

Vắc-xin Covid- 19 và Bệnh Gan

Phỏng theo Hướng dẫn của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ-AASLD

PGS.TS.BS. Phạm Thị Thu Thủy

Trung Tâm Y Khoa Medic- TP HCM

Đại Học Y Khoa Phan Chu Trinh

I.Giới thiệu:

Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) là bệnh do coronavirus 2 (SARS-CoV-2) gây ra hội chứng hô hấp cấp nghiêm trọng. Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng những người lớn tuổi và những người mắc một số bệnh đi kèm, bao gồm bệnh gan mạn tính đặc biệt là xơ gan, bệnh tim, béo phì và hệ thống miễn dịch suy yếu do các bệnh hoặc thuốc khác, có thể có nguy cơ tử vong cao hơn do COVID-19. Trong năm qua, hơn 60 vắc xin đã được phát minh và đang được phát triển như một phương tiện để ngăn ngừa COVID-19. Kể từ đầu tháng 3 năm 2021, hai loại vắc xin dựa trên mRNA được tiêm hai liều và vắc xin vector adenoviral liều một lần đã nhận được Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA) từ Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA). Do những người mắc bệnh gan mạn tính và những người ghép tạng bị ức chế miễn dịch thường không đáp ứng với các vắc xin được cấp phép, các nghiên cứu bổ sung về tính an toàn và hiệu quả của vắc xin COVID-19 là cần thiết cho các phân nhóm bệnh nhân này.

II. Các loại vắc- xin covid-19:

Sự xâm nhập của SARS-CoV-2 xảy ra được là nhờ sự gắn kết giữa protein gai với các thụ thể men chuyển angiotensin 2 (ACE2) trên tế bào biểu mô của người. Vì thế, các nhà nghiên cứu đã nhắm vào các protein gai của virus để tạo ra phản ứng miễn dịch qua trung gian vắc xin nhằm tiêu diệt SARS-CoV-2 bằng nhiều kênh khác nhau. Việc công bố trình tự bộ gen SARS-CoV-2 có 29.903 nucleotide vào ngày 10 tháng 1 năm 2020 đã tạo tiền đề cho các xét nghiệm chẩn đoán và phát triển chiến dịch Phân Phối Vắc xin Liên Bang Thần Tốc (Operation Warp Speed) ở Hoa Kỳ với mục tiêu là phát triển vắc xin vừa an toàn vừa hiệu quả trong vòng 1 năm. Cả 2 công ty Moderna và Pfizer-BioNTech đều phát triển vắc xin loại hai liều sử dụng mRNA được tổng hợp bằng cách điều chỉnh các nhân nucleoside, được tiêm vào cơ thể nhằm tạo ra protein gai; trong khi đó Johnson & Johnson / Janssen đã phát triển vắc xin sử dụng vector AdV có chứa DNA để tạo ra protein gai. Các loại vắc xin khác hiện nay đang được nghiên cứu phát triển là các loại sử dụng cơ chế DNA, tiểu đơn vị protein, virus SARS-CoV-2 bất hoạt,

vector virus và virus giảm độc lực. Tất cả các loại vắc xin được mô tả dưới đây không sử dụng SARS-CoV-2 sống và không có khả năng sao chép, ngay cả ở những người bị suy giảm miễn dịch.

1.Vắc-xin mRNA

Vắc xin loại mRNA cung cấp mRNA tổng hợp không lây nhiễm được mã hóa tạo thành 1 hoặc nhiều kháng nguyên mục tiêu (chẳng hạn như protein gai của SARS-CoV-2). Các kháng nguyên này được các tế bào trình diện kháng nguyên (APCs) trong cơ thể (như tế bào tua dendritic) hấp thụ. Khi xâm nhập vào tế bào chất, mRNA sử dụng cơ chế dịch mã của ribosom trong vật chủ để tạo ra các kháng nguyên đích, kích thích đáp ứng miễn dịch trên bề mặt tế bào thông qua các MHC lớp I và II (phức hợp kháng nguyên phù hợp tổ chức). Việc này tạo ra miễn dịch bảo vệ cơ thể chống lại các cuộc tấn công trong tương lai (ví dụ, của SARS-CoV-2) bằng cách mobilize các tế bào T CD8 gây độc tế bào đặc hiệu với kháng nguyên và các tế bào T trợ giúp và đáp ứng kháng thể trung hòa từ các tế bào B.

Một thách thức lớn của vắc xin trên nền tảng mRNA là tính ổn định và hiệu quả, nó liên quan đến các vấn đề như enzym dễ bị phân hủy, tế bào cơ thể hấp thu hạn chế, và sự kích hoạt miễn dịch tự nhiên có thể ức chế quá trình dịch mã mRNA. Trong những năm gần đây, những thách thức này đã được giải quyết bằng cách sử dụng các hạt nano lipid bảo vệ mRNA khỏi sự phân hủy của enzym và tăng cường sự hấp thu tế bào và thời gian bán hủy sinh học của chúng. Ngoài ra, các loại nucleoside được điều chỉnh để ngăn chặn sự hoạt hóa và suy thoái miễn dịch tự nhiên. Tuy nhiên, vắc xin trên nền tảng mRNA sẽ phân hủy trong vòng vài giờ ở nhiệt độ phòng và yêu cầu nhiệt độ rất thấp trong quá trình sản xuất, vận chuyển và bảo quản.

2.Vector Adenoviral

Vắc xin gốc Adenovirus sử dụng virus khác loại, vô hại, đã được biến đổi gen. DNA bên trong virus này sẽ mã hóa tạo thành protein gai của SARS-CoV-2 trên tế bào cơ thể người nhận. Khi adenovirus xâm nhập vào tế bào, nó sẽ đưa vào trong nhân đoạn DNA tạo protein gai giống của SARS-CoV-2, sau đó mRNA tương ứng được phiên mã. Bằng cách sử dụng cơ chế của tế bào chủ, mRNA sau đó được dịch mã thành protein gai giống của SARS-CoV-2, kích hoạt phản ứng miễn dịch của cơ thể sau khi nó có mặt trên màng bề mặt tế bào hoặc được tiết vào huyết thanh.

Có hàng trăm loại adenovirus được biết đến và hầu hết không gây bệnh cho người, và cũng có những loại khác gây ra một loạt các triệu chứng tùy thuộc vào đặc tính tropism của các chủng. Vector adenovirus được biến đổi để nó không còn khả năng sao chép trong tế bào vật chủ. Vắc xin gốc vector Adenovirus ổn định ở nhiệt độ phòng trong thời gian dài. Các nghiên cứu trước đó cho thấy rằng sử dụng vắc

xin vector từ virus đã làm suy yếu trên loài tinh tinh có thể cung cấp hiệu quả việc đưa các đoạn gen virus đến gan, thúc đẩy phản ứng miễn dịch trên vật chủ, sử dụng an toàn trên những tình nguyện viên khỏe mạnh cũng như các bệnh nhân bệnh gan mạn.

Vắc xin vector adeno một mũi (Ad26) của Johnson & Johnson / Janssen gần đây đã được cấp phép dưới hình thức Giấy Phép Sử Dụng Khẩn Cấp (EUA) tại Hoa Kỳ. Dữ liệu an toàn ngay từ đầu đã tạo thuận lợi trong việc thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 đối với vắc xin phòng ngừa Covid-19 dùng vector adenovirus AZD1222 của Oxford / AstraZeneca, dẫn đến việc vắc xin này được phép sử dụng khẩn cấp ở Anh vào ngày 29 tháng 12 năm 2020. Thử nghiệm lâm sàng ban đầu với vắc xin ngừa Covid 19 dùng vector adenovirus không có khả năng sao chép (Ad5) của CanSino cho thấy có sự gia tăng từ nhẹ đến trung bình tổng số bilirubin (8% người được tiêm) và nồng độ ATL huyết thanh (9% người được tiêm). Mặc dù những con số này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng, nhưng chúng ta cần nhiều dữ liệu và kinh nghiệm hơn trong việc sử dụng các loại vắc xin này, cũng như cần nghiên cứu về các vắc xin vector sử dụng virus khác đã được làm yếu đi và không còn khả năng sao chép. Các vắc xin dựa trên adenovirus đã được làm suy yếu và không có khả năng sao chép không phải sử dụng virus SARS-CoV-2 sống hay giảm độc lực, và không gây rủi ro gì cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

3.Các loại vắc xin khác

Vắc xin dùng virus bất hoạt được sản xuất bằng cách xử lý virus bằng nhiệt và/hoặc hóa chất (thường là formalin) để ngăn chặn khả năng sao chép của virus, nhưng thường được tiêm nhắc nhiều liều để tạo ra phản ứng miễn dịch mạnh mẽ trên vật chủ. Công nghệ này đã được sử dụng tạo vắc xin chống bệnh dại, bại liệt và HAV. Vắc xin Sinovac sử dụng virus bất hoạt chống lại SARS-CoV-2 đã hoàn thành các thử nghiệm pha 3 trên quy mô nhỏ với hiệu quả hỗn hợp.

Các vắc xin tiểu đơn vị protein (ví dụ như vắc xin herpes zoster) phân tách các đoạn protein mang mầm bệnh có khả năng kích thích cơ thể tạo miễn dịch, và thường được kết hợp với chất bổ trợ (adjuvant) (ví dụ: Alum, MF59, AS01, AS03, AS04) . Sản phẩm Novavax là vắc xin dựa trên adjuvant và tiểu đơn vị protein gai tái tổ hợp, sử dụng công nghệ hạt nano đã bắt đầu thử nghiệm giai đoạn 3 tại Mỹ. Novavax gần đây đã báo cáo rằng hiệu quả của vắc xin ở Anh là 89% và ở Nam Phi là 49,4%, nơi phần lớn các trường hợp COVID-19 mang một chủng biến thể (B.1.351) . Vắc xin tiểu đơn vị protein của Sanofi / GlaxoSmithKline không tạo được phản ứng miễn dịch đầy đủ ở người lớn tuổi và đang được nghiên cứu lại.

Các vắc xin virus sống, giảm độc lực cũng đang được phát triển để phòng tránh COVID-19. Một trong số đó là một loại virus có khả năng gây bệnh nhẹ ở

người, virus viêm miệng có mụn nước (vesicular stomatitis - VSV), các gen của VSV được thay thế bằng gen protein gai của SARS-CoV-2 để tạo ra phản ứng chống protein gai của vật chủ. Vắc xin dùng virus VSV đã mang lại hiệu quả trong phòng Ebola đã được phê duyệt ở Mỹ. Mặc dù chưa có vắc xin phòng COVID-19 dùng virus sống giảm độc lực nào sắp được FDA cấp phép, nhưng nhìn chung, vắc xin sống giảm độc lực không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch vì lo ngại virus có thể nhân lên quá mức.

III. Tính an toàn và hiệu quả của vắc xin COVID-19

1. Vắc xin mRNA COVID-19

Vào tháng 12 năm 2020, FDA đã cấp phép khẩn cấp cho hai vắc xin mRNA để phòng ngừa COVID-19: BNT162b2 do Pfizer-BioNTech sản xuất và mRNA-1273 do Moderna sản xuất. Cả hai loại vắc xin đều dựa trên kháng nguyên glycoprotein gai SARS-CoV-2 được mã hóa bởi mRNA trong các hạt nano lipid. Kháng nguyên glycoprotein gai làm trung gian liên kết của virus với thụ thể ACE2 trên tế bào chủ để cho phép virus xâm nhập và sao chép. Trong cả hai loại vắc xin, mRNA mã hóa kháng nguyên glycoprotein gai được ổn định ở dạng trước khi tiêm chủng, gần giống với virus nguyên vẹn hơn.

Hiệu quả vắc xin đối với điểm cuối chính của Pfizer-BioNTech là 95,0%, trong khi đối với điểm cuối chính Moderna là 94,1%. Trong cả hai loại vắc xin, khả năng gây phản ứng và các tác dụng ngoại ý thường nhẹ hơn và ít xảy ra hơn ở những người lớn tuổi hơn so với những người trẻ tuổi và thường xuyên hơn và nghiêm trọng hơn sau liều thứ hai.

2. Vắc xin Adenoviral Vector COVID-19

Vắc xin Johnson & Johnson / Janssen (Ad26.COV2.S) là vắc xin vectored adenovirus loại 26 (Ad26) không có khả năng sao chép mã hóa một biến thể của protein gai SARS-CoV-2 ở dạng ổn định. Đây là vắc xin tiêm bắp được dùng như một liều duy nhất chứa 5×10^{10} hạt virus (0,5 mL). Các lọ vắc xin đa liều có thời hạn sử dụng là 3 tháng khi được bảo quản trong khoảng nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C. Sau khi rút liều đầu tiên, lọ thuốc phải được sử dụng trong vòng 6 giờ ở 2 °C đến 8 °C hoặc trong vòng 2 giờ ở nhiệt độ phòng.

FDA cấp phép vào ngày 27 tháng 2 năm 2021 dựa trên dữ liệu theo dõi trung bình 2 tháng từ một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được giai đoạn 3 đăng ký đang diễn ra (VAC31518COV3001). Thử nghiệm giai đoạn 3 thu nhận những người tham gia là người lớn ≥ 18 tuổi được phân loại theo độ tuổi (trẻ hơn, 18-59 tuổi; lớn hơn, ≥ 60 tuổi) và các bệnh đi kèm, bao gồm bệnh gan và cấy ghép nội tạng. Chế độ 2 liều Ad26.COV2.S là chủ đề của nghiên cứu Giai đoạn 3 đang diễn ra và các nghiên cứu bổ sung được lên kế hoạch trên phụ nữ mang thai.

Trong thử nghiệm Johnson & Johnson / Janssen giai đoạn 3, khoảng 40.000 người tham gia được chọn ngẫu nhiên 1: 1 để nhận Ad26.COV2.S hoặc giả dược. Độ tuổi trung bình là 51,1 tuổi và 55,5% là nam giới. Hầu hết những người tham gia là da trắng (62,1%), 17,2% da đen, 3,5% châu Á, 14% các nhóm chủng tộc khác và 45,1% là người Tây Ban Nha / Latino. Đã có 46,7% người tham gia ở Mỹ, 17,3% ở Brazil và 12,7% ở Nam Phi. Có 40,8% người tham gia có một hoặc nhiều bệnh đi kèm, phổ biến nhất là béo phì và tăng huyết áp.

Hiệu quả vắc xin cho các tiêu chí chính (tiêu chí hiệu quả co-primary của COVID-19 được xác nhận về mặt phân tử, trung bình đến nặng / nguy kịch xảy ra ít nhất 14 và 28 ngày sau khi tiêm chủng ở những người tham gia không có bằng chứng nhiễm SARS-CoV-2 trước khi tiêm chủng) là 66,9% (95% CI 59,0-73,4) cho điểm cuối ≥ 14 ngày và 66,1% (95% CI 55,0-74,8) cho điểm cuối ≥ 28 ngày. Đối với điểm cuối ≥ 14 ngày, có 116 trường hợp COVID-19 trong nhóm vắc xin và 348 trường hợp COVID-19 trong nhóm giả dược, và 66 và 193 trường hợp tương ứng xảy ra ≥ 28 ngày sau khi tiêm chủng. Hiệu quả vắc xin thấp hơn ở Nam Phi, nơi có sự chiếm ưu thế của biến thể B.1.351 SARS-CoV-2 (52,0%, 95% CI 30,3-67,4 cho điểm cuối ≥ 14 ngày; 64,0%, 95% CI 41,2-78,7 cho điểm cuối ≥ 28 ngày) so với Mỹ (74,4%, KTC 95% 65,0-81,6 cho điểm cuối ≥ 14 ngày; 72,0%, KTC 95% 58,2-81,7 cho điểm cuối ≥ 28 ngày). Tương tự được quan sát thấy trên các phân nhóm được xác định theo tuổi, bệnh đi kèm, chủng tộc và dân tộc. Hiệu quả thấp hơn ở những người tham gia lớn tuổi (≥ 60 tuổi) với các bệnh đi kèm (42,3%, 95% CI -13,1-71,6) so với toàn bộ dân số.

Không có trường hợp COVID-19 nào cần nhập viện sau 28 ngày sau tiêm chủng so với 5 trường hợp ở nhóm dùng giả dược. Không có trường hợp tử vong liên quan đến COVID-19 trong nhóm vắc xin và 7 trường hợp tử vong liên quan đến COVID-19 trong nhóm dùng giả dược. Hiệu giá kháng thể do Ad26.COV2.S tạo ra tiếp tục tăng lên đến ít nhất là ngày 56, sau khi tiêm chủng và có bằng chứng cho thấy khả năng bảo vệ chống lại COVID-19 nghiêm trọng hoặc cấp tính có thể đạt tới 95%. Kết quả cho thấy hiệu quả tiềm năng chống lại nhiễm trùng không có triệu chứng sau 29 ngày sau tiêm chủng nhưng số lượng ít và thời gian theo dõi còn hạn chế. Không biết liệu Ad26.COV2.S có ngăn chặn sự lây truyền SARS-CoV-2 của những người được tiêm chủng hay không.

Dữ liệu an toàn có sẵn từ 43.783 người tham gia với thời gian theo dõi trung bình là 2 tháng. Tương tự như vắc xin mRNA COVID-19, các phản ứng có hại thường gặp nhất là nhẹ / vừa và bao gồm đau tại chỗ tiêm (48,6%), nhức đầu

(38,9%), mệt mỏi (38,2%) và đau cơ (33,2%). Cũng tương tự như vắc xin mRNA, khả năng gây phản ứng ít xảy ra hơn ở nhóm già hơn nhóm trẻ.

Sự mất cân bằng về số lượng được thấy trong các trường hợp huyết khối tắc mạch (ví dụ, huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi, huyết khối xoang ngang, nhồi máu não, nhồi máu cơ tim, tắc động mạch cảnh) với 15 trường hợp ở nhóm vắc xin và 10 trường hợp ở nhóm giả được. Không có báo cáo về sốc phản vệ ngay sau khi tiêm chủng; tuy nhiên, có 5 trường hợp nổi mề đay không nghiêm trọng ở nhóm tiêm vắc xin trong vòng 7 ngày kể từ ngày tiêm chủng so với 1 trường hợp ở nhóm dùng giả được. Ít nhất một trong số đó có khả năng là phản ứng quá mẫn với vắc xin. Có 2 trường hợp liệt mặt (Bell's Palsy) trong mỗi nhóm nghiên cứu, và 1 báo cáo về Hội chứng Guillain-Barre trong mỗi nhóm nghiên cứu. Không có trường hợp tử vong nào liên quan đến vắc xin.

3. Báo cáo về các phản ứng phản vệ đối với vắc xin mRNA COVID-19

Trong thời gian từ ngày 14 đến ngày 23 tháng 12 năm 2020, theo dõi bởi Hệ thống Báo cáo Phản ứng phụ của Vắc xin (VAERS) đã phát hiện 21 trường hợp phản vệ sau khi tiêm 1.893.360 liều đầu tiên được báo cáo của vắc xin Pfizer-BioNTech mRNA COVID-19 (11,1 trường hợp trên một triệu liều). Bảy mươi một phần trăm trong số này xảy ra trong vòng 15 phút sau khi tiêm chủng, 17 (81%) có tiền sử dị ứng hoặc phản ứng dị ứng được ghi nhận, và 90% là nữ.

Mười chín (90%) được điều trị bằng epinephrine, 4 (19%) phải nhập viện (trong đó có ba người trong chăm sóc đặc biệt) và 17 (81%) được điều trị tại khoa cấp cứu. Không có trường hợp tử vong nào do sốc phản vệ được báo cáo sau khi tiêm vắc xin Pfizer-BioNTech COVID-19.

Tương tự, trong thời gian từ ngày 21 tháng 12 năm 2020 đến ngày 10 tháng 1 năm 2021, đã phát hiện 10 trường hợp phản vệ sau khi tiêm 4.041.396 liều đầu tiên được báo cáo của vắc xin Moderna mRNA COVID-19 (2,5 trường hợp trên một triệu liều). 90% trong số này xảy ra trong vòng 15 phút sau khi tiêm chủng, 9 (90%) có tiền sử dị ứng hoặc phản ứng dị ứng được ghi nhận, và 100% là nữ. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị bằng epinephrine, 6 (60%) phải nhập viện (trong đó có 5 người ở khoa chăm sóc đặc biệt), và 10 (100%) được điều trị tại khoa cấp cứu. Không có trường hợp tử vong nào do sốc phản vệ được báo cáo sau khi tiêm vắc xin Moderna COVID-19.

Một báo cáo gần đây hơn từ Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) đã tóm tắt báo cáo an toàn từ 13.749.904 liều vắc xin mRNA được tiêm trong khoảng thời gian từ ngày 14 tháng 12 năm 2020 đến ngày 13 tháng 1 năm 2021. Tác dụng phụ thường gặp nhất là đau tại chỗ tiêm (70,9%), mệt mỏi (33,5%) và đau đầu (29,5%). Tỷ lệ tổng thể của phản vệ là 4,5 trường hợp trên

một triệu liều được tiêm và có thể so sánh với tỷ lệ được thấy ở vắc xin cúm bất hoạt (1,4 phần triệu), vắc xin phế cầu (2,5 phần triệu) và vắc xin herpes zoster sống giảm độc lực (9,6 phần triệu). Polyethylene glycol (PEG), được sử dụng để ổn định các hạt nano lipid và kéo dài thời gian bán hủy của chúng trong cả hai loại vắc xin mRNA, được coi là nguyên nhân tiềm ẩn gây ra sốc phản vệ.

Không rõ tại sao phần lớn các trường hợp sốc phản vệ xảy ra ở phụ nữ; tuy nhiên, nhiều phụ nữ hơn nam giới nhận được những liều vắc xin mRNA COVID-19 đầu tiên trong giai đoạn phân tích.

4. Các biến thể của virus SARS-CoV-2

Các biến thể lây lan nhanh chóng của SARS-CoV-2 có nguồn gốc từ Anh (B.1.1.7), Nam Phi (B.1.351), và Brazil (P.1) đã được phát hiện bởi các chương trình giám sát di truyền. Các biến thể này chia sẻ sự thay thế N501Y trong vùng liên kết thụ thể protein gai của virus (RBD). B.1.351 và P.1 cũng chia sẻ sự thay thế E484K trong RBD. Tất cả các biến thể này đã được tìm thấy ở Hoa Kỳ và dễ lây truyền hơn.⁴ Biến thể B.1.1.7 có thể liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao hơn. Một biến thể khác, B.1.526, cũng có chung cả hai N501Y và E484K, được phát hiện lần đầu tiên ở Thành phố New York vào tháng 11 năm 2020.

Các nghiên cứu ban đầu cho thấy rằng biến chủng E484K làm suy yếu hoặc loại bỏ tác dụng trung hòa của một số kháng thể đơn dòng có sẵn và làm giảm hoạt động trung hòa của huyết tương và huyết thanh dưỡng bệnh từ những người được tiêm chủng COVID-19. Mặc dù đã giảm khả năng trung hòa, đặc biệt là đối với B.1.351, sơ bộ các nghiên cứu cho thấy rằng cả vắc xin Pfizer-BioNTech và Moderna mRNA COVID-19 đều có khả năng bảo vệ chống lại các biến thể này.

IV. Vắc xin covid-19 ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính hay dùng ức chế miễn dịch

1. Bệnh nhân bị bệnh gan trong các thử nghiệm lâm sàng vắc xin covid-19

Bệnh nhân có tình trạng bệnh mạn tính ổn định như bệnh gan mạn tính còn bù, HIV, HBV hoặc HCV đủ điều kiện tham gia thử nghiệm giai đoạn 3 của Pfizer-BioNTech, Moderna và Johnson & Johnson / Janssen. Những người đang điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch đã bị loại khỏi các thử nghiệm Pfizer-BioNTech và Moderna, trong khi một số lượng nhỏ người nhận tạng ghép được đưa vào thử nghiệm Johnson & Johnson / Janssen.

Trong thử nghiệm Pfizer-BioNTech giai đoạn 2/3, 20,5% số người tham gia nghiên cứu có bệnh đi kèm được xác định bởi các loại Chỉ số bệnh tật của

Charlson, bao gồm bệnh gan (8030 với bệnh đi kèm được sử dụng BNT162b2 và 8029 được nhận giả dược). Hiệu quả vắc xin là 95,3% ở những người tham gia có bệnh đi kèm và tương tự như ở những người không mắc bệnh đi kèm (94,7%). Trong số 214 người tham gia (0,6%) bị bệnh gan, 124 người dùng BNT162b2 và 90 người dùng giả dược, nhưng dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả trong phân nhóm này vẫn chưa được báo cáo.

Trong thử nghiệm Moderna giai đoạn 3, ít nhất một tình trạng nguy cơ cao xuất hiện ở 22,3% số người tham gia. Trong số 196 (0,6%) người tham gia bị bệnh gan, 100 người nhận mRNA-1273 và 96 người dùng giả dược. Do không có người tham gia nào mắc bệnh gan phát triển COVID-19, nên không thể xác định hiệu quả vắc xin cho phân nhóm này.

Trong thử nghiệm Johnson & Johnson / Janssen giai đoạn 3, 40,8% người tham gia có một hoặc nhiều bệnh đi kèm, bao gồm bệnh gan và người có nhận tạng. Trong số 206 (0,5%) người tham gia bị bệnh gan, 103 người đã nhận Ad26.COV2.S và 103 người dùng giả dược. Có 10 người tham gia bị suy giảm miễn dịch được nhận tạng ghép (7 người trong nhóm vắc xin và 3 người trong nhóm giả dược). Trong số những người tham gia bị bệnh gan, 1 người trong nhóm tiêm chủng và 2 người trong nhóm dùng giả dược phát triển COVID-19 từ trung bình đến nặng / nghiêm trọng ≥ 14 ngày sau khi tiêm chủng. Việc giải thích các kết quả này bị hạn chế bởi kích thước mẫu nhỏ và tỷ lệ COVID-19 thấp. Dữ liệu về tỷ lệ mắc COVID-19 trong phân nhóm có nhận tạng ghép vẫn chưa được báo cáo.

2. Ưu tiên trong khi nguồn cung cấp vắc xin COVID-19 có hạn

Các vắc xin COVID-19 hiện là một nguồn lực hạn chế đòi hỏi phải lựa chọn hợp lý các ứng viên có nguy cơ cao nhất để được ưu tiên tiếp cận. Các nhà cung cấp phải sử dụng vắc xin COVID-19 phù hợp với các nhóm ưu tiên được xác định bởi các cơ quan y tế công cộng thích hợp. CDC đã xuất bản một tài liệu năng động xếp hạng các nhóm có nguy cơ phơi nhiễm cao hoặc kết quả kém từ COVID-19 (giai đoạn 1a, 1b, 1c, và 2). Nhân viên y tế được CDC (giai đoạn 1a) ưu tiên tiêm vắc xin COVID-19 vì họ có nguy cơ phơi nhiễm SARS-CoV-2 cao, nhu cầu bảo vệ bệnh nhân khỏi bị nhiễm trùng và nhu cầu bảo tồn khả năng chăm sóc bệnh nhân. Bệnh nhân có các tình trạng bệnh lý tiềm ẩn, bao gồm bệnh gan (ví dụ, xơ gan còn bù và mất bù, ung thư gan), người nhận tạng ghép, và suy giảm miễn dịch, có nguy cơ mắc COVID-19 nặng và được đưa vào giai đoạn 1c.

Do sự khan hiếm của vắc xin COVID-19 và quan sát thấy rằng việc tái nhiễm SARS-CoV-2 là không phổ biến trong vòng 90 ngày kể từ khi nhiễm lần đầu tiên, CDC nhận thấy rằng những người bị nhiễm SARS-CoV-2 gần đây có

thể muốn hoãn tiêm chủng đến 90 ngày. Ngoài ra, nghiên cứu ban đầu cho thấy rằng các tác dụng phụ liên quan đến vắc xin COVID-19 có thể phổ biến hơn ở những người bị nhiễm SARS-CoV-2 trước đó, đặc biệt là khi được tiêm chủng ngay sau khi nhiễm bệnh.

3. Chủng ngừa COVID-19 ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính

Do tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do COVID-19 tăng lên ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính người lớn và đặc biệt là những người bị xơ gan, nên ưu tiên cho những bệnh nhân này tiêm vắc xin COVID-19. Mặc dù dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả với ba loại vắc xin COVID-19 hiện có ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính còn hạn chế, các tác dụng ngoại ý không được dự đoán là thường xuyên hơn cũng như hiệu quả dự kiến sẽ thấp hơn so với dân số chung; tuy nhiên, các nghiên cứu tiền cứu bổ sung là cần thiết.

Nếu nguồn cung cấp vắc xin COVID-19 bị hạn chế, sẽ là hợp lý khi ưu tiên những bệnh nhân có điểm MELD hoặc Child-Turcotte-Pugh cao hơn để tiêm chủng hoặc những người được dự đoán sắp trải qua ghép gan, nhưng tất cả bệnh nhân bệnh gan mạn tính nên tiêm phòng bất cứ khi nào có thể.

CDC gần đây đã khuyến cáo rằng những người đã được tiêm chủng đầy đủ có thể tụ tập trong nhà mà không cần đeo khẩu trang. Mặc dù CDC cũng khuyến cáo rằng những người đã được tiêm chủng có thể tụ tập trong nhà với những người chưa được tiêm chủng từ một hộ gia đình khác mà không cần đeo khẩu trang, nhưng điều quan trọng là phải hiểu rằng điều này không áp dụng cho bệnh nhân với bệnh gan mạn tính hay có nhận tạng ghép, những người có nguy cơ cao bị COVID-19 nghiêm trọng.

4. Chủng ngừa vắc xin COVID-19 cho những người nhận ghép gan có ức chế miễn dịch

Do bệnh nhân suy giảm miễn dịch và người nhận tạng ghép không được đưa vào các thử nghiệm vắc xin mRNA COVID-19 và chỉ một số nhỏ được đưa vào các nghiên cứu vắc xin vectơ adenoviral, nên có rất ít dữ liệu liên quan đến tính an toàn và hiệu quả của các vắc xin hiện có trong quần thể này. Johns Hopkins gần đây đã báo cáo kết quả sơ bộ của một nghiên cứu về những người nhận tạng ghép được mời ở Mỹ đã được tiêm phòng sớm với một trong các loại vắc xin mRNA COVID-19. Trong 187 người nhận tạng ghép, bao gồm 64% nhân viên y tế tuyến đầu và 19% người nhận ghép Gan, khả năng phản ứng với vắc xin là nhẹ và tương tự với tỷ lệ được báo cáo trong quần thể không cấy ghép. Không có báo cáo sớm về các đợt thải loại tế bào cấp tính, chẩn đoán SARS-CoV-2 hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng. Trong số 436 người nhận tạng ghép, bao gồm 78 người nhận gan, chỉ 17% phát triển kháng thể với protein gai SARS-CoV-2 ở mức trung bình 20 ngày sau liều vắc xin mRNA COVID-19

đầu tiên. Điều này so với phát hiện kháng thể gai trong 100 % số người tham gia thử nghiệm lâm sàng vào ngày 15 (mRNA-1273) hoặc ngày 21 (BNT162b2) sau khi tiêm chủng. Những người nhận tạng ghép điều trị ức chế miễn dịch duy trì chất chống chuyển hóa ít có khả năng phát triển đáp ứng kháng thể hơn (37% so với 63%), cũng như những người nhận lớn tuổi hơn. Vì những lý do không rõ ràng, những người nhận mRNA-1273 có nhiều khả năng phát triển phản ứng kháng thể hơn những người nhận BNT162b2 (69% so với 31%).

5. Những điều chưa biết khác liên quan đến việc tiêm phòng cho những người nhận gan bao gồm:

1. Hiệu quả của đáp ứng miễn dịch với vắc xin để ngăn ngừa nhiễm trùng SARS-CoV-2 và COVID-19 vừa / nặng ở những người nhận tạng ghép.
2. Thời gian miễn dịch do vắc xin tạo ra có khác với những cá thể có đủ năng lực miễn dịch.
3. Cho dù ức chế miễn dịch tăng cường trong giai đoạn sau cấy ghép ngay lập tức và sau khi điều trị làm giảm hiệu quả vắc xin.
4. Thời gian, chế độ dùng thuốc tốt nhất và sự an toàn của việc sử dụng vắc xin cho những bệnh nhân bị COVID-19.
5. Tần suất tăng các xét nghiệm gan hoặc thải ghép sau khi tiêm chủng.
6. Sự lựa chọn vắc xin tốt nhất trong dân số này.

Bất chấp những điều không chắc chắn này, vắc xin COVID-19 hiện có không chứa vi rút sống hoặc vi rút giảm độc lực và do đó không có khả năng gây lo ngại về an toàn cho bệnh nhân bị ức chế miễn dịch. Cho rằng có khiếm khuyết vắc xin hoặc không biến chứng vẫn chưa được thử nghiệm ở những người nhận tạng ghép hoặc những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch khác, cần có thêm dữ liệu trước khi khuyến cáo sử dụng các vaccines COVID-19 này ở những bệnh nhân này.

6.Khoảng trống kiến thức về chủng ngừa COVID-19

Những bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tiến triển không được đưa vào nghiên cứu vắc xin COVID-19 và một số ít bệnh nhân ghép gan được đưa vào các nghiên cứu của Johnson & Johnson / Janssen. Do đó, các dữ liệu về tính hiệu quả và an toàn còn thiếu trong những quần thể này. Nghiên cứu sau khi đưa ra thị trường đang được tiến hành về phản ứng của kháng thể với vắc xin COVID-19 ở những bệnh nhân mắc các bệnh mãn tính, bao gồm xơ gan và các bệnh tự miễn. Các bệnh gan cấp tính và mãn tính bao gồm một loạt các nguyên nhân và mức độ nghiêm trọng của bệnh và do đó đại diện cho một quần thể không đồng nhất. Hơn nữa, có sự khác biệt về chủng tộc và dân tộc về tỷ lệ lưu

hành và tỷ lệ mắc các bệnh gan khác nhau. Một số yếu tố đồng thời phát hiện, chẳng hạn như béo phì, đái tháo đường, tăng huyết áp và sử dụng rượu, có thể ảnh hưởng đến điều hòa miễn dịch, sự tiến triển của bệnh gan và mức độ nghiêm trọng là có liên quan trong bối cảnh viêm chủng. Xơ gan vốn dĩ là một trạng thái rối loạn điều hòa miễn dịch định tính và định lượng, trong khi một số bệnh nhân có thể bị ức chế thêm miễn dịch với các loại thuốc như người ghép tạng và những người bị viêm gan tự miễn dịch. Việc gia tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh gan có liên quan đến khả năng đáp ứng với vắc xin không COVID19 thấp hơn.³ Khoảng trống kiến thức lớn này liên quan đến bệnh gan và cấy ghép cần được chú ý đặc biệt trong các nghiên cứu sâu hơn.

Tóm tắt về các vắc xin COVID-19 hiện có và những vắc xin trong các thử nghiệm giai đoạn 3 trên toàn thế giới

	Vắc xin	Liều	Hiệu quả	Tính an toàn	Dự trữ
	Vaccines có FDA EUA				
mRNA vaccines	mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	30 µg (0.3 mL) IM x 2 liều cách nhau 21 ngày EUA cho 18 tuổi và lớn hơn	95% ¹¹ (95.3% ở những người có bệnh nền bao gồm cả bệnh gan mạn)	Hạt nano lipid tổng hợp Chống chỉ định nếu tiền sử bệnh nặng hoặc ngay lập tức phản ứng dị ứng với bất kỳ thành phần vaccine nào, bao gồm cả PEG *	Lưu trữ giữa -80°C đến -60°C. Sau khi rã đông và pha loãng, các lọ đa liều phải được bảo quản trong khoảng từ 2°C đến 25°C và sử dụng trong vòng 6 giờ
	mRNA-1273 (Moderna)	100 µg (0.5 mL) IM x 2 liều cách nhau 28 ngày EUA cho lứa tuổi 18 và lớn hơn	94.1% ⁶⁴	Hạt nano lipid tổng hợp. Chống chỉ định nếu tiền sử bệnh nặng hoặc ngay lập tức phản ứng dị ứng với bất kỳ thành phần vaccine nào, bao gồm cả PEG*	Lưu trữ giữa -25°C đến -15°C Lọ rã đông được bảo quản ở 2°C đến 8°C trong tối đa 30 ngày hoặc từ 8°C đến 25°C cho đến 12 giờ Sau khi rút liều đầu tiên, lọ phải được sử dụng trong vòng 6 giờ
Adenoviral vectors	Ad26.COV2.S (Johnson and Johnson/Janssen)**	Liều duy nhất gồm 5x10 ¹⁰ phân tử virus (0.5 mL) EUA cho lứa tuổi 18 và lớn hơn	66.9% sau 14 ngày sau chủng ngừa 85.4% cho phòng ngừa COVID-19 trầm trọng/cấp tính ít nhất 28 ngày sau chủng ngừa	Adenovirus sao chép lỗi vector 26 (được sử dụng trong vaccine Ebola) Tỷ lệ kháng thể kháng trong huyết thanh thấp ở Bắc Mỹ.	Bảo quản ở 2°C đến 8°C trong tối đa 3 tháng Sau khi rút liều đầu tiên, lọ phải được sử dụng trong vòng 6 giờ ở 2°C đến 8°C hoặc trong vòng 2 giờ ở nhiệt độ phòng

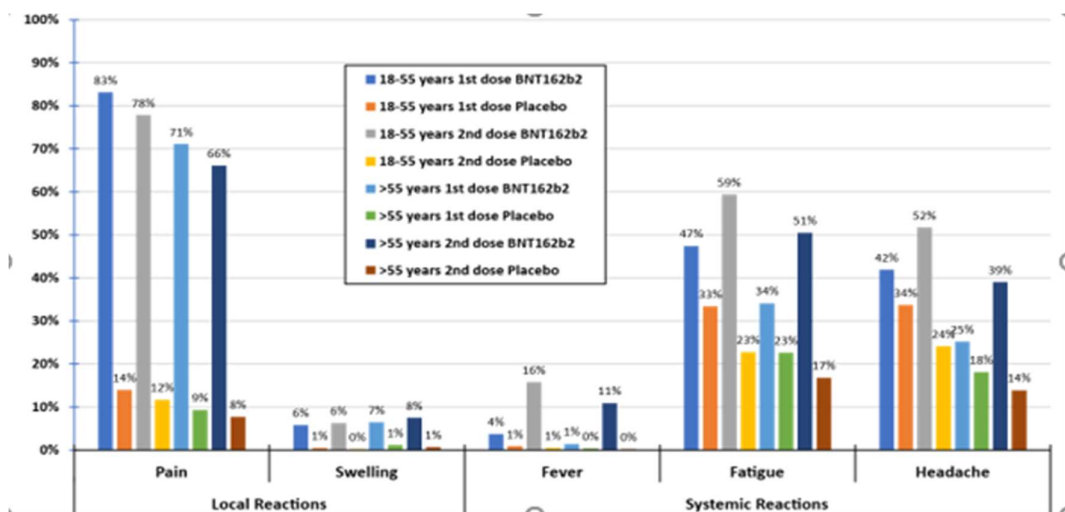
Vaccines đang phát triển trong giai đoạn 3					
Adenoviral vectors	AZD1222 (AstraZeneca)	1 or 2 IM doses cách nhau 28 ngày EUA ở UK, Europe, và Nam Mỹ cho lứa tuổi ≥ 18	70.4% (pooled) sau liều 2 nd 62% liều tiêu chuẩn (SD)/SD 90% liều thấp/SD ¹⁸ Không rõ ở bệnh nhân CLD	Adenovirus vector sao chép lỗi ở Tinh Tinh 2 cases of transverse myelitis được báo cáo	Dự trữ và phân phối ở 2°C to 8°C cho đến 6 tháng
	Ad5-NCov (CanSino biologics)		96%-97% tạo kháng thể ở ngày thứ 28 ⁶⁵	Adenovirus type 5 vector sao chép lỗi	
Recombinant protein	NCXCoV2373 (Novavax)	2 IM liều cách nhau 3 tuần	89.3% nghiên cứu ở Anh 49.4% ở Nam Phi ²²	Các phần tử nano của protein gai tái tổ hợp Chất bổ sung của Mmatrix có thể gây dị ứng	2 °C to 8 °C
Inactivated virus	CoronaVac (Sinovac)		50.4% bảo vệ, trong nghiên cứu trên người Brazilian ⁶⁶	Bất hoạt SARS-CoV-2 với chất bổ sung alum hydroxide	
	BBIBP-CorV COVID-19 bất hoạt (Wuhan)		100% tạo KT ở ngày 42 ⁶⁷	Toàn bộ virion SARS-CoV-2 bất hoạt	

PEG: polyethylene glycol

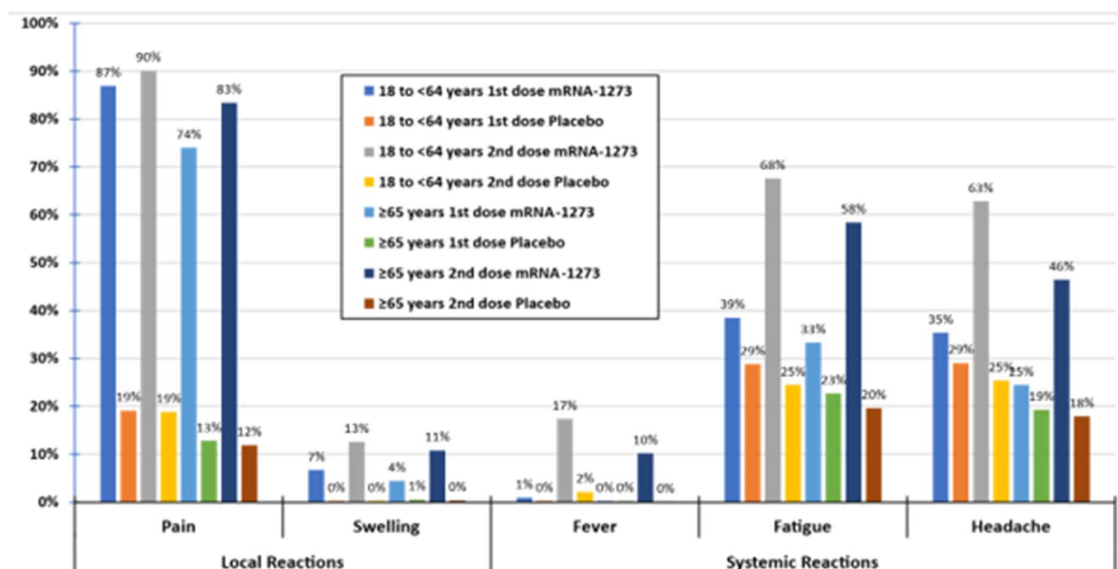
*Thành phần bao gồm mRNA, lipids, polyethylene glycol, cholesterol, potassium chloride, potassium phosphate, sodium chloride, sodium phosphate, sucrose

** Thành phần bao gồm citric acid, citrate dehydrate, ethanol, 2-hydroxypropyl-B-cyclodextrin, polysorbate 80, sodium chloride, sodium hydroxide, and hydrochloric acid

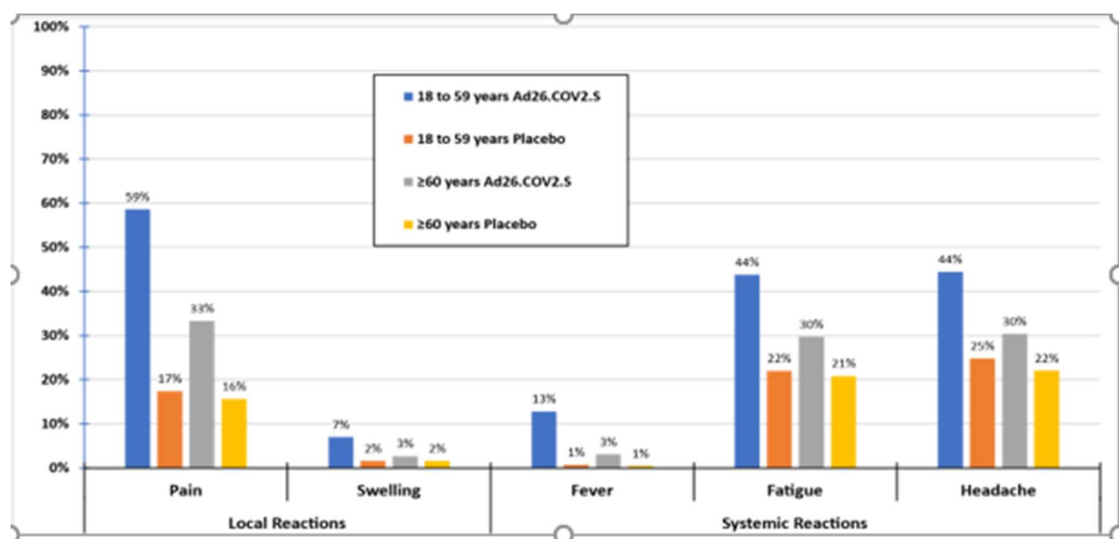
Tần suất Tác dụng phụ của các vaccines có so sánh với giả dược Pfizer-BioNTech (BNT162b2)



Moderna (mRNA- 1273)



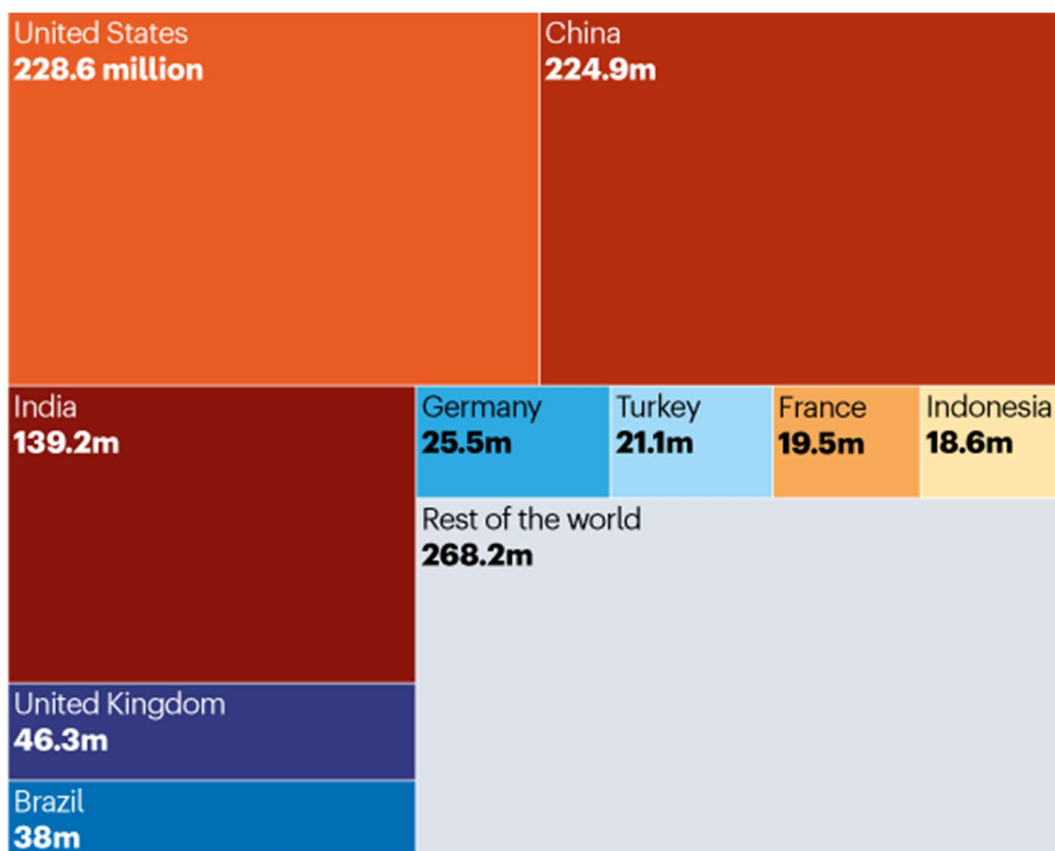
Janssen (Ad26.COV2.S)



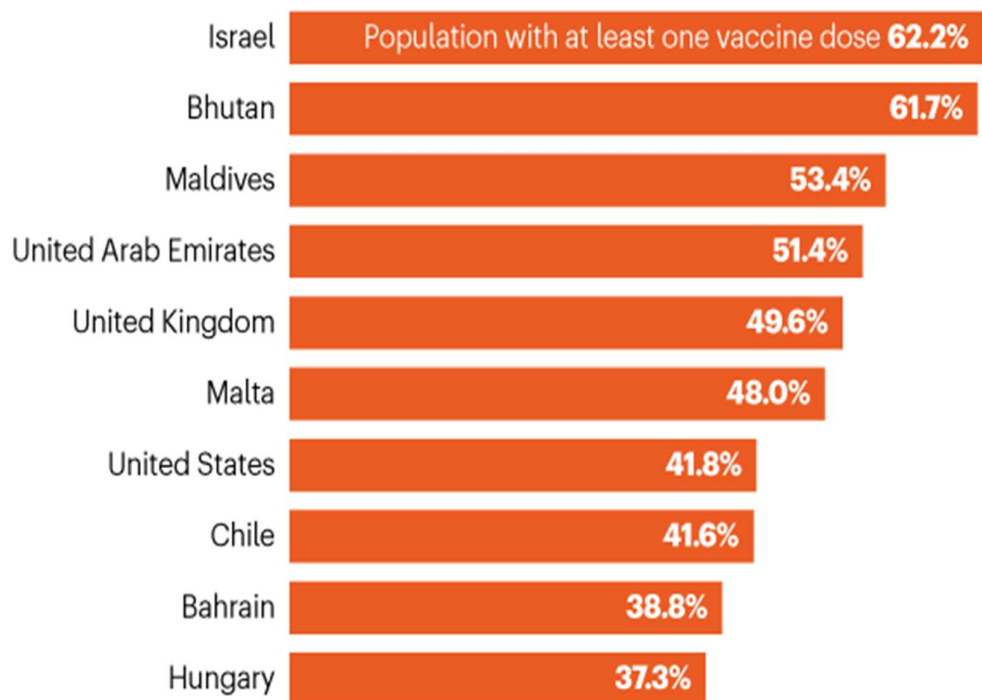
V. Sự phân bố vắc xin không đồng đều giữa các quốc gia trên thế giới

Tính đến 27/1/2021 đã có 1,06 tỉ liều vắc xin cho 570 triệu người trên thế giới, tức chỉ đạt 7,3% dân số thế giới. Các nhà khoa học nói rằng phải hơn 75% dân số thế giới được tiêm vắc xin mới kiểm soát được đại dịch. Sự phân bố không công bằng vắc xin giữa các quốc gia làm cho đại dịch ngày càng xấu hơn. Khoảng 2/3 liều vắc xin được phân bố cho 10 quốc gia, khoảng 2% liều vắc xin phân bố cho các quốc gia châu Phi. Sự phân bố không đồng đều này cũng xảy ra trong một quốc gia, ví dụ ở Anh, 1,1 triệu người trên 80 tuổi được tiêm vắc xin, 42,5 % là người da trắng, 20,5% là người da đen. Phân bố vắc xin toàn cầu hiện vẫn phụ thuộc rất nhiều yếu tố. Giải pháp vắc xin không là chiến lược hiệu quả chống đại dịch nếu như sự phân bố vắc xin không rộng khắp tất cả các quốc gia. Các nhà bào chế vắc xin phải tăng cường sản xuất nhanh hơn nữa mới mong đạt được hiệu quả trong vòng 6- 12 tháng tới.

Sự phân bố 1,03 tỉ liều vắc xin tính đến 25/04/2021



Tính đến 25/04/2021 tỉ lệ dân số các quốc gia được tiêm vắc xin



VI. Kết luận

Kể từ khi xác định được bộ gen SARS-CoV-2 vào tháng 1 năm 2020, đã có những tiến bộ đáng kể trong việc phát triển vắc xin hiệu quả cao và nói chung là an toàn cho COVID-19. CDC hiện khuyến cáo rằng tất cả người lớn trên 18 tuổi nên tiêm vắc xin mRNA hai liều hoặc vaccine vector adenoviral liều một lần theo khuyến nghị của nhà sản xuất để ngăn ngừa COVID-19 trong tương lai. Việc kiểm tra huyết thanh trước khi tiêm chủng và sau tiêm chủng không được khuyến khích vì không có các nghiên cứu về tác động của chúng đối với kết quả. Bất kỳ loại vắc xin COVID-19 nào được cho phép hiện nay đều được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính (còn bù hoặc mất bù) và những người nhận tạng ghép bị ức chế miễn dịch. AASLD khuyến nghị rằng các nhà cung cấp nên vận động ưu tiên những bệnh nhân bị xơ gan hoặc ung thư gan còn bù hoặc mất bù, những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch như người nhận gan ghép, và những người hiến gan còn sống để tiêm chủng COVID-19 dựa trên chính sách y tế địa phương, quy trình và sự sẵn có của vắc xin. Tác động lâm sàng của các biến thể vi rút SARS-CoV-2 đang phát triển nhanh chóng và cho đến khi có các nghiên cứu sâu hơn, không nên ngừng hoặc hoãn tiêm chủng COVID-19 ở bất kỳ bệnh nhân nào vì lo ngại về hiệu quả hoặc an toàn ngoài phản ứng dị ứng nghiêm trọng với bất kỳ thành phần vắc xin. Tất cả những người nhận vắc xin COVID-19 bị gan mạn tính hoặc nhận tạng ghép được khuyến cáo tiếp tục cách ly xã hội, đeo khẩu trang và rửa tay thường xuyên, cũng như tuân thủ các hành vi giảm thiểu phơi nhiễm khác.

VII. Tài liệu tham khảo

1. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011 September;9:727–738.
2. Van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. PLoS Med 2011 July;8:e1001053.
3. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. J Infect 2012 July;65:17–24.
4. Gutierrez Domingo I, Pascasio Acevedo JM, Alcalde Vargas A, Ramos Cuadra A, Ferrer Ríos MT, Sousa Martin JM, et al. Response to vaccination against hepatitis B virus with a schedule of four 40-µg doses in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation: factors associated with a response. Transplant Proc 2012 August;44:1499–1501.

5. Bonazzi PR, Bacchella T, Freitas AC, Osaki KT, Lopes MH, Freire MP, et al. Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. *Braz J Infect Dis* 2008 August;12:306–309.
6. CDC. ACIP general best practice guidelines for immunization. Published November 20, 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>. Accessed March 2021.
7. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses* 2012 June;4:1011–1033.
8. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020 March;579:265–269.
9. US Department of Defense. Coronavirus: Operation Warp Speed timeline. Published January 22, 2021. <https://www.defense.gov/Explore/Spotlight/Coronavirus/Operation-Warp-Speed/Operation-Warp-SpeedTimeline>. Accessed March 2021.
10. Jackson LA, Anderson EJ, Roupahel NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 November 12;383:1920–1931.
11. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020 December 31;383:2603–2615.
12. Janssen. FDA Briefing Document: Johnson & Johnson/Janssen COVID-19 Vaccine. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. Published February 26, 2021. <https://www.fda.gov/media/146217/download>. Accessed March 2021.
13. Pardi N, Hogan MJ, Naradikian MS, Parkhouse K, Cain DW, Jones L, et al. Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *J Exp Med* 2018 June 4;215:1571–1588.
14. Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenec A, Langer R, Blankschtein D. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther Deliv* 2016;7:319–334.
15. Buschmann MD, Carrasco MJ, Alishetty S, Paige M, Alameh MG, Weissman D. Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines. *Vaccines (Basel)* 2021 January 19;9:65.
16. Kelly C, Swadling L, Capone S, Brown A, Richardson R, Halliday J, et al. Chronic hepatitis C viral infection subverts vaccine-induced T-cell immunity in humans. *Hepatology* 2016 May;63:1455–1470.
17. Swadling L, Halliday J, Kelly C, Brown A, Capone S, Ansari MA, et al. Highly-immunogenic virally-vectored Tcell vaccines cannot overcome subversion of the T-cell response by HCV during chronic infection. *Vaccines (Basel)* 2016 August 2;4:27.
18. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021 January 9;397:99–111.

19. AstraZeneca. AstraZeneca's COVID-19 vaccine authorised for emergency supply in the UK. Published December 30, 2020. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazenecas-covid19-vaccine-authorised-in-uk.html>. Accessed March 2021.
20. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet* 2020 June 13;395:1845–1854.
21. Cao Y, Zhu X, Hossen MN, Kakar P, Zhao Y, Chen X. Augmentation of vaccine-induced humoral and cellular immunity by a physical radiofrequency adjuvant. *Nat Commun* 2018 September 12;9:3695.
22. Novavax Press Release. Novavax COVID-19 vaccine demonstrates 89.3% efficacy in UK phase 3 trial. Published January 28, 2021. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>. Accessed March 2021.
23. COVID-19 Real-Time Learning Network. Vaccines & Immunity. <https://www.idsociety.org/covid-19-realtime-learning-network/vaccines>. Accessed March 2021.
24. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01136-2>
25. 25. AASLD COVID-19 and the liver website
26. 26. AASLD expert panel consensus statement on COVID-19
27. 27. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)
28. 28. Johns Hopkins Vaccine Tracker