

مقایسه اثربخشی و ایمنی کازیریوماب/ایمدویماب با باملانیوماب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹: یک مرور نظام‌مند و متآنالیز

مریم کریمی بابا احمدی^۱، مژگان مهاجری ایروانی^۲، امیرحسین اورندی^۳، امیرعلی اورندی^۴، احسان فلاح^۵، سامرند فتاح قاضی^۶، عبدالله شیرینی ملک‌آباد^۷، سعید خرم‌نیا^{۸*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۲/۱۲ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۵/۰۲

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: کازیریوماب/ایمدویماب و باملانیوماب آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند که در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ استفاده می‌گردند. هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثربخشی و ایمنی کازیریوماب/ایمدویماب در مقایسه با باملانیوماب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ از طریق مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز بود.

مواد و روش کار: یک جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Cochrane Library و Web of Science به‌منظور شناسایی مقالات مرتبط تا مارس ۲۰۲۴ مورد جستجو قرار گرفتند. به‌علاوه، 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، ۱۰ مطالعه مشاهده‌ای شامل ۱۰۶۹۵ بیمار وارد مطالعه شدند. نتایج متآنالیز نشان داد کازیریوماب/ایمدویماب در مقایسه با باملانیوماب به‌طور معناداری میزان بستری شدن در بیمارستان را کاهش داد (نسبت شانس: ۰/۵۶ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۰/۷۹)، $p < ۰/۰۰۱$.. با این حال، هیچ اختلاف معناداری بین گروه‌های کازیریوماب/ایمدویماب و باملانیوماب در میزان مرگ‌ومیر (نسبت شانس: ۰/۵۳ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۱/۱۳)، $p = ۰/۱۰$ ، ویزیت بخش اورژانس (نسبت شانس: ۰/۹۱ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۱/۱۷)، $p = ۰/۴۸$ ، پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه (نسبت شانس: ۰/۶۵ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۱/۲۶)، $p = ۰/۲۰$ ، تهویه مکانیکی (نسبت شانس: ۰/۲۸ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۱/۵۴)، $p = ۰/۱۴$ ، و عوارض جانبی (نسبت شانس: ۰/۴۴ با فاصله اطمینان ۰/۹۵ - ۱/۳۴)، $p = ۰/۱۵$ ، مشاهده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این متآنالیز نشان داد که بین کازیریوماب/ایمدویماب و باملانیوماب تفاوتی در پیامدهای اثربخشی بالینی و ایمنی وجود ندارد. اما کازیریوماب/ایمدویماب اثربخشی بهتری در مقایسه با باملانیوماب در کاهش میزان بستری شدن در بیمارستان در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارد. **کلیدواژه‌ها:** باملانیوماب، کازیریوماب، کووید-۱۹، اثربخشی، ایمدویماب، متآنالیز، ایمنی، مرور نظام‌مند

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره چهارم، ص ۲۶۴-۲۵۰، تیر ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: مرکز آموزشی و درمانی علی بن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، تلفن: ۰۹۱۱۳۴۱۰۵۸۷

Email: saeed.khorramnia@gmail.com

- ^۱ دانشجوی دکتری تخصصی سیاست‌گذاری سلامت، دانشکده مدیریت، سیاست‌گذاری و اقتصاد سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- ^۲ استادیار، بیهوشی، گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، بیمارستان ۵۰۳ (هاجر)، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران
- ^۳ دانشیار، بیهوشی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ^۴ فلوشیپ درد، بخش بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و درد، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ^۵ استادیار، جراحی زانو، گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران
- ^۶ استادیار، بیهوشی، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ^۷ اپیدمیولوژیست، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران
- ^۸ استادیار، بیهوشی درد، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی و درمانی علی بن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران (نویسنده مسئول)

مقدمه

با توجه به اینکه واکسیناسیون در برابر بیماری کووید-۱۹ محافظت کامل ایجاد نمی‌کند و از طرفی دیگر اثربخشی واکسن در بعضی جمعیت‌ها (افراد مسن، افراد پیوندی، افراد دارای بیماری‌های زمینه‌ای و...) پایین است بنابراین سایر گزینه‌های درمانی اثربخش از اهمیت بالایی برخوردار است (۱). در طی یک دوره‌ی چهارساله، از دسامبر ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳، همه‌گیری بیماری کووید-۱۹ باعث بیش از ۷۷۰ میلیون مورد ابتلا و ۷ میلیون مرگ در سرتاسر جهان شد و تأثیرات بی‌سابقه‌ای بر جهان برجای گذاشت و بحران‌های اجتماعی و اقتصادی بی‌شماری به وجود آورد (۲). با توجه به ماهیت ناشناخته جدید و ویروس SARS-CoV-2، هیچ درمان مؤثر شناخته‌شده‌ای در ابتدای شروع همه‌گیری این بیماری حاد تنفسی وجود نداشت. به همین دلیل، طیف وسیعی از درمان‌ها، از قبیل درمان‌های ضدویروسی (رمدسیویر، مولنوپیراویر، نیرماترلویر/ریتوناویر، فاپویراویر)، کورتیکواستروئیدها، مهارکننده‌های اینترلوکین، مهارکننده‌های جانوس کیناز، سلول درمانی، ایمونوگلوبولین وریدی، داروهای ضد انعقاد (هپارین)، مهارکننده‌های تیروزین کیناز، اینترفرون‌ها، داروهای ضد مالاریا (کلروکین و هیدروکسی کلروکین)، آنتی‌بیوتیک‌ها و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (باملانیویماب، کازیریویماب/ایمدویماب، ببتلویماب، رگدانویماب، سوترویویماب، پمیبیبارت، تیکساجویماب/اسیلگاویماب، ویلوبلیماب) به‌منظور جلوگیری از پیشرفت و درمان این بیماری عفونی توسعه، استفاده، و مورد ارزیابی قرار گرفتند (۳-۸) که تعدادی از این درمان‌های پیشنهادی به دلیل ظهور و پیشرفت انواع سویه‌های جدید غالب و مقاومت ویروس به درمان‌ها تا حدودی بی‌تأثیر و ناکارآمد شدند و کارایی اولیه و اثربخش خود را تا حدی از دست دادند (۹). همچنین از ۱۲ ژانویه ۲۰۲۲، واکسن‌های متعددی در فهرست اضطراری سازمان بهداشت جهانی قرار گرفتند (۱۰) و برنامه‌های واکسیناسیون به‌صورت گسترده و وسیع در سرتاسر جهان اجرا شد که میزان مرگ‌ومیر، ابتلا و پیامدهای ناشی از این عفونت ویروسی را تا حد قابل‌ملاحظه‌ای کاهش داد (۱۱) به‌طوری‌که واکسن‌های کووید-۱۹ میزان مرگ‌ومیر در افراد عادی تا ۹۰ درصد و در افراد مسن تا ۵۷ درصد کاهش داده است (۱۲). اگرچه واکسن‌ها در حال حاضر در دسترس هستند و برای پیشگیری از کووید-۱۹ توصیه می‌شوند، یک نیاز برآورده نشده قابل‌توجه برای پیشگیری در بیمارانی که واکسن کووید-۱۹ را تزریق نکرده‌اند یا انتظار نمی‌رود پاسخ ایمنی کافی برای واکسیناسیون کامل کووید-۱۹ نشان دهند، وجود دارد (۱۳). تخمین زده می‌شود که تقریباً ۳ درصد از جمعیت کشور ایالات متحده آمریکا به‌طور متوسط یا شدید دچار نقص ایمنی هستند و تقریباً ۲۲ درصد از جمعیت جهان حداقل یک بیماری

زمینه‌ای دارند که آن‌ها را در معرض افزایش خطر ابتلا به کووید-۱۹ شدید قرار می‌دهد، که برای بسیاری از افراد ممکن است با واکسیناسیون محافظت نشده باشد و در صورت آلوده شدن در معرض بیشترین خطر ابتلا به کووید-۱۹ شدید باشد (۱۴). اثربخشی واکسیناسیون در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارای بیماری‌های خاص و افراد مسن مانند بیماران دیابتی، افراد دارای نقص سیستم ایمنی، بیماران دارای مشکلات پزشکی و پیوندی به‌اندازه افراد عادی مؤثر نیست (۱۵) به همین دلیل ترکیب واکسیناسیون و درمان با آنتی‌بادی مونوکلونال‌ها می‌تواند گزینه مناسبی در بیماران به‌ویژه گروه‌های در معرض خطر باشد به‌طوری‌که شواهد نشان داده است که ترکیب واکسیناسیون و درمان با آنتی‌بادی مونوکلونال می‌تواند میزان مرگ‌ومیر را از ۳۲ درصد به صفر درصد می‌رسد (۱۶).

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در مقایسه با سایر درمان‌ها از جمله داروهای ضدویروسی به دلیل کاهش خطر ابتلا به عفونت کووید طولانی‌مدت، عوارض جانبی کمتر، کاهش بار ویروسی، کاهش زمان بهبودی از بیماری کووید-۱۹، اثربخشی بهتر در جمعیت‌های در معرض خطر و افراد دارای نقص سیستم ایمنی برتر و بهتر هستند (۱۷).

کازیریویماب/ایمدویماب (با نام تجاری ریجنران) ترکیبی از دو آنتی‌بادی مونوکلونال ضد SARS-CoV-2، IgG1 انسانی غیررقابتی و با میل ترکیبی بالا هستند که با هم تجویز می‌شوند و به‌طور خاص به دامنه اتصال گیرنده گلیکوپروتئین سنبله SARS-CoV-2 متصل می‌شوند و باهدف قرار دادن دامنه گیرنده پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 از ورود ویروس به سلول‌های انسانی از طریق گیرنده آنزیم مدیل آنزیم‌تانسین ۲ (ACE2) جلوگیری می‌کند (۱۸، ۱۹). باملانیویماب نیز یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که مجوز استفاده اضطراری را در نوامبر ۲۰۲۰ توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای درمان بیماران غیربستری با علائم خفیف تا متوسط دریافت کرد. همچنین این دارو در ترکیب با داروی اینسیویماب به‌منظور مدیریت بیماران مبتلا به کووید-۱۹ خفیف تا متوسط و در افرادی که دارای علائم شدید هستند مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۰). مکانیسم داروی باملانیویماب بدین‌صورت است که به پروتئین SARS-CoV-2 متصل می‌شود و از تعامل با گیرنده ACE2 جلوگیری می‌کند و بدین ترتیب، از ورود ویروس به سلول‌های هدف جلوگیری می‌کند که این مکانیسم منجر به کاهش مهم در بار ویروسی و این کاهش بار ویروسی، به نوبه خود میزان و مدت SARS-CoV-2 و در نتیجه انتقال بیماری را کاهش می‌دهد (۲۱). یافته‌های چندین مطالعه نشان داده است که داروی کازیریویماب/ایمدویماب اثربخشی بهتری در مقایسه با داروی باملانیویماب در کاهش پیامدهای ناشی از بیماری کووید-۱۹ در

OR
 (((((((Coronavirus[Title/Abstract]
 (coronavirus[MeSH Terms])) OR (COVID-19[MeSH
 Terms])) OR (COVID-19[Title/Abstract])) 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 (((casirivimab-
 imdevimab[Title/Abstract]) OR (REGN-
 COV2[Title/Abstract])) AND
 (Bamlanivimab[Title/Abstract]))

معیارهای ورود و خروج از مطالعه:

معیارهای ورود به مطالعه شامل (۱) جمعیت: بیماران مبتلا به کووید-۱۹ (۲) مداخله: داروی کازیریویماب/ایمدویماب (ریجنران) (۳) مقایسه: داروی باملانیویماب (۴) نوع مطالعه: مطالعات مشاهده‌ای (۵) پیامدها: میزان مرگومیر، میزان بستری شدن در بیمارستان، ویزیت بخش اورژانس، پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه، تهویه مکانیکی و عوارض جانبی 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 کازیریویماب/ایمدویماب (ریجنران) به صورت ترکیب با سایر رژیم‌های درمانی بررسی شده باشد (۳) مقایسه: داروهایی که در ترکیب با باملانیویماب 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 مورد نظر کافی نباشد.

استخراج داده‌ها:

داده‌های مورد نیاز به طور مستقل توسط دو محقق با استفاده از فرم‌های از پیش تعیین شده با استفاده از نرم‌افزار اکسل استخراج شد. داده‌ها شامل نام نویسنده، سال انتشار، حجم نمونه، مداخله، مقایسه، نوع مطالعه و مکان مطالعه بود.

سنتز شواهد و آنالیز آماری:

پیامدهای اثربخشی و ایمنی (عوارض جانبی) در مطالعات به صورت 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 به عنوان وزن آن مطالعه در محاسبه اثر کل استفاده شد. جهت بررسی میزان هتروژنیته بین

بیماران مبتلا دارد (۲۲، ۲۳). در حالی که، دیگر شواهد حاکی از آن بود که داروی باملانیویماب اثربخشی بهتری در مقایسه با داروی کازیریویماب/ایمدویماب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارد (۲۴). به دلیل تفاوت اثربخشی این دو دارو در مطالعات مختلف و با توجه به اینکه، تاکنون هیچ مطالعه مرور نظاممند و متاآنالیز، این دو دارو را به طور مستقیم بررسی نکرده است نیاز به انجام یک مطالعه مرور نظاممند و متاآنالیز به منظور مقایسه این دو دارو از نظر پیامدهای میزان مرگومیر، میزان بستری شدن در بیمارستان، ویزیت بخش اورژانس، پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه، تهویه مکانیکی و عوارض جانبی ضروری به نظر می‌رسید. بنابراین این مطالعه با هدف مقایسه اثربخشی و ایمنی داروی کازیریویماب/ایمدویماب در مقایسه با باملانیویماب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام گرفت.

مواد و روش کار

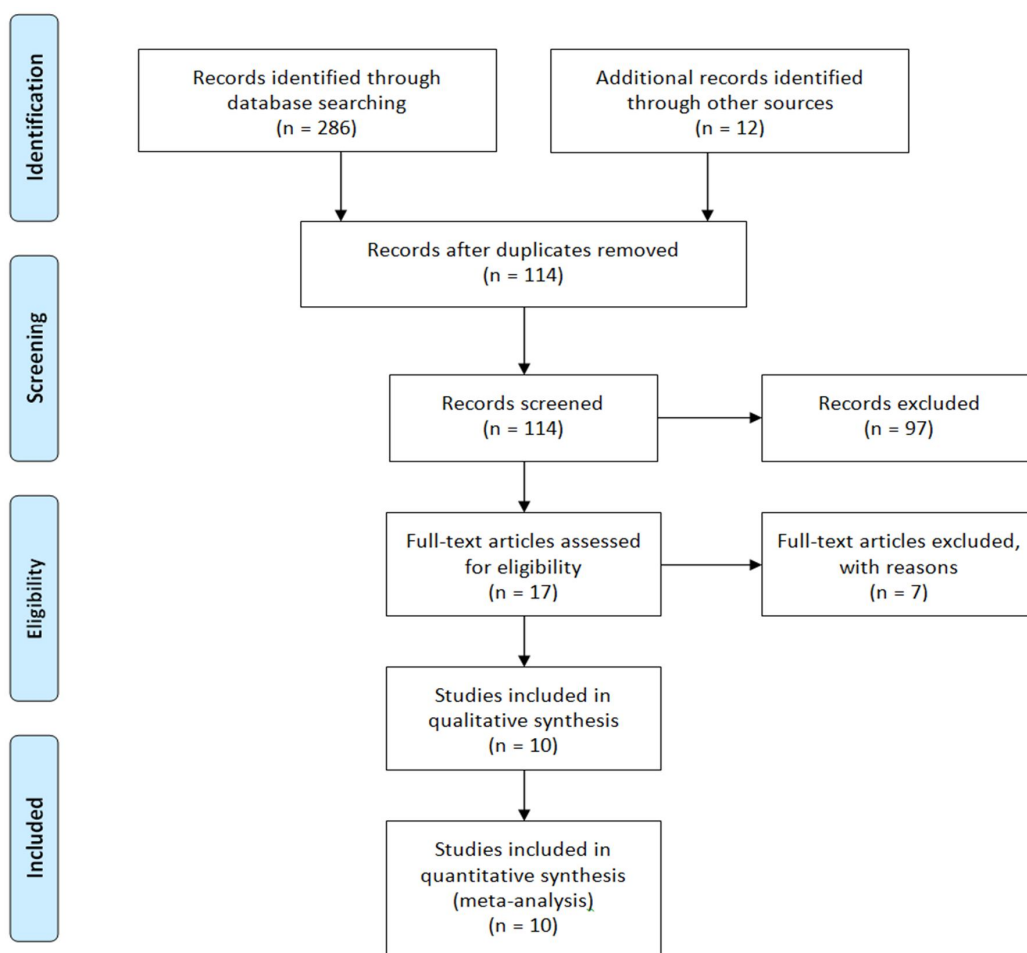
یک جستجوی نظاممند توسط دو محقق به طور مستقل به منظور یافتن مقالات مرتبط با اثربخشی و ایمنی (عوارض جانبی) داروی کازیریویماب/ایمدویماب و داروی باملانیویماب تا مارس ۲۰۲۴ در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Cochrane Library و Web of Science انجام دادند. همچنین به منظور بالا بردن حساسیت جستجو و یافتن مقالات بیشتر، یک جستجوی دستی در فهرست مقالات وارد شده انجام گرفت. به منظور 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 مورداستفاده در مطالعه شامل: COVID-19، SARS-CoV-2، casirivimab- imdevimab، REGN-COV2، bamlanivimab، safety و effectiveness بود. پس از جستجوی کامل در پایگاه‌های اطلاعاتی، مقالات بر اساس ساختار پریماس توسط دو محقق به طور مستقل مورد ارزیابی قرار گرفتند. به منظور جمع‌آوری، سازمان‌دهی و غربالگری مقالات مورد جستجو قرار گرفته، از نرم‌افزار Endnote نسخه ۸ استفاده گردید. 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. اختلاف نظر بین دو محقق توسط محقق سوم مورد بحث قرار می‌گرفت و از طریق توافق و اجماع میان محققان برطرف می‌گردید. ارزیابی سوگرایی مطالعات با استفاده از ابزار رابینز انجام گرفت. انجام این مطالعه با استفاده از چکلیست پریماس صورت گرفت. راهبرد جستجو در پایگاه اطلاعاتی PubMed بدین صورت بود:

شناسایی شد که در این میان ۱۸۴ مطالعه به دلیل تکراری بودن خارج شدند و ۱۱۴ مطالعه باقی ماندند. مطالعات باقی مانده بر اساس عنوان و چکیده توسط دو محقق به طور مستقل، مورد غربالگری و بررسی قرار گرفتند که ۹۷ مطالعه به دلیل نداشتن معیارهای ورود به مطالعه، در فرایند غربالگری خارج شدند و در نهایت ۱۷ مطالعه شرایط ورود به مطالعه را داشتند که پس از بررسی متن کامل این مقالات مطابق با معیارهای ورود و خروج، ۷ مطالعه به دلیل نداشتن تطابق با معیارهای ورود به مطالعه از فرایند غربالگری خارج شدند. در نهایت ۱۰ مطالعه (۲۲-۳۱) با جمعیت ۱۰۶۹۵ بیمار، اثر درمانی کازیریوماب/ایمدویماب را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مقایسه با درمان با ماملانیوماب مورد ارزیابی قرار داده بودند که این مطالعات وارد مرحله متاآنالیز شدند. ویژگی مطالعات وارد شده در جدول یک ذکر شده است.

مطالعات از شاخص‌های I^2 و همچنین آزمون کای-دو استفاده شد. مقدار I^2 بیشتر از ۵۰ درصد و $P < 0.1$ به عنوان 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 به منظور 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 ۲۹۸ مطالعه



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	طراحی مطالعه	مداخله	مقایسه
بالاسبرامانیام	۲۰۲۲	آمریکا	۳۴۰	مشاهده‌ای	کازیریوماب/ایمدیوماب	باملانیوماب
چیلی موری	۲۰۲۲	آمریکا	۳۸	مشاهده‌ای	کازیریوماب/ایمدیوماب	باملانیوماب
کوپر	۲۰۲۱	آمریکا	۳۳۸۶	مشاهده‌ای	کازیریوماب/ایمدیوماب	باملانیوماب
فارسی	۲۰۲۲	آمریکا	۳۲۱	مشاهده‌ای	کازیریوماب/ایمدیوماب	باملانیوماب
گانیش	۲۰۲۱	آمریکا	۳۵۹۶	مشاهده‌ای	کازیریوماب/ایمدیوماب	باملانیوماب
مککری	۲۰۲۱	آمریکا	۱۰۵۰	مشاهده‌ای	کازیریوماب/ایمدیوماب	باملانیوماب
سان فیلیپو	۲۰۲۲	آمریکا	۴۵۳	مشاهده‌ای	کازیریوماب/ایمدیوماب	باملانیوماب
ساولدی	۲۰۲۲	ایتالیا	۲۳۹	مشاهده‌ای	کازیریوماب/ایمدیوماب	باملانیوماب
وکر	۲۰۲۲	آمریکا	۶۷۸	مشاهده‌ای	کازیریوماب/ایمدیوماب	باملانیوماب
وب	۲۰۲۱	آمریکا	۵۹۴	مشاهده‌ای	کازیریوماب/ایمدیوماب	باملانیوماب

ارزیابی سوگرایی مطالعات:

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) است. ارزیابی سوگرایی مطالعات وارد شده در جدول دو نشان داده شده است.

به منظور ارزیابی خطر سوگرایی مطالعات مشاهده‌ای از ابزار رابینز (ROBINS-I) استفاده شد. ابزار رابینز یک ابزار خطر سوگرایی برای مطالعات غیرتصادفی (مشاهده‌ای) است 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 مخدوش‌کنندگی و انتخاب شرکت‌کنندگان را قبل از شروع مداخلات که قرار هست مقایسه شوند در مطالعات مورد پوشش قرار می‌دهد. تورش سوم مربوط به طبقه‌بندی خود مداخلات است. چهار دامنه‌ی دیگر پس از شروع مداخلات است. سطح قضاوت در مورد دامنه‌ها به صورت

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

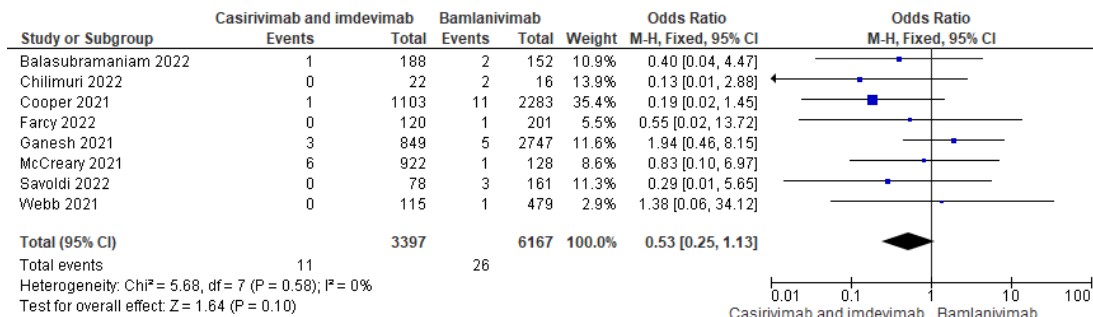
مطالعه	مخدوش‌کنندگی	انتخاب	طبقه‌بندی مداخلات	انحراف از مداخلات	گم‌شدن داده‌ها	اندازه‌گیری پیامدها	گزارش نتایج
بالاسبرامانیام	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	پایین	متوسط
چیلی موری	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	پایین	متوسط
کوپر	پایین	پایین	متوسط	متوسط	پایین	پایین	پایین
فارسی	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	پایین	متوسط
گانیش	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	پایین	متوسط
مککری	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	پایین	متوسط
سان فیلیپو	پایین	پایین	متوسط	متوسط	پایین	پایین	پایین
ساولدی	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	پایین	متوسط
وکر	بالا	بالا	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط
وب	متوسط	متوسط	متوسط	متوسط	پایین	پایین	متوسط

پیامدهای مطالعات

میزان مرگومیر:

مرگومیر برابر با ۰/۵۳ با فاصله اطمینان (۰/۲۵ - ۱/۱۳) بود که با توجه به در برگرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد بدن معنا که اختلاف دو گروه دریافت‌کننده داروی کازیریویماب/ایمدویماب و گروه دریافت‌کننده داروی باملانیویماب برای پیامد میزان مرگومیر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد معنادار نیست و دو رژیم درمانی تفاوتی با یکدیگر ندارند ($p=0/10$).

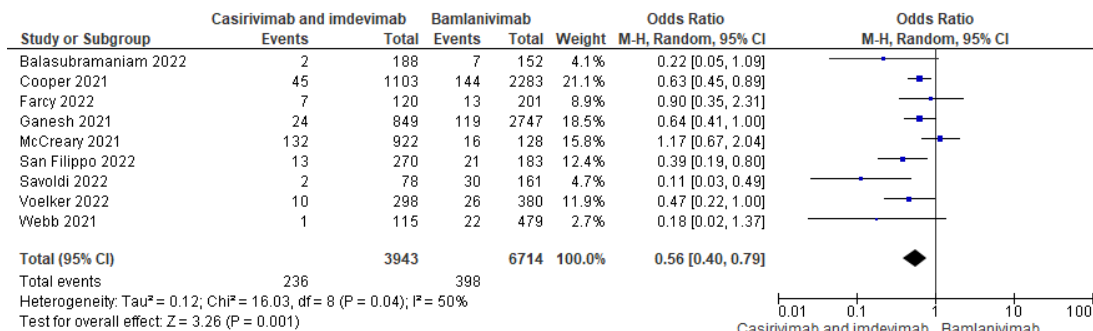
هشت مطالعه شامل ۹۵۶۴ بیمار، میزان مرگومیر را در بیمارانی که داروی کازیریویماب/ایمدویماب و درمان باملانیویماب دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار نسبت شانس (Odds Ratio) تعدیل‌شده حاصل از هشت مطالعه برای پیامد میزان



میزان بستری شدن در بیمارستان:

میزان بستری شدن در بیمارستان برابر با ۰/۵۶ با فاصله اطمینان (۰/۴۰ - ۰/۷۹) بود که با توجه به در برگرفتن مقدار یک نشان از معناداری آن دارد بدن معنا که داروی کازیریویماب/ایمدویماب در مقایسه با داروی باملانیویماب به‌طور معناداری باعث کاهش میزان بستری شدن در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شده است که نشان از برتر بودن داروی کازیریویماب/ایمدویماب در مقایسه با داروی باملانیویماب است ($p < 0/001$).

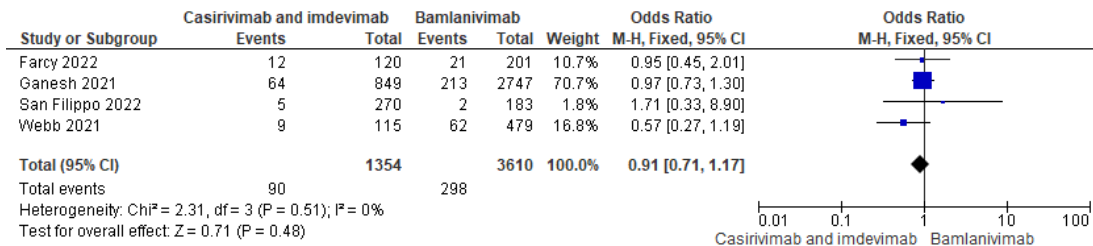
نه مطالعه شامل ۱۰۶۵۷ بیمار، میزان بستری شدن در بیمارستان را در بیمارانی که داروی کازیریویماب/ایمدویماب و داروی باملانیویماب دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات تصادفی مقدار نسبت شانس (Odds Ratio) تعدیل‌شده حاصل از نه مطالعه برای پیامد



ویزیت بخش اورژانس:

اورژانس برابر با ۰/۹۱ با فاصله اطمینان (۰/۷۱ - ۱/۱۷) بود که با توجه به در برگرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد بدن معنا که اختلاف دو گروه دریافت‌کننده داروی کازیریویماب/ایمدویماب و گروه دریافت‌کننده داروی باملانیویماب برای پیامد ویزیت بخش اورژانس با فاصله اطمینان ۹۵ درصد معنادار نیست و دو رژیم درمانی تفاوتی با یکدیگر ندارند ($p=0/48$).

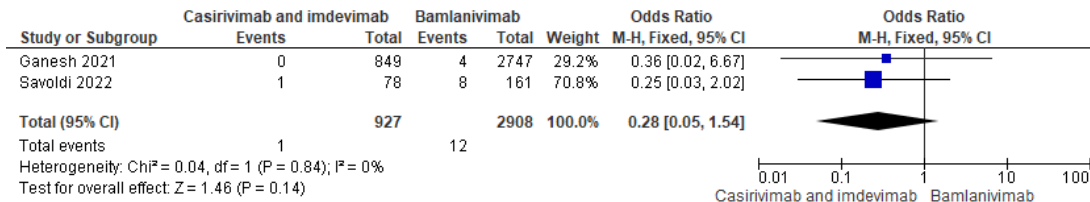
چهار مطالعه شامل ۹۵۶۴ بیمار، ویزیت بخش اورژانس را در بیمارانی که داروی کازیریویماب/ایمدویماب و داروی باملانیویماب دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار نسبت شانس (Odds Ratio) تعدیل‌شده حاصل از چهار مطالعه برای پیامد ویزیت بخش



تهویه مکانیکی:

اطمینان (۰/۰۵ - ۱/۵۴) بود که با توجه به در بر گرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد بدان معنا که اختلاف دو گروه دریافت‌کننده داروی کازیریوماب/ایمدیوماب و گروه دریافت‌کننده داروی باملانیوماب برای پیامد تهویه مکانیکی با فاصله اطمینان ۹۵ درصد معنادار نیست و دو رژیم درمانی تفاوتی با یکدیگر ندارند (p= ۰/۱۴).

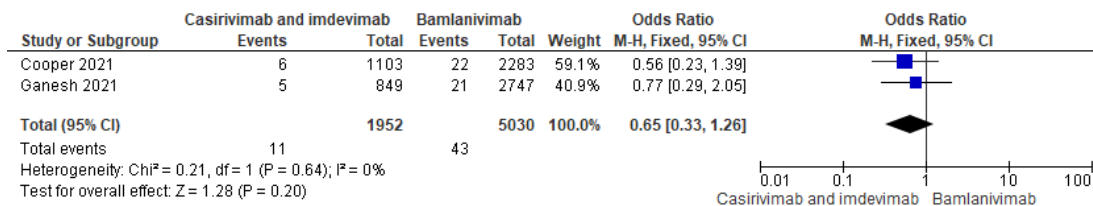
دو مطالعه شامل ۳۸۳۵ بیمار، تهویه مکانیکی را در بیمارانی که داروی کازیریوماب/ایمدیوماب و داروی باملانیوماب دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متاآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار نسبت شانس (Odds Ratio) تعدیل‌شده حاصل از دو مطالعه برای پیامد تهویه مکانیکی برابر با ۰/۲۸ با فاصله



پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه:

در بخش مراقبت‌های ویژه برابر با ۰/۶۵ با فاصله اطمینان (۱/۲۶ - ۰/۳۳) بود که با توجه به در بر گرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد بدان معنا که اختلاف دو گروه دریافت‌کننده داروی کازیریوماب/ایمدیوماب و گروه دریافت‌کننده داروی باملانیوماب برای پیامد پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد معنادار نیست و دو رژیم درمانی تفاوتی با یکدیگر ندارند (p= ۰/۲۰).

دو مطالعه شامل ۶۹۸۲ بیمار، پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه را در بیمارانی که داروی کازیریوماب/ایمدیوماب و داروی باملانیوماب دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متاآنالیز نشان داد که در مدل با اثرات ثابت مقدار نسبت شانس (Odds Ratio) تعدیل‌شده حاصل از دو مطالعه برای پیامد پذیرش



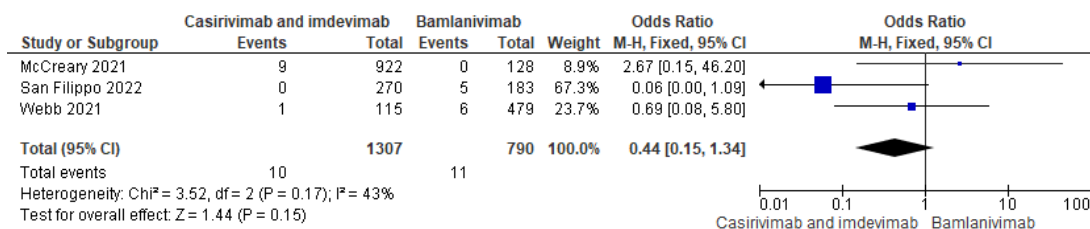
عوارض جانبی:

مدل با اثرات ثابت مقدار نسبت شانس (Odds Ratio) تعدیل‌شده حاصل از سه مطالعه برای پیامد عوارض جانبی برابر با ۰/۴۴ با فاصله اطمینان (۰/۱۵ - ۱/۳۴) بود که با توجه به در بر گرفتن مقدار یک نشان از عدم معناداری آن دارد بدان معنا که اختلاف دو گروه

سه مطالعه شامل ۲۰۹۷ بیمار، عوارض جانبی را در بیمارانی که داروی کازیریوماب/ایمدیوماب و داروی باملانیوماب دریافت کرده بودند گزارش کرده بودند. نتایج حاصل از متاآنالیز نشان داد که در

درصد معنادار نیست و دو رژیم درمانی تفاوتی با یکدیگر ندارند ($p=0.15$).

دریافت‌کننده داروی کازیریوماب/ایمدویماب و گروه دریافت‌کننده داروی باملانیوماب برای پیامد عوارض جانبی با فاصله اطمینان ۹۵



نظام‌مند و متآنالیز اورندی و همکاران (۳۵) نشان داد که داروی کازیریوماب/ایمدویماب، میزان مرگومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد که باید به این نکته اشاره کرد که در مطالعه اورندی و همکاران، گروه مقایسه، درمان مراقبت استاندارد بوده است. شواهد مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز خرم نیا و همکاران (۳۶) نشان داد که داروی باملانیوماب نیز، میزان مرگومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد کاهش می‌دهد در توضیح کاهش میزان مرگومیر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که رژیم‌های درمانی کازیریوماب/ایمدویماب و باملانیوماب دریافت کرده بودند باید بیان کرد که مکانیسم دارویی این دسته از داروها بدین‌صورت است که پس از ورود به بدن به دامنه اتصال گیرنده پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 متصل می‌گردند و اتصال پروتئین اسپایک به گیرنده ACE2 انسانی را مسدود می‌کنند و در نتیجه از ورود ویروس به سلول‌های انسانی از طریق این گیرنده جلوگیری می‌کنند که به نوبه خود، باعث کاهش میزان مرگومیر در بیماران می‌گردد (۳۷). نتایج مطالعات مرور نظام‌مند و متآنالیز ویسکاکسانو و همکاران (۳۸)، گائو و همکاران (۳۹) نشان داد که داروی کازیریوماب/ایمدویماب، میزان مرگومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با بیمارانی که دارونما یا درمان مراقبت استاندارد دریافت کرده‌اند، کاهش می‌دهد. دلیل اثربخش بودن کازیریوماب/ایمدویماب به دلیل آن است که گروه مقایسه دارونما یا درمان مراقبت استاندارد بوده است. نتایج یک مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز نشان داد که باملانیوماب به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیبی، میزان مرگومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد (۴۰). همچنین در مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز لین و همکاران (۴۱)، نتایج نشان داد که میزان مرگومیر در بیماران دریافت‌کننده مونوکلونال‌های آنتی‌بادی کمتر از گروه کنترل بود. مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز ژائو و همکاران (۴۲) نشان داد که باملانیوماب در مقایسه با گروه کنترل، میزان مرگومیر را در

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، اثربخشی و ایمنی (عوارض جانبی) داروی کازیریوماب/ایمدویماب در مقایسه با داروی باملانیوماب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس دانش ما، این اولین مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز است که اثربخشی و ایمنی این دو درمان را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با یکدیگر مقایسه می‌کند. یافته‌های حاصل از متآنالیز مطالعه حاضر به‌طور کلی نشان داد که کازیریوماب/ایمدویماب و باملانیوماب اثربخشی مشابهی در بهبود بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارند. هرچند که کازیریوماب/ایمدویماب اثربخش‌تری در کاهش میزان بستری شدن در بیمارستان در مقایسه با باملانیوماب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارد.

یافته‌های حاصل از متآنالیز مطالعه حاضر نشان داد که میزان مرگومیر در بیماران دریافت‌کننده داروی کازیریوماب/ایمدویماب تفاوتی با بیماران دریافت‌کننده داروی باملانیوماب ندارد و در هر دو گروه درمانی یکسان و مشابه بود. در توضیح یکسان بودن میزان مرگومیر در هر دو دارو باید بیان کرد که هر دو دارو جزء آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌باشند بنابراین مکانیسم مشابه و یکسانی در کاهش شدت بیماری و مرگومیر دارند (۳۲). مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز شبکه‌ای دنگ و همکاران (۳۳) نشان داد که نه داروی کازیریوماب/ایمدویماب و نه داروی باملانیوماب تأثیری در کاهش میزان مرگومیر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ندارد که با نتایج مطالعه ما هم‌جهت و هم‌راستا بود. در تأیید یافته‌های مطالعه حاضر، مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز امانی و همکاران (۳۴) نشان داد که میزان مرگومیر ناشی از کووید-۱۹ در بیماران دریافت‌کننده داروی باملانیوماب در مقایسه با دیگر مونوکلونال‌های آنتی‌بادی تفاوتی با یکدیگر نداشتند و در هر دو گروه مشابه بود. هرچند که داروی باملانیوماب میزان مرگومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده دارونما در درمان مراقبت استاندارد کاهش داد. نتایج حاصل از مطالعه مرور

بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد که این اختلاف بین دو گروه درمانی ناشی از آن است که گروه کنترل، داروی کازیریوماب/ایمدیوماب نبوده است.

یافته‌های حاصل از متآنالیز مطالعه حاضر نیز نشان داد که میزان بستری شدن در بیمارستان در بیماران دریافت‌کننده داروی کازیریوماب/ایمدیوماب کمتر از بیماران دریافت‌کننده داروی باملانیوماب بود که حاکی از اثربخش بودن داروی کازیریوماب/ایمدیوماب در مقایسه با داروی باملانیوماب در کاهش این پیامد است. در توضیح کمتر بودن میزان بستری در بیمارستان در بیمارانی که کازیریوماب/ایمدیوماب بودند باید بیان کرد که این داروی ترکیبی از پیشرفت و شدید شدن بیماری جلوگیری می‌کند به طوری که از التهاب بیش‌ازحد جلوگیری و توانایی مبارزه با عفونت را دارد (۴۳). مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز شبکه‌ای سایمیونیک و همکاران (۴۴) نشان داد که داروی کازیریوماب/ایمدیوماب و داروی باملانیوماب، میزان بستری شدن در بیمارستان در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را کاهش داده‌اند در توضیح باید بیان کرد که در این مطالعه، داروی کازیریوماب/ایمدیوماب و داروی باملانیوماب با دارونما مقایسه شده بودند نه با یکدیگر. نتایج حاصل از مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز اورندی و همکاران (۳۵) نشان داد که داروی کازیریوماب/ایمدیوماب میزان بستری شدن در بیمارستان را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با درمان مراقبت استاندارد کاهش می‌دهد. مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز خرم نیا و همکاران (۳۶) حاکی از آن بود که داروی باملانیوماب نیز، میزان مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با درمان مراقبت استاندارد کاهش می‌دهد. مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز ژائو و همکاران (۴۲) نشان داد که باملانیوماب در مقایسه با گروه کنترل، میزان مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد. نتایج مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز امانی و همکاران (۳۴) نشان داد که میزان بستری شدن در بیمارستان در بیماران دریافت‌کننده داروی باملانیوماب در مقایسه با دیگر مونوکلونال‌های آنتی‌بادی تفاوتی با یکدیگر نداشتند و در هر دو گروه مشابه بود. هرچند که داروی باملانیوماب میزان بستری شدن در بیمارستان را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده دارونما و درمان مراقبت استاندارد کاهش داد. مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز شبکه‌ای دنگ و همکاران (۳۳) نشان داد که هر دو رژیم درمانی کازیریوماب/ایمدیوماب و باملانیوماب میزان بستری شدن در بیمارستان را در مقایسه با مراقبت استاندارد در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهند با این تفاوت که باملانیوماب اثربخشی برتری جزئی در مقایسه با ایمدیوماب و باملانیوماب در کاهش میزان بستری شدن در بیمارستان داشت. در توضیح این برتری

جزئی باملانیوماب در مقایسه با ایمدیوماب و باملانیوماب باید بیان کرد که در مطالعه دنگ، علاوه بر مطالعات مشاهده‌ای، مطالعات کارآزمایی بالینی نیز وارد مطالعه شده بودند که می‌توانند بر روی نتایج مطالعه تأثیرگذار باشند. نتایج یک مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز (۴۰) حاکی از آن بود که باملانیوماب به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیبی، میزان بستری شدن در بیمارستان را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد. نتایج چندین مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز شبکه‌ای (۳۹، ۴۵) حاکی از آن بود که داروی کازیریوماب/ایمدیوماب، میزان بستری شدن در بیمارستان را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با گروه‌های کنترل کاهش می‌دهد که با نتایج مطالعه ما هم‌خوان و هم‌جهت بود. در مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز لین و همکاران (۴۱) که پیامدهای مونوکلونال‌های آنتی‌بادی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بررسی کرده بودند نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که بیماران دریافت‌کننده مونوکلونال‌های آنتی‌بادی، میزان بستری شدن در بیمارستان کمتری در مقایسه با بیماران دریافت‌کننده گروه کنترل داشتند.

دیگر یافته‌های حاصل از متآنالیز مطالعه حاضر نشان داد که ویزیت بخش اورژانس در بیماران دریافت‌کننده داروی کازیریوماب/ایمدیوماب تفاوتی با بیماران دریافت‌کننده داروی باملانیوماب ندارد و در هر دو گروه درمانی یکسان و مشابه بود. مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز امانی و همکاران (۳۴) نشان داد که ویزیت بخش اورژانس در بیماران دریافت‌کننده داروی باملانیوماب در مقایسه با دیگر مونوکلونال‌های آنتی‌بادی تفاوتی با یکدیگر ندارند و در هر دو گروه مشابه بود. که با نتایج مطالعه ما هم‌جهت و هم‌راستا بود. در مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز لین و همکاران (۴۱) که پیامدهای مونوکلونال‌های آنتی‌بادی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بررسی کرده بودند نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که بیماران دریافت‌کننده مونوکلونال‌های آنتی‌بادی، ویزیت بخش اورژانس کمتری در مقایسه با بیماران دریافت‌کننده دارونما داشتند. متآنالیز مطالعه حاضر نشان داد که تهویه مکانیکی در بیماران دریافت‌کننده داروی کازیریوماب/ایمدیوماب تفاوتی با بیماران دریافت‌کننده داروی باملانیوماب ندارد و در هر دو گروه درمانی یکسان و مشابه بود. در توضیح باید بیان کرد که شواهد حاکی از آن است که مصرف آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از طریق مهار تکثیر ویروس‌ها در بدن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و جلوگیری از پیشرفت شدید بیماری ممکن است در پیشگیری از شدیدترین عوارض تنفسی مؤثرتر باشد به طوری که می‌تواند نیاز به تهویه مکانیکی را تا ۷۵ درصد کاهش می‌دهد (۴۶). مطالعه مرور نظاممند و متآنالیز شبکه‌ای دنگ و همکاران (۳۳) نشان داد که هر دو رژیم درمانی کازیریوماب/ایمدیوماب و باملانیوماب تأثیری در کاهش تهویه

همکاران (۴۱)، نتایج نشان داد که تفاوتی بین بیماران دریافت‌کننده مونوکلونال‌های آنتی‌بادی و گروه دارونما در میزان عوارض جانبی مشاهده نشد و در هر دو گروه یکسان بود. یافته‌های این مطالعه می‌تواند به پزشکان و سیاستگذاران نظام سلامت شواهدی به‌منظور تعیین اولویت‌های درمانی، تخصیص منابع و تصمیم‌گیری در رابطه با انتخاب درمان اثربخش‌تر، ایمن‌تر و هزینه‌اثربخش‌تر فراهم کند. که این امر به سیاستگذاران نظام سلامت این امکان را می‌دهد که منابع را به‌طور بهینه مدیریت کنند و از افزایش فشار بر سیستم‌های بهداشت و درمان جلوگیری کنند. پروفایل‌های اثربخشی و ایمنی می‌تواند به راهنمایی پزشکان در انتخاب هر یک از گزینه‌های درمانی بر اساس در دسترس بودن، هزینه یا ترجیحات بیمار کمک کند زیرا به نظر می‌رسد که هر دو تأثیر قابل مقایسه بر پیامدهای حیاتی دارند تا مزایای بالقوه این درمان‌ها را به حداکثر برسانند. همچنین، از آنجایی که میزان بستری شدن در بیمارستان در گروه دریافت‌کننده کازیریوماب/ایمدویماب کمتر از گروه دریافت‌کننده باملانویماب بود می‌تواند تصمیمات درمانی را به‌منظور پیشگیری از پیشرفت بیماری که نیاز به بستری شدن دارد را تحت تأثیر قرار دهد. در نتیجه منجر به کاهش بار بیمارستان‌ها و نیاز به بستری شدن می‌گردد.

مطالعه حاضر چندین محدودیت مهم دارد اول اینکه طراحی مطالعات وارد شده همگی از نوع مطالعات مشاهده‌ای بودند که میزان خطر سوگرایی در این نوع مطالعات بالا می‌باشد. دوم اینکه، به دلیل ناکافی بودن اطلاعات، امکان انجام آنالیز زیرگروه بر اساس وضعیت واکسیناسیون و بیماری‌های زمینه‌ای در مطالعات وارد شده نبود که بر روی نتایج مطالعه تأثیر بگذارد.

تشکر و قدردانی:

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

حمایت مالی:

ندارد.

تعارض منافع:

نویسندگان مطالعه اعلام می‌کنند هیچ تعارض منافی وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی:

ندارد.

مکانیکی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ندارند که با یافته‌های مطالعه ما هم‌جهت و هم‌خوانا بود. نتایج حاصل از مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز اورندی و همکاران (۳۵) نشان داد که داروی کازیریوماب/ایمدویماب میزان مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد. مک کانال و همکاران (۴۵) در مطالعه متآنالیز خود نشان دادند که داروی کازیریوماب/ایمدویماب نیاز به تهیه مکانیکی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ داشتند کاهش می‌دهد.

دیگر یافته‌های حاصل از متآنالیز مطالعه حاضر نشان داد که میزان پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه در بیماران دریافت‌کننده داروی کازیریوماب/ایمدویماب تفاوتی با بیماران دریافت‌کننده داروی باملانویماب ندارد و در هر دو گروه درمانی یکسان و مشابه بود. مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز خرم نیا و همکاران (۳۶) حاکی از آن بود که داروی باملانویماب نیز، میزان مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با درمان استاندارد کاهش می‌دهد. مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز امانی و همکاران (۳۴) نشان داد که میزان پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه در بیماران دریافت‌کننده داروی باملانویماب در مقایسه با دیگر مونوکلونال‌های آنتی‌بادی تفاوتی با یکدیگر ندارند و در هر دو گروه مشابه بود.

دیگر یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که میزان عوارض جانبی در بیماران دریافت‌کننده داروی کازیریوماب/ایمدویماب تفاوتی با بیماران دریافت‌کننده داروی باملانویماب ندارد و در هر دو گروه درمانی یکسان و مشابه بود. در توضیح باید بیان کرد که طراحی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌گونه‌ای است که با دقت بالا هدف‌گیری ویروس را ممکن می‌سازد و اثرات خارج از هدف را که می‌تواند منجر به واکنش‌های نامطلوب شود، به حداقل می‌رساند و برخلاف درمان‌های ضدویروسی گسترده‌تر که ممکن است مسیرهای متعددی را در بدن تحت تأثیر قرار دهند، عمدتاً روی خود ویروس تمرکز می‌کنند و خطر عواقب ناخواسته‌ای را که می‌تواند از درمان‌های عمومی‌تر ناشی شود، کاهش می‌دهد در نتیجه عوارض جانبی کمتری دارد (۴۷).

میزان عوارض جانبی در مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز امانی و همکاران (۳۴) در دو گروه دریافت‌کننده داروی باملانویماب و مونوکلونال‌های آنتی‌بادی حاکی از آن بود که میزان عوارض جانبی در هر دو گروه یکسان بود و تفاوتی با یکدیگر نداشتند که تأییدی بر یافته‌های مطالعه حاضر بود. مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز شبکه‌ای دنگ و همکاران (۳۳) نشان داد که داروی کازیریوماب/ایمدویماب عوارض جانبی کمتری در مقایسه با سایر مونوکلونال‌ها از جمله باملانویماب داشت که نشان دهنده ایمن بودن این دارو دارد. در مطالعه مرور نظام‌مند و متآنالیز لین و

References:

1. Liu B, Stepien S, Dobbins T, Gidding H, Henry D, Korda R, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccination against COVID-19 specific and all-cause mortality in older Australians: a population-based study. *Lancet Reg Health West Pac* 2023;40. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100928>
2. Franchini M, Focosi D, Cruciani M, Joyner MJ, Pirofski L-a, Senefeld JW, et al. Safety and Efficacy of Convalescent Plasma Combined with Other Pharmaceutical Agents for Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases* 2024;12(3):41. <https://doi.org/10.3390/diseases12030041>
3. 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>
4. 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>
5. Sharififar S, Dadashi A, Orandi A, Shiri Malekabad E, Khorramnia S, Alazmani Noodeh F. Efficacy and Safety of Favipiravir in Patients with COVID-19: A Review of Systematic Reviews and Meta-Analysis. *Stud Med Sci* 2022;32(10):782-92. <https://doi.org/10.52547/umj.32.10.782>
6. Ali MJ, Hanif M, Haider MA, Ahmed MU, Sundas F, Hirani A, et al. Treatment options for COVID-19: a review. *Front Med* 2020;7:480. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00480>
7. 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 MetaAnalysis. *J Med Virol* 2023;95(6):e28889. <https://doi.org/10.1002/jmv.28889>
8. Khorramnia S, Navidi Z, Orandi A, Iravani MM, Orandi A, Malekabad ES, et al. Tixagevimab/cilgavimab prophylaxis against COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant Res* 2024;38(2):136-44. <https://doi.org/10.4285/ctr.24.0015>
9. Lai C-C, Chen S-Y, Ko W-C, Hsueh P-R. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents* 2021;57(4):106324. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324>
10. Ahorsu DK, Lin C-Y. The effect of COVID-19 vaccine acceptance, intention, and/or hesitancy and its association with our health and/or important areas of functioning. *MDPI*; 2023. p. 368. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020368>
11. 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)
12. Atanasov V, Barreto N, Whittle J, Meurer J, Weston BW, Luo Q, et al. Understanding COVID-19 Vaccine Effectiveness against Death Using a Novel Measure: COVID Excess Mortality Percentage. *Vaccines* 2023;11(2):379. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020379>
13. Yan Z, Yang M, Lai C-L. COVID-19 vaccinations: a comprehensive review of their safety and efficacy in special populations. *Vaccines* 2021;9(10):1097. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101097>
14. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HH, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health*

- 2020;8(8):e1003-e17. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30264-3)
15. Stadler E, Burgess MT, Schlub TE, Khan SR, Chai KL, McQuilten ZK, et al. Monoclonal antibody levels and protection from COVID-19. *Nat Commun* 2023;14(1):4545. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40204-1>
 16. van Doesum JA, Salmanton-García J, Marchesi F, Di Blasi R, Falces-Romero I, Cabirta A, et al. Impact of SARS-CoV-2 vaccination and monoclonal antibodies on outcome post-CD19-directed CAR T-cell therapy: an EPICOVIDEHA survey. *Blood Adv* 2023;7(11):2645-55. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009578>
 17. Cimellaro A, Addesi D, Cavallo M, Spagnolo F, Suraci E, Cordaro R, et al. Monoclonal antibodies and antivirals against SARS-CoV-2 reduce the risk of long COVID: a retrospective propensity score-matched case-control study. *Biomedicines* 2022;10(12):3135. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123135>
 18. 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>
 19. 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. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00525-4>
 20. 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>
 21. Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, Westendorf K, Davies J, Cujec TP, et al. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Sci Transl Med* 2021;13(593):eabf1906.
 22. Webb BJ, Buckel W, Vento T, Butler AM, Grisel N, Brown SM, et al. Real-world Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibody Therapy for Ambulatory Patients with Early COVID-19. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(7):ofab331. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab331>
 23. Farcy DA, Dalley MT, Miro G, Swalley P, Sherman D, Nash J, et al. A comparison of SARS-COV-2 neutralizing antibody therapies in high-risk patients with mild to moderate COVID-19 disease at a single academic hospital. *J Emerg Med* 2022;62(1):83-91. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.07.025>
 24. McCreary EK, Bariola JR, Minnier TE, Wadas RJ, Shovel JA, Albin D, et al. The comparative effectiveness of COVID-19 monoclonal antibodies: A learning health system randomized clinical trial. *Contemp Clin Trials* 2022;119:106822. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106822>
 25. Balasubramanian P, Berto CG, Hassan E, Valentine N, De Vos G, Coyle C, et al. Outcomes in Patients with Mild COVID-19 Treated With Casirivimab and Imdevimab or Bamlanivimab-A Single-Center Retrospective Cohort Study in the Bronx. *Infect Dis Clin Pract* 2022;30(3):e1128. <https://doi.org/10.1097/IPC.0000000000001128>
 26. Chilimuri S, Mantri N, Gurjar H, Youthjug KA, Sun H, Gongati S, et al. Implementation and outcomes of monoclonal antibody infusion for COVID-19 in an inner-city safety net hospital: a South-Bronx experience. *J Nat Med Assoc* 2022;113(6):701-5. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2021.08.036>
 27. Cooper MH, Christensen PA, Salazar E, Perez KK, Graviss EA, Nguyen D, et al., editors. Real-world assessment of 2879 COVID-19 patients treated with monoclonal antibody therapy: a propensity score-matched cohort study. *Open Forum Infect Dis*

- 2021;8(11): ofab512.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofab512>
28. Ganesh R, Philpot LM, Bierle DM, Anderson RJ, Arndt LL, Arndt RF, et al. Real-world clinical outcomes of bamlanivimab and casirivimab-imdevimab among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease 2019. *J Infect Dis* 2021;224(8):1278-86.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab377>
29. San Filippo S, Croveto B, Bucek J, Nahass RG, Milano M, Brunetti L. Comparative Efficacy of Early COVID-19 Monoclonal Antibody Therapies: A Retrospective Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(4):ofac080.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofac080>
30. Savoldi A, Morra M, De Nardo P, Cattelan AM, Mirandola M, Manfrin V, et al. Clinical efficacy of different monoclonal antibody regimens among non-hospitalised patients with mild to moderate COVID-19 at high risk for disease progression: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022;41(7):1065-76. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04464-x>
31. Voelker D, Jerath M. Monoclonal antibody infusion for COVID-19 infection: results from a tertiary referral center. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(2):AB194.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.639>
32. Suryadevara N, Shrihari S, Gilchuk P, VanBlargan LA, Binshtein E, Zost SJ, et al. Neutralizing and protective human monoclonal antibodies recognizing the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein. *Cell* 2021;184(9):2316-31.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.029>
33. 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. *Infection* 2023;51(1):21-35.
<https://doi.org/10.1007/s15010-022-01825-8>
34. Amani B, Khodavirdilou L, Rajabkhal K, Moghaddam VK, Akbarzadeh A, Amani B. Efficacy and safety of bamlanivimab in patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Virol* 2024;13(1).
<https://doi.org/10.5501/wjv.v13.i1.88660>
35. Orandi A, Mohajeri M, Mansouri M, Salajegheh M, Jalili M, Esmaili Zali M, et al. Clinical Effectiveness of Casirivimab and Imdevimab Compared with Standard of Care in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stud Med Sci* 2024;34(11):727-41.
<https://doi.org/10.61186/umj.34.11.8>
36. 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.
<https://doi.org/10.61186/umj.34.8.461>
37. 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>
38. Wicaksono IA, Suhandi C, Elamin KM, Wathoni N. Efficacy and safety of casirivimab-imdevimab combination on COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis randomized controlled trial. *Heliyon* 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22839>
39. 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;87(1):82.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.04.019>
40. 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>
41. 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>
42. Zuo L, Ao G, Wang Y, Gao M, Qi X. Bamlanivimab improves hospitalization and mortality rates in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2022;84(2):248. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.09.003>
43. Hwang Y-C, Lu R-M, Su S-C, Chiang P-Y, Ko S-H, Ke F-Y, et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. *J Biomed Sci* 2022;29(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00784-w>
44. 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.
45. 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>
46. Plichta J, Kuna P, Panek M. Monoclonal antibodies as potential COVID-19 therapeutic agents. *COVID* 2022;2(5):599-620. <https://doi.org/10.3390/covid2050045>
47. 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>

COMPARING THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB WITH BAMLANIVIMAB IN PATIENTS WITH COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Maryam Karimi Babaahmadi¹, Mojghan Mohajeri Iravani², Amirhossein Orandi³, Amirali Orandi⁴, Ehsan Fallah⁵, Samrand Fattah Ghazi⁶, Ebadallah Shiri Malekabad⁷, Saeed Khorramnia^{8*}

Received: 01 May, 2024; Accepted: 23 July, 2024

Abstract

Background & Aims: Casirivimab/imdevimab and bamlanivimab are monoclonal antibodies that are used in the treatment of patients with COVID-19. The aim of the present study was to compare the effectiveness and safety of the casirivimab/imdevimab versus bamlanivimab in COVID-19 patients through a systematic review and meta-analysis.

Materials & Methods: A systematic search was conducted in PubMed, Scopus, Cochrane Library, and Web of Science databases to identify relevant articles up to March 2024. Moreover, a manual search was performed in the sources of primary review and key studies. There was no restriction on the language of the studies. The risk of bias 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 10 observational studies involving 10695 patients were included in the study. The results of the meta-analysis showed that casirivimab/imdevimab significantly reduced the hospitalization rate compared to bamlanivimab (odds ratio [OR]: 0.56, %95, 0.40-0.79, P<0.001). However, there was no significant difference between casirivimab/imdevimab and bamlanivimab groups in terms of mortality rate (OR: 0.53, %95, 0.25-1.13, P=0.10), emergency department visit (OR: 0.91, %95, 0.71-1.17, P=0.48), ICU admission (OR: 0.65, %95, 0.33-1.26, P=0.20), mechanical ventilation (OR: 0.28, %95, 0.05-1.54, P=0.14) and adverse events (OR: 0.44, %95, 0.15-1.34, P=0.15).

Conclusion: The results of this meta-analysis showed that there is no difference between casirivimab/imdevimab and bamlanivimab in terms of clinical effectiveness and safety. However, casirivimab/imdevimab has better effectiveness compared to bamlanivimab in reducing hospitalization rates in the patients with COVID-19.

Keywords: Bamlanivimab, Casirivimab, COVID-19, Effectiveness, Imdevimab, Meta-Analysis, Safety, Systematic Review

Address: Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

Tel: +989113410587

Email: saeed.khorramnia@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2024: 35(4): 264 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/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ PhD candidate of Health Policy, Department of Health Management, Policy, and Economics, School of Management and Medical Informatics, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

² Assistant Professor, Anesthesiology, School of Allied Medical Sciences, 503 Hospital (Hajar), AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Associate Professor, Anesthesiology, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Pain Fellowship, Department of Anesthesia and Critical Care, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Assistant Professor, Surgery of the Knee, Department of Orthopedics, School of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Assistant Professor, Anesthesiology, Department of Anesthesiology and Critical Care, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Epidemiologist, School of Nursing, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁸ 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)