

RECOVERY EL-i protokoll kokkuvõte
Põhineb põhiprotokollil V28.0 (30.06.2025) ja
EL-i piirkonna lisal V2.0 (30.06.2025)



Lühendatud pealkiri	RECOVERY
Täielik pealkiri	Randomiseeritud COVID-19 ravi hindamine (Märkus. RECOVERY algas Ühendkuningriigis 2020. aastal COVID-19 platvormuuringuna ning hõlmab nüüd ka teisi kopsupõletiku põhjuseid. EL-is ei ole praegu kavandatud COVID-19 ravi hindamisi.)
Registreerimine	EudraCT 2020-001113-21 Clinical Trials.gov NCT04381936 ISRCTN50189673
Veebileht	www.recoverytrial.net/eu
Taust	Platvormuuringud on olnud olulised COVID-19 tõttu hospitaliseeritud patsientide ravi tõhustamisel ning RECOVERY on neist suurim, sellesse uuringusse oli kaasatud üle 48 000 patsiendi. Uuring on nüüd avatud neljateistkümnes riigis üle maailma ning alates 2020. aastast on see andnud selged tulemused viieteistkümne COVID-19 ravi kohta — neist viis osutuvad elupäästvaks, ülejäänud aga ebatõhusaks (www.recoverytrial.net/results). Seevastu on viimastel aastakümnetel tehtud vähe edusamme gripi või muude patogeenide põhjustatud keskkonnatekkelise kopsupõletiku (CAP) ravi osas. RECOVERY hindab nüüd ravimeetodeid ka nende kopsupõletiku tüüpide korral, sealhulgas uuringukeskustes Euroopa Liidus. RECOVERY ja teised uuringud on näidanud kortikosteroidide, näiteks deksametasooni, kasu COVID-19 põdevatele hüpoksiaga patsientidele. Immuunvahendatud kopsukahjustuse vähendamine kortikosteroididega võib tuua sarnase kasu ka gripi või CAP-i korral, kuid tõendid varasematest uuringutest on ebapiisavad, et anda ravijuhiseid. Neuraminidaasi inhibiitorid (NAI-d), näiteks oseltamiviir, on viirusevastased ravimid, mis lühendavad gripisümptomite kestust, kui neid manustatakse varakult kerge nakkuse korral. Neid kasutatakse sageli raske gripi tõttu hospitaliseeritud patsientidel, kuid usaldusväärseid tõendeid ravitulemuste paranemisest selles kontekstis ei ole. Pandeemia ajal näitasid randomiseeritud uuringud, et COVID-19-vastased viirusevastased ravimid võivad olla tõhusad haiguse varases faasis, kuid neist on vähe või üldse mitte kasu raskelt haigetel hospitaliseeritud patsientidel. Baloksaviirmarboxiil on uus gripiviirusevastane ravim uue toimemehhanismiga, mis võib olla NAI-dest tõhusam. Sarnaselt NAI-dele lühendab baloksaviir varase nakkuse sümptomite kestust, kuid selle toime hospitaliseeritud patsientidele on teadmata. Nende küsimuste lahendamiseks ja hospitaliseeritud gripi- ja CAP-patsientide ravi suunamiseks on vaja piisava valimimahuga randomiseeritud kontrollitud uuringuid.
Ravivõrdlused	Gripp 1) Oseltamiviir* (75 mg suu kaudu kaks korda päevas 5 päeva jooksul) võrreldes tavalise raviga ilma NAI-ta 2) Baloksaviirmarboxiil (40 või 80 mg[†] suu kaudu 1. ja 4. päeval) võrreldes tavalise raviga ilma selle ravimita 3) Deksametasoon[†] (6 mg suu kaudu või intravenoosselt üks kord päevas 10 päeva jooksul) võrreldes tavalise raviga ilma kortikosteroidideta Keskkonnatekkeline kopsupõletik 1) Deksametasoon[†] (6 mg suu kaudu või intravenoosselt üks kord päevas 10 päeva jooksul) võrreldes tavalise raviga ilma kortikosteroidideta * Annust vähendatakse neerukahjustuse korral, nagu on kirjeldatud protokollis. [†] Suuremat annust kasutatakse, kui kehakaal on ≥ 80 kg. [†] Rasedatele ja rinnaga toitvatele naistele manustatakse deksametasooni asemel prednisolooni (40 mg suu kaudu üks kord päevas) või hüdrokortisooni (80 mg intravenoosselt kaks korda päevas)
Kaasamiskriteeriumid	1. Hospitaliseeritud patsiendid vanuses ≥ 18 aastat 2. Kopsupõletiku sündroom (kliiniline diagnoos, tavalisel põhineb: a) uue hingamisteede nakkuse tüüpilistel sümptomitel;

	b) objektiivsetel tõenditel ägeda kopsuhaiguse kohta [nt hüpoksia või vastav radioloogiline leid või kliiniline läbivaatus]; c) muud võimalikud põhjused on ebatõenäolised) 3. Üks järgmistest diagnoosidest: a) kinnitatud A- või B-tüüpi gripiviirusinfektsioon b) keskkonnatekkeline kopsupõletik, mille puhul on kavandatud antibiootikumravi (ilma kahtlustatava või kinnitatud SARS-CoV-2, gripi, aktiivse kopsutuberkuloosi või <i>Pneumocystis</i>-kopsupõletikuta) 4. Puudub anamnees, mis patsiendi raviarsti hinnangul oleks patsiendile märkimisväärselt ohtlik, kui ta uuringus osaleks 5. Raviarsti hinnangul puudub põhjus, miks uuringuravi peaks või ei peaks kindlasti saama (mõjutab ainult vastava võrdluse sobivust)	
Võrdlusepõhised kaasamiskriteeriumid	Oseltamiviiri võrdlus - Väljastatakse patsiendid, kes on juba saanud NAI-d (nt oseltamiviir, zanamiviir) sama haigusepisoodi korral Baloksaviirmarboxiili võrdlus - Väljastatakse patsiendid, kes on juba saanud baloksaviirmarboxiili sama haigusepisoodi korral Gripiga patsientide deksametasooni võrdlus - Patsiendid peavad olema hüpoksias (vajavad hapnikravi või hapnikusaturatsioon < 92 %). - Kaasuva SARS-CoV-2 nakkusega patsiendid on välistatud. Gripiga ja CAP-iga patsientide deksametasooni võrdlus - Väljastatakse patsiendid, kes on saanud kortikosteroide annuses ≥ 10 mg prednisolooni ekvivalenti > 24 tunni jooksul	
Uuringu ülesehitus	- Juhuslikustatud avatud 3. faasi platvormuuring. - Iga võrdlus hõlmab 1:1 jaotust uuringuravi ja tavalise ravi (ilma uuritava ravimita) vahel - Patsient võib osaleda ühes või mitmes võrdluses, kui ta vastab kaasamiskriteeriumitele; kõik võrdlused on sõltumatud (faktoriaalne meetod). - RECOVERY on adaptiivne uuring — tulevikus võidakse lisada uusi ravivõrdlusi	
Uuringupopulatsioon	Gripi tõttu hospitaliseeritud patsiendid	Keskkonnatekkelise kopsupõletikuga patsiendid
Esmased tulemusnäitajad	- Kõikidest põhjustest tingitud suremus 28 päeva jooksul - Aeg haiglast väljakirjutamiseni 28 päeva jooksul	Kõikidest põhjustest tingitud suremus 28 päeva jooksul
Teised tulemusnäitajad	Progressioon invasiivse ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni (ECMO) vajaduseni või surm	- Aeg haiglast väljakirjutamiseni 28 päeva jooksul - Progressioon invasiivsele ventilatsioonile, ECMO vajaduseni või surm
Täiendavad ja ohutusalsed tulemusnäitajad	- Eespool loetletud esmaseid ja teiseid tulemusnäitajaid hinnatakse ka 6 kuu möödudes - Surmapõhjuste analüüs - Mitteinvasiivse hingamise toetamise kasutamine - Nakkused (liigitatud nakkuspaikme ja patogeeni tüübi järgi) - Tromboos, verejooks, uued südame rütmihäired, krambid - Äge maksakahjustus, äge neerukahjustus, neeruasendusravi - Metaboolsed tüsistused (ketoatsidoos, hüper- või hüpoglükeemia)	
Järelkontroll	- Haiglast väljakirjutamisel, surma korral või 28. päeval (olenevalt sellest, milline saabub varem; andmed saadakse haigusloost) 6 kuu möödudes (haigusloo ja/või telefoniintervjuu põhjal)	

	Osalejatega ei toimu muid kontakte uuringu käigus. Bioloogilisi proove ei koguta.
Valimi suurus	RECOVERY on adaptiivne uuring ja sellel ei ole fikseeritud valimi suurst. Iga võrdlus kestab seni, kuni: • on saavutatud piisav kaasatus, et pimendatud tulemusandmete põhjal usaldusväärselt tuvastada või välistada mõõdukas raviefekt, või • andmete seirekomitee hinnangul on pimemenetluse katkestamisel tugevad tõendid kasu või võimaliku ohu kohta (protokoll ja statistilise analüüsiplaan järgi) Varasemad RECOVERY võrdlused on tavaliselt nõudnud 5000–10 000 osalejat.
Uuringu kestus	Konkreetselt uuringu lõppkuupäeva ei ole, kuna RECOVERY on pidev platvormuuring
Uuringukeskused	Üle 100 uuringukeskuse Ühendkuningriigis, Euroopa Liidus (Belgia, Eesti, Madalmaad, Prantsusmaa, Itaalia, Portugal, Rumeenia, Hispaania, Rootsi), Aasias (Nepal, Indoneesia) ja Aafrikas (Lõuna-Aafrika, Ghana)
Eetilised kaalutlused ja kasu-riski analüüs	Uuringuravimid (gripi ja CAP-i korral) omavad EL-is müügiluba ning neid on kasutatud hospitaliseeritud patsientidel. Siiski on kasutamine riikide ja arstide vahel väga erinev. Kortikosteroididel on teadaolevalt mitmeid kõrvaltoimeid, eriti sekundaarnakkuste ja hüperglükeemia riski suurenemine. Sellest hoolimata kuuluvad need standardravi hulka muude ägedate hingamisteede haiguste korral (nt KOK, astma, COVID-19). Ägedas seisundis hospitaliseeritud patsiente ravivad arstid tunnevad kortikosteroidide riske ja jälgivad patsiente tavapraktika kohaselt. Neuraminidaasi inhibiitorid on hea ohutusprofiiliga ja neil on vähe raskeid kõrvaltoimeid. Siiski puuduvad usaldusväärsed tõendid kasu kohta hospitaliseeritud patsientidel ning ilma randomiseeritud tõenduseta on võimalik, et neil võivad olla seni tuvastamata riskid. Baloksaviirmarboxiili peetakse hea ohutusprofiiliga ravimiks, millel on vähe raskeid kõrvaltoimeid. Kuid selle kasutamiskogemus hospitaliseeritud patsientidel on piiratud, mistõttu on vaja rohkem randomiseeritud tõendusmaterjali ravimi toime hindamiseks selles populatsioonis. Kui raviarst peab uuringuravi mingil põhjusel näidustatuks või vastunäidustatuks, ei kaasata patsienti vastavasse võrdlusesse. Pärast uuringusse kaasamist võib arst uuringuravi alustada või lõpetada, kui patsiendi kasu-riski suhe on muutunud. Gripi või CAP-i tõttu hospitaliseeritud patsientidel on märkimisväärne suremusrisk, mistõttu on oluline tuvastada ka ravi mõõdukas kasu või kahju. Ainult suuremahulised randomiseeritud uuringud saavad anda selgeid tõendeid nende levinud haiguste üldise ravi suunamiseks.