

KLİMİK 2023

HAKKINDA PROGRAM KAYIT-KONAKLAMA BİLDİRİ ÖZETLERİ YARIŞMALAR İLETİŞİM



13-16 MART 2023

## 23. ULUSLARARASI TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

GLORIA GOLF RESORT BELEK / ANTALYA

# COVID-19 Aşılarının Etkililiği Nasıl Ölçülmeli

Dr. Ali Acar

# Aşı Etkisi

---

- ▶ Bir aşınnın etkisi (**vaccine effect, VE**) aşılananlarda aşılanmayanlara göre ilgili hastalık insidansındaki azalma yüzdesi ile gösterilir.
  - ▶ Aşı etkinliği (vaccine efficacy)
  - ▶ Aşı etkililiği (vaccine effectiveness)
- 



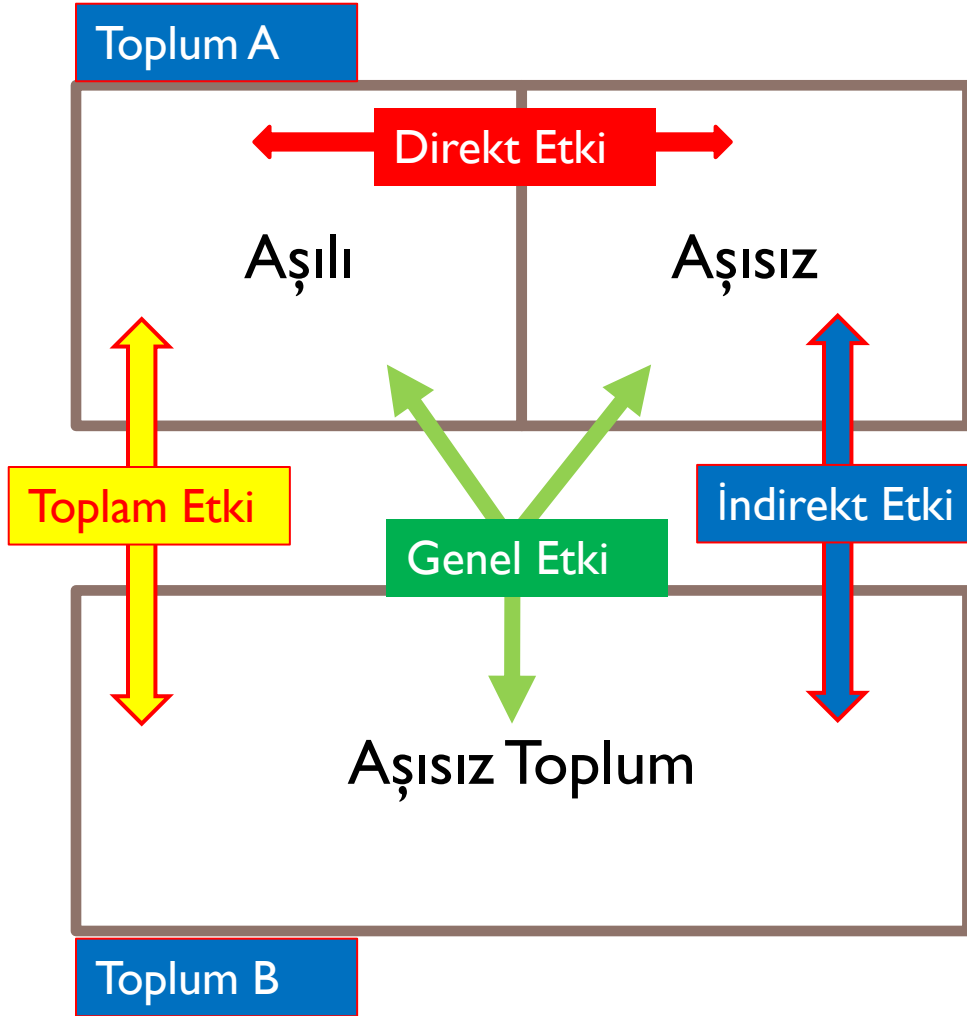
# Aşı Etkisi

---

- ▶ Bireysel
    - ▶ İmmünolojik yanıt gelişimi
    - ▶ Enfeksiyondan koruma
    - ▶ Hastalıktan koruma
    - ▶ Ciddi hastalıktan koruma
  - ▶ Toplumsal
    - ▶ Bulaşıcılık derecesinin azalması
    - ▶ Bulaşıcılık süresinin azalması
    - ▶ Aşılamanın davranışsal etkileri yoluyla bulaşın azalması
- 



# Aşı etkisi



DE: Toplum-A, Aşılı/Aşısız

IE: Toplum-A-aşısız/Toplum-B

TE: DE+IE

TE: Toplum-A-Aşılı/Toplum-B

GE: DE+IE

# Etkinlik

---

- ▶ **Aşı etkinliği** ideal koşullar altında aşılanlarda aşısızlara göre ilgili hastalık insidansındaki azalma yüzdesidir.
    - ▶ **Direkt etki**
    - ▶ Küme randomizasyon vb.; toplum düzeyinde, aşı programı etkinliği
    - ▶ Ab varlığını gösterme
    - ▶ Güvenlik profili
    - ▶ Maliyet etkinlik
    - ▶ Atak hızı
- 



# Etkinlik

RKÇ; 200 olgu

randomizasyon

Aşı kolu; 100

Bulaş+  
10

Bulaş-  
90

İnsidans:  $10/100=0,1$

Plasebo; 100

Bulaş+  
40

Bulaş-  
60

İnsidans:  $40/100=0,4$

Rölatif Risk (RR):  $0,1 / 0,4 = 0,25$

# Etkinlik

RKÇ; 200 olgu

**RR:** 0,25

Aşılılarda aşısızlara göre hastalık gelişme riski 0,25 kat

**RR < 1:** Aşı koruyucu

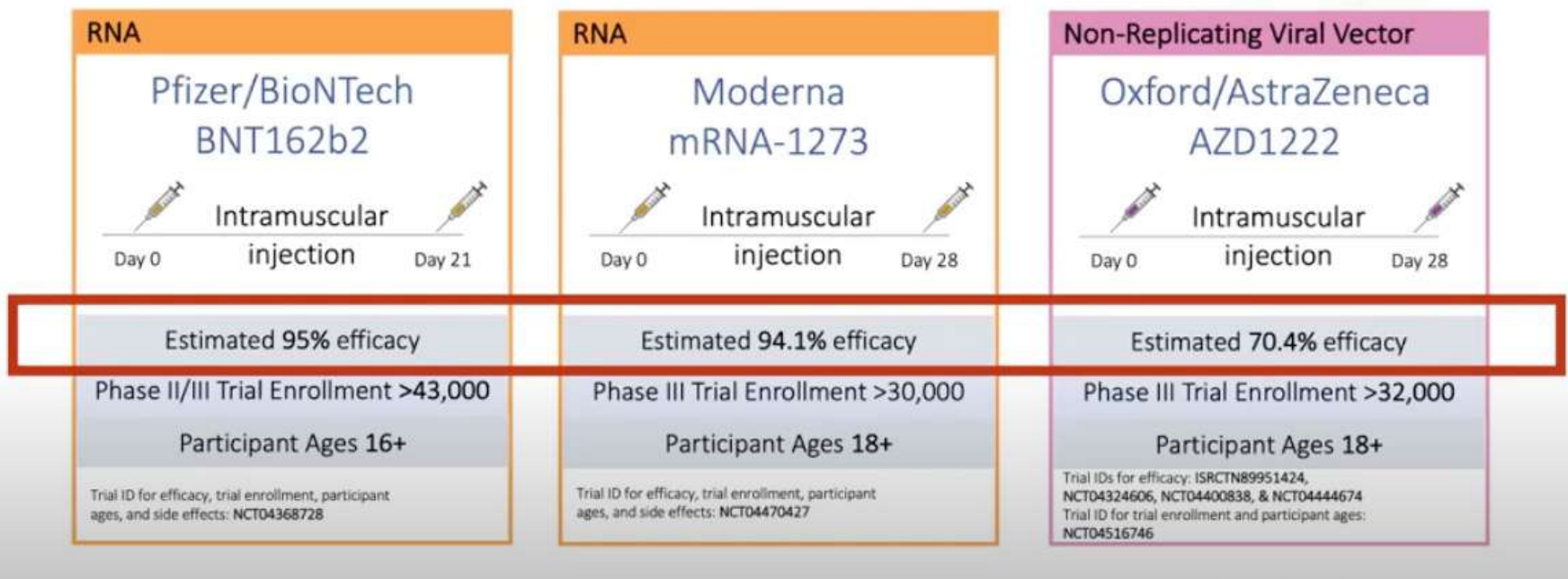
**Etkinlik:**  $1 - RR (1 - 0,25 = 0,75) = \%75$

- Aşının koruyuculuğu (etkinliği) %75'dir
- (aşılananlarda hastalık gelişme riski %75 daha azdır)

**VE:**  $\frac{\text{insidans aşısız} - \text{insidans aşılı}}{\text{insidans aşısız}} =$   
 $(\text{insidans aşısız} / \text{insidans aşısız}) - (\text{insidans}$   
 $\text{aşılı} / \text{insidans aşısız}) = 0,4 - 0,1 / 0,4 = 0,75$

# Etkinlik

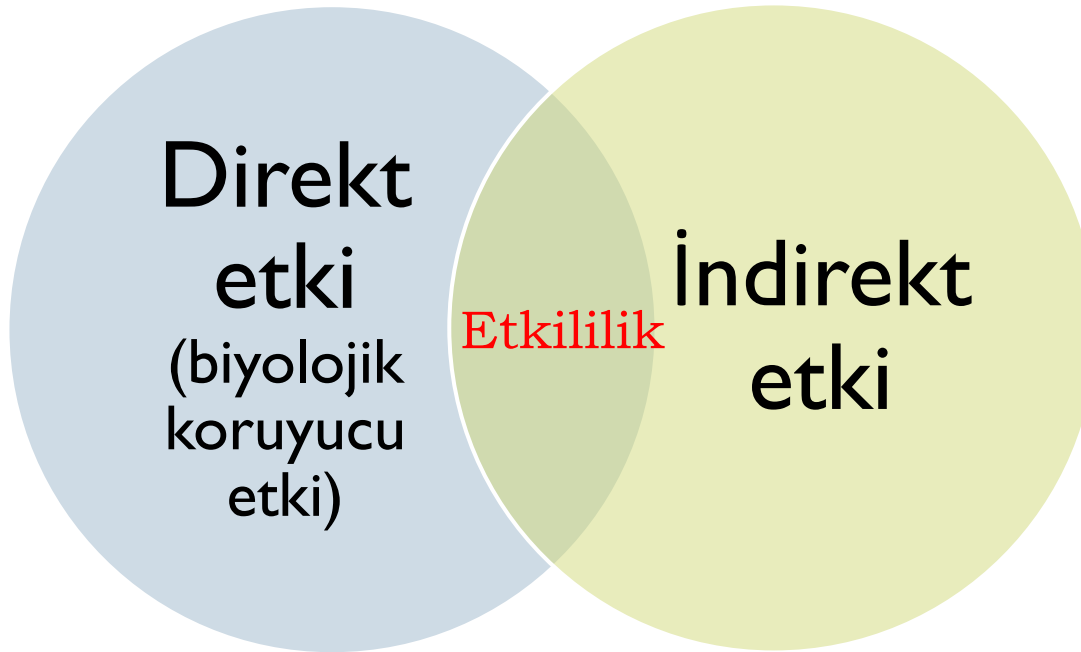
## COVID-19 Vaccine Efficacy from Phase III Trials



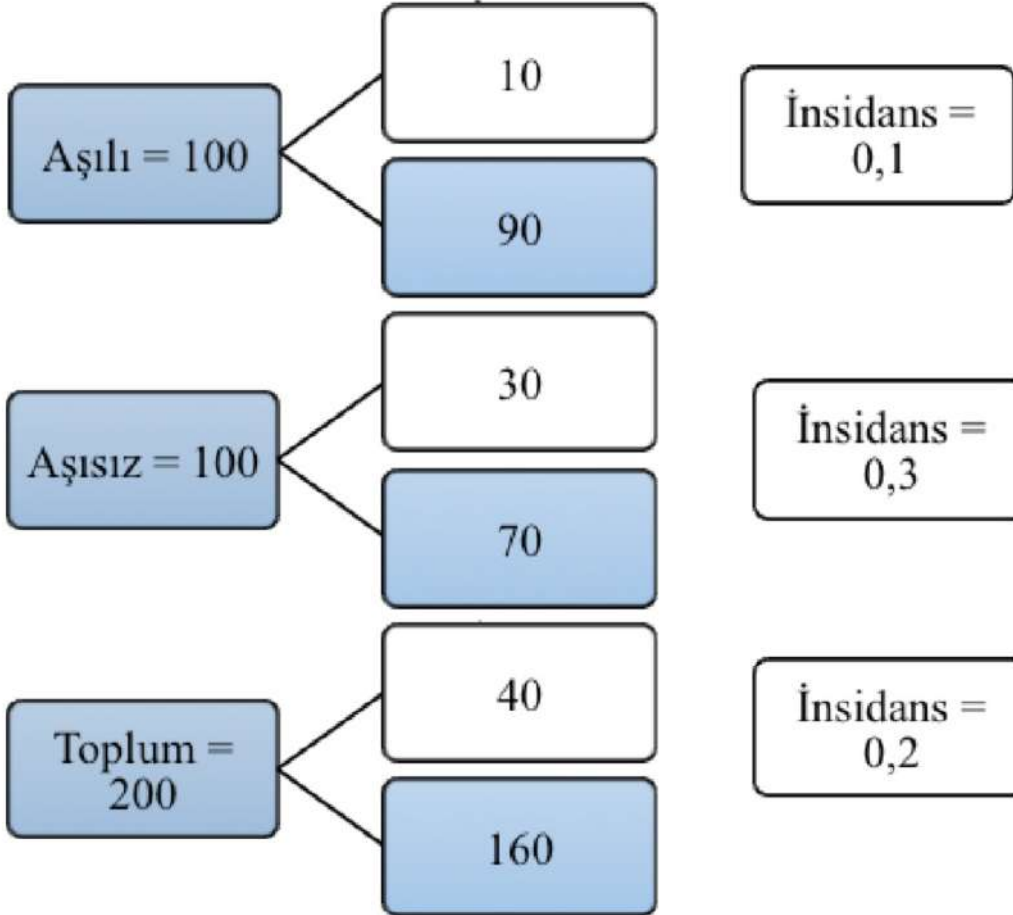


# Etkililik

- ▶ **Aşı etkililiği** aşının **gerçek hayatta (ideal olmayan saha koşulları / saha etkinliği)** ilgili hastalıktan ne kadar koruduğunu gösterir



# Koruyucu Fraksiyon (preventive fraction among exposed)



**Aşılılarda koruyucu fraksiyon (AKF):**

$$\text{AKF: } 20/30 = \%66,6$$

$$\text{AKF} = \text{VE} = \text{insidans aşısız} - \text{insidans aşılı} / \text{insidans aşısız}$$

**Toplumda korunabilir fraksiyon:**

$$= 20/40 = \%50$$

$$= (\text{insidans toplum} - \text{insidans aşılı}) / \text{insidans toplum}$$

**Toplumda korunan fraksiyon:**

$$= 20/60 = \%33,3$$

$$= (\text{insidans aşısız} - \text{insidans toplum}) / \text{insidans aşısız}$$

$$= \text{Kapsayıcılık} \times \text{etkililik}$$

$$= 0,50 \times 0,66 = 0,33$$



# Aşı Etkisi: Koşullu ölçütler

---

- ▶ Aşının biyolojik etkisi
    - ▶ Enfeksiyon olasılığını
    - ▶ Hastalık şiddeti ve süresi
    - ▶ Bulaşıcılık süresi ve derecesi
  - ▶ **Bulaş olasılığı:** Maruziyet başına düşen enfeksiyon sayısı
  - ▶ **Sekonder atak hızı:** Bulaşıcı bir bireyle temas eden duyarlı bireylerin içinde hastalananların oranıdır.
  - ▶ VE:  $1 - (\text{SAR.1} / \text{SAR.0}) = 1 - (\text{P.1} / \text{P.0})$
- 



# Aşı Etkisi: Koşullu ölçütler

**İnsidans hızı:** 
$$\frac{\text{temas hızı (C)} \times \text{temas edenlerde enfeksiyon prevalansı (P(t))} \times \text{bulaş olasılığı (p)}}{\text{risk altındaki toplam kişi-zaman}}$$

**RR:** 
$$\frac{\text{İnsidans hızı aşılı}}{\text{İnsidans hızı aşısız}} \rightarrow \text{VE: } 1 - \text{RR}$$

**İnsidans:** 
$$\frac{\text{temas hızı (C)} \times \text{temas edenlerde enfeksiyon prevalansı (P(t))} \times \text{bulaş olasılığı (p)}}{\text{risk altındaki toplam kişi}}$$

**Risk Oranı:** 
$$\frac{\text{İnsidans aşılı}}{\text{İnsidans aşısız}} \rightarrow \text{VE: } 1 - \text{Risk Oranı}$$

# Aşı Etkisi: Koşullu ölçütler neden gerekli?

Aşı durumu	Kişi sayısı	Temas sayısı	Olgu sayısı	İzlem süresi
Aşılı	5000	2000	100	1 yıl
AŞISIZ	5000	1000	100	1 yıl

Aşılı grupta insidans:  $100/5000 = 0,02$

Aşısızlarda insidans :  $100/5000 = 0,02$

Risk Oranı:  $0,02/0,02=1$

**VE: 1-1: 0 (%0)**



# Aşı Etkisi: Koşullu ölçütler neden gerekli?

Aşı durumu	Kişi sayısı	Temas sayısı	Olgu sayısı	İzlem süresi
Aşılı	5000	2000	100	1 yıl
AŞISIZ	5000	1000	100	1 yıl

Aşılı grupta bulaş olasılığı:  $100/2000 = 0,05$

Aşısızlarda bulaş olasılığı :  $100/1000 = 0,10$

Bulaş olasılıkları oranı :  $0,05/0,10 = 0,5$

**VE:  $1-0,5= 0,5$  (%50)**

İnsidans aşılı :  $2000 \times 0,05 \times 0,05 / 5000 = 0,001$

İnsidans aşısız :  $1000 \times 0,1 \times 0,1 / 5000 = 0,002$

Risk Oranı:  $0,001/0,002 = 0,5$

**▶ VE:  $1-0,5= 0,5$  (%50)**

# aşının bulaşıcılık üzerine etkisi

---

- ▶ Aşılı enfekte bireylerden temas başına aşılı veya aşısız duyarlı bireylere bulaş olasılığı enfekte aşısızlardan bulaş olasılığı ile karşılaştırılarak aşının bulaşıcılık üzerine etkisi belirlenir
- ▶ atak hızları kullanılarak da bulaşıcılık üzerine aşının etkisi hesaplanabilir.

$$\text{VE bulaşıcılık} = 1 - \frac{\text{SAR10}}{\text{SAR00}}$$

$$\text{VE bulaşıcılık} = 1 - \frac{\text{SAR11}}{\text{SAR01}}$$







# Aşı kapsayıcılığı

Toplum	A	B	C	D
Toplam nüfus	100	100	100	100
Aşı etkinliği	%90	%90	%90	%90
Aşı kapsayıcılığı	%20	%60	%90	%100
Aşılıların sayısı	20	60	90	100
Aşısızların sayısı	80	40	10	0
Aşı ile korunanların sayısı (%90 x aşılı birey sayısı)	$0,9 \times 20 = 18$	$0,9 \times 60 = 54$	$0,9 \times 90 = 81$	$0,9 \times 100 = 90$
Aşılı duyarlıların sayısı (aşılı - aşı ile korunan)	$20 - 18 = 2$	$60 - 54 = 6$	$90 - 81 = 9$	$100 - 90 = 10$
Toplam duyarlıların sayısı	$80 + 2 = 82$	$40 + 6 = 46$	$10 + 9 = 19$	$0 + 10 = 10$
Duyarlılarda aşılı yüzdesi	$2 / 82 = \%2,4$	$6 / 46 = \%13$	$9 / 19 = \%47$	$10 / 10 = \%100$

# Aşı kapsayıcılığı

Toplum	A	B	C	D
Toplam nüfus	100	100	100	100
Aşı etkinliği	%90	%90	%90	%90
Aşı kapsayıcılığı	%20	%60	%90	%100
Aşılıların sayısı	20	60	90	100
Aşısızların sayısı	80	40	10	0
Aşı ile korunanların sayısı (%90 x aşılı birey sayısı)	$0,9 \times 20 = 18$	$0,9 \times 60 = 54$	$0,9 \times 90 = 81$	$0,9 \times 100 = 90$
Aşılı duyarlıların sayısı (aşılı - aşı ile korunan)	$20 - 18 = 2$	$60 - 54 = 6$	$90 - 81 = 9$	$100 - 90 = 10$
Toplam duyarlıların sayısı	$80 + 2 = 82$	$40 + 6 = 46$	$10 + 9 = 19$	$0 + 10 = 10$
Duyarlılarda aşılı yüzdesi	$2 / 82 = \%2,4$	$6 / 46 = \%13$	$9 / 19 = \%47$	$10 / 10 = \%100$

Aşı kapsayıcılığı değerlendirilmeksizin olguların ne kadarının aşılanmış olduğuna bakılırsa, yanıltıcı bir şekilde toplum C'de aşının **daha az etkili** olduğu izlenimi edinilebilir. Oysa aşı kapsayıcılığı daha yüksek olan toplum C'de toplam olgu sayısı daha az olacaktır

# Temel çoğalma Sayısına Dayalı Aşı Etkisi

---

- ▶ **Temel çoğalma / üreme sayısı ( $R_0$ ):** bulaşma katsayısı
  - ▶ Bulaşıcı bir bireyin tamamen duyarlı bir topluma girdiğinde bulaştırıcılık dönemi boyunca üreteceği yeni bulaşıcı bireylerin sayısıdır
    - ▶ Bulaşıcılık süresi
    - ▶ Temas hızı
    - ▶ Bulaş olasılığı
- 



# Omicron $R_0$

## Published estimates of $R_0$

First author	Location	Study date	Methods	R	95% C estimates
Huang Senzhong	South Africa	18 October–28 November 2021	Used and SEIR model and the web APP EpiSIX for the model fitting. Assumed that the mean incubation periods and infectious periods of Omicron and Delta were similar.	5.5	/
Kaiming Bi	Worldwide	November, 2021	An artificial Intelligence model, which has been trained with tens of thousands of experimental data and extensively validated by experimental results on SARS-CoV-2	11.88	9.16–14.61
Ferenc A. Bartha	South-Africa	December, 2021	A transmission dynamics model with pre-existing immunity, choosing population immunity in South Africa = 0.85	1.5–24	/
Ferenc A. Bartha	South-Africa	December, 2021	A transmission dynamics model with pre-existing immunity, restricting the attention to a more feasible immune evasion region	1.5–13	/
Talha Khan Burki	Worldwide	December, 2021	/	10	/

*Average  $R_0$  9.5*

Our review found the effective reproduction number and basic reproduction number of the Omicron variant elicited **3.8** and 2.5 times **higher transmissibility than the Delta variant**, respectively. The Omicron variant has an average basic and effective **reproduction number of 8.2** and 3.6.

# Temel çoğalma Sayısına Dayalı Aşı Etkisi

- ▶ Aşılı bireyin  $R_0$  katkısının aşısız bir bireye katkısına göre ifadesine **naif duyarlı eşdeğer** (naive susceptible equivalent) denir.
- ▶ Varsayım: Toplumun tamamı aşılı
  - ▶ VE Duyarlılık 0,50
  - ▶ VE Bulaşıcılık 0,30
  - ▶ VE bulaşıcılık süresinde azalma 0,60
  - ▶ **NDE:  $0,50 \times 0,30 \times 0,60 = 0,09$**
  - ▶ Aşılı toplumun  $R_0$  Aşısız toplumdaki  $R_0$ 'in 0.09 katıdır
  - ▶ Aşısızlarda  $R_0$  10 ise
  - ▶ Aşılılarda  $R_0$   $0,09 \times 10 = 0,9$
  - ▶ **Aşı etkililiği:  $1 - (0,9 / 10) = \%91$**
  - ▶ **Aşı etkililiği :  $1 - \text{naif duyarlı eşdeğer (aşılılardaki } R_0 / \text{aşısızlardaki } R_0)$**

# Re: Etkili çoğalma

- ▶ **Re:** bulaşıcı bir birey bağışıkların bulunduğu bir topluma girdiğinde bulaşıcılık süresince duyarlıların oranı  $\times R_0$  kadar bireye hastalık bulaştırır
- ▶ **Aşılı duyarlılar:** Aşı kapsayıcılığı  $\times$  aşı etkililiği
- ▶ **Re = 1** enfeksiyon o toplumda varlığını sürdürür.
- ▶ **Re < 1** ise o toplumda hastalığın azalması ve zamanla yok olması beklenir (eliminasyon fazı).
- ▶ **Re > 1** olduğunda ise bir bulaşıcı birey o topluma girdiğinde birden fazla bulaşıcı birey üreteceği için salgın beklenmelidir.
- ▶ Bu nedenle, bir toplumda o hastalığın giderek azalması ve salgın görülmemesi için **Re < 1** olması istenir

# Omicron; Re: Etkili çoğalma

## *Published estimates of $R_e$*

Kaiming Bi	25 low and middle-income countries	Prior to 5 December 2021	Immunity-based effective reproduction number, which was based on reported vaccination levels and estimates of infection-acquired immunity, and recent estimates for the transmissibility and immune-evasiveness of the Omicron variant	7.0–9.4	/
Ontario Agency for Health Protection and Promotion	UK	As of 13 December 2021	Logistic growth model based on generation times of 5.2 days and a coefficient of variation of 2/3	3.7	3.3–4.2
Jan-Diederik	The Netherlands	December 2021	An open-source stochastic Susceptible-Infectious-Removed fast-model	0.88	/
Rajesh Ranjan	India	As of 10 January 2022	Using generation time versus serial interval	2.33	/
Raquel Viana	South Africa	Early November–early December 2021	Using a phylodynamic model that accounts for variable genome sampling through time (birth-death skyline model) yields doubling times of Omicron	2.74–2.79	/
Barnard, R.C.	England	Up to 1 December 2021	Transmission model, assuming a generation interval of 5.5 days with standard deviation 1.8 days	4	/

Our review found the effective reproduction number and basic reproduction number of the Omicron variant elicited 3.8 and 2.5 times higher transmissibility than the Delta variant, respectively. The Omicron variant has an average basic and effective reproduction number of 8.2 and 3.6.

# Omicron için Aşı kapsayıcılığı Ne Olmalı?

---

- ▶ Aşılamanın temel hedefi **Re <1** olmasını sağlamaktır
  - ▶ Re<1 için gereken toplumdaki bağışıkların oranı **‘toplumsal bağışıklık eşiği’**
  - ▶ Örneğin COVID19 için  $R_0 = 9$  ise,
    - ▶ **duyarlıların oranı x 9 = Re <1 olmalıdır.**
    - ▶ **Duyarlıların oranı**  $<1/9 = 0,1111$  olması gerektiği bulunur.
    - ▶ **Bağışıkların oranı**  $1-0,111 = 0,889$ , yani %88,9 olmalıdır.
    - ▶ Bu durumda COVID19 için toplumsal bağışıklık eşiği %88,9’dır ve eğer bu toplumda %88,9 bağışıklık oranı elde edilemezse salgın beklenmelidir.
- 





# Omicron için Aşı Etkinliği Ne Olmalıdır

---

- ▶ Tamamen duyarlı bir toplumda COVID19 için bireylerin ne oranda aşılınması gerekir?
  - ▶ Aşı etkililiğinin %50 olduğunu kabul edersek,
  - ▶  $VC \times 0,50 > 0,889$  olmalıdır. Buradan aşı kapsayıcılığının  $>0,889/0,50 = 1,178$  olması gerektiği bulunur. ????
  - ▶ VC %100 olduğunu varsayarsak
  - ▶  $1 \times VE > 0,889 =$
  - ▶ VE %88,9 olmalıdır.
- 



# Aşılama için Gerekli SAYI

---

- ▶ Genel olarak aşısızlardaki insidansın aşı etkililiği ile çarpımının resiprokali alınarak hesaplanır.
  - ▶ Bu aynı zamanda **bağlı risk azalmasının** da resiprokale eşittir, çünkü aşı etkililiği rölatif risk azalmasını ölçer.
  
  - ▶  $NNV = 1 / (\text{insidans aşısız} \times VE)$
  - ▶  $NNV = 1 / (\text{insidans aşısız} - \text{insidans aşıllı})$
- 



# Aşılama için Gerekli SAYI

**Table 1**

Effects of increasing prevalence of disease affecting ARR with a constant RRR in the BNT162b2 study (total population: 36,523) [33].

Prevalence	Total Cases	Vaccine Group ( <i>n</i> = 18,198)		Placebo Group ( <i>n</i> = 18,325)		Relative Risk Reduction	Absolute Risk Reduction	Number Needed to Treat
		Cases	Risk	Cases	Risk			
0.47%	170	8	0.04%	162	0.88%	95%	0.84%	119
1.00%	365	16	0.09%	349	1.90%	95%	1.81%	55.2
5.00%	1826	46	0.25%	1780	9.71%	95%	9.46%	10.6
10.00%	3652	160	0.88%	3492	19.06%	95%	18.18%	5.5

Chin Shern Lau I,\* and Tar Choon Aw. Considerations in Understanding Vaccine Effectiveness. Vaccines (Basel). 2023 Jan; 11(1): 20.

# Etkililiği etkileyen faktörler

---

- ▶ Aşı etkinliği
- ▶ Aşı kapsayıcılığı (vaccine covarage)
- ▶ Soğuk zincir (uygun sıcaklıkta saklanması ve taşınması)
- ▶ Doğru uygulama
- ▶ Doz şemasına uyum



# Aşı etkisi - Neye Karşı ?

---

- ▶ İlgilenilen sonuç her zaman enfeksiyon veya hastalık gelişimi olmayabilir.
  - ▶ **Örneğin COVID-19 aşı etkililiği çalışmalarında ilgili sonuç**
    - ▶ Laboratuvarda doğrulanmış COVID,
    - ▶ Semptomatik hastalık,
    - ▶ **COVID'e bağlı hastaneye yatış veya**
    - ▶ **COVID'e bağlı ölüm gibi çok çeşitli olabilir.**



# Aşı etkisi – Kimlerde?

---

- ▶ Bir aşı etkinliği/etkililiği çalışması
    - ▶ yaşlılarda,
    - ▶ erişkinlerde veya
    - ▶ 5 yaş altı çocuklar gibi değişik yaş gruplarıyla yürütülebilir.
  - ▶ Hesaplanan koruyucu etki hangi grupta, neye karşı ?
    - ▶ Örneğin bir aşı etkinliği '65 yaş üzeri yetişkinlerde COVID aşısının COVID enfeksiyonuna bağlı hastaneye yatışları önlemedeki etkililiği %75'tir' şeklinde ifade edilmelidir.
- 



# Etkililik alışmaları

---

- ▶ Aşı etkililiğini belirlemek için
    - ▶ Klasik gözlemsel çalışmalara (Kohort/olgu-kontrol) alternatif olarak
    - ▶ Test-negatif olgu kontrol,
    - ▶ indirekt kohort (Broom yöntemi),
    - ▶ Olgu-olgu,
    - ▶ Olgu-kapsayıcılık (tarama yöntemi) tasarımı ve
    - ▶ Hane halkı temas çalışması gibi çeşitli tasarımlar geliştirilmiştir
- 



# VE-test negatif vaka kontrol dizayni

$$VE = \left( 1 - \frac{\text{Odds of vaccination in confirmed cases}}{\text{Odds of vaccination in negative controls}} \right) \times 100$$

\*Adjusted for key covariates using regression models



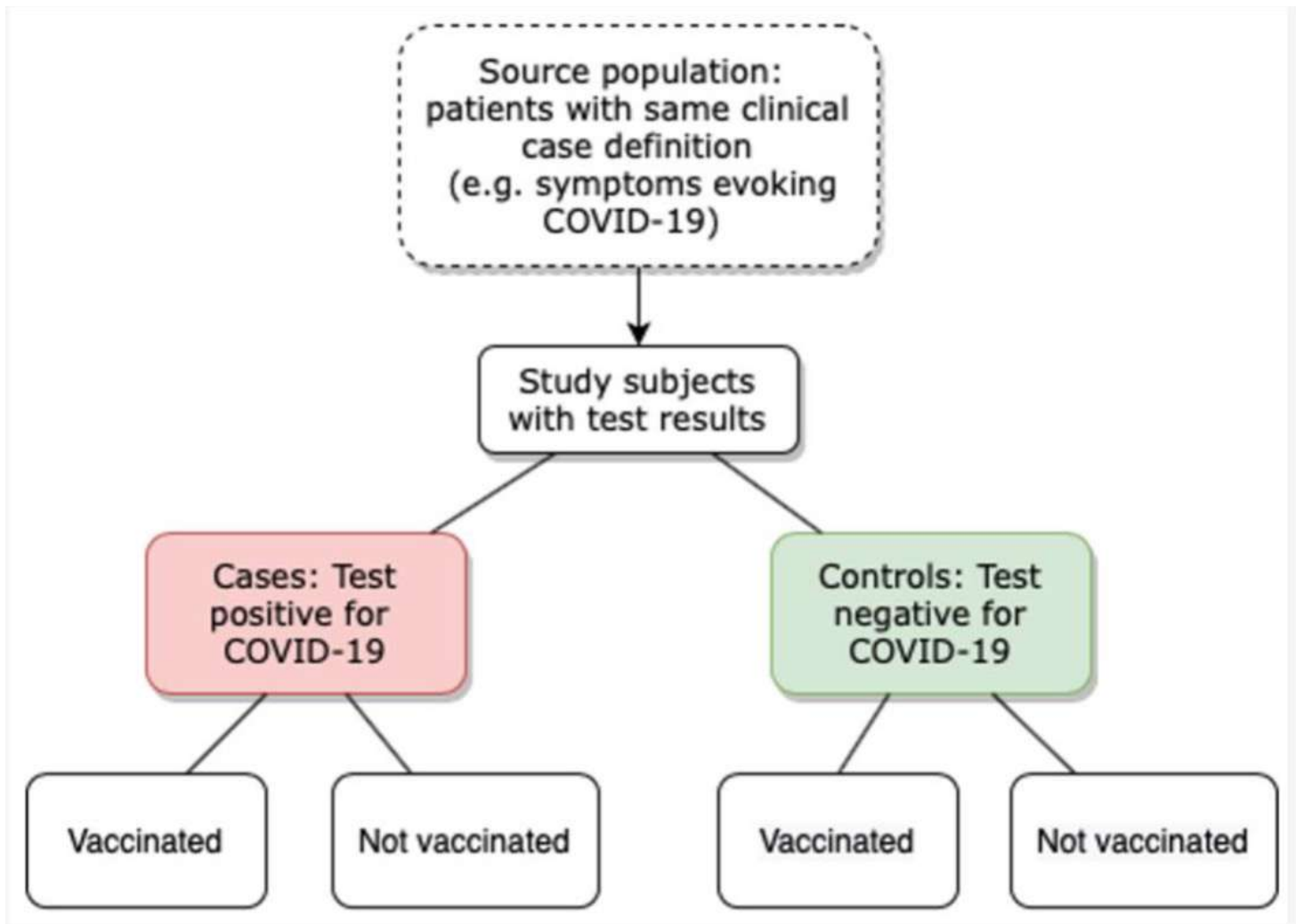
COVID-19 cases



Controls who tested negative for COVID-19







# Test Negatif Vaka Kontrol

---

- ▶ Aşılamanın test negatif durum insidansı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı
- ▶ Sağlık hizmetlerine erişim farklılığından kaynaklanan olgu yakalamadaki taraf tutma engellendiği
- ▶ Hastalık etiyojisinin yanlış sınıflandırılmasının en aza indirildiği



# Etkililik çalışmaları

**Table 2.** Main studies assessing real-life vaccine effectiveness against Omicron.

Reference	Country	Study Design	Study Population	Vaccine Assessed (Both Homologous and/or Heterologous)	Omicron Infection Rate in People Vaccinated with 3 Doses	Omicron Infection Rate in People Vaccinated with 2 Doses	Omicron Infection Rate in Unvaccinated People
Accorsi et al. 2022 [51]	USA	Test negative design	Adults ≥ 18 years old with with COVID-like illness and PCR results available	BNT162b2 mRNA-1273	2441/21,028 * (11.6%)	7245/26,701 * (27.1%)	3412/12,133 * (28.1%)
Acuti Martelluci et al. 2022 [52]	Italy	Cohort	Adults and children with no positive SARS-CoV-2 swab at cohort beginning	BNT162b2 mRNA-1273 ChAdOx1 Ad26.COVS.S	15,927/250,354 (6.4%)	79,787/672,653 (11.9%)	41,281/293,702 (14.1%)
Andrews et al. 2022 [37]	UK	Test negative design	Adults ≥ 18 years old with COVID-like illness and PCR results available	BNT162b2 mRNA-1273 ChAdOx1	753,437/2,038,969 (37%)		101,109/244,716 (41.3%)
Collie et al. 2022 [42]	South Africa	Test negative design	Adults ≥ 18 with PCR results during Omicron circulating period	BNT162b2 <sup>£</sup>	NR	9700/45,657 (21.2%)	7889/26,331 (30.0%)
Ferdinands et al. 2022 [53]	USA	Test negative design	Adults ≥ 18 years old with COVID-like illness and PCR results available	BNT162b2 mRNA-1273	1938/10,931 (17.7%)	8351/19,822 (42.1%)	13,991/24,799 (56.4%)
Kirsebom et al. 2022 [54]	UK	Test negative design	Adults ≥ 18 years old with COVID-like illness and PCR results available	BNT162b2 mRNA-1273 ChAdOx1	437,276/999,124 (43.8%) *		59,793/97,073 (61.6%) *

Abbreviations: USA, United States of America; UK, United Kingdom; NR; not reported. \* This study retrieved symptomatic infections only. Asymptomatic infections were not analyzed. <sup>£</sup> This study assessed only homologous vaccination with BNT162b.

# Rölatif Aşı etkililiği (rVE)

## Primerxbooster aşılarında VE

---

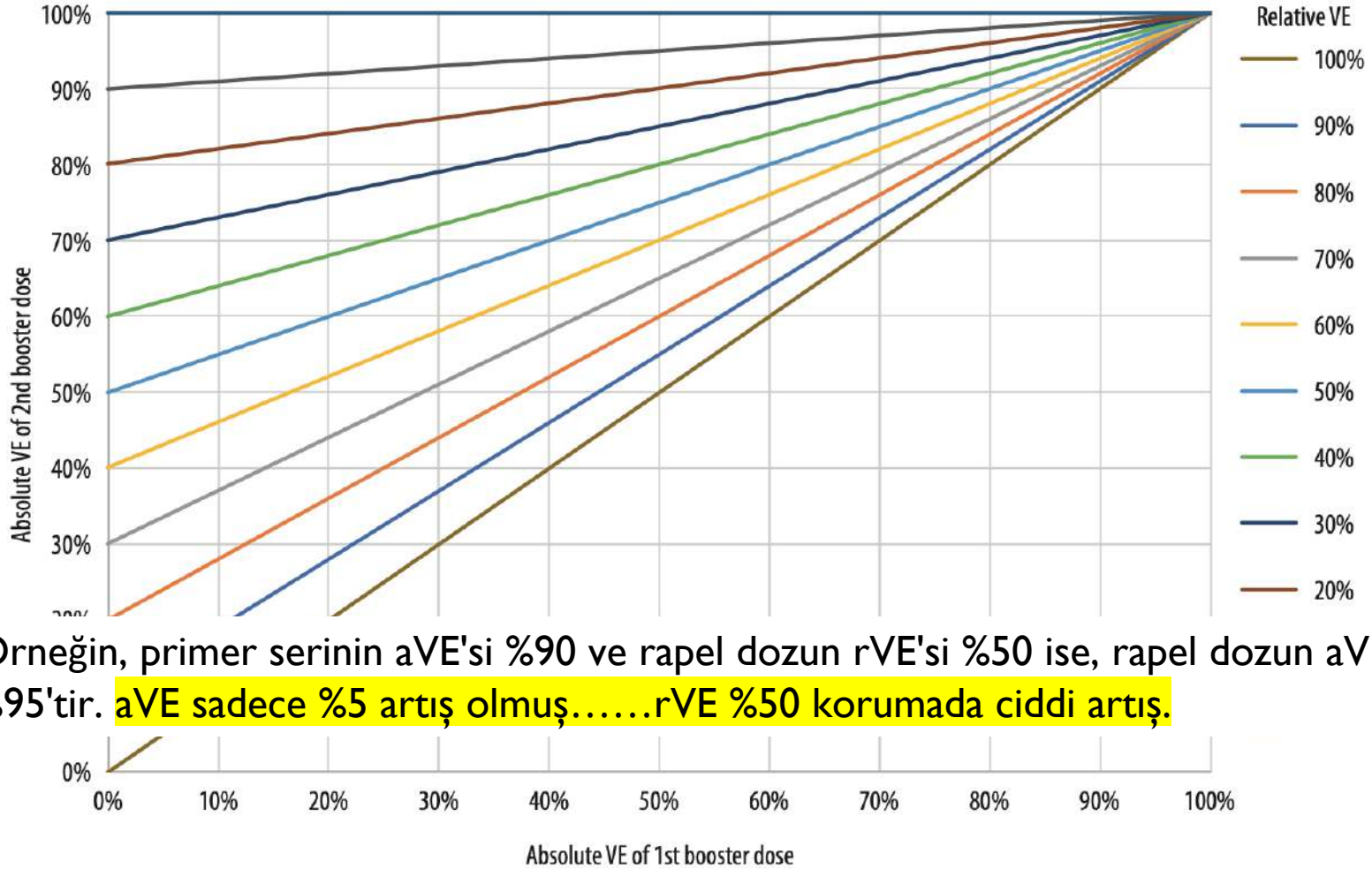
- ▶ Rölatif Aşı etkililiği (rVE)
  - ▶ Primer seri X 1 booster
  - ▶ 1 booster X 2 booster
- ▶ Primer seriden sonra yapılan booster dozun ilave koruyucu etkisinin ölçülmesidir

$$rVE = \frac{aVE_{boosted} - aVE_{primary\ series}}{1 - aVE_{primary\ series}} \times 100\%$$





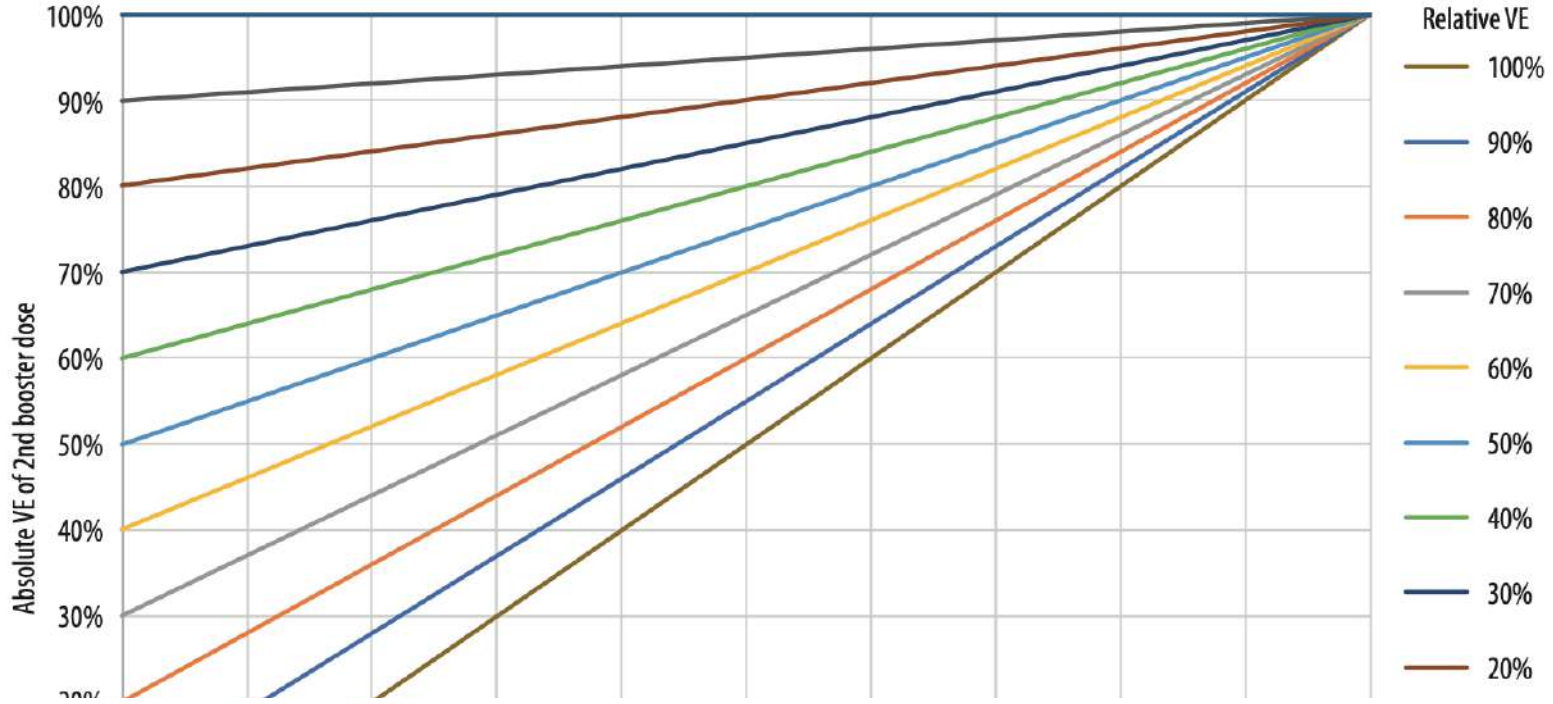
# Mutlak aşı etkililiği – rölatif aşı etkililiği arasındaki ilişki



Örneğin, primer serinin aVE'si %90 ve rapel dozun rVE'si %50 ise, rapel dozun aVE'si %95'tir. aVE sadece %5 artış olmuş.....rVE %50 korumada ciddi artış.



# Mutlak aşı etkililiği – rölatif aşı etkililiği arasındaki ilişki

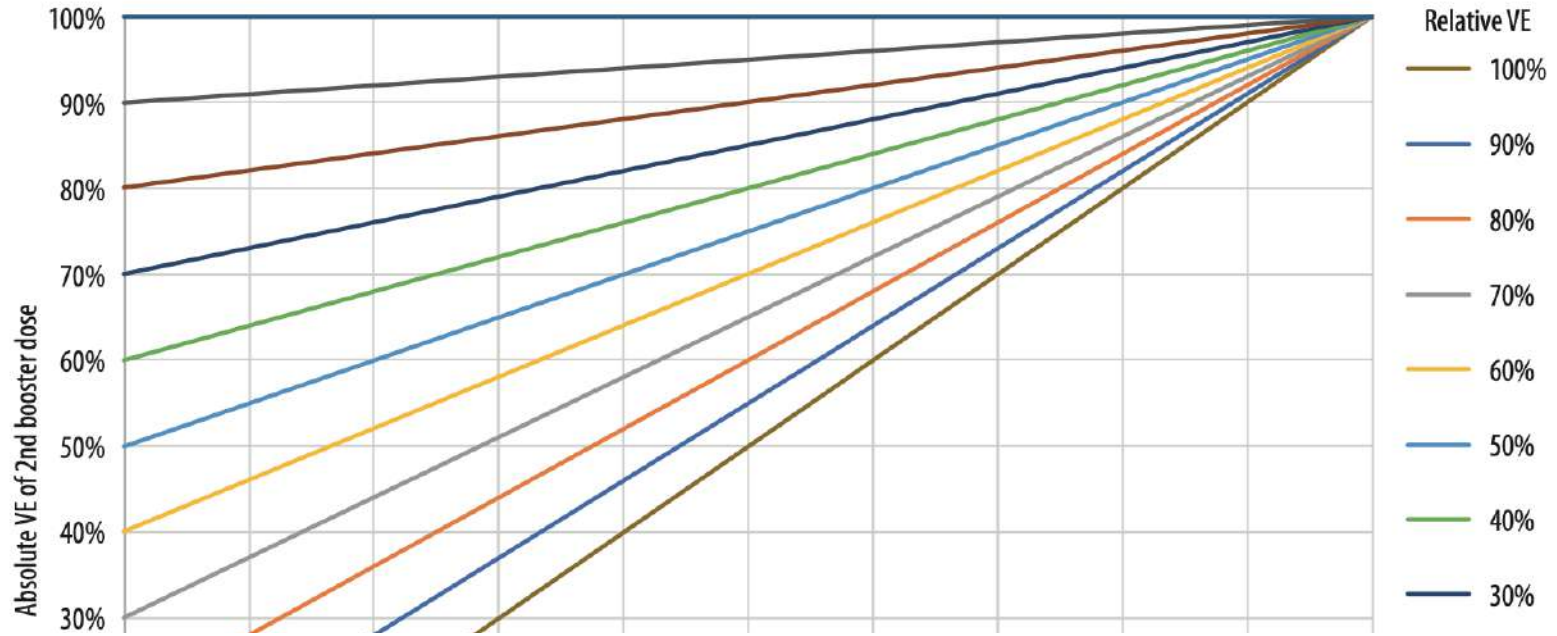


Örneğin, primer serinin aVE'si %90 ve rapel dozun rVE'si %50 ise, rapel dozun aVE'si %95'tir. aVE sadece %5 artış olmuş..rVE %50 korumada ciddi artış.

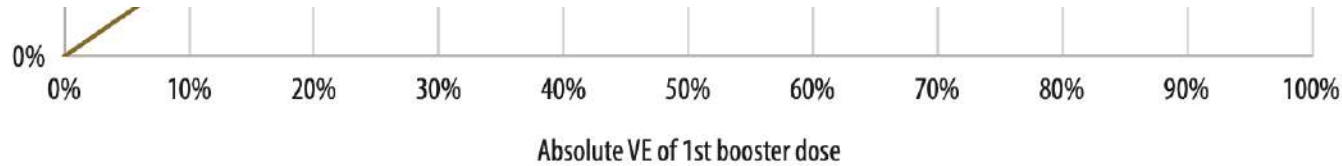
**Gerçek yorumlama:** booster yaptıranlar sadece primer seri de kalanlara göre riski yarıya indirmiştir



# Mutlak aşı etkililiği – rölatif aşı etkililiği arasındaki ilişki



Örneğin, primer serinin aVE'si %0 ve booster dozun rVE'si %50 ise booster dozun aVE %50 olur. Booster doz aVE'si her zaman booster rVE'den yüksektir. Ne kadar yüksek olacağı primer serinin aVE'ne bağlıdır.





# Mutlak aşı etkililiği – rölatif aşı etkililiği arasındaki ilişki

---

- ▶ rVE Araştırılması ve rapor edilmesi....
  - ▶ İncelenen aşı
  - ▶ Karşılaştırılan aşı ve dozu
  - ▶ İncelenen / araştırılan etki (bulaş, hastaneye yatış, mortalite...)
  - ▶ İncelenen ve karşılaştırılan aşların son doz tarihleri
  - ▶ Varyant durumu
- ▶ **Örneğin:** Bu çalışmada rVE %50 bulundu, ortalama X gün önce A primer serisi uygulanan olgularda ortalama Y gün önce A aşsını booster dozu uygulanmasıyla Omicron semptomatik hastalık riskinde %50 azalma saptanmıştır.



# Kontrol grubu seçimi

- ▶ Test Negatif Kontrol Grubunun Aşıdan sonraki ilk hafta olgularından seçmek; VE düşük gösterebilir
  - ▶ Aşı / aşısız grupların karşılaştırılması
    - ▶ Vaka sayısı bulmak güç
    - ▶ Aşı yaptıranlardan farklı epidemiyolojik ve risk faktörlerine sahip
    - ▶ Potansiyel biasa neden olmakta
  - ▶ Aşılı (Aşıdan 2 hafta sonra) X Aşısız (aşıdan sonraki ilk hafta)
    - ▶ Avantajlar
      - Aşı ilk bir hafta korucu değil, kontrol grubu olabilir
      - Benzer özellikteki grup, karşılaştırması kolay
    - ▶ Dezavantaj
      - Risk daha az, VE'nin düşük çıkmasına neden olmakta
      - Aşıdan önce enfekte, başlangıç semptomları olan (test negatif) aşı olmayı öteleme eğiliminde
      - Kontrol grubu aşıdan 4-6 gün sonra alınabilir.

# Primer seri-Booster karşılaştırma

---

## ▶ **Zaman aralığı**

- ▶ **Primer seri aşıllılar (orijinal suşa (ancestral strain))**
  - ▶ >3 ay sonra; Omicron varyant kaynaklı enfeksiyon ve semptomatik hastalığa karşı etkililikte belirgin azalma
  - ▶ Primer X Booster karşılaştırmasında
    - Primer aşılamadan 6 ay sonra booster karşılaştırması
    - Birçok çalışmada baz alınan süre

Ioannou GN, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccine boosters against infection, hospitalization and death: a target trial emulation in the omicron (B.1.1.529) variant era. medRxiv. 2022.

- 5-9 ay sonra aşılananlar rVE %36'4
  - > 9 ay sonra aşılananlar rVE %46'5
  - 5-9 ay içerisinde reziduel koruma >9 ay daha yüksek
- 



# Etkililik alışmaları

---

- ▶ Hastalıklara duyarlılığı benzer olmalı
    - ▶ Aşsızlar doğal enfeksiyon?
  - ▶ Enfeksiyona maruziyet olasılıkları benzer olmalı
    - ▶ Aşılılarda temas sıklığının daha fazla olması
      - ▶ Sağlık alışanları
      - ▶ Bulaş olasılığı, temas sıklığı, sekonder atak hızı gibi koşullu ölçütler kullanılması
  - ▶ Aşılı olma olasılıklarının ilgili hastalığın gelişme riskinden bağımsız olması
    - ▶ Aşılıların hastalık gelişim açısından daha yüksek risk grubunda olması
    - ▶ Ciddi hastalık gelişimini engellemede etkililik ?
- 



# Olgu tanımı

---

- ▶ Ciddi hastalık tanımında Hastaneye Yatış en sık kullanılan kriter
  - ▶ Omicron hafif seyirli
  - ▶ Tesadüfi yatış
  - ▶ Kr Hastalığın enfeksiyon nedeni ile egzerbasyonu
  - ▶ Yatış kriterleri değişken; geri ödeme, yatak kapasitesi, salgının şiddeti, personel durumu
    - ▶ VIEW-hub. Baltimore (MD): International Vaccine Access Center
- ▶ öneri-ağır hastalık
  - ▶ COVID nedeniyle Ciddi solunumsal hastalık
    - O2 ihtiyacı, MV, YBU yatış gerekliliği
      - ▶ Feikin DR. Assessing vaccine effectiveness against severe COVID-19 disease caused by omicron variant. Report from a meeting of the World Health Organization. Vaccine. 2022



# Olgu Tanımı

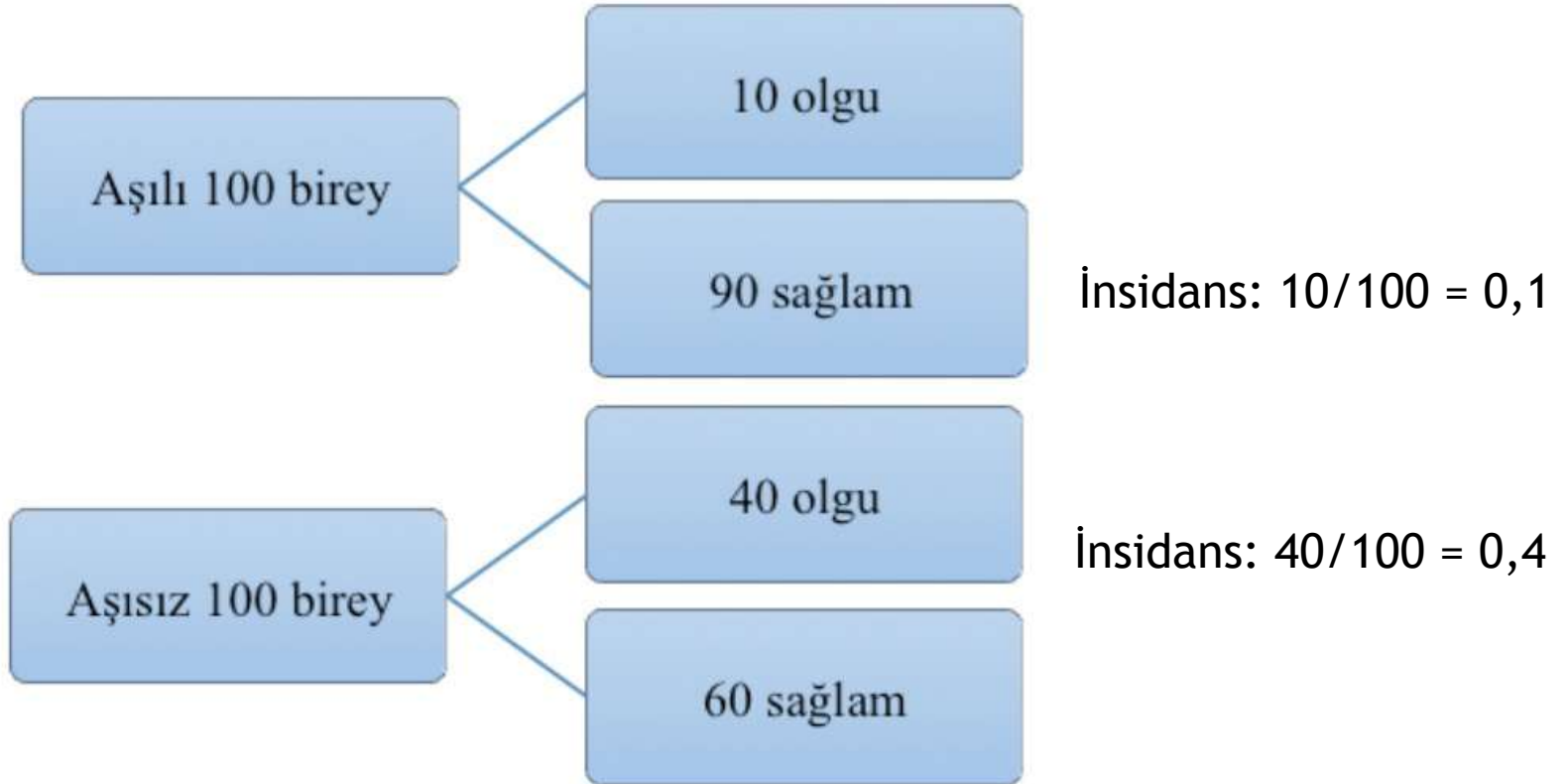
---

- ▶ USA: 2 veya 3 mRNA aşıllılarda
  - ▶ İMV gereksinimi veya mortaliteyi önlemede VE %44
    - Luring AS. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. BMJ. 2022;
- ▶ Güney Amerika; Janssen veya BioNTech primer aşıllılarda
  - ▶ YBU yatışı, MV ihtiyacı veya Steroit kullanımı gerektiren Ağır hastalığı engellemede VE %55
    - Davies MA. Outcomes of laboratory-confirmed SARS- CoV-2 infection in the Omicron-driven fourth wave compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. Trop Med Int Health. 2022;



# Olgu Tanımı Neden önemli?

- Duyarlılığın ve özgüllüğünün %100 olması ideal



Rölatif risk  $0,1 / 0,4 = 0,25$

VE:  $1 - 0,25 = 0,75$

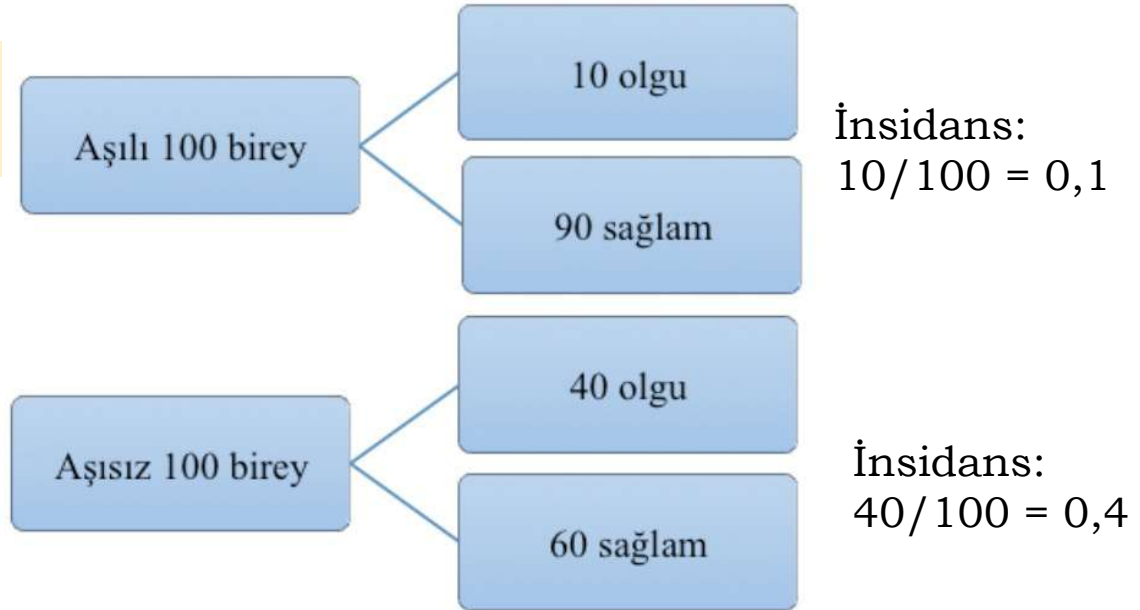
# Olgu Tanımı Neden önemli?

- ▶ Duyarlılık ve özgüllük  $< \%100$  ise;
- ▶ Tespit edilecek olgu sayısı = (gerçek olgu sayısı x duyarlılık) + [(gerçek sağlam sayısı x (1 - özgüllük)]

Olgu tanımı için duyarlılık %90 ve özgüllük %80 olsaydı

Aşılı grupta  $(10 \times 0,9) + (90 \times 0,2) = 9 + 18 = 27$  ve  
Aşısız grupta  $(40 \times 0,9) + (60 \times 0,2) = 36 + 12 = 48$  olgu saptanacaktı

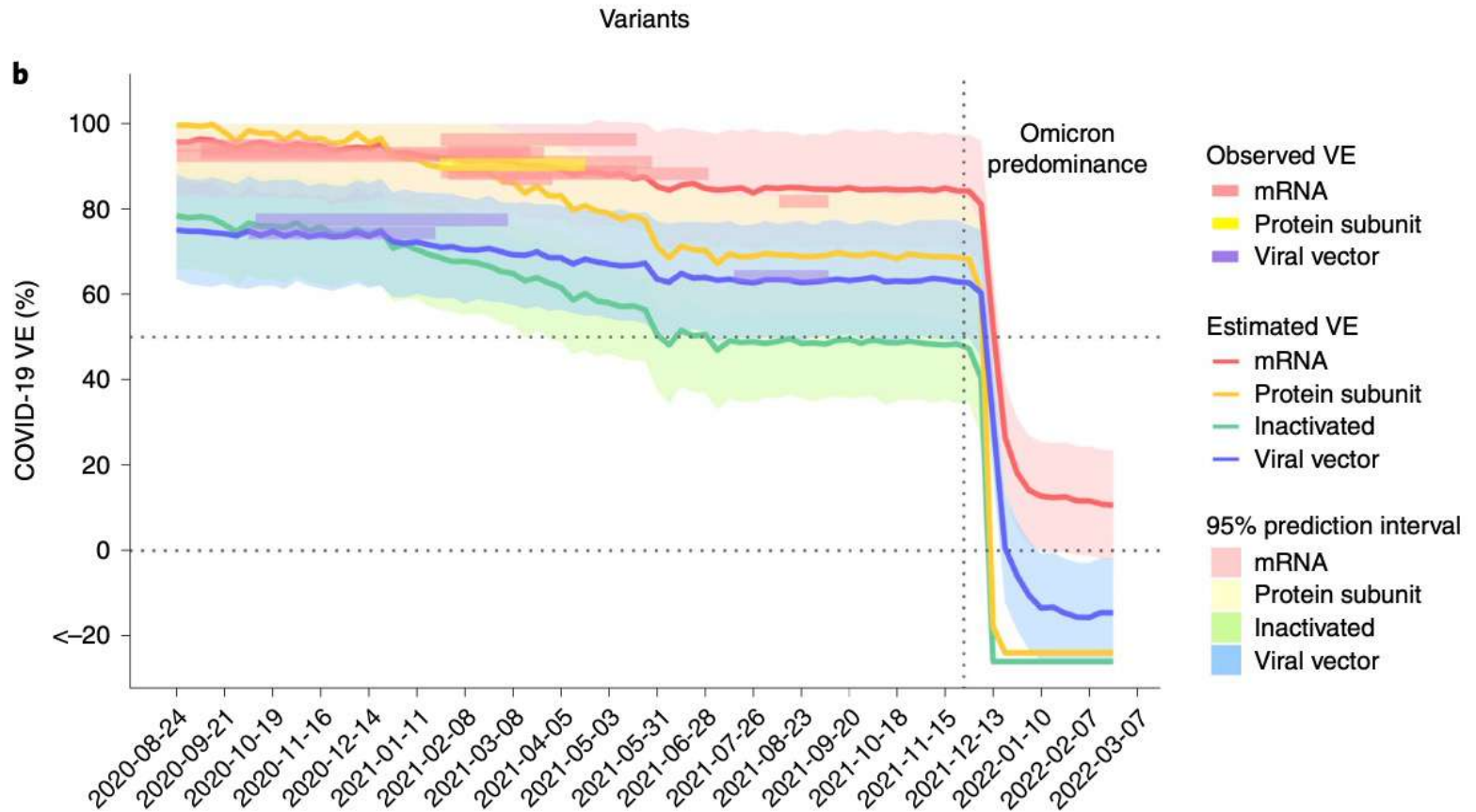
Aşılı insidans  $27/100 = 0,27$   
Aşısız insidans  $48/100 = 0,48$   
RR:  $0,27 / 0,48 = 0,56$   
VE:  $1 - 0,56 = 0,44$  (%44)



Rölatif risk  $0,1 / 0,4 = 0,25$   
VE:  $1 - 0,25 = 0,75$



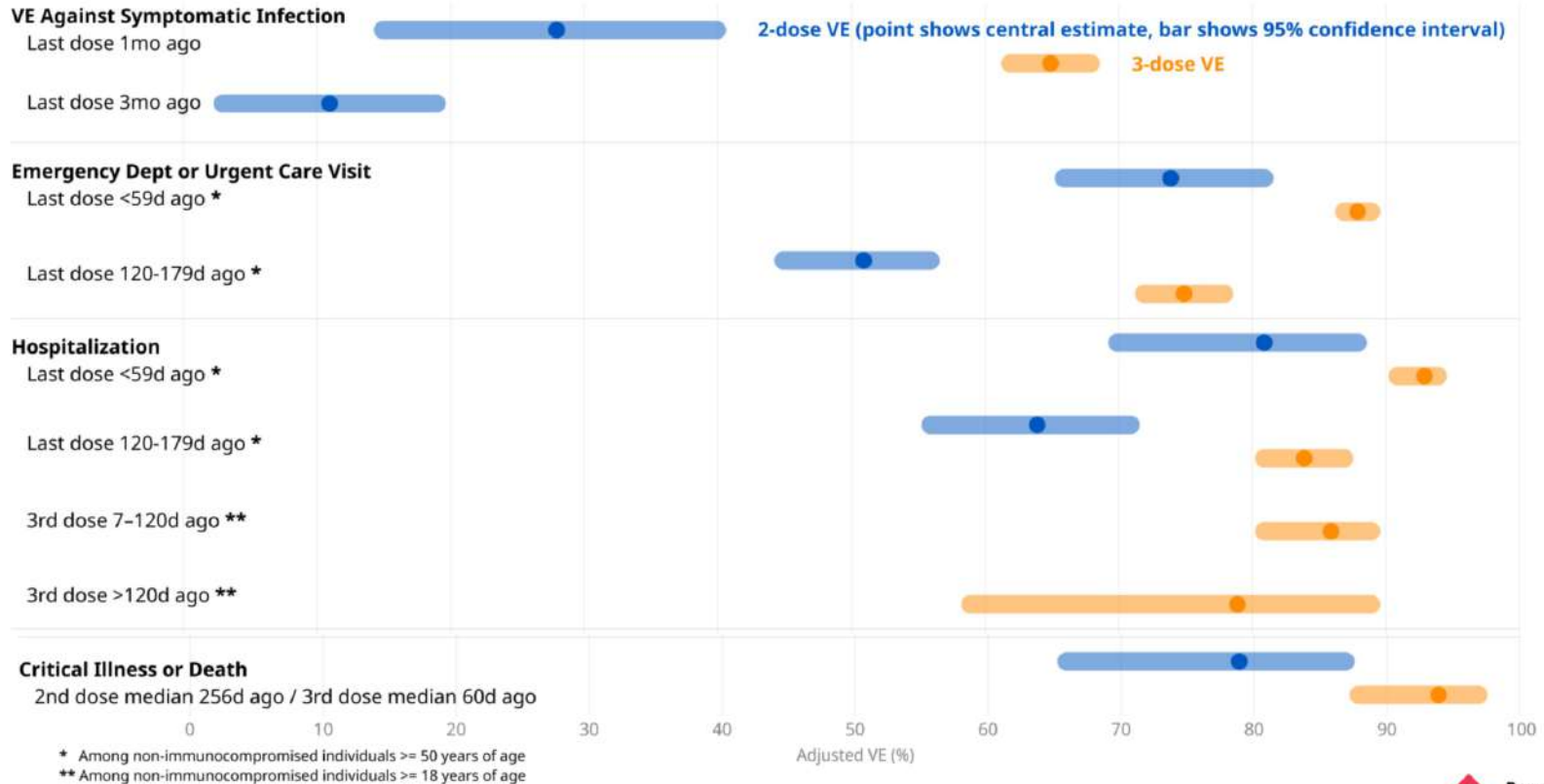
# VE-Omicron



# VE-Omicron hatırlatma gerekli

## Vaccine Effectiveness (VE) is Higher Against More Severe Outcomes and Receiving a Booster Increases Protection Against All Outcomes

Studies (ICATT, VISION, IVY) showing 2- and 3-dose mRNA VE over time in adults during Omicron predominance



Visualization: Dave Luo, Pandemic Tracking Collective @pandemictrack

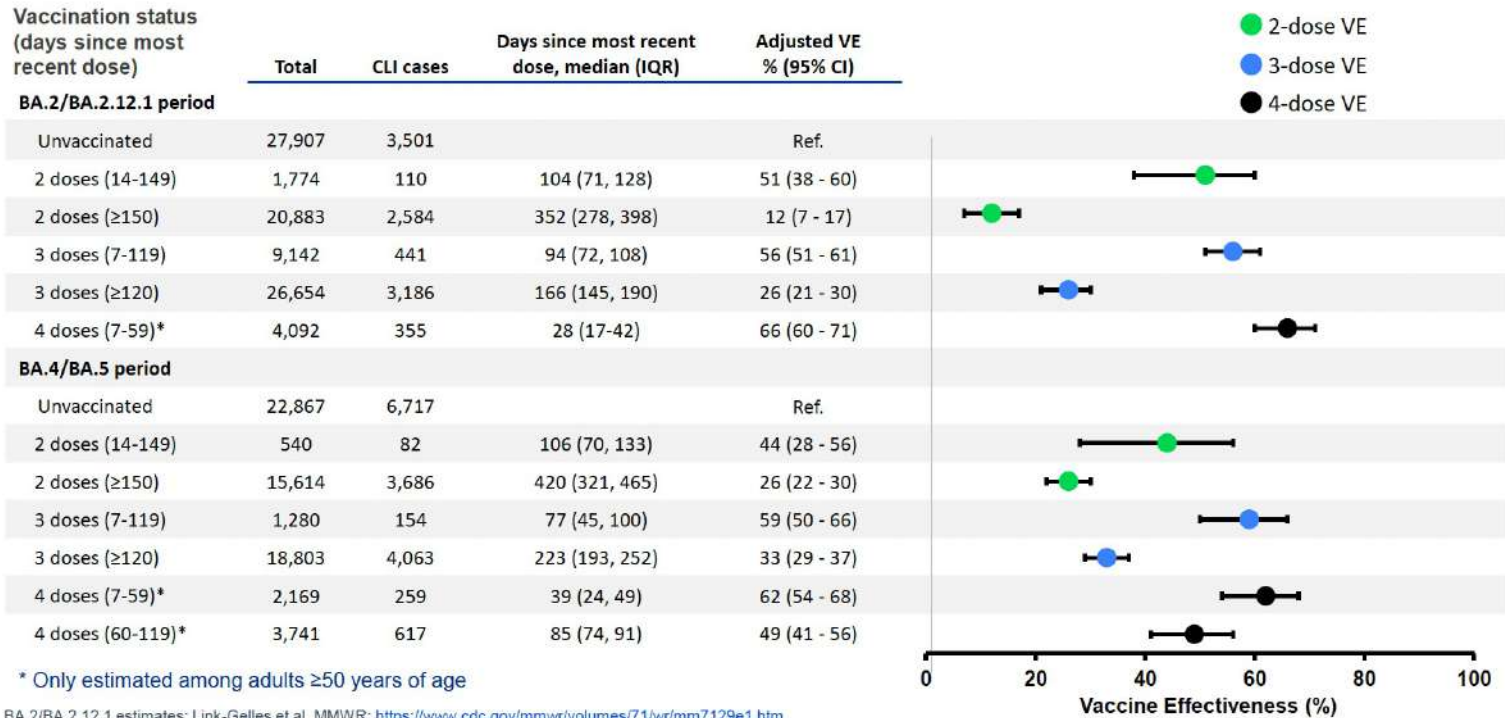


Visualization: Dave Luo, Pandemic Tracking Collective @pandemictrack

Source: CDC ACIP April 20 2022 Meeting Presentation on COVID-19 Vaccine Effectiveness during Omicron

# VE-Omicron: hatırlatma gerekli

VISION: mRNA VE for ED/UC visits among immunocompetent adults ≥18 years by number of doses and time since last dose receipt, late-Mar–late-Jul 2022



\* Only estimated among adults ≥50 years of age

BA.2/BA.2.12.1 estimates: Link-Gelles et al. MMWR: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7129e1.htm>

BA.4/BA.5 estimates: CDC, preliminary unpublished data. Individuals with prior infections excluded. Adjusted for calendar time, geographic region, age, sex, race, ethnicity, local virus circulation, respiratory or non-respiratory underlying medical conditions, and propensity to be vaccinated.

# VE-Omicron: hatırlatma gerekli

VISION: mRNA VE for hospitalizations among immunocompetent adults ≥18 years by number of doses and time since last dose receipt, late-Mar–late-Jul 2022

Vaccination status  
(days since most recent dose)

BA.2/BA.2.12.1 period

	Total	CLI cases	Days since most recent dose, median (IQR)	Adjusted VE % (95% CI)
Unvaccinated	6,682	494		Ref.
2 doses (14-149)	*	*	*	*
2 doses (≥150)	5,118	393	371 (308, 413)	24 (12 - 35)
3 doses (7-119)	2,350	72	94 (74, 108)	69 (58 - 76)
3 doses (≥120)	7,686	519	168 (146, 191)	52 (44 - 59)
4 doses (7-59)**	1,204	74	27 (17, 41)	80 (71 - 85)

BA.4/BA.5 period

Unvaccinated	4,578	913		Ref.
2 doses (14-149)	*	*	*	*
2 doses (≥150)	3,592	619	445 (369, 484)	25 (15 - 33)
3 doses (7-119)	335	32	76 (46, 100)	49 (20 - 68)
3 doses (≥120)	5,030	869	229 (199, 256)	34 (25 - 42)
4 doses (7-59)**	717	81	38 (23, 49)	60 (42 - 73)
4 doses (60-119)**	1,146	157	84 (73, 97)	56 (41 - 67)

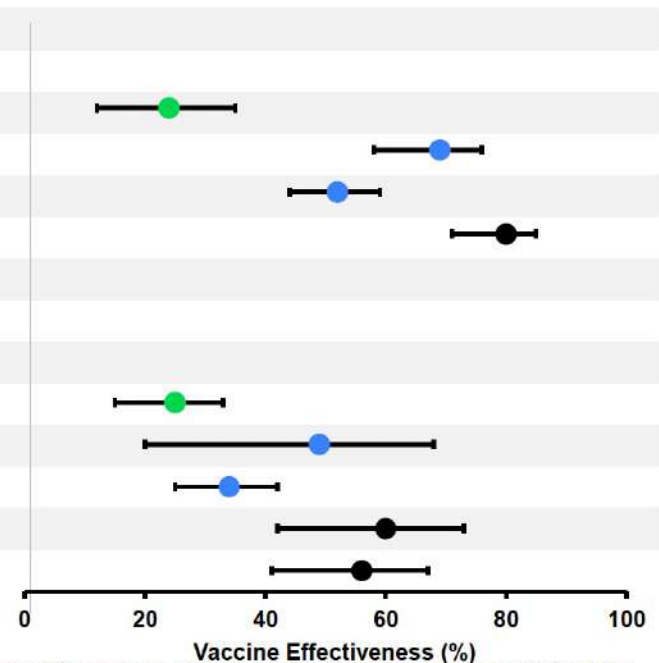
\* Estimates with confidence intervals >50 percentage points are not shown.

\*\* Only estimated among adults ≥50 years of age

BA.2/BA.2.12.1 estimates: Link-Gelles et al. MMWR: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7129e1.htm>

BA.4/BA.5 estimates: CDC, preliminary unpublished data. Individuals with prior infections excluded. Adjusted for calendar time, geographic region, age, sex, race, ethnicity, local virus circulation, respiratory or non-respiratory underlying medical conditions, and propensity to be vaccinated.

- 2-dose VE
- 3-dose VE
- 4-dose VE





# VE-Omicron: hatırlatma gerekli-bivalan

**Table 1.** Estimates of Effectiveness of One Monovalent or Bivalent Booster Dose against Severe Omicron Infection.\*

Group	Vaccine Effectiveness against Hospitalization (95% CI)			Vaccine Effectiveness against Hospitalization or Death (95% CI)		
	Monovalent Booster	Bivalent Booster	Difference	Monovalent Booster	Bivalent Booster	Difference
	<i>percent</i>		<i>percentage points</i>	<i>percent</i>		<i>percentage points</i>
All participants	25.2 (−0.2 to 44.2)	58.7 (43.7 to 69.8)	33.5 (2.9 to 62.1)	24.9 (1.4 to 42.8)	61.8 (48.2 to 71.8)	36.9 (12.6 to 64.3)
Age group						
≥18 yr	27.3 (2.6 to 45.8)	59.5 (44.7 to 70.3)	32.2 (2.5 to 60.1)	27.0 (4.2 to 44.4)	62.4 (49.0 to 72.3)	35.4 (11.8 to 62.1)
≥65 yr	21.0 (−7.7 to 42.1)	58.8 (43.0 to 70.2)	37.8 (3.2 to 69.9)	20.3 (−6.0 to 40.1)	61.5 (47.1 to 71.9)	41.2 (9.9 to 71.7)
Primary vaccination with mRNA vaccine	28.0 (2.9 to 46.7)	58.8 (43.8 to 69.9)	30.8 (1.0 to 61.1)	27.2 (4.0 to 44.9)	61.9 (48.3 to 71.9)	34.7 (11.4 to 62.2)
No previous infection	26.3 (−0.3 to 45.8)	61.0 (45.4 to 72.2)	34.7 (6.2 to 69.2)	24.5 (−0.3 to 43.2)	63.1 (48.8 to 73.4)	38.6 (14.8 to 67.3)
Booster vaccine received						
Moderna	28.1 (−8.8 to 52.5)	58.8 (33.8 to 74.3)	30.7 (−17.0 to 79.1)	25.2 (−9.2 to 48.8)	63.8 (41.8 to 77.5)	38.6 (4.2 to 75.8)
Pfizer–BioNTech	22.2 (−16.8 to 48.1)	58.7 (38.7 to 72.2)	36.5 (−1.7 to 78.5)	24.5 (−10.7 to 48.5)	60.4 (42.1 to 73.0)	35.9 (3.7 to 75.5)
Booster dose received						
First	15.8 (−39.5 to 49.1)	54.0 (−6.3 to 80.1)	38.2 (−36.9 to 99.4)	4.2 (−50.1 to 38.8)	54.0 (−0.3 to 78.9)	49.8 (−37.5 to 125.8)
Second	28.0 (−3.2 to 49.8)	61.9 (43.6 to 74.3)	33.9 (0.2 to 68.4)	32.2 (4.5 to 51.8)	64.0 (47.0 to 75.5)	31.8 (7.3 to 71.1)
Third	—	55.7 (12.0 to 77.7)	—	—	63.1 (27.3 to 81.2)	—

\* Vaccine effectiveness was defined as  $(1 - \text{hazard ratio}) \times 100$  and was evaluated for the period from day 15 to day 99 after receipt of the booster dose. CI denotes confidence interval.