

1. Evusheld (tixagevimab kết hợp cilgavimab) được phê duyệt sử dụng khẩn cấp trong dự phòng phơi nhiễm COVID-19 và điều chỉnh tăng liều để ngăn ngừa nhiễm các biến chủng Omicron

Evusheld (tixagevimab + cilgavimab) là thuốc kết hợp của 2 kháng thể tác dụng kéo dài (LAAB) được phép sử dụng khẩn cấp để điều trị dự phòng trước phơi nhiễm với COVID-19.



Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) đã cấp phép sử dụng khẩn cấp (EUA) cho Evusheld để điều trị **dự phòng trước phơi nhiễm COVID-19** ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên và có cân nặng từ 40kg trở lên), kèm các điều kiện như sau:

- Đối tượng không đang bị nhiễm Covid-19 và chưa từng tiếp xúc gần đây với người nhiễm SARS-CoV-2.

VÀ:

- Có các tình trạng bệnh lý hoặc đang dùng thuốc ức chế miễn dịch khiến hệ miễn dịch bị suy giảm và có nguy cơ cao không đạt được đáp ứng miễn dịch đầy đủ với vắc xin Covid-19 **HOẶC** có chống chỉ định tiêm vắc xin Covid-19 do tiền sử quá mẫn nặng với vắc xin và/hoặc các thành phần của vắc xin Covid-19.

Dựa trên thông tin và dữ liệu gần đây nhất, Evusheld có thể ít có tác dụng đối với một số biến chủng Omicron. Ngày 24/04/2022, FDA đã công bố điều chỉnh

chế độ liều của Evusheld vì dữ liệu hiện có chỉ ra rằng liều cao hơn giúp tăng khả năng ngăn ngừa nhiễm COVID-19 biến chủng Omicron BA.1 và BA.1.1 hơn so với liều được phê duyệt ban đầu.

Trước đây, liều Evusheld được phê duyệt là 150 mg tixagevimab và 150 mg cilgavimab được sử dụng dưới dạng hai lần tiêm bắp liên tiếp riêng biệt, với liều lặp lại mỗi sáu tháng. Hiện tại, FDA đã tăng liều phê duyệt lên **300 mg tixagevimab và 300 mg cilgavimab**. Bệnh nhân đã dùng liều theo phê duyệt trước đó (150 mg tixagevimab và 150 mg cilgavimab) nên nhận thêm một liều bổ sung 150 mg tixagevimab và 150 mg cilgavimab càng sớm càng tốt để nâng cao mức kháng thể đơn dòng lên mức tối ưu.

Evusheld là liệu pháp kháng thể đơn dòng đầu tiên được FDA cho phép để điều trị dự phòng trước phơi nhiễm với COVID-19. Evusheld có nguồn gốc từ tế bào B được hiến tặng bởi bệnh nhân điều trị sau khi nhiễm vi rút SARS-CoV-2. Các kháng thể đơn dòng trong Evusheld được thiết kế để gắn vào protein đột biến của vi rút SARS-CoV-2, nhằm ngăn vi rút xâm nhập vào tế bào vật chủ. Công nghệ kéo dài thời gian bán hủy độc quyền làm tăng thời gian tác dụng so với các kháng thể đơn dòng thông thường và sự kết hợp của các LAAB giúp giảm nguy cơ kháng thuốc do SARS-CoV-2 và các biến thể của virus.

Kết quả từ thử nghiệm PROVENT giai đoạn III (n=5197) đã chứng minh thuốc giúp giảm 77% nguy cơ mắc Covid-19 có

triệu chứng so với giả dược ở phân tích sơ bộ và 83% ở phân tích theo dõi sau 6 tháng.

Evusheld có thể gây ra các phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm phản ứng quá mẫn (bao gồm cả phản vệ), rối loạn chảy máu và các biến cố tim mạch. Các phản ứng phụ thường gặp bao gồm nhức đầu, mệt mỏi và ho.

Hiện tại, Bộ Y tế đang trong quá trình xem xét cấp phép sử dụng Evusheld tại Việt Nam.

2. Điểm tin Cochrane Reviews - Sử dụng thuốc chống đông cho bệnh nhân nhập viện do COVID-19

Biểu hiện chính của bệnh do coronavirus 2019 (COVID-19) là suy hô hấp, cũng có thể liên quan đến vi huyết khối lan tỏa và các biến cố huyết khối tắc mạch, chẳng hạn như thuyên tắc phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc huyết khối động mạch. Những người mắc COVID-19 có huyết khối tắc mạch thường có tiên lượng xấu hơn.

Thuốc chống đông dẫn xuất heparin (heparinoids), chất đối kháng vitamin K và thuốc chống đông trực tiếp được sử dụng để phòng ngừa và điều trị huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch. Bên cạnh đặc tính chống đông máu, heparinoids còn có khả năng chống viêm. Tuy nhiên, lợi ích của thuốc chống đông máu đối với bệnh nhân COVID-19 vẫn còn đang được tranh luận.

Mục tiêu

Đánh giá lợi ích và tác hại của thuốc chống đông máu so với thuốc so sánh,

giả dược hoặc không can thiệp ở những bệnh nhân nhập viện do COVID - 19.

Tiêu chí lựa chọn

Các nghiên cứu đủ điều kiện là các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT), gần như RCT, cụm RCT và nghiên cứu thuần tập so sánh thuốc chống đông dự phòng với giả dược hoặc không can thiệp trong điều trị cho bệnh nhân COVID-19 nhập viện. Tiêu chí chính là tử vong do mọi nguyên nhân và nhu cầu hỗ trợ hô hấp bổ sung. Tiêu chí phụ là tử vong liên quan đến COVID-19, huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi, xuất huyết nặng, các tác dụng phụ khác, thời gian nằm viện và chất lượng cuộc sống.

Kết quả chính

Phân tích dựa trên 7 nghiên cứu, 16.185 bệnh nhân nhập viện do COVID - 19, thực hiện tại Brazil (2), Iran (1), Ý (1) và Mỹ (1), và hai nghiên cứu đa quốc gia. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 55 đến 68 tuổi và thời gian theo dõi dao động từ 15 đến 90 ngày.

***Sử dụng liều cao thuốc chống đông máu so với liều thấp hơn (4 RCT, 4647 bệnh nhân)**

Sử dụng thuốc chống đông máu liều cao ít hoặc không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân (tỷ lệ rủi ro (RR) 1,03, 95% CI 0,92-1,16, 4489 bệnh nhân; 4 RCT) và tăng chảy máu nhẹ (RR 3,28, 95% CI 1,75 đến 6,14, 1196 bệnh nhân; 3 RCT) so với thuốc chống đông máu liều thấp hơn trong thời gian 30 ngày (mức độ bằng chứng cao). Thuốc chống đông máu liều cao hơn có thể làm

giảm thuyên tắc phổi (RR 0,46, 95% CI 0,31 đến 0,70, 4360 bệnh nhân; 4 RCT), và làm tăng nhẹ chảy máu lớn (RR 1,78, 95% CI 1,13 đến 2,80, 4400 bệnh nhân; 4 RCT) so với liều thấp hơn tại thời điểm theo dõi 30 ngày (mức độ bằng chứng trung bình). Thuốc chống đông máu liều cao hơn có thể dẫn đến ít hoặc không có sự khác biệt về huyết khối tĩnh mạch sâu (RR 1,08, 95% CI 0,57 đến 2,03, 3422 bệnh nhân; 4 RCT), đột quỵ (RR 0,91, 95% CI 0,40 đến 2,03, 4349 bệnh nhân; 3 RCTs), các biến cố bất lợi lớn ở chi (RR 0,33, 95% CI 0,01 đến 7,99, 1176 bệnh nhân; 2 RCT), nhồi máu cơ tim (RR 0,86, 95% CI 0,48 đến 1,55, 4349 bệnh nhân; 3 RCT), rung nhĩ (RR 0,35, 95% CI 0,07-1,70, 562 bệnh nhân; 1 nghiên cứu), hoặc giảm tiểu cầu (RR 0,94, 95% CI 0,71-1,24, 2789 bệnh nhân; 2 RCT) so với thuốc chống đông máu liều thấp hơn tại thời điểm theo dõi 30 ngày (mức độ bằng chứng thấp). Không rõ liệu thuốc chống đông máu liều cao hơn có bất kỳ ảnh hưởng nào đến nhu cầu hỗ trợ hô hấp bổ sung, tỷ lệ tử vong liên quan đến COVID-19 và chất lượng cuộc sống (mức độ bằng chứng rất thấp hoặc không có dữ liệu).

Thuốc chống đông máu so với không điều trị (3 NRS tiền cứu, 11.538 bệnh nhân)

Thuốc chống đông máu có thể làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân nhưng bằng chứng rất không chắc chắn do hai kết quả nghiên cứu có nguy cơ sai lệch cao và nghiêm trọng (RR 0,64, 95% CI 0,55 đến 0,74, 8395 bệnh nhân; 3 NRS; mức độ bằng chứng rất thấp). Không rõ

liệu thuốc chống đông máu có ảnh hưởng đến nhu cầu hỗ trợ hô hấp bổ sung hay không, tỷ lệ tử vong liên quan đến COVID-19, huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi, chảy máu lớn, đột quỵ, nhồi máu cơ tim và chất lượng cuộc sống (mức độ bằng chứng rất thấp hoặc không có dữ liệu).

Kết luận của tác giả

Khi so sánh với phác đồ liều thấp hơn, thuốc chống đông máu liều cao hơn ít hoặc không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và làm tăng xuất huyết nhẹ ở những người nhập viện với COVID-19 trong thời gian theo dõi lên đến 30 ngày. Thuốc chống đông máu liều cao hơn có thể làm giảm thuyên tắc phổi, tăng nhẹ chảy máu lớn, có thể dẫn đến ít hoặc không có sự khác biệt về thời gian nhập viện và huyết khối tĩnh mạch sâu, đột quỵ, các biến cố bất lợi lớn ở chi, nhồi máu cơ tim, rung nhĩ, hoặc giảm tiểu cầu.

So với không điều trị, thuốc chống đông máu có thể làm giảm tử vong do mọi nguyên nhân nhưng bằng chứng đến từ các nghiên cứu không ngẫu nhiên rất không chắc chắn. Không rõ liệu thuốc chống đông có bất kỳ ảnh hưởng nào đến các kết cục còn lại so với không dùng thuốc chống đông hay không (mức độ bằng chứng rất thấp hoặc không có dữ liệu).

Nguồn:

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013739.pub2>