

اثربخشی بالینی داروی رگدانویماب در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹: یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل

مرتضی زابلی مهدی‌آبادی^۱، زهرا عباسی دولت‌آبادی^۲، فاطمه نعمتی دوپلانی^۳، سیدعلی رضوی نسب^۴، ریحانه ایوان بقاش^۵، محمدرضا زیدآبادی نژاد^۶، امیرحسین اورندی^۷، محسن امینی‌زاده^۸، مصطفی کمالی^۹،*، چیمین کرمی^{۱۰}*

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۱۱/۰۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۰۱/۲۰

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: رگدانویماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که به‌طور گسترده برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی بالینی داروی رگدانویماب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بود.

مواد و روش کار: یک مرور نظام‌مند در مهم‌ترین پایگاه‌های داده‌های عمده شامل: PubMed, Cochrane Library, Scopus و Web of science تا آگوست ۲۰۲۲ انجام گرفت. همچنین یک جستجوی دستی در منابع مطالعات مروری و کلیدی اولیه انجام گرفت. هیچ محدودیتی برای زبان و سال انتشار مطالعات در نظر گرفته نشد. ارزیابی کیفیت مطالعات با چک‌لیست نیوکاسل انجام گرفت. پیامدهای اثربخشی شامل کاهش مرگ‌ومیر، کاهش مدت بستری در بیمارستان، پیشرفت بیماری و نیاز به اکسیژن درمانی بود. فراتحلیل با استفاده از نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis نسخه ۳ انجام گرفت.

یافته‌ها: از ۲۰۸ مقاله، درنهایت هفت مطالعه معیارهای ورود را داشتند. نتایج فراتحلیل نشان داد که مقدار نسبت خطر (RR) در گروه رگدانویماب برای میزان مرگ‌ومیر برابر با $0/۲۳$ (CI) $۰/۹۵$ - $۰/۰۵$ ، طول مدت بستری در بیمارستان برابر با $۱/۱۵$ (CI) $۰/۴۹$ - $۰/۰۵$ و نیاز به اکسیژن درمانی برابر با $۰/۴۳$ (CI) $۰/۵۶$ - $۰/۳۴$ بود. اما تأثیر معناداری بر پیامدهای مرگ‌ومیر، تهویه مکانیکی و بهبود بالینی مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$).

بحث و نتیجه‌گیری: یافته‌های نتایج فراتحلیل نشان داد که رگدانویماب باعث کاهش طول مدت بستری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌شود، اگرچه تأثیری بر کاهش مرگ‌ومیر، نیاز به تهویه مکانیکی و بهبود بالینی در بیماران نداشت.

کلیدواژه‌ها: اثربخشی بالینی، کووید-۱۹، رگدانویماب

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره یازدهم، ص ۷۹۵-۷۸۶، بهمن ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: اردبیل، گروه میکروبیولوژی و ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، تلفن: ۰۹۳۸۳۰۲۵۴۸۴

Email: Chkarami.chiman@gmail.com

مقدمه

ملی اکثر کشورهای آسیب‌دیده ایجاد کرده است. بار بزرگی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به همراه دارد (۱). هرچند که واکسیناسیون بهترین گزینه برای کنترل بیماری عفونی کووید-۱۹

همه‌گیری بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) چالش‌های قابل توجهی را برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی

^۱ دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

^۲ استادیار سلامت در بلایا و فوریت‌ها، گروه پرستاری داخلی جراحی و علوم پایه، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ مرکز تحقیقات سلامت در حوادث و بلایا، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران

^۴ استادیار جراحی عمومی، گروه علوم بالینی، دانشکده علوم پزشکی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشکده علوم پزشکی سیرجان، سیرجان، ایران

^۵ مربی مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۶ مربی پرستاری - داخلی، گروه فوریت‌های پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشکده علوم پزشکی سیرجان، سیرجان، ایران

^۷ استادیار بیهوشی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۸ استادیار سلامت در بلایا و فوریت‌ها، مرکز تحقیقات سلامت در بلایا و فوریت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

^۹ کارشناس ارشد، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران (نویسنده مسئول دوم)

^{۱۰} استادیار ویروس‌شناسی پزشکی، گروه میکروب‌شناسی، انگل‌شناسی و ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران (نویسنده

مسئول اول)

که پروتئین SARS CoV-2 را هدف قرار می‌دهد و نشان داده است که میزان بستری شدن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ خفیف تا متوسط را کاهش می‌دهد (۱۸). چندین مطالعه بالینی منتشر شده (۱۹-۲۱) پتانسیل درمانی داروی رگدانویماب را در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نشان داده است. بنابراین نیاز به فراتحلیل برای بررسی اثربخشی بالینی این دارو ضروری است. این مطالعه باهدف ارزیابی اثربخشی بالینی داروی رگدانویماب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام گرفت.

مواد و روش کار

در این مطالعه از چک‌لیست پریزما برای نوشتن این مطالعه استفاده گردید (۲۲).

جستجوی متون:

به‌منظور بررسی اثربخشی بالینی رگدانویماب در مقایسه با عدم استفاده از رگدانویماب یک مرور نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Cochrane Library، Scopus و Web of science با استفاده از کلمات کلیدی تا آگوست ۲۰۲۲ انجام گرفت. کلمات کلیدی شامل COVID-19، SARS-CoV-2، Efficacy و Regdanvimab بودند. به‌منظور یافتن مطالعات بیشتر Google Scholar و medRxiv نیز مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین فهرست منابع مطالعات مروری نظام‌مند و مطالعاتی که وارد فاز فراتحلیل شده بودند به‌منظور یافتن شواهد بیشتر بررسی شدند. راهبرد جستجو در پایگاه اطلاعاتی پابمد:

```
OR (((((((Coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (COVID-19[MeSH Terms])) OR (SARS-CoV-2[MeSH Terms])) OR (2019 novel coronavirus infection[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV infection[Title/Abstract])) AND ((Regdanvimab [Title/Abstract])).
```

معیارهای ورود و خروج:

با جستجوی مطالعات مرتبط، تمامی آن‌ها در نرم‌افزار EndNote ثبت شدند. سپس با بررسی عنوان، چکیده و متن کامل هر یک، مطالعاتی که با معیارهای ورود و خروج مطابقت داشتند، از میان موارد تکراری و بی‌ربط انتخاب شدند. این فرآیند غربالگری توسط دو محقق به‌صورت جداگانه انجام شد و در صورت بروز اختلاف، با گفتگو و هماهنگی و در لزوم با کمک نفر سوم، به حل آن پرداخته شد. برای تحلیل داده‌ها، مطالعات منتشر شده بر اساس معیارهای زیر ارزیابی و انتخاب شدند: (۱) جمعیت مطالعه: بیماران

است (۲) بااین‌وجود، هیچ درمان ایمن و اثبات‌شده‌ای برای درمان بیماران شدید و بدحال وجود ندارد که میزان عفونت را در این بیماران کاهش دهد (۳، ۴). واکسن‌های تأییدشده توسط سازمان بهداشت جهانی و سازمان غذا و دارو آمریکا در پیشگیری از بیماری کووید-۱۹ مؤثر هستند اما با توجه به شرایط حمل‌ونقل و نگهداری واکسن‌ها و پذیرش عمومی توسط همه مردم، زمان زیادی برای رسیدن به ایمنی جمعی موردنیاز است (۵). به همین دلیل، گزینه‌های درمانی جایگزین و مؤثر برای کووید-۱۹ بسیار موردنیاز است از این‌رو، شناسایی درمان‌های اثربخش ضروری است. از آنجایی‌که هیچ درمانی برای کروناویروس‌های انسانی تأیید نشده است و چون فرایند توسعه و ارزیابی یک داروی ضدویروسی مؤثر و قوی علیه کووید-۱۹ سال‌ها زمان می‌برد تمرکز اصلی برای درمان کووید-۱۹ بر روی استفاده مجدد داروهایی است که برای سایر بیماری‌ها تأیید شده است (۵). در حال حاضر انواع مختلفی از گزینه‌های درمانی داروهای ضدویروسی (مانند رمدسیویر، لوپیناویر/رتوناویر)، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد SARS-CoV-2 (مانند باملانویماب/اتسویماب، کاسیریویماب/ایمدویماب)، داروهای ضدالتهابی (مانند دگزامتازون)، عوامل تعدیل‌کننده ایمنی (به‌عنوان مثال، باریستینیب، توسیلیزوماب)، کورتیکواستروئیدها، اینترفرون‌ها و اکسیژن درمانی در دسترس هستند یا در حال ارزیابی به‌منظور استفاده در درمان بیماری کووید-۱۹ می‌باشند (۶-۸). آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (MAbs) در درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله بیماری آلزایمر، آرتریت روماتوئید، پسوریازیس پلاکی، بیماری‌های قلب و عروق، بیماری‌های تنفسی و کلیوی، بیماری التهابی مزمن، سرطان سینه، آسم، دژنراسیون ماکولا وابسته به سن (اختلال چشم)، آرتریت بیماری کرون و پیوندها، اختلالات خودایمنی، مولتیپل اسکلروزیس (اختلال عصبی) و پوکی استخوان (استخوان‌های شکننده)، بیماری‌های متابولیک مانند دیابت و پیشگیری از میگرن تأیید شده و مورد استفاده قرار می‌گیرند (۹-۱۲). درمان‌های قطعی کووید-۱۹ همچنان مبهم باقی مانده است، اما استراتژی‌های ضد ویروسی متعددی از جمله رمدسیویر و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ممکن است کووید-۱۹ را تعدیل کند (۱۳). رمدسیویر که امیدوارکننده‌ترین درمان در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است تنها در بیماران بستری شده مورد استفاده قرار می‌گیرد و اثربخشی آن در کاهش مرگ‌ومیر بیماران به‌طور کامل مشخص نیست و یافته‌های مطالعات منتشر شده متناقض است. به‌طوری‌که یافته‌های چندین مطالعه نشان‌دهنده تأثیر این دارو در کاهش مرگ‌ومیر بیماران دارد (۱۴، ۱۵) در حالی مطالعات دیگر نشان داده است که رمدسیویر تأثیری در کاهش مرگ‌ومیر بیماران ندارد (۱۶، ۱۷). رگدانویماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال است

به واریانس هر مطالعه از روش معکوس واریانس^۱ (IV) استفاده شد. بدان معنا که از معکوس واریانس هر مطالعه به‌عنوان وزن آن مطالعه در محاسبه اثر کل استفاده شد. برای پیامدهایی که به‌صورت رخداد و عدم رخداد بین دو گروه گزارش شده بودند از روش نسبت خطر استفاده گردید. همچنین جهت وزن دهی از روش منتل-هنزل استفاده شد. بدان معنا که به‌منظور محاسبه اثر کل از مقادیر نسبت خطر تعدیل شده استفاده شد. جهت بررسی میزان ناهمگونی بین مطالعات از شاخص‌های I^2 و همچنین آزمون کای-دو استفاده شد. مقدار I^2 بیشتر از ۵۰ درصد و $P < 0.1$ به‌عنوان ناهمگونی در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از پژوهش حاضر، روش آماری متاآنالیز با نرم‌افزار Comprehensive Meta-Analysis نسخه ۳ استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج جستجو و ویژگی‌های مطالعات:

نمودار (۱) روند شناسایی جستجوی متون، حذف موارد تکراری، غربالگری براساس عنوان، چکیده و متن کامل را نشان می‌دهد. در مجموع ۲۰۸ مقاله مرتبط پس از حذف موارد تکراری شناسایی شد. که براساس عنوان، چکیده و متن کامل توسط دو محقق به‌طور مستقل مورد بررسی قرار گرفت. موارد اختلاف از طریق گفتگو برطرف گردید. تعداد ۱۸ مطالعه واجد شرایط بررسی کامل متن بودند. در نهایت هفت مطالعه (۲۱-۱۹، ۲۶-۲۳) شامل ۳۴۵۳ بیمار شرایط ورود به مرحله سنتز را داشتند. همه مطالعات به‌جز یک مطالعه در کشور کره جنوبی انجام گرفته بودند. طراحی تمام مطالعات به‌جز یک مطالعه، گذشته‌نگر بود. ویژگی‌های اصلی مطالعات وارد شده در جدول ۱ نشان داده شده است.

مبتلا به کووید-۱۹ با تست PCR مثبت (۲) مداخله: استفاده از داروی رگدانویماب (۳) مقایسه: عدم استفاده از داروی رگدانویماب (۴) پیامدهای اثربخشی بالینی: کاهش مرگ‌ومیر، کاهش مدت‌زمان بستری در بیمارستان، بهبود وضعیت بالینی، کاهش نیاز به تهویه مکانیکی، و کاهش نیاز به اکسیژن درمانی.

مطالعات صورت گرفته بر روی مدل‌های حیوانی، نامه به سردبیر، گزارش موردی، و گزارش موارد از مطالعه حذف شدند.

ارزیابی کیفیت مقالات:

کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی و مطالعات گذشته‌نگر توسط دو محقق و به‌طور مستقل با استفاده از چک‌لیست‌های جداد و نیوکاسل به ترتیب مورد ارزیابی قرار گرفتند.

جمع‌آوری اطلاعات و استخراج داده‌ها:

برای استخراج داده‌ها از فرم استخراج داده‌ی یکسان استفاده شد و اطلاعات مقالات توسط دو محقق وارد فرم گردید. اطلاعات استخراج شده شامل موارد زیر بودند: (۱) ویژگی‌های مطالعه (نویسنده اول، سال انتشار مطالعه، محل انجام مطالعه، و طراحی مطالعه)، (۲) ویژگی‌های بیماران (حجم بیماران در مطالعه، جمعیت بیماران براساس جنسیت و میانگین سنی شرکت‌کنندگان)، (۳) ویژگی گروه مداخله و کنترل (حجم نمونه، مدت درمان و دوز مصرفی)، (۴) پیامدهای اثربخشی بالینی (میزان مرگ‌ومیر، مدت‌زمان بستری در بیمارستان، میزان بهبود بالینی، استفاده از تهویه مکانیکی، استفاده از اکسیژن درمانی).

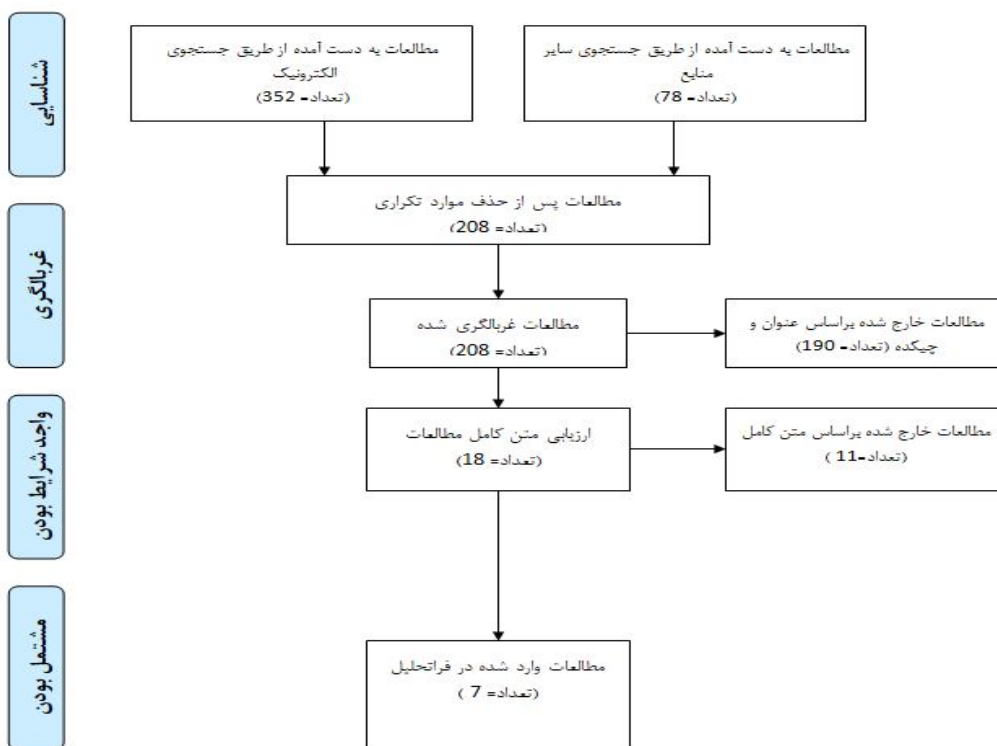
سنتز شواهد:

برای پیامدهایی که به‌صورت پیوسته گزارش شده بودند از روش اختلاف میانگین استفاده گردید. همچنین جهت وزن دهی با توجه

جدول (۱): ویژگی‌های مطالعات وارد شده در فراتحلیل

نویسنده اول	سال انتشار	مکان مطالعه	طراحی مطالعه	حجم نمونه	تعداد مردان	مداخله	کنترل
Anca Streinu-Cercel	۲۰۲۲	جهانی	کارآزمایی بالینی	۳۲۷	۱۶۶	رگدانویماب	دارونما
Seong Jin Choi	۲۰۲۲	کره جنوبی	مشاهده‌ای	۳۹۸	۱۷۸	رگدانویماب	مراقبت استاندارد
Sun In Hong	۲۰۲۲	کره جنوبی	مشاهده‌ای	۵۰۷	۲۴۱	رگدانویماب	مراقبت استاندارد
Ji Yeon Lee	۲۰۲۲	کره جنوبی	مشاهده‌ای	۷۷۸	۳۹۷	رگدانویماب	مراقبت استاندارد
Susin Park	۲۰۲۲	کره جنوبی	مشاهده‌ای	۸۹۷	۶۱۰	رگدانویماب	مراقبت استاندارد
Young Rock Jang	۲۰۲۲	کره جنوبی	مشاهده‌ای	۳۱۷	۱۳۲	رگدانویماب	مراقبت استاندارد
Lee Shinwon	۲۰۲۲	کره جنوبی	مشاهده‌ای	۲۲۹	۱۱۳	رگدانویماب	مراقبت استاندارد

¹ Inverse Variance



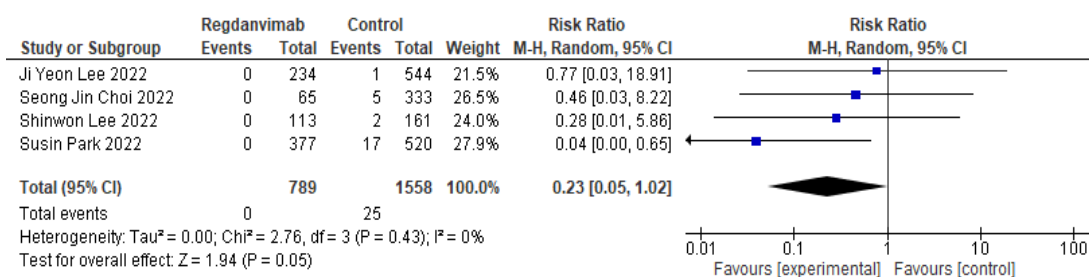
نمودار (۱): روند شناسایی جستجوی شواهد مطالعات بر اساس ساختار پریسما

پیامدهای اثربخشی بالینی:

میزان مرگومیر:

چهار مطالعه شامل ۲۳۴۷ بیمار برای پیامد میزان مرگومیر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. یافته‌های فراتحلیل نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار خطر نسبی تعدیل شده حاصل از

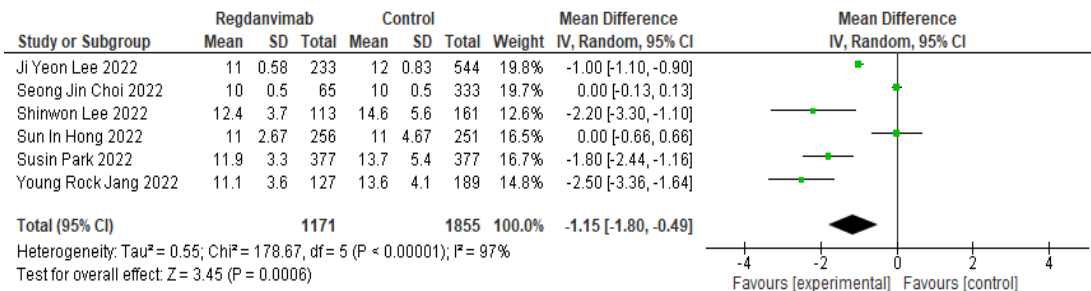
چهار مطالعه برای پیامد میزان مرگومیر ۰/۲۳ شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۰۵ - ۱/۰۲) شد که با توجه به دربر گرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه برای پیامد میزان مرگومیر با اطمینان ۹۵ درصد معنی‌دار نیست.



طول مدت بستری در بیمارستان:

شش مطالعه شامل ۳۰۲۶ بیمار برای پیامد مدت‌زمان بستری در بیمارستان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. یافته‌های فراتحلیل نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار خطر نسبی تعدیل شده حاصل از شش مطالعه برای پیامد طول مدت بستری در بیمارستان

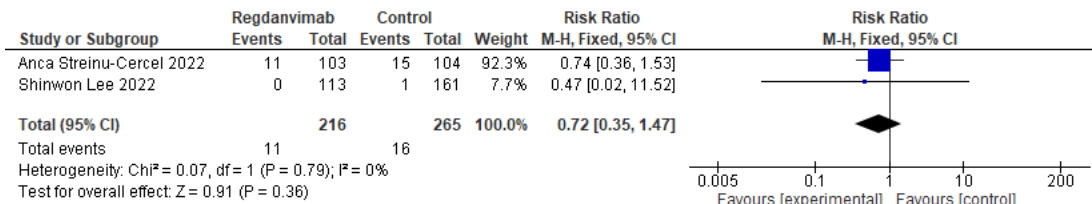
۱/۱۵- شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۴۹ - ۱/۸۰) شد که با توجه به دربر نگرفتن مقدار صفر نشان از معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه برای پیامد طول مدت بستری در بیمارستان با اطمینان ۹۵ درصد معنی‌دار هست.



مطالعه برای پیامد نیاز به تهویه مکانیکی ۰/۷۲ شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۳۵ - ۱/۴۷) شد که با توجه به دربرگرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه برای پیامد نیاز به تهویه مکانیکی با اطمینان ۹۵ درصد معنی‌دار نیست.

نیاز به تهویه مکانیکی:

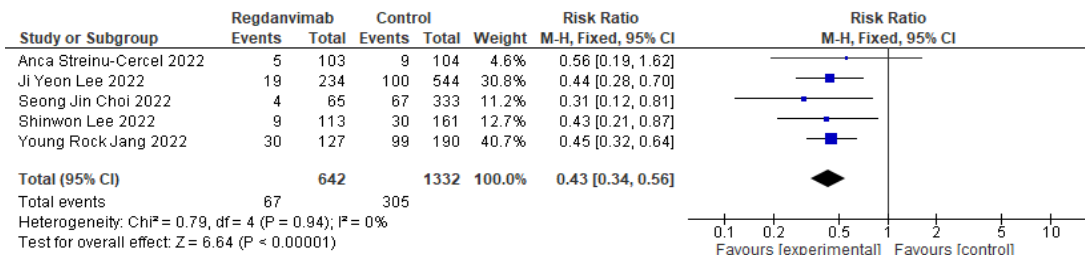
دو مطالعه شامل ۴۸۱ بیمار برای پیامد نیاز به تهویه مکانیکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. یافته‌های فراتحلیل نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار خطر نسبی تعدیل شده حاصل از دو



مطالعه برای پیامد اکسیژن درمانی ۰/۴۳ شده است. همچنین مقدار فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۳۴ - ۰/۵۶) شد که با توجه به دربرنگرفتن مقدار یک نشان از معناداری آن دارد. بدان معنا که اختلاف دو گروه برای پیامد اکسیژن درمانی با اطمینان ۹۵٪ معنادار است.

اکسیژن درمانی:

پنج مطالعه شامل ۱۹۷۴ بیمار برای پیامد اکسیژن درمانی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. یافته‌های فراتحلیل نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار خطر نسبی تعدیل شده حاصل از پنج



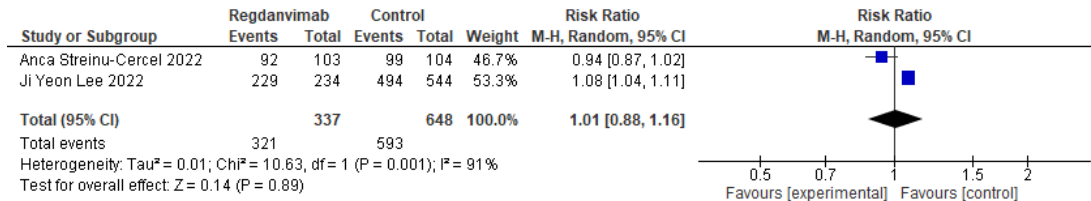
بهبود بالینی:

مدل با اثرات تصادفی مقدار خطر نسبی تعدیل شده حاصل از دو مطالعه برای پیامد بهبود بالینی ۱/۰۱ شده است. همچنین مقدار

دو مطالعه شامل ۹۸۵ بیمار برای پیامد بهبود بالینی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. یافته‌های فراتحلیل نشان داد که در

معنا که اختلاف دو گروه برای پیامد بهبود بالینی با اطمینان ۹۵٪ معنادار نیست.

فاصله اطمینان برای این مقدار برابر با (۰/۸۸ - ۱/۱۶) شد که با توجه به دربرگرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد. بدان



کمتری به اکسیژن درمانی دارند. یافته‌های مطالعات نشان داده است که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مانند سوتروویمب (۳۹)، باملانیویمب (۴۰)، داروی ترکیبی کاسیریویمب و باملانیویمب (۴۱)، و داروی ترکیبی باملانیویمب و استویمب (۴۲، ۴۱) باعث کاهش نیاز به اکسیژن درمانی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌شوند که یافته‌های نتایج مطالعه ما را تأیید می‌کند. یافته‌های مطالعه گذشته‌نگر Yeon Lee نشان داد که اکسیژن درمانی در بیمارانی که با دوز ۴۰ میلی گرم رگدانویماب هفت روز پس از شروع علائم کووید-۱۹ درمان شده بودند به‌طور معنی‌داری کمتر از بیمارانی بود که تنها درمان حمایتی را دریافت کرده بودند. (۴ درصد در مقایسه با ۲،۲ درصد). یافته‌های فراتحلیل اثربخشی بالینی معنی‌داری برای استفاده از داروی رگدانویماب برای پیامدهای تهویه مکانیکی و بهبود بالینی نشان نداد. با این حال شواهد نشان می‌دهد درمان بیمارانی با کووید-۱۹ با دیگر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال باعث بهبود بالینی سریع‌تر و نیاز به استفاده کمتر از بهبود بالینی می‌شود. اگرچه اثربخشی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در کاهش نیاز به تهویه مکانیکی در بیماران سرپایی مبتلا به کووید-۱۹ نشان داده شده است (۴۳). نتایج مطالعه کارآزمایی بالینی Streinu-Cerce نشان داد که نسبت بیمارانی که رگدانویماب را در دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی گرم دریافت کردند و نیازمند تهویه مکانیکی بودند در مقایسه با بیمارانی که دارونما را دریافت کرده بودند به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود. همچنین یافته‌های این مطالعه نشان داد که میانگین زمان برای بهبود بالینی در بیماران گروه رگدانویماب کوتاه‌تر از بیماران گروه پلاسبو بود. (۵،۷ روز در مقایسه با ۸،۸ روز). مطالعه حاضر چندین محدودیت مهم دارد. طراحی مطالعات انجام شده به‌جز یک مطالعه گذشته‌نگر است. این مطالعات یک منبع خطر سوگرایی و اثر مخدوش کننده هستند و می‌توانند بر یافته‌های مطالعه ما تأثیر بگذارند. از دیگر محدودیت‌های مطالعه ما، عدم امکان تحلیل زیر گروه برای همه پیامدها به دلیل تعداد کم مطالعات منتشر شده بود بنابراین تنها پیامد نیاز به اکسیژن درمانی مورد تحلیل زیرگروه قرار گرفت. همچنین انجام تحلیل زیر گروه براساس متغیرهایی مانند

بحث و نتیجه‌گیری

این مرور نظام‌مند و فراتحلیل باهدف بررسی اثربخشی بالینی داروی رگدانویماب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام گرفت. در مجموع هفت مطالعه شرایط ورود به فراتحلیل را داشتند. یافته‌های فراتحلیل نشان داد که داروی رگدانویماب در مقایسه با کنترل، به‌طور معنی‌داری باعث کاهش میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نمی‌شود. فراتحلیل امانی و همکاران (۲۷) نشان داد که داروی رگدانویماب در کاهش مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تأثیری ندارد که تأییدی بر یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. در حالیکه در فراتحلیل Yang و همکاران (۲۸) داروی رگدانویماب به‌طور معنی‌داری میزان مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را کاهش داد که برخلاف یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. فراتحلیل چندین مطالعه (۳۲-۲۹) نشان داد که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، میزان مرگ‌ومیر را در بیماران کرونایی به‌طور معنی‌داری نسبت به بیمارانی که این درمان‌ها را دریافت نکرده‌اند کاهش می‌دهد که برخلاف یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. براساس شواهد موجود، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌طور موثری مانع ورود ویروس کرونا به هدف قرار دادن پروتئین SARS-CoV S می‌شوند. در نتیجه به‌طور موثری از شدت کشندگی ویروس جلوگیری می‌کنند (۳۳). براساس یافته‌های فراتحلیل حاضر، طول مدت‌زمان بستری در بیمارستان برای بیماران گروه دریافت کننده داروی رگدانویماب در مقایسه با بیماران گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کوتاه‌تر بود. در راستای یافته‌های فراتحلیل ما، شواهد نشان داده است که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال طول مدت بستری شدن در بیمارستان را در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهند (۳۷-۳۴). از آنجا که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اسپایک ویروس SARS-CoV-2 را هدف قرار می‌گیرند باعث کاهش فراوانی نرخ بستری در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 می‌شوند (۳۸). همچنین نتایج مطالعه ما نشان داد که بیماران گروه داروی رگدانویماب در مقایسه با بیماران گروه کنترل به‌طور معنی‌داری نیاز

مکانیکی و بهبود بالینی ندارد. مطالعات کارآزمایی بالینی با حجم نمونه بالا برای تأیید اثربخشی بالینی داروی رگدانویماب در درمان بیماری کرونا مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

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

مدت درمان، دوز مصرفی، و غیره به دلیل تعداد ناکافی مطالعات امکان پذیر نبود. به دلیل اینکه مطالعات کافی عوارض جانبی را گزارش نکرده بودند امکان انجام فراتحلیل برای پیامد بروز عوارض جانبی امکان پذیر نبود. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که داروی رگدانویماب یک مداخله اثربخش در کاهش مدت‌زمان بستری در بیمارستان و نیاز به اکسیژن درمانی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد. اگرچه تأثیر معنی‌داری بر پیامدهای مرگ‌ومیر، تهویه

References:

- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34: 101623.
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12(4): 372.
- Jean S-S, Lee P-I, Hsueh P-R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53(3): 436-43.
- 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.
- Delang L, Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 2020;9(3): 209-14.
- Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med* 2021;49(4): 598-622.
- Cascella M, Rajnik M, Alceem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls [internet]* 2022.
- Amani B, Zareei S, Amani B. Rapid review and meta - analysis of adverse events associated with molnupiravir in patients with COVID-19. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88(10): 4403-11.
- Singh S, Tank NK, Dwiwedi P, Charan J, Kaur R, Sidhu P, et al. Monoclonal antibodies: a review. *Curr Clin Pharmacol* 2018;13(2): 85-99.
- Lu M, Brashear HR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of subcutaneous bapineuzumab: a single - ascending - dose study in patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019;8(3): 326-35.
- Greenwald M, Szczepanski L, Kennedy A, Veenhuizen M, Komocsar WJ, Polasek E, et al. A 52-week, open-label study evaluating the safety and efficacy of tabalumab, an anti-B-cell-activating factor monoclonal antibody, for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16(4): 1-10.
- Xue T, Yang Y, Lu Q, Gao B, Chen Z, Wang Z. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: evidence from randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord* 2020;43: 102166.
- Welman A, Outhoff K. Evidence of the Clinical Efficacy of Antiviral Agents against SARS-CoV-2. *Int J Pharm Pharm Sci* 2021: 94-111.
- Bansal V, Mahapure KS, Bhurwal A, Gupta I, Hassanain S, Makadia J, et al. Mortality benefit of remdesivir in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2021: 1124.
- Elsawah HK, Elsokary MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in

- hospitalized Covid - 19 patients: systematic review and meta - analysis including network meta - analysis. *Rev Med Virol* 2021;31(4): e2187. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2187>
16. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al. Major update: remdesivir for adults with COVID-19: a living systematic review and meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med* 2021;174(5): 663-72.
 17. Okoli GN, Rabbani R, Copstein L, Al-Juboori A, Askin N, Abou-Setta AM. Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis* 2021: 1-9.
 18. Kim T, Joo D-H, Lee SW, Lee J, Lee SJ, Kang J. Real-World Efficacy of Regdanvimab on Clinical Outcomes in Patients with Mild to Moderate COVID-19. *J Clin Med* 2022;11(5): 1412.
 19. Hong SI, Ryu B-H, Hong K-W, Bae I-G, Cho O-H. Real World Experience with Regdanvimab Treatment of Mild-to-Moderate Coronavirus Disease-19 in a COVID-19 Designated Hospital of Korea. *Infect Chemother* 2022;54(1): 114.
 20. Lee JY, Lee JY, Ko J-H, Hyun M, Kim HA, Cho S, et al. Effectiveness of regdanvimab treatment in high-risk COVID-19 patients to prevent progression to severe disease. *Front Immunol* 2021: 4998.
 21. Streinu-Cercel A, Săndulescu O, Preotescu L-L, Kim JY, Kim Y-S, Cheon S, et al., editors. Efficacy and Safety of Regdanvimab (CT-P59): A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Outpatients with Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019. *Open forum infectious diseases*; 2022: Oxford University Press US.
 22. Stevens A, Garritty C, Hersi M, Moher D. Developing PRISMA-RR, a reporting guideline for rapid reviews of primary studies (Protocol). Equator Network 2018.
 23. Choi SJ, Park S-W, Lee E. Effectiveness of Regdanvimab at Preventing the Need for Oxygen Therapy in Patients with Mild-to-Moderate COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Infect Chemother* 2022;54(1): 91.
 24. Jang YR, Oh YJ, Kim JY. Clinical Effectiveness of Regdanvimab Treatment for Mild to Moderate COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Curr Ther Res* 2022: 100675.
 25. Lee S, Lee SO, Lee JE, Kim K-H, Lee SH, Hwang S, et al. Regdanvimab in patients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection: A propensity score-matched retrospective cohort study. *Int Immunopharmacol* 2022;106: 108570.
 26. Park S, Je NK, Kim DW, Park M, Heo J. Effectiveness and Safety of Regdanvimab in Patients With Mild-To-Moderate COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2022;37(13): e102.
 27. Amani B, Amani B. Efficacy and safety of regdanvimab in patients with mild to moderate COVID - 19: A rapid review and meta - analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2023.
 28. Yang M, Li A, Jiang L, Wang Y, Tran C, Ao G. Regdanvimab improves disease mortality and morbidity in patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Infect* 2022;85(4): e122-e4.
 29. 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.
 30. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. *Ann Med* 2022;54(1): 516-23.

31. 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.
32. Amani B, Amani B. Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID - 19: a rapid review and meta - analysis. *J Med Virol* 2022.
33. Niknam Z, Jafari A, Golchin A, Danesh Pouya F, Nemati M, Rezaei-Tavirani M, et al. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. *Eur J Pharm Med Res* 2022;27(1): 1-15.
34. Bierle DM, Ganesh R, Razonable RR. Breakthrough COVID-19 and casirivimab-imdevimab treatment during a SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) surge. *J Clin Virol* 2021;145: 105026.
35. 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.
36. 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. *Clin Med* 2021;40: 101102.
37. Saheb Sharif - Askari F, Ali Hussain Alsayed H, Tleyjeh I, Saheb Sharif - Askari N, Al Sayed Hussain A, Saddik B, et al. Sotrovimab Lowers the Risk of COVID - 19 Related Hospitalization or Death in a Large Population Cohort in the United Arab Emirates. *Clin Pharmacol Ther* 2022.
38. Koehler J, Ritzer B, Weidlich S, Gebhardt F, Kirchhoff C, Gempt J, et al. Use of monoclonal antibody therapy for nosocomial SARS-CoV-2 infection in patients at high risk for severe COVID-19: experience from a tertiary-care hospital in Germany. *Infection* 2021;49(6): 1313-8.
39. Aggarwal N, Beatty L, Bennett TD, Carlson N, Davis C, Kwan B, et al. Real-World Evidence of the Neutralizing Monoclonal Antibody Sotrovimab for Preventing Hospitalization and Mortality in COVID-19 Outpatients. *medRxiv* 2022.
40. Xiang Hr, He B, Li Y, Cheng X, Zhang Qz, Peng Wx. Bamlanivimab plus etesevimab treatment have a better outcome against COVID - 19: A meta - analysis. *J Med Virol* 2022;94(5): 1893-905.
41. 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.
42. Falcone M, Tiseo G, Valoriani B, Barbieri C, Occhineri S, Mazzetti P, et al. Efficacy of bamlanivimab/etesevimab and casirivimab/imdevimab in preventing progression to severe COVID-19 and role of variants of concern. *Infect Dis Ther* 2021;10(4): 2479-88.
43. Wynia MK, Beatty LE, Bennett TD, Carlson NE, Davis CB, Kwan BM, et al. Real world evidence of neutralizing monoclonal antibodies for preventing hospitalization and mortality in COVID-19 outpatients. *medRxiv* 2022.

CLINICAL EFFECTIVENESS OF REGDANVIMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Morteza Zaboli Mahdiabadi¹, Zahra Abbasi Dolatabadi², Fatemeh Nemati Dopolani³, Seyed Ali Razavinasab⁴, Reyhaneh Ivanbagha⁵, Mohammad Reza Zeid Abadinejad⁶, Amirhossein Orandi⁷, Mohsen Aminizadeh⁸, Mostafa Kamali^{9*}, Chiman Karami^{10*}

Received: 21 January, 2023; Accepted: 09 April, 2023

Abstract

Background & Aims: Regdanumab is a monoclonal antibody that is widely used to treat the patients with COVID-19. The aim of this study was to investigate the clinical effectiveness of Regdanumab in the patients with COVID-19.

Materials & Methods: A systematic review of the most important major databases including; PubMed, Cochrane Library, Scopus and Web of Science were conducted up to August 2022. Also, a manual search was performed in the sources of primary review and key studies. No restrictions were considered for the language and year of publication of the studies. Evaluation of the quality of studies was performed using the Newcastle checklist. Efficacy outcomes included reduction in mortality, length of hospital stay, disease progression, and need for oxygen therapy. Meta-analysis was performed using Comprehensive Meta-Analysis version 3 software.

Results: Out of 208 articles, seven studies met the inclusion criteria. The results of the meta-analysis showed that the risk ratio (RR) in the Regdanumab group was 0.23 (CI95% 0.05 - 1.02), for the duration of hospitalization was -1.15 (CI95% -0.49 - 1.80), and the need for oxygen therapy was 0.43 (CI95% 0.34-0.56). However, no significant effect was observed for the outcomes of mortality rate, mechanical ventilation and clinical improvement ($P>0.05$).

Conclusion: The results of the meta-analysis showed that Regdanumab reduces mortality and length of hospitalization in the patients with COVID-19; although it had no effect on reducing the need for mechanical ventilation and clinical improvement in patients.

Keywords: Clinical effectiveness, COVID-19, Regdanvimab

Address: School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

Tel: +989383025484

Email: Chkarami.chiman@gmail.com, kamali.m.2011@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2023; 33(11): 795 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2023 Studies in Medical Sciences

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 Medical Student, Student Research Committee, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

² Assistant Professor of Health in Disasters and Emergencies, Department of Medical-Surgical Nursing and Basic Sciences, School of Nursing & Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Health in Emergency and Disaster Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

⁴ Assistant Professor of Surgery, School of Medical Sciences, Emam Reza Hospital, Sirjan Faculty of Medical Sciences, Sirjan, Iran

⁵ Instructor of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁶ Instructor of Medical Surgical Nursing, Department of Medical Emergencies, School of Medical Sciences, Sirjan Faculty of Medical Sciences, Sirjan, Iran

⁷ Assistant Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁸ Assistant Professor of Health in Disasters and Emergencies, Health in Emergency and Disaster Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

⁹ MSc, Vice Chancellery of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran (Second Corresponding Author)

¹⁰ Assistant Professor of Medical Virology, Department of Microbiology, Parasitology and Immunology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran (First Corresponding Author)