

Korte titel	RECOVERY
Volledige titel	Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (Gerandomiseerde evaluatie van <u>COVID-19</u> therapie) (Opmerking: RECOVERY is in 2020 in het Verenigd Koninkrijk gestart als een COVID-19 studie en onderzoekt inmiddels ook andere oorzaken van longontsteking. Op dit moment wordt de behandeling van COVID-19 niet onderzocht in de Europese Unie).
Website	www.recoverytrial.net/eu
Achtergrond	Platform trials zijn belangrijk geweest voor het verbeteren van de behandeling van patiënten met COVID-19. In een platformstudie worden meerdere medicijnen voor een bepaalde ziekte tegelijk onderzocht. RECOVERY is de grootste van deze trials, met meer dan 48.000 deelnemers in 14 landen. De studie heeft inmiddels resultaten opgeleverd voor 15 COVID-19 behandelingen. Er is minder bekend over wat de beste behandeling voor patiënten met longsteking is. RECOVERY kijkt welke behandelingen voor bepaalde vormen van longontsteking werken en welke niet. Dit gebeurt in meerdere landen in de Europese Unie. RECOVERY en andere studies hebben laten zien dat steroïden (dit zijn medicijnen die het immuunsysteem afremmen) nut hebben voor patiënten met COVID-19. Steroïden kunnen misschien ook mensen met longontsteking beter helpen herstellen. Hier is alleen nog te weinig bewijs voor uit eerdere onderzoeken. Antivirale medicijnen, indien op tijd toegediend, kunnen de duur van de griepklachten verkorten. Deze medicijnen worden vaak al gebruikt bij patiënten met ernstige griep, maar er is geen duidelijk bewijs dat deze medicijnen goed werken voor deze patiënten. Tijdens de pandemie hebben onderzoeken laten zien dat antivirale middelen bij COVID-19 vroeg in het ziekteproces goed werken, maar niet goed werken voor erg zieke patiënten in het ziekenhuis. Baloxavir marboxil is een nieuw antiviraal middel tegen griep met een nieuwe werking, dat beter kan helpen dan andere antivirale middelen. Ook baloxavir kan de duur van de griepklachten verkorten als de behandeling kort na infectie wordt gestart, maar of het ook werkt bij patiënten in het ziekenhuis is nog niet bekend. Om de behandeling bij patiënten met longontsteking te verbeteren is meer informatie nodig uit groot en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.
Medicatie opties	<u>Longontsteking veroorzaakt door griep</u> 1) Oseltamivir* (tablet: 75mg tweemaal per dag voor 5 dagen) of standaard zorg zonder dit (of vergelijkbaar) medicijn 2) Baloxavir marboxil (tablet: 40 of 80 mg[‡] op dag 1 en dag 4) of standaard zorg zonder dit medicijn 3) Dexamethason[†] (tablet/via injectie: 6 mg eenmaal per dag voor 10 dagen) of standaard zorg zonder steroïden <u>Longontsteking veroorzaakt door een andere ziekteverwekker</u> 1) Dexamethason[†] (tablet/via injectie: 6 mg eenmaal daags voor 10 dagen) of standaard zorg zonder steroïden * Dosis verlaagd bij verminderde nierfunctie, zoals beschreven in het protocol [‡] Hogere dosis bij gewicht ≥ 80 kg [†] Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven krijgen prednisolon (tablet 40 mg een keer per dag) of hydrocortison (via injectie 80mg twee keer per dag) in plaats van dexamethason.
Inclusie criteria	1. Patiënten van ≥ 18 jaar, opgenomen in het ziekenhuis 2. Longontsteking (gebaseerd op a) passende kenmerken van een nieuwe luchtweginfectie, b) objectief bewijs van longziekte die opeens start [bijv. zuurstoftekort], en c) andere oorzaken lijken onwaarschijnlijk) 3. Een van de volgende diagnoses: a) Bevestigde griepinfectie (influenza A of B)

	b) Buiten het ziekenhuis ontstane longontsteking (CAP) waarvoor antibiotica behandeling gestart is (zonder COVID-19, griep, actieve longtuberculose of <i>Pneumocystis</i> pneumonie) 4. Geen eerdere ziektes of andere gebeurtenissen die, volgens de behandelaar, een duidelijk risico voor de patiënt geeft als hij/zij aan de studie zou meedoen 5. Geen reden waarom de studiemedicatie volgens de behandelaar zeker wel of zeker niet gegeven zou moeten worden (dit heeft alleen invloed op welke medicatie opties wel of niet geschikt zijn)	
Specifieke voorwaarden om mee te mogen doen	Oseltamivir • Patiënten die voor deze ziekte een antiviraal middel zoals oseltamivir of zanamivir hebben gekregen kunnen niet meedoen Baloxavir marboxil • Patiënten die voor deze ziekte baloxavir marboxil hebben gekregen kunnen niet meedoen Dexamethasone (bij longontsteking door griep) • Patiënten moeten een zuurstoftekort hebben, aanvullende zuurstof krijgen of een laag zuurstofgehalte in het bloed (< 92%) hebben. • Patiënten die ook een COVID-19 infectie hebben kunnen niet meedoen Dexamethasone (longontsteking door griep en andere ziekteverwekkers) • Patiënten die een hoge dosis steroïden (≥10 mg prednisolon) hebben gebruikt voor meer dan 1 dag (>24 uur) kunnen niet meedoen	
Onderzoeksoepzet	• Gerandomiseerde, open-label, fase 3 platformstudie • Elke medicatie optie heeft 1:1 toewijzing aan wel studiemedicatie of standaard zorg zonder studiemedicatie • Patiënten kunnen deelnemen aan meer dan 1 medicatie optie. • In de toekomst kunnen nieuwe medicatie opties worden toegevoegd	
Populatie	Patiënten met griep	Patiënten met CAP
Belangrijkste uitkomsten	• Sterfte binnen 28 dagen door alle oorzaken • Tijd tot ontslag binnen 28 dagen	• Sterfte binnen 28 dagen door alle oorzaken
Andere uitkomsten	• Extra beademing via een buisje in de luchtpijp, of gebruik van een hart-long machine of overlijden	• Tijd tot ontslag binnen 28 dagen • Extra beademing via een buisje in de luchtpijp, of gebruik van een hart-long machine of overlijden
Opvolgmomenten	• Bij ontslag, overlijden of na 28 dagen, afhankelijk van wat het eerst plaats vindt (uit medisch dossier) • Na 6 maanden (uit medisch dossier, of via telefoongesprek met deelnemer) Er is geen ander contact nodig met deelnemers tijdens het onderzoek. Er wordt geen lichaamsmateriaal verzameld.	
Steekproefgrootte	RECOVERY is een lange termijn studie en er is geen vooraf gekozen aantal patiënten. De medicatie opties zullen in het onderzoek getest worden tot: • er voldoende patiënten zijn voor de onderzoekers te kunnen laten zien dat de medicatie werkt of juist niet, of • er duidelijk bewijs van voordeel, of bewijs van gevaar is. De Data Monitoring Committee zal de uitkomsten van het onderzoek bekijken en dit besluiten. Voor eerdere RECOVERY vergelijkingen waren meestal 5.000-10.000 deelnemers nodig.	
Duur van de studie	Er is momenteel geen geplande einddatum voor het onderzoek, aangezien RECOVERY is ontworpen als een permanent platformonderzoek.	
Deelnemende centra	Meer dan 100 centra in het Verenigd Koninkrijk, de Europese Unie (België, Estland, Nederland, Frankrijk, Italië, Portugal, Roemenië, Spanje, Zweden), Azië (Nepal, Indonesië) en Afrika (Zuid-Afrika, Ghana).	

Ethische overwegingen en risicoanalyse	De studiemedicaties zijn geregistreerd in de Europese Unie en worden al tientallen jaren gebruikt. Het gebruik wisselt erg tussen landen en tussen individuele behandelaars. Steroïden hebben verschillende mogelijke bijwerkingen, zoals een verhoogd risico op een tweede infectie en hoge bloedsuikers. Maar deze middelen zijn de standaardbehandeling voor patiënten met acute ademhalingsproblemen zoals COPD, astma en COVID-19. Artsen zullen bekend zijn met de risico's van steroïden en zullen patiënten op de gebruikelijke wijze in de gaten houden. Oseltamivir wordt beschouwd als een veilig medicijn, zonder ernstige bijwerkingen. Er is alleen geen bewijs van voordeel voor patiënten in het ziekenhuis en zonder bewijs op basis van gerandomiseerd onderzoek is het mogelijk dat de risico's momenteel nog niet worden herkend. Baloxavir marboxil wordt beschouwd als een medicijn met een goed veiligheidsprofiel, met weinig ernstige bijwerkingen. Er is echter minder ervaring met het gebruik ervan bij patiënten in het ziekenhuis dan met de andere behandelingen die worden getest. Hierdoor is er meer gerandomiseerd bewijs nodig om de werking bij patiënten in het ziekenhuis te beoordelen. Als de arts van een patiënt vindt dat een studiemedicatie noodzakelijk is of juist niet gebruikt kan worden, komt de patiënt niet in aanmerking om mee te doen in die medicatie optie. Na studie deelname kan een arts een studiemedicatie starten of stoppen als er een verandering is opgetreden in de voordelen of risico's voor de patiënt. Patiënten die met longontsteking in het ziekenhuis worden opgenomen, hebben een groot risico op overlijden, dus het is belangrijk om zelfs een klein voordeel of risico van behandeling vast te stellen. Alleen gerandomiseerd onderzoek kan duidelijk bewijs aanleveren voor de beste behandeling van deze veel voorkomende ziekten.
---	--