



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19

臺北市立聯合醫院教研部
施至遠教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

前言

- **瑞德西韋(Remdisivir)**是一種抑制病毒RNA聚合酶的核苷酸類似物前藥，在體外(in vitro)活性試驗可對抗新型冠狀病毒
- 本研究有美國、加拿大、歐洲及日本多個團隊參與
- 本研究在**恩慈療法(compassionate-use)**的基礎上，描述接受瑞德西韋治療的嚴重Covid-19住院患者的照護結果
- 本研究計畫由Gilead Sciences資助

研究方法

- Gilead Sciences於2020/1/25開始接受瑞德西韋恩慈療法的申請，資料收集至2020/3/30
- 收案條件
 - ✓ 經RT-PCR確診之住院病人
 - ✓ 血氧 $\leq 94\%$ 或需接受氧氣治療
 - ✓ 肌酸酐清除率 $> 30 \text{ ml/min}$
 - ✓ AST/ALT $<$ 正常值上限的五倍
 - ✓ 同意不使用其他試驗用藥
- 療程共10天
 - 第1天，經靜脈loading dose 200 mg
 - 後續9天，每天100 mg
 - 醫師根據需要使用支援性療法

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Invasive Ventilation (N = 34)	Noninvasive Oxygen Support (N = 19)	Total (N = 53)
Median age (IQR) — yr	67 (56–72)	53 (41–68)	64 (48–71)
Age category — no. (%)			
<50 yr	6 (18)	8 (42)	14 (26)
50 to <70 yr	14 (41)	7 (37)	21 (40)
≥70 yr	14 (41)	4 (21)	18 (34)
Male sex — no. (%)	27 (79)	13 (68)	40 (75)
Region — no. (%)			
United States	14 (41)	8 (42)	22 (42)
Japan	8 (24)	1 (5)	9 (17)
Europe or Canada	12 (35)	10 (53)	22 (42)
Oxygen-support category — no. (%)			
Invasive ventilation	34 (100)	—	34 (64)
Invasive mechanical ventilation	30 (88)	—	30 (57)
Extracorporeal membrane oxygenation	4 (12)	—	4 (8)
Noninvasive oxygen support	—	19 (100)	19 (36)
Noninvasive positive-pressure ventilation	—	2 (11)	2 (4)
High-flow oxygen	—	5 (26)	5 (9)
Low-flow oxygen	—	10 (53)	10 (19)
Ambient air	—	2 (11)	2 (4)

- 共61位COVID-19病人接受至少1劑瑞德西韋的治療，其中8名因缺乏追蹤資料或資料錯誤故排除分析
- 納入分析的53名病人，美國22例，歐洲和加拿大22例，日本9例
- 在接受治療前，34位(64%)病人接受侵入性呼吸治療，其中4位(8%)需要ECMO支持

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*

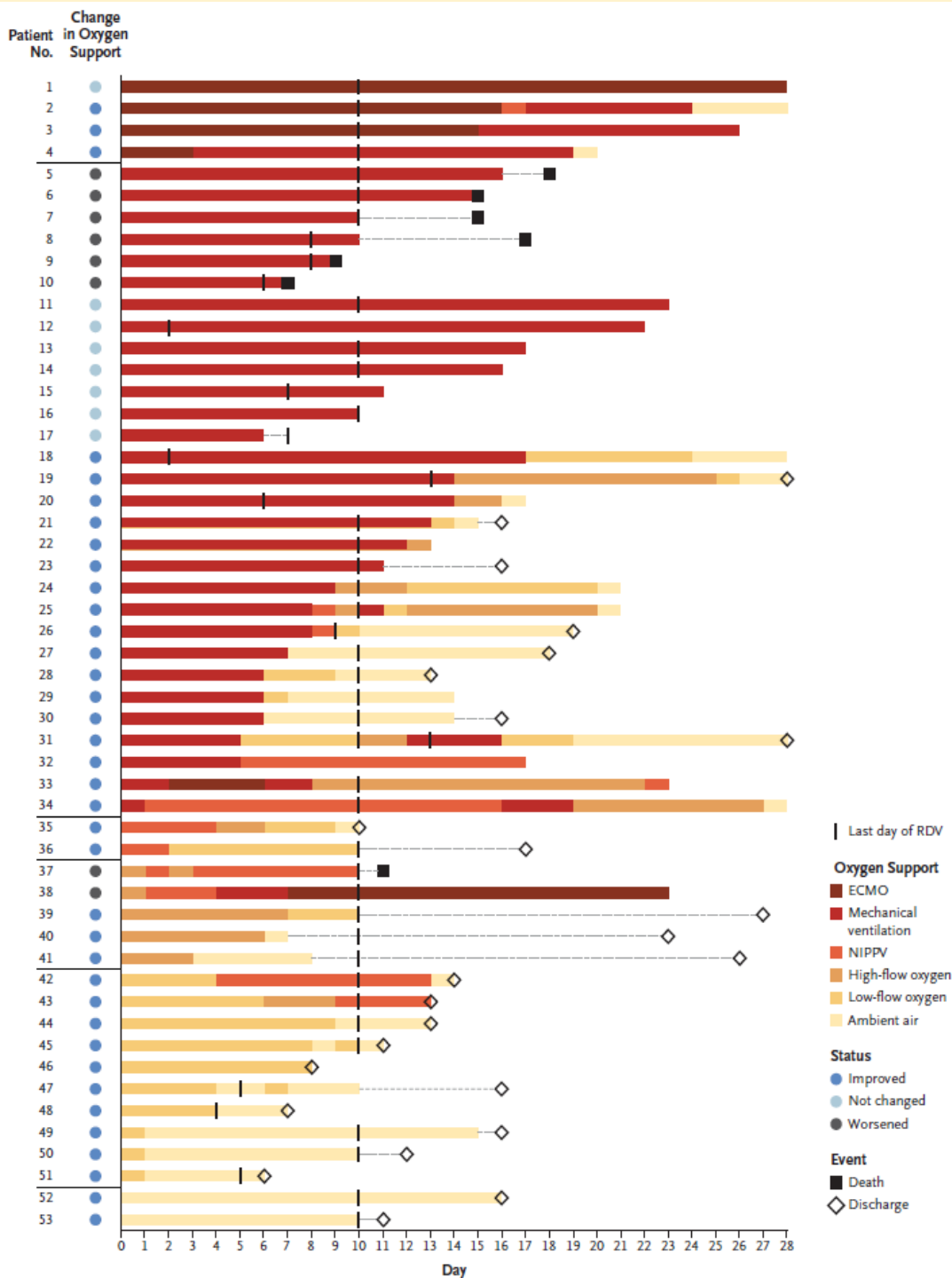
Characteristic	Invasive Ventilation (N=34)	Noninvasive Oxygen Support (N=19)	Total (N=53)
Median duration of symptoms before remdesivir therapy (IQR) — days	11 (8–15)	13 (10–14)	12 (9–15)
Coexisting conditions — no. (%)			
Any condition	25 (74)	11 (58)	36 (68)
Hypertension	9 (26)	4 (21)	13 (25)
Diabetes	8 (24)	1 (5)	9 (17)
Hyperlipidemia	6 (18)	0	6 (11)
Asthma	5 (15)	1 (5)	6 (11)
Median laboratory values (IQR)			
ALT — IU per liter	48 (31–79)	27 (20–45)	37 (25–61)
AST — IU per liter	39 (30–76)	35 (28–46)	36 (29–67)
Creatinine — mg per deciliter	0.90 (0.66–1.17)	0.79 (0.63–1.00)	0.89 (0.64–1.08)

- 接受侵入性呼吸治療的病人，相較於非侵入性呼吸治療者，年齡較大、更多為男性、ALT中位數較高、更高的共病症罹患率，包括高血壓、糖尿病、高血脂症和氣喘
- 開始治療之前，症狀的持續時間中位數為12天

		No. of Patients in Oxygen-Support Group at Baseline (%)			
		Invasive (N=34)	Noninvasive (N=7)	Low-flow oxygen (N=10)	Ambient air (N=2)
Category on ordinal scale →		5	4	3	2
No. of Patients in Oxygen-Support Group after Treatment (%)	Death	6 (18)	1 (14)	0	0
	Invasive	9 (26)	1 (14)	0	0
	Noninvasive	3 (9)	0	0	0
	Low-flow oxygen	0	0	0	0
	Ambient air	8 (24)	0	0	0
	Discharged	8 (24)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
	Improvement	19 (56)	5 (71)	10 (100)	2 (100)
Category on ordinal scale ↑					

Figure 1. Oxygen-Support Status at Baseline and after Treatment.

- 在追蹤中位數為18天的情況下，53位病人中的**68%在氧氣支持類型得到改善，15%症狀惡化**
- 12位呼吸一般空氣或者接受低流量氧氣的病人都得到改善，7位使用非侵入性氧氣治療的病人中，5位得到改善
- 30位使用呼吸器的病人中，57%(17位)可拔管，4位使用ECMO的病人中 75%(3位)停止使用ECMO



本研究53位病人中

47%已出院(25位)
 侵入性呼吸治療為24%
 (8 /34)
 非侵入性氧氣治療為89%
 (17/19)

13%死亡 (7位)
 侵入性呼吸治療為18%
 (6/34)
 非侵入性氧氣治療為5%
 (1/19)

Table 2. Summary of Adverse Events.

Event	Invasive Ventilation (N = 34)	Noninvasive Oxygen Support (N = 19)	Total (N = 53)
<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	22 (65)	10 (53)	32 (60)
Adverse events occurring in 2 or more patients			
Hepatic enzyme increased*	8 (24)	4 (21)	12 (23)
Diarrhea	1 (3)	4 (21)	5 (9)
Rash	3 (9)	1 (5)	4 (8)
Renal impairment	4 (12)	0	4 (8)
Hypotension	3 (9)	1 (5)	4 (8)
Acute kidney injury	2 (6)	1 (5)	3 (6)
Atrial fibrillation	2 (6)	1 (5)	3 (6)
Multiple-organ-dysfunction syndrome	3 (9)	0	3 (6)
Hypernatremia	3 (9)	0	3 (6)
Deep-vein thrombosis	3 (9)	0	3 (6)
Acute respiratory distress syndrome	1 (3)	1 (5)	2 (4)
Pneumothorax	2 (6)	0	2 (4)
Hematuria	2 (6)	0	2 (4)
Delirium	1 (3)	1 (5)	2 (4)
Septic shock	2 (6)	0	2 (4)
Pyrexia	1 (3)	1 (5)	2 (4)
Any serious adverse event	9 (26)	3 (16)	12 (23)
Serious events occurring in 2 or more patients			
Multiple-organ-dysfunction syndrome	2 (6)	0	2 (4)
Septic shock	2 (6)	0	2 (4)
Acute kidney injury	2 (6)	0	2 (4)
Hypotension	2 (6)	0	2 (4)

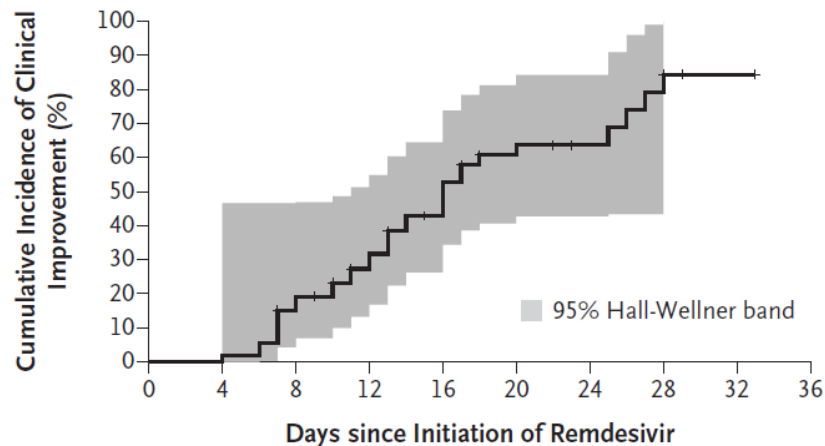
60%病人(32位) 出現副作用

最常見的是肝臟酵素升高、腹瀉、皮疹，腎損傷和低血壓

23%病人(12位) 出現嚴重副作用

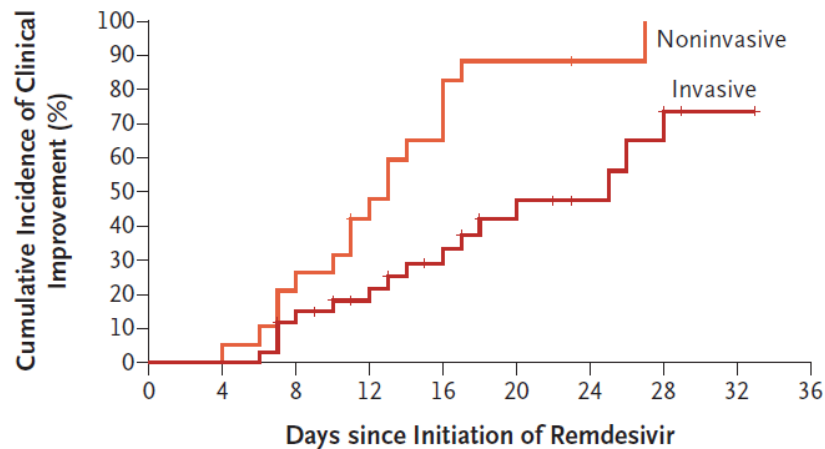
包括多重器官功能失調症候群、敗血性休克、急性腎損傷和低血壓

A Overall



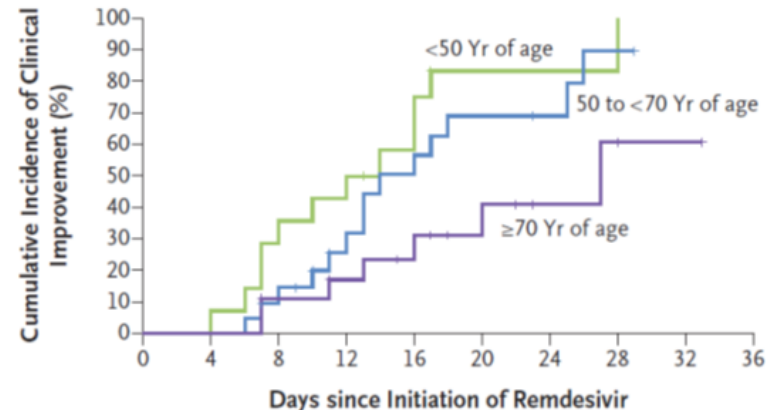
No. at Risk	53	53	43	33	23	13	7	4	1	0
-------------	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

B Baseline Oxygen Support



No. at Risk	19	19	15	10	6	2	1	0		
Noninvasive	34	34	28	23	17	11	6	4	1	0
Invasive										

C Age



No. at Risk

<50 Yr of age	14	14	10	8	5	1	1	1		
50 to <70 Yr of age	21	21	18	12	8	5	3	1	0	
≥70 Yr of age	18	18	15	13	10	7	3	2	1	0

Figure 3. Cumulative Incidence of Clinical Improvement from Baseline to Day 36.

由全部的參與研究對象，根據呼吸支持狀態分層分析，或是按年齡分層分析的結果，皆顯示臨床狀況日趨改善

討論與結論

- 本研究提供了瑞德西韋治療重症患者的最新資料，**68%的病人氧氣支持狀態得到改善**，在中位數追蹤時間為18天的**總死亡率為13%**。之前中國進行的一系列研究中，重症COVID-19患者的死亡率在17-78%之間
- 之前一項在武漢進行的包含201名患者的研究中，接受侵入性呼吸治療病人的死亡率高達66%(44/67)。與這些數字相比，考量到本研究對象疾病的嚴重度，本研究13%的死亡率值得關注
- 本研究沒有蒐集病毒量，因此無法確認瑞德西韋抗病毒的療效，及探討原始病毒量和病毒抑制之間的關係。而且這個沒有對照組的研究的病人數目不多，追蹤時間較短

Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19

本篇重點結論

- 接受恩慈療法使用瑞德西韋治療的53位重症住院病人中，有68%觀察到臨床改善，另有13%死亡
- 60%病人出現藥物副作用，23%出現嚴重副作用
- 療效的測量，尚需進一步執行瑞德西韋治療的隨機/安慰劑對照試驗確認