

COVID-19 Aşılarından Son Haberler

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Pfizer ve BioNTech ile Moderna'nın hem eski aşılarının hedef aldığı orijinal SARS-CoV-2'ye hem de BA.4 ve BA.5 olarak bilinen omicron varyantının iki alt varyantına karşı koruma sağlayacak şekilde güncellenen hatırlatma aşılarına Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 31 Ağustos'ta onay verdi. 1 Eylül'de, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (CDC) danışma komitesi, aşıların kullanılmasını tavsiye etti.

COVID-19 aşıları kapsamında diğer önemli bir gelişme haberi ise Çin'den geldi. Eylül ayının ilk haftasında Çin, Tianjin'deki CanSino Biologics (CanSinoBIO) şirketi tarafından üretilen COVID-19 aşısının sprey şeklinde uygulanacak solunabilir bir versiyonu, Çin'de hatırlatıcı doz olarak kullanılmak üzere onaylandı. Bu aşı dünyada geliştirilmekte olan 100'den fazla oral veya nazal aşıdan sadece bir tanesi.

birlikte değerlendirdi. Bunlar; monovalan (tek değerli) mRNA COVID-19 aşılarının her biri için elde edilmiş kapsamlı güvenlik ve etkinlik verileri, izin verilen aşıların her birine benzer omicron BA.1 mRNA'sı içeren iki değerlikli bir COVID-19 aşısının klinik çalışmasından elde edilen güvenlik ve immünojenisite verileri, orijinal suşun mRNA'sını ve omicron BA.4 ve BA.5 alt varyantlarındaki ortak mRNA'yı içeren iki değerlikli bir COVID-19 aşısı kullanılarak elde edilen klinik olmayan veriler idi.

Moderna'nın güncel hatırlatma dozu 18 yaş ve üzeri kişilere, Pfizer-BioNTech'inki ise 12 yaş ve üzeri kişilere uygulanabiliyor. Aşılar resmî olarak henüz insanlarda test edilmediğinden, güncellenmiş hatırlatıcıların ne kadar koruma sağladığı bilinmiyor. Bu açıdan etkinliğinin anlaşılması sürecinin, ancak grip mevsimi ilerledikçe etkinliği netleşen yıllık grip aşılarınınunkine benzeyeceği öngörülüyor. Fakat benzer hatırlatma aşılarının hayvan çalışmalarına ve yakın tarihli klinik denemelerine dayanarak, güncellenmiş aşıların dolaşımdaki omicron alt varyantlarına karşı orijinal COVID-19 aşılarından daha iyi koruma sağlaması bekleniyor. Güncellenmiş aşıların ya da hatırlatıcıların muhtemelen hastaneye yatış ve ölüme yol açabilecek ciddi enfeksiyonlara karşı koruyuculuğunun en üst seviyede olacağı düşünülüyor. CDC

direktörü Dr. Rochelle Walensky yaptığı açıklamada, aşıların önceki aşılardan bu yana azalan korumanın geri kazanılmasına yardımcı olabileceklerini ve daha yeni türlere karşı daha geniş koruma sağlamak üzere tasarlandıklarını belirtiyor.

ABD, La Jolla Institute for Immunology araştırma merkezinden virolog Shane Crotty'e göre güncellenmiş hatırlatma aşılarının en büyük yararı 60 yaş ve üzeri kişilere, kronik rahatsızlıkları olanlara ve bağışıklık sistemi zayıf kişilere olacak. Ayrıca bu aşıların toplumsal boyuttaki aşılamayla da önümüzdeki aylarda bulaşmayı azaltacağına, sonbahar ve kış aylarında potansiyel dalgalanmaları engellemeye yardımcı olacağına dair umutlar da büyük.

En İyi Zaman Ne Zaman?

Hatırlatma dozu yaptırmak için en iyi zaman kişiden kişiye değişiklik gösterebiliyor. Genel olarak FDA uygulanan son aşının üzerinden 2 ay geçtikten sonra hatırlatma dozunun yapılmasını öneriyor. Bununla birlikte, immünologlar genellikle koruyucu bağışıklık tepkilerini en üst düzeye çıkarmak için son aşından veya en son COVID-19 enfeksiyonundan sonra yaklaşık dört ila altı ay

Kullanım onayı alan Pfizer ve BioNTech ile Moderna'nın güncellenmiş hatırlatıcıları COVID-19'a karşı geniş ölçüde koruyucu bir bağışıklık tepkisi sağlamak için hem orijinal suşun bir mRNA bileşenini hem de BA.4 ve BA.5 omicron alt varyantlarındaki ortak bir mRNA bileşenini içeriyor. Bu nedenle de bivalan (iki değerli) COVID-19 aşısı olarak adlandırılıyor. FDA, bu aşıları onay verirken üç belirleyici etmeni

geçmesi gerektiğini söylüyor. CDC Başıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) ise yakın zamanda COVID-19'a yakalananların güncellenmiş aşı yaptırmak için üç ay beklemeleri gerektiğini öneriyor.

ACIP kışın yaşanacak potansiyel bir COVID-19 dalgasının grip mevsimine denk gelme ihtimalini göz önünde bulundurarak herkesi hem grip hem de COVID-19 aşılarını yaptırmaya davet ediyor. Hem gribe hem de SARS-CoV-2'ye maruz kalma tehlikesi varken her iki aşığı da olmanın ciddi hastalık, hastaneye yatış ve ölümlerin önlenmesi için kritik öneme sahip olduğunu hatırlatıyor.

Yıllık grip aşısına benzer şekilde, güncellenen hatırlatma aşılarının ilk önce resmî insan denemelerinde test edilmeden kullanılmasına izin verildi. FDA ve CDC'nin kararları, bunun yerine, ilk olarak 2020'nin sonlarında piyasaya sürülen orijinal Moderna ve Pfizer-BioNTech COVID-19 aşıları üzerinde toplanan kapsamlı güvenlik ve etkinlik verilerine dayanıyordu. Buna ek olarak, yetkililer artık



dolaşımda olmayan bir omikron alt varyantı olan BA.1'i hedef alan benzer güçlendiricilerin yakın tarihli iki klinik denemesinden elde edilen verileri de değerlendirdi. Son olarak, başıklık tepkisini tetiklediklerinden emin olmak için onaylanan hatırlatıcı aşılar farelerde test edildi. Moderna'nın fare çalışmalarında, bilim insanları kemirgenleri ayrıca BA.5 ile de enfekte ederek yeni aşıların orijinal Moderna aşılarına göre akciğerlerdeki enfeksiyona karşı daha etkili koruma sağladığını buldular. FDA'nın Biyolojik Değerlendirme ve Araştırma Merkezi direktörü Dr. Peter Marks, FDA'nın yıllık grip aşıları için suş değişiklikleri konusunda kapsamlı deneyime sahip olduğunu ve aşılar onayı destekleyen kanıtlara güvendiklerini belirtiyor.

Aşıda Enjeksiyon Yerine Sprey

Yeni aşı türleri üzerinde çalışan onlarca araştırma grubu ve şirketin umudu enjeksiyon yerine SARS-CoV-2 virüsüne karşı korumayı amaçlayan burun veya ağız yoluyla verilen sprey veya damla şeklinde uygulanan aşılar. Teoride, bu aşılar SARS-CoV-2'nin vücuda girdiği burun ve ağızdaki boşlukları kaplayan ince mukoza zarlarındaki başıklık hücrelerini aktifleştirerek virüsü yayılmadan önce hızla durdurabilir. Aşı

geliştiricileri, bu “mukoza” aşıların, hafif hastalık vakalarını bile önleyeceğini ve virüsün diğer insanlara bulaşmasını da engelleyerek “sterilize başıklık” sağlayacağını umuyor. İnfluenzaya karşı sprey şeklindeki bir aşı da dâhil olmak üzere, diğer hastalıklar için hâlihazırda onaylanmış birkaç mukoza aşı bulunuyor. İnsanlardan elde edilen veriler yetersiz olsa da hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar COVID-19'a karşı sterilize başıklığın uyarılabileceği fikrini destekliyor.

Çin'deki CanSinoBio şirketi tarafından üretilen ve Convidecia Air adı verilen yeni onaylanmış mukoza aşıda, koronavirüs proteininin genetik materyalini taşıyan adenovirüs vektörü kullanılıyor. Aynı üreticinin enjeksiyonla uygulanan COVID-19 aşısında da başıklık sistemini harekete geçirmek için aynı yöntem kullanılıyor. CanSinoBio temsilcileri yaptığı açıklamada, kendi kendine uygulanan dozun sadece bir solumadan sonra SARS-CoV-2'ye yanıt olarak kapsamlı başıklık korumasını etkili bir şekilde tetikleyeceğini söylüyor.

CanSinoBio firması tarafından üretilen ve Çin'in yanı sıra birkaç ülkede daha kullanılan aynı aşının enjekte edilerek uygulanan versiyonu hakkında *The Lancet* dergisinde 23 Aralık 2021'de yayımlanan Faz III klinik denemeleri sonuçlarına

Mukozal Aşlar Diğer Hastalıklara Karşı Ne Kadar Başarılı?

Günümüze dek, poliovirüs, grip ve kolera dâhil olmak üzere patojenlere karşı insanlarda kullanım için en az dokuz mukozal aşı onaylandı. Bu aşuların sekizi ağızdan, biri ise gribe karşı burun içinden yapılıyor. Ağızdan alınıp bağırsakta bağışıklığı tetikleyen çocuk felci aşısı oldukça başarılı, hatta başarısı sterilize bağışıklık sağlamaya yakın. Bazen aşı yeterince güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturmadığından, bazen de çeşitli yan etkileri tetiklediğinden mukozal aşular bazı hastalıklar için o kadar başarılı olmadı. Örneğin İsviçreli aşı şirketi Berna Biotech, geçici yüz felci riskini artırdığını keşfettikten sonra, 2001 yılında, burun içi grip aşısını piyasadan çekti.

ABD ve Avrupa'da onaylanmış, influenzaya karşı zayıflatılmış canlı virüs içeren ve burun içine uygulanan FluMist adlı aşı, küçük çocuklarda kas içine uygulanan versiyonundan daha iyi performans göstermesine rağmen yetişkinlerde aynı başarıyı göstermiyor. Muhtemelen bunun nedeni yetişkinlerin grip virüslerine karşı hâlihazırda bir miktar bağışıklığa sahip olması. Bu bağışıklık hastalığı önleyecek kadar güçlü olmasa bile, zayıflatılmış aşuyu etkisiz hâle getirilebiliyor.

göre, tek bir dozun ardından dört hafta veya daha uzun bir süre sonra aşının herhangi bir COVID-19 semptomunu önlemede %57,5, ciddi hastalığı önlemede %91,7 etkili olduğu belirtilmişti. *The Lancet*'te 26 Temmuz'da yayınlanan bir başka klinik deney, aşının 28 gün arayla iki defa solunmasıyla oluşan bağışıklık seviyelerinin, kas içine uygulanan aşı ile aynı seviyeye ulaştığını gösterdi.

Bu tip aşular, grip ve COVID-19 gibi virüslerin vücuda girdiği üst solunum yollarını ve akciğerleri hedef aldığından, bilim insanları solunum yoluyla uygulanan aşuların enfeksiyonların yayılmasını durdurmada çok daha etkili olabileceğini ve aynı işi yapmak için çok daha düşük dozlar gerektirebileceğini düşünüyor.

Çinli yetkililer, yeni uygulama yönteminin daha fazla insanı aşı olmaya teşvik edeceğini de umuyor. Kas içine enjekte edilerek uygulanan COVID-19 aşuları enfekte hücreleri yok eden T hücrelerini ve patojenleri nötralize eden antikorlar üreten B hücrelerini içeren bir bağışıklık tepkisini harekete geçiriyor. Kan dolaşımında yer alan bu hücreler burun ve akciğerlerde yeterince yüksek seviyelerde bulunmuyor. Aşının kan dolaşımıyla vücuda yayılması (örneğin akciğerlere ulaşması) için geçen süre içinde virüs yayılıyor ve enfekte olan kişi hastalanıyor. Mukozal aşular ise tüm vücudun bağışıklık tepkisini harekete geçirebilmelerinin yanında burun ve solunum yollarının mukozal dokusundaki bağışıklık hücrelerini de etkinleştirebiliyor. Connecticut,

New Haven, Yale School of Medicine'dan Dr. Benjamin Goldman-Israelow, bu lokalize hücrelerin enfeksiyon bölgesinde nöbetçi görevi gördüğünü ve çok daha hızlı hareket edebildiğini söylüyor. Mukoza dokusundaki yerleşik bellek T ve B hücreleri olarak bilinen mukozal bağışıklık hücreleri, dolaşımdaki T hücreleri ve B hücrelerinden biraz farklı işlevlere sahip. Örneğin, dokuda yerleşik bellek B hücreleri, patojenleri hızlı bir şekilde durdurmalarını sağlayan immünooglobulin A (IgA) adlı antikorları üretir. Bununla birlikte, IgA'nın SARS-CoV-2'ye karşı ne kadar iyi koruyacağı henüz tam olarak bilinmiyor.

Araştırmacılar, aşılanmamış kişiler için ilk doz olarak, hâlihazırda COVID-19 aşısı olanlar için



Mukozal COVID-19 aşıları

Geliştiren Şirket	Aşı Tipi	Uygulama Yöntemi	Güncel Durum
Bharat Biotech (Hyderabad, Hindistan)	Çoğalmayan viral vektör	Burun içi (damla)	Şirket, iki Faz III çalışmasının tamamlandığını ancak sonuçların yayınlanmadığını söyledi. Veriler Hindistan'daki yetkililere gönderildi.
CanSino Biologics (Tianjin, Çin)	Çoğalmayan viral vektör (onaylı kas içi aşının aerosol hâline getirilmiş versiyonu)	Burun ve ağız yoluyla solunur.	Çinli yetkiler tarafından onaylandı.
Beijing Wantai Biological Pharmacy (Beijing)	Zayıflatılmış virüs	Burun içi (sprey)	40.000 kişide Faz III çalışması devam ediyor.
Razi Aşı ve Serum Araştırma Merkezi (Karaj, İran)	Protein temelli	Burun içi (sprey)	Ekim 2021'de İran'da acil durum izni alındı. Faz III denemelerinde (durum bilinmiyor).
Codagenix (Farmingdale, New York) ve Hindistan Serum Enstitüsü (Pune)	Zayıflatılmış virüs	Burun içi (damla)	Afrika'da açıklanmayan yerlerde 20.000 kişide yürütülen Faz II/III etkinlik çalışması, Dünya Sağlık Örgütü Dayanışma Deneme Aşıları'nın bir parçası olarak devam ediyor.
Mount Sinai, Icahn School of Medicine (New York) ve Laboratorio Avi-Mex (Meksika)	Çoğalmayan viral vektör	Burun içi (damla veya sprey)	Mexico City'de 396 kişide Faz II çalışması devam ediyor.
AstraZeneca (Cambridge, İngiltere) Oxford Üniversitesi	Çoğalmayan viral vektör (adenovirüs)	Burun içi (sprey)	Faz I çalışması tamamlandı (hem ilk doz hem de hatırlatıcı olarak).
Meissa Aşıları (Redwood City, California)	Canlı rekombinant	Burun içi (damla veya sprey)	Faz I çalışması devam ediyor (hem ilk doz hem de hatırlatıcı olarak).
CyanVac (Athens, Georgia)	Canlı ve çoğalabilen viral vektör	Burun içi (sprey)	Faz I çalışmaları devam ediyor.
Genetik Mühendisliği ve Biyoteknoloji Merkezi (Havana, Küba)	Protein temelli	Burun içi (sprey)	Küba'da 5.000 katılımcıyla Faz II çalışması sürüyor.

Londra'daki bir sağlık analizi şirketi olan Airfinity'ye göre, dünya çapında yaklaşık 100 mukozal COVID-19 aşısı geliştiriliyor. Bunlardan yaklaşık 20'si insanlarda klinik deney yürütme aşamasına ulaştı. Bunlardan Hindistan, İran ve ikisi Çin'de geliştirilenlerin güvenliği ve diğer aşılarla kıyasla ne kadar iyi çalıştıklarını test etmek için Faz III çalışmaları tamamlandı.

ise hatırlatıcı olarak mukozal aşıları test ediyor. Bazı mukozal aşılar, enjekte edilen aşılarla aynı içeriğe sahip, tek fark ise sıvı veya damlacıklar hâlinde buruna püskürtülmeleri. Örneğin, CanSinoBIO tarafından geliştirilen mukozal aşı, enjekte edilenle aynı içeriğe sahip, tek farkı aerosoller hâlinde paketlenmesi ve enjekte edilen versiyonun

beşte biri oranında dozlar hâlinde bir püskürtücü ile ağızdan uygulanması. ABD ve Avrupa'daki mukozal aşılarla ilgili büyük ölçekli insan deneme verilerinin incelenmesinin bir veya iki yıl daha süreceği tahmin ediliyor.

Goldman-Israelow ve Yale Üniversitesindeki meslektaşları tarafından fareler üzerinde

yapılan bir araştırmada, bir doz geleneksel aşıdan sonra uygulanan burun içi hatırlatma aşısının mukozal bağışıklığı tetiklediğini ve hayvanları ölümcül düzeyde koronavirüse maruz kalmaktan tamamen korurken kas içine uygulanan aşıda aynı sonuç görülmedi. Al yanaklı makaklarda (Macaca mulatta) yapılan araştırmada,

SARS-CoV-2 mRNA'sını hücrelere vermek için grip benzeri bir virüs içeren başka bir burun içi aşı, hayvanları SARS-CoV-2 enfeksiyonundan tamamen korudu. Araştırmayı yöneten NIAID'deki RNA virüsleri bölüm başkanı Ursula Buchholz, maymunların solunum yollarında ve akciğer dokularında virüs replikasyonu tespit edilemediğini belirtti.

Etkinlikleri Nasıl ölçülüyor?

Kas içine uygulanan bir COVID-19 aşısının etkili olup olmayacağını kanda dolaşan nötralize antikor seviyelerini ölçerek hızlıca tahmin etmek mümkün. Genellikle seviyenin ne kadar yüksek olduğu korumanın ne kadar iyi olduğu anlamına geliyor. Birçok aşı geliştirici merkez sterilize bağıışıklığı uarmayı amaçlayan mukozal aşuların etkinliğini ölçmek için temelde iki belirleyici etmene bakıyor. Bunlardan ilki IgA ve diğer antikorların seviyeleri, ikincisi ise dokuda yerleşik bellek T hücreleri dâhil olmak üzere solunum yolundaki bağıışıklık tepkileri. Mukozal



aşı etkinliği başka yollarla da belirlenebiliyor. Örneğin Hindistan, Haydarabad'daki Bharat Biotech şirketi, burun içi bir COVID-19 aşısı denemesinde kan serumunda nötralize edici antikorları ölçtü. Bunlar, piyasadaki kas içi aşuların antikor seviyeleriyle eşleşir veya o seviyeleri aşarsa deneme ilk aşamayı geçmiş sayılarak başarılı kabul edilir. Ancak bu yöntemle aşının enfeksiyon veya bulaşmayı önleme yeteneği belirlenemiyor. CanSinoBIO da aşı etkinliğini tespit ederken benzer bir strateji kullanarak kan serumundaki nötralize edici antikorların seviyelerini ölçerek bunları mevcut aşularınkiyle

karşılaştırdı. 4 Ocak'ta, şirketin aerosol hâline getirilmiş mukozal aşısına ilişkin bir Faz II çalışmasının sonuçları açıklandı. Buna göre, hatırlatma dozu olarak uygulandığında, serum antikor düzeylerinin CanSinoBIO'nun kas içine uygulanan aşısından önemli ölçüde daha fazla olduğu bildirildi. Temmuz ayında firma, başka bir raporda antikor seviyelerinin zamanla azaldığını ancak yine de kas içi yolla ortaya çıkanlardan daha yüksek olduğunu söyledi. Şirket ayrıca tükürükteki T hücrelerini ve antikorları da ölçüyor ancak steril bağıışıklığı sağlamak için gereken yanıt seviyeleri henüz bilinmiyor. ■

Kaynaklar

<https://www.the-scientist.com/news-opinion/pfizer-and-moderna-covid-19-omicron-boosters-get-ok-from-the-fda-70441>

<https://www.livescience.com/faq-updated-covid19-boosters>

doi.org/10.1038/d41586-022-02824-3

<https://www.livescience.com/faq-updated-covid19-boosters>

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>