

Wie ist die aktuelle Datenlage zur Behandlung von COVID-19 mit Remdesivir?

Kernaussagen:

- Remdesivir hat in der Europäischen Union eine bedingte Zulassung für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit COVID-19-Pneumonie mit Low- oder High-Flow-Sauerstoffpflichtigkeit bzw. mit nicht-invasiver Beatmung (NIV) [17, 18].
- Nach den aktuell vorliegenden Daten aus der ACTT-I-Studie beruht der Nutzen von Remdesivir auf einer statistisch signifikanten Verkürzung der Zeit zur Genesung (v.a. bei Patienten mit Sauerstoffpflichtigkeit) [11].
- Die Daten der ACTT-I-Studie deuten zwar bei Patienten mit Sauerstoffs substitution auf einen Überlebensvorteil nach 14 und 28 Tagen beim Einsatz von Remdesivir hin [11], der Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität konnte jedoch in der WHO-Solidarity-Studie nicht nachgewiesen werden, unabhängig von der Art der Sauerstoffs substitution [12].
- Entsprechend der Daten der WHO-Solidarity-Studie hat der Einsatz von Remdesivir keinen Einfluss auf die Hospitalisierungsdauer sowie auf die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung [12].
- Eine antivirale Therapie in der hyperinflammatorischen Phase von COVID-19 sowie bei Patienten mit mechanischer Beatmung, inkl. ECMO bringt nach der aktuellen Datenlage keinen Benefit und könnte eventuell sogar nachteilig sein [11, 12].
- Wir empfehlen daher, Remdesivir **nur bei sauerstoffpflichtigen, jedoch nicht-beatmeten Patienten möglichst frühzeitig** (optimal bis zum Tag 5-7 nach Symptombeginn) einzusetzen.
- Vor dem Einsatz von Remdesivir (insbesondere außerhalb dieser Zulassung als sog. Off-Label-Use) wird eine **infektiologische Beratung** (z.B. www.rki.de/stakob-ibn, Infektiologie am nächstgelegenen Universitätsklinikum) dringend empfohlen.
- **Die Therapiedauer soll im Regelfall auf 5 Tage beschränkt sein.** Eine Therapieverlängerung auf maximal 10 Tage kann nach einer ausführlichen infektiologischen Konsultation erwogen werden.
- Aufgrund von fehlenden pharmakokinetischen Daten bei schwergradiger Niereninsuffizienz darf Remdesivir nur bei Patienten mit $GFR \geq 30$ ml/min eingesetzt werden [18].
- Engmaschige Überwachung (v.a. in Bezug auf Hepatotoxizität) und Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen an den Hersteller (Fa. Gilead) sowie an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (<https://humanweb.pei.de/>) sind weiterhin obligatorisch.

Dieses Dokument umfasst praktische Beobachtungen der Autoren im Umgang mit COVID-19 Erkrankten und Hinweise aus der Literatur. Die Autoren möchten Ihre persönlichen Erkenntnisse daraus für den Erfahrungsaustausch mit anderen Klinikerinnen und Klinikern zur Verfügung stellen. Für verschiedene Teilaspekte gibt es bislang keine hinreichende Evidenzgrundlage. Neu publizierte Daten fließen in regelmäßige Aktualisierungen mit ein.

Weiterführende Informationen finden sich in den *Hinweisen zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19*, erstellt von STAKOB, DGPI, DGI und DGP unter www.rki.de/covid-19-therapie

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 11.01.2021; DOI 10.25646/6939.6

Beobachtung:

Remdesivir ist ein Nukleotid-Analogon der Firma Gilead, entwickelt primär für die Behandlung von Infektionen mit Ebola- und Nipahviren. Es ist ein RNA-abhängiger RNA-Polymerase (RdRp)-Inhibitor, der die Replikation von tierischen und humanen Coronaviren (inkl. MERS-CoV und SARS-CoV-1) in respiratorischen Epithelzellen hemmen kann [1]. Studien an murinen Modellen der SARS-Infektion sowie MERS- und SARS-CoV-2-Infektionsmodellen an Rhesusaffen zeigten bei Anwendung innerhalb von 12 Stunden nach der Infektion eine deutliche Reduktion der Virusreplikation, Besserung von klinischen Symptomen und Reduktion der Rate an Lungengewebescheiden [2, 3, 4]. In Bezug auf diese Effekte war Remdesivir anderen antiviralen Substanzen wie Ribavirin oder Lopinavir/Ritonavir überlegen [2].

Bereits Anfang April 2020 wurden Ergebnisse der Behandlung im Rahmen von *Compassionate Use* mit Remdesivir von 53 Patienten aus unterschiedlichen EU-Ländern, Japan und den USA mit schwerer COVID-19-Erkrankung publiziert. In der behandelten Kohorte zeigte sich zu 68% eine Verbesserung hinsichtlich des Sauerstoffbedarfes bzw. der Intensivität der Beatnungsmaßnahmen bei den Patienten [5]. Die Aussagekraft dieser Beobachtung ist jedoch begrenzt aufgrund der geringen Fallzahl, eines relativ kurzen Follow-Up, möglicherweise inkompletter Datenerhebung und des Fehlens einer randomisierten Kontrollgruppe.

Seitens des Herstellers von Remdesivir, Fa. Gilead, wurden zwei internationale, multizentrische Phase III Studien (Akronym: SIMPLE) durchgeführt: die erste SIMPLE-Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von 5-tägigen- und 10-tägigen-Dosierungsschemata von Remdesivir bei Krankenhauspatienten mit schweren Manifestationen von COVID-19 [6]. Die zweite SIMPLE-Studie prüfte die Sicherheit und Wirksamkeit von 5-tägigen und 10-tägigen Dosierungsschemata bei Patienten mit mäßigen Manifestationen von COVID-19 im Vergleich zu *Standard-of-Care* [7].

Eine Zwischenanalyse der ersten SIMPLE-Studie zeigte, dass Patienten, die eine 10-tägige Behandlung mit Remdesivir erhielten, eine ähnliche Verbesserung des klinischen Status erzielten wie Patienten, die über 5 Tage behandelt wurden [8]. In der Subgruppenanalyse konnte festgestellt werden, dass Patienten, die während der Therapie mit Remdesivir invasiv beatmet wurden (inkl. ECMO-Versorgung), möglicherweise von einer 10-tägigen Behandlung profitierten. In der Gruppe mit 10-tägiger Therapie waren bis zum Tag 14 17% (7 von 41) der Patienten verstorben im Vergleich zu 40% (10 von 25) in der Gruppe mit 5-tägiger Therapie. Dieser numerische Unterschied wurde in anderen Subgruppen (nicht-invasive Beatmung, High-Flow Sauerstoffgabe, Low-Flow Sauerstoffgabe, Raumluft) nicht beobachtet. Der Vergleich der erreichten Verbesserung des klinischen Status zwischen den Patienten, die früh (≤ 10 Tage nach Symptombeginn) und spät (> 10 Tage nach Symptombeginn) die Behandlung mit Remdesivir begonnen haben, zeigte bessere Ergebnisse in der Patientengruppe, die die Therapie früher begonnen hatte: hier konnten bis zum Tag 14 62% der früh behandelten Patienten aus dem Krankenhaus entlassen werden, verglichen mit 49% der Patienten, bei denen die Therapie spät initiiert wurde. Bezüglich der Wirksamkeit von Remdesivir erlaubt jedoch diese Studie ohne Placebo-Kontrolle keine Rückschlüsse. Die Sicherheitsanalyse zeigt als die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit (bei 10% bzw. 9% der Patienten), Verstopfung (bei 7% der Patienten) und Erhöhung von Transaminasen (bei 6% bzw. 8% der Patienten). Bei 2,6% bzw. 3,6% der Patienten musste die antivirale Therapie aufgrund von Transaminasenanstieg vorzeitig abgebrochen werden [8].

Die Analyse der Ergebnisse der zweiten SIMPLE-Studie zeigte, dass Patienten mit moderater COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffsubstitution benötigen und mit Remdesivir über 5 Tage behandelt wurden, eine deutlichere klinische Verbesserung hatten als bei *Standard-of-Care* Versorgung [9]. Dieser Unterschied war zwar statistisch signifikant (odds ratio, 1.65; 95%CI, 1.09-2.48; $p = .02$), seine klinische Bedeutung ist aber ungewiss. Für die Patienten, die über 10 Tage mit Remdesivir behandelt wurden (median 6 Tage) konnte nämlich dieser Effekt nicht gezeigt werden.

Das *National Institutes of Health* (NIH) führte eine multizentrische, doppelblinde randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie bei hospitalisierten COVID-19 Patienten durch (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial, ACTT-1*) [10]. Die Studienergebnisse zeigen, dass Patienten, die Remdesivir erhielten, eine um 33% schnellere Genesungszeit hatten als Patienten, die Placebo erhielten ($p < 0,001$). Genesung wurde hier definiert als der erste Tag innerhalb von 28 Tagen nach dem Studieneinschluss, an dem ein Patient die Kategorien 1 (keine Hospitalisierung, keine Einschränkung der Aktivität), 2 (keine Hospitalisierung, aber Einschränkung der Aktivität und/oder Sauerstoffbedarf) oder 3 (Hospitalisierung, aber kein Sauerstoffbedarf) einer *Ordinal Scale* (mit insgesamt 8 Kategorien) erfüllt. Insbesondere betrug die mediane Zeit bis zur Genesung 10 Tage bei Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden, verglichen mit 15 Tagen bei Patienten, die Placebo erhielten. Der Nutzen war am deutlichsten bei Patienten, die eine Low-Flow Sauerstoffs substitution benötigten (*recovery rate ratio* 1.45 (1.18–1.79)). Patienten unter einer invasiven mechanischen Beatmung oder extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) hatten hingegen keinen Benefit durch die Behandlung mit Remdesivir (*recovery rate ratio* 0.98 (0.7–1.36)). Dies weist darauf hin, dass eine antivirale Therapie in der späten Erkrankungsphase, in der hyperinflammatorische Prozesse im Vordergrund stehen, möglicherweise keinen Vorteil mehr bringt. Die Daten zur Mortalität am Tag 15 deuteten auf einen Überlebensvorteil für die Gruppe hin, die Remdesivir erhielt (6,7% vs. 11,9% in der Placebo-Gruppe, *hazard ratio* 0.55; 95% CI 0.36–0.83)). Die Analyse der Mortalität nach 28 Tagen zeigte für die gesamte Patientenkohorte diesen Trend nicht mehr (11.4% vs. 15.2%, *hazard ratio* 0.73; 95% CI, 0.52–1.03; $p=0.07$). Allerdings war der Unterschied in der Mortalität analog zur Symptomverbesserung am größten in der Subgruppe der Patienten, die Low-Flow Sauerstoffs substitution benötigten (*hazard ratio* 0.30; 95% CI 0.14–0.64) [11].

Die im Oktober 2020 publizierten Zwischenergebnisse der WHO-Solidarity-Studie (WHO-Solidarity-Trial NCT04315948) zeigten hingegen keinen Einfluss der Behandlung mit Remdesivir im Vergleich zum *Standard-of-Care* auf die 28-Tage-Mortalität der COVID-19-Patienten, sowohl für die gesamte Kohorte (*hazard ratio* 0.95; 95% CI 0.81–1.11; $p=0.50$), als auch in Abhängigkeit vom Alter (<50 Jahre vs. 50–69 Jahre vs. >70 Jahre) und Beatmungsstatus (beatmete vs. nicht-beatmete Patienten). Insbesondere konnte der in der ACTT-1-Studie berichtete Trend zur geringeren Mortalität bei Patienten mit Sauerstoffs substitution und Behandlung mit Remdesivir nicht bestätigt werden (*hazard ratio* 0.85; 95% CI 0.66–1.09). Zu beachten ist aber, dass in dieser Subgruppe in der WHO Solidarity-Studie sowohl die Patienten mit Low- als auch mit High-Flow-Sauerstoffs substitution gemeinsam analysiert wurden. In der Subgruppe der beatmeten Patienten, die mit Remdesivir behandelt wurden, zeichnete sich sogar ein statistisch nicht-signifikanter Trend zur erhöhten Mortalität ab. Darüber hinaus konnte die Studie keinen Einfluss der Behandlung mit Remdesivir auf die Hospitalisierungsdauer sowie auf die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung im Verlauf der Erkrankung (Remdesivir 295 Patienten, *Standard-of-Care*: 284 Patienten) zeigen [12].

Diese Ergebnisse bestätigten die bereits im April 2020 publizierten Daten aus einer chinesischen multizentrischen randomisierten Studie, die ebenso keinen signifikanten Vorteil in Bezug auf Sauerstoffbedarf, Länge des Krankenhausaufenthalts, des Zeitraums bis zur Entlassung oder hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität zugunsten der Remdesivir-Gruppe verglichen mit Placebo bei Patienten mit schwerer COVID-19 zeigte. Die Dauer der invasiven Beatmung war in der Remdesivir-Gruppe numerisch kürzer (im Mittel 7 Tage versus 15,5 Tage in der Placebo-Gruppe), jedoch statistisch nicht signifikant [13]. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass die Gabe von Remdesivir innerhalb von 10 Tagen nach Symptombeginn eine Verkürzung des Zeitraums bis zur klinischen Besserung (median 5 Tage) bewirken konnte. Dieser Effekt konnte für die Patientengruppe, bei der die Remdesivir-Therapie mehr als 10 Tage nach Symptombeginn initiiert wurde, nicht gezeigt werden. Eine statistische Signifikanz konnte für diesen Endpunkt jedoch nicht erreicht werden. Die 28-Tage-Mortalitätsrate war für die Placebo-Gruppe numerisch höher als für die Remdesivir-Gruppe, wenn der Therapiebeginn innerhalb von 10 Tagen nach

Symptombeginn stattfand (15% vs. 11%). Im Gegensatz dazu war die Mortalität bei einem späteren Therapiebeginn (>10 Tage nach Symptombeginn) höher in der Remdesivir- als in der Placebo-Gruppe (14% vs. 10%). Diese Unterschiede waren jeweils aufgrund der kleinen Kohorte und 2:1 Randomisierung statistisch nicht signifikant und zeigen lediglich eine Tendenz zugunsten eines früheren Einsatzes von Remdesivir [13].

Im Dezember 2020 wurden die Ergebnisse der ACTT-II-Studie (NCT04401579) zur Kombination von Remdesivir mit Janus Kinase (JAK) 1 und 2 Inhibitor Baricitinib publiziert [14]. Demnach verkürzte die Kombinationstherapie von Remdesivir mit Baricitinib im Vergleich zu Remdesivir in Kombination mit Placebo die Zeit zur Genesung um Median 1 Tag. In der Subgruppe der Patienten mit High-Flow-Sauerstoffsubstitution und nicht-invasiver Beatmung war dieser Effekt am stärksten: hier betrug die mediane Zeit zur Genesung im Interventionsarm 10 Tage verglichen mit 18 Tagen bei der Therapie mit Remdesivir und Placebo. Die Kombinationstherapie führte auch zur schnelleren Symptombesserung, reduzierte den Anteil der Patienten, die nach der Randomisierung Einleitung einer invasiven mechanischen Beatmung oder ECMO benötigten (10.0% im Interventionsarm vs. 15.2% im Kontrollarm) und reduzierte die Mortalitätsrate bis Tag 29 (5.1 % im Interventionsarm vs. 7.8 % im Kontrollarm). Die Studie berichtet eine vergleichbare Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen zwischen der Kombinationstherapie und der Kontrollgruppe, insbesondere in Bezug auf venöse Thromboembolien (4.1% im Interventionsarm vs. 3.1% im Kontrollarm) [14] Diese Daten führten in den USA zur Notfallzulassung von Baricitinib in Kombination mit Remdesivir bei Patienten mit COVID-19 und Sauerstoffpflichtigkeit [15].

Derzeit werden noch weitere klinische Studien zu Remdesivir durchgeführt (z.B. DisCoVeRy NCT04315948), insbesondere zu Kombinationstherapie (z.B. REMDACTA NCT04409262: Remdesivir in Kombination mit Tocilizumab vs. mit Placebo, ACTT-4 NCT04640168 : Remdesivir in Kombination mit Baricitinib vs. Remdesivir in Kombination mit Dexamethason und Placebo) [16].

In der Europäischen Union erhielt Remdesivir (Veklury®) am 3. Juli 2020 infolge der Empfehlung von CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine bedingte Zulassung zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die zusätzliche Sauerstoffgabe benötigen. Diese Indikation wurde am 10. Dezember 2020 aufgrund der Ergebnisse der WHO Solidarity Studie auf die Patienten beschränkt, die eine Low- oder High-Flow-Sauerstoffsubstitution bzw. andere Formen einer nicht-invasiven Beatmung benötigen [17]. Weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit werden gesammelt und regelmäßig überprüft.

Erkenntnis:

Die bedingte Zulassung von Remdesivir in der Europäischen Union (EU) basiert auf der Empfehlung von CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vom 3. Juli 2020 sowie ihrer Anpassung vom 10. Dezember 2020, der die Analyse der zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegenden Studienergebnisse zugrunde liegen (insbesondere die Zwischenergebnisse der Phase 3-Studien ACCT-I und SIMPLE sowie der im Oktober 2020 publizierten WHO-Solidarity-Studie). Gemäß der aktualisierten bedingten Zulassung kann Remdesivir (Veklury®) zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die zusätzliche Low-Flow, High-Flow Sauerstoffgabe oder eine andere Form einer nicht-invasiven Beatmung benötigen, eingesetzt werden [17, 18].

Die Autoren vertreten die Meinung, dass ein Behandlungsbeginn in der Frühphase der Erkrankung (optimal weniger als 5-7 Tage nach Symptombeginn) bei Hochrisikokonstellation und sauerstoffpflichtigen Patienten erstrebenswert zu sein scheint, da ein späterer Einsatz (> 10 Tage nach Symptombeginn) vermutlich keinen Vorteil mehr bringt und ggf. sogar nachteilig sein kann.

In der Frühphase von COVID-19 ist nach bisheriger Kenntnis die Viruslast am höchsten [19, 20]. Da die Viruslast und die Anzüchtbarkeit des Virus mit dem ct-Wert (*cycle threshold*) in der RT-PCR korrelieren, kann ein ct-Wert <30 auf eine relevante Viruslast hinweisen [21]. Dieses könnte daher als ein zusätzliches Kriterium für die Bestimmung der Phase der Erkrankung einbezogen werden und somit die Indikationsstellung für den Einsatz von Remdesivir unterstützen. Zu beachten ist jedoch, dass die ct-Werte in Abhängigkeit von Abstrichqualität und verwendeten Test-Systemen variieren können und dass es bisher keine Daten gibt, die die Korrelation zwischen der Viruslast, dem ct-Wert und der Wirksamkeit von Remdesivir beweisen.

Eine antivirale Therapie in der hyperinflammatorischen Phase von COVID-19 bringt nach der aktuellen Datenlage keinen Benefit (siehe dazu auch den Artikel über den Zeitpunkt der antiviralen Therapie der Fachgruppe COVRIIN unter www.rki.de/covid-19-covriin). Der Erfahrung der Autoren nach werden Patienten mit COVID-19-Erkrankung häufig erst nach klinischer Verschlechterung der Symptome mehrere Tage nach ihrem Beginn vorstellig und befinden sich bei der stationären Aufnahme nicht selten bereits in dieser späten Erkrankungsphase. Bei der Entscheidung über den Einsatz von Remdesivir steht daher der zeitliche Kontext im Vordergrund. Ebenfalls zeigen die derzeitigen Studienerkenntnisse keinen Benefit für Patienten mit mechanischer Beatmung, inkl. ECMO, was sich in der Einschränkung der aktuellen Zulassung widerspiegelt [17, 18].

Aufgrund von Daten aus der Zwischenanalyse der Solidarity-Studie hat die WHO am 20. November 2020 ein Update ihrer Leitlinie veröffentlicht. In Anbetracht der derzeit unzureichenden Datenlage (sowohl bezüglich der Daten *für* als auch *gegen* die Anwendung von Remdesivir), wird hier eine schwache bzw. bedingte Empfehlung *gegen* den Einsatz von Remdesivir ausgesprochen, unabhängig vom klinischen Stadium von COVID-19 [22]. Die WHO-Solidarity-Studie kann zwar aufgrund ihres Designs (keine Placebo-Kontrollen, andere Endpunkte und Definitionen der Subgruppen als in der ACTT-I-Studie) nicht direkt der ACTT-I-Studie gegenüber gestellt werden und ihre Ergebnisse können daher nicht als gegensätzlich zu den ACTT-I-Ergebnissen gewertet werden, sie sollen aber, der Meinung der Autoren nach, in die Überlegung bezüglich der Indikation zum Einsatz von Remdesivir mit einfließen. Die Daten bestärken die Ansicht der Autoren, dass sich der mögliche Vorteil von Remdesivir bisher nur in der 33%-igen Verkürzung der Symptombdauer abbildet. In Anbetracht aller derzeit veröffentlichten Studien betrifft der gesamte Benefit von Remdesivir eine genau prädefinierte Patientengruppe (sauerstoffpflichtige, jedoch nicht-beatmete Patienten in der Frühphase von COVID-19, optimal bis zum Tag 5-7 nach Symptombeginn). Für diese schwer erkrankten Patienten, die sich in der Frühphase von COVID-19 befinden und ein relevantes Risiko für eine weitere Verschlechterung inkl. Notwendigkeit einer invasiven Beatmung aufweisen, stellt die bedingte Zulassung von Remdesivir eine Therapieoption dar, die unbedingt geprüft werden sollte, auch wenn die WHO-Solidarity-Studie eine Risikoreduktion der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung nicht beweisen konnte [12].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir bei COVID-19 – sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Substanzen, z.B. mit Baricitinib- muss noch anhand weiterer Daten in klinischen Studien untersucht werden, um besser beurteilbar zu sein. Ebenso ist eine systematische Erfassung aller unerwünschten Wirkungen von Remdesivir weiterhin erforderlich. Insbesondere beim Einsatz in Kombination mit Baricitinib sind ein potenziell erhöhtes Risiko von Superinfektionen sowie die thrombogenen Eigenschaften der JAK-Inhibitoren zu berücksichtigen, auch wenn solche in der ACTT-II-Studie nicht vermehrt aufgetreten sind [14]. Daher sehen die Autoren den Einsatz von Baricitinib als Kombinationspartner von Remdesivir derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien als gerechtfertigt.

Die Autoren vertreten die Meinung, dass vor dem Einsatz von Remdesivir eine infektiologische Beratung erfolgen sollte (z.B. über das Infektiologie-Beratungsnetzwerk des STAKOB gemeinsam mit der DGI (www.rki.de/stakob-ibn) oder das nächstgelegene Universitätsklinikum), insbesondere wenn in begründeten Ausnahmefällen ein Einsatz außerhalb der aktuellen bedingten Zulassung (*Off-Label-Use*) oder außerhalb der klinischen Studien erwogen wird. Die STAKOB-Behandlungszentren halten spezielle Beratungskapazitäten dafür vor. Eine strenge

Indikationsstellung für den Einsatz von Remdesivir ist auch in Anbetracht der begrenzten Verfügbarkeit und steigender Patientenzahlen wichtig. Über eine Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit und der Europäischen Kommission ist Remdesivir in ausgewählten Apotheken in Deutschland verfügbar und kann dort angefordert werden (www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung). Ausführliche Hinweise zur Dosierung, Verabreichungsform und Therapiedauer basieren auf der dem Medikament beiliegenden englischsprachigen Fachinformation [18].

Demnach wird das Medikament folgendermaßen eingesetzt:

- Loading Dose von 200 mg iv Remdesivir an Tag 1
- gefolgt von Erhaltungsdosis von 100 mg iv Remdesivir 1x/tgl. über weitere 4 Tage
- bei ausbleibender klinischer Besserung ggf. Verlängerung der Therapiedauer (nach erfolgter infektiologischer Beratung) um bis zu 5 weitere Tage (auf insgesamt maximal 10 Tage)

Veklury® ist in 2 unterschiedlichen Formulierungen zugänglich: als Pulver (100 mg/Phiole) zur Herstellung eines Konzentrates sowie als Ampulle mit fertigem Konzentrat (5 mg/ml). Zur Herstellung des Konzentrates sowie zu seiner weiteren Verdünnung in 0,9% NaCl sollen die Vorgaben in der Fachinformation (Punkt 6.6. der Fachinformation, Tabelle 4) beachtet werden [16]. Die Ampullen mit dem fertigen Konzentrat sollen im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) aufbewahrt werden. Die verdünnte Remdesivirlösung darf vor der Verabreichung bis zu 4 Stunden bei unter 25 °C oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Zur Therapieüberwachung wird die tägliche Kontrolle der Nieren- und Leberfunktionsparameter empfohlen. Von einem Einsatz von Remdesivir bei einer GFR < 30 ml/min wird abgeraten, da es keine pharmakokinetischen Daten für Remdesivir bei schwergradiger Niereninsuffizienz gibt. Eine unerwünschte Akkumulation von Betadex-Sulfobutylether-Natrium (Zusatzstoff der Remdesivir-Formulierung) wäre bei diesen Patienten auch möglich [18]. Ebenso fehlen derzeit noch Daten zur Verabreichung von Remdesivir bei Dialysepatienten. Die Therapie mit Remdesivir soll unterbrochen werden bei Anstieg von ALT und/oder AST $\geq 5 \times \text{ULN}$ oder bei ALT Anstieg in Kombination mit Zeichen einer Hepatitis oder gleichzeitigem Anstieg von Bilirubin, AP oder INR. Alle potenziellen unerwünschten Nebenwirkungen sollen innerhalb von 24h an den Hersteller (Fa. Gilead) sowie an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die zuständigen Bundesoberbehörde, an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemeldet werden (<https://humanweb.pei.de/>).

Quellen:

- [1] Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al.: Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396):eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
- [2] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al.: Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
- [3] deWitE, FeldmannF, CroninJ, et al.: Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(12):6771–6. doi: 10.1073/pnas.1922083117.
- [4] Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al.: Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv [Preprint].* 2020 Apr 22:2020.04.15.043166. doi: 10.1101/2020.04.15.043166. Update in: *Nature.* 2020 Jun 9
- [5] Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al.: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.

- [6] Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899> (abgerufen 10.01.2021)
- [7] Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730> (abgerufen 10.01.2021)
- [8] Goldmann JD, Lye DCB, Hui DS, et al.: Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
- [9] Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al.: Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19 A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
- [10] Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705> (abgerufen 10.01.2021)
- [11] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE., et al.: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- [12] Pan H, Peto R, Karim QA, et al.: Repurposed antiviral drugs for COVID-19-interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv preprint. 15 Oct 2020 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184>
- [13] Wang Y, Zang D, Du G, et al.: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- [14] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al.: Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 11. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
- [15] <https://www.fda.gov/media/143822> (abgerufen am 10.01.2021)
- [16] [Search of: Remdesivir | Interventional Studies | covid - List Results - ClinicalTrials.gov](#) (abgerufen 10.01.2021)
- [17] [Veklury | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) (abgerufen am 10.01.2021)
- [18] https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-10-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf (abgerufen am 10.01.2021)
- [19] To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, et al.: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020 May;20(5):565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- [20] Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al.: Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. Euro Surveill. 2020 Aug;25(32):2001483. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483.
- [21] www.rki.de/covid-19-diagnostik (abgerufen am 10.01.2021)
- [22] <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients> (abgerufen am 11.01.2021)

Autoren:

T. Feldt, C. Karagiannidis, S. Mager, A. Mikolajewska, A. Uhrig, O. Witzke, T. Wolf

Letztes Bearbeitungsdatum: 11.01.2021