

22. SARS-CoV-2 aşıları

Prof. Dr. Murat Akova, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, makova@hacettepe.edu.tr

Aralık 2019 tarihinden bu yana tüm dünyada son yüzyılın en ciddi sağlık sorununu oluşturan COVID-19 pandemisi, Kuzey Yarımküre’de kış aylarının gelmesi ile birlikte bulaşma hızını artırmış ve 2020 Kasım ayı sonu itibariyle global ölçekte günlük 500.000’i aşan yeni olgu ve 10.000’i aşan rakamlarda ölüm görülmeye başlanmıştır. Hastalıkta korunmada maske kullanımı halen bilinen en etkili yöntemi oluşturmaktadır. Bunun yanısıra enfeksiyonun damlacık ve kısmen de aerosol yoluyla bulaşması, hastalığın yayılımındaki en önemli faktörün kişilerin yakın mesafelerde ve kapalı ortamlarda başkalarıyla temas etmesi olduğunu ortaya koymaktadır. 2020 yılının bahar aylarında uygulamaya konulan kapatma önlemleri salgının ilk aşamasında oldukça etkili olarak, olgu sayılarında ciddi şekilde azalmaya yol açsa da, yaz boyunca önlemlerde gevşeme ve havaların soğumasını takiben salgın eskisinden de şiddetle geri dönmüş bulunmaktadır. Bütün bu faktörlere ek olarak toplumlarda alınan önlemlerin bir yandan sosyal ve çalışma hayatı diğer taraftan da ülke ekonomileri üzerinde yarattığı olumsuz etkiler toplumda “pandemi yorgunluğu” olarak adlandırılan reaksiyonlara neden olmakta, sonuçta kişilerin bulaşmaya karşı almaları gereken önlemlere yeterli önemi göstermemesi hali de ciddi bir toplumsal sorun olarak karşımıza çıkmaktadır^[1].

COVID-19 pandemisinin seyrini etkilemesi beklenen en az beş farklı durum söz konusudur. Bunlar:

- 1) Virüsün mutasyona uğrayarak hastalık yapma etkisini kaybetmesi
- 2) Toplumda hastalığı geçirerek bağışıklık kazananların kritik bir orana ulaşması sonrası hastalığın yayılımının durması (sürü bağışıklığı/toplumsal bağışıklık–“herd immunity”)
- 3) Hastalığa karşı etkin tedavi veya profilaksi yöntemlerinin bulunması
- 4) Kişilerin hastalığa genetik yatkınlıklarını belirleyecek faktörlerin saptanarak buna göre geliştirilecek “kişiselleştirilmiş” tıp uygulamaları
- 5) Aşılama ile toplumda yaygın bağışıklık sağlanması

Bunlar arasında kısa sürede gerçekleşme olasılığı en yüksek görülen durum aşılama değildir. Halen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kayıt altına alınmış ve klinik çalışmalarda denenen 52 aşı adayı varken, klinik öncesi çalışmalarda kullanılan 1624 aday molekül olduğu bildirilmektedir ^[2].

Kısaca hatırlatmak gerekirse, yeni aşı geliştirme çalışmaları aynen yeni ilaç geliştirilmesinde olduğu gibi esas olarak 4 fazda gerçekleştirilmektedir ^[3]. Bunlardan Faz I’de aşı genellikle 50-100 kadar gönüllü üzerinde güvenilirlik ve etkin dozun saptanması amacıyla uygulanmakta, bu fazda etkili ve güvenli olduğu saptanan doz aşı daha çok sayıda ve farklı yaşta sağlıklı ve bazen alta yatan hastalığı olan gönüllülerde çoğu kere plasebo kontrollü olarak Faz II çalışmalarda denenmektedir. Klasik bir Faz II çalışmasında

gönüllü sayısı 400-1000 arasındadır. Bu aşamada da etkin ve güvenilir olduğu gösterilen aşı onbinlerle ifade edilen ve değişik yaş ve sağlık/altta yatan hastalık özelliklerine sahip geniş gönüllü topluluklarında plasebo kontrollü olarak Faz III aşamasında kullanılmaktadır. Bu faz çalışmaları sonucu yine etkin ve güvenilir bulunan aşı(lar) sağlık otoritelerine ruhsat onayı için başvurup, bu onayın alınmasından sonra kişilerin kullanımına sunulmak üzere pazarlanmaya başlanmaktadır. Aşının ruhsat alması sonrası yapılan çalışmalar Faz IV çalışma olarak adlandırılıp, artık bu aşamada plasebo kullanımı söz konusu olmamaktadır. Bu durumda ruhsatlanmış iki aşının etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılması için bir Faz IV çalışma yapılabilir veya ruhsatlı aşı ile uzun süreli bir gözlemsel çalışma ile etkinlik ve güvenilirlik verisi toplanabilir. COVID-19 pandemisi sırasında durumun acilliyeti gözönüne alınarak çoğu erken faz çalışmaları Faz I ve II kombine olarak yapılmıştır.

Halen COVID-19 için geliştirilen ve ruhsatlanma öncesi son klinik değerlendirme fazı olan Faz III çalışmalarda toplam 13 aşı adayı bulunmaktadır ^[2]. Bu aşuların genel özellikleri Tablo 22.1'da gösterilmiştir. Bu 11 aşı içinde 4 tanesi virüsün inaktive edilmesiyle elde edilirken, 4 aşıda insanda replike olma özelliğini kaybetmiş adenovirusların viral vektör olarak kullanılarak SARS-CoV-2'ye özgül genetik materyalin antijen olarak insan verilmesi yöntemi kullanılmaktadır. Halen Faz III çalışmaları tamamlanarak, öncül sonuçları duyurulan iki aşıda ise virüsün diken ("spike") proteinlerini kodlayan mRNA'nın bir lipid nanomolekül içinde aşı olarak kullanımı söz konusudur. Son olarak virüsün antijenik özellikteki proteinlerinin mikroskopik partiküller üzerine yerleştirilmesi ile hazırlanan bir başka aşı da halen Faz III çalışmalarda denenmektedir.

Tabloda gösterilen aşular içinde Faz III çalışma sonuçlarını duyuran 3 aşı ile halen ülkemizde bir Faz III çalışmada denenmekte olan Sinovac aşısına ilişkin kısa değerlendirmeler aşağıda sunulmuştur.

BionThec/Fosun Pharma/Pfizer aşısı: Yukarıda da belirtildiği üzere lipid nanomoleküller içine yerleştirilmiş, virüsün diken proteinini kodlayan mRNA ile geliştirilen bu aşı yaklaşık 44.000 gönüllüde plasebo kontrollü olarak kullanılmıştır. Çalışmaya ilişkin erken sonuçlar 11 Aralık 2020 tarihinde yayınlanmış olup, veriler aşının genel etkinliğinin %95, 65 yaş üzeri kişilerde de %94 olarak saptandığına işaret etmektedir^[4]. Çalışma sırasında aşuya ilişkin ciddi bir yan etki saptanmamıştır. Bu aşı Türkiye'de de yaklaşık 500 gönüllü üzerinde çift-kör, plasebo kontrollü olarak kullanılmış olup, tüm gönüllülere 2. doz aşı yapılmıştır. Bu gönüllü topluluğunda da şimdiye dek beklenen dışında ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Çalışma protokolü gereği gönüllüler aşı uygulaması sonrası 2 yıl süreyle izlenecektir. mRNA aşularının genel özelliği olarak, bu aşının da çok düşük ısılarda saklanmak zorunda olması geniş insan topluluklarının aşılama sırasında lojistik anlamda karşılaşılabilecek en önemli sorunu oluşturmaktadır. Üretici firmanın verdiği bilgilere göre aşı -70°C'de 6 ay, firma tarafından geliştirilen özel koruyucu taşıma kaplarında 15 gün süreyle muhafaza edilebilmekte, normal buzdolabı ısısında ise

5 gün süreyle dayanmaktadır. Üretici firma 2020 yılı sonuna kadar 50 milyon doz üretebileceğini, bu rakamın 2021 yılı sonuna kadar 1,3 milyar doza ulaşacağını belirtmektedir. Bu aşı 11 Aralık 2020 tarihi itibarıyla İngiltere, ABD, Kanada, Bahreyn, Suudi Arabistan ve Meksika sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır.

Moderna/NIAID aşısı: Bu aşı da bir önceki gibi bir mRNA aşısı olup, ABD’de yapılan Faz III çalışmada yaklaşık 30.000 gönüllüde plasebo kontrollü olarak kullanılmıştır. Firma tarafından 16 Kasım’da açıklanan sonuçlara göre aşının etkinliği %94,5 olarak belirtilmiştir^[5]. Çalışmaya katılan gönüllülerin hepsi >18 yaş olup, yüksek risk grupları (>65 yaş ve/veya altta yatan kronik hastalığı olanlar) çalışma popülasyonunun %42’sini oluşturmaktadır. Rapora göre çalışmaya katılan gönüllülerde ciddi bir advers olaya rastlanmamıştır. Aşıyla yapılan Faz I çalışmaya katılan gönüllülerin takip sonuçlarına göre aşıyla serumda gelişen nötralizan antikorlar 2. doz aşından sonra 90 güne kadar devam etmektedir^[6]. Aşının stabilitesi -20 °C’de 6 ay, 2-8 °C’de 30 gün ve oda ısısında 24 saat olarak belirlenmiştir. Aşının bu yıl sonuna kadar 20 milyona doza varan miktarlarda sağlanabileceği, 2021 yıl sonuna kadar 500 milyon ile 1 milyar doz miktarında üretilebileceği bildirilmiştir.

Oxford/Astra-Zeneca aşısı: Bu aşı virüsün diken proteinini kodlayan genetik materyalinin non-replikatif bir şempanze adenovirüsü aracılığı ile 0 ve 28. günlerde iki doz uygulanmasıyla İngiltere ve Brezilya’da 11.000 gönüllü üzerinde Faz III, plasebo kontrollü çalışmalarda denenmiştir. 4 Kasım tarihine kadar alınan aşı çalışmasının sonuçları 23 Kasım tarihinde rapor edilmiştir. İlginç bir biçimde İngiltere’de yapılan çalışmada 2471 gönüllü yanlılıkla aşının ilk dozunu yarı miktarda almış, takibeden 2. aşılama ise tam doz aşı ile yapılmıştır. Bu grupta antikor gelişme oranı %90 olarak saptanırken, her iki aşının da tam doz yapıldığı 8895 gönüllüde antikor gelişme oranı %62 olarak bulunmuştur^[7]. Bu durumun nedeni henüz açıklanamamakla birlikte, öne sürülen varsayımlar arasında, düşük dozdaki ilk aşının T hücre yanıtını daha iyi uyardığı veya adenovirüs vektörüne karşı da gelişmesi olası antikorların düşük dozda daha az geliştiği veya hiç gelişmediği ya da düşük dozun “hafıza” immün hücreleri daha iyi uyardığı olasılıkları yer almaktadır^[8]. Çalışma sırasında aşının uygulandığı bir gönüllüde transvers myelit gelişmesi sonucu çalışma bir süre durdurulmuş, ancak önce İngiltere ve Brezilya’da sonra ABD’de Eylül ayından itibaren çalışmanın devamına izin verilmiştir. Eğer bu sonuçlarla ruhsat otoritelerinden onay alındığı takdirde 2020 yılı sonuna kadar 200 milyon doz hazır edilebilecek ve takiben her ay 100-200 milyon doz aşının üretilabileceği açıklanmıştır. Bu aşının önemli özelliklerinden birisi diğer iki aşıya kıyasla çok daha ucuz olması (doz başına fiyat 3-4 USD) ve standart buzdolabı ısısında uzun süre saklanabilmesidir.

Sinovac aşısı: Bu aşı Çin kökenli bir üretici tarafından üretilen inaktive virüs aşısı olarak halen Brezilya, Türkiye, Endonezya, Çin ve Şili’deki Faz III çalışmalarda denenmektedir. 17 Kasım tarihinde yayınlanan

ve Çin’de Temmuz ayında tamamlanan kombine Faz I/II sonuçlarına göre aşı Faz I ‘de 144, Faz II’de 600 gönüllüde denenmiştir^[9]. Faz II aşamasında kullanılan ve halen Faz III çalışmalarda da deneneni aşı biyoreaktör yöntemi ile üretilmiş olup, bu aşının içeriğindeki antijenik özelliğe sahip diken protein konsantrasyonu Faz I’deki aşıya kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek saptanmıştır. Halen Faz III çalışmalarda 3 mcg dozunda ve 0-14 aralığında kullanılmaktadır. Bu doz ve doz aralığında Faz II çalışmalarındaki gönüllülerde %92 düzeyinde antikor geliştiği saptanmış, buna karşın gönüllülerin %33’ünde ciddi olmayan düzeyde ve çoğunluğu başağrısı, halsizlik, ateş, enjeksiyon yerinde ağrı şeklinde tanımlanan yan etkiler gözlenmiştir. 20 Kasım itibariyle aşı Brezilya’da yaklaşık 11.000 gönüllüde, Endonezya’da 1620 gönüllüde çift kör, plasebo kontrollü randomize bir biçimde uygulanmış, ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Çin’de 31 Ekim tarihi itibariyle 13-17 yaş arası gönüllülerde bir Faz III çalışma başlamış, Şili’de ise erişkin yaş grubunda bir Faz III çalışma için onay alınmıştır. Aşıya, Çin’deki sağlık otoritesi tarafından erken onay verilmiş ve 20 Kasım itibariyle yüksek riskli olduğu varsayılan yaklaşık 305.726 gönüllüye 494.300 doz aşı uygulanmıştır. Bu grupta saptanan yaklaşık 29.000 adverse olay içinde yaşamı tehdit edecek boyutta bir durum saptanmamıştır. Türkiye’deki Faz III çalışma halen 12 ildeki 25 merkezde çift kör, plasebo kontrollü olarak sürdürülmekte olup, gönüllüler içinde ilk aşamada sadece sağlık personeline 1:1 randomizasyonla yapılan çalışma 20 Kasım tarihinden itibaren tüm gönüllülere açılmış ve randomizasyon şeması 2:1 (aşı:plasebo) olacak şekilde uyarlanmıştır. 10 Aralık tarihi itibariyle 3612 gönüllüye 4730 doz aşı uygulanmış, bunlar içinde 323 gönüllüde 625 advers olay saptanmıştır. Çalışmanın büyüklüğü yaklaşık 12.450 gönüllü olarak planlanmıştır. Aşının etkinliğinin %60 ve üzerinde saptanması durumunda plasebo kolunda olan gönüllülere de aşı uygulanacaktır.

Aşı çalışmalarında yanıt bekleyen sorular: Halen klinik çalışmalarda denenmekte olan aşılardan birbirlerine kıyasla daha üstün veya güvenli olduğunu gösteren, aynı çalışma içinde farklı aşılardan birbiriyle kıyaslandığı bir çalışma söz konusu değildir. Öncül sonuçlar yüksek risk gruplarında (yaşlılar, kronik hastalığı olanlar vb) aşının etkili olduğunu belirtse de henüz bu etkinliğe ilişkin verilerin ayrıntıları bilinmemektedir. Halen klinik etkinliği gösterilen aşılar da bu etkinliğin ne kadar süreyle devam edeceği, ilave bir rapel dozu gerekip gerekmeyeceği, aşının sadece hastalığı önlemekle kalmayıp, bulaşmayı da engelleyip engellemeyeceği bilinmemektedir^[10]. Etkin bir toplumsal bağışıklığın ancak toplumun en az %60’nın hastalığa karşı (aşı veya doğal bağışıklık yoluyla) immünite kazanması sonucu sağlanabileceği tahmin edilmekte, ancak bu kadar büyük bir nüfusu aşılama için gerekli olan aşı miktarının 2021 yılı ortalarına kadar sağlanamayabileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca aşı reddi ve aşı korkusu gibi durumların yaygın bağışıklık sağlama stratejilerine önemli engel teşkil etme riski de bulunmaktadır. Yakın zamanda ABD’de yapılan geniş ölçekli araştırmalarda teddit etmeden aşı olmayı kabul edecek

kişilerin oranı %61 olarak belirlenmiştir^[11]. Ondokuz ülkede 13.426 kişide yapılan bir başka araştırmada bu oran %71.5 olarak saptanmıştır^[12].

Erken aşı ruhsatı sonrasında aşı çalışmalarında ortaya çıkabilecek etik sorunlar: Eğer bir ya da birden fazla aşı bir ülkede ruhsat alarak kullanılmaya başlayacak olursa, plasebo kontrollü bir aşı çalışması yapmak etik olarak mümkün olmayabilecektir^[13]. Bu durumda gönüllülerden yeniden bilgilendirilmiş onam alınması ve çalışmanın körlüğünün bozularak plasebo kolundaki gönüllülere durumlarının açıklanması ve bu kişilerin aşı olmak üzere olanaklarını değerlendirmesi gerekebilecektir. Ruhsat almış aşuların varlığında ancak bu aşularla halen geliştirilmekte olan aşuların karşılaştırılacağı eşdeğerlik çalışmaları veya ruhsatlı iki aşının karşılaştırılacağı Faz IV türü çalışmalar yapılabilecek, aşuların uzun süreli etkinliği ve güvenliliğini değerlendirmek ise yapılacak prospektif, gözlemsel çalışmalarla mümkün olabilecektir.

Tablo 22.1. Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 geliştirilmekte olan aşı listesinde yer alan ve Faz III klinik çalışmalarda kullanılan aşular

Üretici Firma-Kurum/Ülke	Aşı tipi	Doz sayısı	Doz aralığı
Sinovac- Çin	İnaktive	2	0-14 gün
Wuhan IBP/ Sinopharm- Çin	İnaktive	2	0-21 gün
Beijing IBP/ Sinopharm- Çin	İnaktive	2	0-21 gün
Bharat Biotech- Hindistan	İnaktive	2	0-28 gün
Oxford Üniv./ AstraZeneca-İngiltere	Non-replike viral vektör- ChAdOx1-S	2	0-28 gün
Cansino BIB- Çin	Non-replike viral vektör- Adenovirüs Tip 5	1	
Gamaleya Ens.- Rusya	Non-replike viral vektör- 2 ayrı tip adenovirüs	2	0-21 gün
Janssen- ABD	Non-replike viral vektör- Adenovirüs tip 26	1 veya 2	0-56 gün
Novavax- ABD	Protein subunit	2	0-21 gün

Moderna/NIAID- ABD	Enkapsüle mRNA	2	0-28 gün
Bionthec/Fosun Pharma/Pfizer- Almanya/ABD	Enkapsüle mRNA	2	0-28 gün
Anhui Zhifei Longcom BP/Chinese Academy of Sciences-Çin	Protein subunit	3	0-28-56 gün
Medicago Inc., Kanada	Tütün yaprağı kökenli virüs benzeri partikül ve AS03 adjuvanı	2	0-21 gün

Kaynaklar

1. Harvey N. The concept of “fatigue” in tackling covid-19. Thebmjopinion. October 26, 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/26/the-concept-of-fatigue-in-tackling-covid-19/>
2. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. November 12, 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine testing and the approval process. <https://www.cdc.gov/vaccines/basics/test-approve.html>
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med. 2020 December 10. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
5. Moderna. Moderna’s COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study. November 16, 2020. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>
6. Widge AT, Roupel NG, Jackson LA, et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. N Engl J Med. 2020 December 3. doi: 10.1056/NEJMc2032195.
7. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2020 8 December. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
8. Callaway E. Why Oxford’s positive COVID vaccine results are puzzling scientists. Nature. November 23 2020.

9. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov 17:S1473-3099(20)30843-4.
10. Subbarao K. COVID-19 vaccines: time to talk about the uncertainties. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):475.
11. CIDRAP. Who will accept a COVID-19 vaccine? October 21, 2020. <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/10/who-will-accept-covid-19-vaccine>
12. Lazarus JV, Rtazan SC, Palayev A, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nature Medicine*. 2020 Oct 20: 1-4.
13. Dal-Re R, Caplan AL, Gluud C, et al. Ethical and scientific considerations regarding the early approval and deployment of a COVID-19 vaccine. *Ann Intern Med*. 2020 Nov 20: M20-7357.