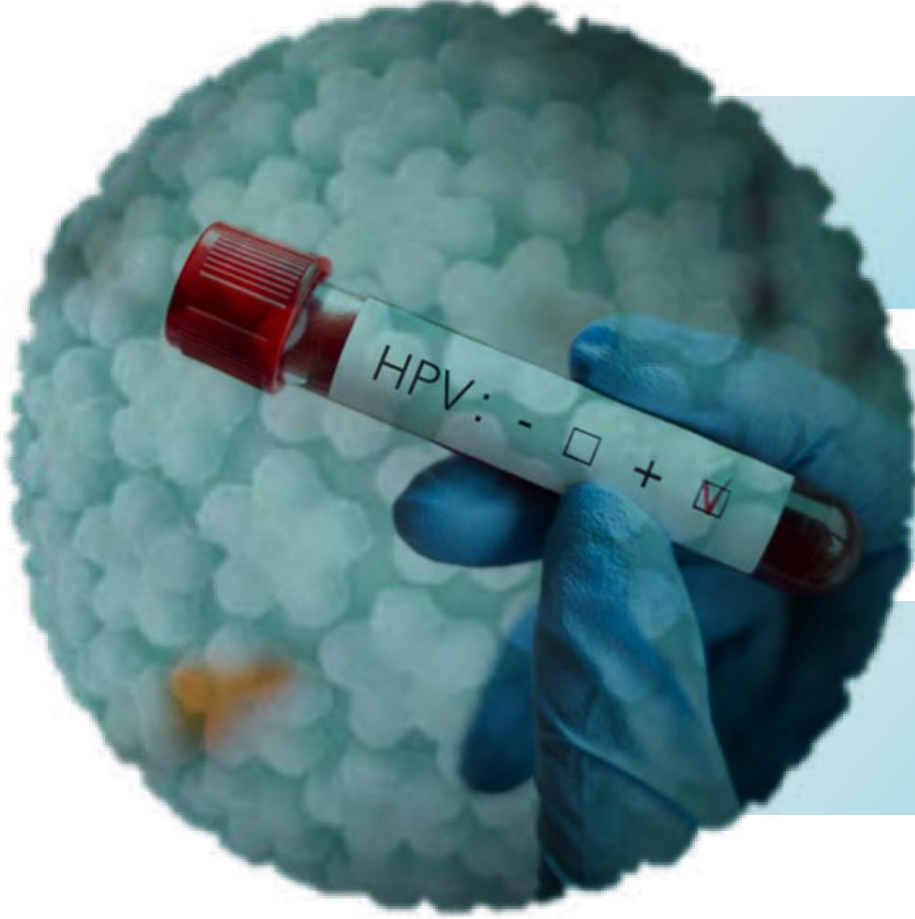
**Genetik
faktörler¹**



**Oral
kontraseptif
ilaç kullanımı¹**

HPV nasıl bulaşır?

HPV nasıl bulaşır?



HPV, virüsü taşıyan **kişiden temas** yoluyla bulaşabilir.¹



HPV, bulaştığı kişide hiçbir **belirti göstermeyebilir.**²



Hiçbir **belirti göstermeyen enfekte bir kişiden HPV bulaşabilir.**²



Kadınlar ve erkekler, yaşamları boyunca yeni HPV enfeksiyonlarına yakalanma riski taşır.¹

 **Kadınlarda yaşa göre bulaş oranı²**



45 yaş



70 yaş

 **Erkeklerde yaşa göre bulaş oranı²**



45 yaş



70 yaş

HPV – kanser ilişkisi

Kansere neden olan etkenler ve HPV - kanser ilişkisi

HPV ile ilişkili serviks kanseri gelişimi riski, sigaraya bağlı akciğer kanseri riskinden daha yüksektir.

 Akciğer Kanseri - Sigara	10 kat
 Karaciğer Kanseri - HCV	20 kat
 Karaciğer Kanseri - HBV	50 - 100 kat
 Serviks Kanseri - HPV	>500 kat

Serviks kanseri vakalarının %99.7'si HPV ile ilişkilidir.¹



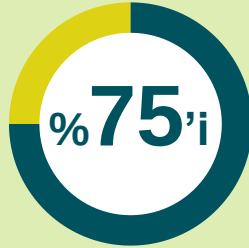
**Anal
kanserlerin**



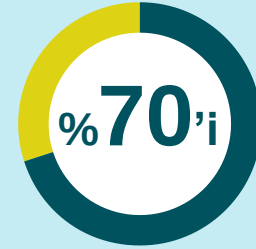
**Vulva
kanserlerinin**



**Vajinal
kanserlerin**



**Orofaringeal
kanserlerin**



HPV ile ilişkilidir.²

Serviks kanseri



Serviks kanseri vakalarının **%99.7'si** HPV kaynaklıdır.¹



Serviks kanseri, dünyada 15 ila 44 yaş arasındaki kadınlarda **2. en sık** görülen kanser türüdür.²



2022 yılında dünya genelinde **662.300'den fazla yeni serviks kanseri vakası** görülmüştür.³

2022 yılında dünya genelinde yaklaşık **350.000** kadının serviks kanserinden öldüğü tahmin edilmektedir⁴.

Serviks kanseri, Türkiye'de 15-44 yaş arası kadınlarda en sık görülen 5. kanser türüdür¹

Rahim Ağzı Kanseri Yüğü ¹		
	İnsidans	Mortalite
Yıllık yeni vaka/ölüm	2.532	1.245
Kaba Oran	5.93	2.92
Yaşa göre standardize oran	4.81	2.23
Kümülatif Risk (0-74 yaş)	0.51	0.25



Her gün yaklaşık:
7 kadın serviks kanseri tanısı almaktadır



ve 3 kadın bu kanser nedeniyle hayatını
kaybetmektedir.¹



1. Bruni L, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. SET: 4.2.2023.

Hem erkeklerde hem kadınlarda HPV ilişkili kanserler görülebilmektedir.¹⁻⁴

Erkeklerde ve kadınlarda HPV ilişkili hastalık ve kanserlerin insidansı

Serviks
kanseri¹
662,300

Orofaringeal
kanseri³
98,412

Anal
kanseri⁴
50,865

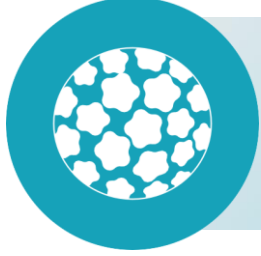
Vulvar
kanseri²
45,240

Penil
kanseri²
36,068

Vajinal
kanseri²
17,908

HPV ve anogenital siğiller

Anogenital siğiller



HPV tip 6 ve 11 anogenital siğillerin >%90'ından sorumludur.¹



Genital siğiller **oldukça bulaşıcıdır.**²



Genital siğiller aylarca hatta yıllarca sürebilir; **vakaların ~%25'i** tedaviden sonra bile birkaç ay içinde tekrarlar.³

Türkiye’de anogenital siğiller kadınlarda en sık 20-24 yaş aralığında görülür.¹



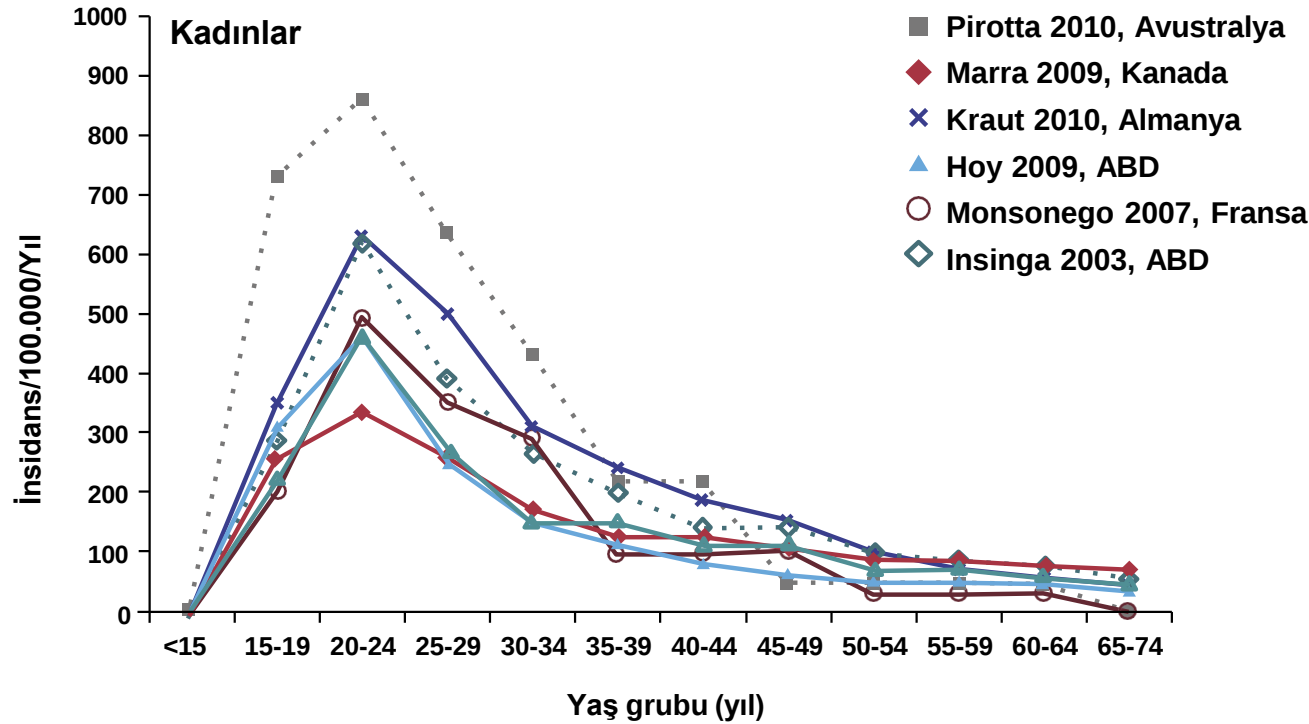
**30-65 yaş aralığındaki
kadınlarda**
Prevalans: **154/100.000**
Rekürrens hızı: **%15-37**



Anogenital siğil insidansı
kadınlarda
**20-24 yaş aralığında
pik yapmaktadır.¹**

2003-2011 verilerine göre, ABD, İngiltere, İspanya ve Avustralya'da yeni ve tekrarlayan genital siğillerin yıllık insidansı 100.000 kişide 194.5'tir.¹

Kadınlarda anogenital siğillerin yaşa özgü insidansı¹



HPV tarama programları ve sonuçları

HPV-İlişkili Kanserler ve Hastalıklar İçin Tarama Önerileri



Yerleşik tarama programları:

- Serviks kanseri ve pre-kanserleri

Rutin tarama önerisi bulunmayanlar:

- Anal Kanser
- Penil Kanser
- Vulvar Kanser
- Vajinal Kanser
- Orofaringeal Kanser

Erkeklerde anal, penil veya oral kanserler için CDC tarafından tarama önerisi bulunmamaktadır.¹

Türkiye HPV DNA tarama programı¹

Amaç:
Türkiye'nin ülke çapında yapılan
HPV DNA tarama programını değerlendirmek.

Bu çalışma, tek bir ziyaretle birincil HPV DNA taraması ve triyajı ile gerçek dünya deneyimini özetleyen dünyadaki en büyük seriyi içermektedir.

HPV DNA kanser taramasına
katılan **hasta sayısı**
4.099.230

%4.39 HPV DNA pozitif



Türkiye HPV DNA tarama programı – HPV DNA pozitiflik oranı¹

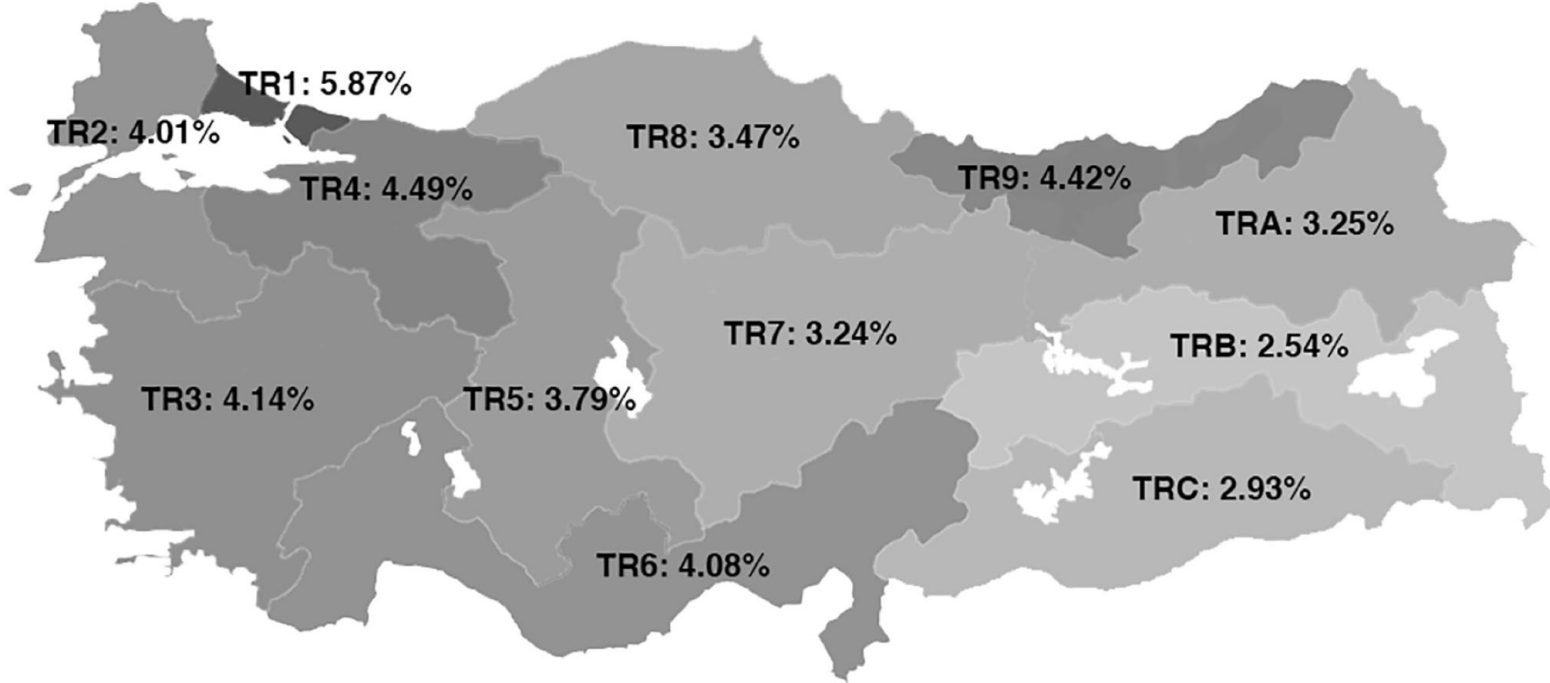
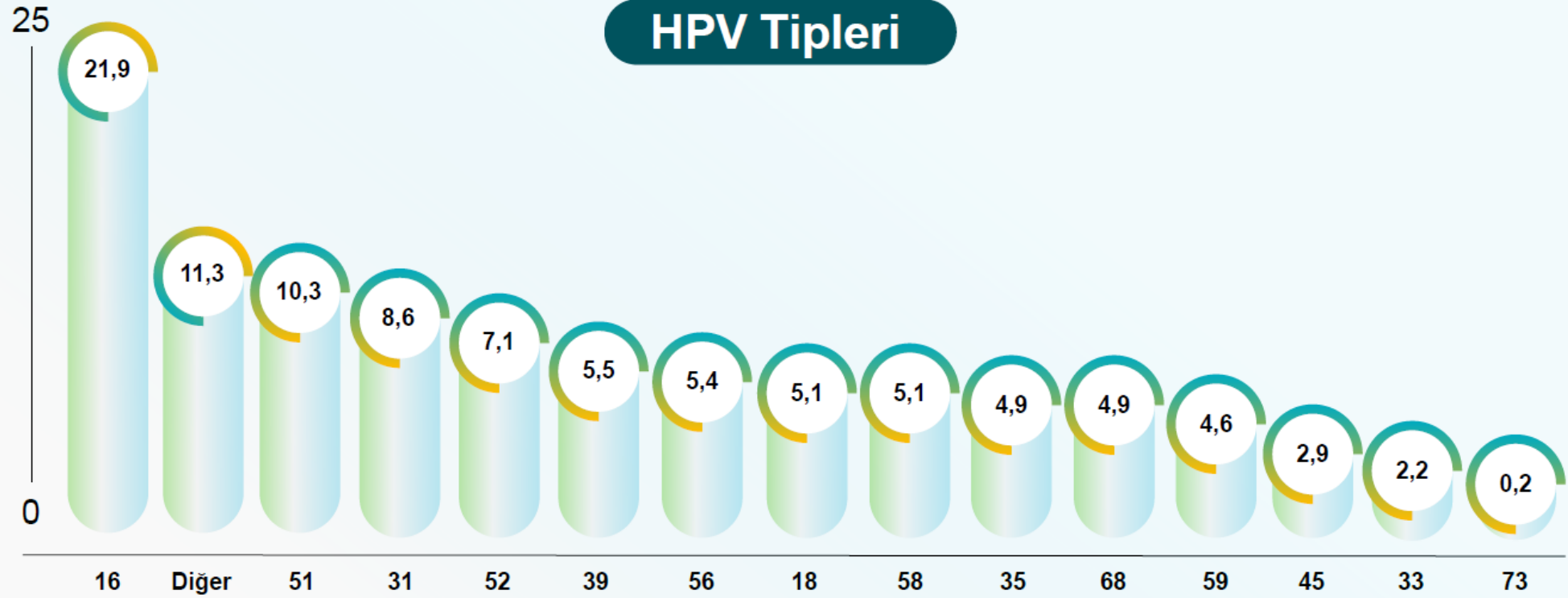


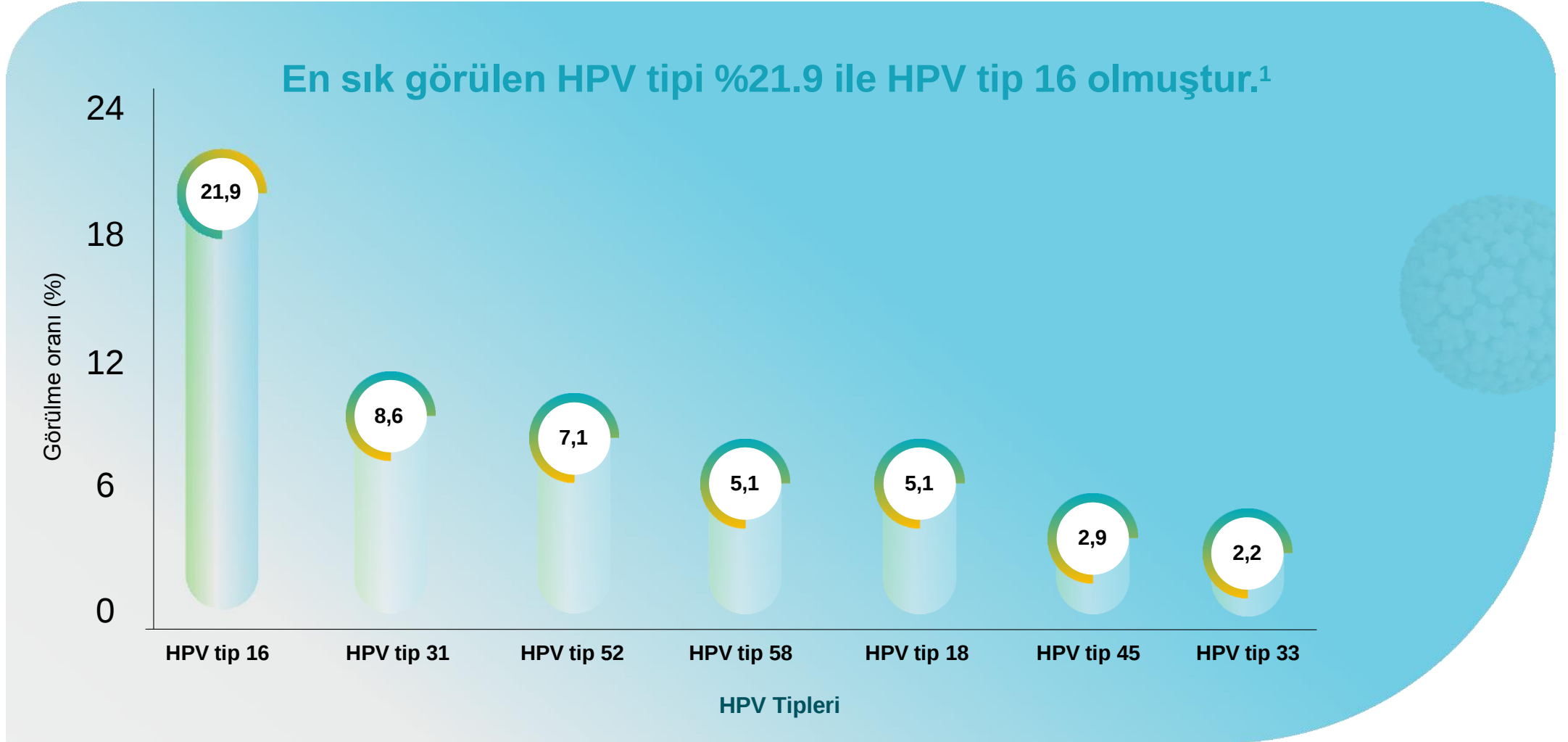
Fig. 1. HPV positivity per 12 NUTS region.

Türkiye HPV DNA Testi Sonuçları

En sık görülen HPV tipi 16 olup, bunu tüm yaş aralıklarında ve coğrafi bölgelerde 51, 31, 52, 56 ve 18 takip etmiştir.¹



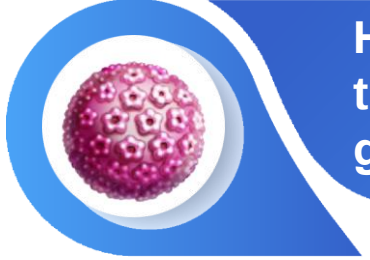
Tarama Programı sonuçlarına göre Türkiye’de en sık görülen aşı ile önlenabilir HPV tipleri¹



Referans: 1. Gultekin M, et al. Gynecologic Oncology. 2020;158(1):105-111.

Türkiye HPV DNA testi sonuçları

HPV tip 16 ve 18 dışında 31, 33, 35 ve 45'e dikkat edilmesi gerektiği görülmüştür.¹



HPV tip 16 ve 18 tipleri dışındaki HPV tiplerine bağlı 185 CIN2+ vaka görülmüştür.¹

Bunların 117'si (%63.2) HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58'e bağlı.¹



Anormal sitoloji bulguları olan hastalardaki sonuçlar:¹

10.587 kişi ASCUS %6,5

10.496 kişi LGSIL %6,4

437 kişi HSIL %0,3

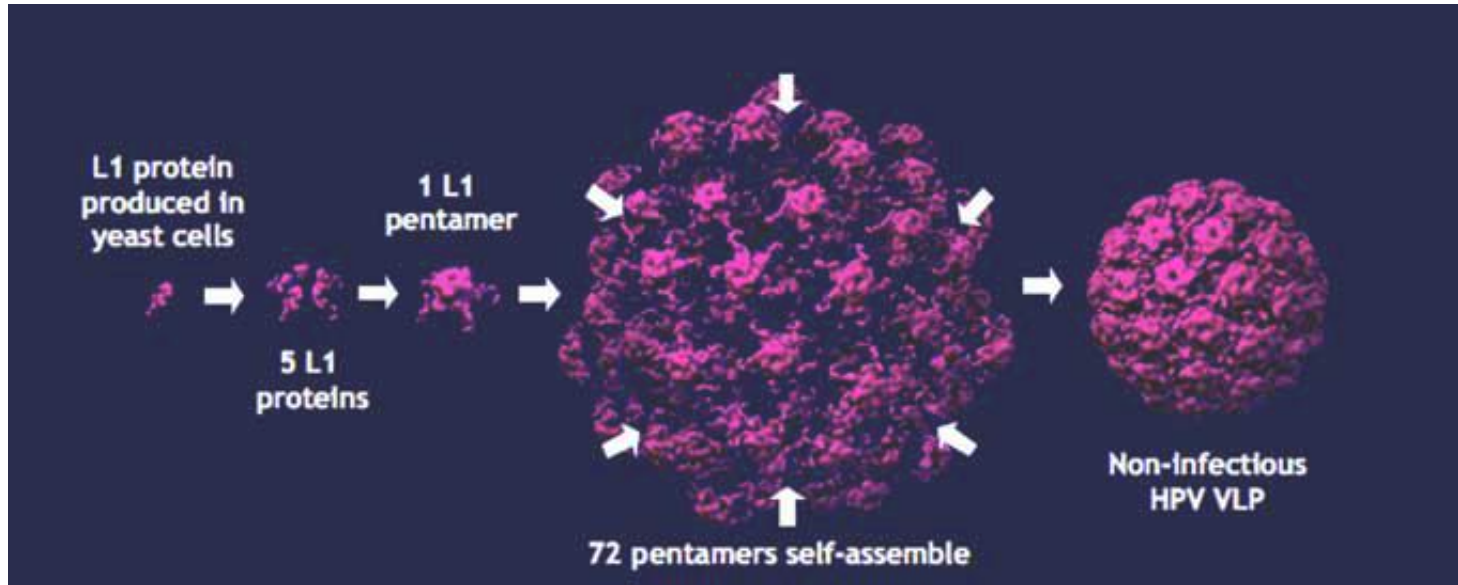
4 kişi Adenokarsinom

ASCUS: Belirsiz öneme sahip atipik skuamöz hücreler, LGSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

Referans: 1. Gultekin M, et al. Gynecologic Oncology. 2020;158(1):105-111.

HPV aşıları

HPV aşısı içeriği



DNA içermez



Enfeksiyon oluşturmaz



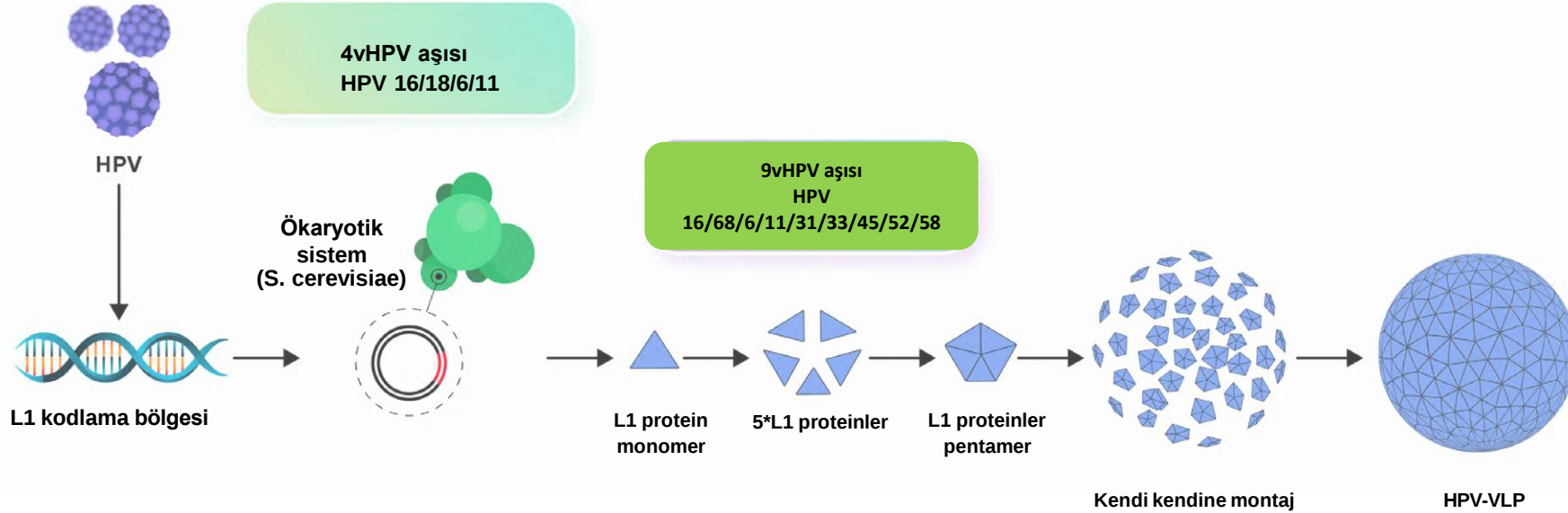
Onkojenik değildir



Güçlü bir immünojendir

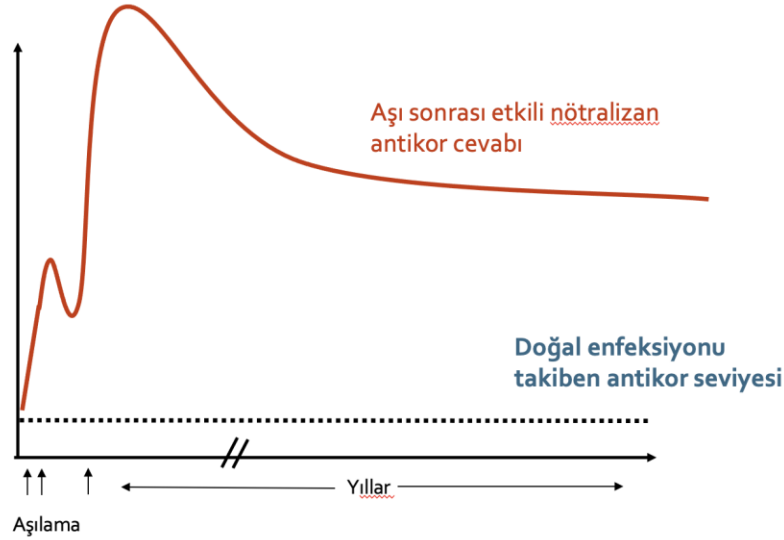
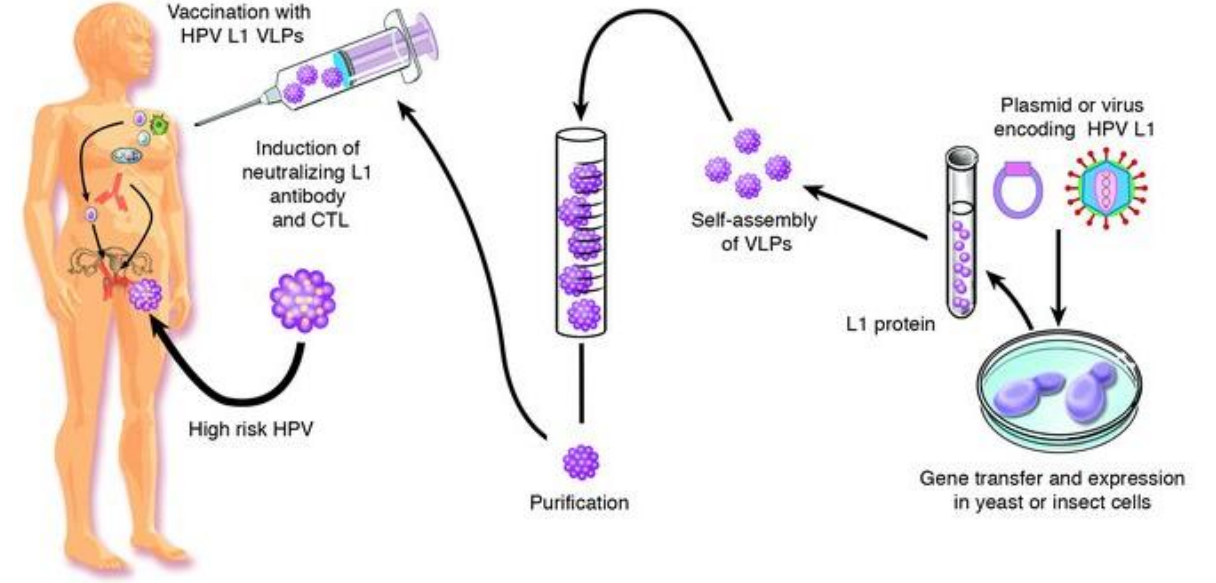
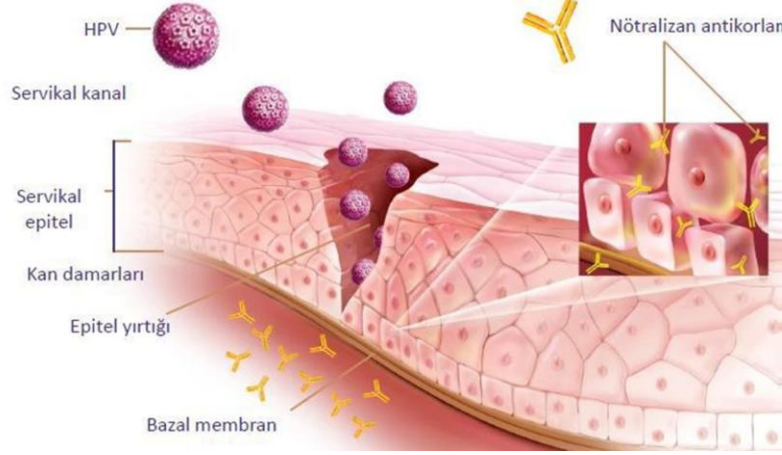
HPV aşı teknolojisi¹

4vHPV ve 9vHPV Yapım Mekanizması



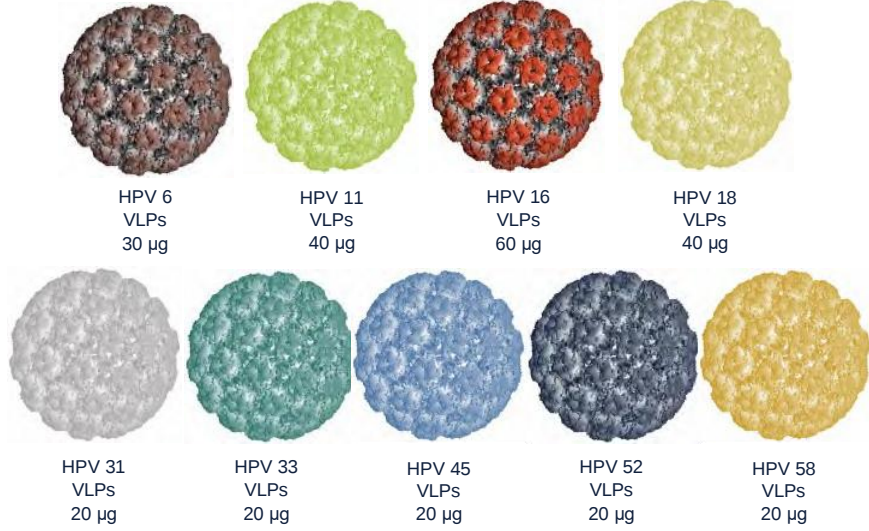
Bu aşılar, virüs benzeri partiküllerin (VLP'ler) enfeksiyöz olmayan formuna kendiliğinden monte olan HPV L1 kapsid proteinleri kullanılarak **rekombinant DNA teknolojisi** ile üretilmiştir.

VLP'ler viral DNA genomu ve canlı HPV içermez, bu da bulaşıcı değildir ve onkojenik değildir.



Dünyada mevcut FDA ve EMA onaylı HPV Aşıları

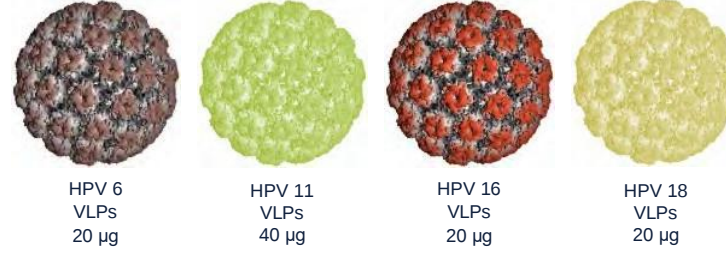
9vHPV¹



9v HPV Aşısı¹

- Premalign lezyonlar (rahim ağzı, vulvar, vajinal ve anal)
- Rahim ağzı kanseri
- Anal kanser
- Vulva kanser
- Vajinal kanser
- Genital siğiller

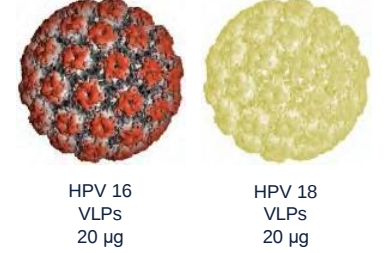
4vHPV²



4v HPV Aşısı²

- Premalign lezyonlar (rahim ağzı, vulvar, vajinal ve anal)
- Rahim ağzı kanseri
- Anal kanser
- Vulva kanser
- Vajinal kanser
- Genital siğiller

2vHPV³



2v HPV Aşısı³

- Premalign ano-genital lezyonlar
- Rahim ağzı kanseri
- Anal kanser

HPV modeli Modis Y, et al (2002). Atomic model of the papillomavirus capsid. EMBO J. 21: 4754-62'den alınmış ve renklendirilmiştir. **HPV**: İnsan papilloma virüsü **FDA**: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, **EMA**: Avrupa İlaç Ajansı

Referanslar: 1. Gardasil 9 Kısa Ürün Bilgisi, 2. Gardasil Kısa Ürün Bilgisi, 3. Cervarix Kısa Ürün Bilgisi.

4-valanlı HPV aşısı etkinliği

4v HPV Aşısı Faz Çalışmaları Uzun Dönem Takip Sonuçları

4v HPV Aşısı – 16-26 Yaş Kadınlarda 14 Yıllık Takip

4v HPV Aşısı – 25-45 Yaş Kadınlarda 10 Yıllık Takip

4v HPV Aşısı – 16-26 Yaş Erkeklerde 10 Yıllık Takip

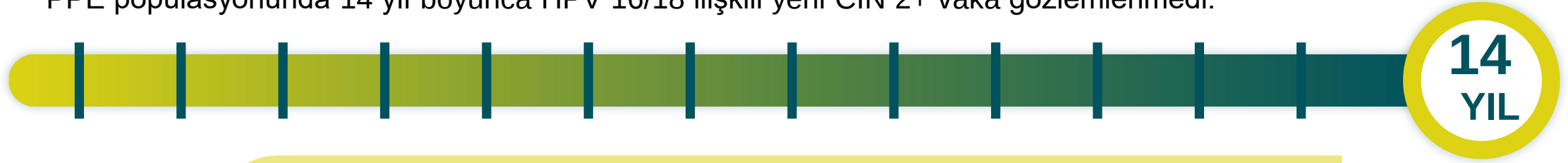
4v HPV Aşısı – Adelösanlarda 3 Doz Uygulama 10 Yıllık Takip

4vHPV aşısı uzun dönem takip verileri: 14 yıllık takip aşı etkililiğinin devam etme eğiliminde olduğunu göstermiştir.¹

16-23 Yaş Aralığındaki Kadınlarda 14 Yıllık Takip

Primer Sonlanım Noktası:

PPE popülasyonunda 14 yıl boyunca HPV 16/18 ilişkili yeni CIN 2+ vaka gözlemlenmedi.



≥12 yıl süreyle devam eden aşı etkililiğinin (%95 GA: 94,7; 100), aşılamanın 14. yılında da devam etme eğilimi gösterdiği saptanmıştır.¹

14. Yılda Seropozitiflik Oranları

Aşının kapsadığı 4 HPV türünün tümü için IgG Luminex immunoassay ile

>%90

Aşılamadan sonra HPV 6, 11, 16 ve 18'e karşı 14 yıla kadar devam eden antikor yanıtı

HPV: İnsan papilloma virüsü, GA: Güven aralığı, IgG: Immunoglobulin G, PPE: Protokol Başına Etkililik, CIN 2+: Servikal İntraepitelyal Neoplazi 2+.

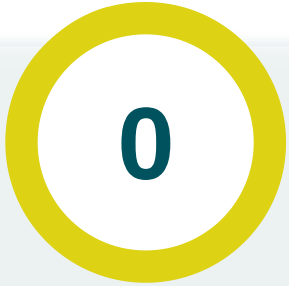
Referans: 1. Kjaer SK, et al. Eclinical Medicine. 2020;23:100401.

4vHPV aşısı erkeklerde uzun dönem takip verileri: HPV 6/11/16/18 ilişkili anogenital hastalıklara karşı korumanın 10. yıla kadar devam ettiği gözlenmiştir.¹

16-23 Yaş Aralığındaki Erkeklerde 10 Yıllık Takip

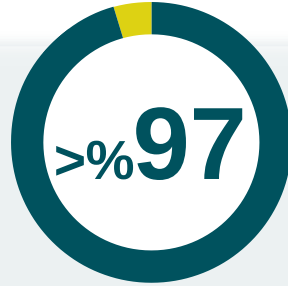
16 ülkede yapılan çalışmaya göre 4vHPV aşısı ile aşılanmış erkeklerde, ilk aşılamadan sonra 10. yıla kadar HPV 6/11/16/18 seropozitifliğinin devam ettiği gözlemlendi.¹

Erkeklerde aşılama sonrası **11,5 yıla kadar** (medyan 9,5 yıl) takip edilen 936 erkekten elde edilen verilere göre;



Yeni vaka

(HPV 6/11 ilişkili genital siğil, HPV 6/11/16/18 ilişkili EGL, HPV 6/11/16/18 ilişkili yüksek-dereceli AIN)



Seropozitiflik oranı

(Baz çalışmada, 3. doz ile aşılandıktan 1 ay sonra) cLIA ile değerlendirilen



4 HPV Tipi İçin Seropozitiflik Oranı

10. yılda IgG LIA ile değerlendirilen

HPV: İnsan papilloma virüsü, EGL: Dış Genital Lezyonlar, AIN: Anal İntraepitelyal Neoplazi, cLIA: Competitive Luminex Immunoassay, IgG LIA: Immunoglobulin G Luminex Immunoassay.

Referans: 1. Goldstone S, et al. Lancet Infect Dis 2022; 22: 413–25.

	Early vaccination group (n=936)			Catch-up vaccination group (n=867)			Early vaccination vs catch-up vaccination risk reduction estimate (95% CI)*
	Participants	Person-years follow-up	Incidence per 10 000 person-years (95% CI)	Participants	Person-years follow-up	Incidence per 10 000 person-years (95% CI)	
External genital warts related to HPV6 or 11							
Per-protocol population							
Base study	2/640	1518.9	13.2 (1.6–47.6)	20/623	1456.5	137.3 (83.9–212.1)	90.4% (62.3 to 98.4)
Long-term follow-up study	0/639	4225.4	0.0 (0.0–8.7)	..	..	..	..
mITT population							
Base study	6/763	2203.9	27.2 (10.0–59.3)	31/725	2072.2	149.6 (101.6–212.3)	81.8% (55.9 to 92.6)
Long-term follow-up study	0/763	5054.1	0.0 (0.0–7.3)	0/567	2737.2	0.0 (0.0–13.5)	..
External genital lesions† related to HPV6, 11, 16, or 18							
Per-protocol population							
Base study	2/731	1728.4	11.6 (1.4–41.8)	23/704	1638.1	140.4 (89.0–210.7)	91.8% (69.4 to 98.6)
Long-term follow-up study	0/730	4798.4	0.0 (0.0–7.7)	..	..	..	..
mITT population							
Base study	8/848	2444.5	32.7 (14.1–64.5)	35/791	2256.4	155.1 (108.0–215.7)	78.9% (53.9 to 91.2)
Long-term follow-up study	0/848	5603.0	0.0 (0.0–6.6)	0/740	3608.5	0.0 (0.0–10.2)	..
AIN and anal cancer related to HPV6, 11, 16, or 18 (MSM only)							
Per-protocol population							
Base study	4/88	176.6	226.5 (61.7–580.0)	20/109	220.7	906.2 (553.5–1399.5)	75.0% (27.7 to 92.2)
Long-term follow-up study	1/84‡	487.0	20.5 (0.5–114.4)	..	..	..	..
mITT population							
Base study	5/105	265.7	188.2 (61.1–439.2)	27/119	304.7	886.0 (583.9–1289.1)	78.8% (46.3 to 92.2)
Long-term follow-up study	1/101‡	579.7	17.2 (0.4–96.1)	5/96	493.7	101.3 (32.9–236.3)	83.0% (–26.8 to 99.3)

CVG’a göre EVG’da

genital siğiller ve
lezyonlar **%92**,

AIN ve anal kanser
%75 daha az

4vHPV aşısı 10 yıllık takip verisi: Adölesan dönemi öncesi ve adölesan dönemde HPV tip 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili hastalık gözlemlenmemiştir.¹

Aşılama sonrası 10. yıl analizi

Uzun süreli takip çalışmasına, toplam 1.245 kişi dahil edildi¹
(EVG'de 821 ve CVG'de 424)

Medyan Takip Süresi

EVG

9,9 yıl

CVG

7,4 yıl

7. Ayda GMT Değerleri

9-12 yaş arasında

aşılama ile elde edilen
daha yüksek GMT
değerleri

13-15 yaş arasında

aşılamaya kıyasla 10. yılda da
daha yüksek kalmaya devam etti.

Persistan Enfeksiyon

≥6 Ay Süreyle

1
kişi aşının içerdiği
HPV tipiyle

≥12 Ay Süreyle

2
kişi aşının içermediği
HPV tipiyle

HPV 6, 11, 16 veya 18 ilişkili hastalık

0
gözlemlendi.

Ciddi Yan Etkiler

0
raporlandı.
(10 yıl boyunca)

HPV: İnsan papilloma virüsü, EVG: Erken aşılama grubu, CVG: Yakalama aşılama grubu, GMT: Geometrik ortalama titre.

Tablo referans 1'den uyarlanmıştır.

Referans: 1. Ferris DG, et al. Pediatrics. 2017;140(6):e20163947.

4-valanlı HPV aşısı gerçek yaşam verileri

4vHPV aşısının invaziv serviks kanseri üzerindeki etkisi: İsveç gerçek yaşam verisi (2006-2017)

17 yaşından önce aşılanan kadınlardaki serviks kanseri riski,
aşılanmamış kadınlara göre **%88 daha düşük bulunmuştur¹**

Aşılanma Durumu	Olgu Sayısı	100,000 Kişi Yılındaki İnsidans Oranı	Düzeltilmiş İnsidans Hızı Oranı (%95 GA)
Aşılanmamış (n=1,145,112)	538	5,27	1,00
HPV Aşısı Yapılmış (N=527,871)	19	0,73	0,37 (0,21; 0,57)
<17 Yaşında Aşılanmış	2	0,10	0,12 (0,00; 0,34)
17-30 Yaşında Aşılanmış	17	3,02	0,47 (0,27; 0,75)

HPV aşılması sonrası 14-19 yaş aralığındaki kadınlarda görülen HPV ile ilişkili kanser oranları: Finlandiya ara analizi^{1*}

14-17 yaş aralığında 4vHPV veya 2vHPV aşısı ile aşılanmış kadınlarda 14-19 yaş aralığındaki aşılanmamış kadınlara kıyasla HPV ile ilişkili kanser gelişmemiş (7 yıllık izlem)¹

HPV İlişkili Kanser	HPV Aşısı Yapılan Kadınlar (n=9,529)			HPV Aşısı Yapılmamış Kadınlar (n=17,838)		
	Kişi yılı	n	Oran (%95 GA)	Kişi yılı	n	Oran (%95 GA)
Rahim ağzı kanseri	65.656	0	-	124.245	8	6,4 (3,2; 1,3)
Vulva kanseri	65.656	0	-	124.245	1	0,8 (0,1; 5,7)
Orofarengeal kanser	65.656	0	-	124.245	1	0,8 (0,1; 5,7)
Vajinal, anal kanserler	65.656	0	-	124.245	0	-
HPV ile ilişkili tüm kanserler**	65.656	0	-	124.245	10a	8,0 (4,3; 15)

*Birleşik analize göre, (%95 GA: 16, 100)

Ön bulgular, Finlandiya kanser kayıt veritabanı ara analizi kaynaklı olup, 14-19 yaşındaki HPV aşısı ile aşılanmış ve aşılanmamış kadın kohortları için sonlanım noktası olarak invazif kanserin kullanıldığı 7 yıllık takip sonuçları bildirilmiştir. Per protocol analizi tamamlanmadı; analiz, HPV ile ilişkili kanserlere karşı HPV tipine özgü aşı etkinliği tahminleri sağlamak üzere güçlendirilmiştir.

**HPV'nin neden olduğu kanser olarak önceden belirlenmiş 10 invaziv kanser vakası: 8 rahim ağzı kanseri, 1 orofarengeal kanser ve 1 vulva kanseri.

GA: Güven aralığı. HPV: İnsan papilloma virüsü

Referans: 1. Luostarinen T et al. Int J Cancer. 2018;142:2186–2187.

Servikal anormallik / etkililik, Kanada verisi: 4vHPV aşısı ile kız çocuklarında servikal displazi vakaları önlenebilmektedir.¹

4 valanlı HPV aşısı ile:

Anogenital siğil
riskinde azalma

%45

CIN 2+ displazi
riskinde azalma

%86

Aşılanan her

175

kız çocuğu ile
bir servikal displazi
vakası
önlenmektedir.

Servikal Anormallik / Etkililik, Danimarka verisi: **4vHPV** aşısının ruhsatlandırılmasından **6 yıl** sonra toplum düzeyinde servikal lezyon riskinde azalma gözlenmiştir.¹

Aşılanmış ve aşılanmamış kadınlar için servikal lezyon olayı oranları

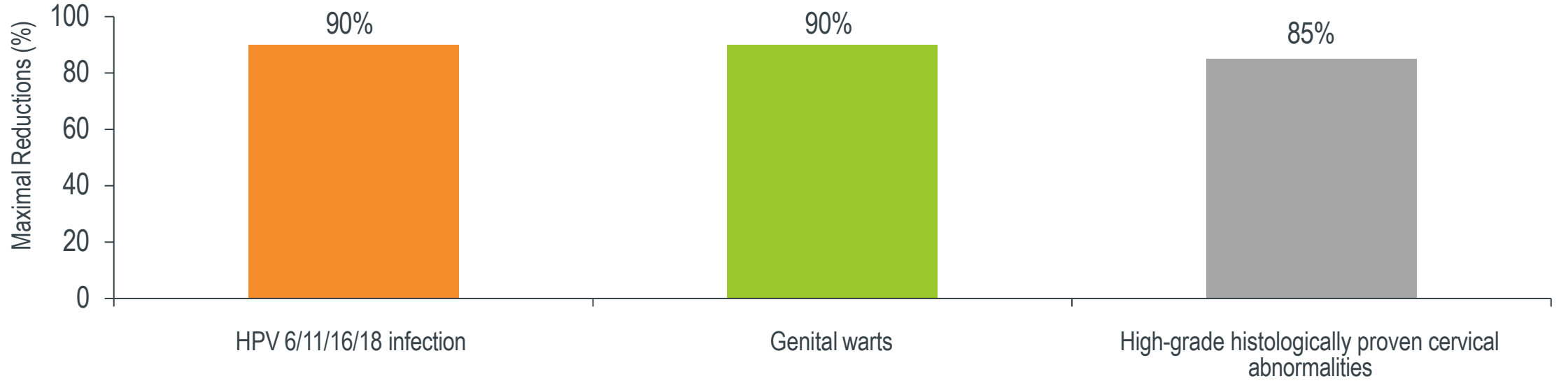
Servikal Lezyon	Olay Oranı		Kat Farkı
	Aşılanan Kadın, %	Aşılanmayan Kadın, %	
Atipi veya daha kötü	0,09	0,22	Aşılanmayan kadında 2,4 kat daha sık
CIN2/3	0,02	0,04	Aşılanmayan kadında 2 kat daha sık
CIN3	0,01	0,02	Aşılanmayan kadında 2 kat daha sık

HPV: İnsan papilloma virüsü, CIN2: Servikal intraepitelyal neoplazi grade 2, CIN2/CIN3: Servikal intraepitelyal neoplazi grade 2/3, CIN3: Servikal intraepitelyal neoplazi grade 3.

Referans: 1. Baldu-Felskov B, et al. J Natl Cancer Inst. 2014;106(3):dj460.

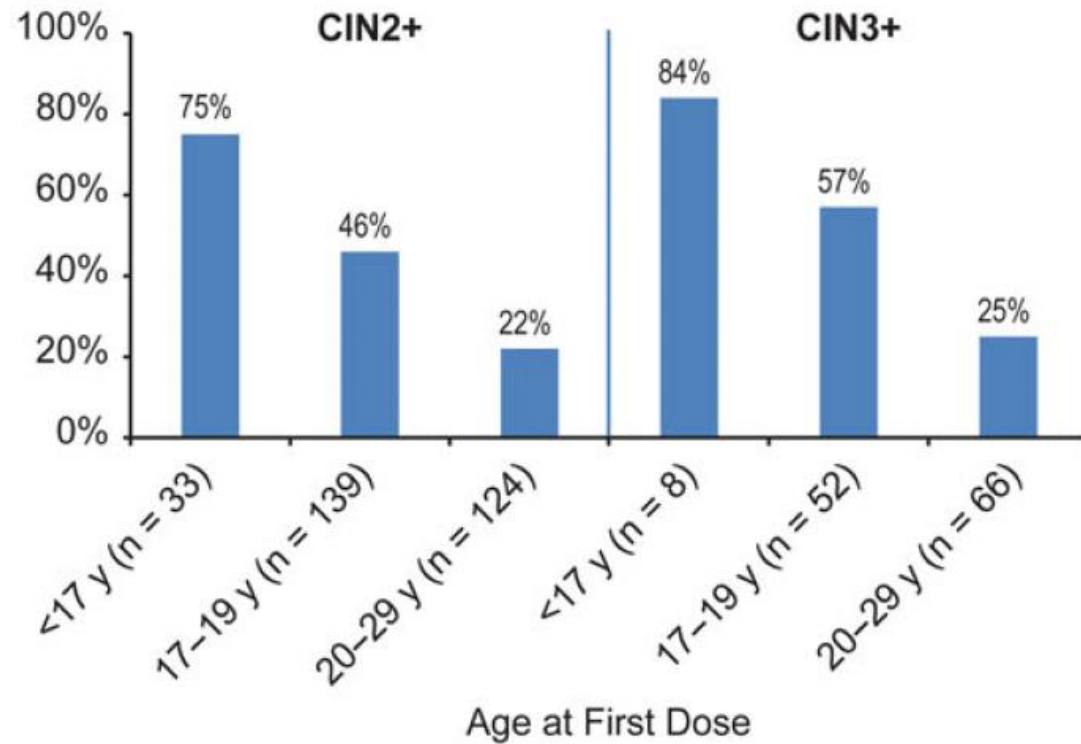
4vHPV Aşısının Etkinliği: Uluslararası 10 Yıllık Gerçek Yaşam Verisi

Ocak 2007– Şubat 2016 Tarihleri Arasında Yayınlanan Gözlemsel Çalışmalar



HPV enfeksiyonu ve HPV nedenli hastalık prevalansındaki düşüşler dünya çapında gözlemlendi.
Bu düşüş en çok genç yaşta aşılanan kadınlar arasında görüldü.

^a4vHPV Aşısı'nın HPV enfeksiyonu, anogenital siğiller ve rahim ağzı kanseri veya kanser öncesi lezyonlar üzerindeki küresel etkisini bildiren 58 gözlemsel çalışmanın sistematik literatür taraması. PubMed ve Embase veritabanları, 1 Ocak 2007'den sonra yayınlanan hakemli makaleler için 29 Şubat 2016'da tarandı.; ^bAşılanmamış olanlara kıyasla aşılanan kadınlarda HPV enfeksiyonu veya HPV nedenli hastalıklarda maksimum azalma Avustralya ve ABD (HPV 6/11/16/18 enfeksiyonu); Avustralya (genital siğiller); Avustralya ve Kanada (düşük-dereceli servikal sitolojik anomaliler) ve İsveç (yüksek-dereceli histolojik olarak kanıtlanmış servikal anomaliler).



n = number of vaccinated women with lesion in each age group.

HPV aşısı ne kadar erken uygulanırsa yüksek dereceli servikal anomali görülme sıklığında daha fazla azalma görüldü.

Genital siğiller üzerindeki gerçek yaşam etkililiği: Aşı sonrası, özellikle 21 yaş altı kadınlarda genital siğil sıklığında anlamlı azalma görülmüştür.¹

4 Valanlı HPV Aşısının Genital Siğillere Etkisi

4 valanlı HPV aşısının genital siğillerin önlenmesi üzerindeki etkisini değerlendiren sekiz randomize, kontrollü klinik çalışma ve sekiz zaman eğilimli ekolojik çalışmanın meta-analizi.

Çalışma Tasarımı



Toplam 40.695 kadın ve 1123 erkek, bu çalışmaların protokole göre popülasyonlarında aşı ve plasebo grupları arasında eşit olarak randomize edildi.

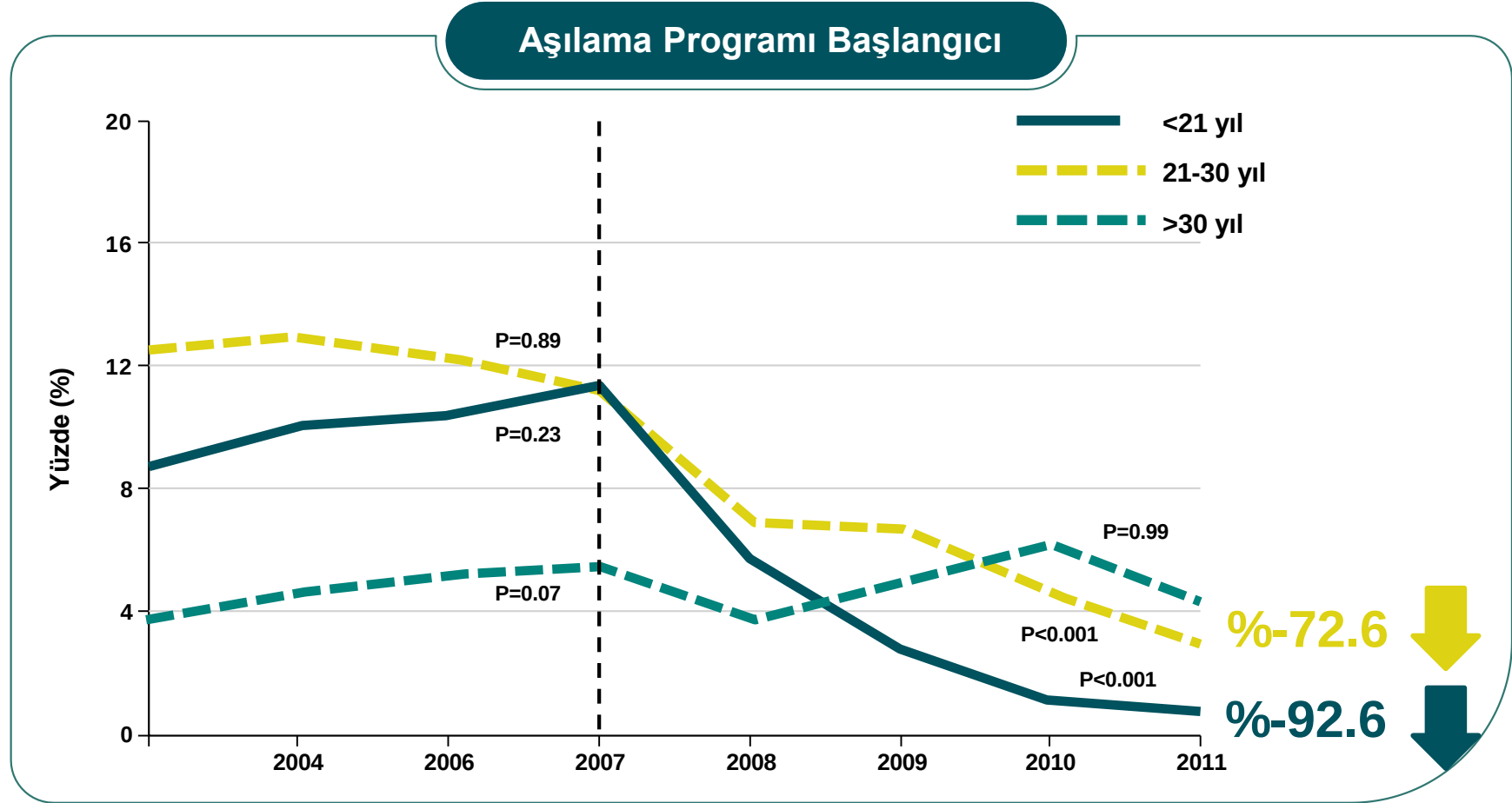
Sonuçlar



8 randomize kontrollü çalışmada genç kadınlarda, zaman eğilimli çalışmalarda **hem genç kadınlarda hem de genç erkeklerde genital siğillerin sayısında anlamlı azalma** gözlemlendi. Alt grup analizinde özellikle 21 yaş altındaki kadınlarda anlamlı azalma mevcuttu.

Aşılama sonrası 21 yaş altı Avustralyalı kadınlarda genital siğil görülme oranında belirgin düşüş görülmüştür.¹

21 yaş altı kadınlarda genital siğil görülme oranında %92,6, 21-30 yaş aralığındaki kadınlarda ise %72,6 düşüş görülmüştür.¹



9-valanlı HPV aşısının etkinlik verileri

9v HPV Aşısı Faz Çalışmaları Uzun Dönem Takip Sonuçları

9v HPV Aşısı – 16-26 Yaş Kadınlarda 8 Yıllık Takip

9v HPV Aşısı – Adelösanlarda 10 Yıllık Takip

9v HPV Aşısı – Adelösanlarda 12 Yıllık Takip

9vHPV aşısının etkililik çalışması

16-26 Yaş
Kadınlarda

HPV ile ilişkili Hastalıklar ve Servikal Prosedürler Üzerindeki Etki

1. Çalışma

9vHPV

(n=7106)

4vHPV

(n=7109)

2. ve 3. Çalışma

(4vHPV Aşısı Çalışmaları)

4vHPV

(n=8810)

Plasebo

(n=8812)



Katılımcılar, 1. gün, 2. ay ve 6. ayda üç dozluk 9vHPV aşı, 4vHPV aşı veya plasebo rejimi aldı.



Düzenli servikal sitolojik testler yapıldı.



HPV DNA, biyopsi veya kesin tedavi örneklerinde değerlendirildi.



HPV ile ilişkili hastalığın insidansı, yüzde azalma oranı ve plaseboya karşı 9vHPV aşısı prosedürleri, başlangıçta HPV testinde negatif sonuç alan kadınlar için analiz edildi.

1.Çalışma - 9vHPV vs 4vHPV

Table 2. Effect of 9vHPV Vaccine on the Incidence of Cervical, Vulvar, and Vaginal Disease and of Persistent HPV-Related Infection.*

End Point	9vHPV Vaccine (N = 7099)		qHPV Vaccine (N = 7105)		Risk Reduction (95% CI)
	no./total no.	cases/1000 person-yr	no./total no.	cases/1000 person-yr	
Per protocol efficacy population					
High-grade cervical, vulvar, and vaginal disease†					
Related to HPV-31, 33, 45, 52, or 58	1/6016	0.1	30/6,017	1.6	96.7 (80.9 to 99.8)
Related to HPV-6, 11, 16, or 18	1/5883	0.1	3/5898	0.2	66.6 (−203.0 to 98.7)
High-grade cervical epithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and cervical cancer					
Related to HPV-31, 33, 45, 52, or 58	1/5948	0.1	27/5943	1.5	96.3 (79.5 to 99.8)
Related to HPV-6, 11, 16, or 18	1/5823	0.1	1/5832	0.1	−0.4 (≤ −999 to 97.4)
Persistent infection ≥6 months' duration¶					
Related to HPV-31, 33, 45, 52, or 58	35/5939	2.1	810/5953	52.4	96.0 (94.4 to 97.2)
Related to HPV-6, 11, 16, or 18	59/5812	3.6	80/5830	5.0	26.4 (−4.3 to 47.5)

Aşı genotipleri ile ilişkili servikal, vulvar, vajinal hastalık ve persistan enfeksiyon insidansında **%96** azalma var.

Anti-HPV Response	9vHPV Vaccine (N = 6792)		qHPV Vaccine (N = 6795)		Difference (95% CI)
	Participants	Seroconversion	Participants	Seroconversion	
	no.	no. (%)	no.	no. (%)	
HPV-6 cLIA ≥30 mMU/ml	3993	3985 (99.8)	3975	3969 (99.8)	0 (–0.3 to 0.2)
HPV-11 cLIA ≥16 mMU/ml	3995	3994 (100)	3982	3980 (99.9)	0 (–0.1 to 0.2)
HPV-16 cLIA ≥20 mMU/ml	4032	4031 (100)	4062	4060 (100)	0 (–0.1 to 0.2)
HPV-18 cLIA ≥24 mMU/ml	4539	4532 (99.8)	4541	4528 (99.7)	0.1 (–0.1 to 0.4)

Her 2 grupta **%100** serokonversiyon

Effect of 9vHPV vaccine on the reduction in incidence of cervical disease (subjects PCR-negative to 14 HPV types at baseline).

Endpoint Causal HPV type	9vHPV vaccine (N = 4365)		Historic placebo (N = 5887)		Reduction in incidence % (95% CI)
	Observed cases	Incidence per 10,000 person-years cases (95% CI)	Observed cases	Incidence per 10,000 person-years cases (95% CI)	
Subjects contributing to the analysis	4229		5756		
Cervical disease, any grade					
Any of HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, or 58	4	2.5 (0.7–6.4)	315	159.7 (142.5–178.3)	98.4 (96.0–99.5)
HPV 6	1	0.6 (0.0–3.5)	40	20.1 (14.4–27.4)	96.9 (82.5–99.8)
HPV 11	0	0.0 (0.0–2.3)	14	7.0 (3.9–11.8)	100 (62.8–100)
HPV 16	0	0.0 (0.0–2.3)	128	64.5 (53.8–76.7)	100 (96.5–100)
HPV 18	0	0.0 (0.0–2.3)	44	22.1 (16.1–29.7)	100 (90.4–100)
HPV 31	3	1.9 (0.4–5.5)	67	33.7 (26.1–42.8)	94.4 (84.0–98.5)
HPV 33	0	0.0 (0.0–2.3)	35	17.6 (12.3–24.5)	100 (88.1–100)
HPV 45	1	0.6 (0.0–3.5)	13	6.5 (3.5–11.2)	90.4 (43.5–99.5)
HPV 52	0	0.0 (0.0–2.3)	62	31.2 (23.9–40.0)	100 (92.4–100)
HPV 58	0	0.0 (0.0–2.3)	52	26.2 (19.5–34.3)	100 (81.8–100)
High-grade cervical disease					
Any of HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, or 58	2	1.3 (0.2–4.5)	141	71.0 (59.7–83.7)	98.2 (93.6–99.7)
HPV 6	0	0.0 (0.0–2.3)	10	5.0 (2.4–9.2)	100 (54.7–100)
HPV 11	0	0.0 (0.0–2.3)	1	0.5 (0.0–2.8)	100 (≤ – 999–100)
HPV 16	0	0.0 (0.0–2.3)	73	36.7 (28.8–46.2)	100 (93.7–100)
HPV 18	0	0.0 (0.0–2.3)	18	9.0 (5.4–14.3)	100 (74.0–100)
HPV 31	2	1.3 (0.2–4.5)	32	16.1 (11.0–22.7)	92.2 (71.1–98.7)
HPV 33	0	0.0 (0.0–2.3)	17	8.5 (5.0–13.7)	100 (71.9–100)
HPV 45	0	0.0 (0.0–2.3)	3	1.5 (0.3–4.4)	100 (– 113.3–100)
HPV 52	0	0.0 (0.0–2.3)	28	14.1 (9.4–20.4)	100 (85.1–100)
HPV 58	0	0.0 (0.0–2.3)	23	11.6 (7.3–17.4)	100 (81.1–100)

CI, confidence interval; HPV, human papillomavirus; N, number of subjects in the analysis population; PCR, polymerase chain reaction; 9vHPV, nine-valent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58) recombinant vaccine.

Giuliano AR, et al. Gynecologic Oncology 154 (2019) 110–117

9vHPV HPV aşısının etkililik sonuçları

9 HPV tipinin her biri ile ilgili hastalıklarda anlamlı azalmalar gözlemlendi.¹



Dahil edilen çalışmaların* her bir kolundaki başlangıç HPV DNA pozitifliği karşılaştırılabilirdi.¹



9 HPV tipi ve yüksek dereceli CIN ile ilgili herhangi bir derecedeki servikal hastalık, **plaseboya kıyasla azaldı.¹**



Her bir HPV tipinin neden olduğu hastalığa karşı aşı etkililiği benzerdi.¹

9vHPV aşısının kadınlarda uzun dönem etkililiği: Danimarka, Norveç ve İsveç'ten uzun dönem takip sonuçları



16-26 yaşları arasında
2.029 katılımcı

12 yıl takip süresi

Aşının etkililiğinin aşılardan
sonra %90'ın üzerinde kalıp
kalmadığı değerlendirilmiştir.

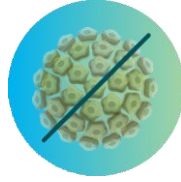
Bulgular, 10,396.2 kişi-yılı takip süresince HPV16/18/31/33/45/52/58 ile ilişkili
yüksek dereceli servikal displazi vakası olmadığını ortaya koymuştur.
Bu da aşının etkili olduğunu (%95 GA, 91.9-100) göstermektedir.¹

9vHPV aşısı uzun dönem takip verileri: Adölesanlarda 10 yıllık takip süresinde seropozitiflik oranları her 9 HPV aşı tipi için %90'ın üzerinde kaldı.¹

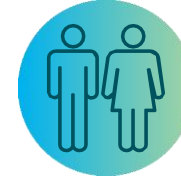
3 doz 9vHPV aşısı alan 9-15 yaşlarındaki katılımcılarda gerçekleştirilen uzun süreli takip çalışması



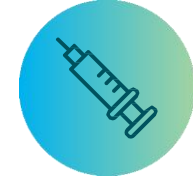
9vHPV aşısının kapsadığı tiplerin her biri için **seropozitiflik oranları 90. aya kadar >%90** olarak kaldı.¹



3. doz sonrası 8.2 yıllık maksimum takip süresine göre* yüksek dereceli **intraepitelyal neoplazi veya genital siğil vakası gözlemlenmedi.**¹



Kadınlarda ve erkeklerde HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 ile ilişkili 6 aylık kalıcı enfeksiyon insidans oranları sırasıyla 10.000 kişi-yılı başına 49.2 ve 37.3 idi; bu oranlar aşılınmış kohortlarda beklenen aralıklar içindeydi.¹



Seropozitiflik oranları, 9vHPV aşısının kapsadığı tiplerin her biri için 126. ayda cLIA'ya göre $\geq$ %81 ve IgG LIA'ya göre $\geq$ %95 olarak kaldı.²

*(n = 1107) HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 ile ilişkili.

CIN1: Servikal intraepitelyal neoplazi derece 1, **Cla:** Competitive Luminex Immunoassay, **GMT:** Geometrik ortalama titre, **HPV:** İnsan papilloma virüsü, **IgG LIA:** Immunoglobulin G Luminex Immunoassay, **PPE:** Protokol başına etkinlik.

Referanslar: 1. Olsson S-E et al. Papillomavirus Res. 2020;10:100203. 2. European Medicine Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/gardasil-9-h-c-003852-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (Son erişim tarihi: 07.05.2025)

HPV aşılarının güvenliği

HPV aşılarının güvenliliği



Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ):¹

Mevcut güvenlilik profili, önceki 7 GACVS toplantısında tartışıldığı gibi **son derece olumlu olmaya devam ediyor ve lisans öncesi güvenlilik profiliyle tutarlı.**



ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC):²

Pek çok aşı güvenliği izleme sisteminden ve 160'tan fazla çalışmadan elde edilen veriler, HPV aşılarının olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir. **Bilimsel kanıtlar aşıların güvenliliğini ezici bir çoğunlukla desteklemektedir.**

HPV: İnsan papilloma virüsü, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, CDC: ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, GACVS: Küresel Aşı Güvenliği Danışma Komitesi

Referanslar: 1. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 4-5 December 2019. Weekly Epidemiological Record. 2020;95(4):25-36.
2. CDC. Vaccine Safety- Human Papillomavirus (HPV) Vaccine. https://www.cdc.gov/vaccine-safety/vaccines/hpv.html?CDC_AAref_Val (Son erişim tarihi: 06.02.2025)

HPV aşı şeması nasıl?

HPV Aşıları Pozolojisi

Tablo 8. HPV aşı önerileri

Yaş grupları	Dokuz valanlı aşı		Dört valanlı aşı
9-13 yaş	İki doz (altı ay arayla) Eğer altı aydan daha erken uygulanırsa üçüncü doz gereklidir.	Veya	İki doz (altı ay arayla) Eğer altı aydan daha erken uygulanırsa üçüncü doz gereklidir.
14 yaş			Üç doz (sıfırinci, ikinci, altıncı ay) Tüm dozlar bir yıl içinde tamamlanmalıdır.
15 yaş ve üzeri	Üç doz (sıfırinci, ikinci, altıncı ay) Tüm dozlar bir yıl içinde tamamlanmalıdır.		

Üç dozluk şemada;
ikinci doz birinciden en az 4 hafta
sonra,

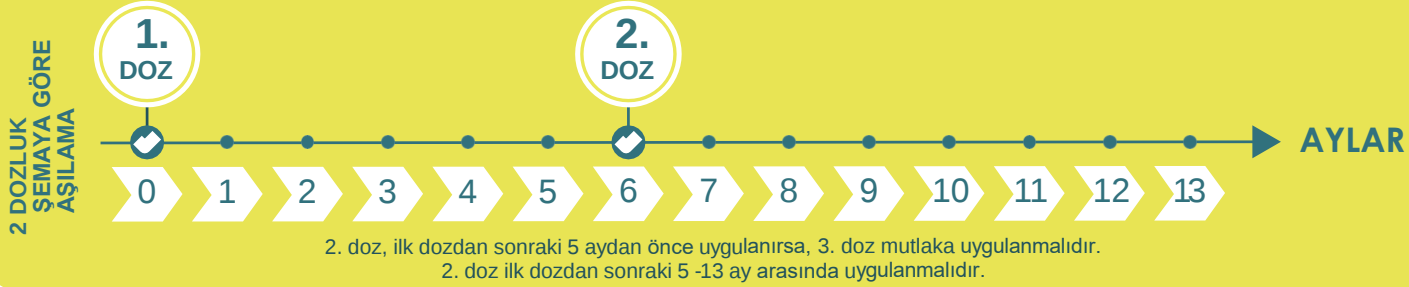
üçüncü doz ise ikinciden en az 12 hafta
sonra uygulanmalıdır.

Birinci ve üçüncü doz arasında en az 5 ay olmalıdır.

Eğer daha yakın yapılmışsa, doz tekrarlanır.

9vHPV Aşısı Gardasil® 9 - Pozoloji¹

İlk enjeksiyon sırasında 9-14 yaş (14 yaş dahil) arasında olan bireyler¹



İlk enjeksiyon sırasında 15 yaş ve üzerinde olan bireyler¹



Tüm dozlar 1 yıl içinde tamamlanmalıdır.¹

İlk GARDASIL® 9 dozunu alan bireylerin, aşılamaya programını GARDASIL® 9 ile tamamlaması önerilmektedir.

Gardasil® 9 için HPV aşılarının birbirlerinin yerine kullanımı çalışmaları yapılmamıştır.

Gardasil® 4 ile 3 doz aşılanan kişiler GARDASIL® 9'un 3 dozunu alabilirler.¹

Tablo 1. Türkiye EKMUD erişkin yaş gruplarına göre 2025 aşı önerileri ve dozları

Aşı	19-23 yaş	24-26 yaş	27-49 yaş	50-59 yaş	≥60 yaş
Tetanoz, difteri, boğmaca (Td veya TdaB) ¹	Her 10 yılda bir rapel doz (ilki TdaB)				
İnaktif influenza	Her sonbaharda 1 doz				
Konjuge Pnömonokok (PCV20) ²	1 doz			1 doz	
Respiratory syncytial virus (RSV) ³	1 doz				1 doz
Rekombinant Zoster ⁴	2 doz (2-6 ay arayla)			2 doz (2-6 ay arayla)	
Hepatit B ⁵	3 doz (0, 1, 6.ay)				
Hepatit A ⁶	2 doz (0, 6.ay)				
Suçiçeği ⁷	1 veya 2 doz (1-2 ay arayla)				
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) ⁸	1 veya 2 doz (4 hafta arayla)				
Meningokok ACWY ⁹	1 veya 2 doz (0, 2.ay)				
Meningokok B ¹⁰	2 doz (6 ay arayla)	3 doz (0,1-2, 6.ay)			
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b (Hib) ¹¹	1 veya 3 doz (0,1,2.ay)				
Human papilloma virus (HPV) ¹²	3 doz (0, 1-2, 6.ay)				



Tüm erişkinlere uygulanması önerilir.



Risk faktörü veya belirli endikasyonu olan erişkinlere uygulanması önerilir.

9vHPV Aşısı / Gardasil® 9 - Diğer Aşılarla Kullanımı

Difteri(d) ve tetanoz (T) ile birlikte boğmaca [aselüler bileşen] (ap) ve/veya polyomiyelit [inaktif] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV aşıları) içeren kombine bir rapel aşıyla eş zamanlı uygulanabilir ve bu aşıların bileşenlerinden herhangi birine antikor yanıtıyla anlamlı etkileşim gözlenmez.

Kombine bir dTap-IPV aşısının ilk GARDASIL 9 dozuyla birlikte uygulandığı klinik bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır.

9vHPV Aşısı (Gardasil®9) - Kontraseptifler ile Kullanımı

Klinik çalışmalarda GARDASIL 9 uygulanan 16- 26 yaş arası kadınların % 60,2'si klinik çalışmaların aşılama döneminde hormonal kontraseptifler kullanmıştır.

Hormonal kontraseptiflerin kullanımı GARDASIL 9'a verilen tipe spesifik immün yanıtları etkilememiştir.

9vHPV Aşısı (Gardasil®9) - Gebelikte Kullanımı

- Gebelik kategorisi B'dir.
- Hayvan çalışmaları fertilité, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğunu göstermemektedir. Gebelik döneminde uygulanan GARDASIL 9'a ilişkin veriler (maruz kalan 1000'den fazla gebenin sonuçları) malformasyona yol açan toksisite ve/veya fetusa ya da yenidoğana yönelik toksisiteyi göstermemektedir. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi belirlenmemiştir.
- Bununla birlikte, bu veriler gebelik döneminde GARDASIL 9'un kullanımını tavsiye etmek için yeterli değildir. Aşılama gebelik tamamlanıncaya kadar ertelenmelidir.

9vHPV Aşısı (Gardasil®9) - Laktasyonda Kullanımı

- GARDASIL 9 emzirme döneminde kullanılabilir.
- GARDASIL 9'un 16 ila 26 yaş arası kadınlarda gerçekleştirilen klinik çalışmalarının aşılama periyodunda toplamda 92 kadın emzirmekteydi. Çalışmalarda, aşı immünojenisitesi, emziren kadınlar ve emzirmeyen kadınlar arasında benzer bulunmuştur. Ayrıca, emziren kadınlardaki istenmeyen olay profili genel güvenlik popülasyonundaki kadınlarla benzerdi. Aşılama döneminde emzirilen bebeklerde aşı ile ilişkili hiçbir ciddi istenmeyen olay bildirilmemiştir.

Yan Etkiler

- Aşı canlı veya ölü virus taşımadığından virüse ait enfeksiyon veya benzeri istenmeyen etki mümkün değildir.
- **Aşı yerinde enjeksiyona bağlı:**
 - Kızarıklık, minimal ağrı, şişlik
 - Baş ağrısı,
 - Hafif ateş
 - Bulantı, baş dönmesi, göz kararması

Gardasil alan bireylere Gardasil 9 uygulanabilir mi?

Gardasil 9 ile Gardasil'e benzer güvenlik profili

Ek tipler:
31-33-45-52-58
için yüksek
immünojenik yanıt

3.dozun
tamamlandığı
4.hafta sonunda her
bir serotipe karşı
%98 oranında
seropozitif yanıt

**9vHPV, 4vHPV Aşısından 12
ay sonra uygulanabilir**

- Daha önce 3 doz 4v HPV aşısı olan 12-26 yaşındaki kadınlarda 9vHPV aşısının güvenliği ve immünojenitesi değerlendirildi.
 - 4vHPV aşısı olmuş bireylerin güvenlik profili, **enjeksiyon bölgesinde daha yüksek şişme ve eritem oranları dışında**, önceden HPV aşısı olmamış bireylere benzer bulundu.
 - 4vHPV aşısı olmuş 12-26 yaşındaki kız çocuklarına ve genç kadınlara 3 doz 9vHPV aşısının uygulanması, HPV tipleri 31/33/45/52/58 açısından yüksek oranda immünojeniktir.

Çalışma Tasarımı: Daha önce 4 valanlı HPV aşısı olmuş 12-26 yaşındaki kadınlarda 9 valanlı HPV aşısının randomize, çift kör, güvenlik/tolerabilite ve immünojenite çalışması. Çalışma, ilk kayıt sırasında genel sağlığı yerinde, cinsel-naif ve ergenlik çağındaki (12-15 yaş) 180 kız çocuğu ve çalışma süresince genel sağlığı yerinde, anormal Pap testi sonucu geçmişine sahip olmayan ve yaşamı süresince dörtten fazla cinsel partneri olmamış genç kadını (16-26 yaş) kaydetmek üzere tasarlanmıştır. Tüm katılımcıların, tıbbi veya aşı kayıtlarıyla teyit edilebilecek şekilde, 1 yıllık bir süre içinde 3 doz 4 valanlı HPV aşısı almış ve üçüncü doz aşının çalışmaya kaydolmadan en az bir yıl önce tatbik edilmiş olması gerekiyordu. Çalışmaya dahil edilmeme nedenleri arasında gebelik (idrar veya serum β -insan koryonik gonadotropin [β -hCG] testi ile belirlenir), herhangi bir aşı bileşenine karşı bilinen alerji, trombositopeni veya immünosupresyon/önceki immünosupresif tedavi yer almıştır. Katılımcılar 32 çalışma bölgesinde 8 ülkeden kaydedildi ve 9 valanlı HPV aşısı veya plasebo alımına göre yaklaşık 2:1 oranında randomize edilmiştir. Serum örnekleri 1. gün, 2. ay ve 7. ayda toplanmıştır. Anti-HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 titreleri, 9 valanlı HPV-rekabetçi Luminex İmmünoassay kullanılarak ölçülmüştür (cLIA).

2030'a kadar DSÖ'nün 90-70-90 hedeflerine ulaşılması, 2120'ye kadar 62 milyondan fazla serviks kanseri ölümünün önlenmesini sağlayacaktır.¹

Rahim ağzı kanserini elimine etmek için
2030 yılına kadar ulaşılması gereken 90/70/90 hedefleri²

%90

Kız çocuklarının
%90'ının
(15 yaşına
kadar) HPV
aşısı ile tam
olarak aşılması²



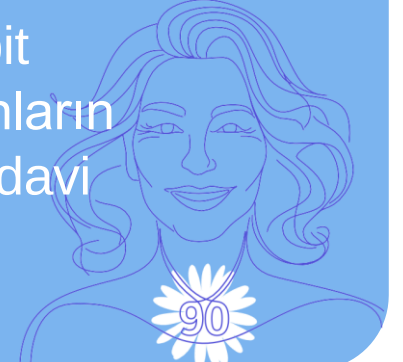
%70

Kadınların
%70'inin 35
yaşına kadar
taranması ve 45
yaşına kadar bu
tarama
testlerinin
tekrarlanması.²



%90

Kanser öncesi
lezyon ya da
kanser tespit
edilen kadınların
%90'ının tedavi
edilmesi.²



Referanslar: 1. WHO, Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336583/9789240014107-eng.pdf?sequence=1> (Son erişim tarihi: 04.03.2025)
2. WHO, Cervical Cancer Elimination Initiative <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative> (Son erişim tarihi: 03.03.2025)

DSÖ 2024 güncellemeleri

Serviks kanseri önlenabilir bir hastalık olmasına rağmen dünya genelinde kadınlarda en yaygın kanserlerden ve kansere bağlı ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.¹



Her 2 dakikada 1 kadın serviks kanserinden hayatını kaybetmektedir.¹



2022'de **348.000 serviks kanseri ölümünün %90'dan fazlası** düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir.¹

Eğer bu konuya yeterince odaklanılmazsa, 2030 yılına kadar serviks kanserinden kaynaklanan yıllık ölümler muhtemelen 410.000'e ulaşacak.¹

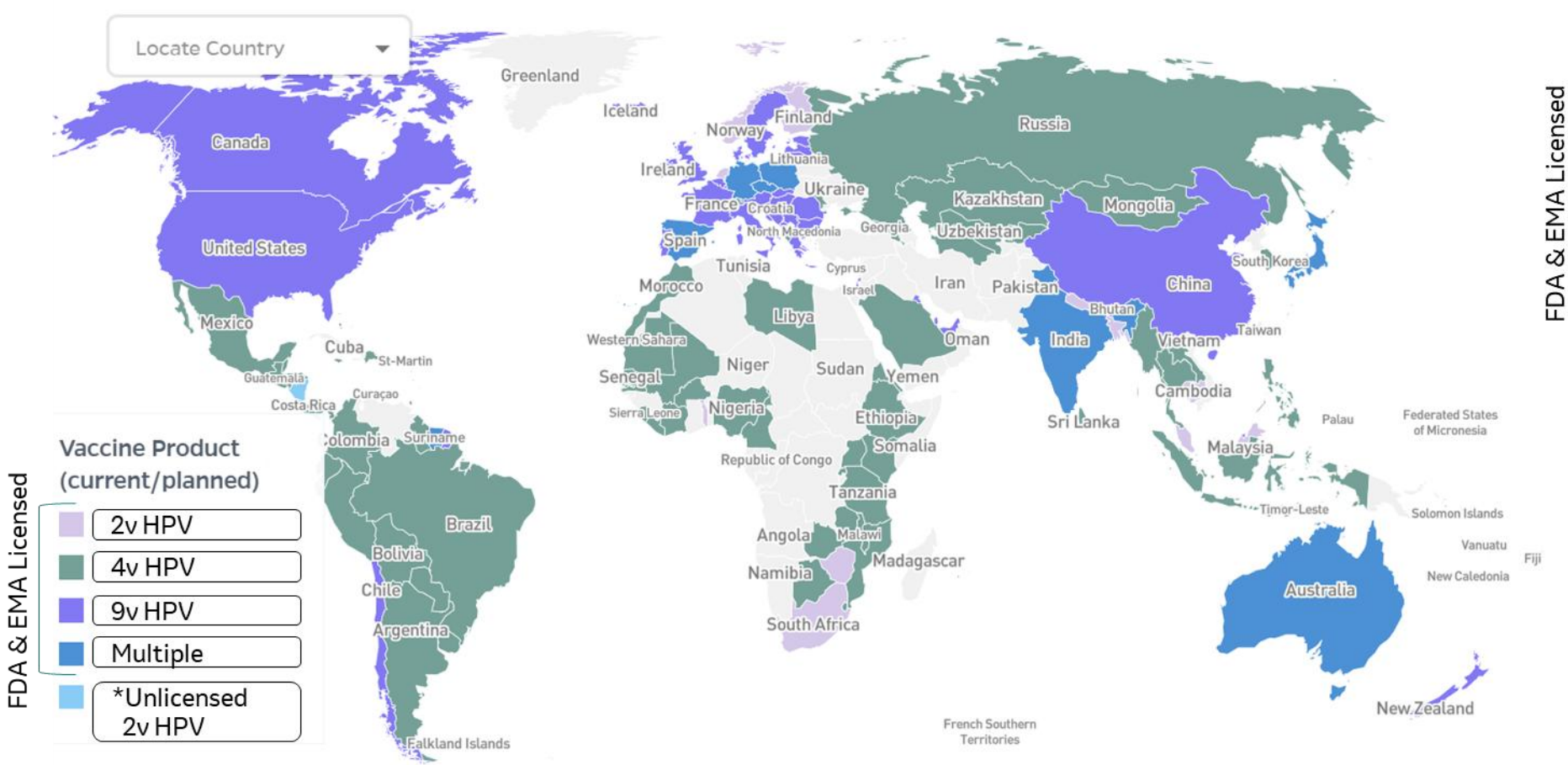


“Bu ilk küresel forum, hükümetler ve ortakların küresel ortadan kaldırma stratejisine yatırım yapmaları ve kadınların ve kızların ihtiyaç duydukları hayat kurtarıcı araçlara erişimini engelleyen eşitsizlikleri ele almaları için önemli bir fırsat.²”

DSÖ Genel Direktörü Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus

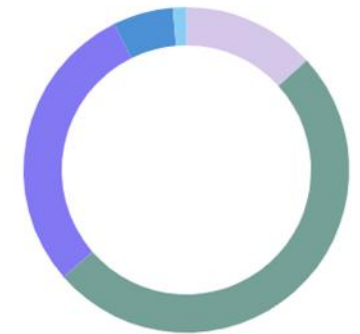
Referanslar: 1. WHO, Global cervical cancer elimination forum: advancing the call to action <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative/cervical-cancer-forum> (Son erişim tarihi: 04.03.2025). 2. WHO, Wave of new commitments marks historic step towards the elimination of cervical cancer <https://www.who.int/news/item/05-03-2024-wave-of-new-commitments-marks-historic-step-towards-the-elimination-of-cervical-cancer> (Son erişim tarihi: 04.03.2025).

Dünyada Ulusal HPV Aşılama Programları¹



Overview

		Global Gavi	
2v HPV		20	5
4v HPV		76	25
9v HPV		44	0
Multiple		9	0
*Unlicensed 2v HPV		2	0



Not licensed by the FDA or EMA

1. International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIEW-hub. www.view-hub.org. Accessed: 9/3/2025.

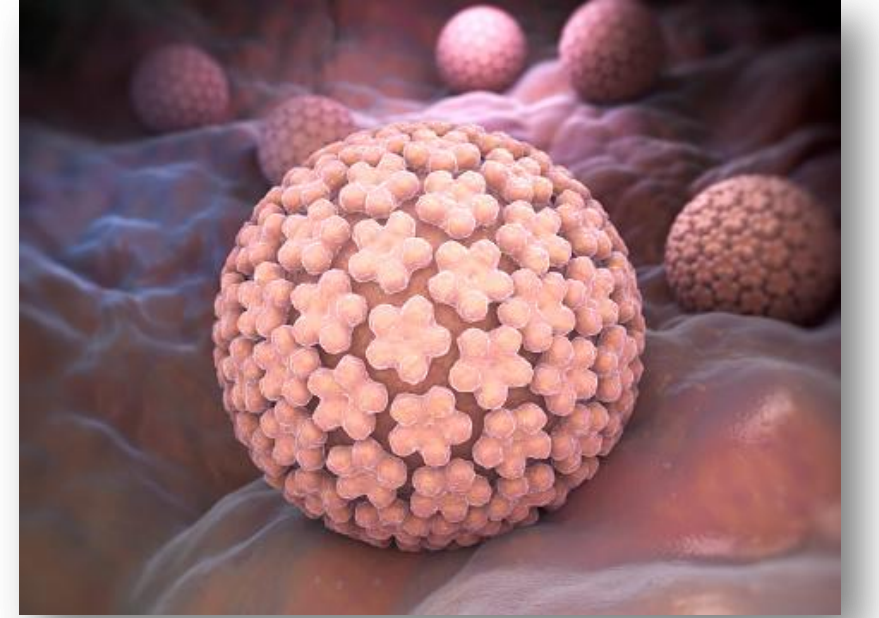
HPV aşılması

HPV aşısı etkili, güvenli ve uzun dönem koruma sağlar.

Her yıl

36.500

kanser vakası
HPV aşısıyla
önlenebilmektedir
(USA için CDC tahmini)





Tesekkürler



▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonlarını bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti firma iletişim bilgileri (e-posta: dpoc.turkiye@msd.com, telefon: 0212 336 10 00; Faks: 0212 355 83 85) aracılığı ile bildirmeniz gerekmektedir. **Formül:** 1 doz (0,5 mL)'sinde yaklaşık olarak; HPV Tip 6 L1 Proteinini 30 mikrogram, HPV Tip 11 L1 Proteinini 40 mikrogram, HPV Tip 16 L1 Proteinini 60 mikrogram , HPV Tip 18 L1 Proteinini 40 mikrogram, HPV Tip 31 L1 Proteinini 20 mikrogram, HPV Tip 33 L1 Proteinini 20 mikrogram, HPV Tip 45 L1 Proteinini 20 mikrogram , HPV Tip 52 L1 Proteinini 20 mikrogram, HPV Tip 58 L1 Proteinini 20. **Yardımcı maddeler:** 3.78 mg sodyum. **Yardımcı maddelerin listesi:** Amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat adjuvanı, Sodyum klorür, L-Histidin, Polisorbitat 80 (E433), Sodyum borat (E285), Enjeksiyonluk Su. **Ambalajın Niteliği ve İçeriği:** Piston tıpalı (lamine FluroTec kaplı) ve uç kapaklı (silikonlu plastik sert kapak) kullanıma hazır enjektör (Tip I cam) içerisinde 0,5 Ml süspansiyon bulunan tekli ambalajlar halinde sunulmaktadır. Ambalajda farklı uzunlukta 2 iğne bulunmaktadır. **Endikasyonlar:** GARDASIL 9, 9 yaş ve üzerindeki kişilerin aşıda bulunan İnsan Papillomavirüs (HPV) tiplerinden kaynaklanan premalign lezyonlar (servikal , vulvar, vajinal ve anal); servikal, vulvar, vajinal ve anal kanser ve belirli HPV tiplerine bağlı oluşan genital siğillere (condyloma acuminata) karşı aktif bağışıklanması için endikedir. Gardasil 9'un kullanımı resmi otoritelerin önerileri ile uyumlu olmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Aşının etkin maddelerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık. Daha önce GARDASIL 9 veya GARDASIL uygulandıktan sonra aşırı duyarlılık yaşayan hastalara GARDASIL 9 uygulanmamalıdır. **Pozoloji:** İlk enjeksiyon sırasında 9 – 14 yaş (14 yaş dahil) arası olan bireylerde GARDASIL 9, 2 dozluk (0, 6–12 ay) takvim doğrultusunda uygulanabilir. İkinci doz birinci dozdan sonraki 5-13 ay arasında uygulanmalıdır. Eğer ikinci doz, ilk dozdan sonraki 5 aydan önce uygulanırsa, üçüncü doz mutlaka uygulanmalıdır. GARDASIL 9, 3 dozluk takvim doğrultusunda uygulanabilir (0, 2, 6 ay). İkinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra uygulanmalıdır ve üçüncü doz ikinci dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Üç dozun hepsi 1 yıl içinde uygulanmalıdır. İlk enjeksiyon sırasında 15 yaş ve üzeri olan bireylerde GARDASIL 9, 3 dozluk takvim doğrultusunda uygulanmalıdır (0, 2, 6 ay). İkinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra uygulanmalıdır ve üçüncü doz ikinci dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Üç dozun hepsi 1 yıl içinde uygulanmalıdır. **Uygulama şekli:** GARDASIL 9 intramusküler enjeksiyonla uygulanmalıdır. GARDASIL 9 intravasküler, subkutan veya interdermal yolla enjekte edilmemelidir. Kullanımdan önce süspansiyon oluşturmak için enjektörü iyice çalkalayınız. Kuvvetli çalkalamadan sonra beyaz, bulanık bir sıvı halini alır. Tercih edilen bölge üst kolun deltoid bölgesi veya uyluğun yan tarafının öne bakan kısmıdır. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** Böbrek /Karaciğer yetmezliği: GARDASIL 9'un böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Pediatrik popülasyon: GARDASIL 9'un 9 yaşın altındaki çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Geriyatrik popülasyon: GARDASIL 9'un bu popülasyonda güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** Bireyin aşılmasına yönelik kararda bireyin daha önce HPV'ye maruz kalmış olma riski ve aşılama elde edeceği potansiyel yarar dikkate alınmalıdır. Tüm enjektabl aşılar olduğu gibi, aşının uygulanmasından sonra nadir olarak ortaya çıkabilen anafilaktik reaksiyonlar için uygun tıbbi tedavi her zaman hazır bulundurulmalıdır. Özellikle adelenanlar ve genç erişkinlerde herhangi bir aşılama veya aşılama öncesinde iğne ile enjeksiyona psikolojik yanıt olarak bazen düşmenin de eşlik ettiğisenkop (bayılma) görülebilir. Buna geçici görme bozukluğu, parestezi ve iyileşme sırasında toniklonik uzuv hareketleri gibi çeşitli nörolojik bulgular eşlik edebilir. Bu nedenle GARDASIL 9 aşılamasından sonra yaklaşık 15 dk dikkatli bir gözlem yapılmalıdır. Bayılmaya bağlı yaralanmadan korunmak için tüm prosedürlerin uygulanması önemlidir. Şiddetli bir akut ateşli hastalık geçiren kişilerde aşılama ertelenmelidir. Ancak hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya düşük dereceli ateş gibi hafif bir enfeksiyon varlığı bağışıklama için kontrendikasyon oluşturmaz. Tüm aşılar olduğu gibi, GARDASIL 9 ile aşılama aşılamanın tümünde koruma sağlamayabilir. Aşı sadece aşının hedeflediği HPV tiplerinden kaynaklanan hastalıklara karşı koruma sağlar. Dolayısıyla, cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir. Aşı sadece profilaktik kullanıma yöneliktir ve aktif HPV enfeksiyonlarına veya mevcut klinik hastalığa karşı bir etkisi yoktur. Aşının belirtilen kanser türleri geliştikten sonra uygulanmasının terapötik etkisi gösterilmemiştir. Bu nedenle aşı servikal, vulvar, vajinal ve anal kanser, anal, serviks, vulvar ve vajinadaki yüksek evreli displastik lezyonlar veya genital siğillerin tedavisi için endike değildir. Ayrıca HPV'ye bağlı diğer bilinen lezyonların ilerlemesini önleme etkisi yoktur. Aşılama esnasında aşı HPV tipi ile enfekte olan bireylerde, GARDASIL 9 aşı HPV tipi ile oluşmuş lezyonlardan koruma sağlamaz. Aşılama rutin servikal taramanın yerini tutmaz. Hiçbir aşı % 100 etkin olmadığından ve GARDASIL 9 her HPV tipine veya aşılama tarihinde mevcut olan HPV enfeksiyonlarına karşı koruma sağlamayacağından, rutin servikal tarama kritik önem taşır ve yerel önerilere uyulmalıdır. İmmün yanıtı bozulmuş kişilerde GARDASIL 9 kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte olduğu bilinen 7-12 yaş arası kişilerde dört bileşenli HPV aşısının güvenliliği ve immünojenitesi değerlendirilmiştir. Güçlü bir immün supresif tedavi kullanımı, genetik bir defekt, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu veya diğer nedenlerle immün yanıtı bozulmuş kişiler aşıya yanıt vermeyebilir. Trombositopeni veya pıhtılaşma bozukluğu olan kişilerde intramusküler uygulamadan sonra kanama olabileceğinden bu kişilere aşı dikkatle uygulanmalıdır. Bu aşının koruma süresini belirlemek amacıyla uzun süreli izleme çalışmaları devam etmektedir. GARDASIL 9'un iki bileşenli veya dört bileşenli HPV aşılarının birbirlerinin yerine kullanılabilirliğini destekleyen güvenlik, etkililik ve immünojenite verisi bulunmamaktadır. GARDASIL 9'un ilk dozunu alan kişilerin aşılama serisini GARDASIL 9 ile tamamlamaları tavsiye edilir. Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir. **İstenmeyen etkiler:** GARDASIL 9 ile gözlenen en yaygın istenmeyen reaksiyonlar enjeksiyon yerindeki reaksiyonlar (aşılamanın kişilerin % 84,8'inde aşılama sonrası herhangi bir viziti izleyen 5 gün içerisinde) ve baş ağrısıydı (aşılamanın % 13,2'sinde aşılama sonrası herhangi bir viziti izleyen 15 gün içerisinde). Bu istenmeyen reaksiyonlar genellikle hafif veya orta şiddettedir. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: Klinik çalışmalarda, aşılama öncesi 3 ay içerisinde immünooglobülin veya kan türevi ürünler almış kişilerdeki güvenlik ve immünojenite incelenmemiştir. Diğer aşılar ile birlikte kullanım: GARDASIL 9 difteri(d) ve tetanoz (T) ile birlikte boğmaca [aselüler bileşen] (ap) ve/veya poliyomiyelit [inaktif] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV aşıları) içeren kombine bir rapel aşıyla eş zamanlı uygulanabilir ve bu aşıların bileşenlerinden herhangi birine antikor yanıtıyla anlamlı etkileşim gözlenmez. Bu bilgi kombine bir dTap-IPV aşısının ilk GARDASIL 9 dozuyla birlikte uygulandığı klinik bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Hormonal kontraseptifler ile birlikte kullanım: Klinik çalışmalarda GARDASIL 9 uygulanan 16- 26 yaş arası kadınların % 60,2'si klinik çalışmaların aşılama döneminde hormonal kontraseptifler kullanmıştır. Hormonal kontraseptiflerin kullanımı GARDASIL 9'a verilen tipe spesifik immün yanıtları etkilememiştir. **Geçimsizlikler:** Geçimlilik çalışmalarının bulunmamasından dolayı bu aşı diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. **Gebelik ve laktasyon:** Genel tavsiye: Gebelik kategorisi B'dir. Gebe kadınlardaki pazarlama sonrası veriler, gebelik döneminde uygulandığında GARDASIL 9'a ilişkin malformasyona yol açan toksite ve/veya fetusa ya da yenidoğana yönelik toksiteyi göstermemektedir. GARDASIL 9'un embriyofetal, perinatal ve postnatal hayatta kalma ve gelişim üzerine etkisi sıçanlar üzerinde değerlendirilmiştir. Bu hayvan çalışmaları fertilité, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğunu göstermemektedir. GARDASIL 9'un 6 yıllık gebelik kaydı, 69'u sonuçları bilinen gebelikler olan 180 kadını prospektif olarak takip etmiştir. Düşük ve majör doğum kusurlarının sıklığı gebeliklerde %4,3 (3/69) ve canlı doğan bebeklerde %4,5 (3/67) olmuştur. Bu sıklıklar, arka planda tahmin edilen sıklıklar ile tutarlıdır. Bu veriler, sonuçları bilinen 1.640 hamileliğin dahil edildiği qHPV aşısı için 5 yıllık hamilelik kayıtlarından elde edilen benzer bulguları destekler niteliktedir. Bununla birlikte, bu veriler gebelik döneminde GARDASIL 9'un kullanımını tavsiye etmek için yeterli değildir. Aşılama gebelik tamamlanuncaya kadar ertelenmelidir. **Laktasyon dönemi:** GARDASIL 9 emzirme döneminde kullanılabilir. **Üreme yeteneği/ Fertilité:** GARDASIL 9'un insanlarda fertilité üzerindeki etkisine dair hiçbir veri yoktur. Hayvan çalışmaları fertilité üzerinde zararlı etkileri göstermemektedir. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** GARDASIL 9 araç veya makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir. **Doz Aşımı:** Doz aşımı vakaları rapor edilmemiştir. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** 2°C - 8°C arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız. Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için kutusunda saklayınız. GARDASIL 9 buzdolabından çıkarıldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. **Raf ömrü:** 36 ay. **Geri Ödeme Durumu:** Bedeli Ödenmez. **Ruhsat Sahibinin İsim ve Adresi:** Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti Esentepe Mah Büyükdere Cad No: 199 Levent 199 Ofis Bloğu Kat: 13 34394 İSTANBUL. Telefon: (212) 336 10 00. Faks: (212) 355 83 85. **İlk Ruhsat Tarihi ve Numarası:** 21.11.2019 – 2019/600. **KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:** 30.09.2025. **Üretim yeri:** Merck Sharp & Dohme Corp., West Point/Pensilvanya/ABD **DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FİRMAMIZA BAŞVURUNUZ. REÇETE İLE SATILIR. 25.10.2024 tarihi itibarıyla KDV Dahil PSF:** 3993.37 TL. **KÜB Özeti Güncelleme Tarihi:** 06.10.2025