



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla kwasu acetylosalicylowego
i klopidogrelu w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

20.11.2020 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano prób klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) i kłopidogrelu stosowanych w COVID-19.
- W analizie uwzględniono wyniki 1 badania obserwacyjnego retrospektywnego Chow 2020, w którym oceniano efektywność kliniczną aspiryny w zakresie konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji, konieczności przyjęcia na OIT oraz ryzyka wystąpienia zgonu.
- Wyniki badania Chow 2020 wskazują na możliwą korzyść ze stosowania aspiryny w zakresie redukcji konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji oraz konieczności przyjęcia pacjentów na OIT. Wyniki w zakresie śmiertelności wewnątrzszpitalnej są niejednoznaczne.
- Nie odnaleziono doniesień naukowych dotyczących skuteczności stosowania kłopidogrelu w leczeniu COVID-19.
- Z uwagi na ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz ich niską wiarygodność (brak badań klinicznych z randomizacją, retrospektywny charakter, brak informacji o ciężkości przebiegu choroby u pacjentów, różnice w opiece medycznej ze względu na ciężkość przebiegu oraz choroby współistniejące, stosowanie innych leków łącznie z aspiryną) wnioskowanie o skuteczności aspiryny w leczeniu COVID-19 obarczone jest wysoką niepewnością.

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa aspiryny oraz klopidogrelu stosowanych u pacjentów z COVID-19.

W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych, odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data wyszukiwania: 10.11.2020 r.). Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło 1 badanie obserwacyjne retrospektywne (Chow 2020), w którym skuteczność kliniczna aspiryny została oceniona w zakresie konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji, konieczności przyjęcia na OIT oraz ryzyka wystąpienia zgonu.

W badaniu Chow 2020, przeprowadzonym z udziałem hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, stosowanie aspiryny wiązało się z korzyściami w zakresie konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej (35,7 % vs 48,4%, OR=0,59, 95%CI: 0,37; 0,94) oraz konieczności przyjęcia pacjentów na OIT (38,8% vs 51,0%, OR=0,61, 95%CI: 0,38; 0,97). Nie zaobserwowano natomiast istotnego statystycznie wpływu aspiryny na śmiertelność wewnątrzszpitalną (26,5 vs 23,2%, OR=1,19, 95%CI: 0,71; 2,00). Należy jednak zaznaczyć, że w analizie statystycznej skorygowanej o zmienne zakłócające¹, stosowanie aspiryny przyczyniło się do redukcji ryzyka wdrożenia wentylacji mechanicznej (aHR=0,56, 95%CI: 0,37; 0,85), przyjęcia pacjentów na OIT (aHR=0,57, 95%CI: 0,38; 0,85), jak również redukcji ryzyka zgonu (aHR=0,53, 95%CI: 0,31; 0,90).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem ograniczeń metodycznych badania tj. brak informacji o ciężkości przebiegu choroby u pacjentów, heterogeniczność porównywanych grup, różnice w opiece medycznej ze względu na ciężkość przebiegu oraz choroby współistniejące, stosowanie innych leków łącznie z aspiryną.

Nie odnaleziono doniesień naukowych odnośnie skuteczności stosowania klopidogrelu w leczeniu COVID-19.

Na podstawie dostępnych doniesień naukowych nie jest możliwe wnioskowanie o skuteczności zastosowania aspiryny oraz klopidogrelu w leczeniu pacjentów z COVID-19.

¹ Wiek, płeć, BMI, rasa, nadciśnienie, cukrzyca, choroba wieńcowa

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa aspiryny oraz klopidogrelu stosowanych u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed oraz EMBASE (przeszukanie baz na dzień – 10.11.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org, zawężając wyszukiwanie do okresu 10.10.2020 – 16.11.2020 r. W analizie wykorzystano także zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl).

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań do przeglądu dla aspiryny oraz klopidogrelu

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Aspiryna / klopidogrel
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną• Badania jednoramienne• Rejestry obejmujące >1000 pacjentów;• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych. Wykluczono przeglądy systematyczne bez metaanalizy w przypadku, gdy obejmowały badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu.

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych²

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

² Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines)

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 1 badanie obserwacyjne retrospektywne (Chow 2020) dla efektywności klinicznej aspiryny stosowanego w COVID-19. Nie odnaleziono doniesień naukowych dotyczących skuteczności stosowania kłopidogrelu w leczeniu COVID-19. Nie zidentyfikowano badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.1. Badania pierwotne

W tabeli 4 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu. Opis metodyki i wyników badania spełniającego kryteria włączenia do niniejszego przeglądu opisano w tabeli 5.

Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności aspiryny w COVID-19.

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka			
1.	Chow 2020 ¹	Aspiryna	Mediana dawki: 81mg Podawanie: w ciągu 24h od przyjęcia do szpitala lub przez 7 dni przed przyjęciem	Brak aspiryny	Konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji, konieczność przyjęcia na OIT, śmiertelność wewnątrzszpitalna, długość pobytu w szpitalu	E

3.1.1. Badania obserwacyjne – ekstrakcja wyników badań

Badanie Chow 2020

W badaniu Chow 2020, przeprowadzonym z udziałem hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, stosowanie aspiryny wiązało się z korzyściami w zakresie konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej (35,7 % vs 48,4%, OR=0,59, 95%CI: 0,37; 0,94) oraz konieczności przyjęcia pacjentów na OIT (38,8% vs 51,0%, OR=0,61, 95%CI: 0,38; 0,97). Nie zaobserwowano natomiast istotnego statystycznie wpływu aspiryny na śmiertelność wewnątrzszpitalną (26,5 vs 23,2%, OR=1,19, 95%CI: 0,71; 2,00). Należy jednak zaznaczyć, że w analizie statystycznej skorygowanej o zmienne zakłócające³, stosowanie aspiryny przyczyniło się do redukcji ryzyka wdrożenia wentylacji mechanicznej (aHR=0,56, 95%CI: 0,37; 0,85), przyjęcia pacjentów na OIT (aHR=0,57, 95%CI: 0,38; 0,85), jak również redukcji ryzyka zgonu (aHR=0,53, 95%CI: 0,31; 0,90).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem ograniczeń metodycznych badania: brak informacji o ciężkości przebiegu choroby u pacjentów, heterogeniczność porównywanych grup pacjentów, różnice w opiece medycznej ze względu na ciężkość przebiegu oraz choroby współistniejące, stosowanie innych leków łącznie z aspiryną.

³ Wiek, płeć, BMI, rasa, nadciśnienie, cukrzyca, choroba wieńcowa

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania Chow 2020

Chow 2020					
Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In- Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne retrospektywne USA W okresie: 03.2020 - 07.2020	N=412 Hospitalizowani pacjenci z COVID-19 Kryteria włączenia: ≥18 lat, laboratoryjnie potwierdzony SARS-CoV-2 metodą RT-PCR Kryteria wyłączenia: brak możliwości intubacji lub reanimacji określony przy przyjęciu do szpitala lub pozostawanie w szpitalu w czasie analizy.	Ni=98 Aspiryna Mediana dawki: 81mg Podawanie: w ciągu 24h od przyjęcia do szpitala lub przez 7 dni przed przyjęciem	Nk=314 Brak aspiryny	<ul style="list-style-type: none"> • Brak informacji o ciężkości przebiegu choroby u pacjentów; • Pacjenci mogli otrzymywać różną opiekę medyczną ze względu na ciężkość przebiegu oraz choroby współistniejące; • Istotnie statystycznie różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów porównywanych grup – w grupie interwencji wyższy odsetek pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi, wyższa mediana wieku. 	
	Wiek w latach, mediana*	61	52		
	Mężczyźni, n (%)	61 (62,2)	183 (58,3)		
	Choroby współistniejące n,(%)	Nadciśnienie*	77 (78,6)		165 (52,5)
		Cukrzyca*	54 (55,1)		91 (29)
		Choroba wieńcowa*	34 (34,7)		18 (5,7)
		Choroby nerek*	31 (31,6)		39 (12,4)
	Przyjmowane leki, n (%)	Choroby wątroby*	13 (13,3)		21 (6,7)
		beta blokery*	34 (34,7)		53 (16,9)
		azytromycyna	40 (40,8)		143 (45,5)
		osocze ozdrowieńców	8 (8,2)		22 (7)
		deksametazon	3 (3,7)		18 (6,7)
		heparyna	27 (27,6)		77 (24,5)
hydroksychlorochina		28 (28,6)	101 (32,2)		
remdesiwir	12 (12,2)	37 (11,8)			
tocilizumab	10 (10,2)	35 (11,1)			
Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna zmienność różnic parametr względny (95%CI) / p	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)				
Konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji, n/N (%)	bd	35/98 (35,7)	152/314 (48,4)	OR=0,59 (0,37; 0,94)^, p=0,03	
		bd	bd	aHR=0,56 (0,37; 0,85)	
Konieczność przyjęcia na OIT, n/N (%)		38/98 (38,8)	160/314 (51)	OR=0,61 (0,38; 0,97)^, p=0,04	
		bd	bd	aHR=0,57 (0,38; 0,85)	
Śmiertelność wewnątrzszpitalna, n/N (%)		26/98 (26,5)	73/314 (23,2)	OR=1,19 (0,71; 2,00)^, p=0,51	
	bd	bd	aHR=0,53 (0,31; 0,90)		
Długość pobytu w szpitalu, Me (IQR)		8 (3–19)	9 (5–17)	p=0,91	
Wnioski autorów: wskazano na możliwą korzyść ze stosowania aspiryny u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, jednakże konieczne są dalsze badania z randomizacją potwierdzające skuteczność aspiryny w leczeniu tej grupy pacjentów.					

* istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami; ^obliczenia własne Agencji; OIT – oddział intensywnej terapii; aHR – model proporcjonalnego hazardu Cox'a z dostosowaniem względem zmiennych tj. wiek, płeć, BMI, rasa, nadciśnienie, cukrzyca, choroba wieńcowa

4. WNIOSKI

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo aspiryny i kłopidogrelu stosowanych w COVID-19.

W badaniu retrospektywnym Chow 2020 odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy interwencji (aspiryna) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego: zastosowania mechanicznej wentylacji, jak również w przypadku konieczności przyjęcia pacjentów na OIT. W przypadku analizy dla zgonów wyniki są niejednoznaczne – istotne statystycznie różnice odnotowano jedynie w analizie statystycznej skorygowanej zmiennymi zakłócającymi (czynniki demograficzne, choroby współistniejące).

Analizując wyniki badania Chow 2020 należy mieć na względzie niską jakość badania. Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem ograniczeń metodycznych uwzględnionego badania: brak informacji o ciężkości przebiegu choroby u pacjentów, heterogeniczność porównywanych grup pacjentów, różnice w opiece medycznej ze względu na ciężkość przebiegu oraz choroby współistniejące, stosowanie innych leków łącznie z aspiryną.

Nie odnaleziono doniesień naukowych odnośnie skuteczności stosowania kłopidogrelu w leczeniu COVID-19.

Na podstawie dostępnych doniesień naukowych nie jest możliwe wnioskowanie o skuteczności zastosowania aspiryny oraz kłopidogrelu w leczeniu pacjentów z COVID-19.

Strategia wyszukiwania

Tabela 6. Medline via pubmed - aspiryna

Search number	Query	Results
1	((((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract])) OR (COVID19 virus[Title/Abstract])) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))) AND (((((((("Aspirin"[Mesh]) OR (Aspirin[Title/Abstract])) OR (Acetylsalicylic Acid[Title/Abstract])) OR (2-(Acetyloxy)benzoic Acid[Title/Abstract])) OR (Acylopyrin[Title/Abstract])) OR (Aloxiprium[Title/Abstract])) OR (Colfarit[Title/Abstract])) OR (Dispril[Title/Abstract])) OR (Easprin[Title/Abstract])) OR (Ecotrin[Title/Abstract])) OR (Endosprin[Title/Abstract])) OR (Magnecyl[Title/Abstract])) OR (Micristin[Title/Abstract])) OR (Polopirin[Title/Abstract])) OR (Polopiryna[Title/Abstract])) OR (Solprin[Title/Abstract])) OR (Solupsan[Title/Abstract])) OR (Zorprin[Title/Abstract])) OR (Acetysal[Title/Abstract])) 59	59

Tabela 7. Embase via ovid - aspiryna

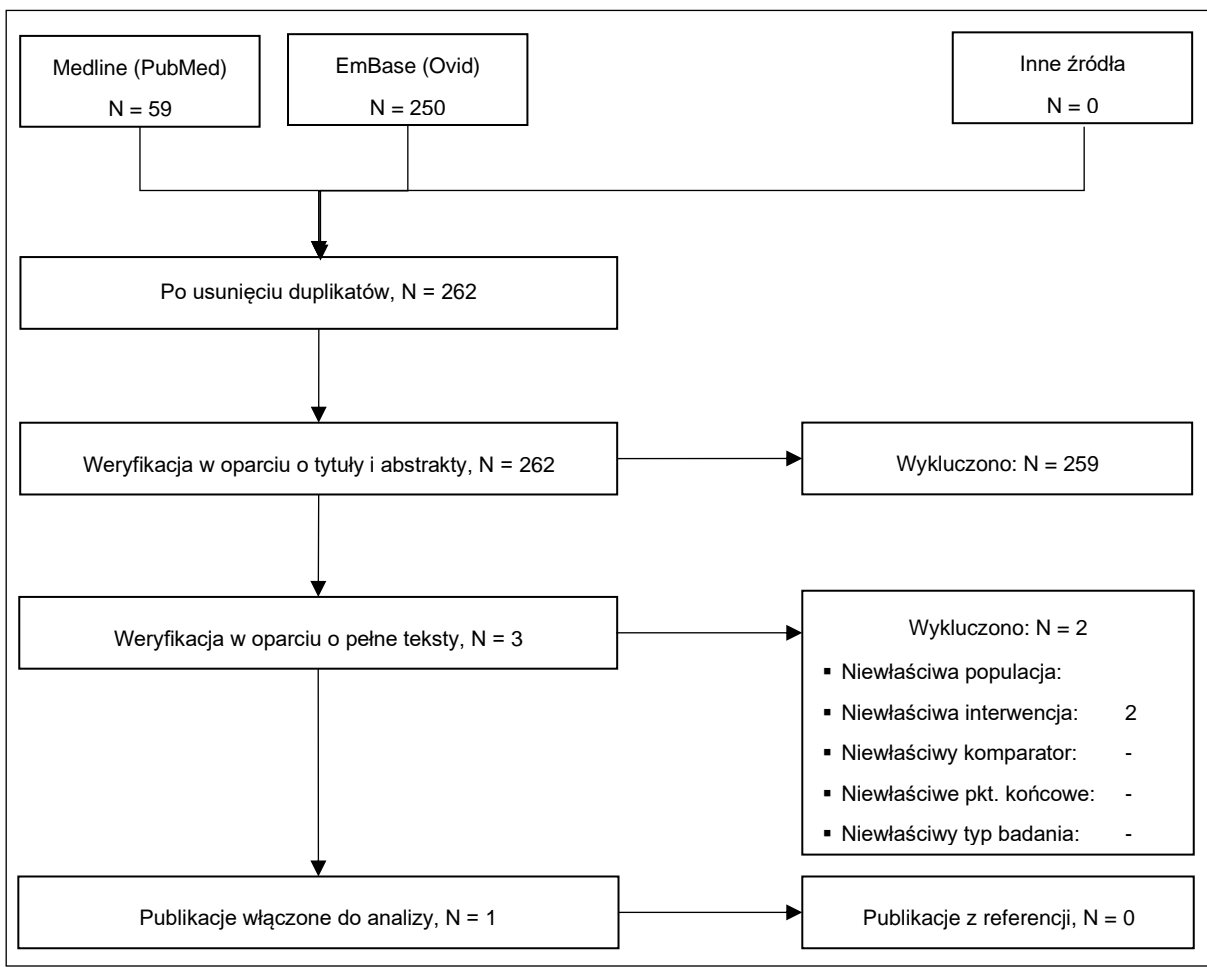
1. (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti.	67271
2. exp acetylsalicylic acid	213603
3. (Aspirin or Acetylsalicylic Acid or 2-Acetyloxybenzoic Acid or Acylopyrin or Aloxiprium or Colfarit or Dispril or Easprin or Ecotrin or Endosprin or Magnecyl or Micristin or Polopirin or Polopiryna or Solprin or Solupsan or Zorprin or Acetysal).ab,kw,ti.	86198
4. 2 or 3	223812
5. 1 and 4	250

Tabela 8. Medline via pubmed - clopidogrel

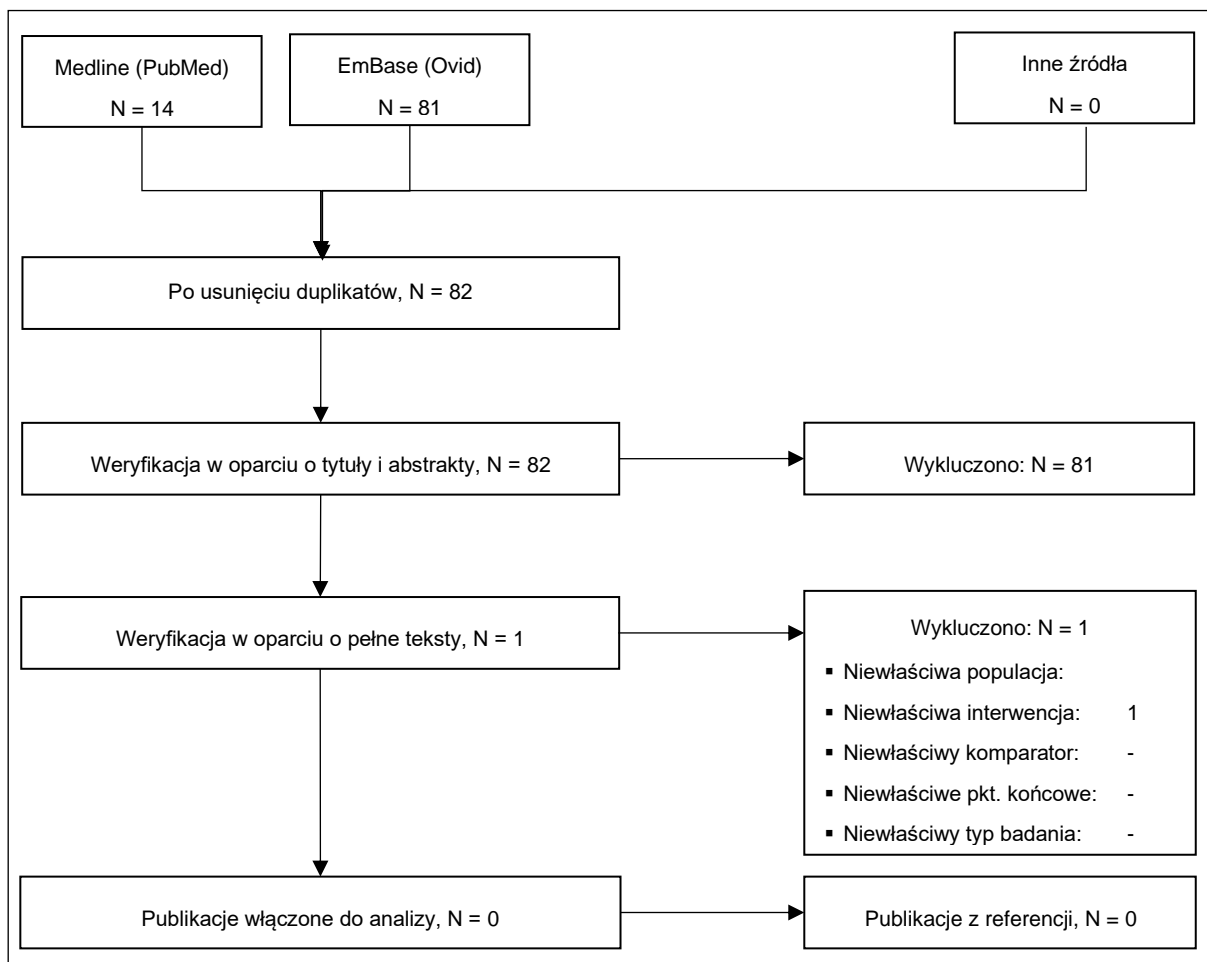
Search number	Query	Results
1	((((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract])) OR (COVID19 virus[Title/Abstract])) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))) AND (((((((("Clopidogrel"[Mesh]) OR (Clopidogrel[Title/Abstract])) OR (SC 25989C[Title/Abstract])) OR (SC 25990C[Title/Abstract])) OR (SR 25989[Title/Abstract])) OR (Iscover[Title/Abstract])) OR (PCR 4099[Title/Abstract])) OR (Plavix[Title/Abstract]))	14

Tabela 9. Embase via ovid - clopidogrel

1. (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti.	67271
2. exp clopidogrel/	61212
3. (Clopidogrel or SC 25989C or SC 25990C or SR 25989 or Iscover or PCR 4099 or Plavix).ab,kw,ti.	25049
4. 2 or 3	62983
5. 1 and 4	81



Rycina 1. Diagram selekcji badań - aspiryna



Rycina 2. Diagram selekcji badań - klopidoogrel

Tabela 10. Badania wykluczone z opracowania na podstawie pełnego tekstu.

Lp.	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Ahmed 2020	Przegląd systematyczny opisujący wieloukładowy zespół zapalny u dzieci, brak wyników dla aspiryny
2.	Flumignan 2020	Przegląd systematyczny opisujący ogólnie użycie antykoagulantów u pacjentów z COVID-19, brak wyodrębnionych wyników dla aspiryny
3.	Jiang 2020	Przegląd systematyczny opisujący ogólnie przeciwzakrzepowe terapie u pacjentów z COVID-19, brak wyników dla klopidoogrelu.

Piśmiennictwo

¹ Chow J et al., Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In- Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093359/>