

Remdesivir

4. juni 2020

Remdesivir (GS-5734) hæmmer den virale RNA-afhængige, RNA polymerase, og har in vitro hæmmende effekt på *severe acute respiratory syndrome* (SARS)-coronavirus (CoV), MERS-CoV og SARS-CoV-2 (1-5).

Resultaterne af Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1 har vist, at remdesivir forkorter tiden til klinisk bedring ved COVID-19 (6). For personer med hypoksisk COVID-19 pneumoni, uden behov for mekanisk ventilation, var der desuden en nedsat risiko for død (hazard ratio 0,22 (95% konfidensinterval: 0,08-0,58)) inden for 14 dage af behandlingsstart. For samme patientgruppe var der ikke en signifikant forskel om remdesivir blev givet i 5 eller 10 dage (7).

Indikation:

Hypoksisk COVID-19 pneumoni

Kriterier for behandling:

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve; og
- Alder ≥ 12 år; samt
- Lungeinfiltrat ved røntgen af thorax eller CT af thorax; og
- Perifer iltmætning (SpO₂) $\leq 94\%$ uden ilttilskud; og
- Behov for tilskud af ilt; eller
- Behov for mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membran oxygenering (ECMO)

Kontraindikationer:

- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut eller dialyse/hæmofiltration
- Plasma alanin aminotransferase (ALAT) > 5 x øvre normal
- Overfølsomhed overfor remdesivir
- Multiorgansvigt
- Brug af > 1 pressorstof for septisk shock
- Graviditet og amning
- Se i øvrigt EMAs vejledning (8)

Dosering:

Første døgn intravenøs remdesivir 200 mg, og herefter 100 mg dagligt i yderligere 4 dage for hypoksisk COVID-19 pneumoni (op til 10 dage ved behov for mekanisk ventilation).

Remdesivir pauseres ved eGFR < 30 ml/min, dialyse eller ALAT > 5 x øvre normalgrænse. Pauserede dage tæller som behandlingsdage hen mod 5 eller 10 dages samlet behandling.

Særlige patientgrupper:

Patienter med immundefekt efter f.eks. kemoterapi, eller immunsuppressiv behandling, herunder organtransplantation, kan have en atypisk præsentation uden karakteristiske radiologiske fund. Den patientkategori kan desuden have behov for forlænget behandling / gentagne behandlinger med remdesivir. Det må bero på et individuelt skøn.

Udlevering:

En generel udleveringstilladelse kan søges af infektionsmedicinere - hos Lægemiddelstyrelsen - til anvendelse i henhold til retningslinjer angivet i EMAs vejledning for "Compassionate use of Remdesivir for COVID-19" (8).

Gilead og Amgros har indgået en kontrakt om levering af remdesivir, men Gilead har (4. juni 2020) ikke været i stand til at levere remdesivir til det danske sygehusvæsen. Remdesivir kan fås gennem Gileads Expanded Access Program (GS-US-540-5821) (9). Følgende danske infektionsmedicinske afdelinger er godkendte til programmet:

- Infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital
- Infektionsmedicinsk afdeling, Rigshospitalet

Man arbejder i øjeblikket på at få udvidet programmet til samtlige danske infektionsmedicinske afdelinger.

Bemærkninger

I løbet af juni/juli 2020 starter Adaptive COVID Treatment Trial-2, hvor alle deltagere modtager remdesivir og yderligere randomiseres til bracinginib eller placebo.

Thomas Benfield, Infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital
Lars Østergaard, Infektionsmedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital
Isik Johansen, Infektionsmedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital
Henrik Nielsen, Infektionsmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital
Lothar Wiese, Infektionsmedicinsk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
Birgitte Lindegaard Madsen, Infektionsmedicinsk afdeling, Nordsjællandshospital
Jens Lundgren, Infektionsmedicinsk afdeling, Rigshospitalet

Dansk Selskab for Infektionsmedicin
Ved formand overlæge Rikke Krogh-Madsen

Dansk Lungemedicinsk Selskab
Ved formand overlæge Ole Hilberg

Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Ved Nanna Reiter, næstformand i DASAIM og formand for udvalget for intensiv medicin (UFIM)

Litteratur

1. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222.
2. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 2018;9(2).
3. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, 3rd, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res.* 2019;169:104541.
4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396).
5. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71.
6. Beigel J et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *NEJM* May 22, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
7. Goldman JD et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *NEJM* May 27, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
8. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed_en-2.pdf
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323761>