

اثربخشی بالینی داروی کازیریوماب و ایمدویماب در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد در بیماران مبتلا به کووید-۱۹: یک مرور نظام‌مند و متآنالیز

امیرحسین اورندی^۱، مژگان مهاجری^۲، محسن منصوری^۳، مینا سلاجقه^۴، مهدی جلیلی^۵،
مراد اسماعیل زالی^۶، سیدحمید بابایی^۷، عبدالله شیرینی ملک‌آباد^۸، سعید خرم‌نیا^{۹*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۰۸/۱۳ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۱۲/۲۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کازیریوماب و ایمدویماب به‌صورت داروی ترکیبی در درمان سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا SARS-CoV-2 استفاده می‌گردند. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثربخشی بالینی داروی ترکیبی کازیریوماب و ایمدویماب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بود.

مواد و روش کار: پایگاه‌های الکترونیکی PubMed، Scopus، Cochrane Library و Web of Science به‌منظور شناسایی مقالات مرتبط از ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۳ مورد جستجو قرار گرفتند. همچنین یک جستجوی دستی در منابع مطالعات مروری و کلیدی اولیه انجام گرفت. هیچ محدودیتی برای زبان مطالعات در نظر گرفته نشد. ارزیابی سوگرایی مطالعات با ابزار رابینز انجام گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Review Manager نسخه ۵.۴ انجام گرفت.

یافته‌ها: در مجموع ۱۴ مطالعه شامل ۴۶۱۵۹۸ بیمار وارد مطالعه شدند. نتایج متآنالیز نشان داد که یک اختلاف معنادار بین گروه‌های کازیریوماب و ایمدویماب و درمان مراقبت استاندارد در میزان مرگ‌ومیر (نسبت شانس: ۰/۲۹ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۰/۱۰)، (P<0.00001)، میزان بستری شدن در بیمارستان (نسبت شانس: ۰/۳۵ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۰/۲۲)، (P<0.00001)، نیاز به اکسیژن درمانی (نسبت شانس: ۰/۲۳ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۰/۱۲)، (P<0.00001)، بستری یا مرگ (نسبت شانس: ۰/۴۰ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۰/۳۸)، (P<0.00001) و تهویه مکانیکی (نسبت شانس: ۰/۱۹ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۰/۴۳)، (P<0.00001) مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه متآنالیز نشان داد که کازیریوماب و ایمدویماب یک درمان اثربخش در کاهش میزان مرگ‌ومیر، میزان بستری شدن در بیمارستان، نیاز به اکسیژن درمانی، بستری یا مرگ و تهویه مکانیکی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است.

کلیدواژه‌ها: اثربخشی بالینی، کازیریوماب و ایمدویماب، کووید-۱۹، درمان مراقبت استاندارد.

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره یازدهم، ص ۷۴۱-۷۲۸، بهمن ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی و درمانی علی بن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، تلعن: ۰۹۱۱۳۴۱۰۵۸۲

Email: saeed.khorramnia@gmail.com

- دانشیار بیهوشی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- استادیار بیهوشی، گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، بیمارستان ۵۰۳ (هاجر)، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران
- کارشناس ارشد گروه مدیریت، سیاست‌گذاری و اقتصاد سلامت، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- کارشناس ارشد گروه بهداشت عمومی، دانشکده پیراپزشکی و پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران
- کارشناس ارشد گروه بهداشت عمومی، دانشکده پیراپزشکی و پرستاری، بیمارستان امیرالمؤمنین، دانشگاه علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران
- استادیار مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، گروه علوم مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران
- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، اردبیل، ایران
- اپیدمیولوژیست، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران
- استادیار بیهوشی درد، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی و درمانی علی بن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران (نویسنده مسئول)

مقدمه

مرگومیر را در بیماران سرپایی پرخطر مبتلا به کووید-۱۹ خفیف تا متوسط کاهش می‌دهند و هنگامی که به‌عنوان پیشگیری پس از مواجهه استفاده می‌شوند، علائم کووید-۱۹ را در بیماران کاهش می‌دهند (۱۴). این دو مونوکلونال، دامنه گیرنده پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 را هدف قرار می‌دهد و در نتیجه از ورود ویروس به سلول‌های انسانی از طریق گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) جلوگیری می‌کند (۱۵). ریجنران، در بیماران خفیف تا متوسط مبتلا به کووید-۱۹ ظرف ۱۰ روز پس از شروع علائم، که در معرض خطر بالایی برای پیشرفت به کووید-۱۹ شدید هستند یا در بیمارستان بستری هستند استفاده می‌گردد (۱۶، ۱۷). با توجه اینکه هیچ مطالعه مرور سامانمند و متاآنالیز جامع در رابطه با پتانسیل درمانی این داروی ترکیبی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ صورت نگرفته است این مطالعه باهدف بررسی اثربخشی بالینی داروی کازیریوماب و ایمدیوماب در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام گرفت.

مواد و روش کار

دو محقق به‌طور مستقل یک جستجوی نظام‌مند به‌منظور یافتن مقالات مرتبط در مورد اثربخشی داروی کازیریوماب و ایمدیوماب از ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۳ در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Cochrane Library و Web of Science انجام دادند. به‌منظور بالا بردن حساسیت جستجو و یافتن مقالات بیشتر، یک جستجوی دستی در فهرست مقالات وارد شده انجام گرفت. به‌منظور جستجوی پایگاه‌های اطلاعاتی ذکر شده از راهبرد جستجوی متناسب با همان پایگاه اطلاعاتی استفاده شد. هیچ محدودیتی برای زبان مقالات مورد جستجو در نظر گرفته نشد. کلیدواژه‌های مورد استفاده در مطالعه شامل: COVID-19، SARS-CoV-2، casirivimab-، imdevimab و REGN-COV2، Efficacy بود. پس از جستجوی کامل، مقالات بر اساس ساختار پریسما توسط دو محقق به‌طور مستقل مورد ارزیابی قرار گرفتند. در ابتدا مقالات تکراری حذف گردیدند سپس بر اساس عنوان و چکیده مورد ارزیابی قرار گرفتند و مطالعاتی که معیارهای ورود به مطالعه را نداشتند از فرایند غربالگری خارج شدند در مرحله بعد متن کامل مقالات باقی مانده که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند. اختلاف‌نظر بین دو محقق توسط محقق سوم مورد بحث قرار می‌گرفت و از طریق توافق و اجماع میان محققان برطرف می‌گردید. به‌منظور ارزیابی کیفیت مطالعات مشاهده‌ای در متاآنالیز از چک‌لیست نیوکاسل استفاده گردید. به‌منظور بررسی سوگرایی انتشار این مطالعه از تست ایگر استفاده شد. همچنین به‌منظور انجام

سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ (SARS-CoV-2) عامل بیماری کروناویروس (کووید-۱۹)، یک گونه جدید کروناویروس بود که برای اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ شناسایی شد که از زمان پیدایش آن تاکنون منجر به مرگ و ابتلای میلیون‌ها نفر در سراسر جهان شد (۱). هرچند که در طول چند سال گذشته مداخلات درمانی و واکسن‌های زیادی به‌منظور درمان و پیشگیری از این بیماری عفونی توسعه پیدا کرد (۲-۵) با این حال تعدادی از این مداخلات درمانی ناکارآمد و بی‌تأثیر بودند (۶). واکسن‌هایی از قبیل واکسن کووید-۱۹ فایزر-بیوان‌تک، واکسن کووید-۱۹ مدرنا، واکسن جانسون‌اند جانسون، واکسن کووید-۱۹ سینوفارم، واکسن بهارات (کوواکسین)، واکسن نواکسکوید، واکسن آکسفورد-آسترانکا، واکسن کروناواک (سینوواک) و واکسن کرونا نواواکس، واکسن‌هایی بودند که توسط سازمان بهداشت جهانی قرار مورد تأیید قرار گرفت و به‌طور گسترده به‌منظور مهار تأثیر پاندمیک کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گرفت (۷). با این حال، آنتی‌بادی‌های ناشی از واکسن‌ها در ۶ ماه پس از یک سری واکسیناسیون اولیه کووید-۱۹ کاهش می‌یابد (یعنی دو دوز واکسن دو دوز یا یک دوز واکسن یک دوز) همچنین ممکن است ۲ تا ۷ ماه پس از دریافت یک سری واکسیناسیون اولیه کاهش یابد. این کاهش در اثربخشی واکسن ممکن است با ظهور انواع سویه‌های جدید بیشتر شود (۸) از طرف دیگر، واکسن‌ها تنها برای اقدامات پیشگیری مناسب می‌باشند و برای اقدامات درمانی در افراد مبتلا به کووید-۱۹، کارایی ندارند (۹). درحالی‌که واکسن‌ها بهترین استراتژی برای پیشگیری از عفونت کووید-۱۹ هستند مداخلات دارویی می‌توانند به‌طور بالقوه برای برخی از جمعیت‌های آسیب‌پذیر قبل یا بعد از قرار گرفتن در معرض سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا، مانند بیمارانی که واکسینه نشده یا اخیراً واکسینه شده‌اند، سودمند باشند (۱۰).

اخیراً یک کلاس جدید از مداخلات ضدویروسی در دست بررسی، آنتی‌بادی مونوکلونال (mAbs) مورد توجه قرار گرفته است که می‌تواند به ویروس متصل شود و آن‌ها را خنثی کند و پیشرفت بیماری را در بیماران با مراحل اولیه کووید-۱۹ محدود کند (۱۰). آنتی‌بادی‌های مونوکلونال SARS-CoV-2 این پتانسیل را دارند که هم برای پیشگیری و هم برای درمان عفونت استفاده شوند (۱۱). درمان با این نوع داروها که به پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 متصل می‌شوند، از بستری شدن و مرگ در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده بیماران غیر بستری و غیر واکسینه شده با خطر بالایی پیامدهای ضعیف جلوگیری می‌کند (۱۲، ۱۳). کازیریوماب و ایمدیوماب (با نام تجاری ریجنران) دو آنتی‌بادی مونوکلونال هستند که در هنگام استفاده به‌عنوان درمان، میزان بستری شدن و

فرم‌های از پیش تعیین‌شده با استفاده از نرم‌افزار اکسل استخراج شد. داده‌ها شامل نام نویسنده، سال انتشار، حجم نمونه، مداخله، مقایسه، نوع مطالعه و مکان مطالعه بود. به‌منظور ارزیابی سوگرایی مقالات وارد شده و سوگرایی انتشار به ترتیب از ابزار رابینز (ROBINS-I) (۱۸) و آزمون ایگر (۱۹) استفاده شد.

سنتز شواهد و آنالیز آماری:

پیامدهای اثربخشی در مطالعات به‌صورت رخداد و عدم رخداد بین دو گروه مداخله و مقایسه گزارش شده بودند بنابراین از نسبت شانس (Odds Ratio) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد. جهت وزن دهی با توجه به واریانس هر مطالعه از روش معکوس واریانس (IV) استفاده شد. بدان معنا که از معکوس واریانس هر مطالعه به‌عنوان وزن آن مطالعه در محاسبه اثر کل استفاده شد. جهت بررسی میزان هتروژنیته بین مطالعات از شاخص‌های I² و همچنین آزمون کای-دو استفاده شد. مقدار I² بیشتر از ۵۰ درصد و P < 0.1 به‌عنوان هتروژنیته (ناهمگونی) در نظر گرفته شد. مدل اثرات تصادفی و ثابت برای مطالعات به ترتیب، با هتروژنیته (ناهمگونی) و بدون هتروژنیته (همگنی) استفاده شد. اگر هتروژنیته بالای ۵۰ درصد بود از مدل اثرات تصادفی استفاده می‌گردید و اگر هتروژنیته کمتر از ۵۰ درصد، از مدل اثرات ثابت استفاده می‌گردید به‌منظور انجام متاآنالیز داده‌ها از نرم‌افزار آماری Review Manager نسخه 5.4 استفاده شد.

یافته‌ها

شکل یک فرایند غربالگری، شناسایی و انتخاب مطالعات وارد شده را بر اساس ساختار پریسما نشان می‌دهد. پس از انجام جستجوی اولیه در پایگاه‌های الکترونیکی، در مجموع ۴۷۸ مطالعه شناسایی شد که در این میان ۱۹۱ مطالعه به دلیل تکراری بودن خارج شدند و ۲۸۷ مطالعه باقی ماندند. مطالعات باقی مانده بر اساس عنوان و چکیده توسط دو محقق به‌طور مستقل مورد غربالگری و عنوان بررسی قرار گرفتند که ۲۶۰ مطالعه به دلیل نداشتن معیارهای ورود به مطالعه، در فرایند غربالگری خارج شدند و در نهایت ۲۷ مطالعه شرایط ورود به مطالعه را داشتند که پس از بررسی متن کامل این مقالات مطابق با معیارهای ورود و خروج، در نهایت ۱۴ مطالعه (۲۰-۳۳) با جمعیت ۴۶۱۵۹۸ بیمار، اثر درمانی کازیریوماب و ایمدویماب را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد مورد ارزیابی قرار داده بودند که این مطالعات وارد مرحله متاآنالیز شدند. ویژگی مطالعات وارد شده در جدول یک ذکر شده است.

این مطالعه از چک‌لیست پریسما استفاده گردید. راهبرد جستجو در پایگاه اطلاعاتی PubMed بدین صورت بود:

((((((((Coronavirus[Title/Abstract])) OR (Coronavirus[MeSH Terms])) OR (COVID-19[Title/Abstract])) OR (COVID-19[MeSH Terms])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[MeSH Terms])) OR (2019 novel coronavirus infection[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV infection[Title/Abstract])) AND (((REGN-COV2[Title/Abstract]) OR (casirivimab-imdevimab[Title/Abstract])) OR (monoclonal antibody[Title/Abstract]))

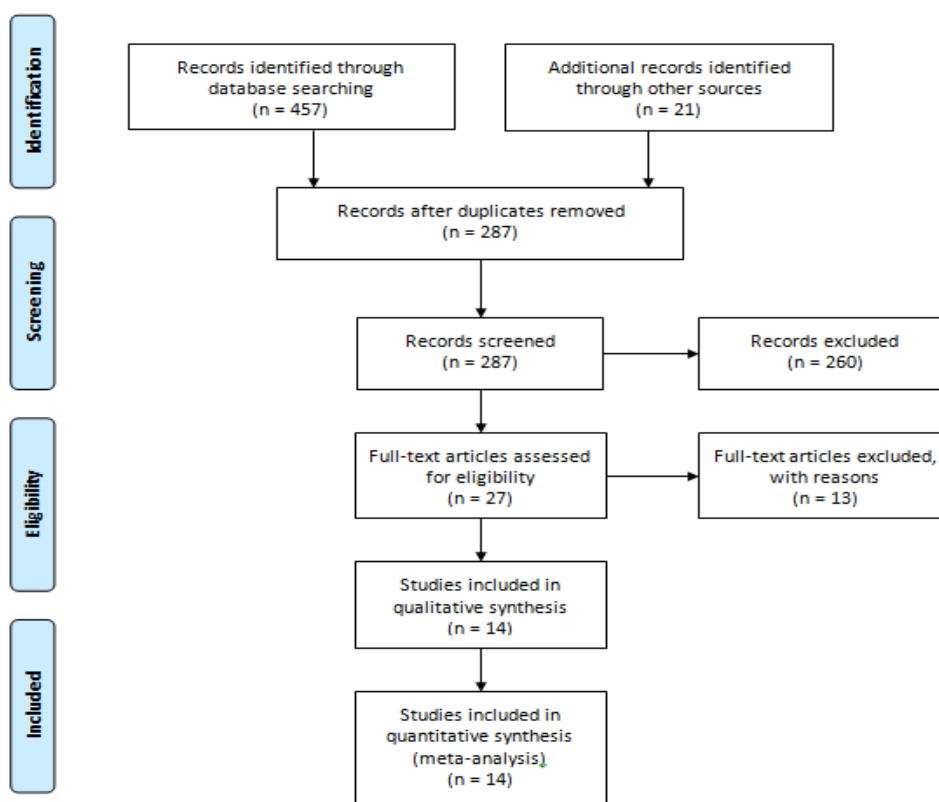
معیارهای ورود و خروج از مطالعه:

معیارهای ورود به مطالعه شامل (۱) جمعیت: بیماران مبتلا به کووید-۱۹ (۲) مداخله: داروی کازیریوماب و ایمدویماب (ریجنران) (۳) مقایسه: درمان مراقبت استاندارد (منظور از درمان مراقبت استاندارد، درمانی که توسط پزشکان به‌عنوان درمان مناسب برای نوع خاصی از بیماری پذیرفته شده است و به‌طور گسترده توسط متخصصان مراقبت‌های بهداشتی استفاده می‌شود این نوع درمان در مطالعات شامل اکسیژن درمانی، داروهای رایج و مرسوم از قبیل دکزامتازون، کورتیکواستروئیدها، آنتی‌بیوتیک‌ها، ویتامین‌ها و مینرال‌ها، داروهای ایمنوساپرسیو، داروهای ضد انعقاد و... در درمان بیماری کووید-۱۹ (است ۴) نوع مطالعه: مطالعات مشاهده‌ای (۵) پیامدها: کاهش میزان مرگ‌ومیر، کاهش میزان بستری شدن در بیمارستان، نیاز به اکسیژن درمانی، بستری با مرگ و تهویه مکانیکی بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل (۱) جمعیت: مطالعاتی که جمعیت آن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نباشد با بر روی گونه‌های حیوانی انجام گرفته باشد (۲) مداخله: داروی کازیریوماب و ایمدویماب (ریجنران) به‌صورت ترکیب با سایر رژیم‌های درمانی بررسی شده باشد (۳) مقایسه: داروایی که در ترکیب با درمان مراقبت استاندارد باشند (۴) طراحی مطالعه: گزارش موردی، گزارش موارد، نامه به سردبیر، کنفرانس‌ها و مطالعاتی که نتایج آن‌ها ناقص و قابل استخراج نباشد (۵) پیامد: پیامدهای غیر مرتبط را بررسی کرده باشد یا اطلاعات پیامدهای موردنظر کافی نباشد.

استخراج داده‌ها:

داده‌های موردنیاز به‌طور مستقل توسط دو محقق با استفاده از



شکل (۱): فرایند شناسایی، غربالگری و انتخاب مطالعات وارد شده بر اساس ساختار پریسما

جدول (۱): ویژگی‌های مطالعات وارد شده در مرور نظام‌مند و متاآنالیز

نویسنده اول	سال	کشور	حجم مطالعه	نوع مطالعه	مداخله	کنترل
جوی	۲۰۲۲	هند	۱۵۲	مشاهده‌ای	کازیریوماب ایمدومیاب	درمان استاندارد و
فاراوان	۲۰۲۲	ایتالیا	۳۴	مشاهده‌ای	کازیریوماب ایمدومیاب	درمان استاندارد و
سوزوکی	۲۰۲۲	ژاپن	۴۴۴	مشاهده‌ای	کازیریوماب ایمدومیاب	درمان استاندارد و
اول ابایدی	۲۰۲۲	امریکا	۸۴۲۶	مشاهده‌ای	کازیریوماب ایمدومیاب	درمان استاندارد و
آمانو	۲۰۲۱	ژاپن	۴۰	مشاهده‌ای	کازیریوماب ایمدومیاب	درمان استاندارد و
جالبرت	۲۰۲۲	امریکا	۵۴۸۲۰	مشاهده‌ای	کازیریوماب ایمدومیاب	درمان استاندارد و
حسین	۲۰۲۲	امریکا	۳۸۴۴۴۷	مشاهده‌ای	کازیریوماب ایمدومیاب	درمان استاندارد و

نویسنده اول	سال	کشور	حجم مطالعه	نوع مطالعه	مداخله	کنترل
مک کریری	۲۰۲۲	بین‌المللی	۱۹۵۹	مشاهده‌ای	کازیریومپاب ایمدویماب	درمان استاندارد و
میاشیتا	۲۰۲۲	ژاپن	۹۲۲	مشاهده‌ای	کازیریومپاب ایمدویماب	درمان استاندارد و
اوساگی	۲۰۲۲	ژاپن	۱۰۴	مشاهده‌ای	کازیریومپاب ایمدویماب	درمان استاندارد و
رزونابل	۲۰۲۲	امریکا	۱۳۹۲	مشاهده‌ای	کازیریومپاب ایمدویماب	درمان استاندارد و
رودی	۲۰۲۲	امریکا	۱۱۷۰	مشاهده‌ای	کازیریومپاب ایمدویماب	درمان استاندارد و
شوپن	۲۰۲۲	اسرائیل	۳۵۹	مشاهده‌ای	کازیریومپاب ایمدویماب	درمان استاندارد و
وی	۲۰۲۲	امریکا	۶۴۰۷	مشاهده‌ای	کازیریومپاب ایمدویماب	درمان استاندارد و

از شروع مداخلات می‌باشد. سطح قضاوت در مورد دامنه‌ها به صورت پایین (مطالعه در این زمینه با یک کارآزمایی تصادفی که به خوبی انجام شده قابل مقایسه است)، متوسط (این مطالعه برای یک مطالعه غیرتصادفی با توجه به این حوزه مناسب است، اما نمی‌توان آن را قابل مقایسه با یک کارآزمایی تصادفی با انجام خوب در نظر گرفت)، جدی (مطالعه دارای مشکلات مهمی در این زمینه است)، بحرانی (مطالعه در این زمینه برای ارائه شواهد مفیدی در مورد اثرات مداخله بیش از حد مشکل ساز است) و بدون اطلاعات (هیچ اطلاعاتی وجود ندارد که بر اساس آن بتوان در مورد خطر سوگیری برای این دامنه قضاوت کرد) می‌باشد. ارزیابی سوگرایی مطالعات وارد شده در جدول دو نشان داده شده است.

ارزیابی سوگرایی مطالعات:

به منظور ارزیابی خطر سوگرایی مطالعات مشاهده‌ای از ابزار رابینز (ROBINS-I) استفاده شد. ابزار رابینز یک ابزار خطر سوگرایی برای مطالعات غیرتصادفی (مشاهده‌ای) می‌باشد که توسط کاکرین توصیه شده است. این ابزار هفت حیطه یا دامنه که از طریق آن‌ها سوگرایی ممکن است در مطالعات مشاهده‌ای رخ دهد مورد بررسی قرار می‌دهد. دو دامنه اول، تورش مخدوش کنندگی و انتخاب شرکت کنندگان را قبل از شروع مداخلات که قرار هست مقایسه شوند در مطالعات مورد پوشش قرار می‌دهد. تورش سوم مربوط به طبقه‌بندی خود مداخلات می‌باشد. چهار دامنه دیگر پس

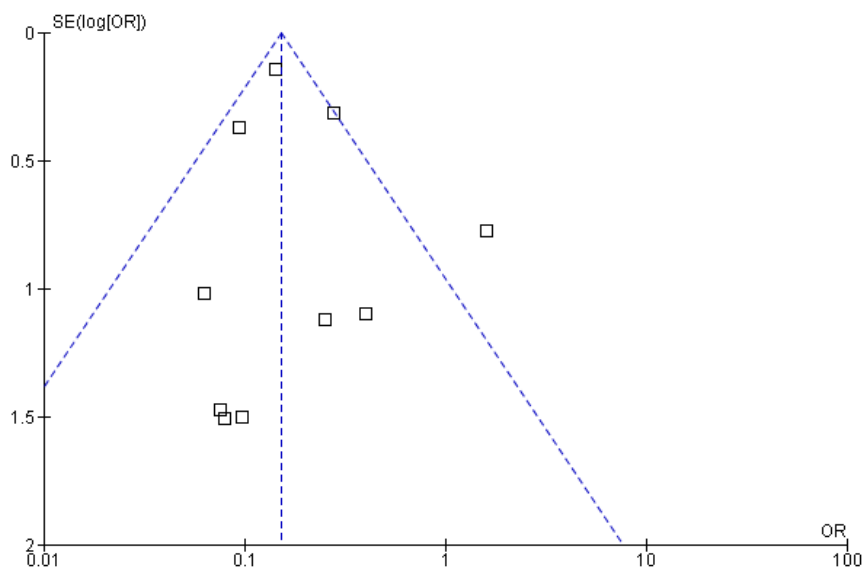
جدول (۲): ارزیابی سوگرایی مطالعات وارد شده با چک‌لیست رابینز

مطالعه	مخدوش کنندگی	انتخاب	طبقه‌بندی مداخلات	انحراف از گم شدن	اندازه گیری پیامدها	گزارش نتایج
جوی	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	متوسط	متوسط
فاراوان	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	متوسط	متوسط
سوزوکی	پایین	پایین	متوسط	پایین	متوسط	پایین
اول ابایدی	پایین	پایین	متوسط	پایین	متوسط	پایین
آمانو	جدی	جدی	متوسط	پایین	متوسط	متوسط
جالبرت	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	متوسط	متوسط
حسین	پایین	پایین	متوسط	پایین	متوسط	متوسط
مک کریری	پایین	پایین	متوسط	پایین	متوسط	متوسط

مطالعه	مخدوش کنندگی	انتخاب	طبقه‌بندی مداخلات	انحراف از گم شدن	اندازه گیری پیامدها	گزارش نتایج
میاشیتا	جدی	جدی	متوسط	متوسط	پایین	متوسط
اوساگی	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	متوسط
رزونابل	پایین	پایین	متوسط	متوسط	پایین	پایین
رودی	پایین	پایین	متوسط	متوسط	پایین	متوسط
شوپن	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	متوسط
وی	پایین	پایین	متوسط	متوسط	پایین	متوسط

به‌منظور ارزیابی سوگرایی انتشار در مطالعه حاضر از تست ایگر (تست ایگر یک رگرسیون خطی از تخمین‌های اثر مداخله بر روی خطاهای استاندارد است که با واریانس معکوس آن‌ها وزن می‌شود) استفاده شد. تست ایگر معمولاً برای ارزیابی بالقوه سوگرایی انتشار در در یک متآنالیز از طریق عدم تقارن نمودار کیفی استفاده

می‌شود. با توجه به توصیه کاکرین برای انجام تست ایگر تعداد مطالعات هر پیامد نباید کمتر از ۱۰ مطالعه باشد به همین دلیل، این تست بر روی پیامد اصلی مطالعه که مرگ‌ومیر بود انجام گرفت. نتیجه این تست نشان داد که سوگرایی انتشار برای پیامد میزان مرگ‌ومیر وجود ندارد (نمودار ۱).



نمودار (۱): سوگرایی انتشار مرگ‌ومیر با استفاده از تست ایگر

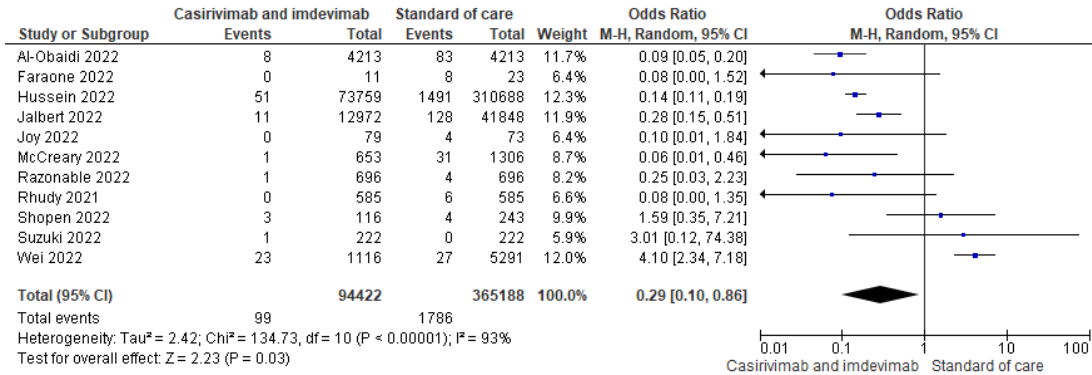
پیامدهای مطالعات:

میزان مرگ‌ومیر:

۱۱ مطالعه شامل ۴۵۹۶۱۰ بیمار، میزان مرگ‌ومیر را در بیمارانی که داروی کازیریومباب و ایمدیومباب و درمان استاندارد دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار نسبت شانس (Odds

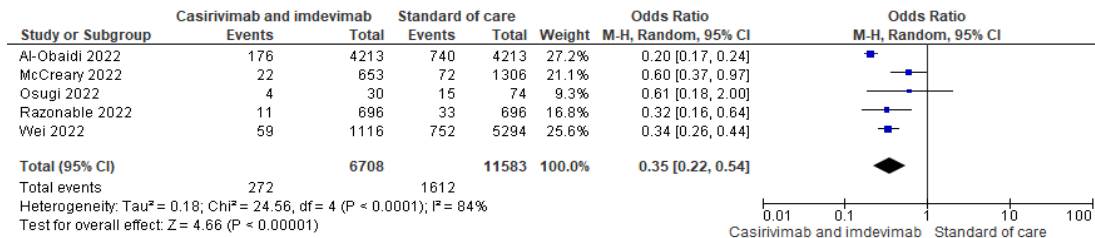
Ratio) تعدیل شده حاصل از یازده مطالعه برای پیامد میزان مرگ‌ومیر برابر با ۰/۲۹ با فاصله اطمینان (۰/۸۶ - ۰/۱۰) بود که با توجه به در برنگرفتن مقدار یک نشان از معناداری آن دارد بدان معنا که داروی کازیریومباب و ایمدیومباب در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد به‌طور معناداری باعث کاهش میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شده است ($P < 0.0001$).

میزان بستری شدن در بیمارستان:



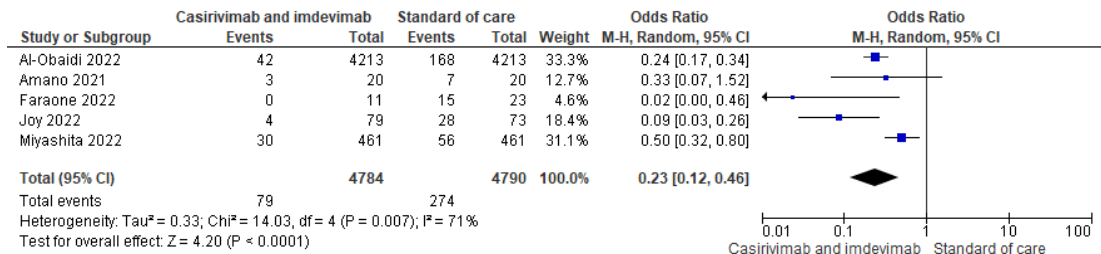
۰/۲۲ بود که با توجه به در برنگرفتن مقدار یک نشان از معناداری آن دارد بدان معنا که داروی کازیریوماب و ایمدیوماب در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد به‌طور معناداری باعث کاهش میزان بستری شدن در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شده است (P<0.0001).

پنج مطالعه شامل ۱۸۲۹۱ بیمار میزان بستری شدن در بیمارستان را در بیمارانی که داروی کازیریوماب و ایمدیوماب و درمان مراقبت استاندارد دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار نسبت شانس تعدیل شده حاصل از پنج مطالعه برای پیامد میزان بستری شدن در بیمارستان برابر با ۰/۳۵ و با فاصله اطمینان (۰/۵۴ -



۰/۲۳ و با فاصله اطمینان (۰/۴۶ - ۰/۱۲) بود که با توجه به در برنگرفتن مقدار یک نشان از معناداری آن دارد بدان معنا که داروی کازیریوماب و ایمدیوماب در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد به‌طور معناداری باعث کاهش نیاز به اکسیژن درمانی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شده است (P<0.0001).

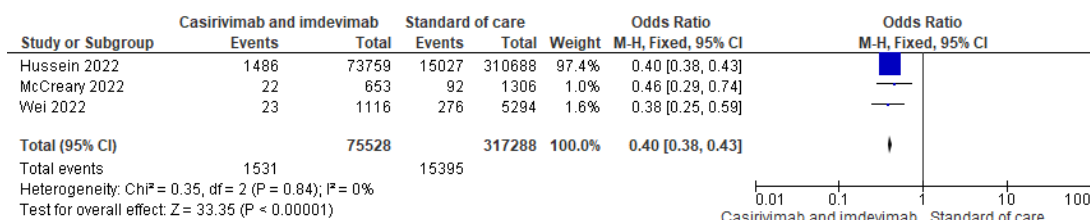
نیاز به اکسیژن درمانی: پنج مطالعه شامل ۹۵۷۴ بیمار نیاز به اکسیژن درمانی را در بیمارانی که داروی کازیریوماب و ایمدیوماب و درمان استاندارد دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار نسبت شانس تعدیل شده حاصل از پنج مطالعه برای پیامد برابر نیاز به اکسیژن درمانی



تعدیل شده حاصل از سه مطالعه برای پیامد مرگ یا بستری برابر با ۰/۴۰ و با فاصله اطمینان (۰/۳۸ - ۰/۴۳) بود که با توجه به در برنگرفتن مقدار یک نشان از معناداری آن دارد بدان معنا که داروی کازیریوماب و ایمدویماب در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد به طور معناداری باعث کاهش مرگ یا بستری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شده است ($P < 0.0001$).

بستری یا مرگ:

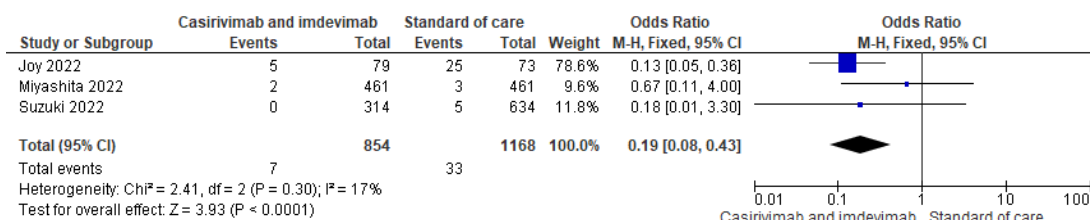
سه مطالعه شامل ۳۹۲۸۱۶ بیمار میزان مرگ یا بستری را در بیمارانی که داروی کازیریوماب و ایمدویماب و درمان مراقبت استاندارد دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار نسبت شانس



اطمینان (۰/۰۸ - ۰/۴۳) بود که با توجه به در برنگرفتن مقدار یک نشان از معناداری آن دارد بدان معنا که داروی کازیریوماب و ایمدویماب در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد به طور معناداری باعث کاهش نیاز به تهویه مکانیکی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شده است ($P < 0.0001$).

تهویه مکانیکی:

سه مطالعه شامل ۲۰۲۳ بیمار تهویه مکانیکی را در بیمارانی که داروی کازیریوماب و ایمدویماب و درمان مراقبت استاندارد دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار نسبت شانس تعدیل شده حاصل از سه مطالعه برای پیامد تهویه مکانیکی برابر با ۰/۱۹ و با فاصله



و متآنالیز شبکه‌ای دنگ و همکاران (۳۵) که مونوکلونال‌های آنتی‌بادی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با یکدیگر مقایسه کرده بود نتایج نشان داد که داروی کازیریوماب و ایمدویماب، میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا را کاهش می‌دهد که حاکی از اثربخش بودن این درمان دارد. نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه ما هم جهت و هم راستا بود. در توضیح این کاهش مرگ‌ومیر در بیماران دریافت کننده این درمان ترکیبی باید بیان کرد که داروی کازیریوماب و ایمدویماب که متشکل از دو آنتی‌بادی غیررقابتی و خنثی کننده IgG1 انسانی است پس از ورود به بدن، همانند سایر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، به دامنه اتصال گیرنده پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 متصل می‌شود و اتصال پروتئین اسپایک به گیرنده ACE2 انسانی را مسدود می‌کند در نتیجه از ورود ویروس به سلول‌های انسانی از طریق این گیرنده جلوگیری می‌کند که این

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، اثربخشی بالینی کازیریوماب و ایمدویماب در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌های حاصل از متآنالیز مطالعه حاضر نشان داد که میزان مرگ‌ومیر در بیماران دریافت کننده داروی کازیریوماب و ایمدویماب کمتر از بیمارانی بود که درمان مراقبت استاندارد دریافت کرده بودند که نشان‌دهنده اثربخش بودن این درمان در بیماری کووید-۱۹ می‌باشد. مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز گائو و همکاران (۳۴) نشان داد که داروی کازیریوماب و ایمدویماب میزان مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد که با نتایج مطالعه ما هم خوانا و هم راستا بود. در مطالعه مرور نظام‌مند

مکانیسم در بیماران باعث کاهش میزان مرگومیر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌گردد (۳۶).

مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز شبکه‌ای مک کانل و همکاران (۳۷) بر روی مونوکلونال های آنتی‌بادی نشان داد که بیمارانی که داروی کازیرپویماب و ایمدویماب دریافت کرده بودند میزان مرگومیر کمتری در مقایسه با گروه درمان مراقبت استاندارد داشتند. نتایج مطالعات مرور نظاممند و متآنالیز لین و همکاران (۳۸)، یانگ و همکاران (۳۹)، خرم نیا و همکاران (۴۰) و تای و همکاران (۴۱) حاکی از آن بود که مونوکلونال ها میزان مرگومیر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را کاهش می‌دهد. درحالی‌که نتایج یافته‌های متآنالیز کاو و همکاران (۴۲) نشان داد که مونوکلونال های آنتی‌بادی میزان مرگومیر را در بیماران کاهش نمی‌دهد در توضیح این اختلاف باید عنوان کرد که در مطالعه کاو، تنها مطالعه کارآزمایی بالینی وارد مطالعه شده بودند همچنین درمان‌ها با یکدیگر مقایسه شده بودند که می‌تواند بر نتایج مطالعه تأثیر بگذارد. در توضیح این یافته باید بیان کرد که مکانیسم دارویی، داروی باملانیویماب همانند سایر پس از ورود به بدن به دامنه اتصال گیرنده پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 متصل می‌شود و اتصال پروتئین اسپایک به گیرنده ACE2 انسانی را مسدود می‌کند که به نوبه آن، از ورود ویروس به سلول‌های میزبان جلوگیری و در نتیجه باعث کاهش مرگومیر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌گردد (۳۶).

یافته‌های مطالعه نیز نشان داد که داروی کازیرپویماب و ایمدویماب میزان بستری شدن در بیمارستان را در بیماران کاهش می‌دهد. در راستای این نتایج، گائو و همکاران (۳۴) در مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز نشان دادند که بیمارانی که داروی کازیرپویماب و ایمدویماب دریافت کرده بودند میزان بستری شدن در بیمارستان کمتری در مقایسه با گروه کنترل داشتند. مطالعه دنگ و همکاران (۳۵) نشان داد که بیمارانی که داروی کازیرپویماب و ایمدویماب دریافت کرده بودند میزان بستری شدن کمتری در مقایسه با سایر درمان‌ها داشتند. که این یافته، با نتایج مطالعه حاضر ما هم جهت و هم راستا بود. میزان بستری شدن در بیمارستان در مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز شبکه‌ای مک کانل و همکاران (۳۷) در بیماران دریافت کننده کازیرپویماب و ایمدویماب کمتر از گروه کنترل بود. متآنالیز شبکه‌ای سیمونیک و همکاران (۴۳) حاکی از کاهش میزان بستری در بیماران دریافت کننده داروی کازیرپویماب و ایمدویماب بود که تاییدی بر یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. دیگر نتایج مطالعات مرور نظاممند و متآنالیز لین و همکاران (۳۸)، کاو و همکاران (۴۲)، خرم نیا و همکاران (۴۰)، زابلی مهدی آبادی و همکاران (۴۴) و تای و همکاران (۴۱) حاکی از آن بود که مونوکلونال ها میزان بستری شدن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را کاهش می‌دهند. درحالی‌که

شواهد متآنالیز لو و همکاران (۴۵) حاکی از بی تأثیر بودن آنتی‌بادی مونوکلونال ببتولیمب در کاهش میزان بستری شدن بیماران مبتلا داشت. به نظر می‌رسد نوع داروهای گروه مقایسه که شامل درمان مراقبت استاندارد، شامل دارونما و دیگر داروهای ضدویروسی و مونوکلونال می‌باشد بر روی نتایج متآنالیز تأثیر گذاشته است.

یافته‌های حاصل از متآنالیز مطالعه حاضر نیز نشان داد که نیاز به اکسیژن درمانی در بیماران دریافت کننده داروی کازیرپویماب و ایمدویماب کمتر از درمان مراقبت استاندارد بود. نتایج مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز آلمیاد و همکاران (۴۶) بر روی داروی اواشیلد که یک آنتی‌بادی مونوکلونال می‌باشد تاییدی بر یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. زابلی مهدی آبادی و همکاران (۴۴) در مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز خود بر روی داروی آنتی‌بادی مونوکلونال رگدانویماب نشان دادند که این آنتی‌بادی مونوکلونال نیاز به اکسیژن درمانی را در بیماران دریافت کننده این دارو در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد که با نتایج مطالعه ما هم جهت و هم راستا می‌باشد.

یافته‌های متآنالیز مطالعه ما نشان داد که بستری یا مرگ در بیمارانی که داروی دریافت کرده بودند کمتر از بیمارانی بود که درمان مراقبت استاندارد دریافت کرده بودند. مطالعه مرور نظاممند کربوزبرگر و همکاران (۴۷) نشان داد که بیمارانی که کازیرپویماب و ایمدویماب دریافت کرده‌اند میزان بستری یا مرگ کمتری در مقایسه با گروه دارونما داشته‌اند. همچنین مطالعه امانی (۴۸) نشان داد که داروی سوترومیمب که یک آنتی‌بادی مونوکلونال می‌باشد بستری یا مرگ را در بیمارانی که این نوع دارو را دریافت کرده‌اند کاهش می‌دهد که تاییدی بر یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. دیگر یافته‌های حاصل از متآنالیز مطالعه حاضر نشان داد که نیاز به تهویه مکانیکی در بیماران دریافت کننده داروی کازیرپویماب و ایمدویماب کمتر از گروه درمان مراقبت استاندارد بود. مک کانل و همکاران (۳۷) در مطالعه خود نشان دادند که کازیرپویماب و ایمدویماب، نیاز به تهویه مکانیکی را در بیمارانی که این درمان را دریافت می‌کنند کاهش می‌دهد که با نتایج مطالعه ما همخوانی داشت. هرناندز و همکاران (۴۹) نشان دادند که درمان با مونوکلونال ها، میزان تهویه مکانیکی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد که با نتایج مطالعه حاضر، هم راستا و هم جهت بود. درحالی‌که نتایج مطالعه دنگ و همکاران (۳۵) حاکی از آن بود که در درمان با داروی کازیرپویماب و ایمدویماب تأثیری در تهویه مکانیکی بیماران مبتلا ندارد. یافته‌های حاصل از این مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز می‌تواند برای تصمیم گیرندگان و سیاست‌گذاران بخش نظام سلامت به‌منظور اتخاذ استراتژی‌های مناسب درمانی در بیماران مبتلا به

حمایت مالی

ندارد.

تعارض منافع

نویسندگان مطالعه اعلام می‌کنند هیچ تعارض منافی وجود

ندارد.

ملاحظات اخلاقی

ندارد.

کووید-۱۹ سودمند و مناسب واقع گردد. به علاوه، پزشکان و متخصصان بالینی می‌توانند از نتایج این مطالعه استفاده کنند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مطالعه، مراتب تشکر و قدردانی خود را از نویسندگان مطالعات وارد شده اعلام می‌دارند.

References:

- Zaboli Mahdiabadi M, Karami C, Saber E, Kamali M, Orandi A, Dadashi A, et al. Effectiveness of molnupiravir in the treatment of patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stud Med Sci* 2023;33(12):857-67. <https://doi.org/10.61186/umj.33.12.857>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med* 2020;180(11):1447-52. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862>
- Amani B, Akbarzadeh A, Amani B, Shabestan R, Khorramnia S, Navidi Z, et al. Comparative efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2023;95(6):e28889. <https://doi.org/10.1002/jmv.28889>
- Amani B, Zareei S, Amani B, Zareei M, Zareei N, Shabestan R, et al. Artesunate, imatinib, and infliximab in COVID-19: A rapid review and meta-analysis of current evidence. *Immun Inflamm Dis* 2022;10(6):e628. <https://doi.org/10.1002/iid3.628>
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(3):141-54. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Ahorsu DK, Lin CY. The effect of COVID-19 vaccine acceptance, intention, and/or hesitancy and its association with our health and/or important areas of functioning. *Vaccines* 2023;11(2):368. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020368>
- Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PA, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *Lancet Respir Med* 2023;11(5):439-52. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00015-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00015-2)
- Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(9):1293-302. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)
- Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, De La Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021;21(6):382-93. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>
- Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *Jama* 2020;324(2):131-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10245>
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early treatment for Covid-

- 19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Eng J Med* 2021;385(21):1941-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>
13. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(15):1382-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102685>
14. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan K-C, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(13):1184-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109682>
15. Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science* 2020;369(6506):1010-4. <https://doi.org/10.1126/science.abd0827>
16. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(3):238-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>
17. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(3):229-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>
18. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25(9):603-5. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
19. Khorramnia S, Jafari A, Farahbakhsh F, Aliniaghara E, Amani B, Amani B, et al. Estimation of mortality in the intensive care units in iran: A systematic review and meta-analysis. *Nurs Midwif J* 2019;17(8):634-45.
20. Al-Obaidi MM, Gungor AB, Nematollahi S, Zangeneh TT, Bedrick EJ, Johnson KM, et al., editors. Effectiveness of casirivimab-imdevimab monoclonal antibody treatment among high-risk patients With severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 B. 1.617. 2 (Delta Variant) infection. *Open forum infectious diseases*; 2022: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac186>
21. Amano N, Iwata K, Iwata S. Clinical effectiveness of REGN-COV2 in patients with COVID-19 in Japan: a retrospective cohort study with a Bayesian inference. *Infect Chemother* 2021;53(4):767. <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0125>
22. Faraone A, Fabbrizzi F, Picchioni T, Lovicu E, Tofani L, Scocchera G, et al. REGEN-COV antibody cocktail (casirivimab/imdevimab) for the treatment of inpatients with early hospital-acquired COVID-19: a single center experience, 05 May 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1170976/v1>
23. Hussein M, Wei W, Mastey V, Sanchez RJ, Wang D, Murdock DJ, et al. Real-world effectiveness of casirivimab and imdevimab among patients diagnosed with COVID-19 in the ambulatory setting: a retrospective cohort study using a large claims database. *BMJ Open* 2022;12(12):e064953. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064953>
24. Jalbert JJ, Hussein M, Mastey V, Sanchez RJ, Wang D, Murdock D, et al. Effectiveness of subcutaneous casirivimab and imdevimab in ambulatory patients with COVID-19. *Infect Dis Ther* 2022;11(6):2125-39. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00691-z>
25. Joy AP, Augustine AT, Karattuthodi MS, Parambil JC, Chandrasekher D, Danisha P, et al. The impact of casirivimab-imdevimab antibody cocktail in patients amidst and post COVID 19 treatment: A retrospective comparative study in India. *Clin Epidemiol Glob Health* 2022;14:100967. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.100967>
26. McCreary EK, Bariola JR, Wadas RJ, Shovel JA, Wisniewski MK, Adam M, et al. Association of subcutaneous or intravenous administration of

- casirivimab and imdevimab monoclonal antibodies with clinical outcomes in adults with COVID-19. *JAMA Network Open* 2022;5(4):e226920-e. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.6920>
27. Miyashita N, Nakamori Y, Ogata M, Fukuda N, Yamura A, Ishiura Y. Clinical efficacy of casirivimab-imdevimab antibody combination treatment in patients with COVID-19 Delta variant. *J Infect Chemother* 2022;28(9):1344-6. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.05.012>
28. Osugi Y, Iwata H, Imai Y, Kobayashi D, Hirashima R. Clinical Prognosis of Patients With Mild COVID-19 Treated With Casirivimab/Imdevimab in Japan. *Cureus* 2022;14(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.21882>
29. Razonable RR, Pawlowski C, O'Horo JC, Arndt LL, Arndt R, Bierle DM, et al. Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *EClinMed* 2021;40. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101102>
30. Rhudy C, Bochenek S, Thomas J, St. James G, Zeltner M, Platt T. Impact of a subcutaneous casirivimab and imdevimab clinic in outpatients with symptomatic COVID-19: A single-center, propensity-matched cohort study. *Am J Health Syst Pharm* 2023;80(3):130-6. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac305>
31. Shopen N, Dekel M, Mizrahi M, Zandberg E, Talmud D, Cohen N. Doubtful clinical benefit of casirivimab-imdevimab treatment for disease severity outcome of high-risk patients with SARS-CoV-2 delta variant infection. *Eur J Intern Med* 2022;100:137-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.03.001>
32. Suzuki Y, Shibata Y, Minemura H, Nikaido T, Tanino Y, Fukuhara A, et al. Real-world clinical outcomes of treatment with casirivimab-imdevimab among patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 during the Delta variant pandemic. *Int J Med Sci* 2022;19(5):834. <https://doi.org/10.7150/ijms.71132>
33. Wei W, Murdock D, Jalbert JJ, Mastey V, Sanchez RJ, Hirshberg B, et al. Real-world effectiveness of Casirivimab and Imdevimab in patients with COVID-19 in the ambulatory setting: an analysis of two large US national claims databases. *medRxiv* 2022:2022.02.28.22270796. <https://doi.org/10.1101/2022.02.28.22270796>
34. Gao M, Ao G, Hao X, Xie B. Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of mortality and hospitalization in patients with COVID-19: A systematic review with meta-analysis. *J Infect* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.04.019>
35. Deng J, Heybati K, Ramaraju HB, Zhou F, Rayner D, Heybati S. Differential efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 antibody therapies for the management of COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *Infect* 2023;51(1):21-35. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01825-8>
36. Nathan R, Shawa I, De La Torre I, Pustizzi JM, Hastrup N, Patel DR, et al. A narrative review of the clinical practicalities of bamlanivimab and etesevimab antibody therapies for SARS-CoV-2. *Infect Dis Ther* 2021;10(4):1933-47. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00515-6>
37. McConnell D, Harte M, Walsh C, Murphy D, Nichol A, Barry M, et al. Comparative effectiveness of neutralising monoclonal antibodies in high risk COVID-19 patients: a Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep* 2022;12(1):17561. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22431-6>
38. Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH. The impact of neutralizing monoclonal antibodies on the outcomes of COVID-19 outpatients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Med Virol* 2022;94(5):2222-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.27623>
39. Yang M, Li A, Wang Y, Tran C, Zhao S, Ao G. Monoclonal antibody therapy improves severity and

- mortality of COVID-19 in organ transplant recipients: a meta-analysis. *J Infect* 2022;85(4):436-80. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.027>
40. Khorramnia S, Jalili M, Salajegheh M, Mansouri M. Efficacy of bamlanivimab compared to standard care in treatment of the patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stud Med Sci* 2023;34(8):461-70.
41. Tai Y-L, Lee M-D, Chi H, Chiu N-C, Lei W-T, Weng S-L, et al. Effects of bamlanivimab alone or in combination with etesevimab on subsequent hospitalization and mortality in outpatients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* 2023;11:e15344. <https://doi.org/10.7717/peerj.15344>
42. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. The use of neutralizing monoclonal antibodies and risk of hospital admission and mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2022;44(1):28-34. <https://doi.org/10.1080/08923973.2021.1993894>
43. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Martinez JPD, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. *Br Med J* 2021;374.
44. Zaboli Mahdiabadi M, Abbasi Dolatabadi Z, Nemati Dopolani F, Razavinasab SA, Ivanbagha R, Zeid Abadinejad MR, et al. Clinical effectiveness of regdanvimab in the treatment of patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stud Med Sci* 2023;33(11):786-95. <https://doi.org/10.52547/umj.33.11.786>
45. Bown M, Sutton A. Quality control in systematic reviews and meta-analyses. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40(5):669-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.07.011>
46. Alhumaid S, Al Mutair A, Alali J, Al Dossary N, Albattat SH, Al HajjiMohammed SM, et al. Efficacy and safety of tixagevimab/cilgavimab to prevent COVID-19 (pre-exposure prophylaxis): A systematic review and meta-analysis. *Diseases* 2022;10(4):118. <https://doi.org/10.3390/diseases10040118>
47. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013825.pub2>
48. Amani B, Amani B. Efficacy and safety of sotrovimab in patients with COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2022;32(6):e2402. <https://doi.org/10.1002/rmv.2402>
49. Hernandez AV, Piscocoy A, Pasupuleti V, Phan MT, Julakanti S, Khen P, et al. Beneficial and harmful effects of monoclonal antibodies for the treatment and prophylaxis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.06.019>

CLINICAL EFFECTIVENESS OF CASIRIVIMAB AND IMDEVIMAB COMPARED WITH STANDARD OF CARE IN COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Amirhossein Orandi¹, Mojghan Mohajeri², Mohsen Mansouri³, Mina Salajegheh⁴, Mehdi Jalili⁵, Morad Esmail Zali⁶, Seyed Hamid Babaei⁷, Ebadallah Shiri Malekabad⁸, Saeed Khorramnia^{9*}

Received: 04 November, 2023; Accepted: 11 March, 2024

Abstract

Background & Aims: Monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab are used as a combination drug in the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The aim of this study was to investigate the clinical effectiveness of the combined medication of casirivimab and imdevimab in patients with COVID-19.

Materials & Methods: Searches were conducted in the electronic databases of PubMed, Scopus, Cochrane Library, and Web of Science to identify relevant articles from 2020 to 2023. Additionally, a manual search was performed in primary review sources and key studies. There were no language restrictions for the studies. The quality assessment of the studies was conducted using the ROBINS-I tool. Data analysis was performed using Review Manager Software version 5.4.

Results: A total of 14 studies involving 461598 patients were included in the study. The results of the meta-analysis showed that there was a significant difference between the casirivimab and imdevimab and standard of care groups in terms of mortality rate (odds ratio [OR]: 0.29, %95, 0.10-0.86, P<0.00001), hospitalization rate (OR: 0.35, %95, 0.22-0.44, P<0.00001), need for oxygen therapy (OR: 0.23, %95, 0.12-0.46, P<0.00001), hospitalization or death (OR: 0.40, %95, 0.38-0.43, P<0.00001), and mechanical ventilation (OR: 0.19, %95, 0.08-0.43, P<0.00001).

Conclusion: The results of this meta-analysis study showed that casirivimab and imdevimab is an effective treatment in reducing mortality rate, hospitalization rate, need for oxygen therapy, hospitalization or death, and mechanical ventilation in patients with COVID-19.

Keyword: Clinical Effectiveness, Casirivimab/Imdevimab, COVID-19, Standard Care Treatment

Address: Department of Anesthesiology, School of Medicine, Ali Ibn Abitaleb Educational and Treatment Hospital, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

Tel: +989113410587

Email: saeed.khorramnia@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024; 34(11): 741 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Associate Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesia, Faculty of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Assistant Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Faculty of Paramedicine, 503 Hospital, Army University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ MSc, Department of Management, Policymaking and Health Economics, Faculty of Medical Management and Information, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

⁴ MSc, Department of Public Health, Faculty of Paramedicine and Nursing, Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran

⁵ MSc, Department of Public Health, Faculty of Paramedicine and Nursing, Amirul Mominin Hospital, Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran

⁶ Assistant Professor of Health Services Management, Department of Management Sciences and Health Economics, Faculty of Medicine, Army University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Master's student in physiology, Ardabil University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Physiology and Pharmacology, Ardabil, Iran

⁸ Epidemiologist, Faculty of Nursing, Army University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁹ Assistant Professor, Pain Anesthesiology, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Ali Ibn Abitaleb Educational and Treatment Hospital, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran (Corresponding Author)