



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej
w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.1
19.11.2020 r.

W związku z wystąpieniem omyłki pisarskiej w obszarze wyników badania Mancilla-Galindo 2020 w wersji 1.0 Przeglądu doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej w leczeniu COVID-19 (17 listopada 2020 r.), Agencja publikuje wersję 1.1 (19 listopada 2020 r.). Wprowadzone zmiany nie mają wpływu na finalne wnioski z przeglądu.

KLUCZOWE INFORMACJE

- W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano prób klinicznych z randomizacją, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo amantadyny stosowanej w COVID-19.
- W analizie uwzględniono wyniki 3 badań: 1 obserwacyjnego retrospektywnego - Mancilla-Galindo 2020 oraz 2 opisy serii przypadków – Aranda-Abreu 2020 oraz Rejdak 2020.
- Badanie Mancilla–Galindo 2020 obejmuje 319 pacjentów leczonych amantydyną, których porównano z 114 143 chorymi, którzy nie otrzymywali leków przeciwwirusowych i antybiotyków. Należy jednak podkreślić, że obserwacja ma charakter retrospektywny, w publikacji (*pre-print*) nie ma informacji dotyczących dawkowania amantadyny, a istotne różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do ramion badania zwiększają niepewność wyników. Wyniki badania wskazują na nieskuteczność amantadyny, a sami autorzy zwracają uwagę na brak zasadności stosowania amantadyny w leczeniu COVID-19 do czasu uzyskania dowodów wyższej jakości pochodzących z badań klinicznych z randomizacją.
- W badaniu Aranda–Abreu 2020 opisano 15 przypadków COVID-19, z których tylko 2 wymagało tlenu a większość otrzymywało oprócz amantadyny azytromycynę, celekoksyb oraz kwas acetylosalicylowy. Wg autorów, amantadyna prowadziła do wyleczenia pacjentów bez konieczności hospitalizacji i wentylacji mechanicznej. U wszystkich pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał IgG w 14. dniu po rozpoczęciu leczenia.
- Polskie badanie Rejdak 2020, stanowiące opis serii przypadków – 22 pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi (10 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, 5 z chorobą Parkinsona i 7 z zaburzeniami kognitywnymi), wskazuje wg. autorów, że amantadyna może wykazywać działanie protekcyjne oraz może być skuteczna w ograniczaniu rozprzestrzeniania się infekcji SARS-CoV-2, jak również występowania jej następstw neurologicznych.
- **Z uwagi na ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz ich niską wiarygodność, wnioskowanie o skuteczności i profilu bezpieczeństwa amantadyny w leczeniu COVID-19 obarczone jest wysoką niepewnością.**

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa amantadyny stosowanej u pacjentów z COVID-19.

W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych, odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data wyszukiwania: 12.11.2020 r.). Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło 1 badanie obserwacyjne retrospektywne – Mancilla–Galindo 2020, 2 badania stanowiące opisy serii przypadków - Aranda–Abreu 2020 oraz Rejdak 2020.

Badanie Mancilla-Galindo jest badaniem obserwacyjnym retrospektywnym, obejmującym 319 pacjentów leczonych amantydyną, których porównano z 114 143 chorymi, którzy nie otrzymywali leków przeciwwirusowych i antybiotyków. W badaniu istotne różnice w zakresie redukcji ryzyka zgonu na korzyść amantadyny przyjmowanej z antybiotykami względem braku leczenia antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi zaobserwowano w populacji ogólnej (HR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,59); p=0,007), a także w subpopulacji pacjentów w stanie innym niż krytyczny (HR=0,13 (95% CI: 0,02; 0,9); p=0,04) oraz pacjentów niebędących w ciąży / połogu (HR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,59); p=0,007). Zastosowanie amantadyny w monoterapii wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu w populacji ogólnej (HR=1,78 (95% CI: 1,03; 3,06); p=0,04) oraz subpopulacji pacjentów niebędących w ciąży / połogu (HR=1,75 (95% CI: 1,02; 3,02); p=0,04). Autorzy badania wskazują, że brak zasadności stosowania amantadyny u pacjentów z COVID-19 do czasu uzyskania dowodów wyższej jakości pochodzących z badań klinicznych z randomizacją. Równocześnie wskazują, że uzyskane wyniki mogą stanowić przesłankę do zaniechania dalszych badań.

Badanie Aranda–Abreu 2020 stanowi opis serii przypadków - 15 pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych w Meksyku. Oprócz amantadyny, pacjenci otrzymywali azytromycynę (zastosowano u 14 z 15 pacjentów), celekoksyb (u 14 z 15 pacjentów), kwas acetylosalicylowy (u 14 z 15 pacjentów) oraz bromowodorek ipratropium z salbutamolem do nebulizacji (u 3 z 15 pacjentów). 2 z 15 pacjentów wymagało podania tlenu z racji obniżenia saturacji poniżej 90%. Autorzy badania wnioskuje, że amantadyna jest skuteczna w leczeniu COVID-19, prowadząc do wyleczenia pacjentów bez konieczności hospitalizacji i wentylacji mechanicznej. U wszystkich pacjentów przyjmujących amantadynę zaobserwowano obecność przeciwciał IgG w 14. dniu po rozpoczęciu leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę na poważne ograniczenia badania, tj.: niska liczebność populacji, brak grupy kontrolnej oraz brak opisu metodyki badania, w tym brak zdefiniowania punktów końcowych dla oceny skuteczności amantadyny.

Badanie Rejdak 2020 stanowi opis serii przypadków, przeprowadzony na populacji polskiej z udziałem 22 pacjentów z potwierdzonym w RT-PCR zakażeniem SARS-CoV-2 oraz schorzeniami neurologicznymi (10 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, 5 z chorobą Parkinsona i 7 z zaburzeniami kognytywnymi). U 15 zastosowano amantadynę w dawce 100 mg raz na dobę, a u 7 pacjentów - memantynę w dawce 10 mg dwa razy na dobę. Leki były stosowane przez co najmniej 3 miesiące przed ekspozycją na SARS-CoV-2. U żadnej z badanych osób nie wystąpiły kliniczne objawy zakażenia. Nie odnotowano także istotnych zmian w stanie neurologicznym w przebiegu choroby pierwotnej. Pomimo ograniczeń badania, Autorzy wskazują, że amantadyna może wykazywać działanie protekcyjne oraz może być skuteczna w ograniczaniu rozprzestrzeniania się infekcji SARS-CoV-2, jak również występowania jej następstw neurologicznych.

Mając na względzie niską jakość zidentyfikowanych doniesień naukowych nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności leku amantadyna w leczeniu COVID-19:

- **próba Mancilla–Galindo 2020 jest badaniem obserwacyjnym z grupą kontrolną, przy czym obserwacja ma charakter retrospektywny a ramiona badania nie są zbalansowane w zakresie znanych czynników rokowniczych ciężkiego przebiegu COVID-19;**
- **brak informacji o dawkach i schemacie podawania amantadyny [Mancilla–Galindo 2020],**
- **brak szczegółowych informacji o innych lekach, jakie stosowali pacjenci [Mancilla–Galindo 2020],**
- **typ publikacji (pre-print) [Mancilla–Galindo 2020],**

- niska liczebność próby [Aranda–Abreu 2020, Rejdak 2020],
- przyjmowanie równocześnie z amantadyną innych terapii [Mancilla-Galindo 2020, Aranda–Abreu 2020, Rejdak 2020],
- kwalifikacja do badania pacjentów z podejrzeniem COVID-19 na podstawie objawów klinicznych [Aranda–Abreu 2020],
- objęcie badaniem jedynie pacjentów z chorobami neurologicznymi - brak możliwości ekstrapolowania wyników na populację ogólną [Rejdak 2020],
- brak predefiniowanych w metodyce badania punktów końcowych dla skuteczności i bezpieczeństwa amantadyny [Aranda–Abreu 2020],
- populacja inna niż europejska [Mancilla–Galindo 2020, Aranda–Abreu 2020],

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa amantadyny stosowanej 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, EMBASE (data wyszukiwania 12.11.2020) W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 9).

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

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla amantadyny.

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Amantadyna
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: prospective lub retrospective;• Badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies, case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;• 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.

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 naukowych¹

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

¹ 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, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W niniejszym dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej w COVID-19.

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej amantadyny w COVID-19:

- 1 badanie obserwacyjne retrospektywne – Mancilla–Galindo 2020¹,
- 2 opisy serii przypadków – Aranda–Abreu 2020², Rejdak 2020³.

3.1. Badanie pierwotne

W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opis metodyki i wyników badań przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa amantadyny w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane	Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
1.	Mancilla-Galindo 2020	Amantadyna ± antybiotyki	Brak antybiotyków i/lub leków przeciwwirusowych	Zgon	E
2.	Aranda-Abreu 2020	Amantadyna	-	Konieczność hospitalizacji, konieczność wentylacji mechanicznej, obecność przeciwciał IgG, konieczność tlenoterapii	F
3.	Rejdak 2020	Amantadyna	-	-	F

3.1.1. Badania obserwacyjne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano:

- 1 badanie obserwacyjne retrospektywne porównujące stosowanie leków przeciwwirusowych, w tym amantadyny (w monoterapii lub w skojarzeniu z antybiotykami) w porównaniu z brakiem terapii przeciwwirusowej i/lub antybiotykoterapii - Mancilla–Galindo 2020,
- 2 opisy serii przypadków - Aranda-Abreu 2020 oraz Rejdak 2020.

Badanie Mancilla-Galindo 2020 jest badaniem obserwacyjnym retrospektywnym, obejmującym 319 pacjentów leczonych amantadyną (z czego 151 w monoterapii, 168 w skojarzeniu z antybiotykami), których porównano z 114 143 pacjentami, którzy nie otrzymywali leków przeciwwirusowych i antybiotyków. Istotne różnice w redukcji śmiertelności na korzyść amantadyny przyjmowanej z antybiotykami względem braku leczenia antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi zaobserwowano w populacji ogólnej (HR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,59); p=0,007), a także w subpopulacji pacjentów w stanie innym niż krytyczny (HR=0,13 (95% CI: 0,02; 0,9); p=0,04) oraz pacjentów niebędących w ciąży / położu (HR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,59); p=0,007). Zastosowanie amantadyny w monoterapii w populacji ogólnej wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zgonu w populacji ogólnej (HR=1,78 (95% CI: 1,03; 3,06); p=0,04) oraz subpopulacji pacjentów niebędących w ciąży / położu (HR=1,75 (95% CI: 1,02; 3,02); p=0,04). W pozostałych subpopulacjach (pacjenci leczeni ambulatoryjnie, hospitalizowani, pacjenci w stanie innym niż krytyczny oraz krytycznym, pacjenci poddani inwazyjnej wentylacji mechanicznej) zastosowanie amantadyny w monoterapii nie wiązało się z istotnymi różnicami w zakresie ryzyka zgonu względem ramienia kontrolnego. Autorzy wskazują na brak zasadności stosowania amantadyny w leczeniu COVID-19 do czasu uzyskania dowodów wyższej jakości pochodzących z badań klinicznych z randomizacją.

Analizując wyniki badania Mancilla–Galindo 2020 należy mieć na uwadze ograniczenia badania, przede wszystkim retrospektywny charakter obserwacji, różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów

włączonych do ramion badania w zakresie czynników rokowniczych ciężkiego przebiegu COVID-19 (płeć, otyłość, choroby współistniejące - astma), przyjmowanie innych terapii oprócz amantadyny. Autorzy badania przeprowadzili analizę dla skuteczności amantadyny stosowanej w monoterapii i terapii złożonej z antybiotykiem. Wyniki badania wskazują na wpływ antybiotykoterapii na skuteczność leczenia. W publikacji nie zamieszczono jednak informacji o rodzaju wdrożonej antybiotykoterapii oraz danych nt. rozkładu pacjentów do ramion badania w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów – brak możliwości wnioskowania o wpływie czynników zakłócających na wyniki analizy. Na niepewność wyników wpływa również fakt przeprowadzenia badania z udziałem populacji innej niż europejska (badanie prowadzono w Meksyku) a także typ publikacji – *pre-print*.

Badanie Aranda-Abreu 2020, stanowiące opis serii przypadków, zostało przeprowadzone w Meksyku, na populacji 15 pacjentów z objawami wskazującymi na zakażenie SARS-CoV-2, którzy byli leczeni w warunkach ambulatoryjnych. Pacjenci otrzymywali amantadynę w dawce 100 mg raz dziennie przez 14 dni. Z badania wykluczono pacjentów wentylowanych mechanicznie. Członkom rodziny mieszkającym z pacjentami zaproponowano profilaktyczne przyjmowanie amantadyny w dawce 100 mg raz na dobę. Oprócz amantadyny, pacjenci otrzymywali azytromycynę w dawce 500 mg raz na dobę przez 6 dni (zastosowano u 14 z 15 pacjentów), celekoksyb 200 mg raz na dobę przez 6 dni (u 14 z 15 pacjentów), kwas acetylosalicylowy jako antykoagulant w dawce 500 mg przez 6 dni (u 14 z 15 pacjentów) oraz bromowodurek ipratropium z salbutamolem (0,5 mg, 2,5 mg/2,5 ml) do nebulizacji (u 3 z 15 pacjentów). 2 z 15 pacjentów wymagało podania tlenu z racji obniżenia saturacji poniżej 90%. Autorzy badania wnioskują, że amantadyna jest skuteczna w leczeniu COVID-19, prowadząc do wyleczenia bez konieczności hospitalizacji i wentylacji mechanicznej. U pacjentów oceniano obecność przeciwciał IgG i IgM w 14. dniu leczenia – przeciwciała IgG wykryto u wszystkich osób włączonych do badania. Należy jednak zwrócić uwagę na poważne ograniczenia badania, tj.: niska liczebność populacji (15 pacjentów), populacja inna niż europejska, kwalifikacja pacjentów z podejrzeniem COVID-19, przyjmowanie oprócz amantadyny innych leków, brak zdefiniowania punktów końcowych dla oceny skuteczności amantadyny.

Badanie Rejdak 2020, stanowiące opis serii przypadków, zostało przeprowadzone na populacji polskiej, z udziałem 22 pacjentów z potwierdzonym w RT-PCR zakażeniem SARS-CoV-2 oraz schorzeniami neurologicznymi (10 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, 5 z chorobą Parkinsona i 7 z zaburzeniami kognitywnymi). U 15 zastosowano amantadynę w dawce 100 mg raz na dobę, a u 7 pacjentów - memantynę w dawce 10 mg dwa razy na dobę. Leki były stosowane przez co najmniej 3 miesiące przed ekspozycją na SARS-CoV-2. Oprócz adamantanów, u pacjentów stosowano także inne leki neurologiczne. Wszyscy pacjenci zostali poddani dwutygodniowej kwarantannie od momentu udokumentowanego kontaktu z osobą zakażoną i u żadnego z nich nie wystąpiły kliniczne objawy zakażenia. Nie odnotowano także istotnych zmian neurologicznych w przebiegu choroby pierwotnej. Pomimo zidentyfikowanych ograniczeń badania, Autorzy wskazują, że amantadyna może wykazywać działanie protekcyjne oraz być skuteczna w ograniczaniu rozprzestrzeniania się infekcji SARS-CoV-2, jak również występowania jej następstw neurologicznych.

Rozpatrując wyniki odnalezionych w ramach przeglądu badań, należy uwzględnić fakt, że charakteryzują się one niską jakością oraz licznymi ograniczeniami:

- wyłącznie próba Mancilla–Galindo 2020 jest badaniem obserwacyjnym z grupą kontrolną, przy czym obserwacja ma charakter retrospektywny a ramiona badania nie są zbalansowane w zakresie znanych czynników rokowniczych ciężkiego przebiegu COVID-19;
- brak informacji o dawkach i schemacie podawania amantadyny (Mancilla–Galindo 2020);
- brak szczegółowych informacji o innych lekach, jakie stosowali pacjenci (Manilla–Galindo 2020);
- typ publikacji - *pre-print* (Mancilla–Galindo 2020);
- niska liczebność próby (Aranda–Abreu 2020, Rejdak 2020);
- przyjmowanie równocześnie z amantadyną innych terapii (Mancilla–Galindo 2020, Aranda–Abreu 2020, Rejdak 2020);
- kwalifikacja do badania pacjentów z podejrzeniem COVID-19 na podstawie objawów klinicznych (Aranda–Abreu 2020);

- objęcie badaniem jedynie pacjentów z chorobami neurologicznymi - brak możliwości ekstrapolowania wyników na populację ogólną (Rejda 2020);
- brak predefiniowanych punktów końcowych dla skuteczności i bezpieczeństwa amantadyny (Aranda–Abreu 2020);
- populacja inna niż europejska (Mancilla–Galindo 2020, Aranda–Abreu 2020).

W Tabeli 5, Tabeli 6 oraz Tabeli 7 zestawiono krytyczną analizę badań Mancilla – Galindo 2020, Aranda – Abreu 2020 oraz Rejda 2020, włączonych do przeglądu.

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania Mancilla–Galindo 2020

Mancilla–Galindo 2020					
Use of antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: A Real-World Multicenter Cohort Study (medRxiv, 14.10.2020)					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne (<i>real world</i>), wielośrodkowe (Meksyk)</p> <p>Okres zbierania danych: 24.02-14.09.2020</p>	<p>N=137 012, wyniki przeanalizowano dla 136 855, w tym: 13 743 – tylko antybiotyki; 4044 – tylko leki przeciwwirusowe; 4925 – antybiotyki + leki przeciwwirusowe; 114 143 – brak terapii antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi</p> <p>Stosowane leki przeciwwirusowe: oseltamiwir (8414), amantadyna (319), lopinawir/rytonawir (100), rimantadyna (61), zanamiwir (39), acyklowir (36)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> potwierdzony w RT-PCR COVID-19. Do analizy włączono jedynie pacjentów, dla których dostępne były pełne dane w zakresie dat: wystąpienia z uzupełnionymi w bazie wszystkimi datami dla pojawienia się objawów, hospitalizacji (w razie potrzeby) oraz rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego.</p>	<p>Ni=319</p> <p>Amantadyna: - w monoterapii: 168 (52,7%) - w skojarzeniu z antybiotykami – 152 (47,3%)</p>	<p>Nk=114 143</p> <p>Brak leków przeciwwirusowych i/lub antybiotyków</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Badanie uwzględnia jako kointerwencje jedynie antybiotyki i leki przeciwwirusowe z racji braku danych dla innych leków; – Brak szczegółowych informacji, jakie antybiotyki stosowano w poszczególnych ramionach badania; – Brak szczegółowych informacji dot. dawkowania oraz schematu podania amantadyny; – Przyjmowanie równocześnie z amantadyną innych terapii; – Typ publikacji – <i>pre-print</i>; – Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do ramion badania w zakresie czynników rokowniczych ciężkiego przebiegu COVID-19 (płeć, otyłość, choroby współistniejące - astma) – Populacja inna niż europejska. 	
	Wiek, lata (średnia, SD)		43,9 (14,8)		44,2 (16,8)
	Mężczyźni (%)		42,9		50,1
	Choroby współistniejące, %	Cukrzyca	11,3		11,8
		POChP	0,9		1,8
		Astma	4,1		2,2
		Immunosupresja	2,2		1,2
		Nadciśnienie	12,5		14,7
		HIV / AIDS	0		0,4
		Choroby układu krążenia	1,3		1,8
		Otyłość	26		16,6
	Przewlekłe choroby nerek	0,6	1,6		
	Rodzaj pomocy medycznej, %	Opieka ambulatoryjna	88,4		85,9
Hospitalizacja		11,6	14,1		
Stan pacjenta, %	Inny niż krytyczny	97,2	96,4		
	Krytyczny	2,8	3,6		

Mancilla–Galindo 2020						
Use of antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: A Real-World Multicenter Cohort Study (medRxiv, 14.10.2020)						
Wyniki						
Punkt końcowy		okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie					parametr względny adjustedHR* (95% CI) (vs. brak leków p/wirusowych/antybiotyków)	parametr bez-względny (95% CI)
Amantadyna w monoterapii						
Zgon	Ogółem	-	-	-	1,78 (1,03; 3,06) / p=0,04	-
	Pacjenci leczeni ambulatoryjnie	-	-	-	1,69 (0,42; 6,79) / p=0,5	-
	Pacjenci hospitalizowani	-	-	-	1,62 (0,89; 2,93) / p=0,1	-
	Pacjenci w stanie innym niż krytyczny	-	-	-	1,63 (0,78; 3,42) / p=0,2	-
	Pacjenci w stanie krytycznym**	-	-	-	1,39 (0,62; 3,1) / p=0,4	-
	Pacjenci poddani inwazyjnej wentylacji mechanicznej	-	-	-	1,50 (0,67; 3,35) / p=0,32	-
	Pacjenci przyjęci na OIT	-	-	-	NE	-
	Pacjenci niebędący w ciąży / w trakcie połogu	-	-	-	1,75 (1,02; 3,02) / p=0,04	-
Amantadyna + antybiotyki						
Zgon	Ogółem	-	-	-	0,15 (0,04; 0,59) / p=0,007	-
	Pacjenci ambulatoryjni	-	-	-	0,34 (0,05; 2,39) / p=0,3	-
	Pacjenci hospitalizowani	-	-	-	0,15 (0,02; 1,06) / p=0,06	-
	Pacjenci w stanie innym niż krytyczny	-	-	-	0,13 (0,02; 0,9) / p=0,04	-
	Pacjenci w stanie krytycznym**	-	-	-	0,44 (0,06; 3,11) / p=0,4	-
	Pacjenci poddani inwazyjnej wentylacji mechanicznej	-	-	-	0,71 (0,10; 5,09) / p=0,7	-
	Pacjenci przyjęci na OIT	-	-	-	NE	-
	Pacjenci niebędący w ciąży / w trakcie połogu	-	-	-	0,15 (0,04; 0,59) / p=0,007	-
Wnioski Autorów: Autorzy badania wskazują, że brak zasadności stosowania amantadyny u pacjentów z COVID-19 nie powinno być zalecane, do czasu uzyskania dowodów wyższej jakości pochodzących z badań klinicznych z randomizacją. Równocześnie wskazują, że uzyskane wyniki mogą stanowić przesłankę do zaniechania dalszych badań.						

NE – niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable)

* uzyskane HR korygowano o zmienne demograficzne i kliniczne, które zostały uznane za czynniki ryzyka w analizie jednowymiarowej dla każdej z grup, tj. płeć, wiek, lokalizacja, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, immunosupresja, nadciśnienie, HIV / AIDS, choroby układu krążenia, otyłość, przewlekła choroba nerek, palenie, bezrobocie, czas od wystąpienia objawów do pomocy medycznej, gorączka, kaszel, ból gardła, duszność, biegunka, ból w klatce piersiowej, dreszcze, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, nagłe pogorszenie stanu, katar, wymioty, bóle brzucha, zapalenie spojówek, sinica i nagłe wystąpienie objawów.

** Pacjenci w stanie krytycznym zostali zdefiniowani jako wymagający przyjęcia na OIT i / lub wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej, podczas gdy pacjenci niekrytyczni nie spełniali żadnego z warunków

Tabela 6. Opis metodyki i wyników badania Aranda-Abreu 2020

Aranda-Abreu 2020					
Observational study of people infected with SARS-Cov-2, treated with amantadine (Pharmacological reports, 15.08.2020)					
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>Badanie obserwacyjne opisowe</p> <p>Okres włączenia do badania: 1.04-25.10.2020</p> <p>Kraj: Meksyk</p> <p>Członkom rodziny mieszkającym z pacjentami zaproponowano profilaktyczne przyjmowanie amantadyny w dawce 100 mg 1x1</p>	<p>N=15</p> <p>Pacjenci ambulatoryjni wykazujący objawy kliniczne COVID-19</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> zgoda na udział w badaniu, wiek powyżej 18 r.ż., objawy kliniczne wskazujące na zakażenie SARS-CoV-2</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> stan medyczny lub psychiczny uniemożliwiający wypełnienie kwestionariusza, wentylacja inwazyjna, niezdolność do czynności prawnych</p>		<p>N=14</p> <p>Amantadyna podawana ambulatoryjnie w dawce 100 mg 2x1 przez 14 dni</p>	Brak	<ul style="list-style-type: none"> - Niska liczebność próby; - Kwalifikacja pacjentów do badania opierała się na kwestionariuszu dotyczącym objawów klinicznych wskazujących na COVID-19; - Pacjenci równocześnie z amantadyną przyjmowali inne terapie; - Brak predefiniowanych punktów końcowych dla skuteczności i bezpieczeństwa amantadyny; - Populacja inna niż europejska.
	Wiek (lata), średnia (± SD)		48,2 ± 16,62	-	
	Mężczyźni (%)		33,3	-	
	Choroby współistniejące, n/N (%)	Otyłość	1/15 (6,6)	-	
		Nadciśnienie	4/15 (26,6)	-	
		Choroby serca	1/15 (6,6)	-	
		Cukrzyca	3/15 (20)	-	
	Inne terapie, n/N (%)	Azytromycyna	14/15 (93,3)	-	
		Celekoksyb	14/15 (93,3)	-	
		Kwas acetylosalicylowy	14/15 (93,3)	-	
		Bromowodorek ipratropium + salbutamol	3/15 (20)	-	
	Występujące objawy, n/N (%)	Zaburzenia węchu	10/15 (66,6)	-	
		Zaburzenia smaku	10/15 (66,6)	-	
		Gorączka	14/15 (93,3)	-	
Suchy kaszel		14/15 (93,3)	-		
Duszność		14/15 (93,3)	-		
Ból głowy		14/15 (93,3)	-		
Biegunka		5/15 (33,3)	-		
Nudności		14/15 (93,3)	-		
Przekrwienie błony śluzowej nosa	14/15 (93,3)	-			

Aranda-Abreu 2020					
Observational study of people infected with SARS-Cov-2, treated with amantadine (Pharmacological reports, 15.08.2020)					
Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna zmienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny (95% CI)	Parametr bez-względny (95% CI)
Konieczność tlenoterapii (4 Lpm) (przy saturacji <90%), n/N (%)	brak danych	2/15 (13,3)	-	-	-
Konieczność hospitalizacji, n/N (%)	14	0/15 (0)	-	-	-
Konieczność wentylacji mechanicznej, n/N (%)		0/15 (0)	-	-	-
Obecność przeciwciał IgG, n/N (%)		15/15 (100)	-	-	-
Wnioski Autorów: Amantadyna wykazuje skuteczność w leczeniu COVID-19, powodując wyleczenie pacjentów bez konieczności ich hospitalizacji i wentylacji mechanicznej.					

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania Rejduk 2020

Rejduk 2020					
Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment (Multiple sclerosis and related disorders. (Multiple Sclerosis and Related Disorders, 1.07.2020)					
Metodyka	Interwencja	Populacja		Ograniczenia	
Opis serii przypadków	N=22 - adamantany, w tym: 15 – amantadyna - 100 mg 1x1 7 – memantyna - 10 mg 2x1	N=22 – Pacjenci z zaburzeniami neurologicznymi, zakażeni SARS-CoV-2 potwierdzonym w RT-PCR na podstawie wymazu z nosogardzieli, w tym:		<ul style="list-style-type: none"> - Badanie obejmuje jedynie populację chorych z chorobami neurologicznymi – brak możliwości ekstrapolowania wyników na populację ogólną; - Niska liczebność próby; - Przyjmowanie równocześnie z amantadyną innych terapii. 	
	Leki były przyjmowane przez min. 3 miesiące przed ekspozycją na SARS-CoV-2	N=10 Stwardnienie rozsiane	N=5 Choroba Parkinsona		N=7 Zaburzenia zdolności poznawczych
	Charakterystyka populacji				
	Wiek, lata (średnia, SD)	38 ± 10	68 ± 15		71 ± 10
	Mężczyźni, n/N	3/10	3/5		4/7
	Czas trwania choroby (średnia, SD)	9 ± 4	6 ± 3		7 ± 2
	Inne stosowane terapie, n	- 4 – fumaran dimetylu; - 2 – octan glatirameru; - 2 natalizumab; - 2 - fingolimod	- 5 – L-DOPA		- 5 – donepezil; - 2 - rywastygmina
	Terapia adamantanami, n (%)	- 10 - Amantadyna	- 5 - Amantadyna		- 7 - Memantyna
Pozytywny wynik RT-PCR, n (%)	10 (100%)	5 (100%)	7 (100%)		
Wyniki: U żadnego z pacjentów nie wystąpiły objawy kliniczne COVID-19. Nie odnotowano także istotnych zmian neurologicznych w przebiegu choroby pierwotnej.					
Wnioski Autorów: uzyskane wyniki wskazują na zasadność prowadzenia dalszych badań oceniających działanie protekcyjne adamantanów w COVID-19. Pomimo ograniczeń badania, adamantany mogą wywierać ochronne działanie przeciwwirusowe. W przypadku potwierdzenia korzyści w tym zakresie, adamantany mogą stanowić opcję leczenia COVID-19 i jej następstw neurologicznych.					

3.1.2. Podsumowanie wyników badań pierwotnych

W Tabeli 8 zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Tabela 8. Wyniki badań pierwotnych włączonych do przeglądu

Lp	Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Obecność przeciwciał IgG w 14. dniu	Hospitalizacja	Konieczność tlenoterapii	Wentylacja mechaniczna							
1.	Mancilla – Galindo 2020	E	319	143	Amandatyna w monoterapii											
					Ogółem: HR=1,78 (95% CI: 1,03; 3,06)	Pacjenci leczeni ambulatoryjnie	Pacjenci hospitalizowani	Pacjenci w stanie innym niż krytyczny	Pacjenci w stanie krytycznym	Pacjenci poddani MIV	Pacjenci na OIT: NE	Pacjenci niebędący w ciąży / położu: HR=1,75 (95% CI: 1,02; 3,02)	-	-	-	-
					Amandatyna + antybiotyki								-	-	-	-
					Ogółem: HR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,59)	Pacjenci leczeni ambulatoryjnie	Pacjenci hospitalizowani	Pacjenci w stanie innym niż krytyczny: HR=0,13 (95%CI: 0,02; 0,9)	Pacjenci w stanie krytycznym	Pacjenci poddani MIV	Pacjenci na OIT: NE	Pacjenci niebędący w ciąży / położu: HR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,59)	-	-	-	-
Amandatyna																
2.	Aranda-Abreu 2020	F	14	-	-	15/15 (100%)	0/15 (0%)	2/15 (13,3%)	0/15 (0%)							
3.	Rejdak 2020	F	15	-	-	-	-	-	-							

MIV – inwazyjna wentylacja mechaniczna; NE – niemożliwe do oszacowania; OIT – Oddział Intensywnej Terapii.

3.2. Wyniki badań wtórnych

W ramach przeglądu doniesień naukowych nie odnaleziono badań wtórnych dla skuteczności i bezpieczeństwa amantadyny w leczeniu pacjentów z COVID-19.

4. WNIOSKI

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych prób klinicznych z randomizacją, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo amantadyny stosowanej w COVID-19. Nie odnaleziono ponadto badań wtórnych.

Włączone do analizy badania charakteryzują się małą liczebnością oraz niską wiarygodnością. Wyniki badania Mancilla-Galindo 2020 wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w grupie pacjentów przyjmujących amantadynę w skojarzeniu z antybiotykami w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji ogólnej, w populacji pacjentów w stanie innym niż krytyczny oraz w populacji pacjentów niebędących w ciąży / położu. Zastosowanie amantadyny w monoterapii w populacji ogólnej oraz w populacji pacjentów niebędących w ciąży / położu było związane z istotnie wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu do grupy kontrolnej.

Autorzy badania przeprowadzili analizę dla skuteczności amantadyny stosowanej w monoterapii i terapii złożonej z antybiotykiem. Wyniki badania wskazują na wpływ antybiotykoterapii na skuteczność leczenia. W publikacji nie zamieszczono jednak informacji o rodzaju wdrożonej antybiotykoterapii oraz danych nt. rozkładu pacjentów do ramion badania w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów – brak możliwości wnioskowania o wpływie czynników zakłócających na wyniki analizy.

Autorzy badania Aranda–Abreu 2020 wnioskuje, że amantadyna jest skuteczna w leczeniu COVID-19, prowadząc do wyleczenia pacjentów bez konieczności hospitalizacji i wentylacji mechanicznej. U wszystkich pacjentów przyjmujących amantadynę zaobserwowano obecność przeciwciał IgG w 14. dniu po rozpoczęciu leczenia.

Autorzy badania Rejda 2020, stanowiącego opis serii przypadków, przeprowadzone na populacji polskiej – pacjenci ze schorzeniami neurologicznymi wskazują, że amantadyna może wykazywać działanie protekcyjne oraz może być skuteczna w ograniczaniu rozprzestrzeniania się infekcji SARS-CoV-2, jak również występowania jej następstw neurologicznych.

Analizując badania włączone do przeglądu, należy mieć na uwadze liczne ograniczenia, mogące w istotny sposób wpłynąć na wyniki, m.in. niska liczebność populacji, włączenie do badania pacjentów z podejrzeniem COVID-19, brak informacji o dawkach i schemacie dawkowania amantadyny, przyjmowanie równocześnie z amantadyną innych terapii, brak szczegółowych informacji o innych lekach, jakie stosowali pacjenci, typ publikacji (*pre-print*), kwalifikacja do badania pacjentów z podejrzeniem COVID-19, populacja inna niż europejska, specyficzna grupa pacjentów (osoby z chorobami neurologicznymi), brak predefiniowanych w metodyce badania punktów końcowych dla skuteczności i bezpieczeństwa, brak zbalansowania ramion w zakresie znanych czynników rokowniczych ciężkiego przebiegu COVID-19.

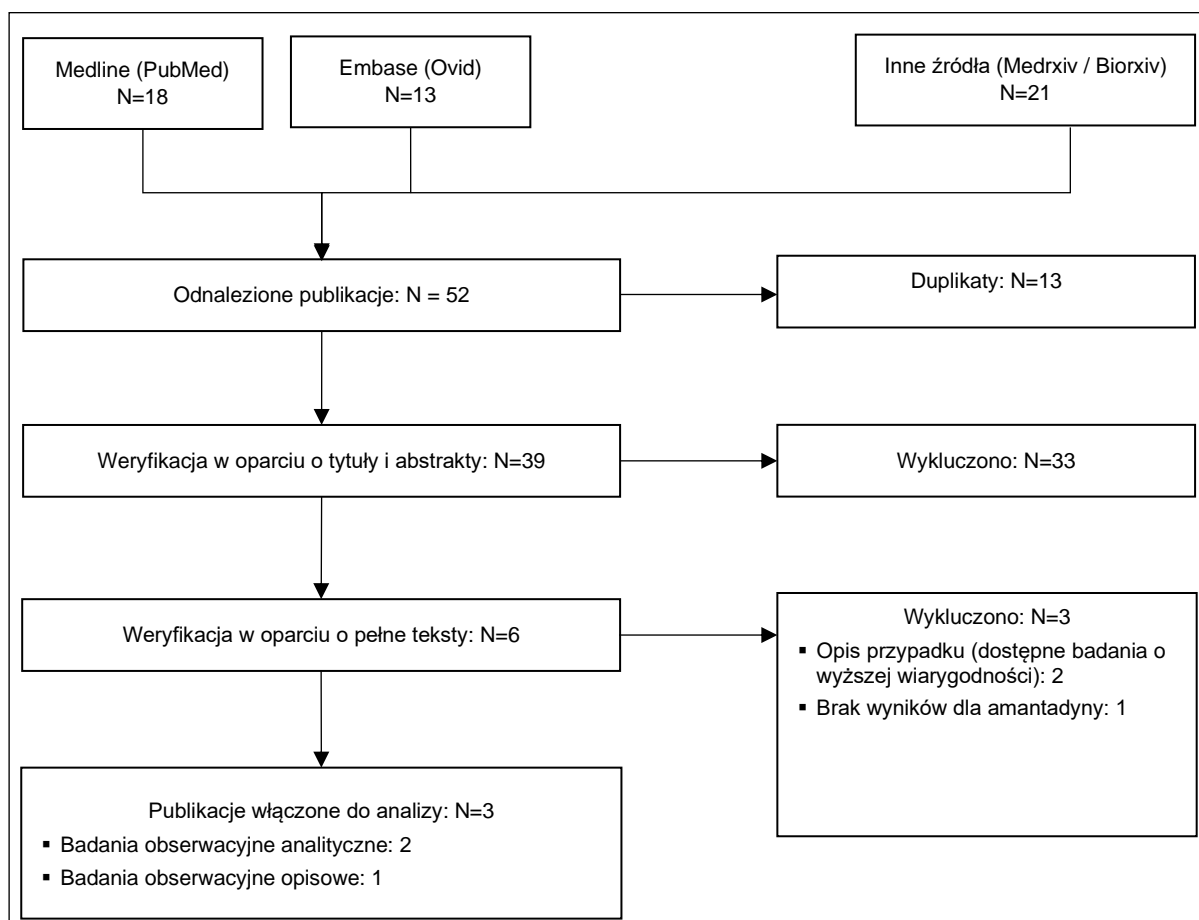
Z uwagi na ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz ich niską wiarygodność, wnioskowanie o skuteczności i profilu bezpieczeństwa amantadyny w leczeniu COVID-19 obarczone jest wysoką niepewnością.

ANEKS

Tabela 9. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Filtry: publikacje w języku polskim i angielskim

Pubmed (data wyszukiwania 12.11.2020)
(((((amantadine)) OR (1-Aminoadamantane)) OR (1 Adamantylamine)) OR (Viregyt)) OR (amantadin)) OR (amantix)) AND (((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "new coronavirus infected pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2 OR SARSCoV2))))
Embase (data wyszukiwania: 12.11.2020)
amantadine.ti,ab. and ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID-19 or "COVID 19" or COVID19 or SARS-CoV-2 or "SARS CoV 2" or "SARS-CoV 2" or "SARSCoV 2" or "SARS CoV-2" or "SARS CoV2" or SARS-CoV2 or SARSCoV-2 or SARS2 or "SARS 2" or SARS-2 or 2019-nCoV or "2019 nCoV" or "nCoV 2019" or "nCoV-2019" or 2019nCoV or "2019 novel coronavirus" or "coronavirus disease 2019" or "coronavirus disease-19" or "novel coronavirus pneumonia" or "novel coronavirus disease" or "novel coronavirus infected pneumonia" or "Wuhan coronavirus" or "Wuhan seafood market pneumonia virus" or "2019-novel coronavirus" or "2019 new coronavirus" or "2019-new coronavirus" or "coronavirus disease-2019" or SARSCoV2).ti.



Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 12.11.2020)

Tabela 10. Badania pierwotne i wtórne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	Aranda–Abreu 2020	Observational study of people infected with SARS-Cov-2, treated with amantadine
2.	Mancilla-Galindo 2020	Use of antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: A Real-World Multicenter Cohort Study
3.	Rejdak 2020	Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment

Tabela 11. Badania pierwotne i wtórne wykluczone na etapie analizy pełnych tekstów

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
Wykluczone badania pierwotne			
1.	Aranda-Abreu 2020	Use of amantadine in a patient with SARS-CoV-2	Typ badania – case report – dostępne badania o wyższej wiarygodności
2.	Borra 2020	Does amantadine have a protective effect against COVID-19?	Typ badania – case report – dostępne badania o wyższej wiarygodności
3.	Wang 2020	Longitudinal analysis of the utility of liver biochemistry in hospitalised COVID-19 patients as prognostic markers.	Brak wyników dla amantadyny

Piśmiennictwo

¹ Mancilla-Galindo J. et al. Use of antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: A Real-World Multicenter Cohort Study. medRxiv, 14.10.2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.13.20211797>

² Aranda-Abreu GE, Aranda-Martínez JD, Araújo R, Hernández-Aguilar ME, Herrera-Covarrubias D, Rojas-Durán F. Observational study of people infected with SARS-Cov-2, treated with amantadine. Pharmacol Rep. 2020 Oct 10:1–4. doi: 10.1007/s43440-020-00168-1. Epub ahead of print. PMID: 33040252; PMCID: PMC7547815.

³ Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. Mult Scler Relat Disord. 2020 Jul;42:102163. doi: 10.1016/j.msard.2020.102163. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32388458; PMCID: PMC7190496.