

Lühike pealkiri	RECOVERY
Täielik pealkiri	COVID-19 ravi randomiseeritud hindamine (Märkus. RECOVERY sai alguse 2020. aastal Ühendkuningriigis COVID-19 platvormuuringuna ja hõlmab nüüd ka muid kopsupõletiku põhjuseid. Hetkel ei ole ELis plaanis läbi viia COVID-19 ravimite hindamisi).
Registreerimine	EudraCT 2020-001113-21 Clinical Trials.gov NCT04381936 ISRCTN50189673
Veebileht	www.recoverytrial.net/eu
Taust	<p>Platvormuuringud on olnud olulised COVID-19 tõttu haiglasse sattunud inimeste ravi parandamiseks ja RECOVERY on neist suurim, kaasates üle 48 000 patsiendi. See on nüüd avatud kümnes riigis üle maailma ja alates 2020. aastast on see andnud selgeid tulemusi kaheteistkümne COVID-19 ravimi kohta, näidates, et neli on elupäästvad ja kaheksa on ebatõhusad (www.recoverytrial.net/results).</p> <p>Seevastu gripi või muude patogeenide põhjustatud keskkonnatekkese kopsupõletiku (CAP – community-acquired pneumonia) tõttu haiglasse sattunud patsientide ravis on viimastel aastakümnetel tehtud vähe edusamme. RECOVERY hindab praegu seda tüüpi kopsupõletiku ravimeetodeid, sealhulgas ELis.</p> <p>RECOVERY ja muud uuringud näitasid kortikosteroidide, nagu deksametasooni, kasulikkust COVID-19-ga hüpopoksilistel patsientidel. Immuunvahendatud kopsukahjustuse vähendamine kortikosteroididega võib anda sarnase kasu gripi või keskkonnatekkese kopsupõletikuga patsientide puhul, kuid varasemate uuringute andmed ei ole ravisuunisteks piisavad.</p> <p>Neuraminidaasi inhibiitorid (NAI), nagu oseltamiviir, on viirusevastased ravimid, mis vähendavad gripisümptomite kestust, kui neid manustatakse varakult pärast kerge nakkuse teket. Neid kasutatakse sageli raskekujulise gripiga haiglaravil olevatel patsientidel, kuid puuduvad usaldusväärsed tõendid selle kohta, et need parandaksid selles olukorras tulemusi. Pandeemia ajal näitasid randomiseeritud uuringud, et COVID-19 viirusevastased ravimid võivad olla tõhusad varajases nakatumise staadiumis, kuid haigemate haiglaravil olevate patsientide puhul oli kasu väga väike või puudus üldse.</p> <p>Nende küsimuste lahendamiseks ning gripi ja keskkonnatekkese kopsupõletikuga haiglaravile sattunud patsientide ravi suunamiseks on vaja tõendeid piisavalt võimsatest randomiseeritud kontrollitud uuringutest.</p>
Ravimite võrdlused	<p>Gripp</p> <ol style="list-style-type: none">1) Oseltamiviir* (75 mg suukaudselt kaks korda päevas 5 päeva jooksul) võrreldes tavalise raviga ilma neuraminidaasi inhibiitorita2) Deksametasoon† (6 mg suukaudselt/intravenoosselt üks kord päevas 10 päeva jooksul) võrreldes tavapärase raviga ilma kortikosteroidideta <p>Keskkonnatekkene</p> <ol style="list-style-type: none">1) Deksametasoon† (6 mg suukaudselt/intravenoosselt üks kord päevas 10 päeva jooksul) võrreldes tavapärase raviga ilma kortikosteroidideta <p>* Neerukahjustuse korral vähendatakse annust, nagu on kirjeldatud protokollis. † Suurem annus, kui kaal >80 kg</p> <p>† Rasedad või imetavad naised peaksid saama deksametasooni asemel prednisolooni (suukaudselt 40 mg üks kord päevas) või hüdrokortisooni (intravenoosselt 160 mg üks kord päevas)</p>
Sobivuse kriteeriumid	<ol style="list-style-type: none">1. Hospitaliseeritud patsiendid vanuses ≥182. Kopsupõletiku sündroom (kliiniline diagnoos, mis põhineb üldiselt a) uue hingamisteede infektsiooni tüüpilistel sümptomitel, b) ägeda kopsuhaiguse objektiivsetel tõenditel [nt hüpoksia või samaväärne kopsupilt või kliiniline läbivaatus] ja c) alternatiivsed põhjused, mida peetakse ebatõenäoliseks)3. Üks järgmistest diagnoosidest:<ol style="list-style-type: none">a) kinnitatud A- või B-gripi nakkus

	<p>b) keskkonnatekkene kopsupõletik koos kavandatud antibiootikumraviga (ilma SARS-CoV-2 kahtlusest või kinnitusest, gripp, aktiivne kopsutuberkuloos või <i>Pneumocystis</i> kopsupõletik)</p> <p>4. Puudub haiguslugu, mis võiks patsiendi arsti arvates seada patsienti</p> <p>Uuringus osalemise korral märkimisväärsesse ohu</p> <p>5. Puudub põhjus, miks prooviravimit patsiendi arsti hinnangul kindlasti anda või mitte anda (see mõjutab ainult sobivust vastavas võrdluses osalemiseks)</p>	
Sobivus konkreetse võrdluse jaoks	<p>Oseltamiviiri võrdlus</p> <ul style="list-style-type: none"> Osaleda ei saa patsiendid, kes said praeguse haiguse tõttu neuraminidaasi inhibiitorit (nt oseltamiviir, zanamiviir) <p>Gripi deksametasooni võrdlus</p> <ul style="list-style-type: none"> Selle võrdluse patsiendid peavad olema hüpoksilised, täiendava O₂-ga või O₂ küllastatusega <92%. Osaleda ei saa kaasneva SARS-CoV-2 nakkusega patsiendid <p>Deksametasooni võrdlused gripi ja keskkonnatekkese kopsupõletikuga patsientidel</p> <ul style="list-style-type: none"> Osaleda ei saa patsiendid, kes said kortikosteroide koguses, mis ületab 10 mg prednisolooni ekvivalenti rohkem kui 24 tunni jooksul 	
Uuringu ülesehitus	<ul style="list-style-type: none"> Randomiseeritud, avatud, 3. faasi platvormuuring Igal võrdluses jaotatakse uuringuravimi saajad ja ilma selle ravimita ravi saajad suhtes 1:1 Selleks sobivad patsiendid võivad osaleda rohkem kui ühes võrdluses ja kõik võrdlused on sõltumatud (st faktoriaalne ülesehitus). RECOVERY on adaptiivne uuring, nii et tulevikus võidakse lisada uusi ravimite võrdlusi. 	
Populatsioon	Gripiga patsiendid	Keskkonnatekkelise kopsupõletikuga patsiendid
Esmased tulemused	<ul style="list-style-type: none"> Mistahes põhjusel suremus 28 päeva jooksul Haiglast väljakirjutamise aeg 28 päeva jooksul 	<ul style="list-style-type: none"> Mistahes põhjusel suremus 28 päeva jooksul
Teised tulemused	<ul style="list-style-type: none"> Progresseerumine invasiivse ventilatsiooni või kehavälise membraanhapnikatsiooni (ECMO) olukorda või surm 	<ul style="list-style-type: none"> Haiglast väljakirjutamise aeg 28 päeva jooksul Progresseerumine invasiivse ventilatsiooni või ECMO olukorda või surm
Täiendavad ja ohutusalsed tulemused	<ul style="list-style-type: none"> Ülaltoodud esmaseid ja teiseid tulemusi hinnatakse 6 kuu möödudes Põhjusspetsiifiline suremus Mitteinvasiivse hingamisabi kasutamine Nakkused (kategoriseeritud nakatava organismi paiknemise ja tüübi järgi) Tromboos, verejooks, uus südame rütmihäire, krampid Äge maksakahjustus, äge neerukahjustus, neeruasendusravi Metaboolsed tüsistused (ketoatsidoos, hüper/hüpopglükeemia) 	
Järelkontroll	<ul style="list-style-type: none"> 28 päeva pärast (meditsiiniliste märkmete põhjal ja vajadusel üksikasjade selgitamiseks osalejale helistamine) 6 kuu möödudes (osalejale helistamine) <p>Katse ajal ei ole osalejatega muid kontakte vaja. Bioloogilisi proove ei koguta.</p>	
Valimi suurus	<p>RECOVERY on adaptiivne uuring ja selle valimi suurus ei ole fikseeritud. Individuaalseid võrdlusi on kavas jätkata kuni:</p> <ul style="list-style-type: none"> pimemenetletud saadud andmete läbivaatamise põhjal on näha, et toimunud värbamine on olnud piisav selleks, et usaldusväärselt tuvastada või välistada ravi mõõdukas kasu või andmeseirekomitee on pimemenetlemata andmete läbi vaatamisel leidnud on kindlaid tõendeid kasu kohta või ilmnevad tõendid ohu kohta (nagu on kirjeldatud protokollis ja statistilise analüüsi plaanis). <p>Varasemad RECOVERY võrdlused on tavaliselt nõudnud 5000–10 000 patsiendi värbamist</p>	

Uuringu kestus	Praegu ei ole kindlaks määratud uuringu lõppkuupäeva, kuna RECOVERY on kavandatud pideva platvormuuringuna
Uuringu kohad	>100 katsekohta Ühendkuningriigis, Euroopa Liidus (Holland, Prantsusmaa, Itaalia), Aasias (India, Nepal, Vietnam, Indoneesia) ja Aafrikas (Lõuna-Aafrika ja Ghana)
Eetilised kaalutlused ja kasu-riski analüüs	<p>Gripi ja keskkonnatekkese kopsupõletiku uuringuravimitel on ELis müügiluba ja neid on kasutatud haiglaravil olevate patsientide raviks. Siiski on kasutamine riigiti ja üksikute arstide vahel väga erinev.</p> <p>Kortikosteroididel on mitmeid teadaolevaid võimalikke kõrvaltoimeid, eelkõige suurenenud risk sekundaarsete infektsioonide ja hüperglükeemia tekkeks. Vaatamata sellele on see standardravi muude ägedate hingamisteede haigustega haiglaravil olevate patsientide jaoks, nagu KOK, astma ja COVID-19. Arstid, kes hoolitsevad ägedate sümptomitega statsionaarsete patsientide eest, on kursis kortikosteroididega seotud riskidega ja jälgivad patsiente vastavalt tavapärasele praktikale.</p> <p>Neuraminidaasi inhibiitorite ohutusprofiili peetakse heaks ja neil on vähe tõsiseid kõrvalmõjusid. Siiski puuduvad usaldusväärsed tõendid kasu kohta haiglaravil viibivatele patsientidele ja ilma randomiseeritud tõenditeta on võimalik, et neil võib olla ohte, mida praegu ei ole tuvastatud.</p> <p>Kui patsiendi arst leiab, et uuringuravim on mingil põhjusel näidustatud või vastunäidustatud, ei saa patsienti sellesse võrdlusesse kaasata. Kui pärast registreerumist muutub patsiendi kasu-riski suhe, võib arst alustada või lõpetada uuringuravimi andmise.</p> <p>Gripi või keskkonnatekkese kopsupõletikuga haiglas sattunud patsientidel on suur surmaoht, seega on oluline tuvastada isegi ravi mõõdukas kasu või oht. Ainult suuremahulised randomiseeritud uuringud annavad tõenäoliselt selgeid tõendeid nende levinud haiguste ülemaailmse ravi kohta.</p>