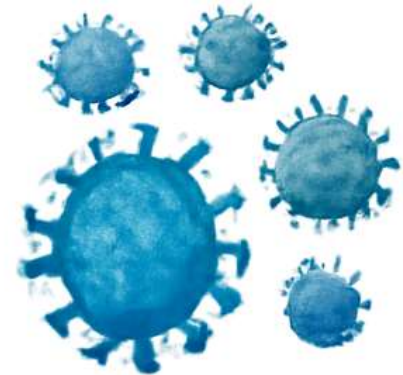
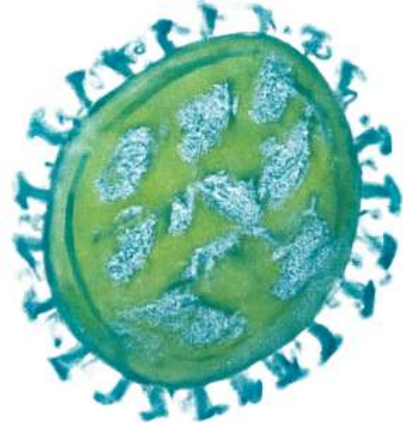
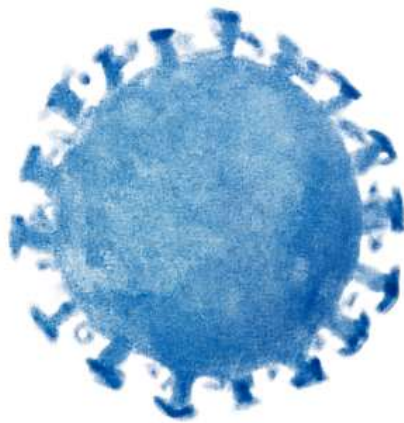


Solunum Yolu Virusları: Tedavi ve Önlemede Gelişen Seçenekler



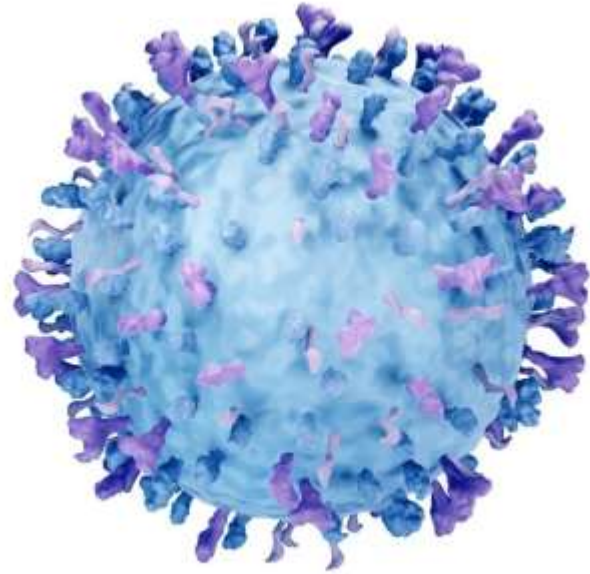
Dr. Selda Sayın Kutlu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Solunum yolu virusları

- **Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)**
 - **İnfluenza virusları**
 - **SARS-CoV-2**
 - Diğer koronavirüsler
 - Parainfluenza virüsleri
 - Adenovirüsler
 - Rhinovirüsler
 - Metapneumovirus
- Solunum yolu viruslarının küresel hastalık yükü↑
 - COVID-19 sonrası artan farkındalık
 - Yüksek yatış oranı ve yüksek morbidite
 - ✓ Yaşlılar ve immünsüprese hastalarda ağır seyir
- 
- Antiviral, aşı ve monoklonal antikorlar ile ilgili araştırmalar artmakta

Antiviral tedaviler

- Antivirallerin etkisi sınırlı ama seçilmiş hastada kritik
- Zamanlama çok önemli
 - ✓ **Erken tanı + doğru hasta**
- Mortaliteye etkisi sınırlı
- Direnç ve ilaç etkileşimleri
- **Korunma stratejileri öne çıkmakta**



Respiratuvar Sinsityal Virüs

RSV: Tedavi

- **Ribavirin: Aerosol/oral formda**
- Seçilmiş ağır olgular: Transplant alıcıları, ciddi immünsüpresyon
- Yüksek maliyet, **yan etkiler**, lojistik zorluk, uzun süreli kullanımda viral direnç
- Klinik fayda → **tartışmalı**
- Seçilmiş ağır olgular: Transplant alıcıları, ciddi immünsüpresyon
 - ✓ **Yüksek riskli hastalarda, özellikle hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında ağır RSV pnömonisi** varlığında önerilmektedir.
- Rutin kullanım önerilmez.
- **Ribavirin + palivizumab kombinasyonu**, bazı kohortlarda HKHN alıcılarında **sağkalımı artırmış** olsa da bu yaklaşım kılavuzlarda standart olarak yer almamaktadır.

Zhang H, et al. Virol J 2025;22(1):62

Mazur N, et al. The Lancet 2024; 404

Marcelin JR, et al. Transpl Infect Dis 2014;16:242-50

RSV: Tedavisinde yenilikler

- Akciğer transplant alıcılarında RSV sonrası bronşiolit obliterans sendromu (BOS)'nu azaltmaya yönelik **ALN-RSV01** faz 2 çalışmada umut verici sonuçlar elde edilmiştir.
 - ✓ 180. günde, aerosolize ALN-RSV01 ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında, mITTc kohortunda yeni veya ilerleyici BOS'ta azalmaya yönelik bir eğilim (%13,6'ya karşı %30,3, **p = 0,058**) ve per-protokole uygun kohortta anlamlı bulunmuş (**p = 0,025**).
- Çeşitli füzyon, nükleoprotein ve polimeraz inhibitörleri ve doğal kökenli bazı moleküller (örneğin kumarin türevleri) prelinik/erken klinik aşamadadır.

Gottlieb J., et al. International Society for Heart Transplantation. 2016;35:213-21

De Sá J., et al. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(24):13301.

Lai CC., et al. Reviews in Medical Virology. 2024;34: 34(6):e70003

Ji J., et al. Acta Pharmacologica Sinica 2021;42;1630-41

RSV: Tedavisinde yenilikler

- **RSV'ye özgü T-hücre tedavileri**

- ✓ İmmün yetmezlikli hastalarda viral klirensi hızlandırmayı hedeflenmekte

Malloy AMW, et al. Mucosal Immunol 2023;16(5):593-605

- **Nanocisimler ve küçük moleküllü antiviraller**

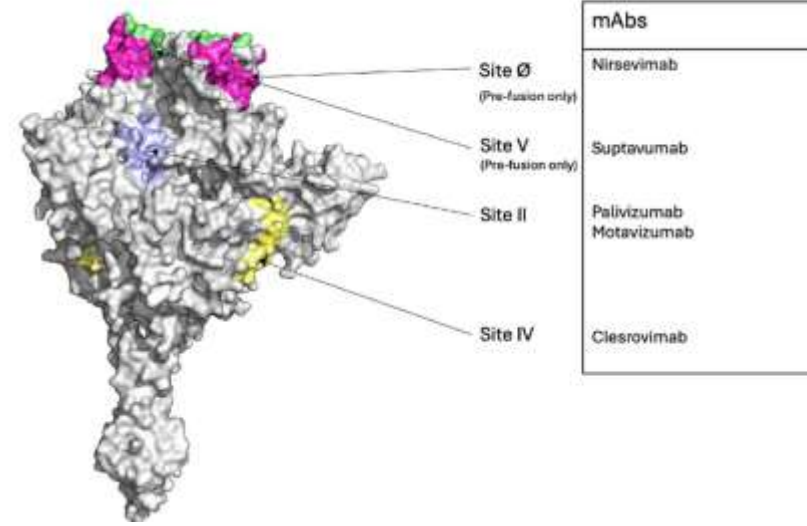
- ✓ İnhaler nanocisimler (örn. ALX-0171) viral yükü belirgin azalmış.
- ✓ Klinik iyileşme süresi ve semptomlara etkisi görülmemiş.

Cunningham S, et al. Lancet Respir Med 2021;9(1):21-32

RSV Korunma: Monoklonal antikorlar

•Palivizumab (1998)

- ✓ Aylık IM
- ✓ Yüksek riskli infantlar
- ✓ Uzun yıllardır kullanımda
- ✓ Lojistik yük



•Nirsevimab (2022): Tek doz, ilk RSV sezonu öncesi

- ✓ Sağlıklı prematüre ve zamanında doğmuş bebeklerde RSV ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu riskini **%74,5** ve hastaneye yatış riskini **%62,1** oranında azaltmaktadır.

Hammitt LL, et al. N Engl J Med. 2022;386(9):837-46

- ✓ **ACIP, tüm <8 aylık bebekler ve belirli yüksek riskli 8–19 ay çocuklara önermektedir.**

RSV Korunma: Monoklonal antikorlar

- **Clesrovimab (Haziran 2025)** ve yeni nesil antikorlar

- ✓ **Tek doz clesrovimab**, RSV sezonu boyunca (5 ay)

- Alt solunum yolu infeksiyonlarını **%60.4**,

- RSV'ye bağlı hastaneye yatışı **%84.2** oranında azaltmaktadır.

- **Güvenlilik profili plasebo ile benzerdir.**

Zar HJ, et al. N Engl J Med. 2025;393(13):1292-303

- ✓ **ACIP Ağustos 2025**: ACIP, **RSV mevsimi** sırasında doğan veya ilk RSV mevsimine giren ve anne aşısı ile korunmayan **8 aydan küçük bebeklere** tek doz **clesrovimab** uygulanmasını önermektedir.

- ✓ Diğer antikor adayları (motavizumab vb.) benzer etkinlik gösterebilir de bazıları geliştirme programından çekilmiştir; suptavumab, RSV-B'de ortaya çıkan mutantlar nedeniyle etkinlik gösterememiştir.

Sun M, et al. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e230023

Mejias A, et al. Vaccine. 2017;35(3):496-502.

RSV: Maternal aşılama

- Prefüzyon F proteinini hedefleyen aşılar
- **Maternal RSV aşılması (RSV sezonu Eylül-Ocak)**
 - ✓ Transplental antikor geçişi sağlar
 - ✓ Bebeklerde ilk 3/6 ayda **ağır RSV alt solunum yolu infeksiyonlarını %70–82 oranında azaltır.**
- **1 doz maternal RSV aşısı** (gebeliğin 32 hafta 0 gün–36 hafta 6 gün) önerilir.
- Ardışık gebeliklerde ek doz gerekliliğini destekleyen **yeterli veri yoktur.**
- **Önceki gebelikte RSV aşısı olmuş annelerin bebekleri: Nirsevimab almalıdır.**
- ✓ Bebekler için henüz rutin kullanım onayı olan aşı bulunmamaktadır; klinik çalışmalar devam etmektedir.

Pérez Marc G, Lancet Infect Dis. 2025;25(9):1044-54

Kampmann B, et al. N Engl J Med. 2023;388 (16):1451-46

ACIP

RSV erişkin aşılama

- Prefüzyon F protein onaylı aşılar (Abrysvo, Arexvy, mResvia)
- Ağır RSV alt solunum yolu infeksiyonunda yüksek koruyuculuk
- **Güvenlik**
 - ✓ Aşılar genel olarak **iyi tolere edilmektedir.**
- **Protein alt birim aşıları (Arexvy, Abrysvo):**
 - ✓ Ruhsatlandırma sonrası gözlemsel çalışmalarda **Guillain–Barré sendromu (GBS)’nda olası artış**
 - ✓ Ancak **nedensellik ilişkisi için veri yok**
- **mRNA aşısı (mResvia):**
 - ✓ Klinik çalışmalarda **GBS** saptanmamıştır.

Walsh EE, et al. N Engl J Med. 2023;388(16):1465-77
Walsh EE, et al. Clin Infect Dis. 2025 (baskıda)
Papi A, et al. N Engl J Med. 2023;388(7):595-608
Ison MG, et al. Clin Infect Dis. 2024;78(6):1732-1744
Wilson E, et al. N Engl J Med. 2023;389(24):2233-44

Aşı Adı	Teknoloji / İçerik	Hedef Kitle	Onay / Durum	Bildirilen Etkinlik Verileri
Arexvy (RSVPreF3)	Rekombinant prefüzyon F proteini + AS01E adjuvanı	≥60 yaş yetişkinler RSV alt solunum yolu enfeksiyonu (RSV-ASYİ) riski yüksek olan 50-59 yaş yetişkinlere genişletildi	Mayıs 2023'te onay aldı	Şiddetli RSV-ASYİ'ye karşı %94,1; RSV ilişkili akut solunum yolu enfeksiyonuna karşı %71,7
Abrysvo (RSVPreF)	Adjuvansız prefüzyon F proteini	≥60 yaş yetişkinler RSV-ASYİ riski yüksek olan 18-59 yaş arası yetişkinlere genişletildi. Bebekleri 6 aya kadar korumak için maternal immünizasyon	Mayıs 2023'te onay aldı	≥2 belirti gösteren ASYİ karşı %66,7, ≥3 belirti gösteren ASYİ karşı %85,7
mResvia	mRNA tabanlı aşı	≥60 yaş yetişkinler RSV-ASYİ riski yüksek olan 18-59 yaş arası yetişkinlere genişletildi	Mayıs 2024'te onay aldı	≥2 belirti gösteren ASYİ'ye karşı %83,7

Onaylı erişkin RSV aşılarının ≥ 60 yaş erişkinlerde 1. ve 2. RSV sezonlarındaki etkinliklerinin karşılaştırılması

Çalışma Adı	Aşı (Firma)	Katılım Dönemi	Katılımcı Sayısı (Aşı Alan)	Primer Sonlanım Noktası	1. Sezon Etkinliği	2. Sezon Etkinliği
RENOIR	Abrysvo (Pfizer)	31 Ağustos 2021 – 14 Temmuz 2022	34.284 (17.215)	En az 2 belirti/bulgu ile seyreden RSV ilişkili alt solunum yolu infeksiyonunu önleme	%66,7 (%96,66 GA: 28,8–85,8)	%55,7 (%95,0 GA: 34,7–70,4)
RENOIR	Abrysvo (Pfizer)	31 Ağustos 2021 – 14 Temmuz 2022	34.284 (17.215)	En az 3 belirti/bulgu ile seyreden RSV ilişkili alt solunum yolu infeksiyonunu önleme	%85,7 (%96,66 GA: 32,0–98,7)	%77,8 (%95,0 GA: 51,4–91,1)
AReSVi-006	Arexvy (GSK)	25 Mayıs 2021 – 31 Ocak 2022	24.966 (12.467)	En az 3 belirti/bulgu ile seyreden RSV ilişkili alt solunum yolu infeksiyonunu önleme	%82,6 (%96,95 GA: 57,9–94,1)	%56,1 (%95 GA: 28,2–74,4)
AReSVi-006	Arexvy (GSK)	25 Mayıs 2021 – 31 Ocak 2022	24.966 (12.467)	Ağır RSV ilişkili alt solunum yolu infeksiyonunu önleme	%94,1 (%95 GA: 62,4–99,9)	%64,2 (%95 GA: 6,2–89,2)
ConquerRSV	mRESVIA (Moderna)	17 Kasım 2021 – 31 Ekim 2022	35.541 (17.793)	En az 2 belirti/bulgu ile seyreden RSV ilişkili alt solunum yolu infeksiyonunu önleme	%83,7 (%95,88 GA: 66,0–92,2)	Beklemede
ConquerRSV	mRESVIA (Moderna)	17 Kasım 2021 – 31 Ekim 2022	35.541 (17.793)	En az 3 belirti/bulgu ile seyreden RSV ilişkili alt solunum yolu infeksiyonunu önleme	%82,4 (%96,36 GA: 34,8–95,3)	Beklemede

≥60 yaş erişkinlerde RSVpreF aşısının, RSV'ye bağlı hastaneye yatışları önlemedeki etkinliğinin değerlendirilmesi

- Pragmatik, açık etiketli, randomize çalışma
- 2024–2025 kış sezonu, **bivalan RSVpreF aşısı**
- 131.276 katılımcı (**≥60 yaş**)
- RSVpreF aşısı/kontrol
- Ulusal kayıt sistemleri kullanılarak takip
- **Primer sonlanım noktası:** RSV'ye bağlı solunum yolu hastalığı nedeniyle hastaneye yatış

RSVpref aşısının etkinliği/güvenliği

- **RSV'ye bağlı solunum yolu hastalığı nedeniyle hastaneye yatış:**
 - ✓ Aşı grubu: 3/65.642
 - ✓ Kontrol grubu: 18/65.634
 - ✓ **Aşı etkinliği: %83,3** (GA %95: 42,9–96,9)
- **RSV'ye bağlı alt solunum yolu hastalığı nedeniyle yatış:**
 - **Aşı etkinliği: %91,7** (GA %95: 43,7–99,8)
- **Tüm nedenlere bağlı solunum yolu hastalığı nedeniyle yatış:**
 - ✓ Daha düşük sıklık (284 vs 335)
 - ✓ **Aşı etkinliği: %15,2** (GA %95: 0,5–27,9)
- **Güvenlilik**
 - ✓ **Ciddi advers olaylar**, aşı ve kontrol gruplarında **benzer sıklıkta**
 - ✓ Yeni veya beklenmeyen güvenlik sorunu saptanmamış.

RSV aşılarının gerçek yaşam verileri

- 2023-2024 sezonu, ABD
- n=146.852 aşıli popülasyonun n= 582.936 aşısız kontrol grubu ile eşletirilmesi
- ≥ 60 yaş, RSV pozitifliği, acil servis başvurusu, hastane yatış
- **Ana bulgular**
 - ✓ RSV enfeksiyonu için aşı etkililiği (AE) %78
 - ✓ RSV ilişkili acil servis başvurusu AE %79
 - ✓ RSV ilişkili hastaneye yatış için AE %80

- **Alt gruplar: RSV enfeksiyonu için**
 - ✓ ≥ 80 yaş: AE %72.3
 - ✓ İmmünkompromize hastalar: AE %71.6
 - ✓ Yüksek kırılabilirlik (CAN skoru yüksek) olanlarda da **anlamlı koruma** mevcut
- **Aşı tipleri (RSVPreF ve RSVPreF3)**
 - ✓ İki prefüzyon F protein aşısı arasında **etkinlik açısından belirgin fark yok**

≥60 Yaş erişkinlerinde RSV aşılarının etkililiği ve güvenliği

- 787.822 katılımcı, ABD
- Vaka kontrol çalışması
- 2023-2024 sezonu
- **RSVPreF ve RSVPreF3+AS01**
- ≥60 yaş genel popülasyonda RSV'ye bağlı **akut solunum yolu infeksiyonu (ASYİ)** için **Aşı etkililiği (AE): %75,1**
 - ✓ **AE: 60–74 ve ≥75 yaş gruplarında benzer**
- **İmmünkompromize hastalarda**
AE: %67 (65-74 yaş)–%73 (>75 yaş)

- **Solid organ nakil** alıcılarında AE genel popülasyona yakın
- **Hematopoietik kök hücre nakli**
AE: %29 (65-74 yaş)–%44 (>75 yaş)
- **ITP:** Artmış risk saptanmamış.
- **GBS 1.000.000 dozda ~11 ek vaka**
 - ✓ **RSVPreF (Abrysvo): ~18,2/milyon**
(istatistiksel olarak anlamlı artış)
 - ✓ **RSVPreF3+AS01 (Arexvy): ~5,2/milyon**
(anlamlı artış yok)

ACIP önerileri

- **≥75 yaş tüm erişkinler → tek doz RSV aşısı önerilir.**
- **60–74 yaş + ağır RSV riski olanlar → tek doz RSV aşısı önerilir.**
- **“Artmış Risk” kimlerde?**

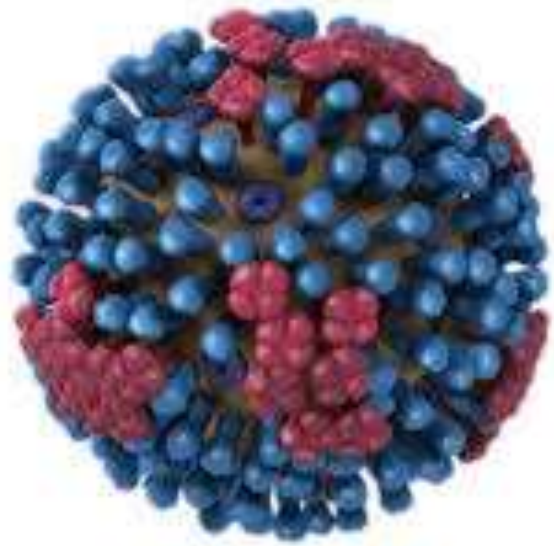
- Kronik kalp hastalığı
- KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalığı
- Son dönem böbrek yetmezliği
- Komplike diyabet
- Nörolojik/nöromusküler hastalıklar

- Kronik karaciğer veya hematolojik hastalık
- BMI ≥ 40 kg/m²
- Orta–ağır immünsüpresyon
- Bakımevinde yaşama
- Klinik olarak kırılgan kabul edilen hastalar

- Daha önce RSV aşısı olanlara **ek doz önerilmez.**
- **Haziran 2025:** Şiddetli RSV hastalığı riski yüksek olan **50-59 yaş arası** yetişkinlere tek doz RSV aşısı uygulanabilir.

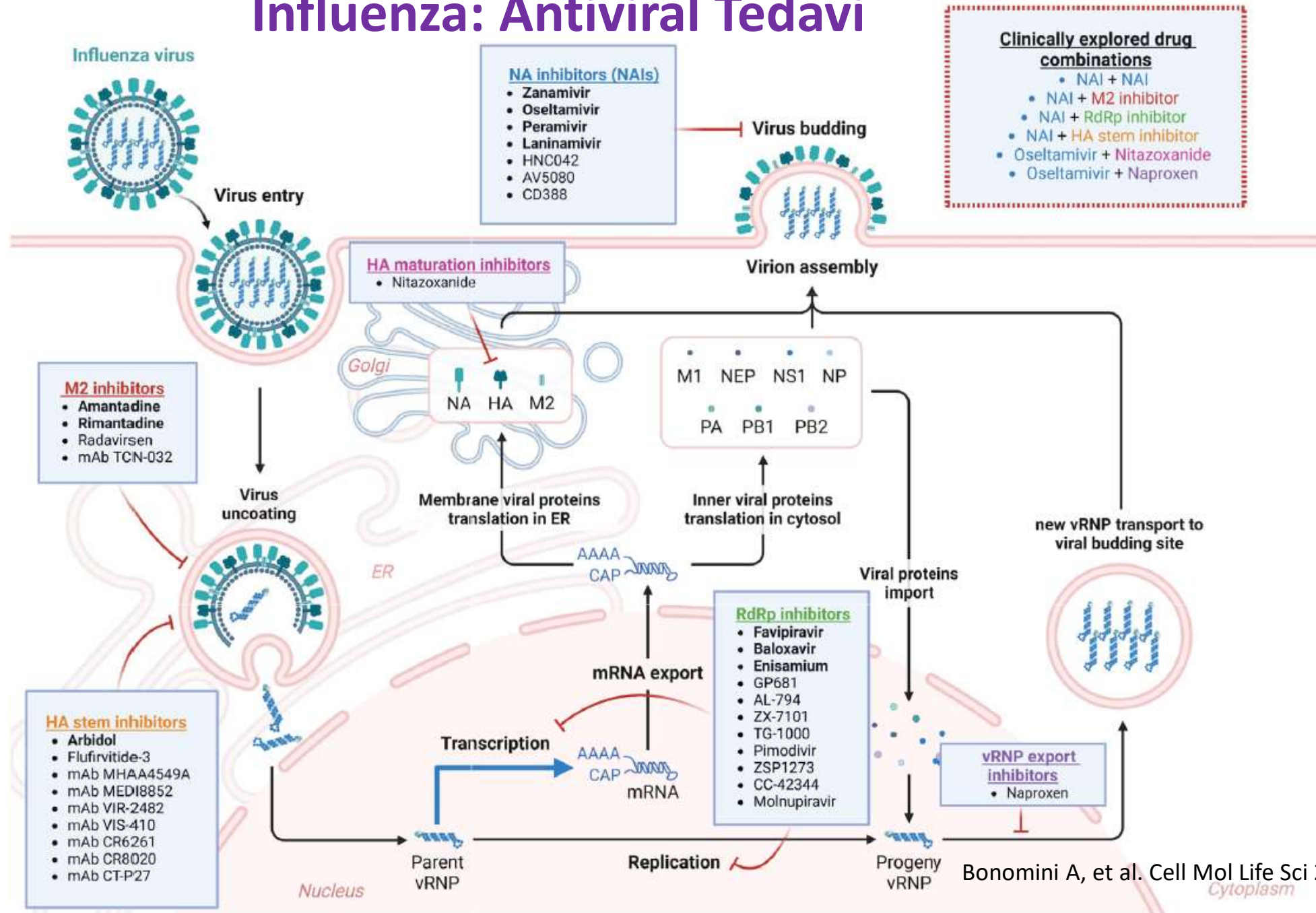
Geliştirilme aşamasındaki RSV aşı adayları

Aşı Adayı	Üretici	Aşı Platformu	Antijen	Hedef Popülasyon	Çalışma Numarası	Faz
mRNA-1345	Moderna	mRNA	Pre-füzyon F proteini	Gebelik (maternal)	NCT06143046	Faz II
mRNA-1345	Moderna	mRNA	Pre-füzyon F proteini	Pediyatrik	NCT05743881	Faz I
RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L (RSVt Aşısı)	Sanofi	Canlı atenüe (intranazal)	Tüm virüs	Pediyatrik	NCT06252285	Faz III
LNP CL-0059 ve LNP CL-0137	Sanofi	mRNA	Belirtilmemiş	Yaşlı erişkin	NCT05639894	Faz II
BLB-201	Blue Lake Biotechnology Inc.	Viral vektör – canlı atenüe (intranazal)	Tüm F proteini	Pediyatrik	NCT05655182	Faz I/IIa
BLB-201	Blue Lake Biotechnology Inc.	Viral vektör – canlı atenüe (intranazal)	Tüm F proteini	Yaşlı erişkin	NCT05281263	Faz I
BARS13	Advaccine	Protein bazlı	RSV G proteini	Yaşlı erişkin ve pediyatrik	NCT04681833	Faz II
IVX-A12	Icosovax / AstraZeneca	İki değerli virüs benzeri partikül (VLP)	hMPV ve RSV pre-füzyon F proteinleri	Yaşlı erişkin	NCT05903183	Faz II
IN006	Shenzhen Shenxin Biotechnology (INNORNA)	İki değerli mRNA aşısı	RSV-A ve RSV-B pre-füzyon F proteinleri	Belirtilmemiş	NCT06287450	Faz I
MV-012-968	Meissa Vaccines Inc.	Canlı atenüe (intranazal)	SH proteini silinmiş tüm virüs	Pediyatrik, yaşlı erişkin	NCT04690335	Faz II
CodaVax-RSV	Codagenix	Canlı atenüe (intranazal)	Tüm virüs	Pediyatrik	NCT04919109	Faz I
CodaVax-RSV	Codagenix	Canlı atenüe (intranazal)	Tüm virüs	Yaşlı erişkin	NCT04295070	Faz I
V-306	Virometrix	Virüs benzeri partikül (VLP)	F proteini antijenik bölge II	Belirtilmemiş	NCT04519073	Faz I



influenza virusları

Influenza: Antiviral Tedavi



İlaç (Ticari Adı)	Viral Hedef	Etki Mekanizması	Uygulama Yolu	Onay Durumu
Amantadin (Symadine®)	IAV M2	İyon kanalı blokörü	Oral	FDA ve EMA tarafından onaylı (direnç nedeniyle artık önerilmiyor)
Rimantadin (Flumadine®)	IAV M2	İyon kanalı blokörü	Oral	FDA ve EMA tarafından onaylı (direnç nedeniyle artık önerilmiyor)
Zanamivir (Relenza®)	NA	Siyalik asit analogu	İnhalasyon/İntravenöz	FDA ve EMA tarafından onaylı
Oseltamivir (Tamiflu®)	NA	Siyalik asit analogu	Oral	FDA ve EMA tarafından onaylı
Peramivir (Rapivab®)	NA	Siyalik asit analogu	İntravenöz	FDA ve EMA tarafından onaylı
Laninamivir (Inavir®)	NA	Siyalik asit analogu	İnhalasyon	Sadece Japonya'da onaylı
Favipiravir (Avigan®)	RdRp (PB1)	Nükleozid analogu	Oral	Sadece Japonya'da onaylı
Baloksavir marboksil (Xofluza®)	RdRp (PA)	Cap-bağımlı endonükleaz inhibitörü	Oral	FDA ve EMA tarafından onaylı
Enisamium İyodür (Amizon®)	RdRp	vRNA sentez inhibitörü	Oral	Belirli ülkelerde onaylı
Arbidol (Umifenovir®)	HA	Membran füzyon inhibitörü	Oral	Rusya ve Çin'de onaylı

İnfluenza: Antiviral Tedavi

- Ayaktan, komplike olmayan influenza direkt etkili antiviraller hastalığın süresini biraz kısaltır ve bazı komplikasyonları azaltabilir. Metaanalizde;
 - ✓ Baloksavir, semptom süresini ~1 gün kısaltır; yüksek riskli hastalarda hastaneye yatışı azaltabilir; yan etkileri az.
 - ✓ Arbidol, semptom süresini ~1 gün kısaltır
 - ✓ Oseltamivir, hastalık süresini az kısaltır; bulantı/kusma artışı olabilir.
- Düşük riskli, şiddetli olmayan hastalarda: Antivirallerin mortalite ve hastaneye yatışa etkisi sınırlı.

Gao Y., et al. JAMA Intern Med. 2025;185(3):293-30

Liu JW, et al. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2119151

Kumari R, et al. Clin Microbiol Rev. 2023;36(1):e0004022

İnfluenza: Antiviral Tedavi

- Ağır / hastanede yatan influenza: RCT'dan elde edilen kanıtlar sınırlı; oseltamivir ve peramivir yatış süresini kısaltabilir, mortalite etkisi belirsiz.
- Gözlemsel büyük bir çalışmada (11.073 hasta): Erken oseltamivir başlanması hastane içi ölüm ↓ ve daha erken taburculuk ile ilişkili → şiddetli olgularda kılavuzlar kullanımını desteklemektedir.

Gao Y, et al. Lancet. 2024;404(10454):753-63

Chow EJ, et al. Crit Care. 2019;23(1):214

Bai AD, et al. JAMA Netw Open. 2025;8(6):e2514508.

influenza: Virüse direkt etkili yeni antiviral ilaçlar

- **HA İnhibitörleri**

- ✓ **Monoklonal antikorlar (mAb'ler)**

- Çoğunlukla HA'nın korunmuş sap (stalk) bölgesini hedefleyerek geniş spektrumlu nötralizasyon sağlarlar.
 - MHAA4549A, MEDI8852, VIR-2482 ve VIS-410 gibi mAb'ler klinik çalışmalardadır.
 - CT-P27, iki farklı mAb'nin bir kokteylidir ve virüsün kaçışını sınırlamayı amaçlar.
 - Bazı mAb'lerde (CR6261, MEDI8852) klinik çalışmalarda beklenen fayda görülmemiştir.

- ✓ **Flufirvitide 3** → HA'nın füzyon peptidine müdahale eden nazal sprey

- ✓ **Nitazoxanide** → HA maturasyonunu bozar

- **M2 İnhibitörleri**

- ✓ **Radavirsen** → M1 ve M2 mRNA'larının translasyonunu engelleyen bir oligonükleotiddir.

- ✓ **TCN-032** → M2'nin hücre dışı bölgesini hedefleyen bir mAb'dir

İnfluenza: Virüse direkt etkili yeni antiviral ilaçlar

- **Viral RNA polimeraz (RdRp) inhibitörleri** (*baloksavir, favipiravir vb*)
 - ✓ **PB2 inhibitörleri**
 - Pimodivir'in geliştirilmesi durdurulmuştur
 - ZSP1273 ve CC-42344 gibi yeni kapak-bağlama domeni inhibitörleri klinik aşamadır.
 - ✓ **PA (CENI) inhibitörleri:** Baloksavire alternatif olarak ZX-7101, GP681 ve TG-1000 gibi yeni endonükleaz inhibitörleri geliştirilmektedir.
 - ✓ **PB1 inhibitörleri:** Molnupiravir, favipiravire benzer şekilde etki eden bir nükleozid analogudur. İnfluenza için değerlendirilmektedir.
- **Nükleoprotein (NP) inhibitörleri**
 - ✓ **Naproksen** → vRNP'lerin nükleer eksportunu engelleyerek antiviral etki gösterdiği için influenzaya etkisi için araştırılmaktadır.
- **Yeni Nesil NAI'ler**
 - ✓ HNC042 ve AV5080 gibi oseltamivir türevleri
 - ✓ Bir NAI ile mAb'yi birleştiren bir konjugat olan **CD388**

Influenza: Konakçıya yönelik yeni antiviral ilaçlar

- **Viral replikasyonu destekleyen faktörleri hedefleyenler**

- ✓ DAS181 (sialidaz), atorvastatin, probenesid ve diltiazem

- **İmmünomodülatörler**

- ✓ Danirixin (nötrofil aktivasyonunu azaltır)

- ✓ Celecoxib ve Flufenamik asit (COX-2 inhibitörleri)

- **Farklı virüs hedefli ajanların kombinasyonu** (Direnç gelişimini azaltma - Ağır ve immün baskılı hastalarda daha iyi sonuç potansiyeli)

- ✓ Oseltamivir ve peramivir (NAI+NAI) veya oseltamivir ve baloksavir (NAI+RdRp inhibitörü) gibi kombinasyonlar, monoterapiye göre anlamlı bir klinik fayda sağlamamıştır.

- ✓ **Favipiravir ve oseltamivir** kombinasyonu ise kritik hastalarda daha iyi sonuçlar göstermiştir.

- **Virüs ve konak hedefli ajanların kombinasyonu**

- ✓ **Oseltamivir ve Celecoxib:** Ciddi IAV infeksiyonu olan hastalarda mortaliteyi azaltmıştır.

- ✓ **Oseltamivir, Klaritromisin ve Naproksen:** Hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda oseltamivir monoterapisine göre daha hızlı klinik iyileşme sağlamıştır.

Kumari R, et al. Clin Microbiol Rev 2023;36(1):e0004022

Koszalka P, et al. PLoS Pathog 2022;18(5):e1010481

Bonomini A, et al. Cell Mol Life Sci 2025;82(1):75

Konak hücrenin antiviral immün yanıtını artıran stratejiler

- **Doğal bağışıklık yanıtını modüle eden ilaçlar**
 - ✓ RIG-I ve Kagocel gibi Patern Tanıma Reseptörlerini aktive eden küçük molekül agonistleri, interferon üretimini tetikleyerek **geniş bir antiviral** etki gösterir.
- **Yapısal olmayan protein 1'i (NS1) hedefleyen ilaçlar**
 - ✓ İnfluenza virüsünün konak bağışıklık yanıtından kaçmak için kullandığı anahtar bir protein olan NS1'i inhibe etmek, konakçının antiviral savunmasını yeniden etkinleştirebilir.
- **Yeni bir ufuk: Hedeflenmiş protein yıkımı (TPD)**
 - ✓ TPD, özellikle Proteoliz Hedefleyen Kimeralar (**PROTAC'lar**) aracılığıyla, hastalıkla ilişkili bir proteini kaldırmayı amaçlayan bir farmasötik teknolojidir.
 - ✓ HA, NA ve PA gibi influenza proteinlerini hedef alan PROTAC'lar geliştirilmiştir.
 - ✓ Bu moleküller, viral proteinlerin doz-bağımlı yıkımını tetiklemiş ve hem in vitro hem de in vivo olarak antiviral aktivite göstermiştir.

İnflenza aşılamaasında yeni gelişmeler

Platform / Strateji	Temel Yenilik	Ana Hedef
Hücre bazlı ve rekombinant aşılar (FluBlok, vb)	Yumurta içermeyen üretim	Daha hızlı üretim ve daha saf antijen
mRNA aşıları	COVID-19 ile doğrulanmış teknolojinin influenzaya uyarlanması	Hızlı güncellenebilirlik ve kombine aşılar
Viral vektörler (örn. şempanze adenovirüs temelli aşılar)	Birden fazla antijenin (HA, NP, M2e) eksprese edilmesi	Geniş, çoklu suşlara karşı koruma
Virüs benzeri partiküller (VLP) ve nanopartiküller	Korunmuş epitopların virüs benzeri yapılarla sunulması	Güçlü ve hedeflenmiş bağışıklık yanıtı
Yeni nesil canlı atenüe aşılar ve sentetik biyoloji yaklaşımları	Rasyonel olarak tasarlanmış atenüasyon	Artmış güvenlik ve çapraz koruma

Yüksek doz inaktif influenza aşısının hastaneye yatışına etkisi

- **Pragmatik, açık etiketli, randomize kontrollü çalışma**
- **Danimarka, 3 sezon (2022–2025)**
- **332.438 katılımcı (≥ 65 yaş)**
- **Karşılaştırma: Yüksek doz/standart doz quadrivalan inaktif influenza aşısı (QII-A)**
- **Veri kaynağı: Ulusal sağlık kayıtları**
- **Primer sonlanım noktası: Aşıdan ≥ 14 gün sonra influenza veya pnömoni nedeniyle hastaneye yatış**

Yüksek doz inaktif influenza aşısının hastaneye yatışına etkisi

- **İnfluenza veya pnömoni nedeniyle hastaneye yatış**
 - ✓ Yüksek doz: %0,68
 - ✓ Standart doz: %0,73
 - ✓ Göreceli aşı etkinliği: %5,9 (p=0.14)
- **İnfluenza nedeniyle hastaneye yatış**
 - ✓ Göreceli aşı etkinliği: %43,6
- **Pnömoni nedeniyle hastaneye yatış**
 - ✓ Fark yok
- **Kardiyorespiratuvar hastalık nedeniyle yatış:**
 - ✓ Küçük ama istatistiksel olarak anlamlı azalma (%5,7)
- **Tüm nedenlere bağlı mortalite:**
 - ✓ Fark yok
- **Güvenlilik**
 - ✓ Ciddi advers olaylar iki grupta benzer
 - ✓ Aşıya atfedilen ciddi yan etki çok nadir

Yüksek doz inaktif influenza aşısı – hastaneye yatışları azaltmakta

- Pragmatik, kayıt temelli, açık etiketli, randomize, aktif kontrollü çalışma
- 65–79 yaş toplumda yaşayan **103,169** erişkin
- **İki influenza sezonu (2023–2024 ve 2024–2025)**
- **Galicia, İspanya** bölgesel sağlık kayıtları
- 1:1 oranında **yüksek doz vs standart doz QII-A**
- **Primer sonlanım:** Aşıdan ≥ 14 gün sonra, takip sezonu sonuna kadar **influenza veya pnömoni nedeniyle hastaneye yatış**

Yüksek doz inaktif influenza aşısı – hastaneye yatışları azaltmakta

- Primer bileşik sonlanım (**influenza veya pnömoni** yatışı):

- ✓ Yüksek doz: %0,26

- ✓ Standart doz: %0,34

- ✓ **Göreceli aşı etkinliği: %23,7** (GA %95: 6,6–37,7)

- Influenza nedeniyle hastaneye yatış:

- ✓ Yüksek doz: %0,09

- ✓ Standart doz: %0,14

- ✓ **Göreceli aşı etkinliği: %31,8** (GA %95: 5,0–51,3)

- Ciddi advers olaylar: İki grupta benzer sıklıkta

65–79 yaş erişkinlerde **yüksek doz inaktif influenza aşısı**, standart doza göre **influenza veya pnömoni nedeniyle hastaneye yatışları anlamlı ölçüde azaltmaktadır.**

Modifiye mRNA influenza aşısının etkinliği, immünojenitesi ve güvenliği

- 2022–2023 influenza sezonunda
- **Faz 3, randomize, çift kör**
- **18–64 yaş**, sağlıklı erişkinler= 18.476
- Karşılaştırma
 - ✓ Dörtlü modifiye mRNA influenza aşısı
 - ✓ Ruhsatlı inaktif dörtlü influenza aşısı
- Ülkeler: ABD, Güney Afrika, Filipinler
- ≥ 14 gün sonra gelişen **laboratuvar doğrulanmış influenza benzeri hastalık**
- **Etkinlik Sonuçları**
 - ✓ Göreceli aşı etkinliği: **%34,5**
 - ✓ Hem aşağı olmadığı hem üstün olduğu gösterilmiş
 - ✓ Vakaların çoğu:
 - Influenza A/H3N2
 - Influenza A/H1N1 } **%95,4**
 - ✓ Influenza B vakaları çok sınırlı

Modifiye mRNA influenza aşısının etkinliği, immünojenitesi ve güvenliği

- **Sezon sonu analizi:** Veri kesim tarihinden sonra sezon sonuna kadar yapılan analizde, göreceli aşı etkinliği **%28,7**
 - ✓ Modifiye mRNA aşısının **toplam etkinliğinin %60–67** olduğunu düşündürmektedir.
- **HAI antikor yanıtı**
 - ✓ Influenza A suşları için aşağı olmadığı (non-inferior)
 - ✓ B suşları için non-inferiorite gösterilemedi
- **Hücresel bağışıklık**
 - ✓ CD4+ ve CD8+ T-hücre yanıtları modifiye mRNA aşısında daha güçlü
 - ✓ Yanıtlar 6 aya kadar devam etmiş.
- **Güvenlik**
 - ✓ Lokal ve sistemik yan etkiler modifiye mRNA aşı grubunda daha sık
 - Ağrı, yorgunluk, baş ağrısı, ateş
 - ✓ Çoğu **hafif–orta şiddette ve geçici**
 - ✓ **Miyokardit, perikardit, aşıya bağlı ölüm yok**
 - ✓ Ciddi advers olay oranları gruplar arasında benzer

Modifiye mRNA aşısı:

- Influenza A'ya karşı daha yüksek göreceli etkinlik
- Güçlü hücresel bağışıklık
- Kabul edilebilir güvenlilik profili
- mRNA aşısı, mevsimsel influenza için güçlü bir aday

mRNA-1010 mevsimsel influenza mRNA aşısının, erişkinlerde güvenlilik, immünojenite çalışması

- Faz 3, randomize, gözlemci kör, aktif kontrollü immünojenite çalışması
- mRNA-1010 adlı **mevsimsel influenza mRNA aşısı**
- Karşılaştırma: **standart doz (SD-IIV4)** ve **≥65 yaş için yüksek doz (HD-IIV4) lisanslı influenza aşıları**
- Güvenlilik, immünojenite [(Hemaglütinasyon inhibisyonu geometrik ortalama titre (HAI –GMT))]
- Part A: ≥18 yaş Part B: 18–64 yaş Part C: ≥65 yaş
- Primer değerlendirme: 28. gün, takip: 6 aya kadar

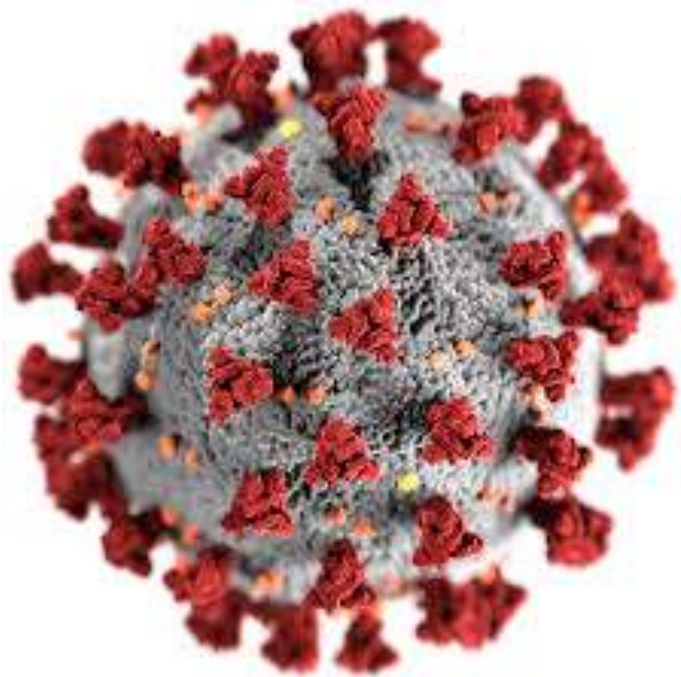
Soens M, et al. Vaccine. 2025;50:126847.

mRNA-1010 aşısının immünojenisitesi

- mRNA-1010, **tüm influenza A ve B suşları için HAI –GMT:**
- **Standart ve yüksek doz aşılar karşı hem aşağı olmadığı hem de üstünlüğü gösterilmiş.**
- Özellikle **A/H1N1 ve A/H3N2** için belirgin üstünlük
- **≥65 yaş** bağışıklık yanıtı **yüksek doz aşıdan daha güçlü** bulunmuştur.
- Önceki sezon influenza aşısı yapılmış bireylerde de etkili
- Antikorlar 6. ayda azalsa da **bazal değerlerin üzerinde saptanmış.**

mRNA-1010 aşısının güvenlik sonuçları

- Lokal ve sistemik reaksiyonlar (enjeksiyon yeri ağrısı, yorgunluk, miyalji, baş ağrısı):
 - ✓ mRNA-1010'da **daha sık**, ancak çoğu **hafif–orta şiddette**
- **Yaşlılarda (≥ 65)** yan etkiler daha hafif ve daha az sıklıkta
- Aşıyla ilişkili ciddi advers olay **çok nadir**
- mRNA-1010, erişkinlerde: Güvenli, güçlü immün yanıt oluşturmakta
- Özellikle yaşlılar için yüksek doz influenza aşılara güçlü bir alternatif
- **≥ 50 yaş erişkinlerde Faz III etkinlik çalışması devam etmekte**



SARS-CoV-2

COVID-19 için güncel tedaviler seçenekleri

Tedavi Sınıfı	Ajanlar (Örnekler)	Hangi Hasta Grubu	Temel Etki / Not
Polimeraz/replikasyon inhibitörleri	Remdesivir (IV), Molnupiravir	Erken dönemde, yüksek riskli ayaktan hastalar	Hastaneye yatış ve mortaliteyi azaltır
Proteaz inhibitörleri	Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) , Ensitrelvir	Ayaktan, erken tedavi	Oral kullanım; yeni nesil ajanlar öne çıkıyor
Kortikosteroidler	Deksametazon	Oksijen ihtiyacı olan hastanede yatanlar	Mortalitede anlamlı azalma
IL-6 / JAK inhibitörleri	Tocilizumab, Baricitinib	Hipoksemi + hiperinflamasyon	Seçilmiş ağır hastalarda ek fayda
Monoklonal antikorlar	Eski:Casirivimab/Imdevimab Yeni: Pemivibart, Vilobelimab	Yüksek riskli hastalar (varyanta bağlı)	Omikron'da eski mAb'lerin etkinliği azaldı
Antikoagülasyon & destek	LMWH, Oksijen, destek tedavisi	Seçilmiş hastalar	Koagülopati yönetimi ve temel bakım

SARS-CoV-2 için geliştirilmekte olan ilaçlar

İlaç	Etki Mekanizması
Ensitrelevir	SARS-CoV-2 3CL proteaz inhibitörü
Lufotrelevir	SARS-CoV-2 3CL proteaz inhibitörü
Klazakizumab	İnsan interlökin-6 (IL-6) 'ya yüksek afiniteli monoklonal antikor
Upamostat	Serin proteaz inhibitörü, virüsün hücre yüzeyine tutunmasını engeller
CK0802	Aşırı immün yanıtı baskılar
Antigalectin-3	Makrofaj ve dendritik hücrelerden IL-1, IL-6 ve TNF-α sitokin salınımını azaltır

5 günlük oral Ensitrelvir (SCORPIO-SR)

- **Faz 3, çift kör, randomize, plasebo kontrollü**
- Ensitrelvir: **Oral SARS-CoV-2 proteaz inhibitörü**
- Japonya, Vietnam, Güney Kore (92 merkez)
- **Katılımcılar:**
 - ✓ 12–69 yaş
 - ✓ Hafif–orta COVID-19
 - ✓ Semptom başlangıcından ≤ 120 saat
 - ✓ Hastaların %91'i ≥ 2 doz aşılı
 - ✓ %72'sinde **ağır hastalık için risk faktörü yok**
- **25 mg ensitrelvir, plaseboya göre semptom süresini ~1 gün kısaltmış (p=0.04)**
- **Viral yükte belirgin azalma**
 - ✓ 4 günde'te: $-2.48 \log_{10}$ (ensitrelvir), $-1.01 \log_{10}$ (plasebo)
- **İlk negatif viral titreye ulaşma süresi daha kısa**
 - ✓ 36 saat vs 65 saat (plasebo)
- Hastaneye yatış, ventilasyon veya ölüm:
 - ✓ **Çok nadir**, gruplar arasında fark yok
- **Güvenlilik**
 - ✓ **Ciddi tedavi ilişkili yan etki yok**
 - ✓ En sık yan etki:
 - **HDL kolesterolde geçici düşüş**
- Karaciğer yetmezliği veya sarılık gözlenmemiş.

Ayaktan hastalarda COVID-19 tedavisinde Ensitrelvir: SCORPIO-HR

- Faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma
- **Hasta grubu:**
 - ✓ Hastaneye yatışı olmayan
 - ✓ Hafif–orta COVID-19
 - ✓ Semptom başlangıcından ≤ 3 gün
- Ensitrelvir **semptom süresini kısaltmamış.**
 - ✓ Fark: $-0,6$ gün ($p=0.14$)
- **Viral RNA yükünde belirgin azalma**
- **4. günde viral kültür negatifliği:**
 - ✓ Ensitrelvir: %95,5
 - ✓ Plasebo: %75
- **Viral rebound:** Çok düşük, semptomatik rebound yok
- **Güvenlilik**
 - ✓ Yan etki oranları plasebo ile benzer
 - ✓ Tedaviye bağlı ciddi yan etki veya ölüm yok
- **COVID-19 ilişkili hastaneye yatış:** $< \%1$

Hiperinflamatuvar dönemde COVID-19 pnömonisini tedavisinde için klazakizumab

- **Multisentrik, randomize, çift kör, plasebo kontrollü**
- **Faz II/III**
- **n = 152** (şiddetli/kritik COVID-19 + hiperinflamasyon)
- **28 gün ventilatörsüz sağkalım ↑**
- **28 ve 60 günlük sağkalım ↑**
- **Entübasyon ve YBÜ ihtiyacı ↓**
- **Entübasyon ve YBÜ süresi ↓**
- **Klinik iyileşme daha belirgin**
- **En fazla yarar: Şiddetli hipoksemi gelişmeden önce tedavi edilen hastalar**
- **Güvenlilik:** Ciddi tedaviye bağlı yan etki artışı yok

2025–2026 COVID-19 Aşıları (CDC)

Aşı (Ticari Ad)	Aşı Platformu / Antijen	Onaylı Yaş Grubu	Bağışıklığı Baskılanmamış Bireylerde Şema
Moderna (SPIKEVAX)	mRNA aşısı , LP.8.1 Omikron varyantı prefusion spike	6 ay–23 ay	Önceden aşı yoksa: 2 doz , 1 ay ara
		2–11 yaş	1 doz
		12–64 yaş	1 doz
		≥65 yaş	2 doz , ~6 ay ara (en az 2 ay)
Modifiye Moderna (MNEXSPIKE)	mRNA aşısı LP.8.1 Omikron spike RBD + N-terminal	12–64 yaş	1 doz
		≥65 yaş	2 doz , ~6 ay ara
Pfizer-BioNTech (COMIRNATY)	mRNA aşısı, LP.8.1 Omikron spike	5–11 yaş	1 doz
		12–64 yaş	1 doz
		≥65 yaş	2 doz , ~6 ay ara
Novavax (NUVAXOVID)	Rekombinant protein + adjuvan JN.1 Omikron spike	12–64 yaş	1 doz
		≥65 yaş	2 doz , ~6 ay ara

Yeni nesil SARS-COV-2 aşı yaklaşımları

Yaklaşım	Hedef	Avantaj	Potansiyel katkısı
Multivalan / pan-CoV aşılar	Çoklu VOC veya korunmuş bölgeler	Geniş varyant kapsamı	Güncelleme ihtiyacının azalması
Mukozal aşılar (nazal/oral)	Üst solunum yolu mukozası	Güçlü lokal IgA	Bulaşın azaltılması
Virüs benzer partikül / eksozom temelli aşılar	Doğal virüs yapısı taklidi	Güçlü immünojenisite	Daha etkin bağışıklık
Bakteriyel vektörlü aşılar	Antijen sunumu + mukozal yanıt	Düşük maliyet, stabilite	Kolay dağıtım, uzun süreli koruma
Nanomateriyal aşılar	Antijen stabilizasyonu	Isı stabilitesi	Lojistik avantaj
Korunmuş protein aşıları (N, M, RdRp)	Değişime dirençli proteinler	Çapraz koruma	“Universal” aşı yaklaşımı

Saha A, et al. Vaccines (Basel). 2025;13(4):424

Jia Q, et al. Vaccines (Basel). 2025;13(6):633

SCTV01E: Tetravalan protein COVID-19 aşısı

- Faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü
- Çin'de 9 merkez
- 9.223 yetişkin (≥ 18 yaş), 1:1 randomizasyon
- Tek doz SCTV01E vs plasebo
- Alfa, Beta, Delta, Omicron BA.1, Squalen bazlı adjuvan
- Primer analiz: Son 6 ayda infeksiyon geçirmemiş bireylerde aşı etkinliği

Sonlanım	SCTV01E n	Plasebo n	Aşı Etkinliği (%95 GA)
Semptomatik infeksiyon	7	33	%79,7 (51.0-91.6)
Tüm infeksiyonlar (Aseptomatik dahil)	7	37	%82,4 (57.9-92.6)

SCTV01E: Tetravalan protein COVID-19 aşısı

- Faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü
- Çin'de 9 merkez
- 9.223 yetişkin (≥ 18 yaş), 1:1 randomizasyon
- Tek doz SCTV01E vs plasebo
- Alfa, Beta, Delta, Omicron BA.1, Squalen bazlı adjuvan
- Primer analiz: Son 6 ayda infeksiyon geçirmemiş bireylerde aşı etkinliği

Sonlanım	SCTV01E n	Plasebo n	Aşı Etkinliği (%95 GA)
Semptomatik infeksiyon	7	33	%79,7 (51.0-91.6)
Tüm infeksiyonlar (Aseptomatik dahil)	7	37	%82,4 (57.9-92.6)

SARS-COV-2 profilaksisinde nötralize edici monoklonal antikor 35B5'in burun spreyi

- 30 sağlıklı gönüllüde yapılan küçük ölçekli bir klinik çalışma
- **Nötralizan monoklonal antikor 35B5'in tek doz intranazal uygulanması** ile Alfa(B.1.1.7), Beta(B.1.351), Delta(B.1.617.2) ve Omikron (B.1.1.529) virüslerine karşı **nötralizasyon**
 - ✓ 12-24. saatte **%100**
 - ✓ 48. saatte %60
 - ✓ 72. saatte %20 etkinlik sağlamıştır.

Özellikle **yüksek riskli gruplarda**
kısa süreli profilaksi için
intranazal mAb yararlı olabilir

Azelastin nazal spreyin SARS-CoV-2 infeksiyonlarından korunmadaki etkinliği

- **Faz 2**, çift kör, plasebo kontrollü
- 450 sağlıklı erişkin
- Azelastin %0,1 nazal sprey günde 3 kez, 56 gün
- Haftada 2 kez hızlı antijen testi, PCR ile doğrulama
- PCR ile doğrulanmış SARS-CoV-2 infeksiyonu:
 - ✓ Azelastin: %2,2
 - ✓ Plasebo: %6,7
- **OR: 0.31, p=0.02**
- Semptomatik COVID-19 daha az
- İnfeksiyona kadar geçen süre daha uzun
- Viral pozitiflik süresi daha kısa
- Rinovirüs infeksiyonları da anlamlı olarak azalmış.
- **Güvenlilik**
 - ✓ Yan etki sıklığı **plaseboya benzer**
 - ✓ En sık: **acı tat, hafif burun kanaması, yorgunluk**
 - ✓ Tedaviyle ilişkili **ciddi yan etki yok**

Kombine solunum yolu virus aşıları

Molecular Therapy

Original Article

A potential bivalent mRNA vaccine candidate protects against both RSV and SARS-CoV-2 infections

Namei Wu,^{1,2,6} Jiachen Zhang,^{2,6} Yanqiong Shen,^{2,6} Xinghai Zhang,^{3,6} Jing Zhou,^{3,6} Yan Wu,³ Entao Li,² Xiaoming Meng,⁵ Xia Chuai,³ Sandra Chiu,² and Yucai Wang^{1,2,4}

- Influenza + RSV + COVID-19?
- Tek enjeksiyon
- Aşılanma oranı ↑
- İmmün yanıt etkileşimi → araştırılmakta



Emerging Microbes & Infections

ISSN: 2222-1751 (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/temi20

Bivalent vaccines effectively protect mice against influenza A and respiratory syncytial viruses

Sathya N. Thulasi Raman, Adrian Zetner, Anwar M. Hashem, Devina Patel, Jianguo Wu, Caroline Gravel, Jun Gao, Wanyue Zhang, Annabelle Pfeifle, Levi Tamming, Karan Parikh, Jingxin Cao, Roger Tam, David Safronetz, Wangxue Chen, Michael J.W. Johnston, Lisheng Wang, Simon Sauve, Michael Rosu-Myles, Gary Van Domselaar & Xuguang Li



Article

Safety and Immunogenicity of Concomitant Administration and Combined Administration of Bivalent BNT162b2 COVID-19 Vaccine and Bivalent RSVpreF Respiratory Syncytial Virus Vaccine with or Without Quadrivalent Influenza Vaccine in Adults ≥ 65 Years of Age

Joel M. Neutel¹, Rahsan Erdem^{2,*} , Qin Jiang³ , Kevin Cannon⁴, Helen Stacey⁵, Ryan Newton⁶, Emily Gomme², Wen Li³, Federico J. Mensa⁷, Özlem Türeci⁷, Uğur Şahin⁷, Kena A. Swanson² , Iona Munjal², David Cooper², Kenneth Koury², Annaliesa S. Anderson², Alejandra Gurtman² and Nicholas Kitchin⁶ 

on behalf of the C5481001 Study Group

≥50 yaş erişkinlerde influenza + COVID-19 tek doz kombine mRNA aşısı (mRNA-1083)'nın standart influenza aşısı + COVID-19 aşıları ile karşılaştırılması

- **Faz 3, randomize, gözlemci kör, ABD'de 146 merkez katılımlı çalışma**
- 8015 katılımcı (**50–64 yaş ve ≥65 yaş**)
- **İnfluenza + COVID-19 tek doz kombine mRNA aşısı (mRNA-1083) ile karşılaştırma:**
 - ✓ 50–64 yaş: standart doz influenza aşısı + mRNA-1273
 - ✓ ≥65 yaş: yüksek doz influenza aşısı + mRNA-1273
- **İmmünojenite**
 - ✓ Hemaglütinasyon inhibisyon testi (influenza)
 - ✓ Psödivirüs nötralizasyon testi (PsVNA; SARS-CoV-2)

mRNA-1083'ün immünojenite ve güvenlik verileri

İmmünojenite

- **Tüm influenza suşları** (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, B/Yamagata) ve **SARS-CoV-2** için **aşağı olmadığı**
- **50–64 yaşta: 4 influenza suşunun tamamında üstün olduğu**
- **≥65 yaşta: 3 influenza suşunda (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria) daha yüksek yanıt**
- **Tüm yaş gruplarında SARS-CoV-2'ye karşı daha yüksek** bağışıklık yanıtı oluşturmuş
- Yüksek riskli komorbiditesi olanlarda yanıt benzer

Güvenlilik

- Lokal ve sistemik yan etkiler mRNA-1083'te **biraz↑**
 - ✓ Çoğu **hafif–orta şiddette**
 - ✓ **Kısa süreli (3–4 gün)**

- Myokardit/perikardit saptanmadı
- Yaşam kalitesi etkisi **geçici ve klinik olarak anlamlı değil**

mRNA-1083, ≥50 yaş erişkinlerde

- İnfluenza + COVID-19 aşılarna en az eşdeğer, çoğu durumda daha güçlü bağışıklık yanıtı sağlamış
- Tek enjeksiyonla iki virüse karşı koruma
- Aşılama uyumunu artıracıkecek önemli bir halk sağlığı avantajı

CRISPR/Cas13 tabanlı anti-RNA viral yaklaşımlar

- **Sorun:** RNA virüsleri (SARS-CoV-2, influenza, HIV, dang ateşi, vb.)
→ yüksek mutasyon hızı, hızlı direnç gelişimi, mevcut aşı ve antivirallerin etkinliğinde azalma
- **Çözüm adayı: CRISPR/Cas13**
 - DNA'yı değil, **doğrudan viral RNA'yı** hedefler
 - **crRNA** ile programlanabilir → yeni varyantlara hızlı uyum
 - Geniş spektrumlu antiviral potansiyel
- **Etki mekanizması:**
 - Cas13 + crRNA → hedef viral RNA tanınır
 - **HEPN domainleri** aktive olur
 - Viral genom ve mRNA **parçalanır** → replikasyon ve protein sentezi durur

CRISPR/Cas13 tabanlı anti-RNA viral yaklaşımlar

- **Avantajlar:**

- Yüksek özgüllük
- Hızlı yeniden tasarlanabilirlik
- Aşı ve klasik antivirallere **tamamlayıcı** etki
- DNA'ya kalıcı müdahale yok

- **Kanıtlar (preklinik):**

- SARS-CoV-2, influenza, HIV, dang ateşi ve diğer RNA virüslerinde **%70–99 viral baskılanma**
- Hem **profilaktik** hem **tedavi edici** kullanım potansiyeli

- **Başlıca zorluklar:**

- Hedef dışı RNA yıkımı
- Etkili ve güvenli **in vivo taşıyıcı sistemler**
- İnsanlarda klinik veri eksikliği

- **Gelecek perspektifi:**

- Daha güvenli Cas13 varyantları (hfCas13)
- Doku-özel taşıma sistemleri
- Klasik antivirallerle **kombinasyon stratejileri**
- Salgınlara karşı **hızlı yanıt platformu**

Tan X, et al. Genes (Basel). 2025 ;16(8):875

Sonuç olarak

- Antivirallerin etkinlikleri sınırlı
- Tedaviden çok **korunma ön planda**
 - ✓ Yüksek riskli gruplar hedeflenmeli
- RSV önlenmesinde büyük gelişme
 - ✓ **Prefüzyon F proteinini hedefleyen aşılar**
 - ✓ **Yeni monoklonal antikorlar (nirsevimab, clesrovimab)**
- **İnfluenza mRNA aşısı**
- Gelecekte kombine solunum yolu aşıları?
 - ✓ Influenza + RSV + SARS-CoV-2
- Avantaj
 - ✓ Tek enjeksiyon
 - ✓ Daha yüksek aşılama oranı