

TIEDE

[Alkuperäistutkimus](#) Suom Lääkäril 2022; 78 : e32811 www.laakarilehti.fi/e32811 (Julkaistu 18.8.2022)

Remdesiviiri sairaalahoitoisessa COVID-19-taudissa

– Pragmaattinen, adaptiivinen, satunnaistettu Solidarity Finland -monikeskustutkimus

Lähtökohdat Remdesiviiriä tutkittiin Solidarity Finland -tutkimuksessa.

Menetelmät COVID-19-taudin takia sairaalahoitoon joutuneet potilaat satunnaistettiin saamaan standardihoitoa tai sen lisäksi remdesiviiriä. Solidarity-tutkimuksessa ja satunnaistettujen tutkimusten meta-analysissä ensisijainen päätetapahtuma oli sairaalahoitoajan kuolleisuus.

Tulokset Rekrytoimme 208 potilasta yhdestätoista sairaalasta. Sairaalahoidon aikana remdesiviiriryhmässä (n = 114) kuoli 1 % ja standardihoitoryhmässä (n = 94) 4 %. Invasiiviseen hengityslaittehoitoon joutui 5 % molemmissa ryhmissä. Tehohoitoa sai 11 % remdesiviiri- ja 12 % standardihoitoryhmässä. Maksaentsyymit nousivat merkittävästi 5 %:lla remdesiviiri- ja 2 %:lla standardihoitoryhmässä. Meta-analyysin alaryhmäanalyyseissä remdesiviiri vähensi kuoleman riskiä potilailla, jotka eivät sairaalahoidon alkaessa saaneet hengityslaittehoitoa (RR 0,85, 95 % LV 0,75–0,96).

Päätelmät Suomessa on pandemian aikana mahdollista rekrytoida merkittävä määrä potilaita suuriin, satunnaistettuihin tutkimuksiin, joilla voidaan saada luotettavia tuloksia nopeasti. Remdesiviiristä voi olla apua sairaalahoitoisessa COVID-19-taudissa varhain aloitettuna.

Jarno Rutanen, Olli P. O. Nevalainen, Saana Horstia, Sanna Laakkonen, Jussi Mustonen, Tuomas P. Kilpeläinen, Heikki Ekroos, Juuso Järventie, Petrus Järvinen, Ilkka Kalliala, Heikki Kauma, Hanna-Riikka Kreivi, Ilari Kuitunen, Tiina Mattila, Marjukka Myllärniemi, Jarkko Mäntylä, Taina Nykänen, Carolina Nystén, Juuso Paajanen, Erja-Leena Paukkeri, Markus Perola, Andreas Renner, Sari Risku, Tuomas Rosberg, Marjatta Sinisalo, Katariina Sivenius, Kari A. O. Tikkinen

COVID-19-tautia aiheuttava SARS-CoV-2-virus levisi nopeasti ympäri maailman. Maailman terveysjärjestö (WHO) julisti pandemian maaliskuussa 2020 ([1,2](#)).

Pandemian alussa COVID-19-tautiin ei tunnettu tehokkaita lääkkeitä ([3](#)). Maaliskuussa 2020 WHO käynnisti suuren, pragmaattisen, adaptiivisen monikansallisen satunnaistetun Solidarity-tutkimuksen selvittämään eri lääkehoitojen tehoa sairaalahoitoiseen COVID-19-tautiin ([4](#)).

Ensi vaiheessa tutkimus sisälsi viisi tutkimushaaraa, joiden tavoitteena oli tutkia lupaavaksi arvioitujen neljän lääkkeen (remdesiviiri, hydroksiklorokiini, lopinaviiri-ritonaviiri ja lopinaviiri-ritonaviiri interferonibeeta-1a:n kanssa) vaikutusta COVID-19-taudin vuoksi

sairaalaan joutuneiden potilaiden kuolleisuuteen standardihoitoon verrattuna. Tutkimus on adaptiivinen, eli tutkimuksen edessä aiempia tutkimushaaroja voidaan keskeyttää ja uusia tutkimushaaroja aloittaa.

Remdesiviiri osoittautui hyvin siedetyksi.

Remdesiviiri on viruksen RNA-polymeraasin estäjä, jota alun perin kehitettiin C-hepatiitin hoidoksi ja sittemmin tutkittiin ebola- ja Marburg-virusinfektioissa. Tutkimusta käynnistäessä sen tiedettiin estävän SARS-CoV-2-viruksen monistumista koeputkessa (5,6) sekä vähentävän hengitystieoireita ja keuhkovaurioita reesusapinoilla 12 tuntia SARS-CoV-2-altistuksen jälkeen annosteltuna (7). Ihmisillä remdesiviiri lyhensi vakavan COVID-19-taudin sairaalahoidon kestoa lumekontrolloidussa amerikkalaistutkimuksessa (8), mutta remdesiviirin vaikutuksesta kuolleisuuteen ei ollut luotettavaa näyttöä.

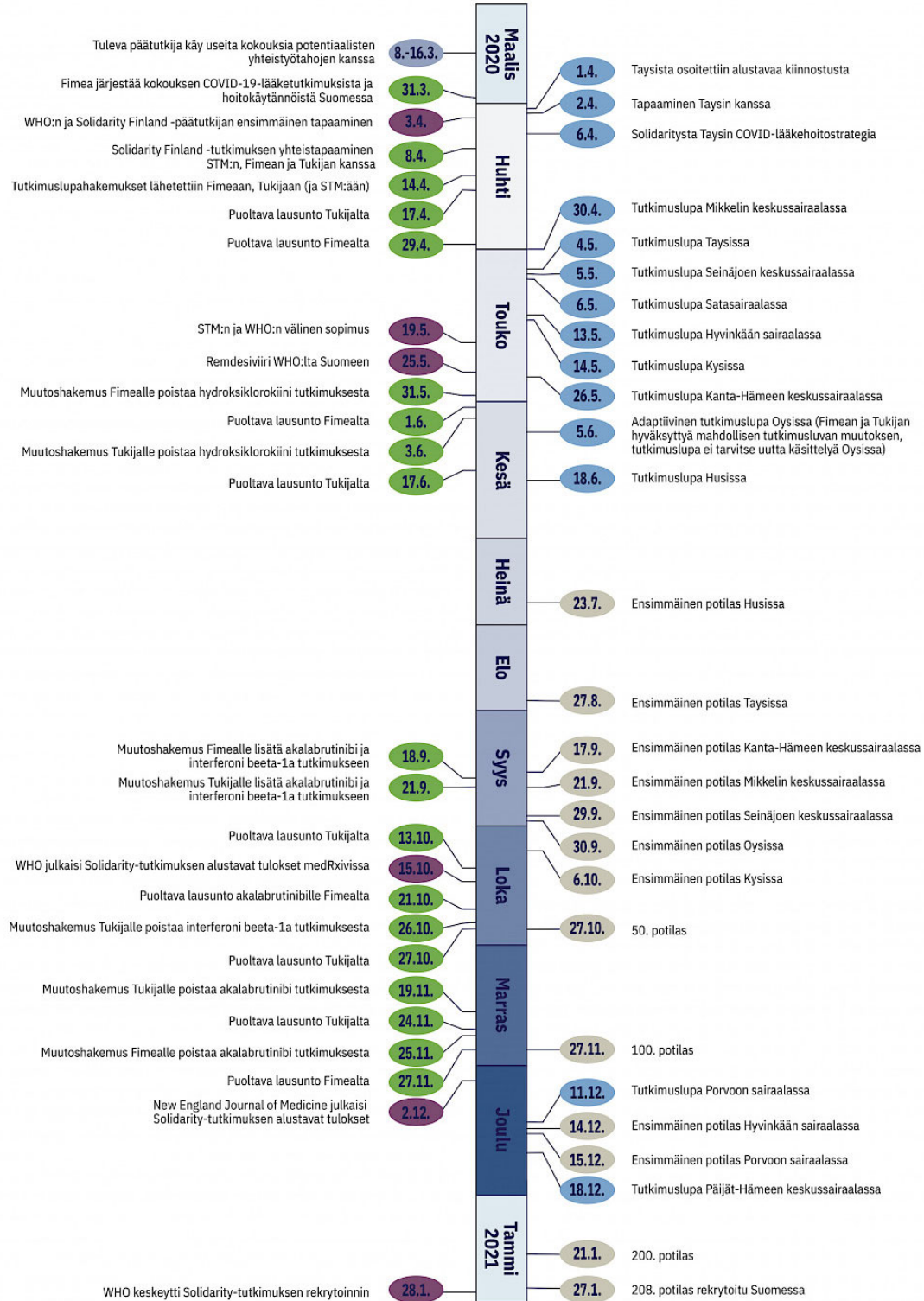
Tässä artikkelissa raportoimme monikansallisen tutkimuksen osana olleiden suomalaisten potilaiden (Solidarity Finland) remdesiviirihaaran tulokset sekä kaikkien satunnaistettujen remdesiviiritutkimusten meta-analyysin (9). Kansainvälisen Solidarity-tutkimuksen tuloksia on julkaistu aiemmin (4,9).

Aineisto ja menetelmät

Tutkimusasetelma

Solidarity Finland on pragmaattinen, adaptiivinen, satunnaistettu ja avoin lääketutkimusalusta, joka on luotu ja kehitetty COVID-19-pandemian aikana ([kuvio 1](#)).

Solidarity Finland -tutkimuksen alkuvaiheen aikajana



Kuvio 1.

Pragmaattisella tutkimusasetelman ja yksinkertaisten sisäänottokriteereiden avulla potilaiden rekrytointi, kokeellinen hoito ja seuranta kyettiin yksinkertaistamaan pandemian aiheuttamaan sairaaloiden ylikuormitukseen soveltuvaksi. Potilaista kerättiin vain kliiniseen päätöksentekoon tarvittavaa ja potilaille merkityksellistä tietoa, jota kertyi normaalin rutiinihoidon ohessa ([10,11](#)).

Keväällä 2020 Solidarityn tutkimushaarat olivat hydroksiklorokiini, lopinaviiri–ritonaviiri, lopinaviiri–ritonaviiri interfeeronibeeta-1a:n kanssa ja remdesiviiri. Suomi osallistui tutkimuksen alkaessa toukokuussa 2020 remdesiviiri- ja hydroksiklorokiinihaaroihin. Hydroksiklorokiinihaara ehdittiin kuitenkin sulkea ennen kuin Suomessa oli rekrytoitu yhtäkään potilasta ([kuvio 1](#)).

Satunnaistaminen ja tutkimushoito

Satunnaistimme potilaat 1:1-suhteessa standardihoito- ja remdesiviiriryhmien välillä internetpohjaisella Castor EDC -tiedonkeruu- ja hallintaohjelmalla (www.castoredc.com; Amsterdam, Alankomaat). Kumpaakin ryhmää hoidettiin vakiintuneen käytännön mukaan, ja remdesiviiriryhmä sai vakiintuneen hoidon lisäksi remdesiviiriä. Lumeinfuusioita ei käytetty, joten sekä potilas että hoitohenkilökunta tiesivät, kumpaan tutkimusryhmään potilas kuului. Mikäli vakiintunut hoito muuttui tutkimuksen aikana, muutos toteutui samanlaisena kummassakin ryhmässä.

Koska tutkimuksen toteuttamisen aikana deksametasonista tuli luotettavaa näyttöä sen kuolleisuutta vähentävästä vaikutuksesta ([12](#)), se otettiin käyttöön sairaaloissa satunnaistamisesta riippumatta paikallisten hoito-ohjeiden mukaisesti. Remdesiviiriannos oli ensimmäisenä päivänä 200 mg ja seuraavina päivinä 100 mg suoneen annettuna, joko kotiutumiseen asti tai enintään 10 päivän ajan.

Tutkimuspotilaat

Tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat i) vähintään 18 vuoden ikä, ii) PCR-varmistettu COVID-19-tauti, iii) sairaalahoidon tarve (riippumatta oireiden kestosta) ja iv) tietoinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta ja v) ei suunniteltua sairaalasiirtoa tutkimukseen osallistumattomaan sairaalaan seuraavan 72 tunnin aikana.

Tutkimuksen poissulkukriteerit olivat i) alle 3 kk:n elinajanodotteeseen johtava vakava pitkäaikaissairaus, ii) yli viisinkertaisesti viitevälin ylärajaa suurempi aminotransferaasipitoisuus (ALAT tai ASAT), iii) muu vakava akuutti sairaus viimeisen 7 päivän aikana (esimerkiksi sydäninfarkti), iv) yliherkkyys käytetyille lääkkeille, v) raskaus tai imetys, vi) mikä tahansa lääkärin arvioima este tutkimukseen osallistumiselle, vii) osallistuminen toiseen lääketutkimukseen (tai tutkimuslääkkeen käyttö jo sairaalaan saapuessa) sekä viii) vaikea-asteinen (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta.

Päätetapahtumat

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema sairaalahoidon aikana. Muita päätetapahtumia olivat sairaalahoidon kesto sekä invasiivisen ventilaation (hengityslaittehoidon) tai tehohoidon tarve. Haittatapahtumista raportoimme lisäksi molemmista ryhmistä Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -luokituksen vähintään 3. asteen haittatapahtumat ([13](#)) sekä

vakavat haittatapahtumat ([14](#)). Remdesiviiriryhmästä raportoimme myös 1.–2. asteen haittatapahtumat, jos ne johtivat remdesiviirilääkityksen keskeytykseen.

Analyysit

Päätetapahtumien pienen määrän vuoksi raportoimme päätetapahtumien lukumäärät, prosenttiosuudet ja niiden luottamusvälit. Tulokset raportoidaan hoitoaikkeen mukaan ("intention to treat").

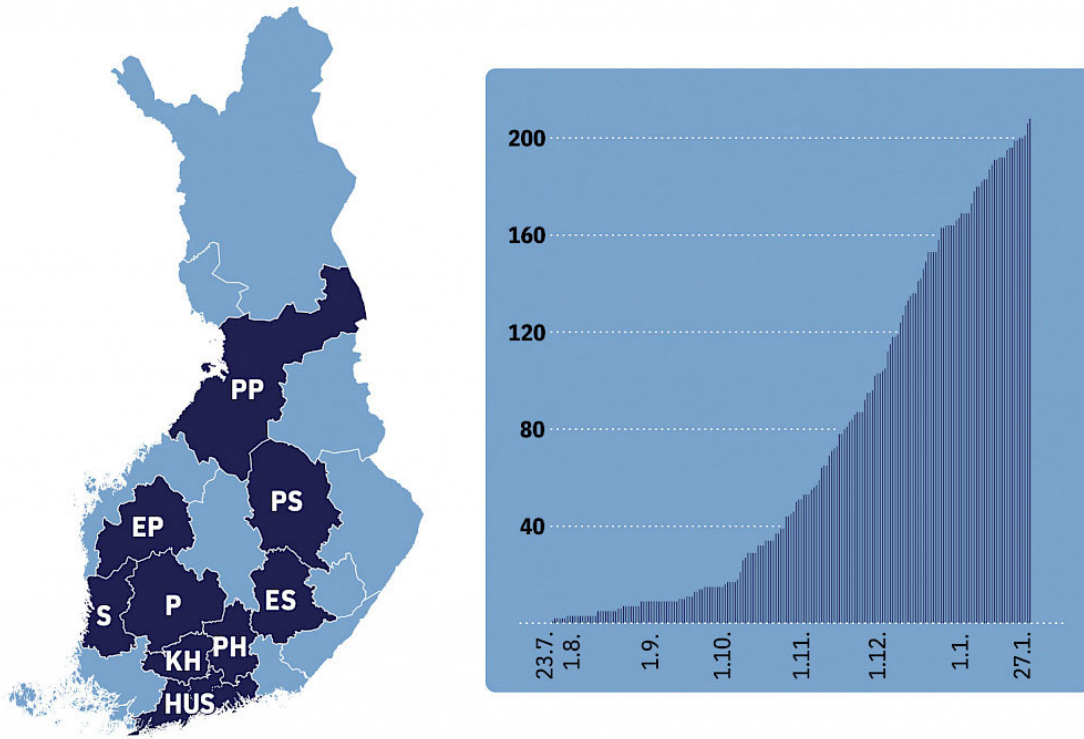
Tutkimuslupa ja eettinen arviointi

Ennen potilaiden rekrytoinnin aloittamista kansallinen lääkeviranomainen Fimea sekä Valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta Tukija antoivat tutkimussuunnitelmalle puoltavan lausunnon. Lisäksi haimme alueelliset tutkimusluvut kustakin osallistuvasta sairaanhoitopiiristä tai -alueesta erikseen. Koska tutkimus on adaptiivinen, lupaprosessit on tehty useita kertoja tutkimuksen edetessä ([kuvio 1](#)). Tutkimus oli WHO:n ja sen jäsenvaltion yhteistyöhanke, joten siitä tehtiin myös WHO:n sekä sosiaali- ja terveysministeriön (STM) välinen sopimus.

Tulokset

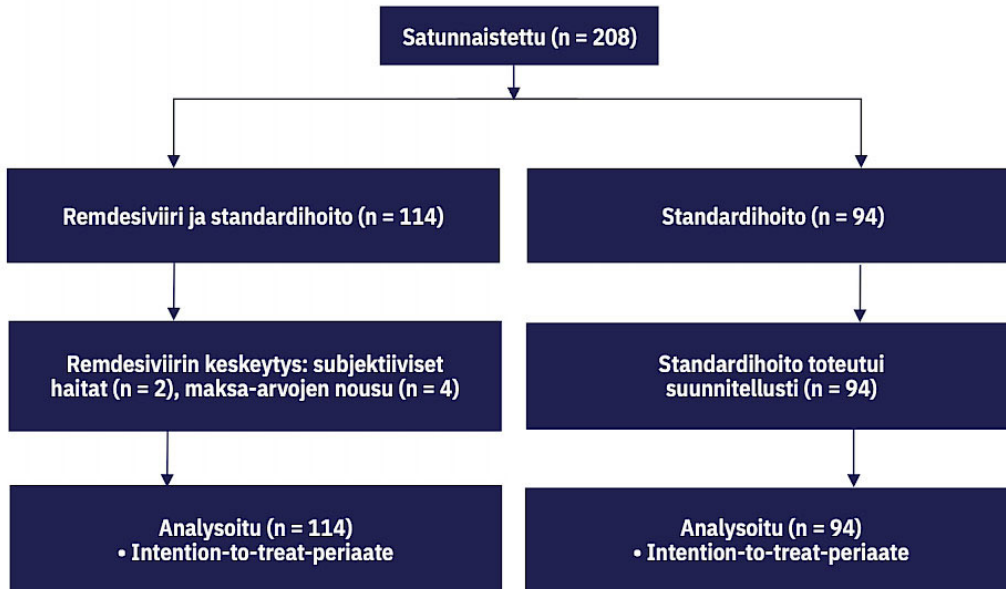
Tutkimus oli valmis aloittamaan rekrytoinnin toukokuussa 2020, mutta silloin epidemian ensimmäinen aalto Suomessa oli jo pääsosan hiipunut. Rekrytointi remdesiviirihaaraan tapahtui Suomen toisen epidemia-aallon aikana 23.7.2020–27.1.2021 (kuviot 1 ja 2). Rekrytoimme yhdestätoista tutkimussairaalasta yhdeksässä sairaanhoitopiirissä yhteensä 208 potilasta ([kuvio 3](#)), mikä vastasi 23 %:a tutkimussairaloissa kyseisenä aikana hoidetuista potilaista (liitetaulukko 1). Rekrytointi päättyi WHO:n sulkiessa remdesiviirihaaran maailmanlaajuisesti.

**Remdesiviritutkimukseen osallistuneet sairaanhoitopiirit
ja rekrytoitujen potilaiden kokonaismäärä
23.07.2020–27.01.2021**



Kuvio 2.

Potilaiden satunnaistaminen remdesiviiri- ja standardihoito-ryhmään sekä standardihoitoryhmään



Kuvio 3.

Potilaat

Satunnaistettujen potilaiden (taulukko 1) mediaani-ikä oli 58,5 vuotta (kvartaaliväli 50–68 v; vaihteluväli 25–88 v), miehiä oli 64 % ja painoindeksin keskiarvo 30,6 kg/m² (keskihajonta 6,2). Lähtötilanteessa lisähappea (viikset, maski tai korkeavirtauksinen happi nenäkanyylin kautta) sai 76 %. Poikkeava keuhkokuvalöydös todettiin lähtötilanteessa 75 %:lla potilaista.

TAULUKKO 1.

Lähtötiedot satunnaistamisvaiheessa

	Remdesiviiri (n = 114)		Standardihoito (n = 94)	
Ikä, v	n	%	n	%
Keskiarvo (keskihajonta)		57,2 (13,5)		59,7 (13,2)
Miehiä	74	65	60	64
Ylipaino ja lihavuus painondeksin (kg/m²) mukaan				
Normaalipaino (< 25)	14	12	18	19
Ylipaino (25–30)	32	28	30	32
Merkittävä/vaikea lihavuus (30–40)	51	45	34	36
Sairaalloinen lihavuus (≥40)	10	9	4	4
Ei tiedossa	7	6	8	9
Keskiarvo (keskihajonta)		31,5 (6,4)		29,6 (6,0)
Hengityksen tuki sairaalaan tullessa				
Ei hengitystukea	30	26	20	21
Happilisa (viikset, maski, korkea- virtauksinen happi, ventilointi)	84	74	74	79
Ventilointi sairaalaan tullessa	3	3	1	1
Molemmipuolisia kuvantamismuutoksia keuhkoissa				
Kyllä	82	72	74	79
Ei	32	28	18	19
Ei kuvattu	0	0	2	2
Nykyinen tupakointi	2	2	4	4
Liitännäissairaudet				
Diabetes	20	18	16	17
Sydänsairaus	21	18	16	17
Astma	24	21	20	21
Muu krooninen keuhkosairaus	12	11	10	11
Krooninen maksasairaus	1	1	0	0

Toteutunut remdesiviirihoito

Remdesiviiriryhmään satunnaistetuista 114 potilaasta 112 (98 %) sai vähintään yhden remdesiviiri-infuusion, kaksi (2 %) kieltäytyi satunnaistamisen jälkeen. Remdesiviiri aloitettiin 65 potilaalle (58 %) sairaalaantulo- tai sitä seuraavana päivänä, 36 potilaalle (32 %) toisena ja 10 potilaalle (9 %) kolmantena sairaalaan tuloa seuraavana päivänä sekä kahdelle (2 %) myöhemmin. Remdesiviirihoito kestos mediaani oli 5 päivää (kvartaaliväli IQR 4–8).

Muu hoito

Glukokortikoideja sai remdesiviiriryhmässä 79 potilasta (69 %, 95 % luottamusväli LV 60–78 %) ja standardihoitoryhmässä 72 potilasta (77 %, 95 % LV 67–85 %). Happihoitoa sai sairaalajakson aikana 98 potilasta (86 %, 95 % LV 78–92 %) remdesiviiriryhmässä ja 82 potilasta (87 %, 95 % LV 79–93 %) standardihoitoryhmässä.

Sairaalakuolleisuus

Sairaalahoidon aikana remdesiviiriryhmässä kuoli yksi (1 %) potilas ja standardihoitoryhmässä neljä (4 %) (taulukko 2). Kuolinsyy oli kaikissa tapauksissa COVID-19-infektion aiheuttama hengitysvajaus.

TAULUKKO 2.

Pääte- ja haittatapahtumat

	Remdesiviiri (n = 114)		Verrokki (n = 94)	
	n	% (95 % LV)	n	% (95 % LV)
Kuolemat sairaalahoidon aikana	1	1 (0–5)	4	4 (1–11)
Tehohoidon tarve	12	11 (6–18)	11	12 (6–20)
Invasiivisen ventilaation tarve	6	5 (2–11)	5	5 (2–12)
Sairaalahoidon kesto, päiviä, mediaani (IQR)	8 (6–11)		8,5 (6–15)	
Maksa-arvojen suurentuminen (grade 3)	6	5 (2–11)	2	2 (0–8)

LV = luottamusväli. IQR = kvartiilien välinen alue.

Muut päätetapahtumat

Invasiiviseen hengityslaittehoitoon joutui remdesiviiriryhmästä kuusi (5 %) ja standardihoitoryhmästä viisi potilasta (5 %) (taulukko 2). Ei-invasiiviseen ventilaatioon (mutta ei hengityslaittehoitoon) joutui remdesiviiriryhmästä seitsemän (7 %, 95 % LV 3–12 %) ja standardihoitoryhmästä yhdeksän (10 %, 95 % LV 5–17 %) potilasta. Tehohoitoa sai remdesiviiriryhmässä 12 (11 %) ja standardihoitoryhmässä 11 (12 %) potilasta.

Remdesiviirin käyttöä kannattaa harkita sairaalahoidon varhaisvaiheessa.

Sairaalahoidon mediaanikesto oli remdesiviiriryhmässä 8 ja standardihoitoryhmässä 8,5 päivää (taulukko 2). Post hoc -analyysissä sairaalahoidon kesto oli pitkittynyt eli yli 14 päivää remdesiviiriryhmässä 15 (13 %) ja standardihoitoryhmässä 26 potilaalla (28 %) (riskisuhde 0,48, 95 % LV 0,27–0,84).

Haittatapahtumat

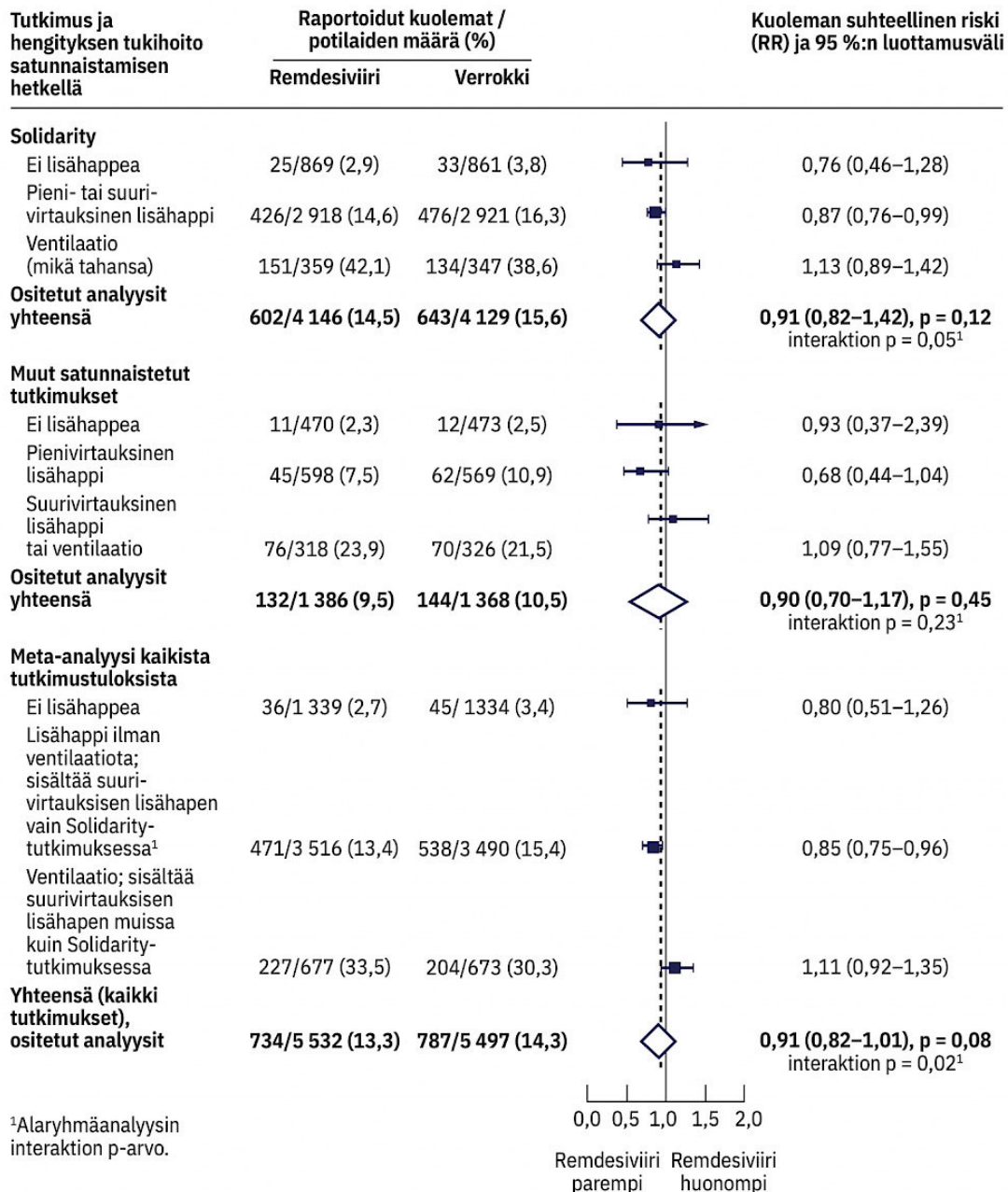
Maksaentsyymien lisääntyminen vähintään 5-kertaisesti yli viitealueen ylärajan todettiin remdesiviiriryhmässä kuudella (5 %) potilaalla ja standardihoitoryhmässä kahdella (2 %) (taulukko 2). Maksaentsyymien lisääntymisen yhteydessä remdesiviirihoito keskeytettiin eikä vakavia hepatiitteja tai maksan vajaatoimintatapauksia kehittynyt. Kaksi potilasta (2%)

remdesiviiriryhmästä halusi keskeyttää lääkkeen lievien subjektiivisten haittatapahtumien vuoksi (toisella lihaskipuja ja vapinaa; toisella ummetusta ja tiheävirtsaisuutta).

Remdesiviiritutkimusten meta-analyysi

Monikansallisen Solidarity-tutkimuksen yhteydessä julkaistiin remdesiviiriä lumelääkkeeseen tai standardihoitoon verranneiden satunnaistettujen tutkimusten meta-analyysi. Meta-analyysi sisältää yhteensä 11 029 potilasta ja 1 521 kuolemaa. Solidarity-tutkimuksen osuus on 75,0 % potilasmäärästä ja 81,9 % kuolemantapauksista ([kuvio 4](#)). Meta-analyysissä remdesiviiri-ryhmän potilaiden kuolleisuus oli 13,3 % ja verrokkiryhmän 14,3 %. Kaikkia potilaita koskevassa meta-analyysissä ryhmien välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (suhteellinen riski 0,91; 95 % LV 0,82–1,01). Satunnaistamisen hetkellä tarvitun hengitystuen mukaan tehdyssä alaryhmäanalyysissä potilaiden, joilla ei ollut ei-invasiivisen tai invasiivisen hengityslaittehoidon tarvetta, kuolleisuus remdesiviiriryhmässä oli 13,4 % ja verrokkiryhmässä 15,4 % (riskisuhde 0,85; 95 % LV 0,75–0,96).

Meta-analyysi remdesiviirin vaikutuksesta kuolleisuuteen sairaalahoitoisessa COVID-19-taudissa



Kuvio 4.

Päätelmät

Monikansallinen WHO Solidarity on potilasmäärältään selvästi suurempi remdesiviirin tehoa COVID-19-taudissa selvittävä satunnaistettu tutkimus kuin kaikki muut tutkimukset maailmassa yhteensä (9). Solidarity Finland on potilasmäärältään monikansallisen tutkimuksen yhdenneksitoista suurin osa ja selvästi suurempi satunnaistettu COVID-19-

taudin lääkehoitoa selvittävä tutkimus kuin kaikki muut satunnaistetut COVID-19-lääketutkimukset Suomessa yhteensä.

Remdesiviiri osoittautui tutkimuksessa hyvin siedetyksi. Vaikka WHO Solidarity -tutkimuksessa (9) tai kaikkien tutkimusten meta-analyysissä ei havaittu remdesiviirin vaikuttavan sairaalaan joutuneiden COVID-19-potilaiden kuolleisuuteen, kaikkien remdesiviiritutkimuksista tehdyn meta-analyysin alaryhmäanalyysissä havaittiin remdesiviirin vähentävän kuoleman suhteellista riskiä 15 % ja absoluuttista riskiä 2,0 % sairaalahoitoisilla COVID-19-potilailla, jotka eivät lääkitystä aloitettaessa saaneet ei-invasiivista tai invasiivista hengityslaittehoitoa (9).

COVID-19-taudin alkuvaihetta hallitsee varhainen viremiavaihe ja vakavat oireet kehittyvät taudin edetessä hyperinflammatoriseen vaiheeseen, jolloin immuunijärjestelmän ylireagointi aiheuttaa kudostuhoa (15). Virustaudeissa viruslääkkeiden teho on suurimmillaan mahdollisimman varhain annettuna, jolloin viruksen monistumista voidaan hillitä.

Lumekontrolloidussa yli 550 avohoitopotilaalla tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa varhain annettu remdesiviiri vähensi sairaalahoitoon johtumisen riskiä 5,3 %:sta 0,7 %:iin (suhteellisen riskin vähenemä 87 %, 95 % LV 41–97 %) (16). Solidarity-tutkimuksen tulokset sopivat tähän viitekehykseen. Remdesiviiristä voi olla hyötyä sairaalaan joutuneilla potilailla, joiden taudinkuva on lähtötilanteessa lievempi. Sairaalaan jouduttaessa viruslääkkeiden aikaikkuna on kuitenkin sulkeutumassa ja hengitysvajauksen edelleen syventyessä sairaus on todennäköisesti edennyt hyperinflammatoriseen vaiheeseen, jolloin remdesiviiristä ei ole enää apua.

Pitkittyntä sairaalahoitoa (yli 14 päivää) esiintyi enemmän standardihoitoryhmässä. Tämä post hoc -analyysin havainto on linjassa noin tuhannen sairaalapotilaan lumekontrolloidun ACTT-tutkimuksen (8) kanssa, mutta ei globaalien Solidarity-tutkimuksen kanssa (9). Suomen osatutkimuksen potilaat tarvitsivat sairaalaan tullessa harvemmin hengityslaittehoitoa ja olivat täten luultavasti varhaisemmassa vaiheessa tautia, kuin keskimäärin Solidarity-tutkimuksen muissa maissa. Tähän liittyen on mahdollista, että Suomessa remdesiviiri vähensi pitkittyneitä sairaalahoitajaksoja siitähän huolimatta, että avoimessa tutkimusasetelmassa interventioryhmän potilaita saatetaan jättää sairaalaan saamaan lääkettä suoneen ylimääräisiksi hoitopäiviksi.

Pohdittaessa remdesiviirin asemaa sairaalahoitoisessa COVID-19-sairaudessa, sen mahdollisia hyötyjä tulee punnita suhteessa lääkkeen annostelusta, hinnasta ja toimitusketjusta syntyviin resurssikustannuksiin. Remdesiviirin käyttöä kannattaa harkita COVID-19-potilaiden (sairalahoidon) varhaisvaiheessa (kuvio 4) (16). Esimerkiksi muusta syystä sairaalassa oleva potilas, jolla todetaan samanaikainen varhainen COVID-19-infektio ja suuri riski kehittää vakava tauti, voi hyötyä remdesiviiristä. Lääke osoittautui tutkimuksessamme hyvin siedetyksi ja sairaalassa helppokäyttöiseksi. Avohoitopotilailla remdesiviirin käytettävyyttä heikentää sen annostelu suoneen.

Tutkimuksen rajoitteena on sen avoimuus: sekä potilas että hoitohenkilökunta tiesivät, saiko potilas remdesiviiriä. Avoimesta asetelmasta aiheutuvaa harhaa vähennettiin käyttämällä objektiivista ja potilaille hyvin merkityksellistä päätetapahtumaa, sairaalahoidon aikaista kuolleisuutta. Päätetapahtumien pienen määrän vuoksi Solidarity Finland -tutkimusta tuleekin arvioida osana monikansallista Solidarity-tutkimusta.

Lue myös

- [Eurooppalainen lääketutkimusasetus on ollut käytössä vuoden](#)
- [Maksansiirtopotilailla on hyvä pitkän aikavälin ennuste Varsinais-Suomessa](#)
- [Rekisteritutkijan karu todellisuus](#)

Pandemiatilanteessa vain otoskooltaan suuri monikeskustutkimus mahdollistaa käyttökelpoisten tulosten tuottamisen nopeasti ja luotettavasti kliinistä työtä varten ([10,11](#)). Tämä on ymmärretty Britanniassa, jossa tutkimusrahoitus keskitettiin Recovery-tutkimukseen ([17,18](#)), jonka avulla löydettiin ensimmäinen vaikeassa COVID-19-taudissa kuolleisuutta vähentävä hoito – deksametasoni ([12](#)). Recovery-tutkimus alkoi alle viikossa siitä, kun tutkimusprotokolla lähetettiin viranomaisarvioon ([10](#)). Laaja, valtakunnallinen kliinisten tutkimusyksikköjen verkosto liittyi tutkimukseen mukaan. Terveysministeriön johto kannusti satunnaistamaan sairaalapotilaat Recovery-tutkimukseen ja välttämään off-label -hoitoja ([3,10](#)).

Aloitimme elokuussa 2021 ensimmäisenä maana maailmassa rekrytoinnin WHO Solidarity -tutkimuksen toiseen vaiheeseen, jossa Suomessa tutkimuslääkkeinä ovat leukemialääke imatinibi ja reumalääke infliksimabi sekä globaalisti lisäksi malarialääke artesunaatti ([19](#)). Maaliskuun 2022 alkuun mennessä koko Solidarity Finland -tutkimukseen on rekrytoitu yli 370 potilasta.

Solidarity Finland on ainutlaatuinen satunnaistettu COVID-19-hoitokoe maailmassa ja poikkeaa WHO:n tutkimuksesta siten, että seuraamme potilaiden toipumista kahden vuoden ajan sairaalasta kotiutumisen jälkeen (Solidarity Finland Long-COVID) ([20](#)). Olemmekin paraikaa viimeistelemässä tämän remdesiviiritutkimuksen yhden vuoden seurantatutkimusta, johon osallistuivat lähes kaikki (92 %) potilaat. Olemme myös toteuttamassa samanlaista seurantatutkimusta (6 kk, 1 v ja 2 v) uusille imatinibi- ja infliksimabitutkimusten potilaille ([21](#)).

Solidarity Finland -tutkimus on osoittanut satunnaistetun lääketutkimuksen olevan Suomessa mahdollista myös pandemian kuormittamassa terveydenhuollossa. Potilaille merkityksellisiä ja kliinisesti käyttökelpoisia tuloksia varten tarvittava potilasmäärä on mahdollista saavuttaa vain osana suurta, pragmaattista kansainvälistä tutkimushanketta. Monikansallisen Solidarity-tutkimuksen ja kaikkien muiden remdesiviiritutkimusten meta-analyysin tulosten perusteella remdesiviiristä voi olla hyötyä sairaalaan joutuneille varhaisvaiheen COVID-19-potilaille, joilla ei vielä ole runsasta lisähäpän tarvetta.

Kiitokset

Solidarity Finland -tutkimusryhmä kiittää kaikkia osallistuneita potilaita ja seurantaryhmän (Data ja Safety Management Committee) puheenjohtajaa, professori Anssi Auvista sekä jäseniä professori Katri Kaukista ja professori Miia Turpeista.

Annostelu suoneen rajoittaa lääkkeen käyttöä avohoitopotilailla.

Apurahat

Solidarity Finland -tutkimusryhmä sai remdesiviiritutkimukseen tutkimuslääkkeet WHO:lta ja apurahan Suomen Akatemialta (309387).

Liitetaulukko 1. Potilaiden rekrytointi Solidarity Finland -tutkimukseen tutkimuksen aikana

Työryhmä

Ohjaus- ja johtoryhmä: Kari Tikkinen, kansallinen päätutkija ja ohjaus- ja johtoryhmän puheenjohtaja, Saana Horstia, Petrus Järvinen, Ilkka Kalliala, Tuomas Kilpeläinen, Jussi Mustonen, Olli Nevalainen, Carolina Nystén, Markus Perola, Erja-Leena Paukkeri, Jarno Rutanen, Marjatta Sinisalo

Tutkijat: Hus Kirurginen sairaala/Meilahti/Jorvi: Marjukka Myllärniemi (pätutkija), Juuso Paajanen (pätutkija), Ville Holmberg, Hanna-Riikka Kreivi, Pauliina Kuutti, Satu Lamminmäki, Tiina Mattila, Laura Mäkinen, Jarkko Mäntylä, Katariina Pihlajamaa, Andreas Renner, Mari Saalasti, Susanna Tuominen

Hus Hyvinkää: Taina Nykänen (pätutkija), Mia Haukipää, Maarit Helén, Toni Jämsänen, Miro Nyqvist, Hanna Tapanainen

Hus Porvoo: Heikki Ekroos (pätutkija), Jere Reijula

Kanta-Häme: Tuomas Rosberg (pätutkija), Iivo Hetemäki, Maiju Leppänen, Emma Reponen, Hanna Korkeamäki

Kys: Katariina Sivenius (pätutkija), Irma Koivula, Anne Lätti, Riitta-Liisa Patovirta, Päivi Salonen

Mikkeli: Ilari Kuitunen (pätutkija), Jenna Leppä

Oys: Heikki Kauma (pätutkija), Tero Ala-Kokko, Pia Holma, Janne Hukkanen, Hanna Jaula, Jaana Karhu, Juha Koskenkari, Jouko Laurila, Terhi Partanen, Jaana Pikkupeura, Emmi Puusti, Elina Saarela, Sinikka Sälkiö, Helena Vanninen

Päijät-Häme: Alvar Kälmsäsu (pätutkija), Heikki Annala, Niko Korpi, Katri Lind, Mikko Planting, Marjo Soini, Janne Virtanen, Kalle Voutilainen

Satasairaala: Raija Uusitalo-Seppälä (pätutkija), Tuomas Nieminen

Seinäjoki: Sari Risku (pätutkija), Lauri Aitokari, Oskari Jääskeläinen, Timo Kuoppala, Jouko Kähkönen, Elina Kärnä, Hanna-Liisa Malmi, Elle Myllykoski, Anastassia Povalisina, Matti Rekiaro, Leena Tuomisto, Juha Alanko

Tays: Jarno Rutanen (pätutkija), Jaakko Antonen, Pertti Arvola, Jutta Delany, Riina Hankkio, Päivi Hämäläinen, Ville Jalkanen, Jenni Jouppila, Juuso Järventie, Tina Katto, Janne Laine, Sirpa Leivo-Korpela, Gitte Määttä, Joni Niskanen, Ulla Otava, Erja-Leena Paukkeri, Marjatta Sinisalo, Khalil Sumrein, Jaana Syrjänen, Petrus Säilä, Laura Tervo, Vesa Virtanen, Hanna Viskari

Kirjoittajat

Jarno Rutanen LT, reumatologian erikoislääkäri, yliopistonlehtori Tays, sisätautien vastuualue, reumakeskus ja Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta, terveystieteiden yksikkö

Olli P. O. Nevalainen LT, yleislääketieteen erikoislääkäri Tampereen kaupunki, Hatanpään terveysasema, Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta, terveystieteiden yksikkö ja Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

Saana Horstia esh, tutkimuskoordinaattori Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta ja Hus, vatsakeskus

Sanna Laakkonen LK, fysioterapeutti Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

Jussi Mustonen LL Työterveys Helsinki

Tuomas P. Kilpeläinen LT, dosentti, urologian erikoislääkäri Hus, vatsakeskus, urologian klinikka ja Helsingin yliopisto

Heikki Ekroos LT, keuhkosairauksien erikoislääkäri, ylilääkäri Hus, Porvoon sairaala

Juuso Järventie LL Tays, sisätautien klinikka

Petrus Järvinen LT, dosentti, urologian erikoislääkäri Hus, vatsakeskus, urologian klinikka ja Helsingin yliopisto

Ilkka Kalliala LT, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, kliininen opettaja Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta ja Hus, naistentaudit ja synnytykset

Heikki Kauma LT, dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri Oys, somatiikka, sisätautikeskus

Hanna-Riikka Kreivi LT, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri, vs. osastonylilääkäri Hus, sydän- ja keuhkokeskus ja Helsingin yliopisto

Ilari Kuitunen LT, erikoistuva lääkäri, vieraileva tutkija Mikkelin keskussairaala, lastentautien osasto ja Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö

Tiina Mattila LT, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri Hus, sydän- ja keuhkokeskus ja Helsingin yliopisto

Marjukka Myllärniemi LT, keuhkosairauksien ja allergologian professori, osastonylilääkäri Hus, sydän- ja keuhkokeskus ja Helsingin yliopisto

Jarkko Mäntylä LL, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri, vs. ylilääkäri Hus, sydän- ja keuhkokeskus ja Helsingin yliopisto

Taina Nykänen LT, gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri, ylilääkäri Hus, Hyvinkään sairaala, operatiivinen tulosityksikkö

Carolina Nystén FM, tutkimusassistentti Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

Juuso Paaajanen LT, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri Hus, sydän- ja keuhkokeskus ja Helsingin yliopisto

Erja-Leena Paukkeri LT, sisätautien erikoislääkäri Tays, sisätautien klinikka

Markus Perola LT, tutkimusprofessori, terveydenhuollon erikoislääkäri Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL ja Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

Andreas Renner LL, erikoistuva lääkäri Hus, sydän- ja keuhkokeskus ja Helsingin yliopisto

Sari Risku LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri Seinäjoen keskussairaala

Tuomas Rosberg LL, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri KHKS, keuhkoklinikka

Marjatta Sinisalo LT, dosentti, sisätautien, infektiosairauksien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, ylilääkäri Tays, sisätautien klinikka

Katariina Sivenius LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri Kys, medisiininen keskus

Kari A. O. Tikkinen urologian professori, osastonylilääkäri Helsingin yliopisto, Etelä-Karjalan keskussairaala, kirurgian klinikka ja Hus, vatsakeskus, urologian klinikka (yhteyskirjoittaja)

Sidonnaisuudet

Jarno Rutanen: Apurahat (Tays VTR).

Petrus Järvinen: Osakkeet/optiot (Osgenic Oy).

Heikki Kauma: Luentopalkkiot (Boehringer–Ingelheim Finland).

Tiina Mattila: Konsultointi (THL), apurahat (Hus VTR), luentopalkkiot (GSK, Boehringer–Ingelheim, AstraZeneca), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Boehringer–Ingelheim, AstraZeneca).

Tuomas Rosberg: Luentopalkkiot (AstraZeneca, Boehringer–Ingelheim, Chiesi, GSK, Orion).

Katariina Sivenius: Konsultointi (Roche).

Kari A. O. Tikkinen: Apurahat (Suomen Akatemia, Hus VTR, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö, Sigrid Juséliuksen Säätiö).

Muut kirjoittajat: Ei sidonnaisuuksia.

Faktat

Tämä tiedettiin

Aikaisempien pandemioiden aikana ei suuria satunnaistettuja kokeita ole tehty.

COVID-19-pandemian alkaessa ei ollut tiedossa, mitkä lääkehoidot vaikuttavat taudin ennusteeseen suotuisasti.

Tutkimus opetti

Pandemian aikana lääkehoitojen hyödyt ja haitat voidaan selvittää luotettavasti ja nopeasti vain laajojen, satunnaistettujen monikeskustutkimusten avulla.

Pragmaattinen tutkimusasetelma ja useiden tutkimussairaaloiden osallistuminen mahdollistaa merkittävän potilasmäärän rekrytoinnin kansainväliseen satunnaistettuun hoitokokeeseen myös Suomessa.

Remdesiviiri on sairaalaan joutuneille COVID-19-potilaille turvallinen lääke, jolla on meta-analyysin perusteella varhaisessa sairauden vaiheessa aloitettuna kuolleisuutta vähentävä vaikutus.

Kirjallisuutta

1

Zhu N, Zhang D, Wang W ym. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33.

2

WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. (siteerattu 2.3.2022). www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020

3

Rutanen J, Tikkinen KAO. Luotettava lääketiede koronaviruksen kourissa. *Suom Lääkäril* 2020;75:1356–7.

4

WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 — interim WHO Solidarity trial results. *New Engl J Med* 2021;384:497–511.

5

Wang M, Cao R, Zhang L ym. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–71.

6

Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P ym. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antivir Res* 2020;178:104786.

7

Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B ym. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020;585:273–6.

8

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE ym. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — Final Report. *New Engl J Med* 2020;383:1813–26.

9

WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and other drugs for hospitalised Covid-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet* 2022;399:1941–53.

10

Tikkinen KAO, Malekzadeh R, Schlegel M, Rutanen J, Glasziou P. COVID-19 clinical trials: learning from exceptions in the research chaos. *Nat Med* 2020;26:1671–2.

11

Tikkinen KAO, Nevalainen OPO, Rutanen J. Satunnaistetut, pragmaattiset monikeskustutkimukset ovat parantaneet COVID-19-taudin hoitoa. *Duodecim* 2022;138:5–8.

12

Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New Engl J Med* 2021;384:693–704.

13

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

14

Kliiniset lääketutkimukset, Fimea, 26.11.2019, Määräys 005055/00.01.02/2019. www.finlex.fi/fi/viranomaiset/normi/558001/45607

15

Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255–73.

16

Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R ym. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *New Engl J Med* 2022;386:305–15.

17

Glasziou PP, Tikkinen KAO. The RECOVERY trial platform: a milestone in the development and execution of treatment evaluation during an epidemic. *J R Soc Med* 2021;114:443–6.

18

Rutanen J, Mustonen J, Tikkinen KAO. Koronan lääkehoito kehittyy, mutta kysymyksiä. *Suom Lääkäril* 2021;48:2841.

19

Suomi hyväksytty ensimmäisenä maana Solidarity-koronalääketutkimuksen toiseen vaiheeseen. Sosiaali- ja terveysministeriö 11.8.2021. valtioneuvosto.fi/-/1271139/suomi-hyvaksytty-ensimmaisena-maana-solidarity-koronalaaketutkimuksen-toiseen-vaiheeseen.

20

Solidarity Finland Long COVID-19 (NCT04978259). ClinicalTrials.gov. 20.7.2021. clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04978259

21

Solidarity Finland Plus Long COVID-19 (NCT05220280). ClinicalTrials.gov. 1.2.2022. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05220280

English summary

Remdesivir in the treatment of hospitalized patients with COVID-19: Solidarity Finland, a pragmatic, adaptive, randomized multicentre study

Background In partnership with the WHO, we launched Solidarity Finland, a study that determines the effect of different drugs in hospitalized COVID-19 patients. This article reports the Solidarity Finland results for remdesivir (RDV).

Methods We randomly allocated patients to receive standard of care (SoC) or SoC plus RDV. The protocol-specified primary intention-to-treat analysis was in-hospital mortality. Secondary analyses included initiation of (invasive) ventilation and duration of hospitalization.

Results Between July 2020 and January 2021, we recruited 208 participants across 11 hospitals (94 assigned to SoC, and 114 to SoC plus RDV). Death occurred in 4 participants in the SoC group and 1 participant in the RDV group, and 5% in both groups required invasive ventilation. Median duration of hospitalization was 8 days in the remdesivir group and 8.5 days in the SoC group.

Conclusions Our study demonstrates that even during a pandemic putting a strain on the health care system it is feasible to recruit a substantial number of patients into a large, randomized trial in Finland. Due to the small sample size, our results should be analysed as part of an international collaborative meta-analysis.

Jarno Rutanen, Olli P. O. Nevalainen, Saana Horstia, Sanna Laakkonen, Jussi Mustonen, Tuomas P. Kilpeläinen, Heikki Ekroos, Juuso Järventie, Petrus Järvinen, Ilkka Kalliala, Heikki Kauma, Hanna-Riikka Kreivi, Ilari Kuitunen, Tiina Mattila, Marjukka Myllärniemi, Jarkko Mäntylä, Taina Nykänen, Carolina Nystén, Juuso Paajanen, Erja-Leena Paukkeri, Markus Perola, Andreas Renner, Sari Risku, Tuomas Rosberg, Marjatta Sinisalo, Katariina Sivenius

Kari A. O. Tikkinen

M.D., Ph.D., Professor of Urology, Department Head

Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Department of Urology, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

Department of Surgery, South Karelian Central Hospital, Lappeenranta, Finland

|