

Gerade in der Pandemie ist unser medizinisches Wissen im Fluss. So wurden initial Medikamente eingesetzt, die nicht mehr eingesetzt werden, und andere werden weiterhin eingesetzt, aber gezielter. Auf der Basis mehrerer Studien wurden im Verlaufe der Zeit die Patientengruppen genauer definiert, denen ein bestimmtes Medikament verabreicht werden sollte oder kann – der behandelnde Arzt muss aufgrund der individuellen Situation des Patienten, wenn immer möglich zusammen mit diesem, nach bestem Wissen und Gewissen entscheiden. Unter anderem sind der Zeitpunkt der Verabreichung, die Dosis und die Dauer der Verabreichung entscheidende Faktoren. Mit dem untenstehenden Artikel zu Remdesivir hoffen wir zur Versachlichung von medial unzulässig vereinfachenden Debatten beitragen zu können.

Dr. med. Carlos Quinto, Mitglied des FMH-Zentralvorstandes

# Remdesivir – wann ist sein Einsatz gegen Covid-19 indiziert?

Manuel Battegay<sup>a</sup>, Nicolas Müller<sup>b</sup>, Alexandra Calmy<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Klinik Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel und Universität Basel; <sup>b</sup> Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich; <sup>c</sup> HIV/Aids Unit, Division of Infectious Diseases, Geneva University Hospitals

Der Einsatz des antiviralen Wirkstoffes Remdesivir wurde nicht nur in den Schweizer Medien wiederholt thematisiert – insbesondere die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie hat sich intensiv mit dem Medikament beschäftigt und bereits früh Richtlinien für die korrekte Indikationsstellung auf der Basis des aktuellen Wissensstandes publiziert und jeweils zeitnah der Evidenz nach adaptiert.

«*Current practice to treat COVID-19 is variable, reflecting large-scale uncertainty*», schrieb die WHO im Dezember 2020 und unterstrich die Bedeutung des ständigen Erkenntniszuwachses für die Behandlung dieser neuen Erkrankung [1]. In ihren *Living guidelines* zeichnet die WHO durch regelmässige Aktualisierungen den aktuellen Erkenntnisstand nach. In gleicher Art und Weise passt auch die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI) ihre Guidelines zur Behandlung von SARS-CoV-2/COVID-19 regelmässig an, um fortlaufend neue Evidenz zu berücksichtigen [2].

Wichtige Evidenz liefert unter anderem der *WHO Solidarity trial*, an dem mehrere Schweizer Zentren teilgenommen haben und der 11266 randomisierte Patienten und Patientinnen einschliesst, davon 2570 mit Remdesivir behandelte. Erkenntnisse aus dem *Solidarity trial* veranlassten die WHO, vom Einsatz von Remdesivir bei hospitalisierten Covid-19-Patienten abzuraten: Zwar belegten die Daten nicht, dass Remdesivir wirkungslos sei, die Evidenz für relevante Verbesserungen sei aber unzureichend. Aussagen über Unterschiede der Wirkung in Subgruppen seien auf Basis der aktuellen Datenlage kaum

möglich und erforderten mehr randomisierte kontrollierte Studien [1].

Sogleich nach dem Erscheinen des *Solidarity trial* adaptierte die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie ihre Richtlinien. Seither verweisen die SSI-Guidelines mit einer *Note of caution* auf die aktuelle Studienlage und weisen diejenige Patientengruppe speziell aus, welche möglicherweise von dieser Therapie profitiert:

«*Note of caution: Remdesivir has not shown a benefit on overall mortality in large studies, including randomized trials (including when Remdesivir was used up to 10 days). A possible benefit may not be ruled out in a subgroup of patients (severe but non-critical COVID, worsening early after symptom onset; yet results were still not significant, with a low credibility subgroup effect compared to critical patients). No benefit was shown in patients with mild or moderate disease, or in patients under ECMO or mechanical ventilation.*

*The WHO has issued a conditional recommendation against the use of remdesivir*» [2].

Seit dem Erscheinen der Publikationen ist der Verbrauch in der Schweiz rückläufig, und Remdesivir wird im Sinne der Guidelines eingesetzt.

Die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie stützt ihre Empfehlungen nicht nur auf die summarische Beurteilung durch die WHO, sondern hat auf Basis

### Nach dem Erscheinen des Solidarity trial adaptierte die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI) ihre Richtlinien.

der verfügbaren Studien bereits früh detaillierte wissenschaftliche Einschätzungen vorgenommen. Die wichtigsten Erkenntnisse, die sich dem *Solidarity trial* [3] sowie der ersten publizierten Studie von Beigel et al. [4] – ebenfalls ein randomisierter kontrollierter *Trial* – entnehmen liessen, werden nachfolgend skizziert: Sowohl im *Solidarity trial* als auch in der Studie von Beigel et al. zeigte Remdesivir keinen signifikanten Effekt auf das Überleben. Im Gegensatz zum *Solidarity trial* zeigt die Studie von Beigel et al. jedoch einen signifikanten Effekt auf die Länge des Spitalaufenthaltes. Hier ist eine Verkürzung der Hospitalisationsdauer um fünf Tage auf im Mittel 10 statt 15 Tage zu sehen.

Die Einschätzung beider Studien ist, dass ein antivirales Medikament, spät verabreicht, bei dieser akuten Infektion die Mortalität nicht senkt. Bereits infolge der schon im Mai 2020 publizierten präliminären Resultate der Studie von Beigel et al. wurde Remdesivir in der Schweiz bei mechanisch ventilierten Patienten nicht gegeben. Dies betraf nicht wenige Patienten, da Covid-19-Erkrankte nicht selten direkt auf der Intensivstation behandelt werden müssen. Hatten Patienten jedoch bereits vor der Beatmung Remdesivir erhalten, wurde es weiterhin verabreicht.

Während in der Solidarity-Studie lediglich ein nicht signifikanter Trend eine Wirkung von Remdesivir andeutet, sofern es vor mechanischer Ventilation gegeben wird, war ein solcher Effekt in der ersten Studie von Beigel et al. recht deutlich sichtbar. Zwar zeigte

sich auch bei Beigel et al. kein Effekt auf die Gesamtmortalität. Ein Effekt auf das Überleben findet sich jedoch in einer grossen Subgruppe, die der Indikation in der Schweiz entspricht (auch international wird es so angewendet). Die Hazard Ratio von 0,30 (0,14–0,64) zeigt hier eine Reduktion der Sterblichkeit um 70 Prozent (9 versus 25 Verstorbene). Allerdings wurde kritisiert, dass sich die beiden Gruppen in der Schwere der Erkrankung bei Einschluss in die Studie etwas unterscheiden. Bis dato fehlen auch Studien, die einen Einfluss auf die Viruslast gezeigt haben.

Welches Fazit kann nun vorläufig gezogen werden? Remdesivir ist kein Mittel, das die Mortalität bei schwerstkranken Patientinnen und Patienten senkt. Wenn überhaupt wirksam, muss es früh gegeben werden. Die Studien zeigen bei den teilnehmenden Patienten eine grosse Heterogenität, was die Interpretation

### Seit Publikation der SSI-Guidelines ist der Verbrauch in der Schweiz rückläufig, und Remdesivir wird gemäss Guidelines eingesetzt.

für die Subgruppe mit früher Remdesivir-Behandlung schwierig macht. Diese Auffassung wird auch vom renommierten US-Immunologen Anthony Fauci geteilt: Remdesivir sei kein «Knockout»-Medikament. Es bleibe allerdings die Möglichkeit, dass es im Frühstadium der Erkrankung die Virusreplikation hemme und dadurch den Verlauf der Erkrankung verlangsamten könne.

#### Literatur

- 1 World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living guideline. 17.12.2020.
- 2 Huttner B, Bernasconi E, Mueller N. SSI Guidelines, SARS-CoV-2/ COVID-19 – Antiviral and immunomodulatory treatment considerations (continually updated). Aktuelle Version: <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352>
- 3 WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184)
- 4 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–6. [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764)

Prof. Dr. med. Nicolas Müller  
Klinik für Infektiologie  
und Spitalhygiene  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
Tel. 044 255 3712  
[Nicolas.Mueller\[at\]usz.ch](mailto:Nicolas.Mueller[at]usz.ch)