

## Effectiveness of Heterologous or Homologous Booster Dose After Two Doses Coronavac Vaccine, Cankiri Sample

Oğuzhan AYKURT

Head of Health Services, Çankırı Provincial Health Directorate, Çankırı, TURKEY

ORCID: 0000-0001-7397-2976

### ABSTRACT

As part of the fight against the Covid-19 pandemic, the vaccination program with the CoronaVac vaccine started on January 14, 2021. Due to the decrease in the amount of neutralizing antibodies after immunization with two doses of CoronaVac vaccine, a booster dose was planned and applied in many countries. This study aims to demonstrate the efficacy of heterologous and homologous booster vaccines against symptomatic Covid-19 after two doses of CoronaVac vaccine. The study was carried out with 51,302 people who received a booster dose after two doses of CoronaVac vaccine in Çankırı between July 1, 2021 and December 31, 2021. Cases that were PCR positive within 14 days after the booster dose were excluded from the study, considering that the vaccine did not have enough time for antibody formation. Pearson Chi-Square Analysis was used for the relationship between categorical variables. Case incidence was 4.6% in people with CoronaVac booster dose and 1.2% in people with BNT162b2 mRNA booster dose ( $p<0.05$ ). Homologous booster doses 139.9 persons/100.000; It was observed that 23.4/100.000 people died at heterologous booster doses ( $p<0.05$ ). When mortality rates were analyzed according to booster dose type, no statistically significant difference was found ( $p=0.328$ ). In our study, the incidence was 1.16% in the heterologous booster vaccine group and 4.61% ( $p<0.05$ ) in the homologous vaccine group, and the findings support other studies. The heterologous vaccine shows that it reduces the likelihood of developing symptomatic disease and death compared to inactivated booster-dose vaccination. In our study, in accordance with the literature, symptomatic morbidity and mortality rates were found to be lower in the heterologous vaccinated group than in the homologous vaccinated group.

**Key words:** Covid-19 Vaccines, Immunization, SARS-CoV-2.

## İki Doz Coronavac Aşısı Sonrası Heterolog Veya Homolog Rapel Dozun Etkinliği, Çankırı Örneği

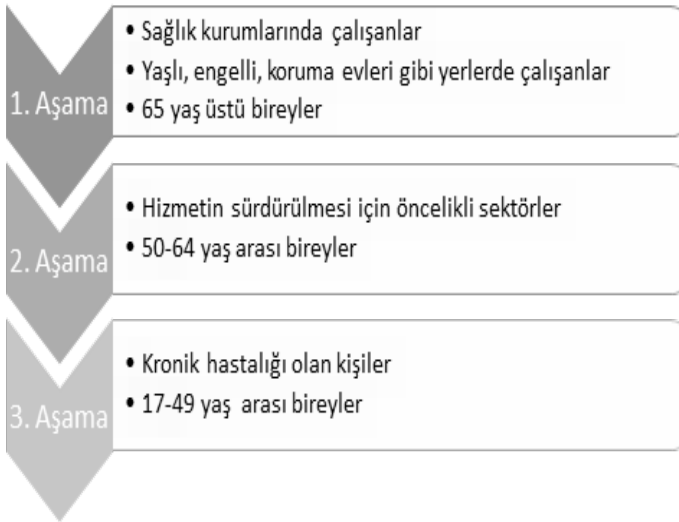
### ÖZ

Covid-19 pandemisi ile mücadele kapsamında, CoronaVac aşısı ile aşılanma programı 14 Ocak 2021 tarihinde başlamıştır. İki doz CoronaVac aşısı ile bağışıklama sonrası nötralize edici antikor miktarındaki azalma nedeniyle rapel doz uygulaması planlanmış ve birçok ülkede uygulanmıştır. Bu çalışma, iki doz CoronaVac aşısı sonrası semptomatik Covid-19'a karşı heterolog ve homolog rapel doz aşısının etkinliğini göstermeyi amaçlamaktadır. Araştırma 1 Temmuz 2021 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Çankırı'da iki doz CoronaVac aşısı sonrası rapel doz alan 51.302 kişi ile gerçekleştirildi. Rapel dozdan sonra 14 gün içerisinde PCR pozitif olan vakalar, aşının antikor oluşumu için yeterli zaman olmadığı kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için Pearson Ki-Kare Analizi kullanıldı. CoronaVac rapel dozu olan kişilerde vaka insidansı %4,6 ve BNT162b2 mRNA rapel dozu olan kişilerde %1,2 bulundu ( $p<0,05$ ). Homolog rapel dozlarında 139,9 kişi/100.000; Heterolog rapel dozlarında 23,4/100.000 kişinin öldüğü görüldü ( $p<0,05$ ). Rapel doz tipine göre ölüm oranları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,328$ ). Çalışmamızda heterolog rapel aşı grubunda insidans %1,16, homolog aşı grubunda ise %4,61 ( $p<0,05$ ) bulunmuştur ve bulgular diğer çalışmalarını desteklemektedir. Heterolog aşı, inaktif rapel doz aşılama göre semptomatik hastalık geliştirme ve vefat olasılığını azalttığını göstermektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak heterolog aşı grupta, homolog aşı gruba göre semptomatik hastalık ve ölüm oranı daha düşük bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Bağışıklama, Covid-19 aşılı, SARS-CoV-2.

## GİRİŞ

İnaktive edilmiş tam virion SARS-CoV-2 aşısı (CoronaVac; Sinovac Life Sciences) birçok ülkede Covid-19'a karşı aşı programlarında kullanılmaktadır. CoronaVac aşısının Faz 3 randomize çalışmaları çeşitli ülkelerde yapılmıştır. İki doz CoronaVac aşısı semptomatik Covid-19'a karşı etkinlikleri ilk 6 ay içerisinde Türkiye'de %83,5 (Tanrıöver ve ark. 2021), Brezilya'da %50,7 (Palacios ve ark. 2020) ve Şili'de %65,9 (Jara ve ark. 2021) olarak gösterilmiştir. Ülkemizde ise Covid-19 pandemisi ile mücadele kapsamında, 14 Ocak 2021 tarihinde sağlık çalışanları ile aşılamaya başlamış devamında 65 yaş üzeri bireyler ile süreç devam etmiştir (Bayram ve ark. 2021) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Aşı uygulanacak grup sıralaması (T.C. Sağlık Bakanlığı 2021)

İki doz CoronaVac aşısı ile bağışıklama sonrası yapılan seropozitiflik çalışmalarında, özellikle yaşlı bireylerde antikor düzeyinin azalması ve toplam seropozitiflik oranının düşük olduğu bildirilmiştir (Yiğit ve ark. 2022). Pandemi döneminde süreç ilerledikçe yeni çıkan mutasyonların etkisiyle antikor miktarında düşüş, vaka ve ölümlerde artış görülmesi nedeniyle birçok ülkede rapel dozların uygulanması planlanmıştır (Xu ve ark. 2021). Ülkemizde de 1 Temmuz 2021 tarihi itibarı ile ikinci dozun üzerinden 3 ay geçen sağlık çalışanları ve 50 yaş üzeri bireylerde rapel dozlar yapılmaya başlanmıştır. Rapel dozlar için kişilere homolog aşı (CoronaVac) veya ülkemizde Nisan 2021 tarihinde kullanıma başlanan Mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA) aşısı olan BNT162b2 (BNT162b2, Pfizer – BioNTech)

kişilerin tercihlerine sunulmuştur.

Bu çalışmada, iki doz CoronaVac sonrası heterolog ve homolog rapel doz aşılarının semptomatik Covid-19'a karşı etkinliğini gösterilmesi amaçlanmıştır.

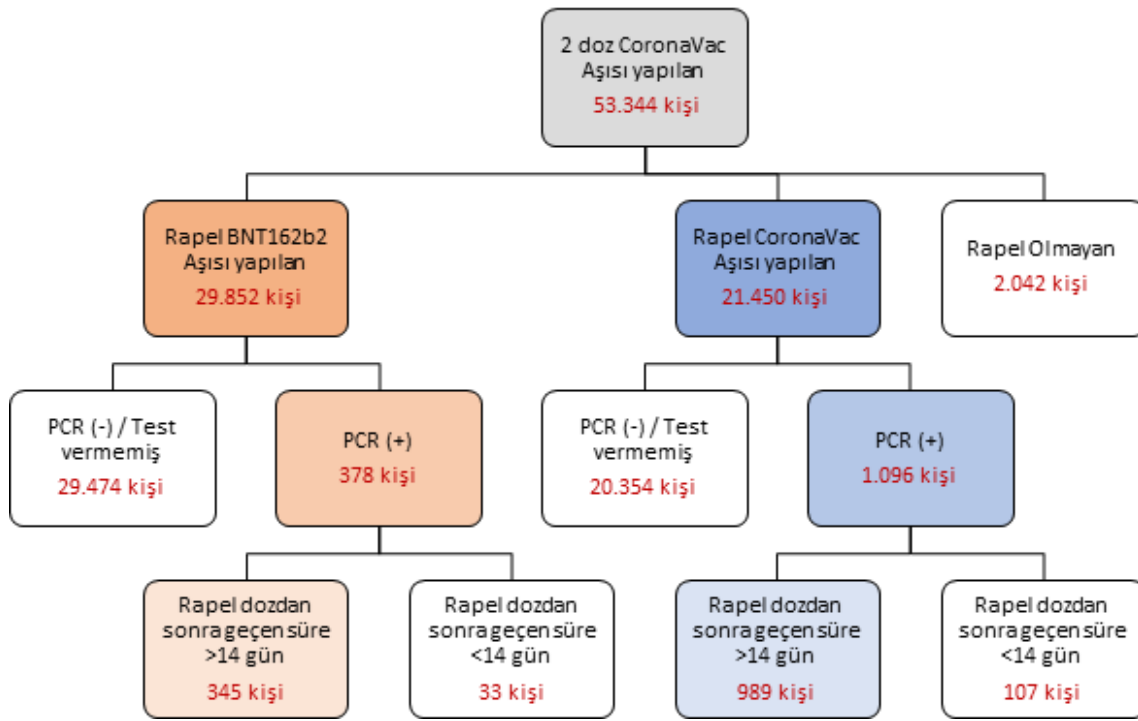
## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 1 Temmuz 2021 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çankırı Karatekin Üniversitesi Etik Kurulundan 24.04.2022 tarihli, 25 toplantı numaralı etik kurul raporu ile çalışmanın uygulanabilirliği konusunda etik açıdan sakınca olmadığına dair izin alınmıştır. Etik kurul onayı sonrası Covid-19 çalışmalarında, T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonuna çalışma izni başvurusu yapılmıştır. Oğuzhan Aykurt-2022-02-05T19\_37\_15 form numaralı araştırma başvurusu T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır. Etik kurul ve bilimsel araştırma onayları alınmasının ardından, çalışmanın uygulanabilmesi için Çankırı İl Sağlık Müdürlüğüne başvuru yapılmış ve Çankırı İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel Araştırma İzin Komisyonu kararı ile araştırmaya izin verilmiştir.

**Çalışma Örneklemi:** İki doz CoronaVac aşısı sonrası 1 Temmuz 2021 – 31 Aralık 2021 tarihler arasında üçüncü rapel doz aşısını olmuş ve Çankırı ili ikametli kişilerden oluşmaktadır. Çalışmanın örneklem seçimi Şekil 2'de gösterilmiştir.

**Aşılanma Verisi:** Bireylerin aşı durumları Aşı Takip Sisteminden (ATS), PCR sonuçları Halk Sağlığı Yönetim Sisteminden (HSYS) alınmıştır. Rapel dozun üzerinden 14 gün geçmeyen PCR pozitif vakalar, nötralize edici antikor oluşumu için yeterli süre olmadığı kabul edilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Vefat eden hastalar, Covid-19 tanısıyla HSYS'den dosyaları incelenerek değerlendirilmiştir.

**İstatistiksel Analiz:** Veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2017) programı ile kayıt altına alınarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleri ile değerlendirilmiştir. Çarpıklık değeri -1,103 ile 0,109 arasında; basıklık değeri -0,785 ile -0,935 arasında bulunmuştur. Literatürde -1,5 ile +1,5 arasında olması durumunda normal dağılım gösterdiği



Şekil 2. Örneklem seçimi

kabul edilmektedir (Tabachnick & Fidell, 2019). Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler yüzde olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için Pearson Ki-Kare Analizi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler %95 güven aralığında ( $p=0,05$ ) olarak gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Çankırı İl Sağlık Müdürlüğü ATS'den alınan verilere göre 31.12.2021 tarihi itibarı ile Çankırı ilinde toplam iki doz CoronaVac aşısı olmuş kişi sayısı 53.344 devamında CoronaVac rapel dozu olan kişi sayısı 21.450 BNT162b2 rapel dozu olan kişi sayısı 29.852'dir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çankırı ilinde iki doz CoronaVac aşısı sonrası rapel doz durumu

AŞI	KİŞİ SAYISI	YÜZDE
CoronaVac rapel	21.450	%40,2
Biontech rapel	29.852	%56,0
Rapel olmayan	2.042	%3,8
<b>TOPLAM</b>	<b>53.344</b>	<b>%100</b>

Rapel dozu CoronaVac aşısı ile aşılanmış kişilerde, 1 Temmuz 2021 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında toplam 989 PCR pozitif semptomatik vaka saptanmıştır. Altı aylık süre içinde vaka insidansı %4,6 olarak görülmüştür. BNT162b2 aşısı ile rapel doz uygulananlarda ise toplam 345 PCR pozitif vaka saptanmış olup, vaka insidansı ise %1,2 olarak belirlenmiştir. Rapel doz çeşitliliği ile 6 aylık süre içinde semptomatik PCR pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ( $p<0,05$ )(Tablo 2).

**Tablo 2.** Çankırı ilinde rapel doz aşısı olanların PCR (+) olma durumu

AŞI	PCR (+)	İNSİDANS YÜZDE	TOPLAM
CoronaVac rapel	989	%4,6	21.450
Biontech rapel	345	%1,2	29.852
<b>TOPLAM</b>	<b>1.334</b>	<b>%2,6</b>	<b>51.302</b>

1 Temmuz 2021 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında rapel doz aşısını olmuş toplam 46 hasta ex olmuştur. Bu hastaların 9 tanesi rapel doz aşısı sonrası, 14 gün içerisinde PCR pozitif saptanması nedeniyle çalışma dışında bırakılmış ve 37 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Çankırı ilinde rapel doza göre PCR (+) ve ex vaka durumu

AŞI	PCR(+) VAKA		EX VAKA		TOPLAM
	SAYI	YÜZDE	SAYI	YÜZDE	
CoronaVac rapel	989	%74,1	30	%81,1	21.450
Biontech rapel	345	%25,9	7	%18,9	29.852
<b>TOPLAM</b>	1.334	%100	37	%100	51.302

Mortalite hızlarına bakıldığı zaman homolog aşılana kişilerde 139,9 kişi/100.000; heterolog aşılana kişilerde 23,4/100.000 kişinin ex olduğu görülmektedir. Rapel doz çeşidine göre mortalite hızları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4).

Fatalite hızlarında ise homolog rapel doz olan bireylerde %3, heterolog rapel dozu olan bireylerde %2 olarak saptanmaktadır (Tablo 4). Rapel doz türüne göre fatalite hızları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,328$ ).

**Tablo 4.** Çankırı ilinde rapel doza göre mortalite ve fatalite hızı

AŞI	MORTALİTE HIZI (Yüz binde)	FATALİTE HIZI
CoronaVac rapel	139,9	%3,0
Biontech rapel	23,4	%2,0
<b>TOPLAM</b>	72,1	%2,8
	* $p=0,000$	** $p=0,328$

### TARTIŞMA

Çalışmamızda, rapel doz aşılama göre PCR pozitif Covid-19 hastalığına yakalanma oranları homolog aşı olan grupta daha fazla olduğunu görüldü. Costa Clemens ve ark. (2022) CoronaVac ile homolog rapel doz aşı olan bireylerde nötralize antikor düzeyi 12,4 kat, heterolog BNT162b2 ile rapel doz aşı sonrası nötralize antikor düzeyi 152 kat artış olduğu saptanmıştır (Costa Clemens ve ark. 2022). Keskin ve ark. (2022) spike proteine karşı oluşan antikor düzeyi homolog aşıda 1,7 kat

artarken, heterolog aşıda 46,6 kat artış olduğunu bildirmiştir (Keskin ve ark. 2022). Bizim çalışmamızda, heterolog aşılana grupta insidans %1,16, homolog aşılana grupta insidans %4,61 ( $p<0,05$ ) görülmüş ve rapel dozu BNT162b2 aşısı ile olan kişilerde hastalığa yakalanma ve semptomatik geçirme olasılığının homolog gruba göre daha da düştüğü ve literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Salzberger ve ark. (2021), aşılama öncesi birçok ülkede 65 yaş üzeri bireylerde hastalığın fatalite hızının çok yüksek olduğunu ve yaş arttıkça fatalite hızının arttığını göstermiştir (Salzberger ve ark. 2021). Bu çalışmada BNT162b2 aşısı ile rapel dozu olan toplumda görülen Covid-19 hastalığına bağlı mortalite hızı, hastalığa yakalanma ile doğru orantılı olarak homolog rapel aşısı göre düşük olduğu belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bu kapsamda ülkemizde aşılama çalışmalarının özellikle riskli grupta bulunan sağlık çalışanları ve 65 yaş ve üzeri bireylerden başlaması nedeniyle örnekleme 65 yaş üzeri birey yoğunluğunun fazla olmasına rağmen fatalite hızının diğer çalışmalara göre düşük olması, aşının ölümü engellemedeki etkisini göstermektedir. Ancak fatalite hızlarında rapel doz aşı çeşitlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, heterolog rapel doz olanlarda bunun daha düşük olduğu görülmüştür. Vefat eden bireylerin komorbid hastalıkları, yaşları, yoğun bakım tedavi süreleri gibi birçok değişkene bağlı olabileceği için bunlarla ilgili daha ayrıntılı çalışma yapılması gerekmektedir.

### Çalışmanın gücü ve sınırlamaları

Çalışmamızın en önemli gücü örneklemin büyüklüğü ve tek noktadan takip edilmesidir. Ancak mortalite ve fatalite hızlarını hesaplamada özellikle ex olan vakaların komorbid hastalıklarının farklılığı, yaş dağılımının net yapılamaması ve aşı sonrası nötralizan antikor düzeylerinin bilinmemesi en önemli sınırlayıcı faktörler arasında gelmektedir.

### SONUÇ

Bu çalışmanın verileri ışığında, pandemi sürecinin devam etmesi ve yeni mutasyonların saptanması gibi durumlar nedeniyle rapel dozlar ile klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. İki doz CoronaVac aşısı sonrası, rapel doz tercihlerinde heterolog BNT162b2 aşısı ile aşılanmanın semptomatik hastalığa yakalanma ve mortalite hızına önemli ölçüde etki ettiğini göstermektedir.

## TEŞEKKÜR

Pandemi sürecinde özveriyle çalışan tüm sağlık çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## FİNANSAL DESTEK

Yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

Bayram, A., Demirbakan, H., Günel Karadeniz, P., Erdoğan, M., & Koçer, I. (2021). Quantitation of antibodies against SARS-CoV-2 spike protein after two doses of CoronaVac in healthcare workers. *Journal of medical virology*, 93(9), 5560–5567. <https://doi.org/10.1002/jmv.27098>

Costa Clemens, S. A., Weckx, L., Clemens, R., Almeida Mendes, A. V., Ramos Souza, A., Silveira, M., da Guarda, S., de Nobrega, M. M., de Moraes Pinto, M. I., Gonzalez, I., Salvador, N., Franco, M. M., de Avila Mendonça, R. N., Queiroz Oliveira, I. S., de Freitas Souza, B. S., Fraga, M., Aley, P., Bibi, S., Cantrell, L., Dejnirattisai, W., RHH-001 study team (2022). Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *Lancet (London, England)*, 399(10324), 521–529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00094-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00094-0)

Jara, A., Undurraga, E. A., González, C., Paredes, F., Fontecilla, T., Jara, G., Pizarro, A., Acevedo, J., Leo, K., Leon, F., Sans, C., Leighton, P., Suárez, P., García-Escorza, H., & Araos, R. (2021). Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *The New England journal of medicine*, 385(10), 875–884. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107715>

Keskin, A. U., Bolukcu, S., Ciragil, P., & Topkaya, A. E. (2022). SARS-CoV-2 specific antibody responses after third CoronaVac or BNT162b2 vaccine following two-dose CoronaVac vaccine regimen. *Journal of medical virology*, 94(1), 39–41. <https://doi.org/10.1002/jmv.27350>

Palacios, R., Patiño, E. G., de Oliveira Pirelli, R., Conde, M., Batista, A. P., Zeng, G., Xin, Q., Kallas, E. G., Flores, J., Ockenhouse, C. F., & Gast, C. (2020). Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 21(1), 853. <https://doi.org/10.1186/>

s13063-020-04775-4

Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, Schmidt B, Hanses F. *Epidemiology of SARS-CoV-2. Infection.* 2021 Apr;49(2):233-239. doi: 10.1007/s15010-020-01531-3. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33034020; PMCID: PMC7543961.

Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2019). *Using multivariate statistics* (7th ed.). Pearson.

Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, Köse Ş, Erdinç FŞ, Akalın EH, Tabak ÖF, Pullukçu H, Batum Ö, Şimşek Yavuz S, Turhan Ö, Yıldırım MT, Köksal İ, Taşova Y, Kortgen V, Yılmaz G, Çelen MK, Altın S, Çelik İ, Bayındır Y, Karaoğlan İ, Yılmaz A, Özkul A, Gür H, Unal S; CoronaVac Study Group. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet.* 2021 Jul 17;398(10296):213-222. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X. Epub 2021 Jul 8. Erratum in: *Lancet.* 2022 Jan 29;399(10323):436. PMID: 34246358; PMCID: PMC8266301.

T.C. Sağlık Bakanlığı. 2021. "Publication." <https://covid19asi.saglik.gov.tr/EN-80295/list-of-covid-19-vaccination-groups.html> (February 16, 2022).

Xu QY, Xue JH, Xiao Y, Jia ZJ, Wu MJ, Liu YY, Li WL, Liang XM, Yang TC. Response and Duration of Serum Anti-SARS-CoV-2 Antibodies After Inactivated Vaccination Within 160 Days. *Front Immunol.* 2021 Dec 23;12:786554. doi: 10.3389/fimmu.2021.786554. PMID: 35003104; PMCID: PMC8733590.

Yigit, M., Ozkaya-Parlakay, A., Cosgun, Y., Ince, Y. E., Bulut, Y. E., & Senel, E. (2022). Should a third booster dose be scheduled after two doses of CoronaVac? A single-center experience. *Journal of medical virology*, 94(1), 287–290. <https://doi.org/10.1002/jmv.27318>