



“Vì nụ cười trẻ thơ
Vì ước mơ người mẹ”

BỆNH VIỆN CHUYÊN KHOA SẢN NHI



THÔNG TIN THUỐC

Drug Information Bulletin

Dược lâm sàng và thông tin thuốc

02 - 2021



TÀI LIỆU LƯU HÀNH NỘI BỘ

2021



Mục lục

MEDSAFE: Phân biệt giữa huyết khối và huyết khối kèm hội chứng giảm tiểu cầu (TTS) sau khi tiêm chủng vắc xin Covid-19	3
Hiệu quả và độ an toàn của vắc-xin phòng ngừa Covid-19 (phần 1): Comirnaty (Pfizer-BioNTech).....	6
Hiệu quả và độ an toàn của vắc-xin phòng ngừa Covid-19 (phần 2): Spikevax (vắc xin COVID-19 Moderna)	9



MEDSAFE: Phân biệt giữa huyết khối và huyết khối kèm hội chứng giảm tiểu cầu (TTS) sau khi tiêm chủng vắc xin Covid-19

Vấn đề huyết khối, đặc biệt khi liên quan tới hội chứng giảm tiểu cầu, đã làm nổi lên mối quan tâm đối với các vắc xin dựa trên véc tơ adenovirus mất khả năng sao chép, cụ thể là vắc xin COVID-19 của AstraZeneca và Janssen. Hiện tại, Comirnaty (vắc xin COVID-19 Pfizer) là vắc xin COVID-19 duy nhất được sử dụng ở New Zealand và là vắc xin mRNA (không phải vắc xin dựa trên véc tơ là vi rút adeno)

Thông tin được đưa ra nhằm giúp các nhân viên y tế hiểu về sự khác biệt giữa huyết khối và huyết khối kèm hội chứng giảm tiểu cầu (TTS), và không thay thế đánh giá trên lâm sàng.

Hiện tại, chưa tìm thấy mối liên quan giữa Comirnaty và nguy cơ TTS ở New Zealand hoặc các nước khác trên thế giới.

Tuy nhiên, đã có một số báo cáo về biến chứng huyết khối sau khi tiêm vắc xin Comirnaty. Tại New Zealand, tính đến ngày 28/9/2021, Trung tâm giám sát phản ứng có hại (CARM) đã nhận được 107 báo cáo về biến chứng huyết khối (trong đó 45 trường hợp huyết khối tĩnh mạch sâu, 45 trường hợp thuyên tắc phổi, 1 trường hợp huyết khối tĩnh mạch não, 2 trường hợp huyết khối tĩnh mạch mạc treo tràng trên, 1 trường hợp huyết khối tĩnh mạch ở tay, 1 trường hợp huyết khối tắc mạch thận, 9 trường hợp huyết khối tĩnh mạch nông và 3 trường hợp huyết khối không rõ loại). Không có bằng chứng về xuất huyết trong các trường hợp này. Hơn nữa, có một báo cáo biến chứng huyết khối khối sau khi tiêm vắc xin, tuy nhiên chưa xác định có liên quan tới vắc xin mà có thể xảy ra một cách trùng hợp.

Huyết khối xảy ra phổ biến trong cộng đồng. Ở New Zealand, mỗi năm khoảng 800/1 triệu người tiến triển thành bệnh huyết khối. Số ca huyết khối được báo cáo sau khi tiêm vắc xin Comirnaty thấp hơn so với tỷ lệ huyết khối dự kiến ở New Zealand.

Huyết khối hiện không được coi là một phản ứng có hại liên quan đến Comirnaty. Đánh giá này đã được chứng thực bởi Ban giám sát độc lập an toàn vắc xin COVID-19 của New



Zealand (CV-ISMB) vào ngày 22/7/2021. Và không có sự thay đổi nào khi CV-ISMB xem xét lại vào ngày 6/10/2021. Medsafe sẽ tiếp tục theo dõi tín hiệu an toàn này.

TTS là gì và khác với huyết khối như thế nào?

TTS được xác định là một tình trạng hiếm gặp mới. Định nghĩa trong dự thảo của Brighton Collaboration mô tả tình trạng bệnh là **“tất cả các bệnh nhân vừa có biểu hiện huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch cấp tính vừa có tình trạng mới giảm tiểu cầu khởi phát và không có thông tin về sử dụng heparin gần đây”**. Hội chứng có một số điểm tương đồng với giảm tiểu cầu do heparin (HIT); một phản ứng hiếm gặp sau khi sử dụng heparin.

Tham khảo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị TTS của Hiệp hội huyết khối và đông máu của Úc và New Zealand (THANZ), còn được gọi là huyết khối giảm tiểu cầu miễn dịch do vắc-xin (VITT).

Trong TTS, huyết khối thường xuất hiện ở những vị trí bất thường như xoang tĩnh mạch não, là một tình trạng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng. Đáng chú ý, bệnh nhân cũng có các dấu hiệu hoặc triệu chứng của giảm tiểu cầu từ nhẹ đến nặng, ví dụ như ban xuất huyết. Tình trạng này được cho rằng có cơ chế thông qua trung gian miễn dịch, với các kháng thể chống lại yếu tố tiểu cầu 4 (kháng thể anti-PF4) được phát hiện trong hầu hết các trường hợp. Phần lớn dân số không có những kháng thể này. Mặc dù các nghiên cứu nhằm xác định chính xác sinh lý bệnh đang được thực hiện, tuy nhiên cơ chế gây TTS khác biệt so với cơ chế gây huyết khối và/hoặc giảm tiểu cầu.

Khi nào nghi ngờ TTS?

- Thường xảy ra từ 4 đến 42 ngày sau khi tiêm chủng (vắc xin dựa trên véc tơ adenovirus)
- Huyết khối: có thể nặng và tiến triển nhanh. Thông thường xảy ra trong xoang tĩnh mạch não hoặc tĩnh mạch tạng, mặc dù có ở cả các vị trí khác;

VÀ:

- Giảm tiểu cầu ($<150 \times 10^9$): số lượng tiểu cầu có thể bình thường khi hội chứng mới xuất hiện nhưng sẽ giảm trong vòng 4-6 giờ.
- D-Dimer cao (thường rất cao)



- Giảm fibrinogen
- Xét nghiệm ELISAb,c PF4 dương tính
- Không có nguyên nhân khác cho tình trạng này (nghĩa là không sử dụng heparin trong vòng 100 ngày trước đó).

Ghi chú:

- a. Không phải tất cả biến chứng giảm tiểu cầu sau tiêm chủng đều là TTS, và chứng giảm tiểu cầu do miễn dịch đã được báo cáo sau khi tiêm vắc xin COVID-19. Điều này tương tự đối với huyết khối, với các báo cáo về các biến cố huyết khối sau khi tiêm chủng.
- b. Xét nghiệm PF4 ELISA đã được thiết lập tại LabPlus ở Bệnh viện Thành phố Auckland. Xét nghiệm PF4 ELISA sẽ có giá trị đối với bệnh nhân nghi ngờ TTS nếu đã tiêm vắc xin COVID-19 AstraZeneca hoặc Janssen trong vòng 42 ngày theo hướng dẫn của THANZ (phụ lục 1).
- c. Trong những trường hợp ngoại lệ, việc sử dụng xét nghiệm ELISA PF4 có thể trao đổi với LabPlus nếu nghi ngờ TTS ở mức độ cao sau khi tiêm vắc xin Comirnaty và chỉ sau khi tham khảo ý kiến của bác sĩ huyết học. Đây không phải là thông lệ đối với huyết khối xảy ra sau khi tiêm vắc xin Comirnaty.

Nguy cơ của TTS

Mặc dù không phát hiện có yếu tố nguy cơ cụ thể như tuổi, giới tính và tiền sử rối loạn đông máu nhưng cho đến nay hầu hết các trường hợp TTS được báo cáo trên toàn cầu là nữ < 60 tuổi (tuổi trung bình 41-48). Dữ liệu cũng cho thấy nguy cơ TTS thấp hơn nhiều sau liều thứ hai ở những người không gặp vấn đề gì ở liều đầu tiên.

Quản lý trường hợp xuất hiện TTS

Điều trị TTS khác với tiêu chuẩn điều trị huyết khối và không nên sử dụng heparin. Vui lòng tham khảo Tư vấn của THANZ: huyết khối giảm tiểu cầu miễn dịch nghi ngờ do vắc xin (VITT) /Cập nhật hàng tuần tư vấn của THANZ dành cho bác sĩ chuyên khoa huyết học để được tư vấn về sàng lọc và điều trị.

Báo cáo

Khuyến khích tất cả nhân viên y tế báo cáo biến cố có hại nghi ngờ sau tiêm chủng cho Trung tâm theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

Tài liệu tham khảo:

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2074/MEDSAFE-Phan-biet-giua-huyet-khoi-va-huyet-khoi-kem-hoi-chung-giam-tieu-cau-TTS-sau-khi-tiem-chung-vaccin-Covid-19.htm>



Hiệu quả và độ an toàn của vắc-xin phòng ngừa Covid-19 (phần 1): Comirnaty (Pfizer-BioNTech)

Hiệu quả

Trong một thử nghiệm lớn giai đoạn III, có đối chứng, vắc xin BNT162b2 được ghi nhận đạt hiệu quả 95% (95% CI 90,3-97,6) trong dự phòng COVID-19 có triệu chứng tại thời điểm 7 ngày hoặc sau 7 ngày tiêm liều vắc xin thứ 2. Hiệu quả này được đánh giá sau khi phân tích 170 trường hợp mắc COVID-19 (8 trường hợp ở nhóm đã tiêm vắc xin, 162 trường hợp ở nhóm sử dụng giả dược) trong số 36.000 người tham gia nghiên cứu từ 16 tuổi trở lên, được theo dõi trung bình 2 tháng sau tiêm vắc xin. Trong nghiên cứu, 9/10 trường hợp nặng nằm ở nhóm sử dụng giả dược. Với đối tượng người ≥ 65 tuổi có bệnh mắc kèm hoặc béo phì, hiệu quả vắc xin đạt 91,7% (95% CI 44,2-99,8). Trong toàn bộ mẫu nghiên cứu, tỷ lệ người nhiễm COVID-19 ở nhóm tiêm vắc xin so với nhóm giả dược bắt đầu giảm sau khoảng 2 tuần tiêm liều vắc xin đầu tiên. Hiệu quả sau tiêm 2 liều vắc xin cũng khá cao trong quần thể 1983 người tham gia có độ tuổi từ 12-15 tuổi, không có tiền sử nhiễm COVID-19, số ca nhiễm có triệu chứng là 0 và 16 trường hợp trong nhóm được tiêm vắc xin và nhóm sử dụng giả dược (hiệu quả 100%, 95% CI 75,3-100).

Dữ liệu quan sát từ các quốc gia khác nhau sau khi BNT162b2 được lưu hành cũng hỗ trợ kết quả ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng. Một nghiên cứu từ Israel sử dụng dữ liệu giám sát hơn 6,5 triệu người trên toàn quốc, trong đó 72% đã được tiêm vắc xin, ước tính hiệu quả của vắc xin trong 7 ngày trở lên sau liều thứ 2 là 91,5% đối với trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 không có triệu chứng, 97% với COVID-19 có triệu chứng. Hiệu quả của vắc xin cao và tương đương nhau ở tất cả các nhóm tuổi. Vắc xin cũng có hiệu quả chống lại các biến thể SARS-CoV-2 từ chủng thử nghiệm ban đầu. Trong một nghiên cứu trên 23,000 nhân viên y tế tại Anh, vào khoảng thời gian biến thể B.1.1.7 (Alpha) phổ biến nhất, hiệu quả của vắc xin chống lại SARS-CoV-2 (đối với trường hợp có/không có triệu chứng) ước tính khoảng 85% trong 7 ngày trở lên sau khi tiêm liều vắc xin thứ 2. Ngoài ra, trong một nghiên cứu dựa trên cơ sở dữ liệu quốc gia của Qatar, nơi có hơn 265.000 người đã được tiêm 2 liều BNT162b2 và hai biến chủng phổ biến là B.1.1.7 và

B.1.351 (Beta), hiệu quả của vắc xin ước tính là 90% (95% CI 86-92) đối với các trường hợp nhiễm B.1.1.7, 75% (95% CI 71-79) đối với trường hợp nhiễm B.1.351, và 100% với các trường hợp nặng, nguy kịch hoặc tử vong khi nhiễm 1 trong 2 biến thể. Tương tự, trong một nghiên cứu chưa được công bố tại Anh, hiệu quả ước tính đối với B.1.617.2 (Delta) là 90% so với 93% đối với B.1.1.7

Mặc dù một số dữ liệu gợi ý hiệu quả khi dùng 1 liều vắc xin duy nhất, tuy nhiên quy mô sử dụng thực tế và thời gian bảo vệ người được tiêm không mắc COVID-19 khi chỉ tiêm 1 liều chưa được xác định vì những người tham gia thử nghiệm và các nghiên cứu quan sát đều được tiêm liều thứ 2 sau 3 tuần tiêm liều đầu tiên. Ngoài ra, một số nghiên cứu cho thấy 1 liều BNT162b2 duy nhất không liên quan đến hiệu quả cao đối với các biến thể B.1.1.7, B.1.351, and B.1.617.2.

Độ an toàn và các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại tại chỗ và toàn thân tương đối phổ biến, đặc biệt sau khi tiêm liều vắc xin thứ 2; hầu hết các phản ứng ở mức độ nhẹ và trung bình (có nghĩa là không ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày) và thường cải thiện sau 2 ngày. Trong 1,6 triệu người được tiêm vắc xin tại Hoa Kỳ (từ 16 tuổi trở lên) đã trả lời các câu hỏi khảo sát sau tiêm vắc xin, phản ứng tại chỗ tiêm (chủ yếu là đau, tuy nhiên cũng có ban đỏ, sưng, ngứa chỗ tiêm) được ghi nhận khoảng 65% sau mỗi liều; mệt mỏi, đau đầu và đau cơ được báo cáo với tỷ lệ lần lượt là 29%, 25%, và 17% sau liều đầu tiên và tương ứng là 48%, 40%, và 37% sau liều thứ 2 [6]. Sau liều thứ 2, sốt, rét run và đau khớp xuất hiện với tỷ lệ khoảng 20%. Các phản ứng thường được báo cáo nhất và ngày sau tiêm chủng. Các phản ứng này cũng thường được báo cáo ở thanh thiếu niên từ 12 đến 15 tuổi sau khi tiêm liều thứ 2 (mệt mỏi, nhức đầu, rét run và đau cơ với tỷ lệ tương ứng là 66%, 65%, 42%, và 32%). Các phản ứng tại chỗ và toàn thân ít xuất hiện hơn ở những người từ 65 tuổi trở lên, tuy nhiên, đây vẫn là các phản ứng phổ biến.

Phản vệ sau tiêm chủng được báo cáo với tỷ lệ 5/1.000.000 liều vắc xin. Sau 10 triệu liều BNT162b2 đầu tiên được sử dụng tại Hoa Kỳ, 50 trường hợp phản vệ đã được báo cáo cho CDC, kết quả này cho thấy nguy cơ thấp hơn so với ước tính ban đầu. Trong số các trường hợp phản vệ, 80% phản ứng xảy ra ở những người có tiền sử phản ứng dị ứng và 90% xuất hiện sau tiêm 30 phút. Các phản ứng dị ứng khác được báo cáo gồm có ngứa, phát ban, ngứa họng và các triệu chứng hô hấp nhẹ. Các trường hợp hiếm gặp liệt dây thần kinh mặt (Bell's palsy) cũng được ghi nhận trong thử nghiệm pha III (4 trường hợp trong nhóm tiêm vắc xin và 0 trường hợp nhóm sử dụng giả dược); tuy nhiên, tỷ lệ này



không vượt quá tỷ lệ nền được ghi nhận trong quần thể chung (15 đến 30/100.000 người mỗi năm và việc theo dõi sau khi tiêm vắc xin không xác định được mối liên quan giữa tiêm chủng và bệnh liệt dây thần kinh mặt. Không có phản ứng có hại nghiêm trọng khác được xác định trong chương trình giám sát sau tiêm chủng. Tính đến 12/04/2021, không ghi nhận báo cáo về huyết khối tĩnh mạch cùng với giảm tiểu cầu sau tiêm gần 98 triệu liều BNT162b2 tại Hoa Kỳ.

Viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim cũng là các phản ứng đang được các Cơ quan quản lý dược phẩm tại Hoa Kỳ, Châu Âu, Israel rà soát mối liên quan với vắc xin mRNA như BNT162b2. Biểu hiện lâm sàng đau ngực được ghi nhận sau 4 ngày tiêm liều vắc xin BNT162b2 thứ 2 ở nhóm 7 người, đều là nam giới, độ tuổi từ 14-19 tuổi. Các bệnh nhân này đều có ST chênh tăng trên điện tâm đồ và nồng độ troponin tăng cao. Gần đây, Ủy ban đánh giá nguy cơ về Cảnh giác Dược của Châu Âu (PRAC) đã kết luận viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim là các phản ứng có hại hiếm gặp có thể xuất hiện sau khi tiêm vắc xin BNT162b2. PRAC khuyến nghị nhân viên y tế cần cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng như khó thở, tim đập mạnh có thể không đều và đau ngực. Đồng thời, cần tư vấn người bệnh gọi hỗ trợ y tế ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

Tài liệu tham khảo:

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/1959/Hieu-quan-va-do-an-toan-cua-vaccin-phong-ngua-Covid-19-phan-1-Comirnaty-Pfizer-BioNTech.htm>

Hiệu quả và độ an toàn của vắc-xin phòng ngừa Covid-19 (phần 2): Spikevax (vắc xin COVID-19 Moderna)

Hiệu quả

Trong một thử nghiệm lâm sàng lớn, pha III, có đối chứng, mRNA-1273 được ghi nhận đạt hiệu quả 94,1% (95% CI 89,3-96,8) trong dự phòng COVID-19 có triệu chứng kể từ ngày thứ 14 sau khi tiêm liều thứ 2.

Hiệu quả này được đánh giá sau khi phân tích 196 trường hợp mắc COVID-19 (11 trường hợp trong nhóm đã được tiêm vắc xin và 185 trường hợp trong nhóm tiêm giả dược) trong tổng số gần 30.000 người tham gia từ 18 tuổi trở lên với thời gian theo dõi trung bình là 2 tháng sau tiêm vắc xin. Đối với nhóm người ≥ 65 tuổi được tiêm vắc xin, hiệu quả của vắc xin là 86,4% (95% CI 61,4-95,5). Trong quần thể nghiên cứu, có 30 trường hợp nặng và tất cả đều xuất hiện trong nhóm tiêm giả dược. Trong khoảng 2000 người chỉ tiêm 1 liều vắc xin hoặc sử dụng giả dược, hiệu quả của vắc xin sau 1 liều là 80,2% (95% CI 55,2-92,5); tuy nhiên, những người này chỉ được theo dõi trung bình 28 ngày, vì vậy hiệu quả bảo vệ khi tiêm 1 liều chưa được xác định chính xác. Phân tích sơ bộ cũng gợi ý vắc xin có thể giảm các trường hợp nhiễm COVID-19 không có triệu chứng trong khoảng thời gian giữa hai mũi tiêm.

Các nghiên cứu quan sát đánh giá hiệu quả của vắc xin cũng hỗ trợ kết quả từ thử nghiệm lâm sàng. Trong một nghiên cứu trên 489 người từ 65 tuổi trở lên, những người này nhập viện tại Hoa Kỳ với biểu hiện lâm sàng của COVID 19, chỉ có 1 người (0,5%) được khẳng định mắc COVID 19 bởi xét nghiệm SARS-CoV-2 đã được tiêm 2 liều vắc xin mRNA so với 18 người (8%) có xét nghiệm SARS-CoV-2 âm tính; hiệu quả ước tính của vắc xin trong dự phòng COVID-19 nhập viện là 94% .

Độ an toàn và các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại tại chỗ và toàn thân tương đối phổ biến, đặc biệt là sau liều vắc xin thứ 2, hầu hết các phản ứng ở mức độ nhẹ và trung bình (không cản trở hoạt động hàng ngày hay cần giảm đau) và thường tự khỏi trong 2 ngày sau tiêm vắc xin. Trong số gần 2



Bệnh viện chuyên khoa Sản Nhi tỉnh Sóc Trăng

triệu người được tiêm vắc xin tại Hoa Kỳ đã trả lời khảo sát sau tiêm, phản ứng tại vị trí tiêm (chủ yếu là đau, cũng có trường hợp mẩn đỏ, sưng và ngứa chỗ tiêm) được báo cáo với tỷ lệ 74 và 82% sau mỗi liều vắc xin; mệt mỏi, đau đầu, và đau cơ được báo cáo với tỷ lệ 33, 27, và 21% sau khi tiêm liều đầu tiên và 60, 53, và 51% sau liều thứ 2.

Sau liều thứ hai, sốt và rét run xuất hiện với tỷ lệ khoảng 40% và đau khớp là 32%. Các phản ứng thường được báo cáo vào ngày sau khi tiêm chủng. Các phản ứng tại chỗ và toàn thân ít xảy ra hơn ở những người từ 65 tuổi trở lên, tuy nhiên, các phản ứng này vẫn tương đối phổ biến.

Phản vệ sau tiêm vắc xin được báo cáo với tỷ lệ khoảng 2,8 biến cố/1.000.000 triệu liều vắc xin. Sau 7,581,429 liều mRNA-1273 đầu tiên được tiêm tại Hoa Kỳ, có 21 trường hợp phản vệ đã được báo cáo cho CDC Hoa Kỳ; 86% xuất hiện ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng trước đó và 90% xảy ra trong 30 phút. Có một tỷ lệ hiếm gặp liệt dây thần kinh mặt (Bell's palsy), phản ứng được coi là có khả năng liên quan đến vắc xin. Tuy nhiên, tỷ lệ này không vượt quá tỷ lệ nền nói chung trên quần thể (15 đến 30 trường hợp/100.000 người/năm). Không có phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến vắc xin được xác định trong chương trình giám sát sau khi lưu hành. Tính đến 12/04/2021, không ghi nhận báo cáo về huyết khối tĩnh mạch cùng với giảm tiểu cầu sau tiêm gần 98 triệu liều mRNA-1273 tại Hoa Kỳ.

Viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim cũng là các phản ứng đang được các Cơ quan quản lý dược phẩm tại Hoa Kỳ, Châu Âu, Israel rà soát mối liên quan với vắc xin mRNA như mRNA-1273. Gần đây, Ủy ban đánh giá nguy cơ về Cảnh giác Dược của Châu Âu (PRAC) đã kết luận viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim là các phản ứng có hại hiếm gặp có thể xuất hiện sau khi tiêm vắc xin mRNA-1273. PRAC khuyến nghị nhân viên y tế cần cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng như khó thở, tim đập mạnh có thể không đều và đau ngực. Đồng thời, cần tư vấn người bệnh gọi hỗ trợ y tế ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

Tài liệu tham khảo:

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/1964/Hieu-qua-va-do-an-toan-cua-vaccin-phong-ngua-Covid-19-phan-2-Spikevax-Moderna-COVID-19-vaccine.htm>