



COVID-19 AKADEMİSİ

30 - 31 Ocak 2021

Pandemi Döneminde

Bağışıklıkla

ma

Prof. Dr. Mehmet Parlak

Prof. Dr. Oğuz Karabay

Prof. Dr. Meltem Işıkgöz
Taşbakan

Prof. Dr. İsmail Yaşar Avcı

Doç Dr. İlkey Bozkurt

Doç. Dr. Gülden Eser Karlıdağ

Doç. Dr. Bircan Kayaaslan

11 Mart 2020

COVID-19 KÜRESEL PANDEMİ

78
VACCINE
CANDIDATES

202
TRIALS

11
APPROVED
VACCINES

COVID-19 AŞILARI



23

VACCINES

Phase 1

35

VACCINES

Phase 2

20

VACCINES

Phase 3

11

VACCINES

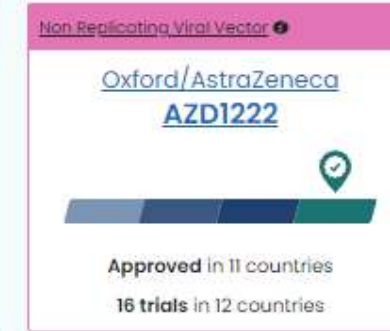
Approved

mRNA



SON GÜNCELLEME 25 OCAK 2021

Viral Vektör



İnaktive

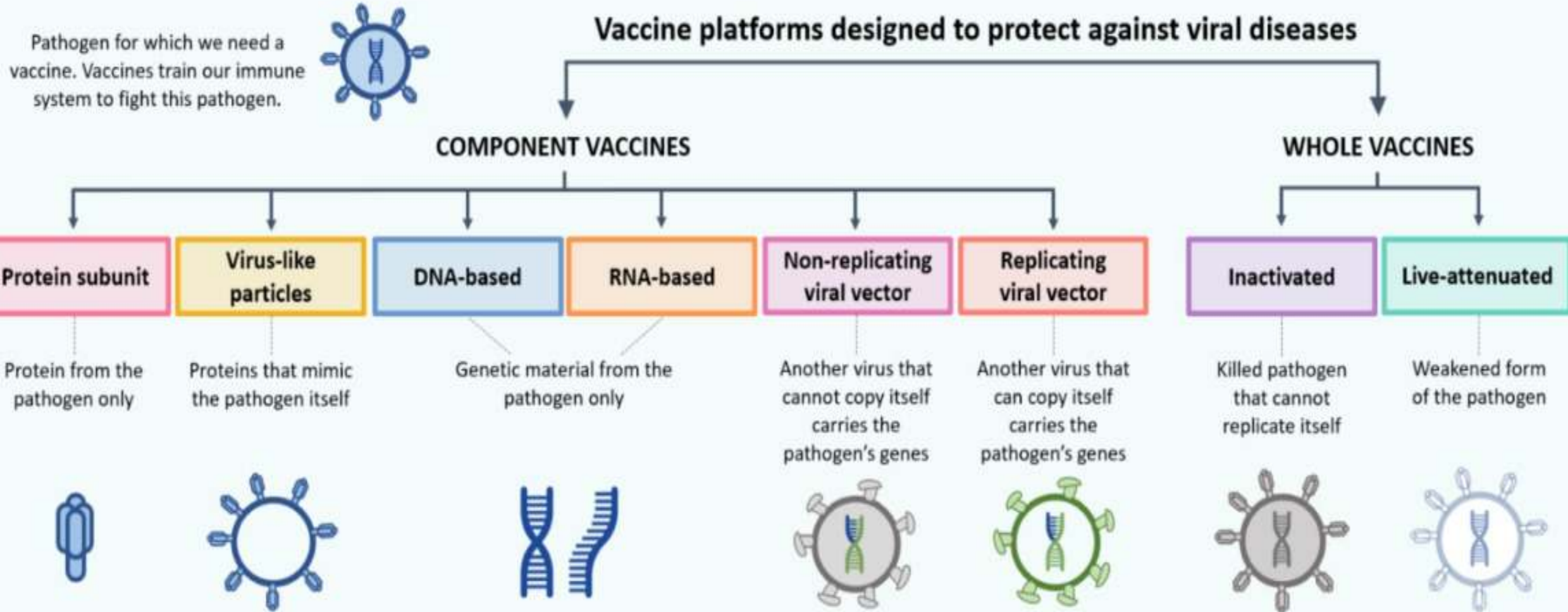


Protein Subunit



Bugüne kadar salgın yapan enfeksiyon etkenlerinin de klasik yöntemlerle üretilen aşıları kullanılmıştır.

COVID-19 ile birlikte hayatımıza DNA ve RNA aşıları girmiştir.



İNAKTİVE EDİLMİŞ VİRÜS AŞILARI

HÜMORAL YANIT

İnaktif aşı ve canlı aşılar da etken bütünlüğü korunur. Etkenin tümü kullanılır.

- Bu teknikte bulaşıcı ajanların büyük miktarlarda kültürü gerekmektedir.
- Fazla miktarda aşı hazırlamayı zorlaştırmaktadır.
- Enfeksiyözitesini yitirmiş olan virüs vücuda verilerek, vücudun hastalığa bağışıklık kazanması hedeflenir.
- Yumurtalarda veya hayvan hücre kültürü teknikleri nedeniyle alerjik "yabancı" proteinler içirme riski vardır.
- Virüsün üretildikten sonra (beta-propiono lakton-formaldehid- ısı vb.) inaktivasyon gereklidir.

İNAKTİVE EDİLMİŞ VİRÜS AŞILARI

HÜMORAL YANIT

- İmmünojeniteyi arttırmak için adjuvanlanarak birlikte kullanılır.
- Örnek olarak bir alüminyum adjuvanı ile birlikte kullanılmadıkça, güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturmazlar.
- Bu aşuların 2-8 santigrat derece arasında üç yıla kadar saklanır. Bu durum bir üstünlüktür.
- Bu teknikle yerli aşı hazırlanması da çok zor olmayacaktır.
- Şu anda faz çalışmaları devam eden yerli aşılarımızdan bir kısmı inaktive aşı kapsamındadır.
- Coronavac aşısı bu yöntemle üretilmiştir.

RNA AŞILARI

HÜCRESEL ve HÜMORAL YANIT

Virüsün antijenik özelliğini içeren protein kısmını üretecek olan mRNA lipid nanopartiküller içinde insana verilir.

- Bir lipid taşıyıcı ile kaplanan RNA aşıları, COVID-19 için spike proteini üretilecek genetik bilgiyi aktarmayı hedefler.
- mRNA'nın çevrilmesi, konakçı hücrenin sitozolünde meydana gelir.
- Hücre sitoplazması içinde kendini çoğaltarak antijeni üreten mRNA molekülünün hücre çekirdeğine girmesi beklenmez.
- Sekanslama yöntemiyle çok hızlı bir şekilde on binlerce doz aşı hızla hazırlanabilir. Bu bir üstünlüktür.
- Ancak bu aŐıların bazıları -70 0C veya -20 0C'de saklanma koşulu kullanımını kısıtlayıcı özelliğidir.

RNA AŞILARI

HÜCRESEL ve HÜMORAL YANIT

- AŐıyı oluŐturan maddelere karşı duyarlılık varsa alerji (bazen ciddi) oluŐturabilir.,
- Faz çalıŐmalarında aşı uygulama yerinde ağrı gibi lokal yan etki sıklığının ve nötralizan antikor üretme oranının inaktif aşıya kıyasla görece olarak daha yüksek olduğu belirlenmiŐtir. İlk aŐıyı takiben katılımcıların yarısından azında antikor tespit edilmiş, ancak iki doz aşıdan sonra tüm katılımcılarda antikor tespit edilmiŐtir.
- Preklinik araŐtırmalarda humoral yanıtın yanında dengeli bir Th1 / Th2 yanıtı ile birlikte güçlü bir sitotoksik T hücre yanıtı gösterilmiştir.
- Alman (Biontech-Pfizer) ve Amerikan (Moderna mRNA-1273) menşeli COVID-19 aşıları bu tip aŐılara örnektir.

DNA AŞILARI

HÜCRESEL ve HÜMORAL YANIT

DNA aşıları insan çekirdeğinde bulunan DNA'ya eklenir.

Virüs proteinin gerekli olan kısımlarını kopyasını çıkarır.

- Bu aşılarda bazı endişeler söz konusudur; yabancı DNA'nın konakçı genomuna eklenmesi hücrede anormalliklere neden olabilir. Kendisine karşı antikor üretimine neden olabilir.
- hem sitotoksik hem de humoral bağışıklık sağlamasına rağmen titreler düşük kalması önemli bir problemdir.
- Virüsü üretme zorunluluğunun olmaması bir üstünlüktür.
- AŞı intradermal olarak enjekte edilir ve ardından hücrelere alımını sağlamak için elektroporasyon yapılır.

PROTEİN ALT BİRİMİ AŞILARI

Uzun süreli koruyuculuk için gerekli olan sentetik peptidlere veya rekombinant antijenik proteinler içeren aşılardır.

- Protein alt birim aşılar, düşük immünojenite sergilerler ve cevabı güçlendirmek için bir adjuvan katılması gerektirir.
- Spike (S) proteini, nötralize edici antikorları indüklemek için en uygun antijendir.
- S Proteini iki alt birimden (S1 ve S2) oluşur. Virüs, hACE2 reseptörüne S-Protein aracılı endositoz yoluyla hücreye girer.
- Antijen, epitoplari korumak için yüzey kimyasını ve orijinal prefüzyon spike proteini profilini korumalıdır.

Virüs benzeri parçacıklar (virus like particules,)

VLP AŞILARI

Genetik materyalden yoksun virüs artıkları kullanılarak virüsün yapısı taklit edilir.

- Üretimi daha zordur.
- Viral partikülün herhangi bir canlı bileşenine sahip değildir.
- Enfeksiyon oluşturma olasılığı bulunmamaktadır.

CANLI ZAYIFLATILMIŞ (ATENÜE) VİRÜS AŞILARI

HÜCRESEL ve HÜMORAL YANIT

Bir virüs, aşı üretimi için, hastalığa neden olamayacak kadar mutasyonları yakalayana kadar hayvan veya insan hücrelerinde üretilerek, geleneksel olarak zayıflatılarak (atenüe) virüs kullanılır.

- Zayıflatılmış bu virüs bağışıklık sistemi tarafından tanınır ama hastalığa yol açmaz.
- B hücrelerini, CD4 ve CD8 T hücrelerini içeren doğuştan gelen bağışıklık sisteminin TLR 3, TLR 7/8 ve TLR 9'u gibi toll benzeri reseptörleri (TLR'ler) indükleyerek bağışıklık sistemini uyarır.
- Aşı tekniğinde ya da saklama koşullarında hata olması halinde hastalık yapma kaygısı vardır. Ayrıca immün yetmezliği olanlarda enfeksiyona yol açma riski taşırlar.
- COVID-19 gibi tehlikeli virüsler, canlı aşı üretmek ciddi riskleri barındırır. Bu nedenle henüz kullanıma giren canlı virüs aşısı bulunmamaktadır.
- Virüs aşılanmış bireyde kopyalandığı için, bağışıklık tepkisinin hem yapısal hem de yapısal olmayan viral proteinleri antikorlar ve hücresel bağışıklık tepkileri yoluyla hedeflemesidir.

VİRAL VEKTÖR AŞILARI

HÜCRESEL ve HÜMORAL YANIT

Antijen kodlayan genler, insanda hastalık yapmayan bir virüse yerleştirilir.

- En sık kullanılan virüsler Modifiye Vaccinia Virus Ankara (MVA) ve Adenovirusler'dir. Oxford/Astra-Zeneca ve Rus menşeli (Gamaleya-Sputnik V) COVID-19 aşıları bu aşılarla örnek olarak verilebilir.
- Benzer bir aşı da Çin'den yapılmıştır. Pekin Aşı Enstitüsünde CanSino adı verilen Ad5-nCoV aşısı, SARS-CoV-2 genini insan vücuduna sokmak için Ad5 adenovirüsü kullanan, replike olmayan başka bir viral vektör aşısıdır.
- Bu aşılarla insan Adenovirüsü kullanmak sakıncalı olabilmektedir. İnsan adenovirüsü kullanıldığında, adenovirüslere karşı önceden var olan bağışıklığın varlığı (önceden var olan bağışıklık nedeniyle) azalmış antikor ve T hücre tepkisinin olduğu gösterilmiştir.
- Faz çalışmasında önceden adenoviral bağışıklığı olmayanlarda, SARS-CoV-2'ye karşı 2 ila 3 kat daha yüksek bağışıklık tepkisi bildirilmiştir. Ayrıca 55 yaşın üzerindeki katılımcılarda daha düşük bir antikor yanıtı gösterilmiştir.

SUBUNİT AŞILAR

Antijen kodlayan genler, insanda hastalık yapmayan bir virüse yerleştirilir.

- Üretim tekniği, riski veya maliyeti nedeniyle kültürü yapılamayan mikroorganizmaların tamamı yerine bazı yapısal alt birimleri (proteinler) üretilir.
- Antijenik özelliği olan ve **subunit** olarak adlandırılan bu proteinlerin virülans kazanıp kişiye uygulandığında enfeksiyona yol açma riski yoktur.
- etki riskleri çok az olmakla birlikte bağışıklık oluşturma (immünojenik) etkileri de görece olarak zayıftır. Gelecekteki yanıtlar için hafıza ne oranda olacaktır bilinmemektedir.
- Hepatit B ve insan papilloma virüsüne (HPV) karşı aşılar bu tekniğe örnektir.

ETKİNLİK ? ETKİLİLİK?



Aşı araştırmalarında sıklıkla en önemli çıktı olarak aşılanan ve aşılanmayan gruptaki hasta oranlarının birbirine oranlanması olarak, aşıya atfedilen azalmanın hesaplanması olmaktadır

- Aşı etkililiğini saptamak için yapılan randomize kontrollü çalışmalar, **aşının ruhsatlanabilmesi için seçilmiş grupta ideal şartlarda aşının etkililiğini ortaya koyacak en iyi senaryo** oluşturularak yürütülmektedir.
- Çalışmalar ile elde edilen etkililik oranları aşının gerçek hayattaki etkinliğini hiçbir zaman ortaya koymayacaktır.
- Virüsle temasın önlenmesi dahil, pandeminin önlenmesi hedefine katkı sağlayacak tüm hedefler pandemik aşılar için etkililik ve etkinlikte sonlanım noktalarıdır.
- Genelde **birincil sonlanım noktası** olarak hasta olanların azaltılmasında etkililiği alınırken **ikincil sonlanım noktası hedefi** olarak da bulaşın önlenmesindeki etkililiği alınmaktadır

AŞININ ETKİLİLİĞİ: 1 – Rölatif Risk

$$\text{Rölatif Risk} = \frac{\frac{\text{Aşı Grubundaki Vaka Sayısı}}{\text{Aşı Grubundaki Gönüllü Sayısı}}}{\frac{\text{Plasebo Grubundaki Vaka Sayısı}}{\text{Plasebo Grubundaki Gönüllü Sayı}}}$$

m-RNA AŞILARI

- %90 ların üzerinde etkililiğe sahip oldukları açıklanmış FDA tarafından acil kullanım (Emergency Use of Authorization) için onaylanmıştır.
- Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine %95
- Moderna COVID-19 Vaccine %94





VİRAL VEKTOR AŞILARI



- Faz III çalışması tamamlanmış 4 adet aşı bulunmaktadır.
- Gamaleya/Sputnik V aşısının etkililiği %91.4
- Oxford A/AstraZeneca/AZD1222 %62 ???
- Serum Institute of India/Covishield etkililiği %70.4
- Oxford A/AstraZeneca/AZD1222 ilk doz aşı azaltılarak uygulananlarda etkililiğin %90 olduğu duyurulmuştur.



PROTEİN SUBÜNİT AŞILAR

- FBRI EpiCoronaVac isimli Rusya'da onaylı bir aşı bulunmaktadır.
- % 100 etkililik bildirilmiştir.
- Faz III yapılmadan onay almıştır.

ADJUVAN PROTEİN AŞILAR

- Henüz Faz III aşamasını tamamlamış adjuvan protein aşı bulunmamaktadır.

CANLI-ATENÜE VE İNAKTİF VİRÜS AŞILARI

Faz III çalışması tamamlanmış ve/veya acil kullanım onayı almış 4 adet aşı bulunmaktadır.

- Bharat Biotech/Covaxin
- Sinopharm/BBIBP-CorV
- Sinopharm Inactivated
- Sinovac CoronaVac



CORONAVAC'ta DURUM

144 gönüllünün katıldığı faz I çalışmada;

0-14 ve 0-28 günlerde aşı uygulanmak üzere iki çalışma kolu oluşturulmuştur.

Her kolda 3 ve 6 µg aşı uygulanan iki grupta 24 denek aşı koluna ve 12 denek plasebo grubuna alınmıştır.

- 0-14 kolunda son aşıdan 14 gün sonra nötralizan antikor oranı
 - 3 µg grubunda % 46
 - 6 µg grubunda % 50
 - Plasebo grubunda % 0
- 0-28 kolunda son aşıdan 28 gün sonra nötralizan antikor oranı
 - 3 µg grubunda % 83
 - 6 µg grubunda % 79
 - Plasebo grubunda % 4



CORONAVAC'ta DURUM



600 gönüllünün katıldığı faz II çalışmada;

- 0-14 kolunda son aşıdan 14 gün sonra nötralizan antikor oranı
 - 3 μg grubunda % 92
 - 6 μg grubunda % 98
 - Plasebo grubunda % 3
- 0-28 kolunda son aşıdan 28 gün sonra nötralizan antikor oranı
 - 3 μg grubunda % 97
 - 6 μg grubunda % 100
 - Plasebo grubunda % 0

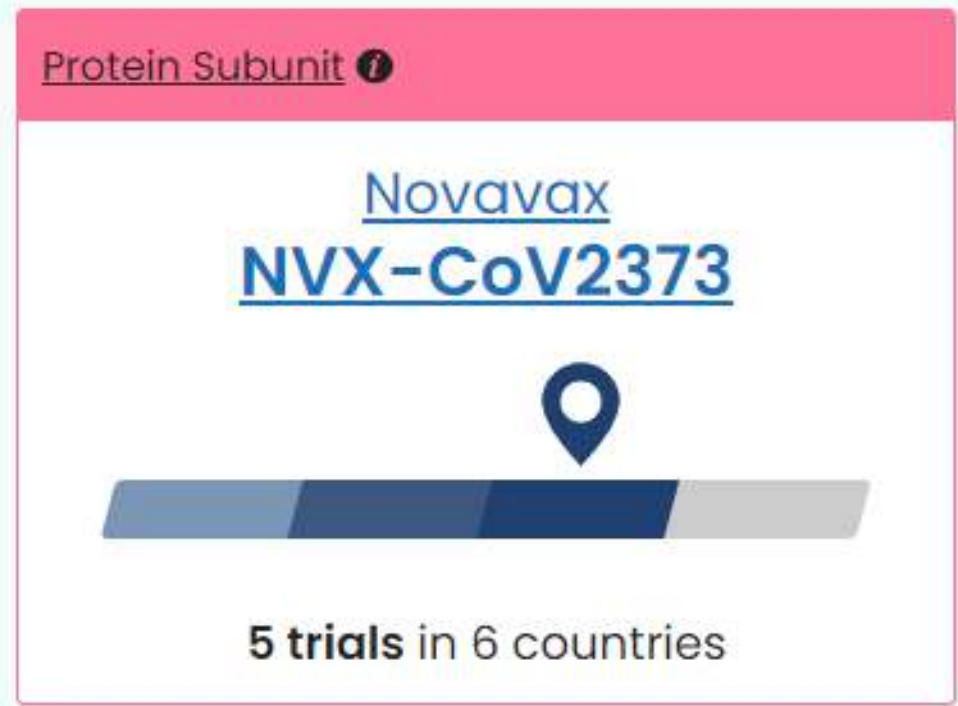
CORONAVAC'ta DURUM

FAZ III, ETKİLİLİK



- Endonezya'da yürütülen Faz III çalışma sonucunda etkililik oranı % 65.3
- Ülkemizde yürütülmekte olan Faz III çalışmanın ara güvenlik raporuna göre %91,25
- Aşının etkililiği, nihai değerlendirilmeleri ancak protokolde tanımlanan sonlanım noktalarına ulaştıktan sonra açıklanması beklenmektedir.
- Brezilya'da yürütülen Faz III çalışma sonucunda orta ve ağır vakalarda yüzde 100, hafif vakalarda ise yüzde 78 etkili, tüm gruplar için de %50,39

Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial



- Çalışmaya Britanya'da görülen mutasyonunun bulaştığı gönüllüler de dahil edildi. Aşının % 89,3 etkili olduğu belirtildi.
- Güney Afrika'daki çalışmada etkililiğin %49 olduğu bildirilirken, gönüllüler arasında AIDS hastalarının da bulunduğu, aşının etkinlik oranının HIV taşımayan hastalarda yüzde 60'a çıktığına vurgu yapıldı.

AŞI GÜVENLİĞİ VE YAN ETKİLERİ

- COVID-19 aŐılarının yan etkileri çoğunda hafif düzeyde olup bir haftadan daha uzun sürmemektedir.
- Kolda ağrı
- Yorgunluk hissi
- Baş ağrısı
- Acı hissi
- Hasta olmak veya hastalık hissi
- Basit ağrı kesiciler (parasetamol gibi) kullanılabilir.
- Ateş artıŐı enfeksiyon anlamına gelir

BNT162b2 mRNA

- Aşı sonrası gelişen herhangi bir yan etki
 - % 27 vs % 12
- Aşı ile ilişkili bir yan etki
 - % 21 vs % 5
- Aşı ile ilişkili dört ciddi yan etki bildirilmiştir.
 - 1. Omuzda aşı uygulanmasına bağlı yaralanma
 - 2. Sağ aksiller LAP
 - 3. Paroksizmal ventriküler aritmni
 - 4. Sağ kolda parestezi.
- Ciddi yan etki oranının plasebo kolu ile benzer olduğu görüldü
 - 0.6% vs 0.5%

Vaccine-associated enhanced disease (VAED)

- COVID enfeksiyonu esnasında ?
- Aşı sonrası ?
- Afrika yeşil maymunlarının canlı SARS COV-2 virüsü ile enfeksiyonu sonrası SARS COV-2 virüsü ile karşılaşma sonrası da VAED görülmüş
- Yine SARS COV-1 inaktif virüs aşısı sonrası farelerde ve spike protein ve spike protein bağlayıcı alan alt birim aşıları sonrası SARS COV-1 spike protein ile karşılaşma sonrası VAED iddia edilmiş
- Yeni Zelanda beyaz tavşanlarının MERS COV canlı virüsü ile enfeksiyonu sonrasında ve farelerde inaktif virüs aşısı uygulaması sonrası da VAED

BNT162b2 mRNA

Gerçek Hayat Verisi

% 0.2 adverse olay

Anafilaksi dahil olmak üzere olası ciddi alerjik reaksiyon vakaları

Anafilaksi, uygulanan milyon dozda 11,1 oranında

Anafilaksi gelişenlerin çoğu kadın (%90)

Medyan yaş 40 (27–60) yıl

Aşı-anafilaksi başlangıcı arasında medyan süre 13 dk (2-150 dk)

%90'ında tedavide epinefrin kullanılmış.

ModeRNA

Enjeksiyon bölgesinde yan etki

- Ağrı (% 86.0)
- İlk dozda % 84,2 vs % 19,8
- İkinci dozda (% 88.6 vs % 18.8)

plasebo koluna göre daha sık meydana gelmiştir.

Sistemik advers olaylar

- İlk dozda % 54.9 vs % 42.2
- İkinci dozda % 79.4 vs % 36.5

Sistemik yan etki ciddiyeti ise mRNA-1273 grubunda ikinci dozdan sonra artmıştır.

Aşı ve plasebo gruplarındaki ciddi advers olayların sıklığı her ikisinde de % 0.6

Aşırı duyarlılık reaksiyonları % 1.5 vs % 1.1

Ad5- COVID-19 VEKTÖR AŞISI

- En sık lokal yan etkiler gözlenmiş bunlar içerisinde de ağrı sık
- En yaygın sistemik yan etki ise ateş
- Viral partikül dozu arttıkça yan etki insidansı da artmaktadır.
 - 1×10^{11} viral partikül doz grubunda % 77
 - 5×10^1 viral partikül doz grubunda %76 ve
 - Plasebo kolunda %48 olmak

Oxford Üniversitesi / AstraZeneca

- Şempanze adenovirus (ChAd) rekombinant aşısı formal adı ile AZD1222
- Faz 1/2 sonuçlarına göre inokülasyon dan 28 gün sonra ateş, baş ağrısı ve enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı gibi yan etkiler özellikle aşı kolunda görülse de ciddi yan etki gelişmeden çoğu düzelmiştir

Sputnik-V

Faz 1/2 sonuçlarına göre genel olarak güvenli bulunmuş ve en sık yan etkiler diğer aşılarda gözlenen enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı ve ateş olmuştur

CoronaVac

- Ciddi sistemik etki çok düşük
- Ateş
- Enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, şişme
- Yorgunluk
- Baş ağrısı
- Kas ağrıları
- Eklem Ağrıları
- Aşı ve plasebo grubu yan etkiler ve oranları benzer

"Bir virüsün daha fazla mutasyona uğramasını önlemenin en iyi yolu, onun çoğalmasını önlemektir ve bunu insanları olabildiğince çabuk aşılayarak yaparsınız"

Dr. Anthony Fauci

Türkiye Günlük Aşılama

30.01.2021 20:41:00

