

## Yeni SARS-CoV-2 Varyantlarının Klinik, Kamusal, Sağlık ve Aşı Etkileri

Covid-19'un neden olduğu hastalığın klinik seyri ve mortalitesini azaltmak için aşıların ortaya çıkması, tüm dünya için umut olmuştur. Bazı dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de aşı çalışmaları yapılmış ve bu çalışmaların bir kısmı tamamlanmış bir kısmı da devam etmektedir. Pandemi seyrinde oluşan covid-19 varyantları nedeniyle de uygulanan aşıların etkinliği, aşıların karşılaştırılması hakkında aile hekimlerine de çok fazla soru sorulmaktadır. AHEF bilimsel araştırmalar komisyonu olarak Uzm.Dr. Başak Güner ve Dr.Ekrem Başara'nın desteği ile bu konuda 24 Mart 2021' de NEJM'de yayımlanmış bir yazıyı yasal izni alınarak, tablosu ile sizinle paylaşıyoruz.

Tüm dünyada şiddetli akut solunum sistemi sendromuna neden olan koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) 2019 yılında görülen covid 19 hastalığına neden olan virüsünün birçok varyantı vardır. İlgili varyantların çeşitleri ve sonuçları, hastalıkları kontrol etme ve önleme merkezleri (CDC) tarafından sınıflandırılmıştır.Kendi ülkelerinde endişe uyandıran 3 yeni varyant B.1.1.7 (VOC-202012/01), 501Y.V2 (B.1.351), ve P.1(B.1.1.28.1) dominant hale gelmiştir.

İlk olarak, Birleşik Krallık'ta 14 Aralık 2020'de tanımlanan B.1.1.7 varyantı (17 aminoasit değişikliği olan 23 mutasyonlu virüs) olmuştur. 18 Aralık 2020'de 501Y.V2 varyantı (17 aminoasit değişikliği ile 23mutasyonlu virüs) Güney Afrika'dan bildirildi ve P.1 varyantı (17 aminoasit değişikliği olan 35 mutasyonlu virüs) 12 Ocak 2021'de Brezilya'da bildirildi. 22 Şubat 2021 itibarıyla, B.1.1.7 varyantı 93 ülkede, 501Y.V2 varyantı 45 ülkede ve P.1 varyantı 21 ülkede rapor edilmişti. Bütün varyantlar Spike proteininin bağlanma alanındaki reseptörün 501.pozisyonundaki asparajin aminoasitini tirozin aminoasitine dönüştüren N501Y mutasyonuna sahiptir. 501Y.V2 ve P.1 varyantlarının her ikisi de, K417N / T ve E484K olan, iki ek reseptör bağlanma alanındaki

mutasyona sahiptir. Bu mutasyonlar, reseptör bağlanma alanının anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanma afinitesini artırır. Yeni varyantların ortaya çıkmasından kaynaklanan dört temel endişe şunlardır: viral bulaşıcılığa etkileri, hastalığın şiddeti, yeniden enfeksiyon oranları (doğal bağışıklık yanıtı) ve aşı etkinliğidir ( aşı kaynaklı bağışıklık yanıtı).

Güney Afrika'da hızla yayılan 501Y.V2 varyantı; 2020 Ekim ayının ilk haftasındaki virüslerin % 11'i (392'den 44'ü) Kasım 2020'nin ilk haftasında % 60'ı (302/505) Aralık 2020'nin ilk haftasında % 87'si (363/415) olarak sıralanmıştır. 501Y.V2 varyantının baskın olarak bulunduğu Güney Afrika eyaleti olan Western Cape'te 100.000 Covid-19 vakalık bir eşik değerine enfeksiyonun ilk dalgasından (107 gün) % 50 daha hızlı bir şekilde ikinci enfeksiyon dalgasında (54 gün) ulaşıldı. 501Y.V2 varyantının, Güney Afrika'daki önceden var olan varyantlardan % 50 daha fazla bulaşıcılığı olduğu tahmin edilmektedir. Ve Birleşik Krallık'da görülen B.1.1.7 varyantının % 43 ile % 82 oranlar arasında daha önceden var olan varyantlara göre daha fazla bulaşıcılığı olduğu görüldü.

Tanı konulan vakaların hastaneye başvuru oranları ve kabul edilen hastaların klinik profili Western Cape'de birinci ve ikinci dalgalarda benzerdi. Bununla birlikte, Ulusal Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü tarafından yapılan bir ön analizde, 501Y.V2 varyantının, Güney Afrika'daki ikinci dalgada birinci dalgaya göre % 20 daha yüksek oranda hastane içi ölüm ile ilişkili olduğunu gösterdi. Bu bulgunun temel nedeni, bu varyantın daha fazla bulaştırıcı olması nedeniyle sağlık hizmetlerine aşırı yük oluşturmasıdır. Böylece hastane bakımına zamanında erişim ve bu bakımın kalitesinden ödün verilmiştir. Birleşik Krallık'tan elde edilen verilerde, B.1.1.7 varyantının, Birleşik Krallık'ta önceden var olan varyantlara göre, daha yüksek oranda ölüm riski ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Antiviral ajanların ve antiinflamatuvar tedavilerin, ortaya çıkan varyantlarda, önceden var olan varyantlara göre daha az

etkili olduğuna dair bir kanıt olmamasına rağmen, immun plazma ve monoklonal antikorlarla tedavinin o kadar etkili olmadığı saptanmıştır.

Doğal bağışıklıktan kaçışla ilgili olarak, B.1.1.7 varyantı, nötralizasyon aktivitesinde 1.5 kat azalma gösterirken, 501Y.V2 varyantı ise daha önce Covid-19 hastalığı geçirmiş olan hastalardan alınan immun plazma örneklerinin (21/44)% 48'inde, nötralizan antikorlardan tam kaçış gösterdi. Güney Afrika'da bir aşı denemesinden pcr ile teyit edilen tesadüfi bulgularda; kayıtlı katılımcıların % 31'inin daha önce SARSCoV-2 ile enfekte olduğu, Covid-19 insidansının seronegatif kayıtlı kişiler arasında % 7,9 ve plasebo grubundaki seropozitif kayıtlı kişiler arasında % 4,4 olduğu gösterildi. Bu bulgu ile önceki varyantları olan geçirilmiş enfeksiyonun, 501Y.V2 varyantı ile yeniden enfeksiyona karşı yalnızca kısmi koruma sağlayabildiği gösterildi.

Aşı kaynaklı bağışıklıktan kaçış ile ilgili olarak aşılanmış kişilerden alınan serum örneklerinde B.1.1.7 varyantı, nötralizasyon aktivitesinde bir miktarda azalma gösterdi (Tablo 1). Aşılanmış kişiler arasında 501Y.V2 varyantı için serum nötralize etme aktivitesi, BBIBP-CorV aşısı, BNT162b2 aşısı ve mRNA-1273 aşısı için 1,6 ila 8,6 kat daha düşüktü, ancak bu aktivite AZD1222 aşısı için tam bağışıklık yanıtı dahil olmak üzere 86 kat daha düşüktü (Tablo 1). Aşılanmış kişiler arasında P.1 varyantı için nötralize etme aktivitesi, BNT162b2 aşısı için 6.7 kat ,mRNA-1273 aşısı için 4.5 kat daha düşük saptanmıştır (Tablo 1). Hem hafif hem ağır seyreden Covid 19 hastalığı için düşük nötralizasyon aktivitesinin klinik önemi yeterince açık değil ancak Güney Afrika'da 501Y.V2 varyantının, bulaşma döneminde test edilen üç aşının tümü için klinik çalışmalarındaki etkinliği önceden varyantı olan ülkelerde yapılan denemelerdeki etkinlikten daha düşüktü. AZD1222 aşısı ile Brezilya ve Birleşik Krallıktaki etkinlik Güney Afrika'dan 3.2 kat daha fazlaydı (70% vs. 22%), Birleşik Krallık'ta NVX-CoV237 aşısı ile Güney Afrika'dakinden 1.8 kat daha yüksek etkinlik (% 89'a karşı % 49) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Güney Afrika'ya göre Ad26.COV2.S aşısı ile 1.3 kat daha yüksek (% 72 -% 57) etkinlik gösterilmiştir.

EndiŒe uyandıran üç yeni varyantın ortaya çıkışı, gelecekteki varyantların erken tanımlanması için genomik sürveyans çalışmalarının önem verilme gerekliliğini göstermiştir. İlk olarak Kaliforniya'da tespit edilen iki SARS-CoV-2 varyantı olan B.1.427 ve B.1.429 varyantları , hastalıkları kontrol etme ve önleme merkezleri (CDC) tarafından, sınıflandırılan önceki varyantlardan yaklaşık % 20 oranda daha fazla bulaŒıcılığı olduğu gösterildi. Doğal olarak indüklenen ve aŒı ile indüklenen bağıŒıklık yanıtı potansiyeli olan varyantlar, mevcut ve gelecekteki potansiyel varyantlara karşı, geniş ölçüde nötralize edici aktivite ortaya çıkaran yeni nesil aŒıların geliştirilmesini bir öncelik haline getirir. Hem halk sağığı önlemleri hem de aŒıların adil dağıtımını ile viral replikasyonun bastırılması, yeni varyantların oluŒma riskini azaltmada kritik öneme sahiptir.

**AİLE HEKİMLERİ DERNEKLERİ  
FEDERASYONU  
2008**

Tablo 1. SARS-CoV-2 Aşı Deneme Etkinliği ve B.1.1.7, P.1 ve 501Y.V2 Varyantlarının Önceden Varolan Varyantlarla Karşılaştırıldığında Viral Nötralizasyonuna İlişkin Özet Sonuçlar. \*

Aşı (Şirket)	Önceden Mevcut Varyantlar			Pseudovirion veya Canlı Viral Plak Testi ile Nötralizasyon			501Y.V2 Varyantlı Ayarlarda Etkinlik
	Örnek boyut	Klinik Covid-19'u Önlemede Etkinlik	Şiddetli Covid-19'u Önlemede Etkinlik	B.1.1.7 İNGİLTERE Varyant	P.1 BREZİLYA Varyant	501Y.V2 G.AFRİKA Varyantı	
	<i>KATILIM</i>	% (aşıya karşı plasebo ile vaka sayısı)					%
Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson)	43.783	66 (VY)	85 (VY)	VY	VY	VY	57 † , 85 ‡
BNT162b2 (Pfizer)	34.922	95 (8 vs 162)	95 (8 vs 162)	2 x azalma	6,7 x azalma	≤6,5 kat azalma	VY
mRNA-1273 (Moderna)	28.207	94 (11 vs 185)	100 (0 vs 30)	100 (0 vs 30)	4,5 x azalma	≤8,6 kat azalma	VY
Sputnik V (Gamaleya)	19.866	92 (16 vs 62)	100 (0 vs 20)	VY	VY	VY	VY
AZD1222 (AstraZeneca)	17.177	67 (84 vs 248)	100 (0 vs 3)	VY	VY	≤86 kat azalır Bağışıklık kaçışını	22 §
NVX-CoV2373 (Novavax)	15.000	89 (6 vs 56)	100 (0 vs 1)	1,8 xazalma	VY	VY	49 §
CoronaVac (Sinovac) ¶							
Brezilya	12.396	51 (VY)	100 (VY)	VY	VY	VY	VY
Türkiye	7.371	91 (3vs26)	VY	VY	VY	VY	VY
BBIBP-CorV (Sinopharm)	VY	79 (VY)	VY	VY	VY	1,6 x azalma	VY

Veriler 18 Mart 2021'e kadar mevcuttu. Hafif, orta ve şiddetli 2019 koronavirüs hastalığının (Covid-19) tanımları aşı denemeleri arasında değişiklik gösteriyor. Bu aşılarda ilişkili referansların bir listesi, NEJM.org adresinde bu mektubun tam metniyle birlikte bulunan Ek'te verilmektedir. VY, veri olmadığını, ulaşılmadığını ve SARS-CoV-2 şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'yi gösterir.

† Aşının, orta ile şiddetli Covid-19'a karşı plaseboya kıyasla etkinliği gösterilmiştir.

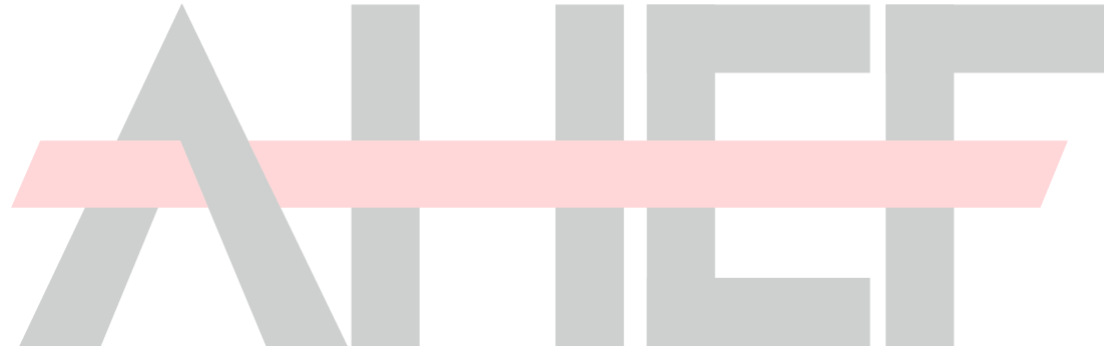
‡ Aşının, plaseboya kıyasla şiddetli Covid-19'a ve hastaneye yatışa karşı etkinliği gösterilmiştir.

§ Gösterilen, aşının, semptomatik Covid-19'a karşı plaseboya kıyasla etkililiğidir.

¶ Veriler Brezilya ve Türkiye'deki deneme siteleri için ayrı olarak gösterilmektedir.

**Kaynak:** New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2100362>



**AİLE HEKİMLERİ DERNEKLERİ  
FEDERASYONU  
2008**