

Verabreichung Remdesivir bei intermittierender Hämodialyse-Patienten und eGFR <30ml/min am Universitätsspital Zürich

Ausgangslage:

Die Gabe von Remdesivir wird bei hospitalisierten Patienten auf Normalstation mit COVID-19 und Sauerstoffbedarf im frühen Beginn der Erkrankung empfohlen. In randomisierten kontrollierten Studien zeigt sich in dieser Patientenpopulation eine signifikant schnellere *time to recovery* und in einer doppelblinden randomisierten Studie mit über 1'000 Patienten aus den USA ein Mortalitätsbenefit von bis zu 70 Prozent.

Gemäss Herstellerfirma besteht eine formale Kontraindikation bei einer eGFR < 30 ml/min. Für die Gabe von Remdesivir bei Patienten mit einer Hämodialyse existieren aktuell keine Daten oder Empfehlungen seitens der Herstellerfirma. Dennoch kann die Gabe von Remdesivir bei Patienten mit intermittierender Hämodialyse medizinisch indiziert sein.

Konklusion

Aufgrund der pharmakokinetischen Daten (siehe unten) scheint GS-441524 dialysierbar zu sein (ungefähre Halbierung der Plasmakonzentrationen durch eine 4-stündige Hämodialyse), so dass eine 5-tägige Therapie mit einer Remdesivir-Gabe jeweils nach intermittierender Hämodialyse vertretbar erscheint.

Bei Patienten ohne intermittierende Hämodialyse mit einer eGFR < 30 ml/min scheint aufgrund der pharmakokinetischen Daten (siehe unten) eine 5-tägige Therapie mit einer Remdesivir-Gabe jeden 2. Tag (Tag 1, 3, und 5; insgesamt 3 Gaben) vertretbar zu sein.

Die fehlende Datenlage sollte vor Gabe mit dem Patienten besprochen und ein mündlicher *informed consent* eingeholt und dokumentiert werden. Es sollte dabei in Rücksprache mit der Nephrologie auch berücksichtigt werden, ob der Patient noch eine Restausscheidung hat, und welche anderen nephrotoxischen Medikamente gegeben werden.

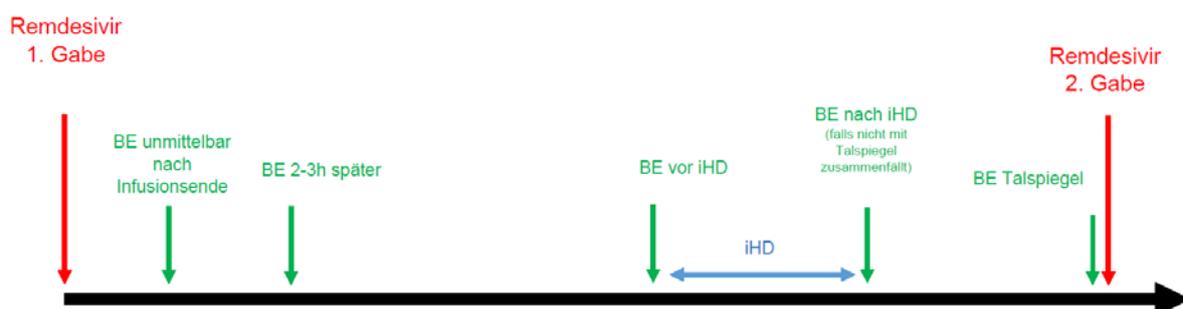
Dosierung und Messung Remdesivir-Spiegel bei Patienten mit intermittierender Hämodialyse

- Verabreichung einer Ladedosis von 200 mg an Tag 1, danach nach jeder Dialyse 100 mg (insgesamt 3 Gaben)
- An den dialysefreien Tagen keine Verabreichung von Remdesivir
- Jeweils zum Infusionsende (C_{max} von Remdesivir) (**T1**), 2-3 h danach (C_{max} von GS-441524) (**T2**), 24h nach Infusionsende bzw. vor Dialyse (**T3**) sowie nach

Dialyse (**T4**) (aber vor Remdesivir-Gabe) Blut abnehmen (Quantifizierung GS-441524-Metaboliten)

- Material für Spiegelbestimmung: Heparin-Plasma (Vacutainer grün), 10ml
- Vacutainer wie folgt etikettieren
 - Patienten Name, Vorname, Geburtsdatum
 - Datum der Entnahme
 - Tag der Entnahme: Day 1, 2, 3, 4, 5
 - Zeitpunkt der Entnahme: T1, T2, T3, oder T4 (siehe oben)
 - Probe mit Buchstaben A beschriften (= iHD)
- Stabilität: Probe in Eiswasser sofort ins Labor bringen (innerhalb 60min) da extrem instabil.
- Remdesivir und Metabolit bitte jeweils über KISIM verordnen und Informationen aus der Etiketke im KISIM Verordnungsfeld eintragen
- Spiegelmessung bitte bei Dr. Daniel Müller (klinische Chemie) und Team [anmelden](#)

Beispiel: Beginn der Remdesivir-Gabe 200mg an Day 1 mit 1-stündiger Infusionsdauer: Messung Cmax Remdesivir (T1) unmittelbar nach Infusionsende. Messung Cmax GS-441524 (T2) 2-3 Stunden nach Infusionsende. Day 2: Messung Talspiegel ca. 24h nach erster Gabe (T3). Day 3: Messung Cmin vor Dialyse (T3) und nach Dialyse (T4). Zweite Gabe Remdesivir 100mg nach HD. Messung Cmax Remdesivir (T1) unmittelbar nach Infusionsende. Messung Cmax GS-441524 (T2) 3h nach Infusionsende. Day 4: Messung Talspiegel Remdesivir 24 nach 2. Gabe. (T3). Day 5: Messung Cmin vor Dialyse (T3) und nach Dialyse (T4). Dritte und letzte Gabe Remdesivir 100mg nach HD. Messung Cmax Remdesivir (T1) unmittelbar nach Infusionsende. Messung Cmax GS-441524 (T2) 3 Stunden nach Infusionsende.

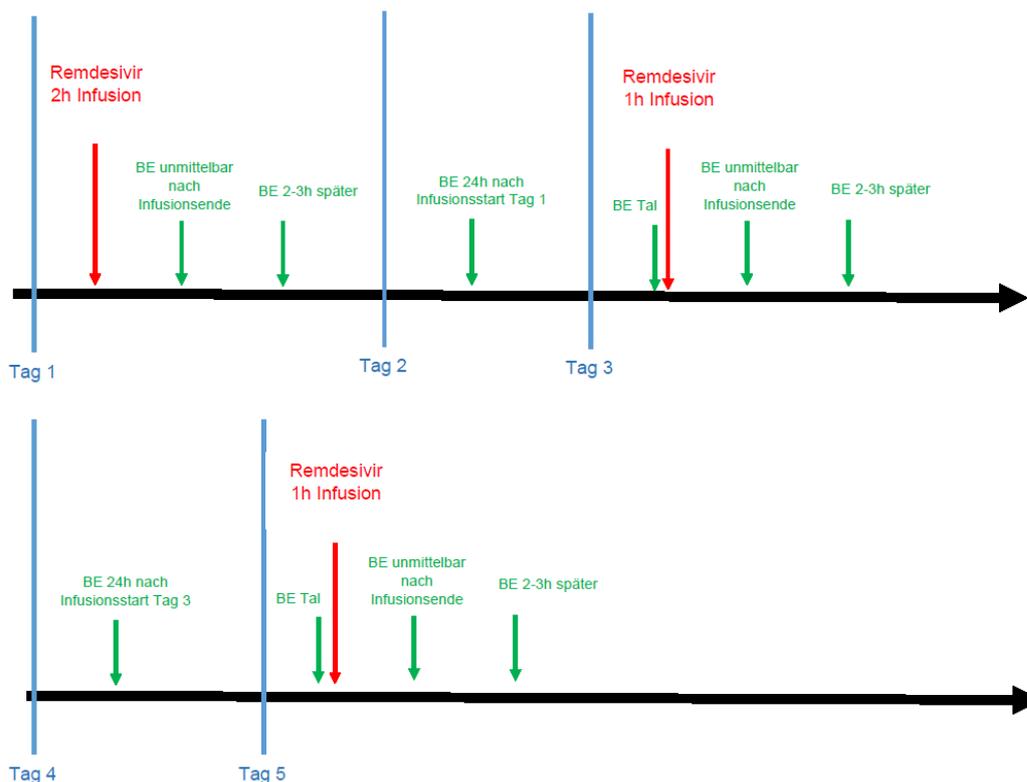


Dosierung und Messung Remdesivir-Spiegel bei Patienten mit eGFR <30ml/min

- Verabreichung einer Ladedosis von 200 mg an Tag 1, danach alle 48h je 100 mg an Tag 3 und 5 (insgesamt 3 Gaben; an Tag 2 und 4 keine Remdesivir-Gabe)
- Jeweils zum Infusionsende (Cmax von Remdesivir) (**T1**), 2-3 h danach (Cmax von GS-441524) (**T2**) und nach 24h sowie unmittelbar vor 2. Remdesivir-Gabe (**T3**) Blut abnehmen (Quantifizierung GS-441524-Metaboliten). Gleiches Schema für 2. und 3. Remdesivir Gabe.
- Material für Spiegelbestimmung: Heparin-Plasma (Vacutainer grün), 10ml

- Remdesivir und Metabolit bitte jeweils über KISIM verordnen und Informationen aus der Etiketle im KISIM Verordnungsfeld eintragen
- Vacutainer wie folgt etikettieren
 - Patienten Name, Vorname, Geburtsdatum
 - Datum der Entnahme
 - Tag der Entnahme: Day 1, 2, 3, 4, 5
 - Zeitpunkt der Entnahme: T1, T2 oder T3 (siehe oben)
 - Probe mit Buchstaben B beschriften (= eGFR <30ml/min)
- Stabilität: Probe in Eiswasser sofort ins Labor bringen (innerhalb 60min) da extrem instabil.
- Spiegelmessung bitte bei Dr. Daniel Müller (klinische Chemie) und Team [anmelden](#)

Beispiel: Beginn der Remdesivir-Gabe an Day 1 mit 1-stündiger Infusionsdauer: Messung Cmax Remdesivir (T1) unmittelbar nach Infusionsende. Messung Cmax GS-441524 (T2) 3 Stunden nach Infusionsende. Day 2: Messung Talspiegel ca. 24h nach letzter Gabe (T3). Day 3: Messung Talspiegel unmittelbar vor Zweiten Gabe (T3). Zweite Gabe Remdesivir mit 1-stündiger Infusionsdauer. Messung Cmax Remdesivir (T1) unmittelbar nach Infusionsende. Messung Cmax GS-441524 (T2) 3 Stunden nach Infusionsende. Day 4: Messung Talspiegel ca. 24h nach letzter Gabe (T3). Day 5: Messung Talspiegel unmittelbar vor dritten Gabe (T3). Dritte Gabe Remdesivir mit 1-stündiger Infusionsdauer. Messung Cmax Remdesivir (T1) unmittelbar nach Infusionsende. Messung Cmax GS-441524 (T2) 3 Stunden nach Infusionsende.



Pharmakokinetik und aktuelle Datenlage:

Gemäss einem Fallbericht (Lê et al., Antimicrob Agents Chemother 2020) können die Konzentrationen des Haupt- und Ausscheidungsmetaboliten GS-441524 durch eine Hämodialyse effektiv um etwa die Hälfte gesenkt werden. Remdesivir selbst wird im Blut rasch in mononukleäre Zellen aufgenommen und dort entweder bioaktiviert zum aktiven Triphosphat-Nukleosid-Metaboliten (GS-443902) oder zum GS-441524 abgebaut. Das Triphosphat-Nukleosid wird durch Dephosphorylierungen ebenfalls zu GS-441524 abgebaut.

Die maximalen Remdesivir-Konzentrationen sind unmittelbar am Ende der Infusion vorhanden und fallen dann mit einer Halbwertszeit von 40-70 min ab. Da Remdesivir rasch aus dem Plasma verschwindet, dürfte eine Niereninsuffizienz keinen Einfluss haben. Wichtig ist die Elimination des Metaboliten GS-441524. Dieser Metabolit hat seine Maxima 2-3 h nach Infusionsende (4-5 h nach Beginn der Infusion, wenn sie 2 h lang läuft) und eine Halbwertszeit von 13 bis 38 h bei Gesunden.

In der Remdesivir-Formulierung ist als Lösungsvermittler SBECD (Sulfobutylether- β -cyclodextrin; betadex sulfobutyl ether sodium) enthalten, das ebenfalls z. B. bei intravenösem Voriconazol enthalten ist und bei Remdesivir ebenso wie bei Voriconazol die Einschränkungen bei Niereninsuffizienz bedingt. Diese Substanz wird glomerulär filtriert und es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der GFR und der SBECD-Clearance. Die Substanz führte im Tierversuch zu Vakuolisierungen in den Nieren, beim Menschen ist unklar, ob sie bei Kumulation auch toxisch wirkt. Daher besteht eine formale Kontraindikation bei einer eGFR < 30 ml/min. Allerdings wird auch SBECD dialysiert (z. B. Luke et al. Nephrol Dial Transplant 2012; 27:1207-1212, oder Hafner et al., Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2596-2602), wobei die Leistung der Hämodialyse gemäss diesen Arbeiten ungefähr halb so gut ist wie die normale Nierenfunktion, so dass über die Zeit vermutlich schon eine SBECD-Akkumulation auftreten wird. Da der Remdesivir-Metabolit renal eliminiert werden muss, reichen für die Aufrechterhaltung gleichwertiger Konzentrationen vermutlich niedrigere Erhaltungsdosen oder ein grösseres Dosierintervall.

Die gemessenen Spitzenwerte (C_{max}) für Remdesivir am Infusionsende und für den GS-441524 Metaboliten 2-3 h nach Infusionsende (d. h. 4-5 h nach Beginn der 2-stündigen Infusion) können direkt mit den Literaturangaben verglichen werden. Eine AUC-Abschätzung kann durch die Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie durchgeführt werden.

In der *Investigator Brochure* wird als Einzelwert nur die C_{max} berichtet, in dem Bericht über den Patienten unter iHD die Talkonzentration (C_{trough}) vor und nach der Dialyse. Im Bericht über den Patienten unter iHD zeigt sich, dass die Konzentration von GS-441524 einen Tag nach Ende einer Gabe von 100 mg tgl. vor der Dialyse 563 ng/ml betrug, und nach der Dialyse 226 ng/ml. Die C_{max} von GS-441524 nach Gabe von 200 mg Remdesivir beträgt laut IB bei 8 gesunden Freiwilligen 152 (25.9) ng/mL an

Tag 1, und nach Fortsetzung mit 100 mg tgl. an Tag 5 liegt sie im Mittel bei 142 (30.3) ng/mL. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das normale Dosisschema bei dialysepflichtigen Patienten zu sehr hohen Expositionen führt, so dass eine Dosisreduktion (wie oben vorgeschlagen) sinnvoll erscheint.

Folgende Autoren waren bei der Erstellung dieser Wegleitung beteiligt:
Dominique Braun (DB) und Nicolas Müller (NM), Klinik für Infektionskrankheiten & Spitalhygiene; Alexander Jetter (AJ), Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie; Daniel Müller (DM), Institut für klinische Chemie; Harald Seeger (HS), Klinik für Nephrologie.