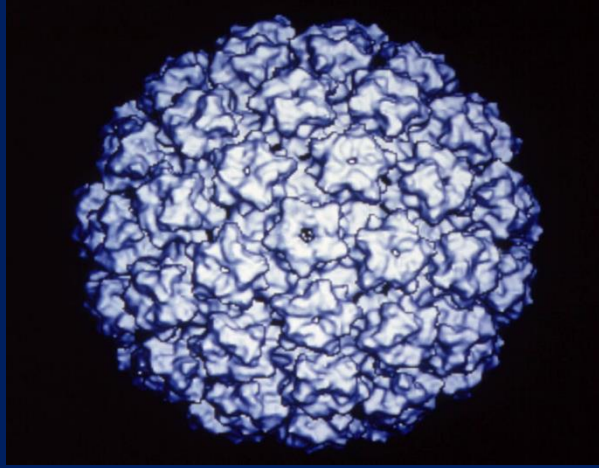




# HPV AŞISI

## (HANGİ YAŞTA, KİME?)

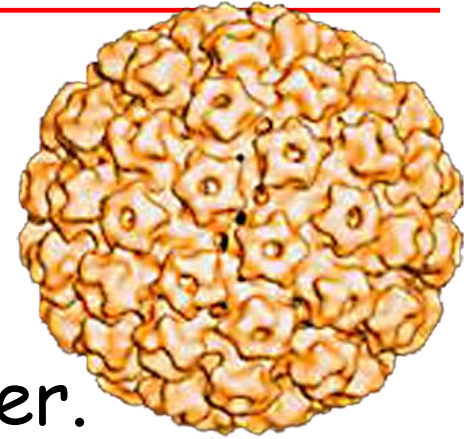
Prof. Dr. Ayper SOMER  
İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik  
Enfeksiyon Hastalıkları

07 KASIM 2015 ANTALYA

# Human Papillomavirus

---

- Zarfsız DNA virusu....
- >200 farklı tip
- ~80 tipi genital mukozayı enfekte eder.
  - **Düşük risk** (6,11, 42, 43, 44...)
  - **Yüksek risk** (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58....)
- Cinsel temas ile bulaşır (Anneden yenidoğana; dikey bulaşma)

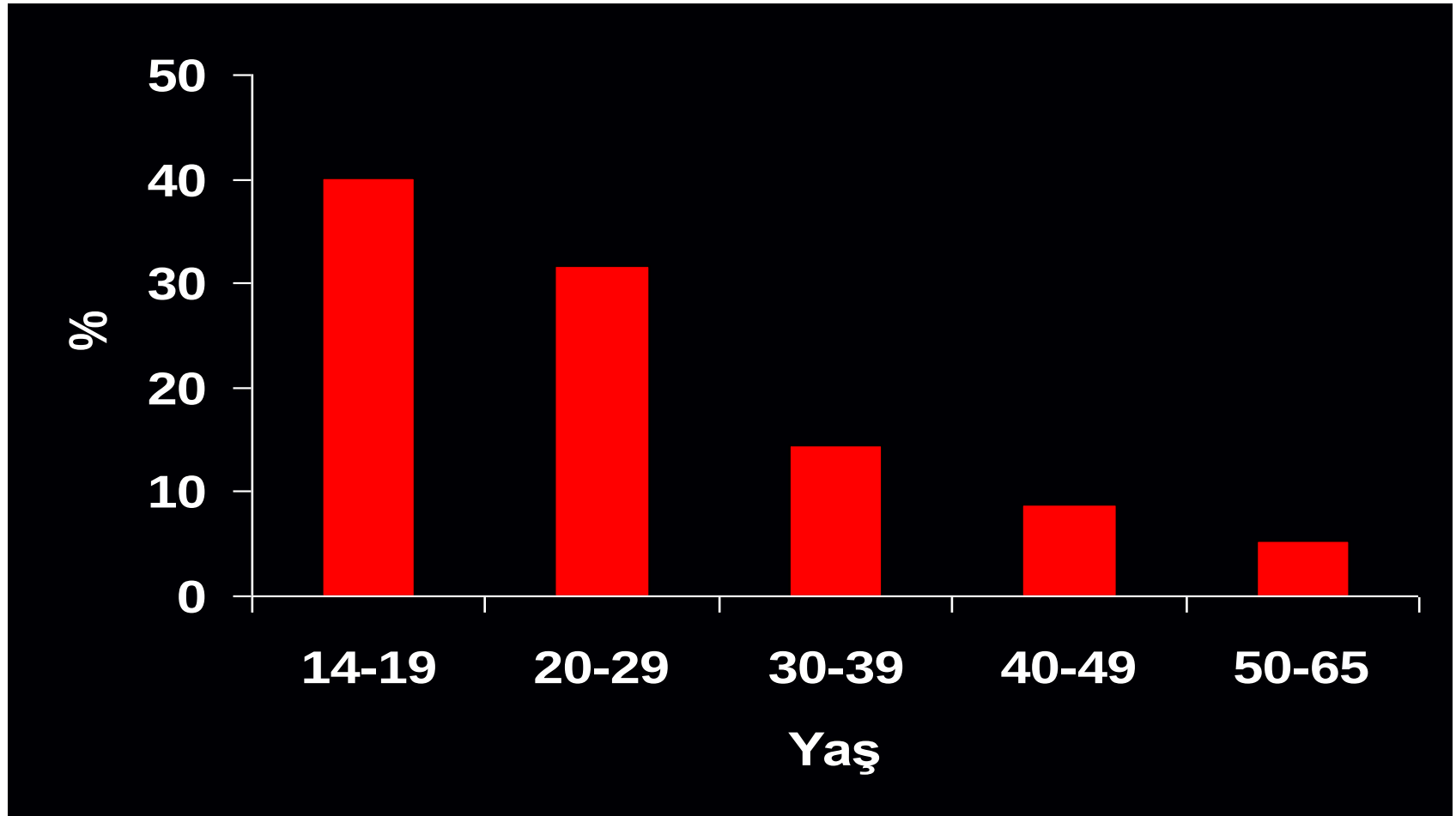


# HPV Enfeksiyonu

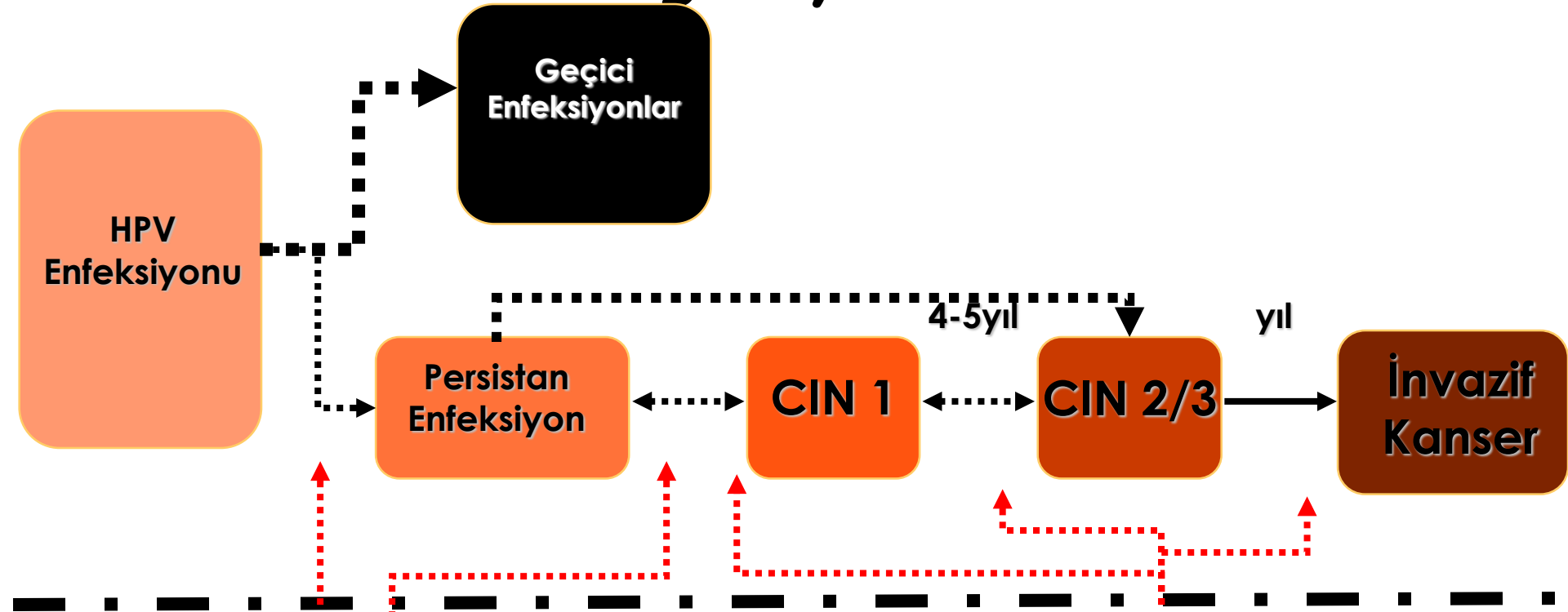


- 10 kadından 1'inde HPV enfeksiyonu mevcut.
- Cinsel aktif erişkinlerin %50-80'i yaşamın bir döneminde genital HPV enfeksiyonu geçirir.
- HPV enfeksiyonlarının çoğu geçici. Servikal neoplazi gelişimi için HPV'nin persistansı şarttır.
- Kuluçka süresi: 3-4 aydan 1-2 yıla dek

# Yüksek Risk HPV Prevalansı, yaş gruplarında, ABD 2003-2004 (n=5555)



# Serviks kanseri: Doğal hastalığın Progresyonu



■ HPV tipleri ve varyantları

■ Konakçı faktörleri:

Genetik yatkınlık

İmmünolojik Faktörler

■ Hormonal Faktörler

Uzun süreli O.Kontr. kullanımı

Fazla doğum sayısı

■ Sigara

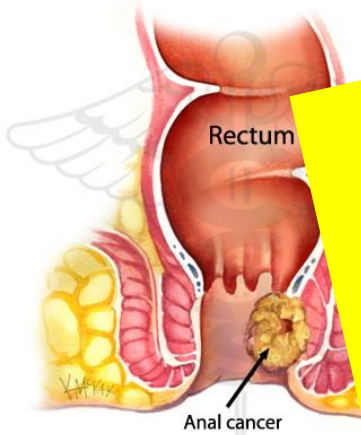
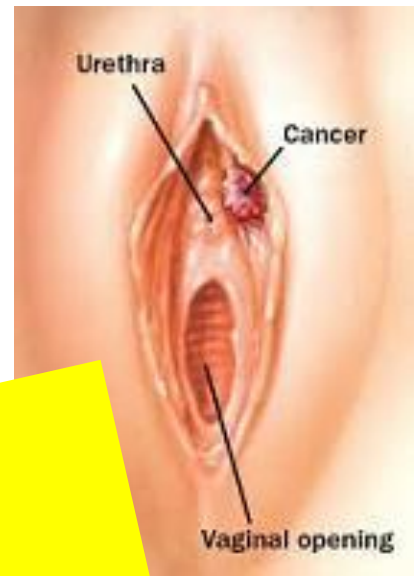
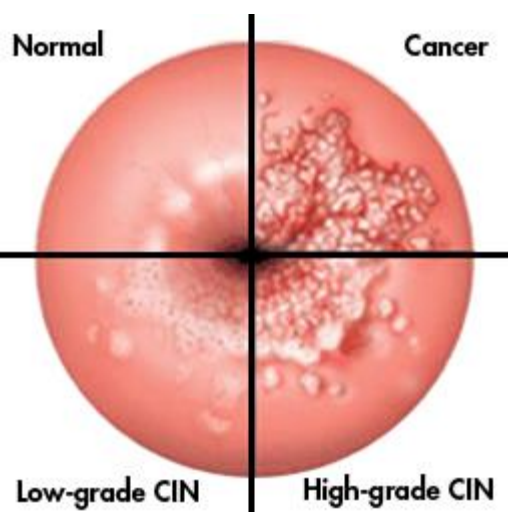
■ HSV-2 ve *C. trachomatis*

# HPV tüm dünyada invazif servikal kanserin gerek şartıdır

22 Ülkeden 1000 serviks kanseri biyopsisinde  
HPV DNA prevalansı %99.7



Walboomers JM et al. J Pathol. 1999

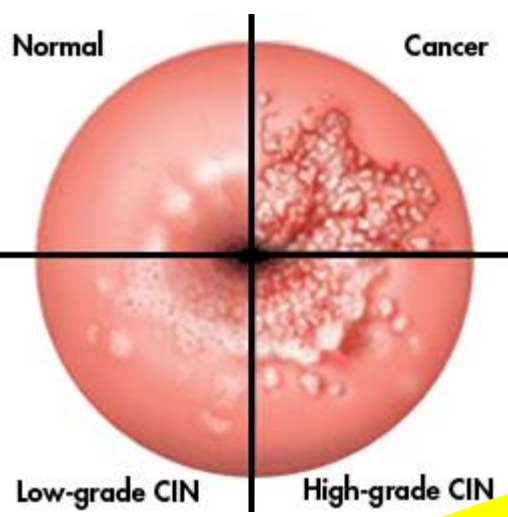


**HPV'ye atfedilen oran; (Kanser-HPV ilişkisi)**

- Servikal kanserlerde; %100
- Vulvar kanserlerde %43
- Vajinal kanserlerde %70
- Anal kanserlerde %88
- Penil kanserlerde %50

<http://www.uptodate.com/contents/recommendations-for-the-use-of-human-papillomavirus-vaccines> (Erişim Tarihi Temmuz 2014)





**HPV tip 6 ve 11;**  
**• Genital siğillerin yaklaşık %90'ı**  
**• Rekürren respiratuvar papillomatozların hemen**  
**tamamı**

WHO. Wkly Epidemiol Rec 2009; 84: 117-32. <http://www.who.int/wer>  
<http://www.uptodate.com/contents/recommendations-for-the-use-of-human-papillomavirus-vaccines> (Erişim Tarihi Temmuz 2014)



# Dünyada Serviks Kanseri Sıklığı (GLOBOCAN 2012)



# Dünyada Serviks Kanseri-2012

Her yıl tanı konan kadın sayısı

528.000



Her 2  
dakikada bir  
kadın ölüyor

266.000 ölüm



İnsidans 15.1/100.000

1. Ferlay J. Globocan Cancer Statistics 2002. J Clin 2005;55:74-108.

2. Yang BH. Int. J. Cancer. 2004; 109: 418-424

3. Sankaranarayanan R. WHO Bulletin 2006; 79:954-62;

# Türkiye'de Serviks Kanseri-2012

Her yıl beklenen olgu sayısı  
1686

Her yıl beklenen ölüm  
663

İnsidans 4.5/100.000

## Türkiye'deki Kadın Kanseri

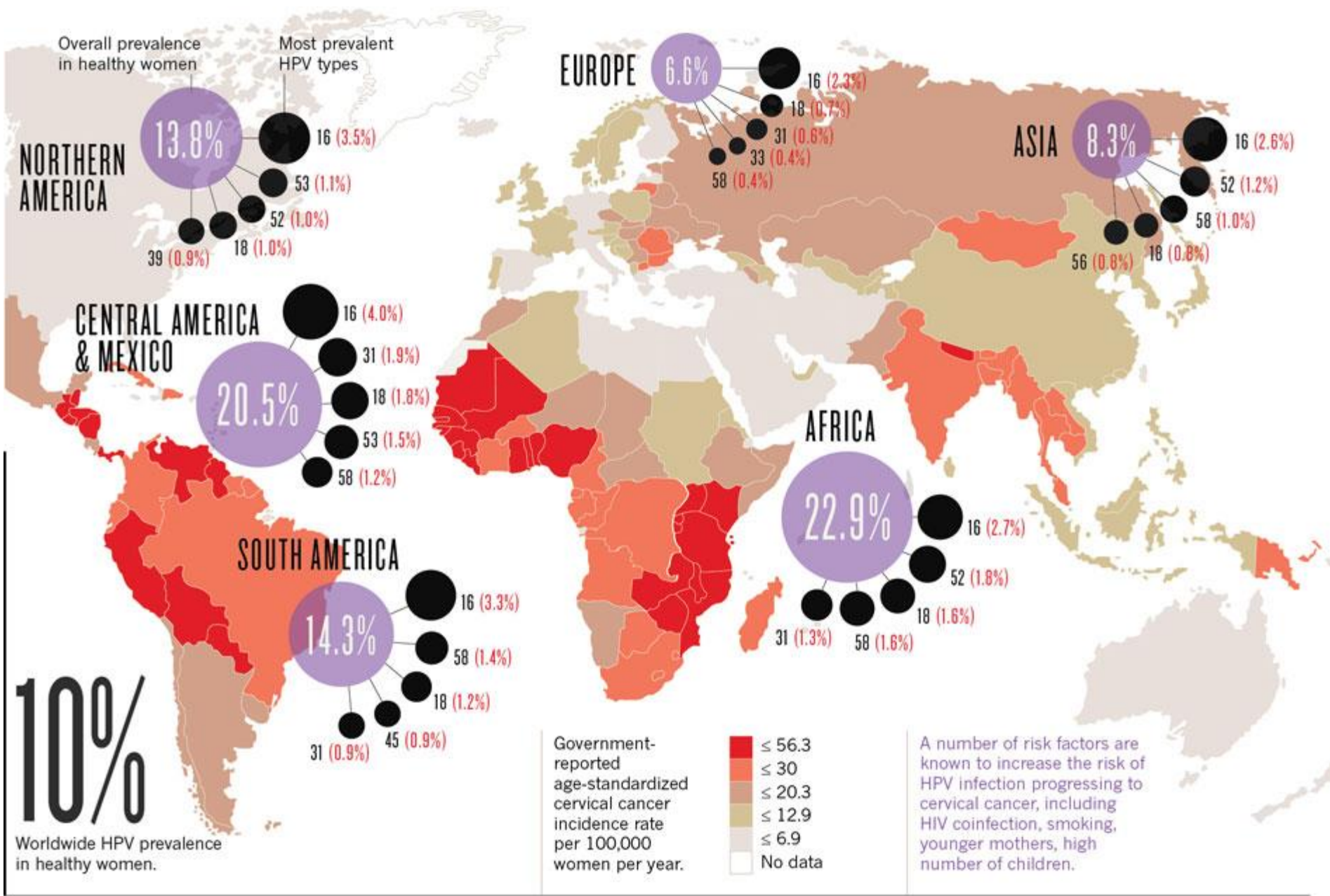
Sağlık Bakanlığı  
1996

Sağlık Bakanlığı,  
2002

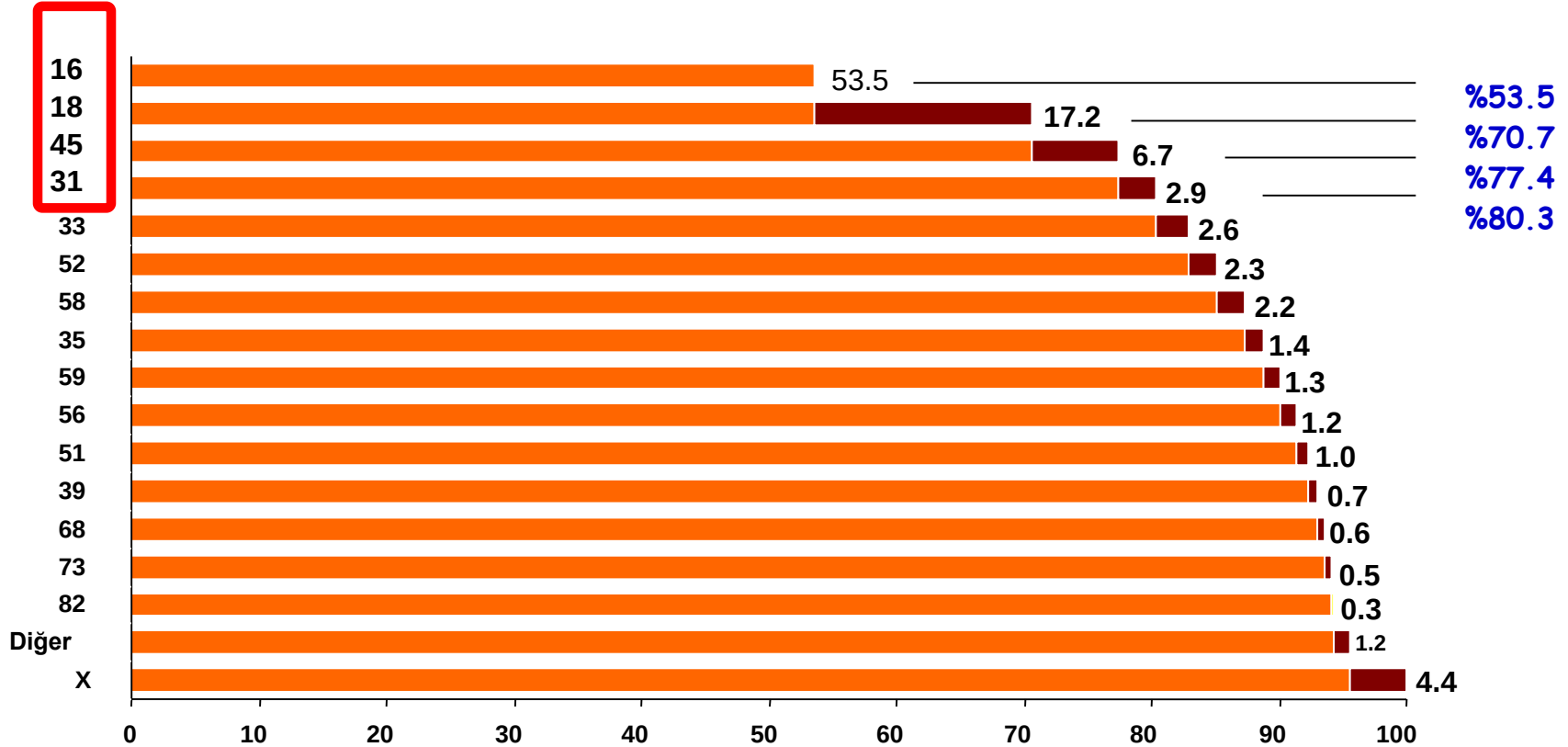
Sağlık Bakanlığı,  
2003

Her gün 2  
kadın ölüyor

|             | Vaka<br>Sayısı | Vaka<br>Sayısı  |
|-------------|----------------|-----------------|
| Meme        | 534            |                 |
| Mide        | 17             |                 |
| Over        | 13             |                 |
| Cilt        |                |                 |
| Kolon       |                |                 |
| Akciğer     |                |                 |
| Serviks     | 813            |                 |
| Beyin       | 797            |                 |
| Hematolojik | 763            |                 |
| Rektum      | 54             | Hematolojik 743 |



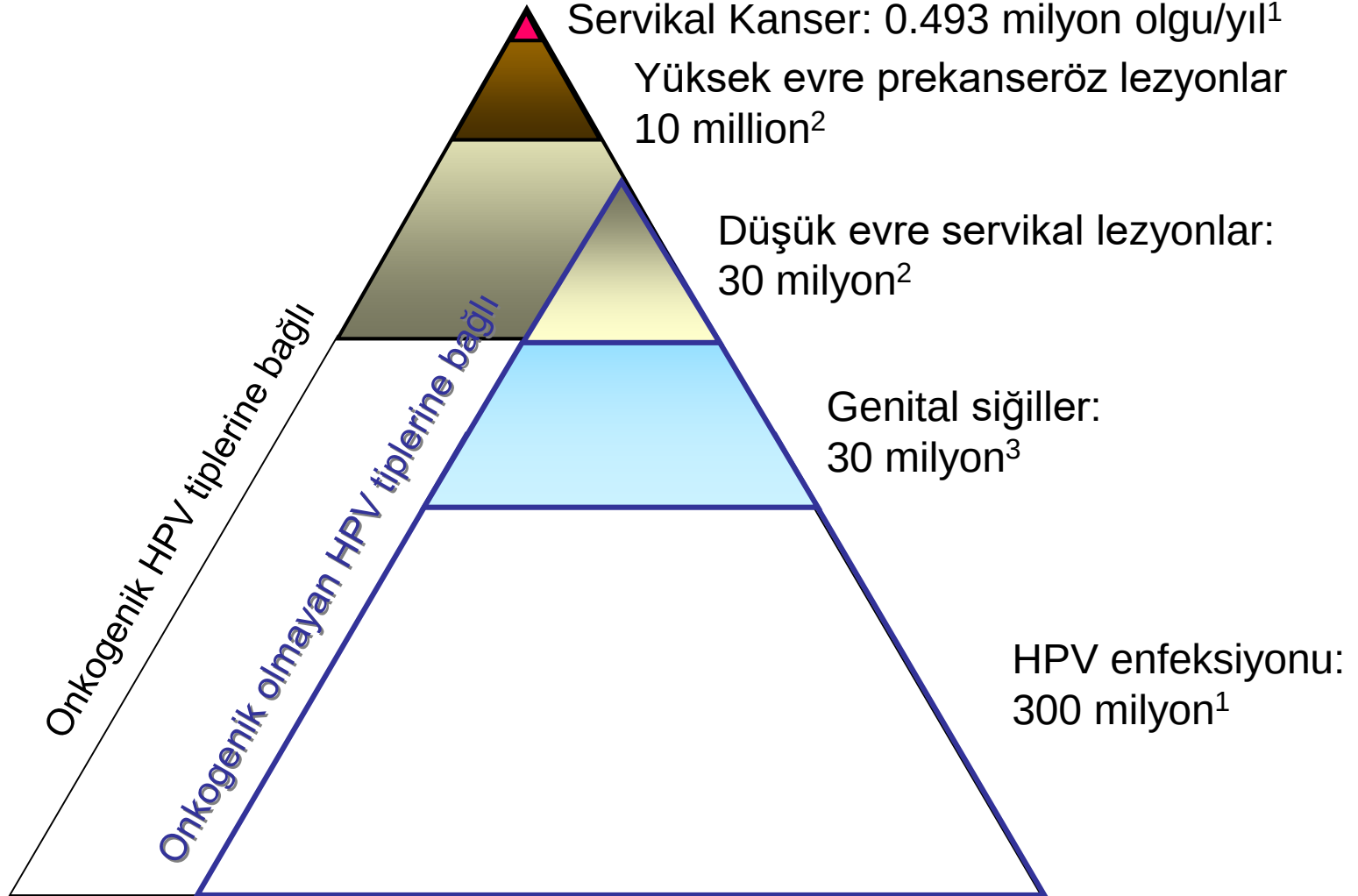
# Serviks Kanserinde HPV Tiplerinin Dağılımı<sup>1</sup>



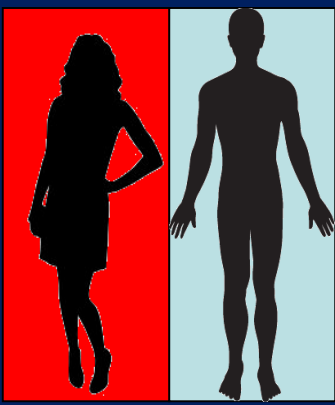
En sık rastlanan HPV genotiplerine atfedilen kanser olguları (%)

Munoz N. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective  
Int J Cancer 2004; 111: 278-85.

# Servikal Kanser ciddi problemdir ancak ÖNCESİNDE ve serviks'in ÖTESİNDE oluşan hastalıklar da çok önemlidir.



1. World Health Organization, Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005:1–38. 2. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22. 3. World Health Organization. WHO Office of Information. WHO Features. 1990;152:1–6.



# HPV AŞILARI



# Human papillomavirus (HPV)

- Rekombinan teknoloji kullanılarak yapısal proteini: VLP (Virus Like Particles)

- Etkinliği göz değiller. B

Son çalışmalar;

HPA'da serum antikor düzeyleri;

- En az 8-9.4 yıl
- %88-100 seropozitiflik devam eder

ka

ilişkili hastalıkların tedavisinde



# HPV Aşılarının Bileşimi

|                                              | GARDASIL® <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Cervarix™ <sup>2</sup>                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPV Tipleri                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                               |
| Her dozdaki konsantrasyonlar (µg)            |    <br>20/40/40/20 |  <br>20/20 |
| L1 VBP'lerin üretiminde kullanılan teknoloji | Maya<br><i>S. cerevisiae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Böcek hücresi<br>sübstratı                                                                                                                                                       |
| Adjuvan                                      | AAHS<br>Amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat<br>(Merck and Co., Inc.)                                                                                                                                                                                                                                                                                     | AS04<br>Alüminyum hidroksit +<br>3-deasetile monofosforil lipid A<br>(MPL, Corixa/GSK)                                                                                           |
| ONAY                                         | Her iki cinse 9-26 yaş<br>0,2,6 ay                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kızlara 10-26 yaş<br>0,1,6 ay                                                                                                                                                    |

1. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. *Lancet Oncol.* 2005;6:671–678. 2. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. *Lancet.* 2004;364:1757–1765.

VBP = virüs benzeri partikül.

# KUADRİVALAN AŞI ETKİNLİĞİ

- Geçici enfeksiyonda etkinlik; %89
- Persistan enfeksiyonda: %86-100 etkinlik
- Preinvazif lezyonların önlenmesi; %100
- Serokonversiyon: %100
- HPV-16 ve HPV-18'in neden olduğu CIN2 veya CIN3 ve AIS'e karşı aşı koruyuculuğu %98

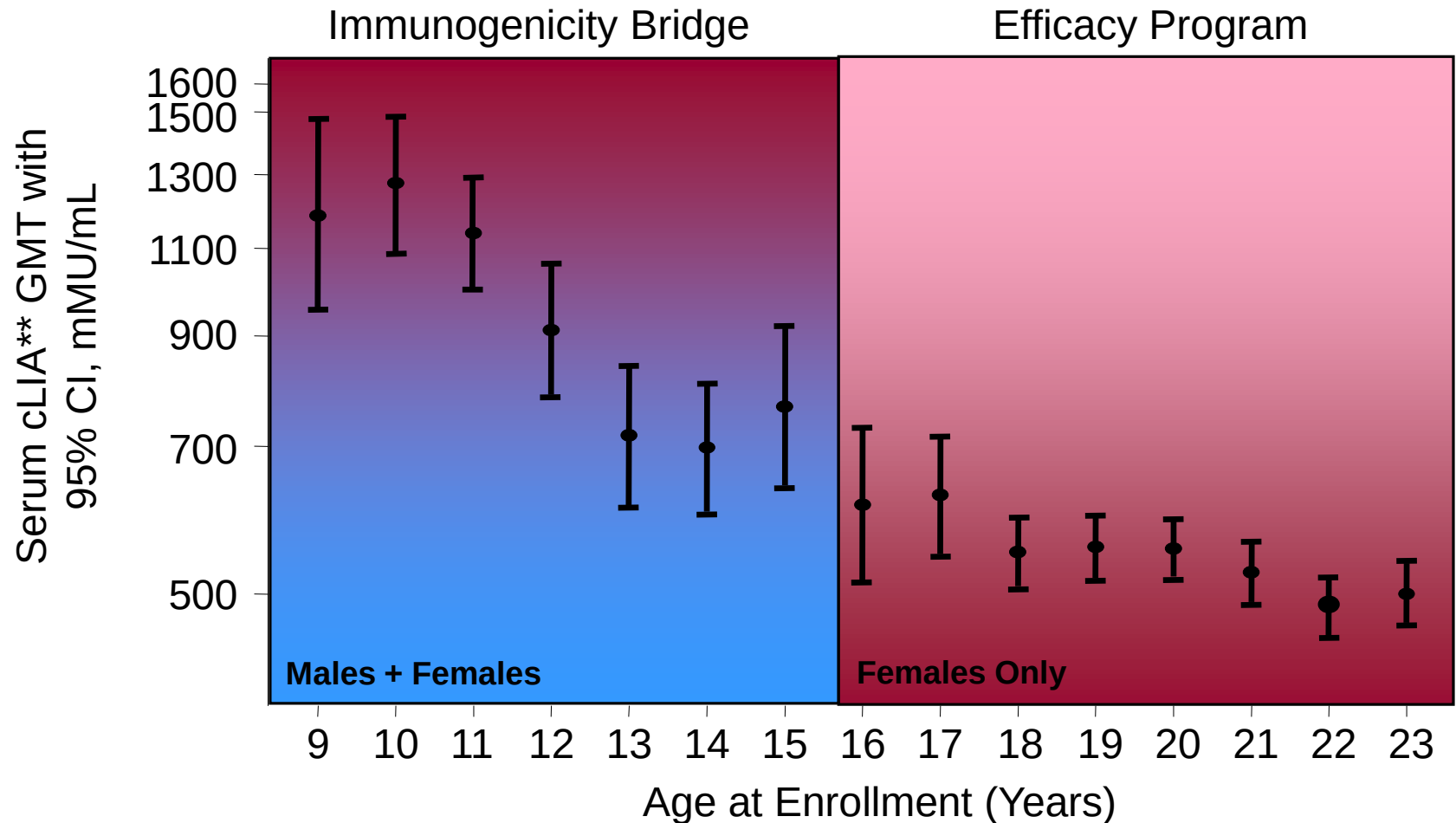


FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. New England Journal of Medicine, 2007, 356:1915–1927

Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. *Lancet Oncol.* 2005;6:271–278.

# Aşılama sonrası Nötralizan Antikorlar: Yaş İlişkisi

Per-protocol immunogenicity (PPI) population (ages 9–26)\*  
Neutralizing anti-HPV 6 GMTs at month 7



\*Inclusive of five study protocols (all GMTs measured using cLIA); \*\*cLIA = competitive Luminex® immunoassay

# GARDASIL™: 5 yıl sonraki Koruyuculuk

| HPV 6, 11, 16, or 18-related                     | GARDASIL |       | Placebo |       | Etkinlik | 95% CI    |
|--------------------------------------------------|----------|-------|---------|-------|----------|-----------|
|                                                  | N        | Cases | N       | Cases |          |           |
| Persistan Enfeksiyon                             | 235      | 2*    | 233     | 45    | 96%      | (83, 100) |
| Hastalık                                         | 235      | 0     | 233     | 6     | 100%     | (12, 100) |
| CIN 1, 2, or 3                                   | 235      | 0     | 233     | 3     | 100%     | (<0, 100) |
| Vulvar/vajinal neoplaziler veya genital siğiller | 235      | 0     | 233     | 3     | 100%     | (<0, 100) |

A total of 241 subjects were entered into the five-year extension phase of protocol 007.

\*One case of confirmed persistent infection: HPV 18 DNA detected at months 12 and 18 only (not a case in the five-year extension).

\*One case of HPV 16 DNA detected at the last visit (month 36); not a subject in the five-year extension phase.

GARDASIL is a trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

# Kuadrivalan Aşı

- Prekanseröz vulva ve vajinal lezyonları önleme etkinliği %100 bulunmuştur
- HPV 16: HPV 31/33/45/52/85
- HPV 18: HPV 45 karşı çapraz koruma sağlar  
(servikal kanserlerin %20'sini kapsar)

# Kuadrivalan Aşı

Aşının etkinliğinin araştırıldığı çalışmada;

4065 erkek (16-26 yaş)

- Genital lezyonlarının gelişiminde %90
- HPV persistansının önlenmesinde %86 etkili olduğu bulunmuştur

# U.S. Food and Drug Administration

- **Proper name: Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine**  
**Tradename: GARDASIL**  
**Manufacturer: Merck & Co., Inc., West Point, PA. License #0002**

Approved

Kadınlarda anal intraepiteliyal neoplazi,  
erkeklerde anal kanserin önlenmesi amacıyla  
2010'da onay aldı.

Not

Advisory Committee  
Opinion



Number 344, September 2006

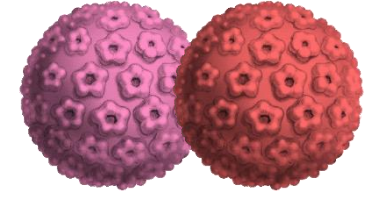
## Human Papillomavirus Vaccination

**ABSTRACT:** The U.S. Food and Drug Administration recently approved a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine for females aged 9–26 years. The American College of Obstetricians and Gynecologists recommends the vaccination of females in this age group. The Advisory Committee on Immunization Practices has recommended that the vaccination routinely be given to girls when they are 11 or 12 years old. Although obstetrician-gynecologists are not likely to care for many girls in this initial vaccination target group, they are critical to the widespread use of the vaccine for females aged 13–26 years. The quadrivalent HPV vaccine is most effective if given before any exposure to HPV infection, but sexually active women can receive and benefit from the vaccination. Vaccination with the quadrivalent HPV vaccine is not recommended for pregnant women. It can be provided to women who are breastfeeding. The need for booster vaccination after 5 years has not been established. Health care providers are encouraged to discuss with their patients the benefits and limitations of the quadrivalent HPV vaccine and the need for continued routine cervical cytology screening.

The College wishes to thank Eduardo Lara-Torre, MD, Marc R. Laufer, MD, Abigail English, JD, Jennifer E. Dietrich, MD, MSc, Richard S. Guido, MD, John Santelli, MD, MPH, Stanley Gall, MD, and Barbara Moscicki, MD, for their assistance in the development of this document.

Copyright © September 2006 by the American College of Obstetricians and Gynecologists. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, posted on the Internet, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical,

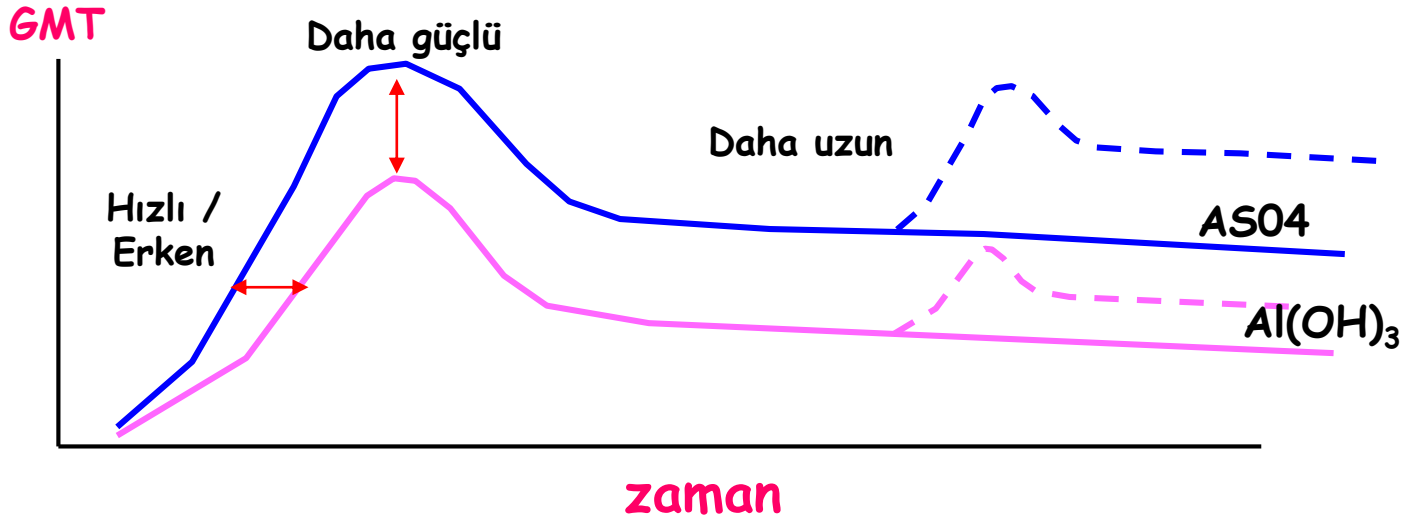
# BİVALAN AŞI



HPV-16 HPV-18

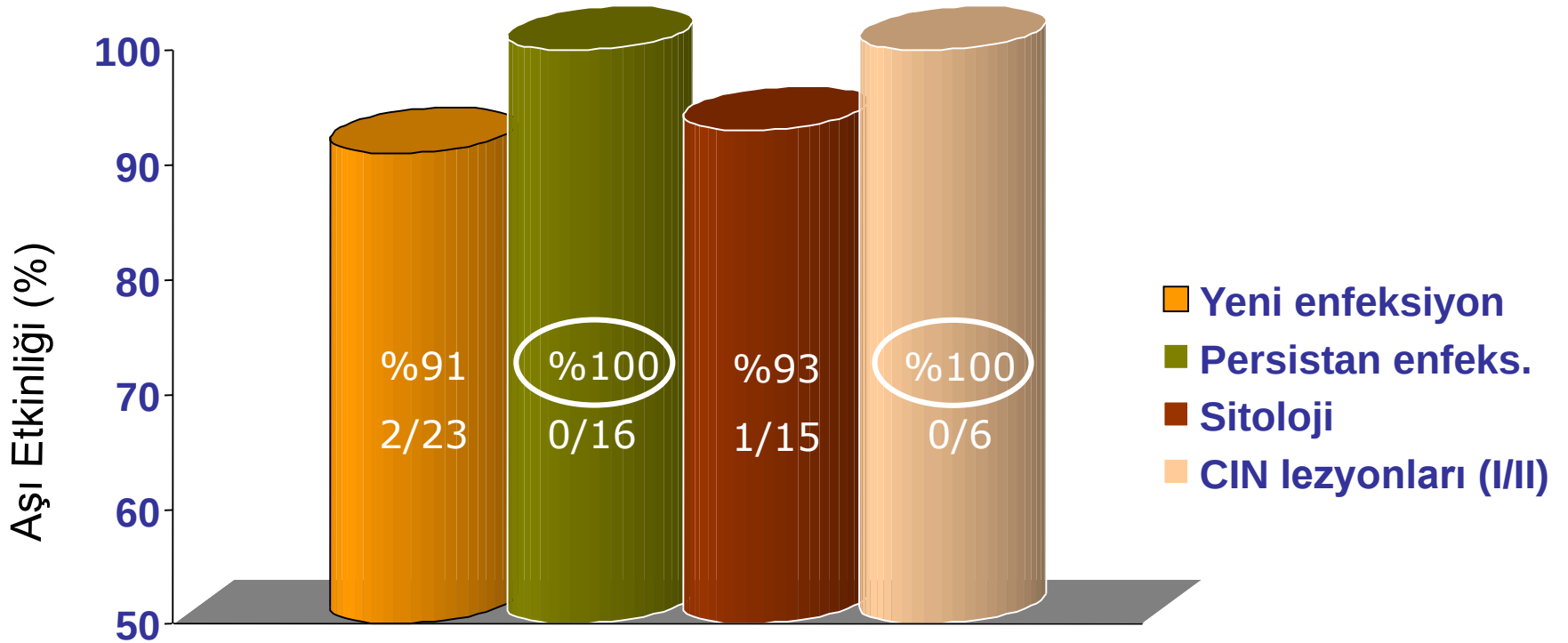
## Monofosforil Lipid A

- AS04 içeren aşı ile **daha yüksek** ve **daha kalıcı** (4 yıl) HPV nötralize edici antikorlar elde edilmiştir.

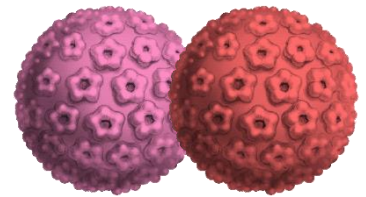


1. Giannini S. et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine 2006; Vol 24:33-34, 5937-5949

# BİVALAN AŞI ETKİNLİĞİ



Harper D et al. *Lancet* 2004; 364: 1757–65.

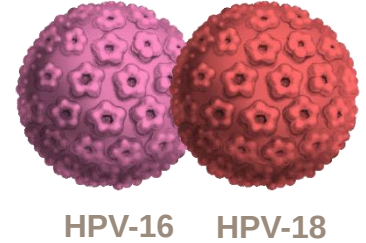


HPV-16 HPV-18

# BİVALAN AŞI ETKİNLİĞİ

18,600'dan fazla genç kadının (15-25 yaş) değerlendirildiği büyük bir randomize klinik çalışmada

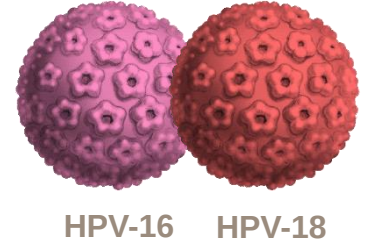
- CIN2 veya daha ciddi hastalığa karşı etkinlik: **%93**



| Endpoint | Vaccine cases<br>N = 5,466 | Control cases<br>N = 5,452 | Efficacy,<br>% | 95% CI    |
|----------|----------------------------|----------------------------|----------------|-----------|
| CIN2+    | 61                         | 172                        | <b>64.9</b>    | 52.7–74.2 |
| CIN3+    | 3                          | 44                         | <b>93.2</b>    | 78.9–98.7 |

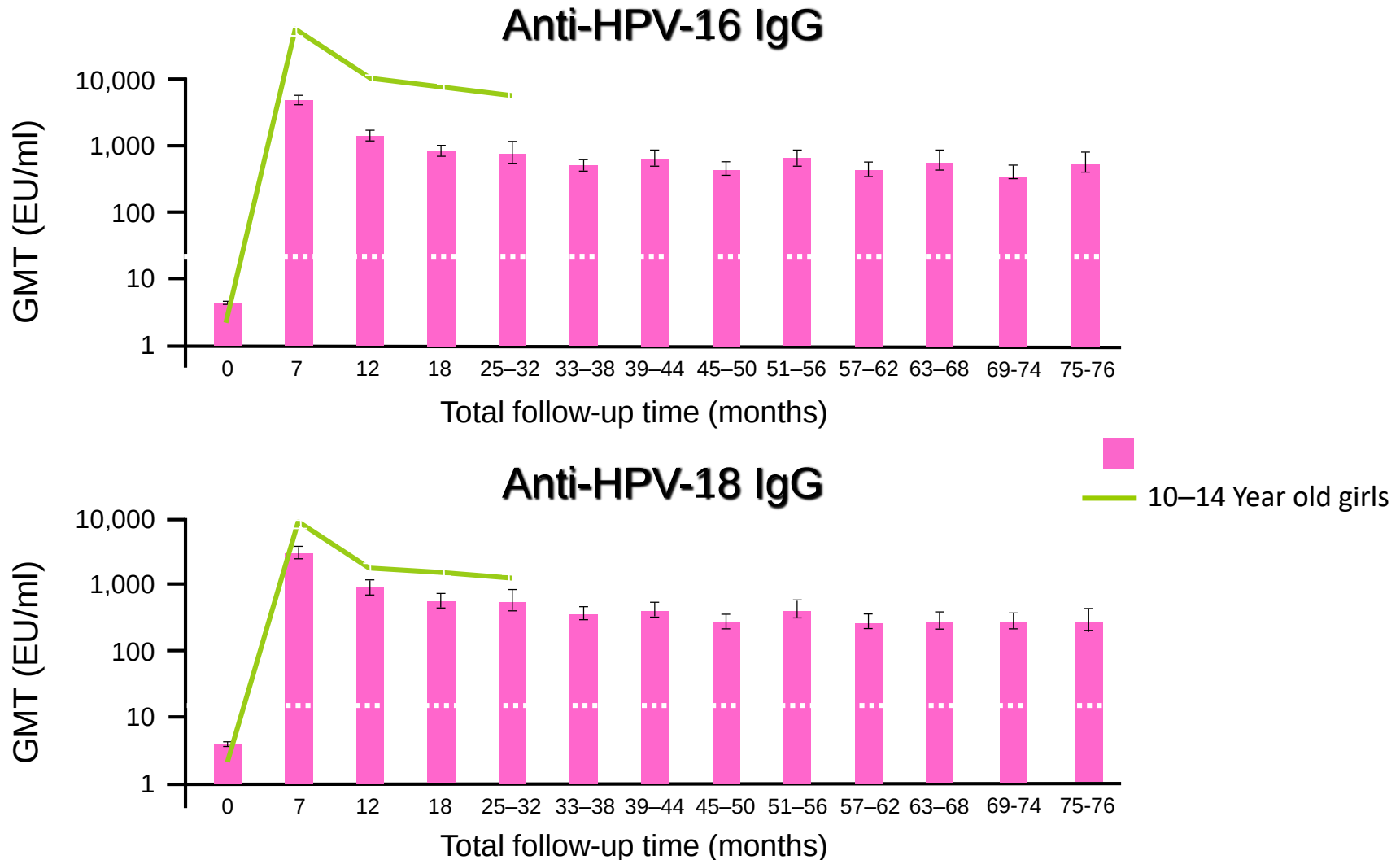
# Bivalan Aşı

- Serokonversiyon; %100
- **Titre;**
- HPV16'da 50X
- HPV18'de 80X
- **Yan Etki;** kabul edilebilir düzeyde



# 15-25 yaş arası Etkinlik Çalışması (6.4 yıl)

## 10-14 yaş ve 15-25 yaş immün köprüleme



HPV 16/18 CIN2+ için yıldan yıla %100 koruma Faz IIb uzun dönem takip çalışması 8.4 yıl sonunda da % 100 klinik etkinlik

|                                                                              | HPV 16/18 ilişkili<br><b>CIN2+</b> | <i>Cervarix</i> <sup>®</sup> | Kontrol   | Aşı Etkinliği |                   |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|-----------|---------------|-------------------|
|                                                                              |                                    | n                            | n         | %             | 95% GA            |
| Başlangıç Etkinlik Çalışması                                                 | 2.4 yıl <sup>1</sup>               | 0                            | 3         | <b>100</b>    | NA                |
| Başlangıç etkinlik çalışması ve uzatılmış takip çalışmasının kombine analizi | 4.5 yıl <sup>2</sup>               | 0                            | 5         | <b>100</b>    | −7.7–100          |
|                                                                              | 5.5 yıl <sup>3</sup>               | 0                            | 7         | <b>100</b>    | 32.7–100          |
|                                                                              | 6.4 yıl <sup>4</sup>               | 0                            | 9         | <b>100</b>    | 51.3–100          |
|                                                                              | <b>8.4 yıl<sup>5</sup></b>         | <b>0</b>                     | <b>12</b> | <b>100</b>    | <b>&lt;0, 100</b> |

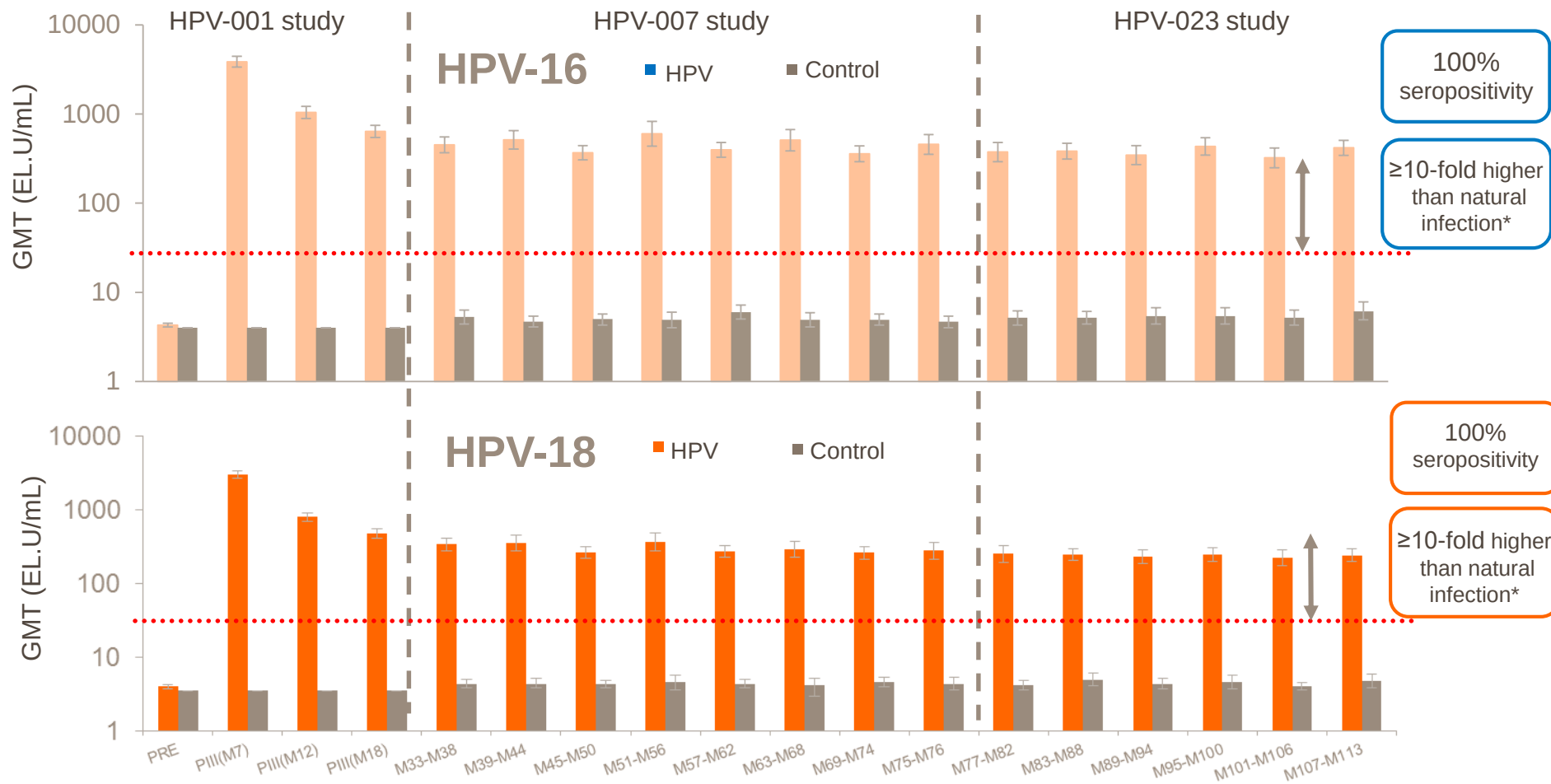
n = her grupta en az bir olay bildirilen birey sayısı

ITT analizi

1. Harper D *et al. Lancet* 2004; **364**:1757–1765;
2. Harper D *et al. Lancet* 2006; **367**:1247–1255;
3. Gall S. AACR, Los Angeles, CA, 14–18 April 2007. Abstract 4900;
4. Harper D *et al. Society of Gynecologic Oncologist's Annual Meeting* 2008. Abstract.
5. ESPID 2010, Nice, France, 4–8th May 2010

# HPV-001/007/023: Uzun Dönem Etkinlik Çalışması (HPV-16 /-18)

## - 9.4 yıl



EL.U/mL, ELISA unit/mL; GMT, geometric mean titre; HPV, human papillomavirus  
 Red dotted line indicates natural infection levels  
 \*Antibody levels in women (seropositive and DNA-negative) from a phase III study who cleared a natural infection before enrolment  
 Adapted from Roteli-Martins *et al. Hum Vaccin Immunother* 2012;8:390–397; Adapted from GSK Clinical Study Register; EMA. *Cervarix*® European Summary of Product Characteristics, 2014. Naud P *et al. Hum Vaccin Immunother*. 2014;10: 2147-62  
 Cervarix core story June 2015

# Cervarix Çapraz Koruyuculuk Verileri

| HPV Tipi              | Cervarix | Kontrol | Etki     |          |
|-----------------------|----------|---------|----------|----------|
|                       | N        | N       | % Azalma | 95% CI   |
| <b>HPV 16-benzeri</b> |          |         |          |          |
| HPV 31                | 14       | 30      | 54       | 11, 78   |
| HPV 33                | 12       | 13      | 9        | -117, 62 |
| HPV 52                | 40       | 48      | 19       | -27, 48  |
| HPV 58                | 14       | 16      | 14       | -88, 61  |
| <b>HPV 18-benzeri</b> |          |         |          |          |
| HPV 45                | 1        | 17      | 94       | 63, 99   |

# U.S. Food and Drug Administration

*Approval Date: 05/2010*

*Centers for Disease Control and Prevention*

**Mart - 2008 Türkiye**



MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report

**FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine  
(HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV  
Vaccination Recommendations from the Advisory Committee  
on Immunization Practices (ACIP)**

# HPV Aşılarının Güvenilirliği

- Bölgesel reaksiyonlar;  
%3-83, genellikle hafif-orta düzeyde  
Şişlik, ağrı, eritem ve kaşıntı
- Sistemik yan etkiler;  
%2-13 (plasebodan farklı değil)  
**Anafilaksi: 0.1/100,000**
- Adolesan ve genç erişkinlerde vazovagal reaksiyon (bayılma) görülebilir.
- Venöz tromboemboli: Olguların %90'ında OKS kullanımı ya da tromboz öyküsü var

# HPV Aşıları Kontrendikasyon

- HPV; rutin çocukluk aşılarıyla eş zamanlı olabilir.
- Daha önceki aşı dozundan sonra ciddi alerjik reaksiyon gelişen veya aşı komponentlerine karşı alerjisi olduğu bilinen kişilere HPV aşısı yapılmamalıdır
- Hafif enfeksiyon, ve immün süpresif ilaç dışındaki ilaç alımı; aşıya engel değil.
- İmmün Yetersizlikler aşıya kontrendikasyon oluşturmaz, ancak antikor yanıtları daha az.



# Aşı Uygulama Önerileri

- 9-26 yaş arası tüm kız çocukları ve kadınlara aşı öneriliyor (kuadriyalan veya bivalan)
- Rutin aşılama yaşı 11-12 yaş
- 13-26 yaş arası kadınlarda yakalama aşısı
- Erişkin kadınlardan etkili ve güvenli bir aşı esirgenemez !!

ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices  
ACOG- American College of Obstetricians and Gynecologists  
AAP- American Academy of Pediatrics  
AAFP- American Academy of Family Physicians  
SAM- Society for Adolescent Medicine



# Aşı Uygulama Önerileri

**Erken Ergenlik Dönemi çünkü:**

- **Profilaktik**
- **Optimal aşılama zamanı seksüel aktivite başlamadan önce**
- **Seksüel aktivite başladıktan sonraki 5 yıl içinde kümülatif HPV enfeksiyonu riski %50-60.**
- **Aşılama hedef kitlesi; preadolesan, adolesan ve genç erişkinler**

# 5.Ocak.2007

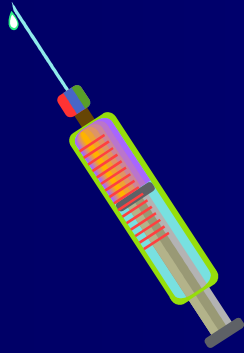
## ABD Adolesan Aşı Şeması

FIGURE 2. Recommended immunization schedule for persons aged 7–18 years — United States, 2007

| Vaccine ▼                                   | Age ►          | 7–10 years | 11–12 YEARS        | 13–14 years | 15 years          | 16–18 years |                           |
|---------------------------------------------|----------------|------------|--------------------|-------------|-------------------|-------------|---------------------------|
| Tetanus, Diphtheria, Pertussis <sup>1</sup> | See footnote 2 |            | Tdap               |             | Tdap              |             | Range of recommended ages |
| Human Papillomavirus <sup>2</sup>           | See footnote 2 |            | HPV (3 doses)      |             | HPV Series        |             |                           |
| Meningococcal <sup>3</sup>                  |                | MPSV4      | MCV4               |             | MCV4 <sup>4</sup> | MCV4        |                           |
| Pneumococcal <sup>4</sup>                   |                |            | PPV                |             |                   |             | Catch-up immunization     |
| Influenza <sup>5</sup>                      |                |            | Influenza (Yearly) |             |                   |             |                           |
| Hepatitis A <sup>6</sup>                    |                |            | HepA Series        |             |                   |             |                           |
| Hepatitis B <sup>7</sup>                    |                |            | HepB Series        |             |                   |             |                           |
| Inactivated Poliovirus <sup>8</sup>         |                |            | IPV Series         |             |                   |             | Certain high-risk groups  |
| Measles, Mumps, Rubella <sup>9</sup>        |                |            | MMR Series         |             |                   |             |                           |
| Varicella <sup>10</sup>                     |                |            | Varicella Series   |             |                   |             |                           |

# HPV Aşı Şeması

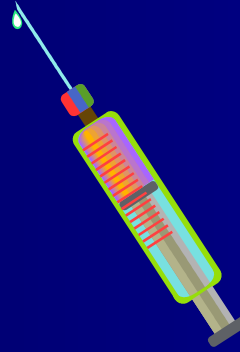
- HPV aşıları 6 ay içinde 3 doz şeklinde yapılır.



İlk doz

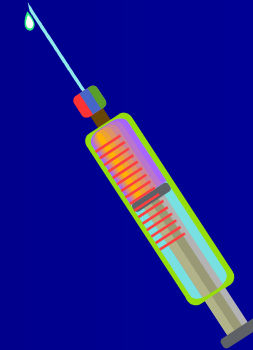
Kuadrivalan  
Aşı Şeması

Bazal  
0.ay



İkinci Doz

2. ay



Rapel Doz

6.ay

Bivalan  
Aşı Şeması

Bazal  
0.ay

1. ay

6.ay

# HPV Aşılama Şeması

- Minimum aralıklar
  - 1 ve 2. doz arası en az 4 hafta
  - 2 ve 3. doz arası en az 12 hafta olmalıdır.
  - 1. ve 3. doz arası en az 24 hafta olmalıdır.
- Şemada kesinti olduğunda tekrar başa dönülmez.
- Ancak aralar kısalırsa o doz sayılmaz.

# İki Doz Aşılama

- 0-6 ay 2 doz şeması ile 0, 2 ve 6 aylık 3 doz şeması karşılaştırılmış
- 9-13 yaş arası ve 16-26 yaş arası kız çocukları ve kadınlar
- Son dozdan 7 ay sonraki antikor titreleri bakılmış

# Son Dozdan 7 ay sonra Geometrik Ortalama Titreler (GMT)



- 2 doz aşılanan 9-13 yaş arası kızlarda HPV6 ve HPV11 titreleri 3 doza göre düşük değil
- 36.ayda antikorlar 4 tip içinde yeterli

|             | Group 1:<br>9 to 13 y.o. females<br>(2-dose) |                        |     |     |                        |  |
|-------------|----------------------------------------------|------------------------|-----|-----|------------------------|--|
|             | n                                            | GMT mMU/mL<br>(95% CI) |     |     | GMT mMU/mL<br>(95% CI) |  |
| Anti-HPV 6  | 241                                          | 2186<br>(1846, 2588)   |     | 256 | 938<br>(796, 1105)     |  |
| Anti-HPV 11 | 243                                          | 2348<br>(2090, 2638)   | 251 | 269 | 1277<br>(1144, 1427)   |  |
| Anti-HPV 16 | 243                                          | 7457<br>(6388, 8704)   | 251 | 246 | 3574<br>(3065, 4169)   |  |
| Anti-HPV 18 | 243                                          | 1207<br>(1054, 1384)   | 252 | 264 | 661<br>(580, 754)      |  |

<sup>a</sup>GMT measured by cLIA.

<sup>b</sup>Included individuals who were seronegative (all participants) and had a negative result for HPV genotype at enrollment (assessed in women only), received all assigned doses of the vaccine, and adhered to all study procedures.

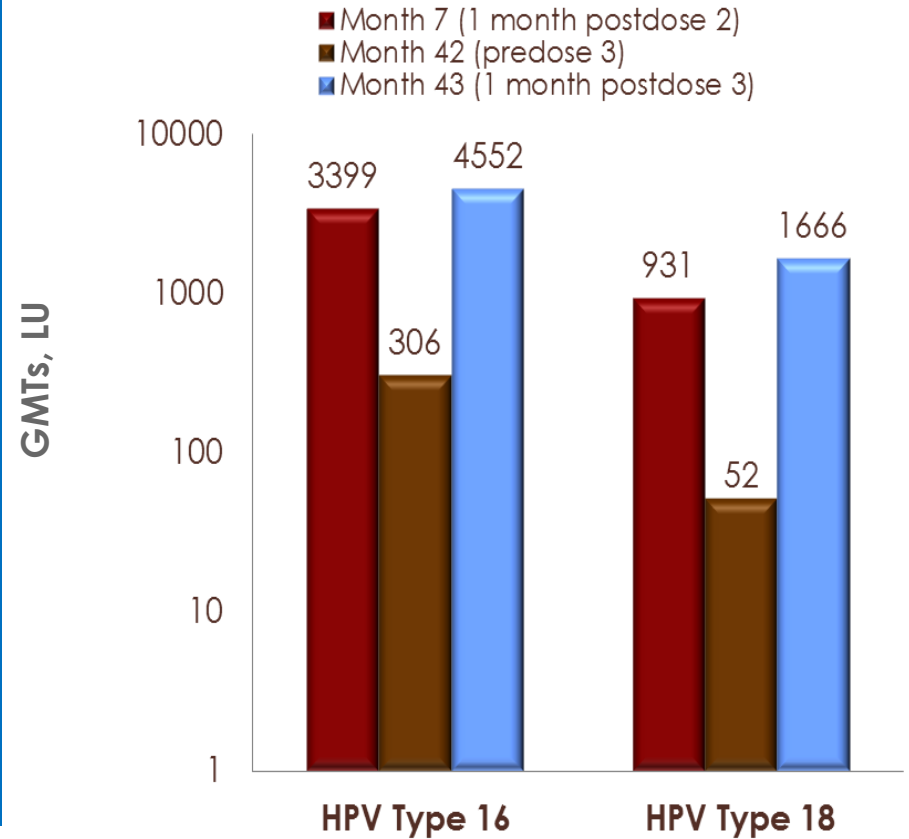
CI=confidence interval; cLIA=competitive Luminex immunoassay; mMU/mL=milli-Merck units per milliliter; y.o.=year old.

# Preadolesan Kızlarda 2 doz sonrası İmmünojenisite

## SONUÇ:

İlk doz sonrası  
yapılan ikinci doz  
güçlü bir amnestik  
yanıta neden  
olmaktadır.

Bu yanıt en az 42 ay  
devam etmektedir.

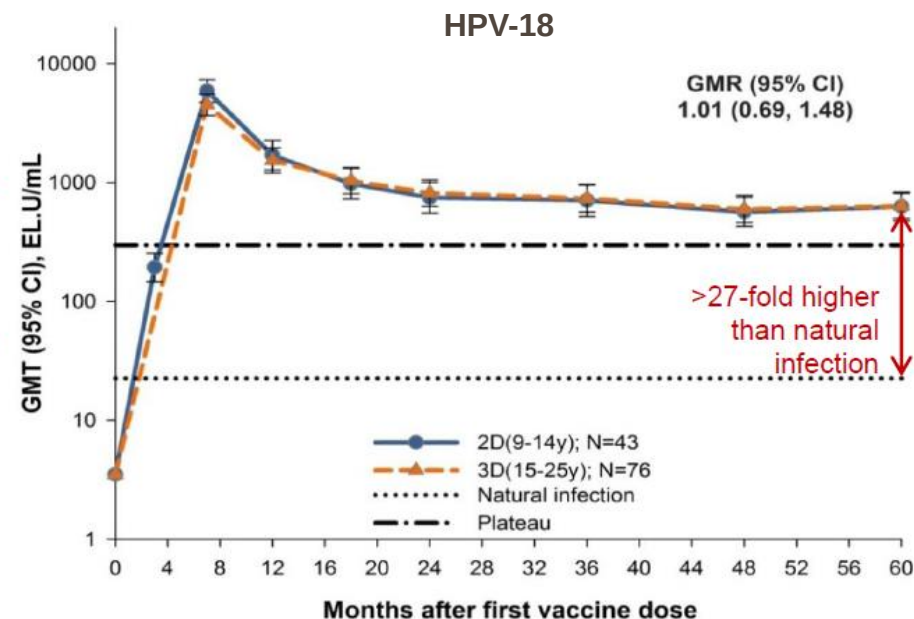
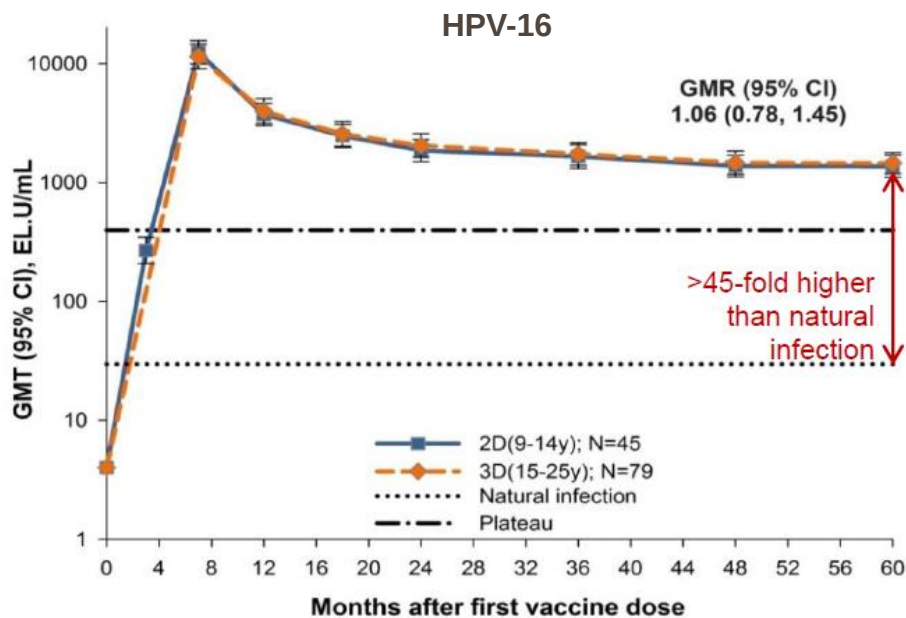


Similar results observed for HPV Types 6 and 11.

GMT=geometric mean titer; LU=Luminex units; qHPV=quadrivalent human papillomavirus.

1. Sauvageau C et al. Presented at: EUROGIN 2013; 3–6 November 2013; Florence, Italy. Abstract OC 6-1.

## Cervarix™ 2-doz uygulama şeması: HPV-16 /-18'e karşı 3 doz uygulamaya benzer etkinlik



- Antibody kinetics similar in both groups (ELISA, 9-14 & 15-25 years)
- GMTs above plateau level seen in subjects with sustained protection (HPV-001/007)
- GMTs above levels elicited after natural infection (control arm HPV-008)
- All subjects seropositive from Month 7 to 60

Natural infection = subjects who had cleared infection had GMTs of 29.8 (HPV-16) and 22.6 EL.U/mL (HPV-18) in Study HPV-008 [Paavonen J *et al. Lancet* 2007;369:2161–70]. Plateau = GMTs at the plateau level in Study HPV-007 (Month 45–50 time point, females aged 15–25 years) were 397.8 (HPV-16) and 297.3 EL.U/mL (HPV-18) [HPV-007 Study Group *et al. Lancet* 2009;374:1975–85]. ATP, according-to-protocol; CI, confidence interval; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; GMT, geometric mean titres; HPV, human papillomavirus. Romanowski B, *et al. Hum Vaccin Immunother* 2015; Epub ahead of print.

# Alterne Doz Şeması Uygulayan Ülkeler

|                              | <br>Canada<br>Quebec & BC | <br>Mexico | <br>Switzerland | <br>Colombia | <br>Brazil | <br>Austria |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schedule                     | Quebec<br>0-6 months                                                                                       | 0-6-60 months                                                                               | 0-4 or 0-6<br>months                                                                              | 0-6 months                                                                                      | 0-6-60 months                                                                                 | 0-6 months                                                                                     |
|                              | BC<br>0-6-36 months                                                                                        |                                                                                             |                                                                                                   |                                                                                                 |                                                                                               |                                                                                                |
| Starting<br>age              | Quebec<br>9 y.o girls<br>(4 <sup>th</sup> grade)                                                           | 9 years old                                                                                 | 11-14 y.o. girls<br>(First dose<br>before 15 <sup>th</sup><br>birthday)                           | 9-18 y.o. girls<br>(4 <sup>th</sup> grade –<br>12 <sup>th</sup> grade)                          | 11-13 y.o. girls in<br>2014<br>9-11 y.o. girls in<br>2015                                     | 9 y.o boys &<br>girls                                                                          |
|                              | BC<br>11 to 12 y.o.<br>girls<br>(6 <sup>th</sup> grade)                                                    |                                                                                             |                                                                                                   |                                                                                                 |                                                                                               |                                                                                                |
| 3 <sup>rd</sup> dose         | Quebec: No 3 <sup>rd</sup><br>D<br>BC: 14 to 15<br>y.o.<br>(9 <sup>th</sup> grade)                         |                                                                                             | Third dose if<br>proven<br>necessary                                                              | Third dose<br>being<br>considered<br>(at month 60)                                              | Third dose being<br>considered<br>(at month 60)                                               |                                                                                                |
| Brand<br>Choice<br>2013/2014 | 100% Gardasil<br>Since Launch                                                                              | 2013-14Cervarix<br>Previously 2011-<br>12 GRD                                               | 90% Gardasil<br>Since Launch                                                                      | 100%<br>Gardasil Since<br>Launch                                                                | 100% Gardasil                                                                                 | Gardasil                                                                                       |

## 9 VALAN

- Serviks k...  
oluşturan...  
geliştirile

Aralık 2014'te 9-26 yaştaki kızlar ve kadınlar, 9-15 yaştaki erkekler için FDA onayı aldı.

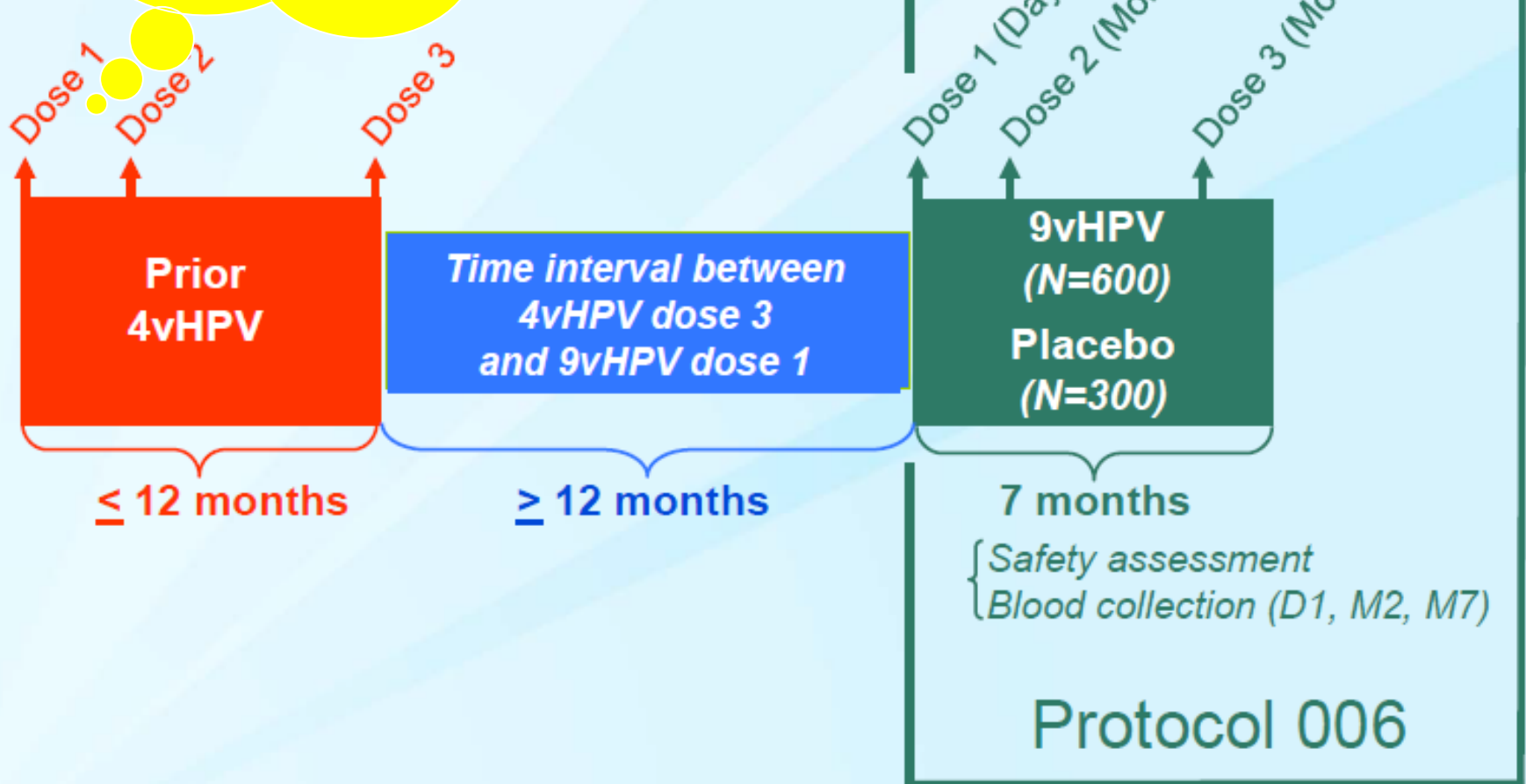
- 6,11,16,18,31

Mart 2015'de ACIP ve AAP önerileri (sağlıklı erkeklerde 21 yaş, HIV ve MSM'de 26 yaş)

- 2016'da Türkiye

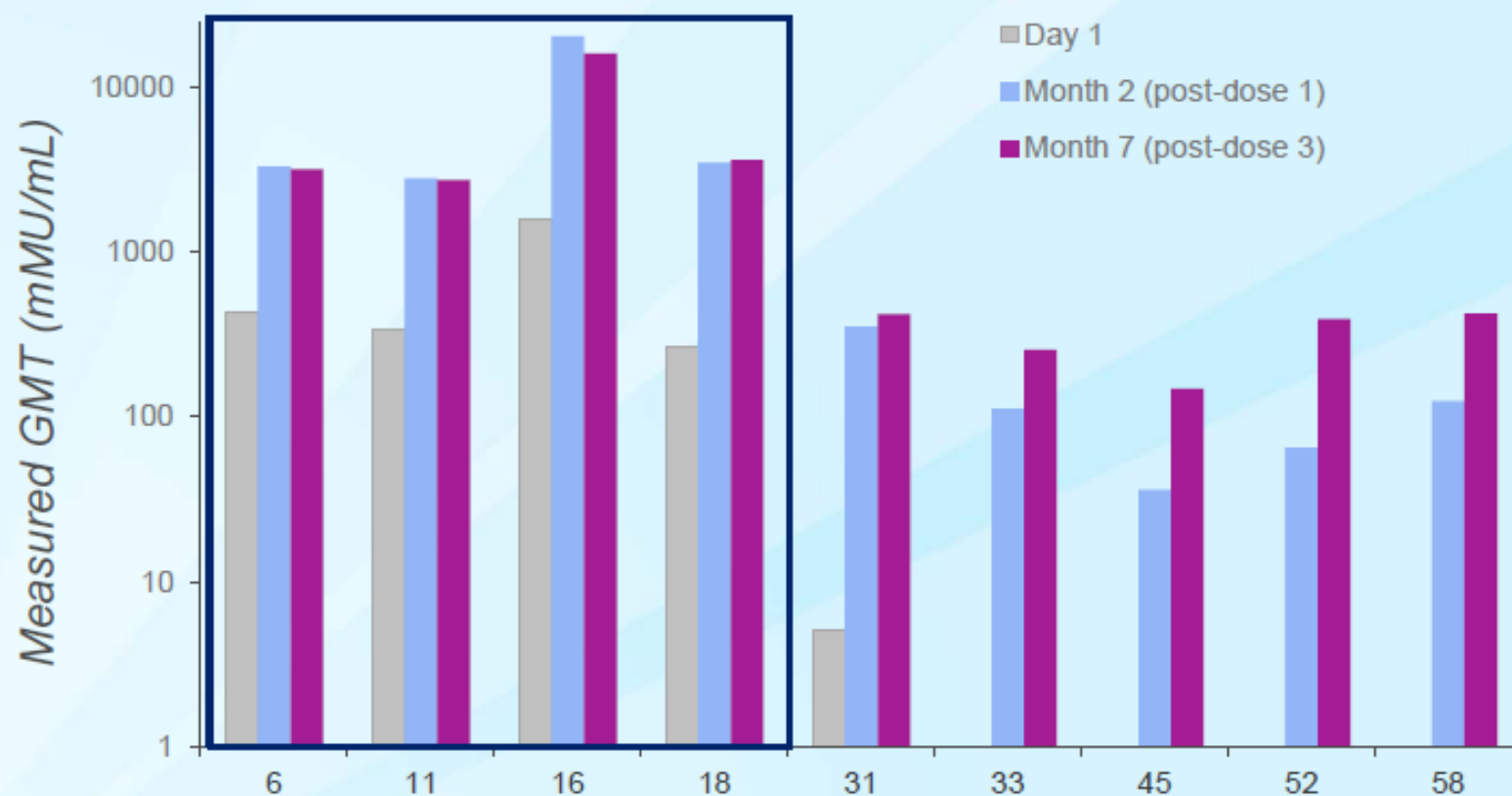
12-26 yaş  
arası 924 kız  
çocuğu veya  
kadın

## 06: Study design



# 9vHPV immunogenicity in prior 4vHPV recipients at enrollment, following dose 1 and dose 3

Females 12 to 15 years of age



Fold difference  
(post-dose 3/ post-  
dose 1):

0.96

0.98

0.78

1.04

1.20

2.29

4.16

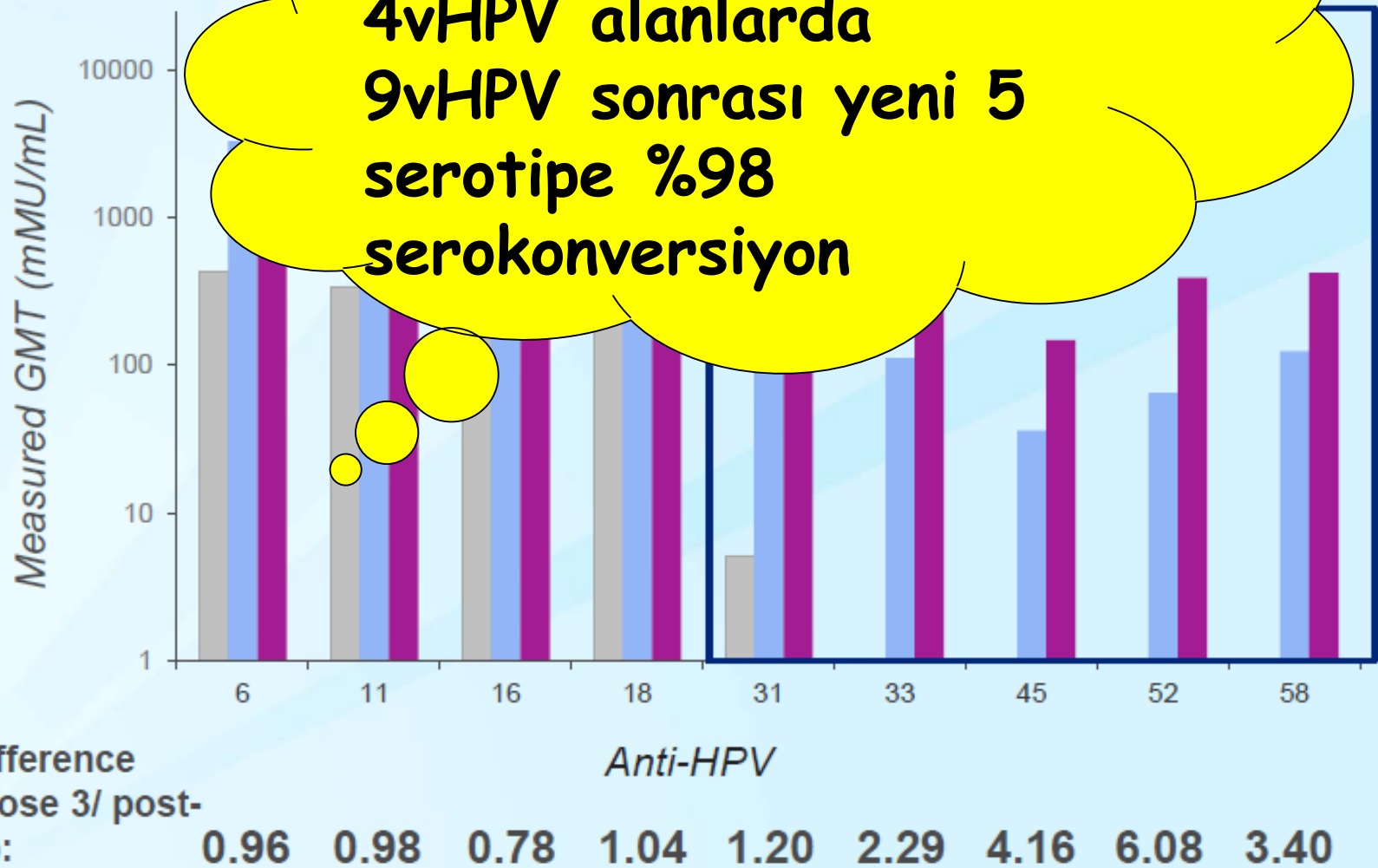
6.08

3.40

Anti-HPV

## 9vHPV immunogenicity in prior 4vHPV recipients at enrollment

Daha önce 3 doz  
4vHPV alanlarda  
9vHPV sonrası yeni 5  
serotipe %98  
serokonversiyon



# 9vHPV immunogenicity in prior 4vHPV recipients

## Cross-study comparison

| Age/Type  | GMTs after 3 doses |             |                       |     |
|-----------|--------------------|-------------|-----------------------|-----|
|           | Naïve to 4vHPV     |             | Previously vaccinated |     |
| 16-26 yrs |                    |             |                       |     |
| HPV 31    | 665                | (647,683)   | 440                   | 0.5 |
| HPV 33    | 419                | (410,428)   | 240                   | 0.6 |
| HPV 45    | 254                | (247,262)   | 142                   | 0.5 |
| HPV 52    | 382                | (373,392)   | 240                   | 0.6 |
| HPV 58    | 489                | (478,501)   | 242                   | 0.5 |
| 12-15 yrs |                    |             |                       |     |
| HPV 31    | 1538               | (1461,1619) | 423                   | 0.3 |
| HPV 33    | 822                | (785,860)   | 256                   | 0.3 |
| HPV 45    | 591                | (557,627)   | 148                   | 0.3 |
| HPV 52    | 823                | (784,864)   | 395                   | 0.5 |
| HPV 58    | 1111               | (1060,1164) | 425                   | 0.4 |

9vHPV alanlarda 9vHPV sonrası yeni 5 serotipe antikor yanıtı sadece 9vHPV alanlardan biraz daha düşük (Anlamı?)

Daha önce 4vHPV aşısı olanlarda 9vHPV sonrası yeni 5 serotipe antikor yanıtı sadece 9vHPV alanlardan biraz daha düşük (Anlamı?)

<sup>a</sup>Data from Protocols 001, 002 for 16-26 yr olds and from Protocols 002, 005, 007 for 12-15 yr olds; by cLIA at month 7

<sup>b</sup>Data from Protocol 006

# Injection-Site AEs after 9vHPV in prior 4vHPV recipients

## Cross-study safety comparison

Females 12 to 26 years

(Days 1 to 5 following any vaccination with 9vHPV vaccine)

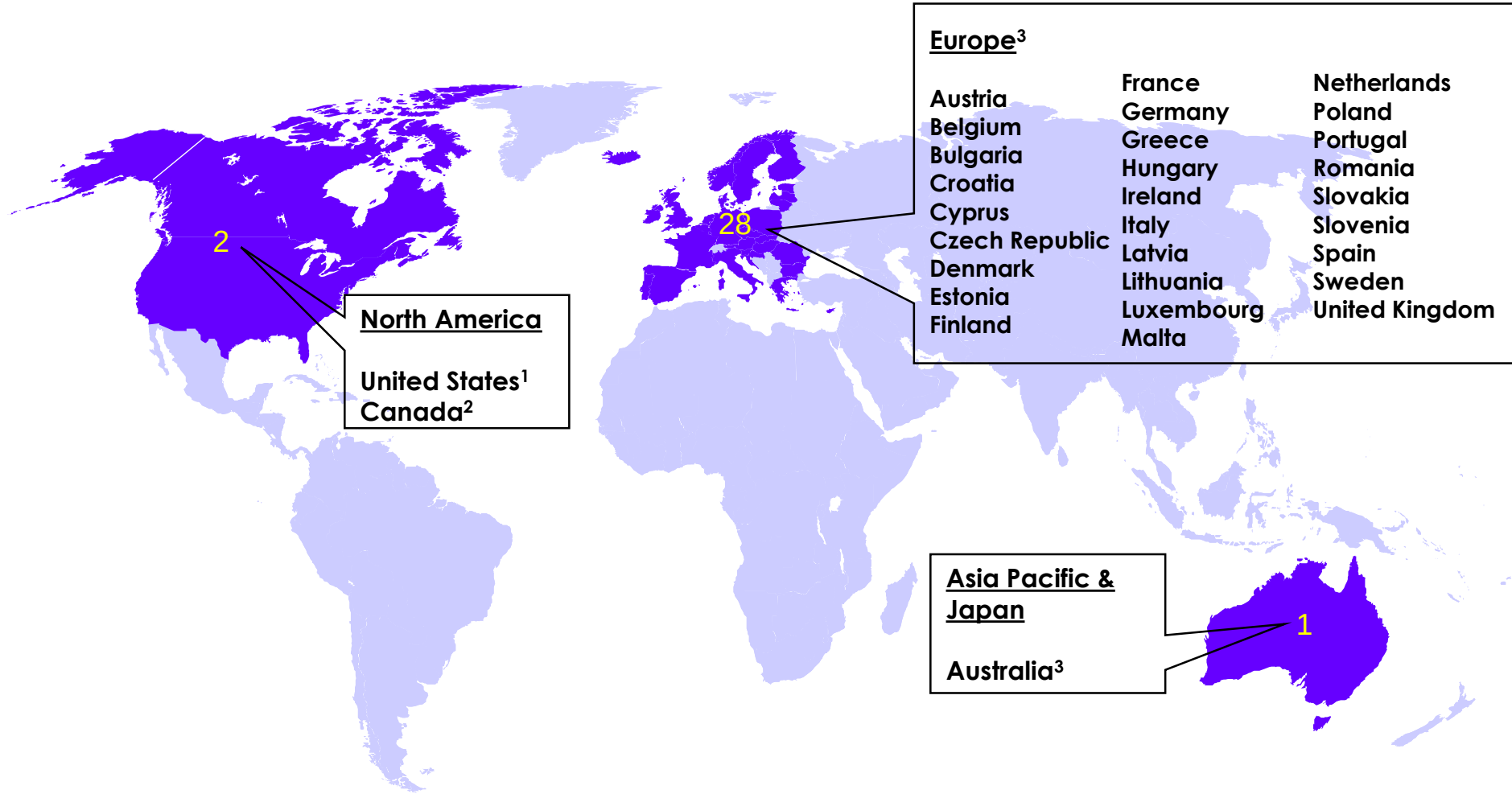
| Injection-site AE | Naïve to HPV vaccination*<br>(N=9,385)<br>% | Prior 4vHPV vaccination<br>(N=608)<br>% |
|-------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Pain              | 88.1                                        | 90.3                                    |
| Erythema          | 32.3                                        | 42.3                                    |
| Swelling          | 38.4                                        | 49.0                                    |

AE, adverse event

\*From protocols 001, 002, 005, 007, 009

# 9vHPV Aşısı Haziran 2015 Onayları

31 Ülkede Onaylandı



9vHPV=nine valent human papillomavirus.

Please see corresponding slide notes for references.1



# Şubat-2015

## Aşı Uygulama Önerileri

- Rutin aşılama: 11-12 yaş
- 9 yaşında aşılama başlatılabilir
- Daha önce aşılanmamış kadınlara 26 yaş, erkeklerle 21 yaşa kadar uygulanabilir.
- İmmün kompromize veya MSM erkeklerde 26 yaşa kadar yapılabilir.
- Kadınlara aşılama 2vHPV veya 4vHPV ile (piyasada olduğu sürece) veya 9vHPV ile
- Erkeklerle sadece 4vHPV veya 9vHPV yapılabilir.



# Şubat-2015

## Aşı Uygulama Önerileri

- Daha önce yapılan aşı bilinmiyorsa veya o aşı bulunamıyorsa kadınlarda seri herhangi bir HPV aşısı ile tamamlanabilir.
- Erkeklerde ise yalnız 4vHPV veya 9vHPV uygulanır.

# 9vHPV Aşısına Geçiş

- 4vHPV aşısı 9vHPV aşısı
  - Erkeklerde 16-26 yaş FDA onayı tüm endikasyonlar için alınana kadar piyasada olacak.
  - Ayrıca bu onayın üzerinden en az 6 ay geçmesi de planlanıyor (2016 ortaları)
- 9vHPV aşı varlığında seri bununla başlatılabilir

# WHO

DSÖ, üye ülkelere HPV aşısını nasıl kullanabileceklerini göstermek amacı ile politika ve program geliştirme kılavuzları hazırlamaktadır.

v 20.Temmuz.2007

## Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

20 JULY 2007, 82nd YEAR / 20 JUILLET 2007, 82<sup>e</sup> ANNÉE  
Nos. 28/29, 2007, 82, 245–260  
<http://www.who.int/wer>



### Safety of human papillomavirus vaccine

At the request of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE), the Committee reviewed the safety of human papillomavirus (HPV) vaccines.

A review of available evidence of the safety of both the 4-valent HPV (Gardasil®) and the 2-valent HPV (Cervarix®) vaccines was presented. Data from pre-licensure randomized controlled trials and post-licensure surveillance reports from the 2 vaccine manufacturers as well as from the European Medicines Evaluation Agency, the United States Food and Drug Administration (FDA) and the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) were included in the review.

The current evidence on the safety of HPV vaccines is reassuring. The reviewed data covered local and systemic events in short-term, and long-term events up to 6 years after vaccination, including pregnancy events. A common observation was the occurrence of injection site reaction and muscle pain. During adolescent vaccine campaigns, some mass sociogenic illnesses such as post-vaccination dizziness and syncope have been reported. These events have been prevented by observing adolescents for 15 minutes post-vaccination and encouraging good hydration. No concerns with the safety profile were identified.

Hedef popölasyon  
9-13 yaş arası  
enfekte olmamiř kız

© World Health Organization 2013



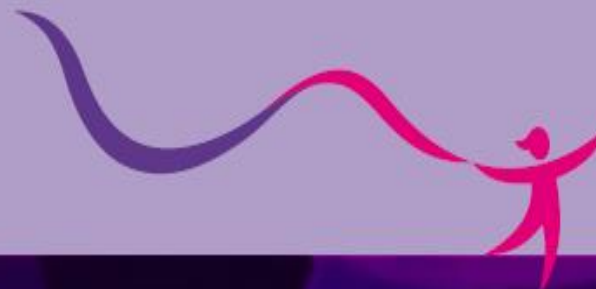
Fakir ölkelerde %70'lik kapsama ile yařam  
boyu kanser riski %31-60 oranında azalacağı  
tahmin edilmekte.

öneri yok

for a unique vaccine

- HPV aşıları 2 ve 3 doz uygulamaları kıyaslanabilir antikor oluşturmaları nedeniyle 2 doz HPV aşısı yapılabilir
- DSÖ, aşılamada stratejik eksper tavsiye grubunun (SAGE) önerisi;
  - Bu ülkelerde 15 yaş altında 2 doz,
  - 15 yaş üzerinde 3 doz uygulanabileceği şeklinde

[http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/report\\_summary\\_april\\_2014/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/report_summary_april_2014/en/)  
(Accessed on April 04, 2014)



## HPV VACCINE COMMUNICATION

Special considerations  
for a unique vaccine

# Lisans Sonrası Karşılaştırmalı Çalışmalar

- Bivalan aşı uygulanan kadınlarda serviks, vulva, vajina, ve anogenital bölgede daha az lezyon saptanmıştır.
- Bivalan aşı uygulanan kadınlarda HPV 16 ve 18 için T yardımcı hücre (CD4+) frekansları ilk aşılamadan 18 ay sonra daha yüksek bulunmuştur.
- Üçüncü aşı dozundan sonra HPV 31 ve 45 için T hücre frekansları daha üstün bulunmuştur.
- Bivalan aşı uygulanması sonrası HPV-6 ve HPV-11 L1 reaktif T hücreleri kuadrivalan aşıya benzer frekanslarda uyarılmıştır.
- Üç dozluk aşidan bir ay sonra Cervarix Gardasil'den 4 kat daha fazla anti-HPV-16 titreleri ve 7 kat daha fazla anti HPV-18 titreleri açığa çıkarmıştır.

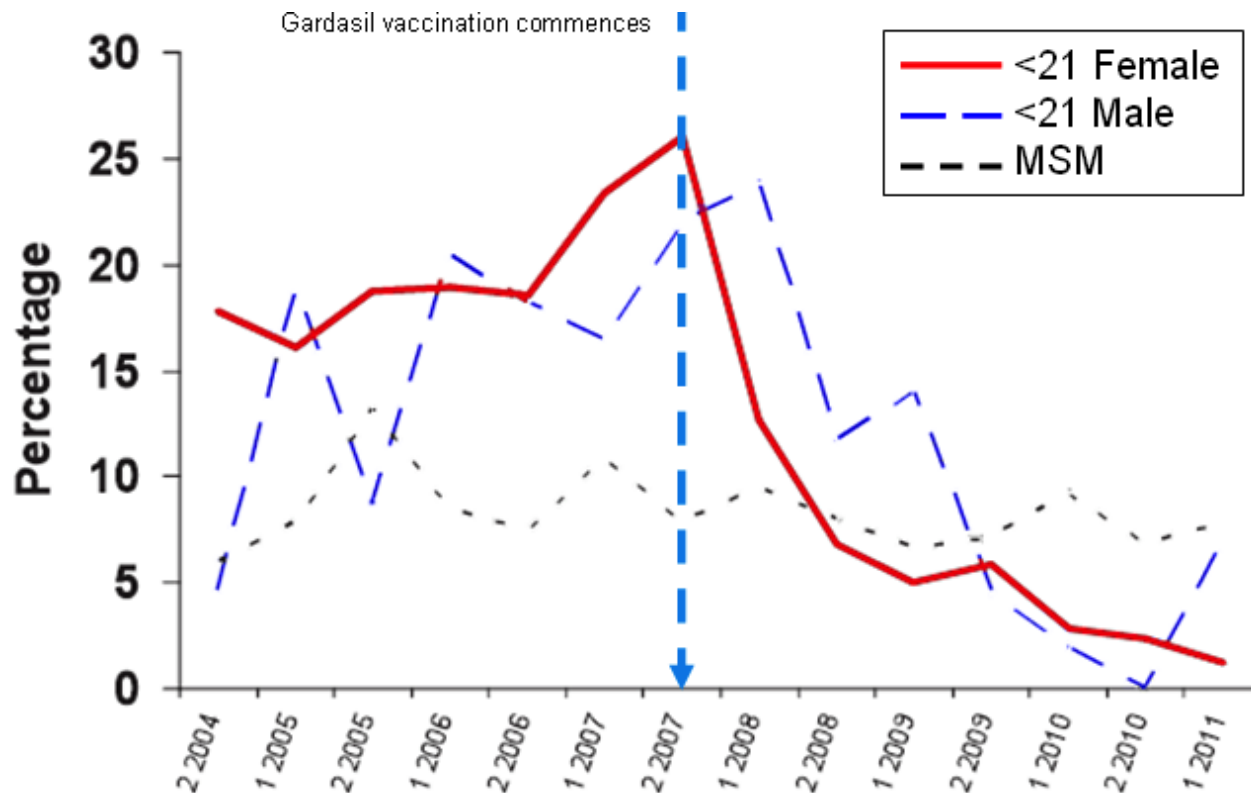
# Lisans Sonrası Karşılaştırmalı Çalışmalar

- Genital siğil ve CIN1'e karşı quadrivalan aşı daha fazla koruma göstermesine rağmen bivalan aşı diğer lezyonlara karşı daha iyi koruma göstermesi bivalan aşığı üstün kılmaktadır.
- 6.4 yıl koruyuculukla en uzun süre koruyan bivalan aşısıdır. Quadrivalan aşı da 6, 11, 16 antikoru 5 yıl süreyle korumaktadır fakat 5 yıl içinde HPV 18 antikoru gözetle görülür bir düşüş gözlemlenmiştir.
- Herkesin aşılandığı durumda bivalan aşı quadrivalan aşığı göre € 2.385.354 maliyeti önlemektedir. Gerçekçi olunursa popülasyonun sadece %70'lik kısmı aşılanabileceğinden önlenecek maliyetin € 1.669.748 olması beklenmektedir.

# Avustralya'da Gardasil kullanımının 4.yılında genç kadınlarda genital siğillerin neredeyse kaybolması

Female <21: ↓ 90%

Male <21: ↓ 87%



# HPV Recommendations by National Expert Advisory Bodies on Immunization

**For Female: 54 Countries – For Males: 4 countries**

**National Funding: For Females: 50 Countries – For Males: 2 countries**

3

## North America

USA\*\*  
Canada\*\*  
Mexico

7

Caribbean  
Puerto Rico  
Panama  
Barbados  
Bermuda  
Trinidad  
Cayman  
St. Martin

7

South America  
Argentina  
Peru  
Guyana  
Colombia  
Uruguay  
Paraguay  
Surinam

## FUNDING

GARDASIL only (27)

Bivalent only (7)

Both vaccines (16)

No funding (4)

\*Male Recommendation

\*\*Male Funding

## Middle East & Africa

Kuwait  
UAE  
Lesotho  
Kazakhstan  
Israel\*\*\*\*\*  
Rwanda\*\*\*

\*\*\*Through GAVI

\*\*\*\*\*already switched to Gardasil (4 countries)

\*\*\*\*\*will switch to Gardasil in 2014 (1 country)

Australia  
New Zealand  
Malaysia\*\*\*\*  
Brunei\*\*\*\*  
India  
Singapore  
Japan

24

## Europe

Austria\*  
Belgium  
Bulgaria  
Czech Republic  
Denmark  
Finland  
France  
Germany  
Greece

Ağustos 2014 itibarıyla

Dünyada 58 ülke

HPA yı kızlarda

Ulusal Aşı Takvimlerine eklemiş durumda

**Table 1**Countries that have included HPV vaccine in their national immunization programs, date, target age groups and coverage, 2006–2011<sup>a</sup>.

| Region/Country                | Year introduced | Target age group or grade for females <sup>b</sup> | Catch-up age group                               | Delivery for primary target group | Estimated 3-dose coverage <sup>c</sup> % (calendar year) |
|-------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Europe</b>                 |                 |                                                    |                                                  |                                   |                                                          |
| Austria <sup>d</sup>          | 2006            | Females/males                                      |                                                  | -                                 |                                                          |
| Belgium <sup>e</sup>          | 2007            | 12–18                                              | 13–18                                            | Varies by region                  | 82% (2010) [91]                                          |
| Denmark                       | 2009            | 12                                                 | 13–15                                            | PC/Health centers                 | 79% (2009) [15]                                          |
| France                        | 2007            | 14                                                 | 15–23                                            | PC/Health centers                 | 24% (2008) [13]                                          |
| Germany                       | 2007            | 12–17                                              |                                                  | PC/Health centers                 |                                                          |
| Greece                        | 2008            | 12–15                                              |                                                  | PC/health centers                 |                                                          |
| Greenland                     | 2008            | 12                                                 | 13–15                                            | Mixed                             |                                                          |
| Ireland                       | 2010            | 12–13                                              |                                                  | PC/Health centers                 |                                                          |
| Italy                         | 2007–2008       | 11                                                 | Varies by region [14]                            | PC/Health centers                 | 56% (2009) [13]                                          |
| Latvia                        | 2010            | 12                                                 |                                                  | Mixed                             |                                                          |
| Luxemburg                     | 2008            | 12                                                 | 13–18                                            | PC/Health centers                 | 17% (2009) [13]                                          |
| FYR Macedonia                 | 2010            | 12                                                 | 13–26                                            | Schools                           | 67% (2011) [92]                                          |
| Netherlands                   | 2010            | 12                                                 | 13–16                                            | Mixed                             |                                                          |
| Norway                        | 2009            | 11–12                                              |                                                  | Schools                           | 63% (2011) [15]                                          |
| Portugal                      | 2009            | 13                                                 | 17                                               | PC/health centers                 | 81% (2009) [13]                                          |
| Romania                       | 2009            | 9–12                                               |                                                  | Mixed                             |                                                          |
| San Marino                    | 2009            | NA                                                 |                                                  |                                   |                                                          |
| Slovenia                      | 2009            | 11–12                                              |                                                  | Schools                           | 55% (2010) [92]                                          |
| Spain                         | 2008            | 11–14                                              |                                                  | Varies by region                  | 77% (2008) [23]                                          |
| Sweden                        | 2012            | 11–12                                              | 13–18                                            | Schools                           |                                                          |
| Switzerland                   | 2008            | 10–14                                              | through age 19                                   | Mixed                             |                                                          |
| United Kingdom                | 2008            | 12–13                                              | 13–17                                            | Schools                           | 84–92% (2009) [16,17]                                    |
| <b>Americas</b>               |                 |                                                    |                                                  |                                   |                                                          |
| Argentina                     | 2011            | 11                                                 |                                                  | Mixed                             |                                                          |
| Canada <sup>f</sup>           | 2007–2009       | Varies by province                                 | Varies by province                               | Schools                           | Varies by province                                       |
| Mexico <sup>f</sup>           | 2008            | 9–12                                               |                                                  | Mixed                             | 67% <sup>g</sup> (2010) [35]                             |
| Panama                        | 2008            | 10                                                 |                                                  | Mixed                             | 67% (2010) [35]                                          |
| Peru                          | 2011            | 10                                                 |                                                  | Schools                           |                                                          |
| United States <sup>h</sup>    | 2006            | 11–12                                              | 13–26                                            | PC/Health centers                 | 32% (2010) [4]                                           |
| <b>South East Asia</b>        |                 |                                                    |                                                  |                                   |                                                          |
| Bhutan                        | 2010            | 12                                                 | 13–18                                            | Mixed                             |                                                          |
| <b>Eastern Mediterranean</b>  |                 |                                                    |                                                  |                                   |                                                          |
| Abu Dhabi, UAE                | 2008            | 15–17                                              | 18–26                                            | Schools                           | 59% (2011) [72]                                          |
| <b>Western Pacific</b>        |                 |                                                    |                                                  |                                   |                                                          |
| Australia                     | 2007            | 12–13                                              | 13–26                                            | Schools                           | 71% (2009) [11]                                          |
| Cook Islands                  | 2011            | 9–13                                               |                                                  |                                   |                                                          |
| Fiji <sup>i</sup>             | 2008            | NA                                                 |                                                  |                                   |                                                          |
| Kiribati                      | 2011            | NA                                                 |                                                  |                                   |                                                          |
| Malaysia                      | 2010            | PG 7 (age 13)                                      | 13–18                                            | Schools                           |                                                          |
| FS Micronesia <sup>j</sup>    | 2009            | 11–12                                              |                                                  | PC/Health centers                 |                                                          |
| Marshall Islands <sup>j</sup> | 2008            | 11–12                                              |                                                  | PC/Health centers                 |                                                          |
| New Zealand                   | 2008            | PG 8 (age 12)                                      | 13–18                                            | Mixed <sup>k</sup>                | 40% (2010) [93]                                          |
| Palau <sup>j</sup>            | 2009            | 11–12                                              |                                                  | PC/Health centers                 |                                                          |
| Singapore                     | 2010            | 9–26                                               |                                                  | PC/Health centers                 |                                                          |
| <b>Africa</b>                 |                 |                                                    |                                                  |                                   |                                                          |
| Rwanda                        | 2011            | PG 6                                               | In year 2 and 3, PG 6 and SG 3 (9th school year) | Schools <sup>l</sup>              |                                                          |



# Ülkemizde Durum

Arisoy ES, et al. J Pediatr Inf 2015; 9: 1-11.

- HPV aşıları 9-26 yaş için onaylı
- Ağırlıklı 9-26 yaşlar arasındaki kızlar ve kadınlara
- Öncelikle **11-12** yaştaki kızlara
- Ayrıca 13-18 yaşta olup öncesinde aşılanamayanların aşılanması önerilir
- HPV aşıları 0, 1-2, 6 ay çizelgesi ile 3 kez uygulanır.
- 9-13 yaş arası 0 ve 6 yaş olarak 2 kez de uygulanabilir.
- 2vHPV ve 4vHPV aşısının 2 dozluk uygulanım onayı vardır

**Çizelge eki. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı *Ulusal Aşı Takvimi* aşılarna ek aşlar (0-18 yaş) - 2015.\***

| AŞILAR                                                  | Doğum | 1. ay | 2. ay | 4. ay | 6. ay                                             | 9. ay                                                               | 18. ay | 24. ay | İÖO 1. sınıf<br>ya da<br>4-6 y | İÖO 8. sınıf<br>ya da 10-12 y                     |
|---------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------------------------------|---------------------------------------------------|
| Rotavirüs (RVA)                                         |       |       | I     | II    | (III)                                             |                                                                     |        |        |                                |                                                   |
| abdT, abdT-İPA                                          |       |       |       |       |                                                   |                                                                     |        |        |                                | dT yerine<br>yeğlenerek<br>1 kez                  |
| <b>İnsan<br/>(human)<br/>Papilloma<br/>Virüsü (HPA)</b> |       |       |       |       |                                                   |                                                                     |        |        |                                | <b>9-18 yaş<br/>arasında<br/>toplam<br/>3 aşı</b> |
| İnfluenza (İİA)                                         |       |       |       |       | 6. aydan sonra her yıl (yaşa uygun doz ve sayıda) |                                                                     |        |        |                                |                                                   |
| Menengokok<br>(KMA4)                                    |       |       |       |       |                                                   | Uygulama önerileri çerçevesinde, aileye bilgi vererek 1 ya da 2 aşı |        |        |                                |                                                   |

# Aşılamada karşılaşılan sorunlar nasıl aşılanacak?

## Maliyet:

Ulusal aşılamamanın getireceği yük

## Eğitim

Aşıdan haberdar olma

Aşının amacının doğru anlaşılması

## İnanç

Toplum direnci

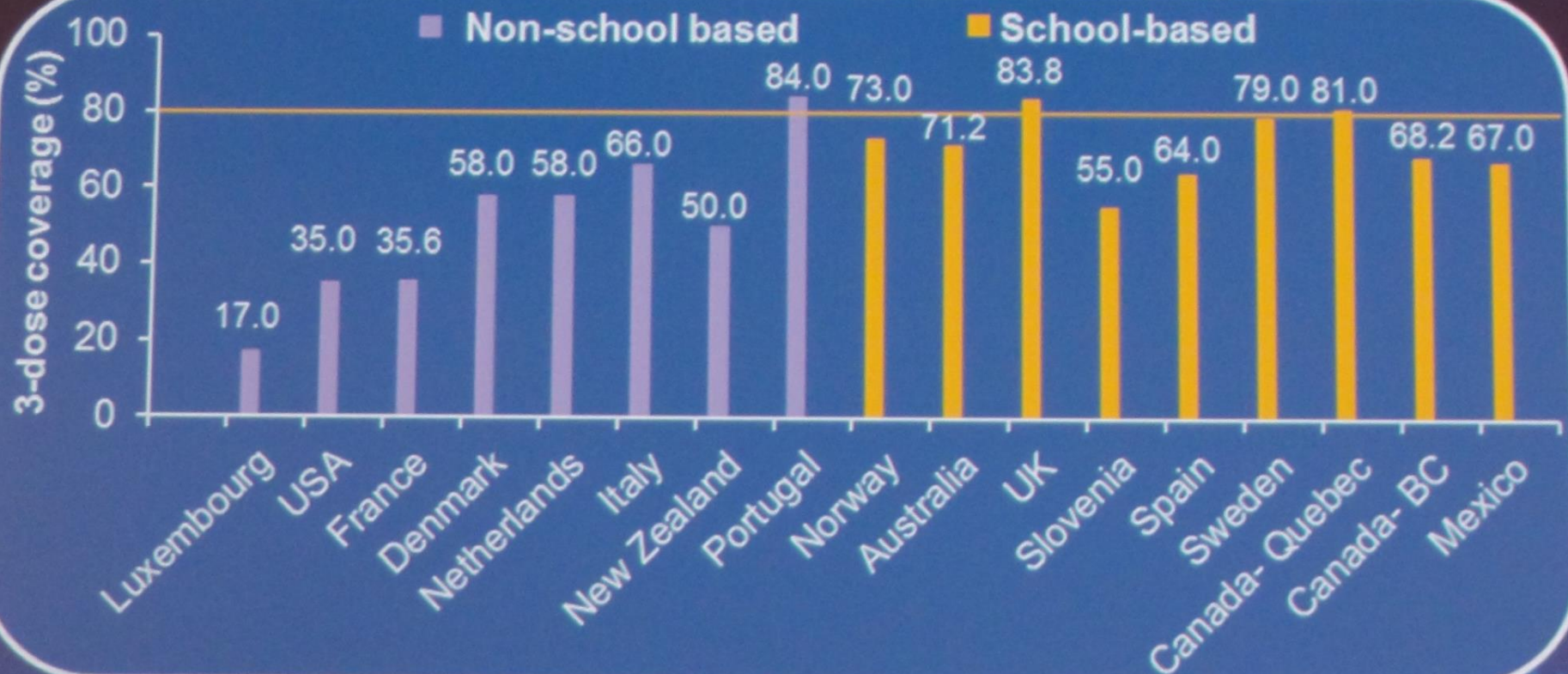
Yönetim direnci

# HPV AŞILAMASI İLE İLGİLİ SORULAR

- Erken aşılama
- 9-12 yaş kritik dönem
- İmmünite süresi
- Ailelerle iletişim

# ADOLESAN AŞILAMASINDA SORUN: YÜKSEK AŞILAMA ORANLARINA ULAŞMA

- Highest coverage is typically achieved through school-based programmes
- The majority of national immunisation programmes are not achieving high enough coverage levels to significantly reduce the burden of cervical cancer



1. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012.  
2. CDC. *MMWR* 2012;61:671–677. 3. Fagot JP, et al. *Vaccine* 2012;29:3610–3616. 4. Statens Serum Institut 2010. 5. Istituto Superiore di Sanità (ISS).  
2012. 6. New Zealand Ministry of Health 2012. 7. Norwegian Institute for Public Health 2013. 8. Department of Health and Ageing 2013. 9. Department  
of Health 2012. 10. Smittskyddsinstitutet 2013. 11. NCCID. 2011. 12. BCCDC. 2012. 13. CDC. *MMWR* 2011;60:1382–1384

# AŞILAMANIN AİLE TARAFINDAN KABULÜ

- ~ 35 milyon ABD'li adolesan önerilere rağmen aşılanmamaktadır
- HPV aşılanma oranları (ABD verileri)
  - %37 (%25 - özel muayene) 1 doz aşı oluyor
  - %11-18'i seriyi tamamlıyor
- Ailelerin aşı kabulünde önemli faktörler
  - Aşı etkinliği
  - Hastalık ciddiyeti
  - Hekimin önermesi

# SONUÇLAR

- HPV enfeksiyonu genital kanser ve siğilin en önemli nedenidir.
- HPV aşıları ile servikal kanserden korunabilir.
- Etkin korunma için aşılama mutlaka puberte öncesi dönemde ve her iki cinse uygulanmalıdır.
- Öncelikle 9-13 yaş arası uygulama önerilmektedir.
- Uygulama şekli 0, 1-2 ve 6.ay şeklindedir.
- HPV aşıları 3 doz olarak uygulanmakla birlikte 9-13 yaş arasında olmak üzere 2 doz (0,6 ay) şeması da onaylanmıştır.

# 38. PEDIATRİ GÜNLERİ

## 17. PEDIATRİ HEMŞİRELİĞİ GÜNLERİ

03 - 06 Nisan 2016

Park Bosphorus Hotel Taksim / İstanbul

[www.pediatrigunleri2016.org](http://www.pediatrigunleri2016.org)

