

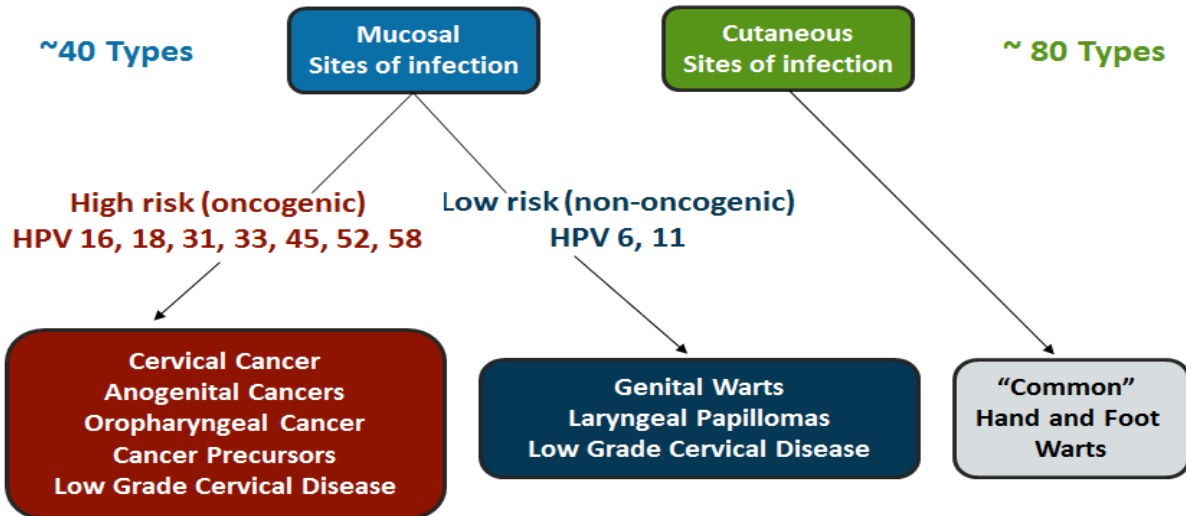
KORUYUCU HPV AŞILARI

ALİ ÖZÖN

Enf.Hst.Klin.Mik.Uzm

HPV TİPLERİ & HASTALIK İLİŞKİLERİ

HPV Types Differ in Their Disease Associations

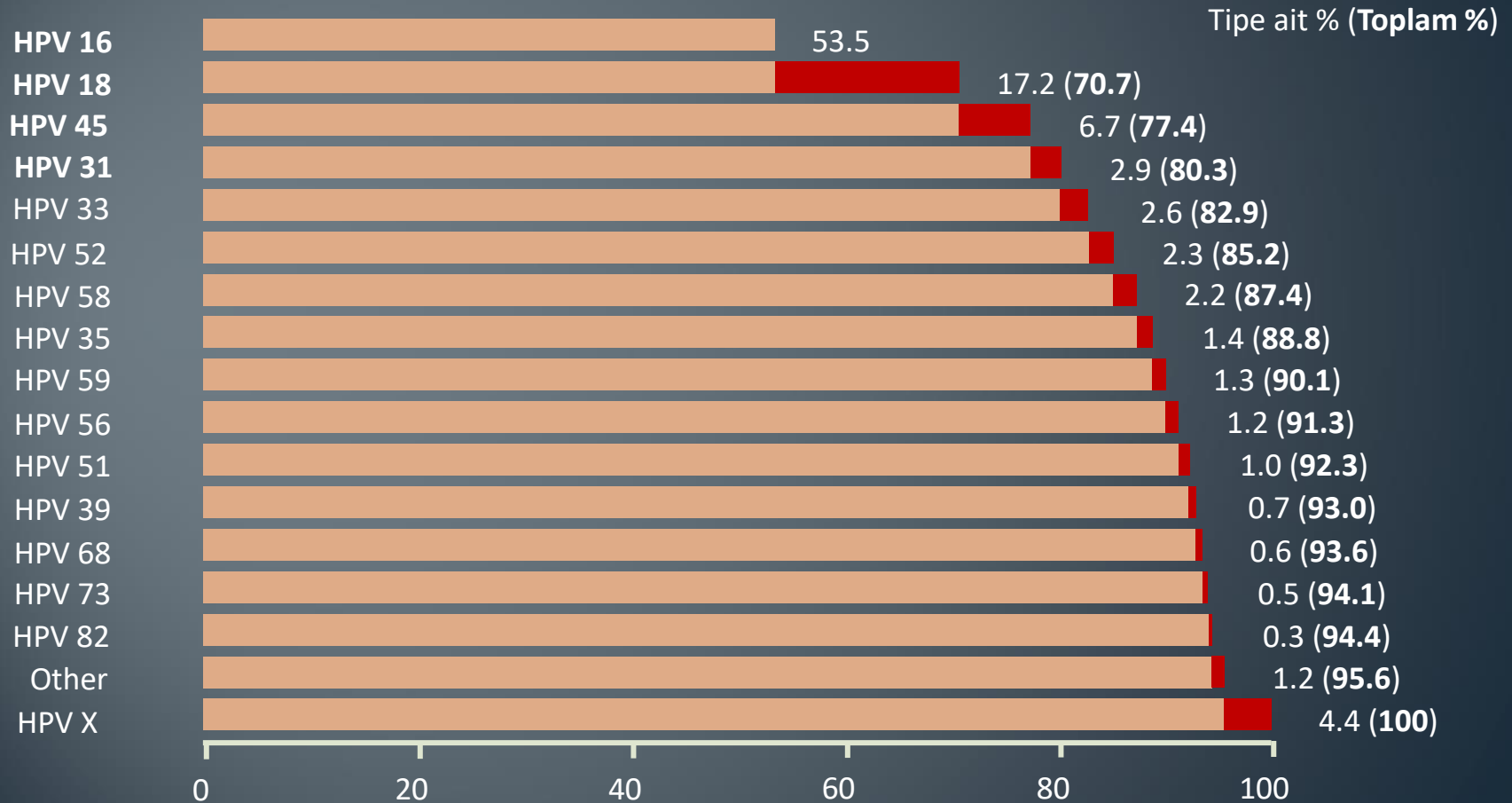


3

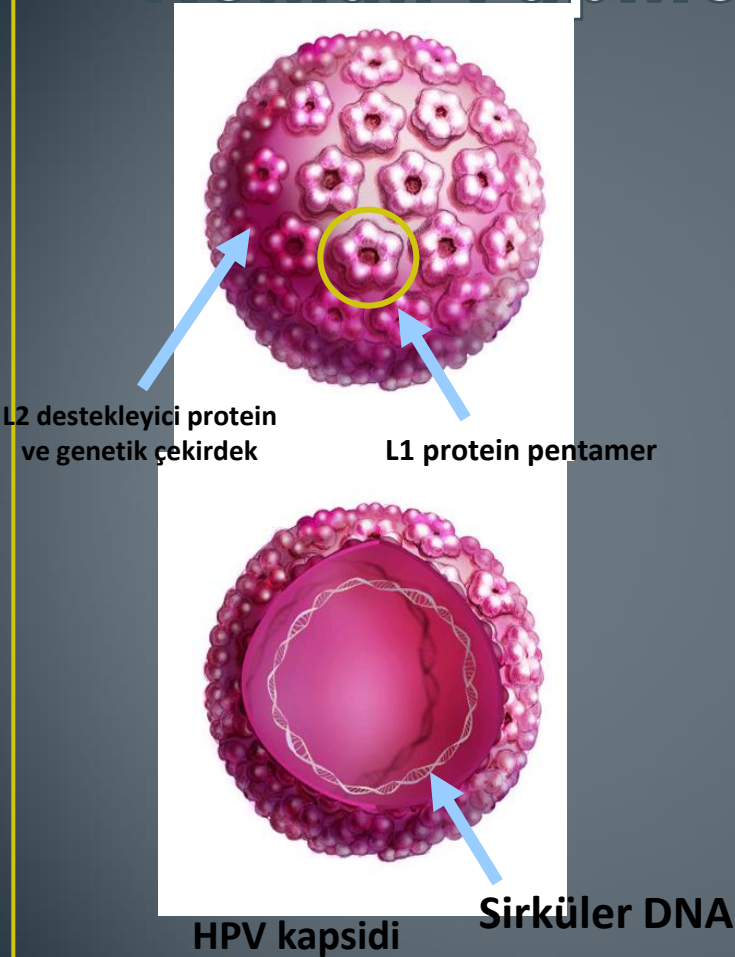
Medscape
EDUCATION

- Serviks kanseri önemli bir sağlık sorunudur. HPV kanser gelişimi için gereklidir.
- Serviks kanserlerinin %70'inden fazlasından tip 16 ve 18 sorumludur.
- Kondiloma Akuminata önemli bir sağlık sorunudur.
- HPV 6 ve 11 olguların %90'ından fazlasından sorumludur.

Serviks Kanserinde HPV Tipleri



Human Papilloma Virus (HPV)



- Papilloma virus ailesindendir.
- Zarfsız, Çift-sarmal DNA (kapsidi olan)
- İnsanları infekte edebilen 100'den fazla tipi vardır.
- Bunların 15'i onkojeniktir ve servikal kansere neden olabilir.
- L1 (majör kapsid proteini) ve L2 (minör kapsid proteini) proteinleri kapsid yapısındadır.
- L2 proteini ve DNA virülanstan sorumlu tutulmaktadır.

1. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Int J Gynecol Cancer. 2005;15:727-746

2. Munoz N. Vaccine 2006 S3/1-S3/10

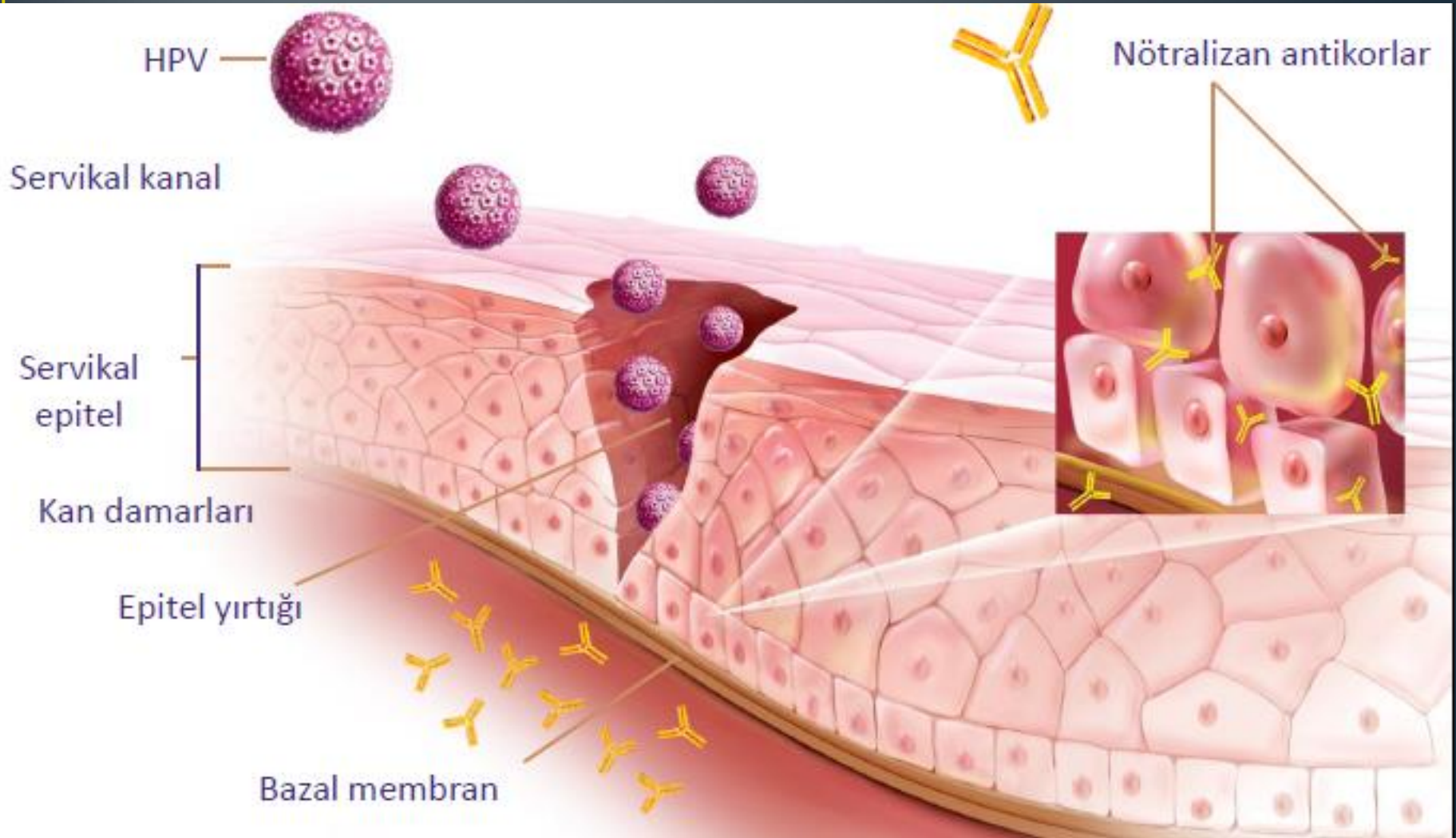
3. De Villiers EM et al. Virology. 2004;324:17-27

4. Bosch FX et al. J Clin Pathol. 2002;55:244-265

5. Cogliano V, Baan R. Lancet Oncol. 2005;6:204

6. Walboomers JM et al. J Pathol. 1999;189:12-19

HPV nin Bulaşması





HPV'nin İmmun Sistemden Kaçınma yolları¹.



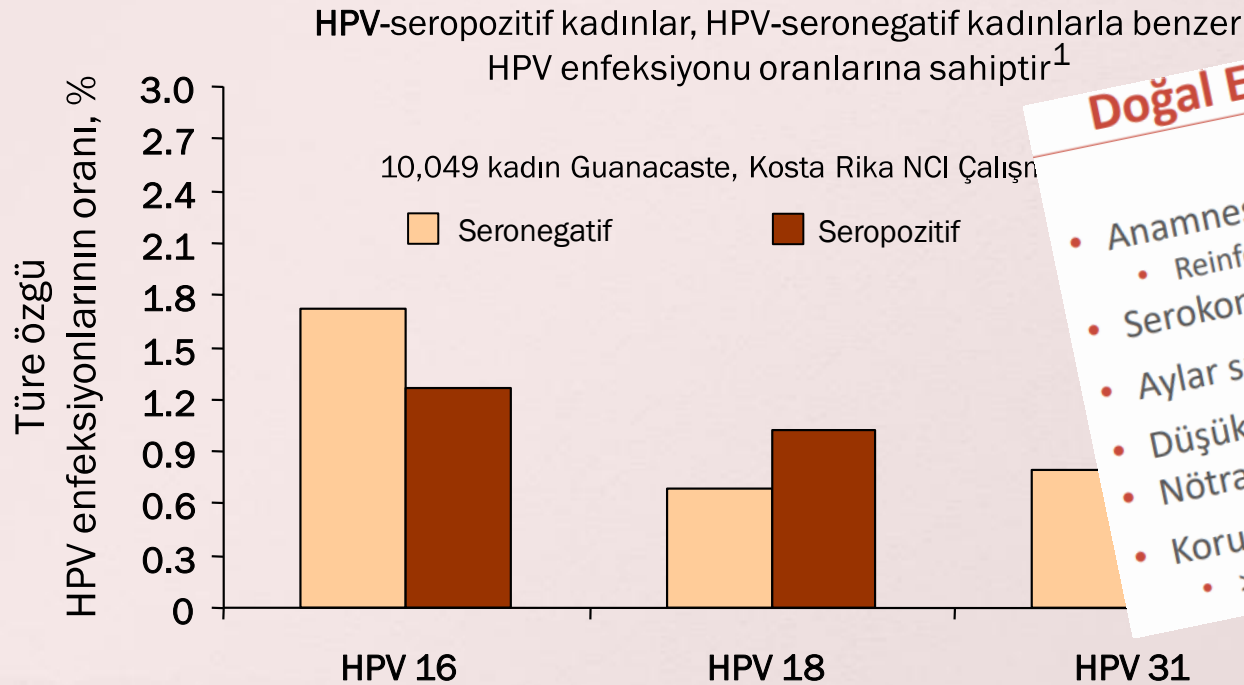
İnflamasyon yoktur, immün hücreler aktive olmaz

Hücre Ölümü olmaz. Yaşam döngüsü epitelyum içerisinde devam eder

Viremi yoktur

Doğal enfeksiyonun ardından antikor cevabı

- ⌘ Kadınların yaklaşık %50'si HPV enfeksiyonunun ardından ölçülebilir hiçbir antikor cevabı geliştirmemektedir^{1,2}
- ⌘ Doğal enfeksiyonun ardından saptanabilir antikor düzeyleri olan kadınlarda antikor düzeyleri düşüktür*¹
- ⌘ Düşük antikor düzeyleri yeniden enfeksiyona veya yeniden aktivasyona karşı koruyucu olmayabilir¹



Doğal Enfeksiyon

- Anamnestik yanıt oranı düşük
 - Reinfeksiyon aynı HPV tipleri ile sıklıkla
- Serokonversiyon %50
- Aylar sürer
- Düşük titre
- Nötralizan antikor ??
- Koruyuculuk ??
 - >60 EU/ml ?

* Aşılama sonrası düzeylerle karşılaştırıldığında.

1. Viscidi R, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13**:324–327;

2. Carter J, et al. *J Infect Dis* 2000; **181**:1911–1919.

KORUYUCU AŞI

KORUYUCU AŞILAR
kapsit antijeni L1/L2 ye karşı
nötralizan antikor üretilerek
serbest virus
partikülleri nötralize edilir.

Infected

HPV virion

Mature squamous cell

Suprabasal cell

Viral episomes

E4

E6 and E7

Expanded transit amplifying layer

Transit amplifying cell

E6 and E7

E1 and E2

Viral episomes

Stem cells

E1 and E2

Normal

Virus introduced into the skin through foreign body or microabrasion

APC

Mature squamous layer

Squamous layer

Para-basal (non-dividing keratinocytes)

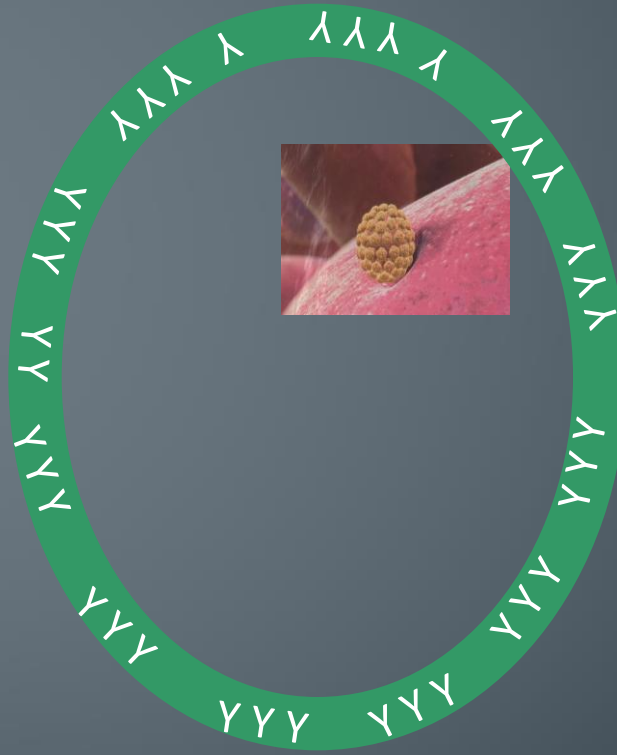
Epithelial basement membrane

Transit amplifying cells (dividing)

Nature Reviews | Immunology

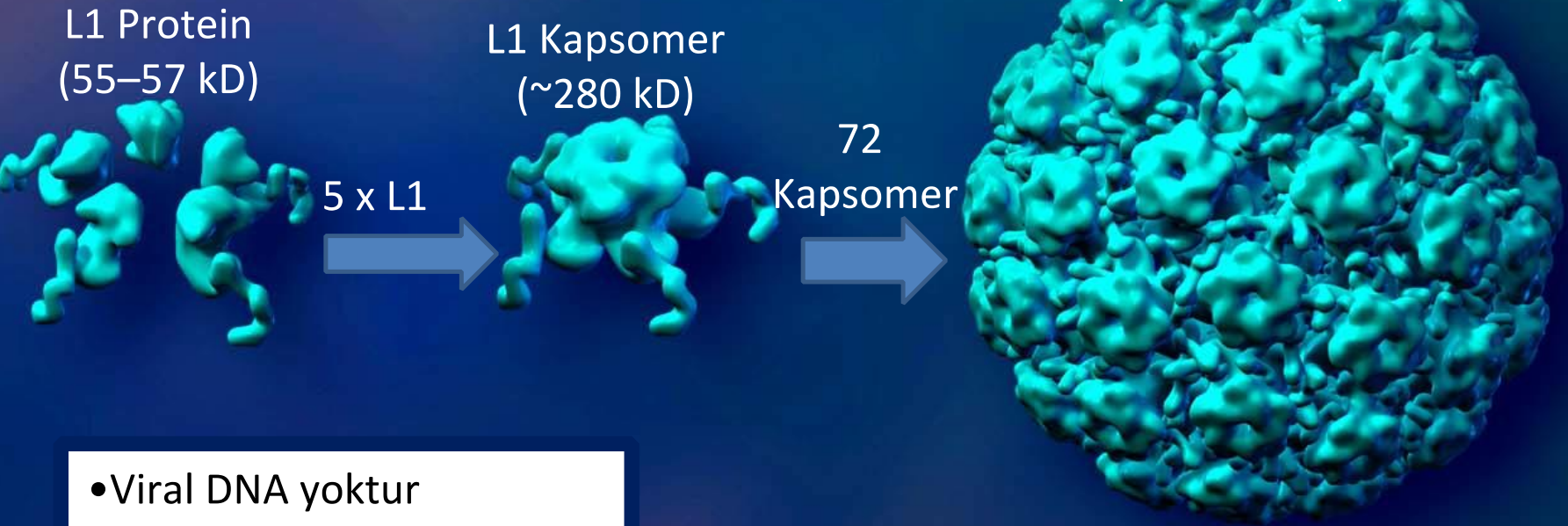
KORUYUCU AŞILAR bazal ve parabazal hücrelerin virusla enfekte olmasını engeller. Serolojik immünite aktive edilir.

HPV Aşısının Etkisi



PV VLP' lerin Toplanması

Papillomavirus VLP* nin yapısal modeli



- Viral DNA yoktur
- Güçlü immunojen
- Enfeksiyöz değil
- Onkojenik değil

VLP = Virüs Benzeri Partikül

Bivalent HPV aşısı (Cervarix)

16
60µg

18
40µg

AS04-AL

Monofosforil
lipid A (MPL)

Quadrivalent HPV aşısı (Gardasil)

6
20µg

11
40µg

16
40µg

18
20µg

AAHS 250

Nona-valent HPV aşısı (Gardasil 9)

6
30µg

11
40µg

16
60µg

18
40µg

31
20µg

33
20µg

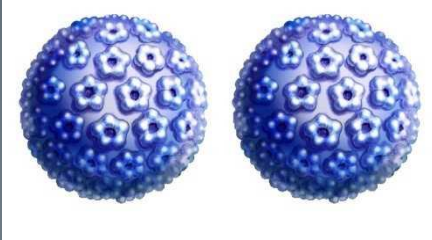
45
20µg

52
20µg

58
20µg

AAHS 500

Antijenler



+

AS04 adjuvanı

Alüminyum
tuzu
(Al(OH)₃)

+

MPL
İmmünostimülan

AS04 içeren aşı

Gardasil®

Antijenler



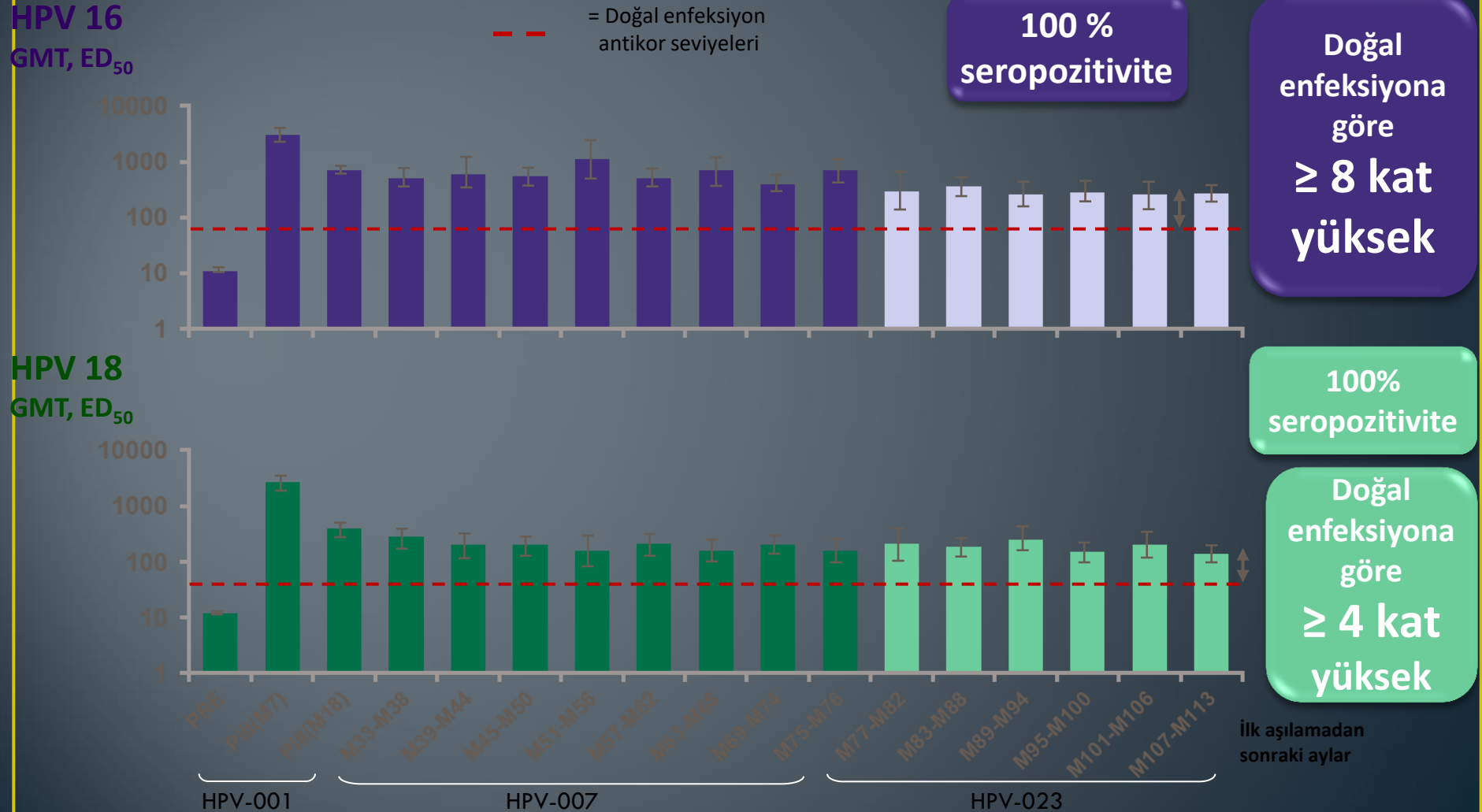
+

Adjuvan

Alüminyum tuzu
(amorf alüminyum
hidroksifosfat sülfat
[AAHS])

AAHS içeren aşı

Bivalan aşı : yüksek ve sürekli anti-HPV 16/18 nötralizan antikorlar* 9.4 yıl üzerinde^{1,2}



PRE = aşılanma öncesi; * PBNA. Sub-kohortta HPV-001/007/023 çalışmaları kombine analizi

1.Naud et al. IPvC 2011. Presentation O18.04; EMA.

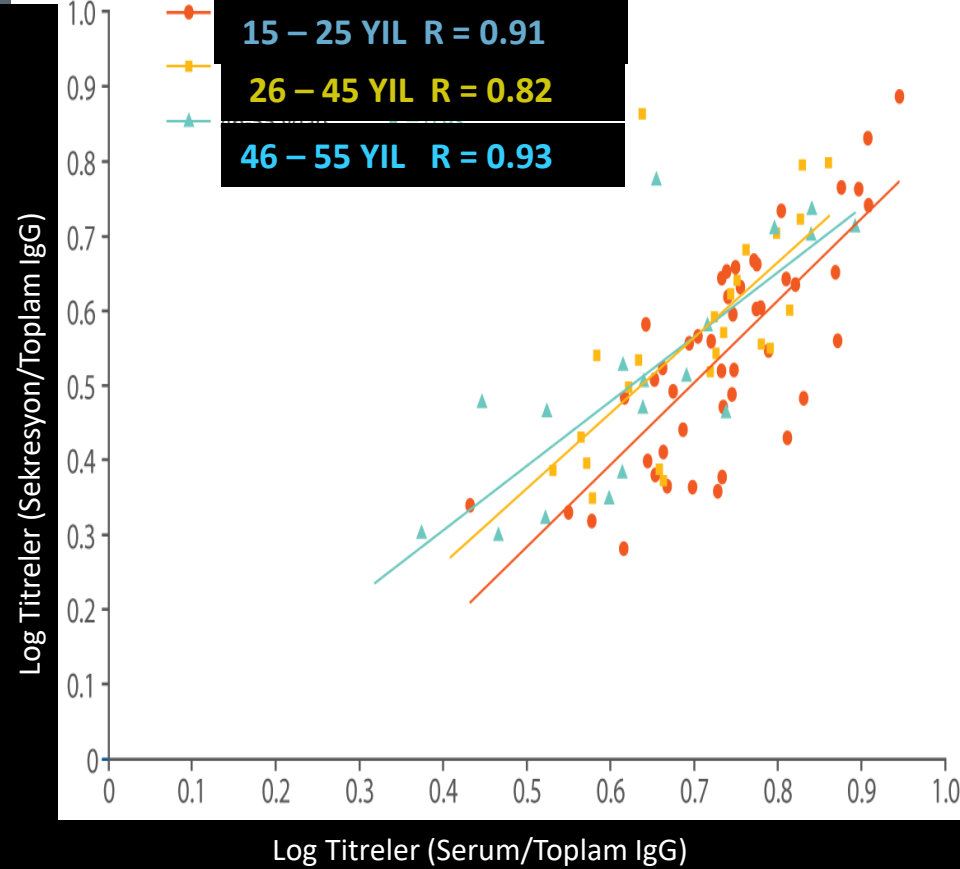
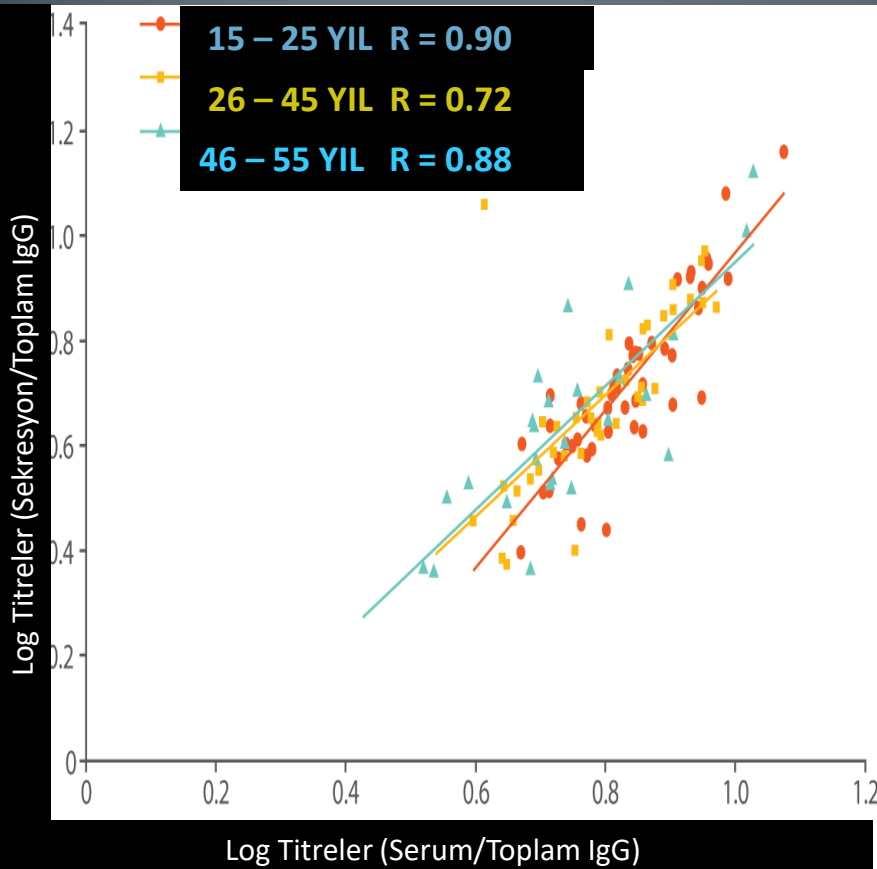
2.Einstein MH.Human Vaccines 2011 7:12, 1- 16

Servikovajinal sıvılar ve serumda HPV 16 ve 18 IgG antikorları arasında *yüksek korelasyon*¹

24 Ay

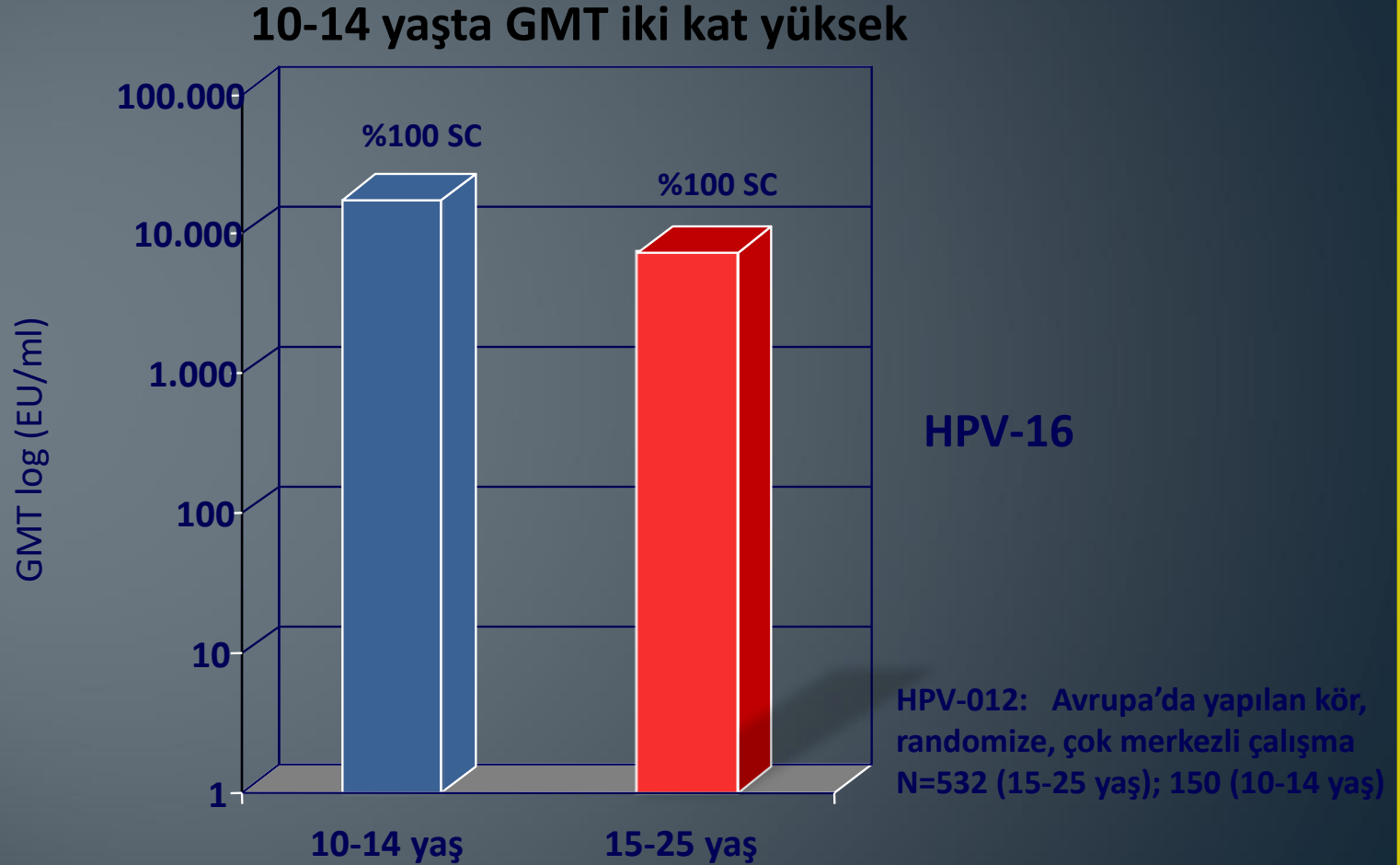
HPV 16

HPV 18



İmmünojenisite

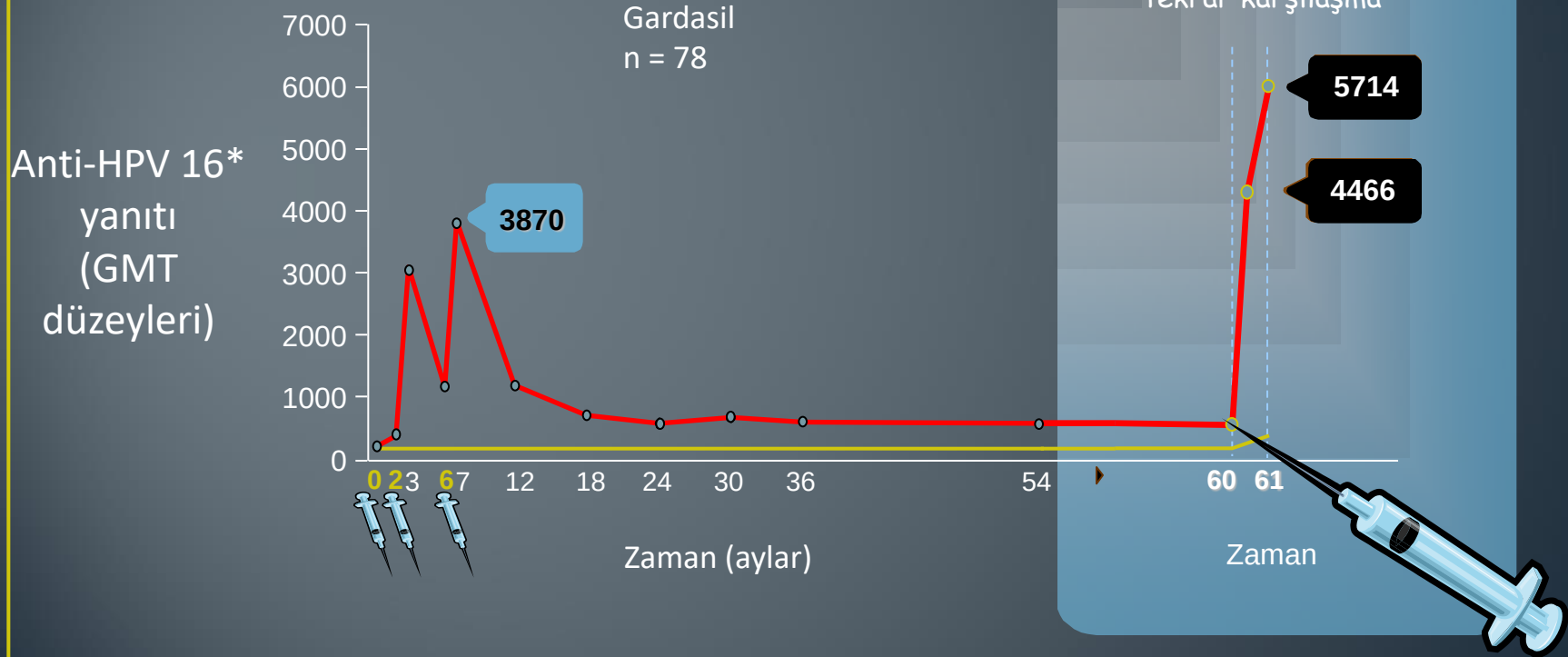
10 – 14 ve 15 – 25 yaş gruplarının karşılaştırılması¹



7. ayda İmmünojenisite: GMT (geometrik ortalama titre) ve Serokonversiyon (SC) Hızı

GARDASIL: Gösterilmiş İmmün Bellek

Antijen Yüklemesine Karşı Hızlı ve Güçlü Anamnestik Yanıt



GMT = geometrik ortalama titre

*Aşıda bulunan diğer üç HPV tipi ile benzer yanıt

Olsson SE et al. *Vaccine* 2007;25:4931-4939.

KLİNİK ETKİNLİK

Efficacy results (Patricia, HPV-008, EoS)

Efficacy against HPV-16/18 related lesions

TVC-naïve Cohort

HPV 16/18 related	Group	N	n	Vaccine Efficacy (95% CI)		
				%	LL	UL
CIN2+	Vaccine	5466	1	99.0	94.2	100.0
	Control	5452	97			
CIN3+	Vaccine	5466	0	100	85.5	100.0
	Control	5452	27			

TVC-naïve cohort: Population naïve to 14 oncogenic HPV types at baseline;

N = number of evaluable women in each group;

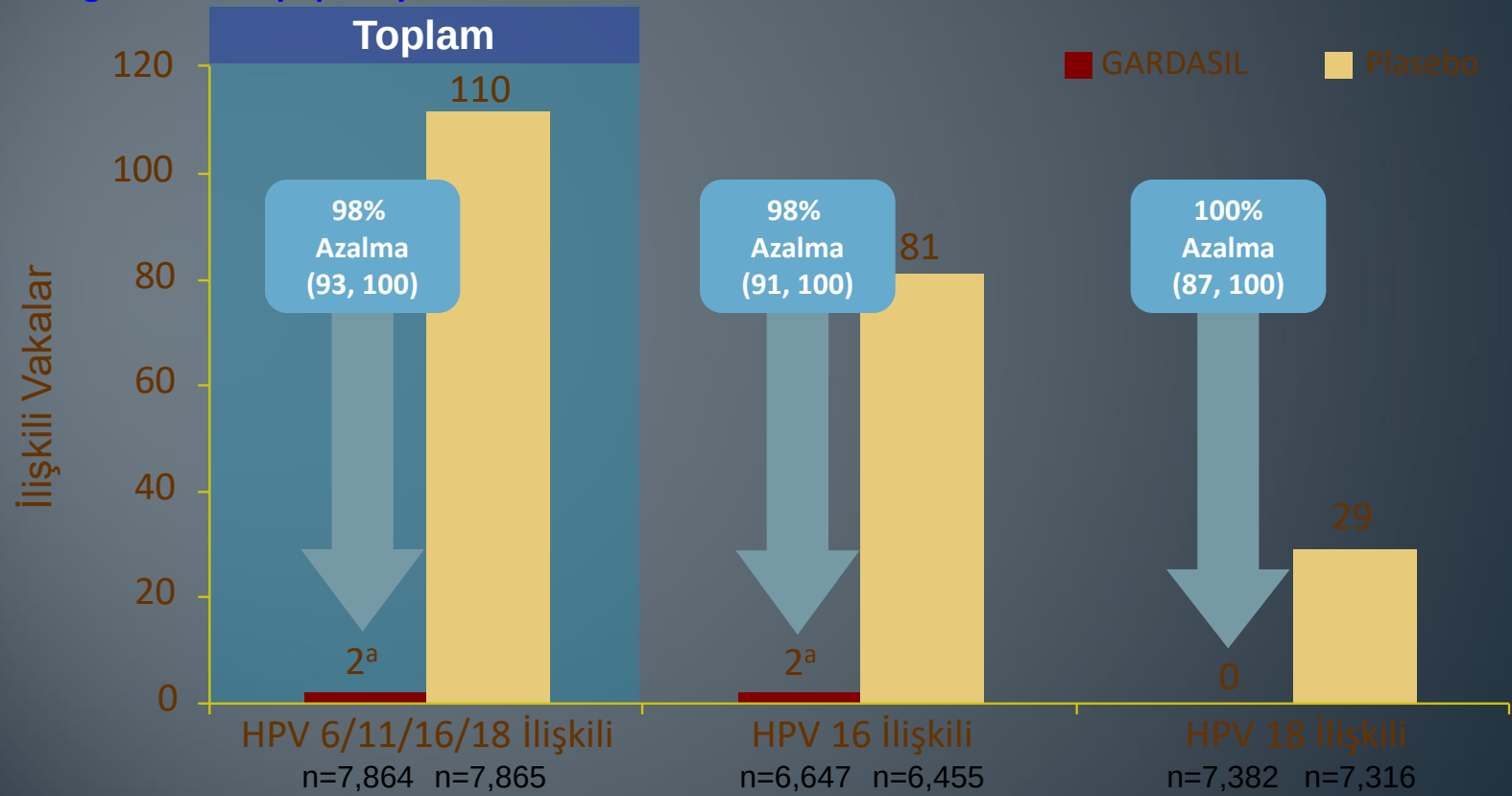
n = number of evaluable women reporting at least one event in each group;

GARDASIL: FUTURE I/II Çalışma Sonu

HPV 6/11/16/18-İlişkili CIN 2/3 veya AIS¹ karşı Etkinlik

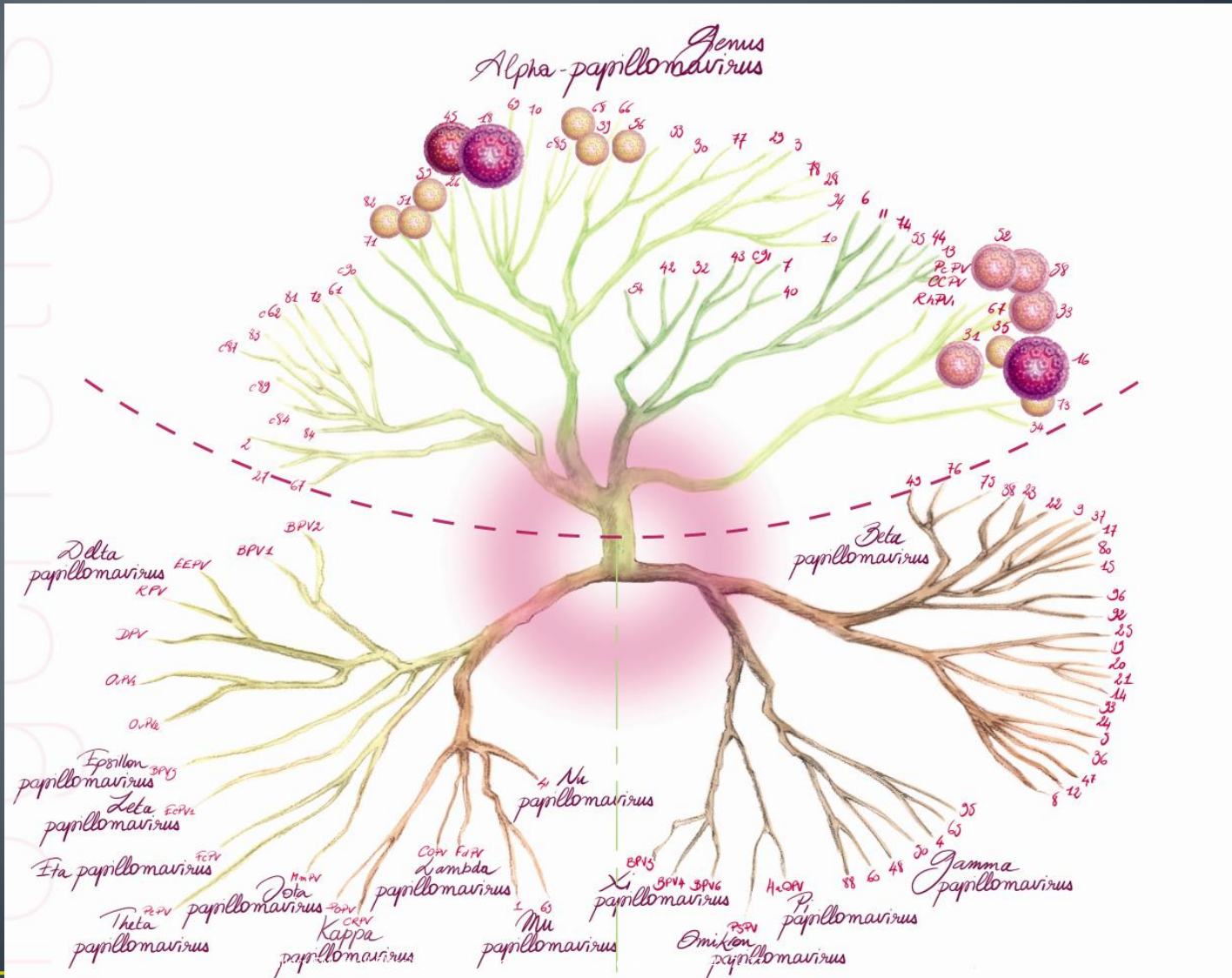
16 – 26 yaşa arası kadınlar 3-4 yıl izlenmişlerdir

* Protokole göre etkinlik popülasyonu



^aBir vaka HPV 52 ile ko-infekte; Diğerleri HPV 51 ve 56 ile ko-infekte.
AIS = adenokarcinoma in situ; CIN = Servikal intraepithelyal neoplazi.
1. Kjaer SK et al. *Cancer Prev Res.* 2009;2:868–878.

HPV Filogenetik Ağaç



ÇAPRAZ KORUMA

- Aşıda olmayan HPV tiplerine karşı serum nötralizan antikor cevapları Cervarix'de daha yüksek.
- Genital sekresyonlardaki nötralizan antikor seviyeleri Cervarix'de 2,5 kat daha fazla.

Çapraz koruma

- Filogenetik benzerlik?
- Yüksek antikor düzeyleri çapraz korumada rol oynuyor olabilir.
- Zamanla ortadan kalkar mı?

Güvenlilik

Kategori	Semptom	<i>Bivalan aşı</i> ® n=531	Al(OH) ₃ n=538	P değeri
		%	%	
Enjeksiyon Yeri Semptomları ¹	Ağrı	93.4	87.2	<0.001
	Şişlik	34.3	21.0	<0.001
	Kızarıklık	35.6	24.3	<0.001
Genel Semptomlar ¹	Halsizlik	58.0	53.7	0.175
	Gastrointestinal	33.5	32.0	0.602
	Baş ağrısı	62.3	61.2	0.706
	Kaşıntı	24.5	20.3	0.106
	Döküntü	11.3	10.0	0.552
	Vücut ısısında yükselme	16.6	13.6	0.172

1. Harper D et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial Lancet. 2004; 364: 1757-65

2 doz aşı yeterli olabilir mi?

- Adölesanlarda 2 doz aşı (0-6.ay) ile 3 dozla elde edilen antikor yanıtının aynısının alınabileceğini düşündüren çalışmalar var.(Simons, JAMA Mayıs 2013)
 - Çapraz korumayı zayıflatır mı?

YENİ AŞI ÇALIŞMALARI

- 9 lu aşı çalışmaları
 - Tip 6,11,16,18,31,33,45,52 ve 58
 - Serviks kanserlerinin %85 i kapsar
- Maliyeti düşürme çalışmaları
 - L1 VLP bakterilerde üretme
- L2 protein temelli aşılar
 - Daha geniş spektrumlu olabilir.

SONUÇ

- İstenmeyen etkileri önemsizdir, güvenilir aşılardır.
- İmmünite uzun bir süredir devam etmektedir, hayat boyu etme olasılığı fazladır.
- İmmün bellek oluşur.
- Tipe özgü olmak üzere yüksek oranda koruyuculuk sağlar
- Çapraz koruma sağlar, ama süresi tartışmalı
- Orofaringeal hastalıklarda etkisi konusunda yeterli bilgi yok, olmasında zor (az)



SONUÇ

- Maksimum etki 10-14 yaş arası aşılama ile elde edilir.
 - Antikor düzeyleri
 - Bulaş riski
- Erkekleri aşılamak yararlı olabilir...
 - Anal,penil, orafarengeal kanserler
 - Taşıyıcı
- Cervarix çapraz koruma açısından avantajlı görünmektedir.
- Gardasilin genital siğillerden koruma
- üstünlüğü vardır.

HPV Vaccination is Safe and Effective

HPV vaccination provides **safe, effective, and long-lasting** protection against cancers caused by HPV.

HPV vaccination is very safe

Over 12 years of monitoring and research have shown that HPV vaccination is very safe. Each HPV vaccine—Gardasil® 9, Gardasil®, and Cervarix®—went through years of extensive safety testing before they were licensed by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA only licenses a vaccine if it is safe, effective, and the benefits outweigh the risks.



Gardasil® 9 was studied in clinical trials with more than 15,000 females and males.



Gardasil® was studied in clinical trials with more than 29,000 females and males.



Cervarix® was studied in clinical trials with more than 30,000 females.