

Remdesivir 於腎功能不全患者的使用

張以青 陳怡君

高雄長庚紀念醫院 內科部感染科

新型冠狀病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19; 簡稱新冠肺炎) 三年來在全世界造成大規模的傳染及死亡, 而 remdesivir 是治療新冠肺炎重症的重要藥物。腎功能不全族群, 包括透析患者、第四期和第五期的慢性腎臟病患者、急性腎損傷患者或是換腎患者, 均為得到新冠肺炎後死亡的高風險族群。然而, 因 ACTT-1 臨床試驗中排除了腎絲球過濾率估算值小於 30/mL/min/1.73m² 的患者, 以致於嚴重腎功能不全者在 remdesivir 的仿單中被列為不建議使用的族群。本綜論藉由文獻回顧後發現, 以 remdesivir 治療嚴重腎功能不全的新冠肺炎患者, 肝腎損傷風險並沒有顯著增加, 耐受度良好, 且可能有臨床上的效益。考量腎功能不全者的高死亡風險和使用 remdesivir 的高耐受度, 臨床醫師在權衡利弊和善盡告知義務後, 可用醫病共享決策的方式討論是否給予 remdesivir 來治療嚴重腎功能不全患者的重症新冠肺炎。(**感控雜誌 2023;33:32-41**)

關鍵詞：新冠肺炎、瑞德西韋、腎功能不全、透析、腎移植

前 言

新型冠狀病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19; 簡稱新冠肺炎) 為新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 感染所造成的疾病, 自 2019 年十二月開始全球性大規模的傳播, 三年間已造成全世界超過七億人感

染和超過六百萬人死亡 [1], 也在台灣造成超過一千萬人感染, 和超過一萬九千人死亡 [2]。雖然已有多種抗病毒藥物取得台灣的緊急使用授權 (emergency use authorization) 可用於治療新冠肺炎 [3], 但多數藥物僅能使用於輕症患者, 如抗新型冠狀病毒單株抗體、nirmatrelvir/ritonavir

民國 112 年 3 月 6 日受理
民國 112 年 5 月 3 日接受刊載

通訊作者：陳怡君
通訊地址：高雄市鳥松區大埤路 123 號
連絡電話：07-731 7123

DOI: 10.6526/ICJ.202306_33(3).0003

和 molunpiravir。Remdesivir 作為一個抗病毒藥物，在多個治療新冠肺炎的隨機臨床試驗中取得重大成果，尤其在已使用氧氣但未使用呼吸器的新冠肺炎患者，可以縮短康復的時間，並下降使用呼吸器的比例和死亡率，在重症治療上有著重要角色 [4-6]。儘管如此，remdesivir 仍有其臨床使用上的限制，其中腎絲球過濾率估算值 (estimated glomerular filtration rate) 小於 30/mL/min/1.73m² 的嚴重腎功能不全者在 ACTT-1 臨床試驗中被排除 [4]，因此在仿單中被列為不建議使用的族群之一 [7]。台灣為世界上末期腎病盛行率最高的地區 [8]，而末期腎病患者感染新型冠狀病毒，有更高的風險演變成重症 [9]，且死亡率高達 30% [10,11]。另一方面，新冠肺炎也會造成急性腎損傷，在住院患者和加護病房患者中，分別有大於 20% 和大於 50% 的病患有急性腎損傷的情形 [12]，且跟死亡率高度相關 [13]。雖然 remdesivir 可治療新冠肺炎重症，但在嚴重腎功能不全者卻沒有設計良好的隨機對照試驗可供實證，因此臨床醫師治療新冠肺炎重症合併嚴重腎功能不全者，常需要權衡使用 remdesivir 治療的風險與益處。本篇文章的目的為藉由文獻回顧，來整理 remdesivir 在嚴重腎功能不全族群中的使用經驗。

Remdesivir 簡介、藥物動力學與其使用隱憂

Remdesivir 為一種核苷類似物 (nucleoside analogue)，可藉由抑制病毒 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase) 來抑制新型冠狀病毒，以達到治療疾病的目的 [14]。Remdesivir 藥物在靜脈注射且進入細胞後，會從前趨藥物 GS-5734 經水解酶作用成為中間產物 GS-704277，再進一步轉換成單磷酸核苷類似物 GS-441524-MP。GS-441524-MP 可以進一步磷酸化，成為具有三個磷酸基的活性藥物 GS-443902；若 GS-441524-MP 去磷酸化則成為 GS-441524，為血清中的主要代謝物，而 GS-441524 再磷酸化的效率則不佳 [15]。在健康受試者身上，約 10% 的 remdesivir 以原形藥物 GS-5734 的形式經由腎臟排出，約 50% 以代謝物 GS-441524 的形式排出 [7]。在透析患者身上給予 remdesivir 200mg 的負載劑量 (loading dose) 後，remdesivir 的血清濃度在短時間內上升後即快速地下降，而 GS-441524 的血清濃度則會緊接著開始上升。Remdesivir 和 GS-441524 兩者在透析患者身上的暴露分別比健康受試者高了三倍和六倍 [16,17]。在血液透析後，GS-441524 的血清濃度會下降大約 50%，而 GS-441524 的最低血中濃度 (trough concentration)

在兩次透析之間雖然濃度較高但維持穩定 [16]。一個收錄了三名規則血液透析的新冠肺炎需氧患者的研究也發現，投與五天 remdesivir 療程後，GS-441524 在第五天的藥峰濃度 (maximum concentration) 比健康受試者有 3 到 10 倍不等程度的提高，但此三名患者對 remdesivir 治療均耐受良好，且成功康復出院 [18]。此兩個研究均發現 GS-441524 可經由血液透析下降約 50% 的濃度，顯示規則的透析可以避免代謝物 GS-441524 的累積 [16,18]。

由於 remdesivir 本身的水溶性不佳，必須使用增加水溶性的賦形劑，磺丁基醚- β -環糊精 (sulfobutylether- β -cyclodextrin, SBECD)，才能做成靜脈注射的藥物 [19]。Remdesivir 有兩種劑型，溶液劑型每 100mg remdesivir 配有 6g SBECD，而凍晶乾燥劑型則是每 100mg remdesivir 配有 3g SBECD，兩者相差兩倍 [20]。SBECD 經由腎臟代謝，在對象為健康成年男性的人體試驗中，注射 SBECD 後，其成分很快地經由腎臟排出，六小時後幾乎檢測不到 [21]。然而，在肌酸酐清除率 (creatinine clearance rate) 介於 30 到 50 mL/min 之間的腎功能中度不全者相比於肌酸酐清除率大於 80 mL/min 的腎功能正常者，暴露 SBECD 後，其體內 SBECD 的平均藥物濃度曲線下面積 (area under the curve) 會上升四倍，而藥峰濃度則會上升 50%，證實了

SBECD 會在腎功能不全患者體內累積 [21]；而在透析的個案中，四小時的透析可以移除血清中約一半的 SBECD [22]。

目前關於 GS-441524 累積的安全性研究仍不完整，但 SBECD 則因上市較久的關係，已經有廣泛的研究。在動物實驗中，SBECD 的累積可能會造成肝臟壞死和腎小管損傷，但其使用的劑量為 remdesivir 五到十天劑量的 50-100 倍 [21,23]。抗黴菌藥品 voriconazole 的靜脈注射劑型也是使用 SBECD 作為賦形劑，每 200mg voriconazole 配有 3.2g SBECD [24]，因此相關研究可做為參考 [25,26]。美國的一個研究回溯分析了使用 voriconazole 的患者，其中肌酸酐清除率小於 50 mL/min 者 42 名，肌酸酐清除率大於 50 mL/min 者 77 名，分別使用了靜脈注射型 voriconazole 達中位數 10 天和 9 天並追蹤腎功能，發現肌酸酐清除率基礎值並非腎功能惡化的預測因子 [26]。直至今日，僅有一例由美國報導的滲透壓性腎小管病變 (osmotic tubulopathy)，可能是 remdesivir 治療新冠肺炎重症後所造成，而病人本身尚有慢性腎病、體重過重、第二型糖尿病和高血壓等過去病史 [27]。基於以上回顧，使用 remdesivir 治療新冠肺炎重症且嚴重腎功能不全者，要考慮的即是患者是否會因為 GS-441524 和 SBECD 的累積，進一步加重肝腎功能惡化或增加其他副作用的風險。

Remdesivir 使用於嚴重腎功能不全者的安全性與效益

一、末期腎病患者

血液透析可以移除掉 GS-441524 和 SBECD，因此普遍認為常規血液透析患者使用 remdesivir 的隱憂相對較少。來自印度 (n = 48) 和巴基斯坦 (n = 83) 的兩個研究發現，規則血液透析的中重症患者接受 remdesivir 治療後，可以顯著地下降發炎指數，而且在住院 48 小時內接受 remdesivir 的個案，比起 48 小時後才接受者，有顯著更短的住院時間和更短的病毒清除時間，但死亡率並沒有統計上的差別 [28,29]。兩個研究中都未觀察到轉胺酶 (aminotransferase) 上升或副作用增加的情形 [28,29]。在以末期腎病患者為對象的日本全國性世代研究中，共收錄了 1010 名末期腎病患者，其中 98 名接受了 remdesivir 的治療。此研究的多變項分析發現，使用 remdesivir 可以顯著下降死亡率達四成 (風險比為 0.60，95% 信賴區間為 0.37–0.98)。將 98 名接受 remdesivir 治療者和 294 名未接受 remdesivir 者以 1:3 的比例做傾向分數配對後發現，接受 remdesivir 治療者顯著存活較久，住院日數也顯著較短 (差異為 4.7 日，95% 信賴區間為 2.2–7.4， $p < 0.001$) [30]。另一個美國的多中心世代研究則包含了 486 名末期腎病患者，其中 112 人接受了 remdesivir 治療，30 天死亡率

在治療組和對照組分別為 24.1% 和 27.8%。經過傾向分數配對後，使用 remdesivir 相較於沒有使用 remdesivir 治療者，肝功能損傷的比例並沒有增加，而 30 天死亡的相對風險為 0.74 (95% 信賴區間為 0.52–1.05)，顯示出使用 remdesivir 有下降死亡率的趨勢，但在此研究中尚未達顯著意義 [31]。值得一提的是，該美國研究中共有腹膜透析者 79 人，其中接受 remdesivir 治療者有 23 人，是目前腹膜透析患者使用 remdesivir 中人數最多的報告 [31]。整體而言，在常規透析患者身上使用 remdesivir 治療新冠肺炎，沒有觀察到更多的肝功能異常和副作用，並有顯著縮短住院時間的幫助，且可能有下降死亡率的好處。

二、嚴重腎功能不全但尚未透析的患者

由於 GS-441524 和 SBECD 在嚴重腎功能不全但尚未透析的患者身上可能會造成累積，因此安全性是這群病人使用 remdesivir 的首要考量。最早在一個印度的單中心研究中，remdesivir 被使用於 30 名併發急性腎損傷、已使用氧氣但尚未使用侵入性呼吸器的新冠肺炎個案，其中沒有出現因 remdesivir 暴露而產生轉胺酶上升大於五倍正常值或腎功能惡化的狀況，且在沒有進入血液透析的 11 人中，肌酸酐濃度在完成 remdesivir 治療後 48 小時呈下降趨勢 [32]。美國一個多中心研究分析了 347 名使用

remdesivir 的非透析患者，有 40 人肌酸酐清除率小於 30 mL/min，而 307 人則大於 30 mL/min。研究顯示在肌酸酐清除率小於 30 mL/min 的組別，雖然病人顯著地年紀更大、有更多的升壓劑使用和呼吸器使用，但在 remdesivir 治療結束後，兩組之間在急性腎損傷 (5% vs 2.3%, $p = 0.283$) 和因肝功能異常停藥 (0 vs 3.9%, $p = 0.374$) 的發生比例在統計學上沒有顯著差異 [24]。同樣來自美國的多中心回溯型觀察研究也發現，雖然 remdesivir 溶液劑型中每劑含有的 SBECD 為凍晶乾燥劑型的兩倍，但無論是整個世代族群 ($n = 1000$) 還是在肌酸酐清除率小於 30 mL/min 的次族群中 ($n = 119$)，使用溶液劑型治療和使用凍晶乾燥劑型治療後，發生急性腎損傷、轉胺酶升高大於五倍正常值和死亡的比例均無顯著差異，反而使用 remdesivir 時已經使用呼吸器或升壓劑這兩者才是治療後急性腎損傷的風險因子 [20]。

在嚴重腎功能不足族群的接受 remdesivir 文獻中，有些重要研究的收錄對象包含了數量不等的暫時性透析和規則透析或的病患 [33-36]。在一個收錄了 135 名使用 remdesivir 患者的美國單中心研究中，以肌酸酐清除率是否小於 30 mL/min 作為分界，可分為嚴重腎功能不全組 20 人（含透析 5 人），和非嚴重腎功能不全組 115 人。兩組比較後發現，嚴重腎功能不全組年齡顯著較大、死亡率

較高、住院日數較久且肌酸酐上升大於 1.5 倍的比例較高。經過分析，嚴重腎功能不全組中腎功能惡化的四人，其中三人產生急性腎損傷的時間點在給予 remdesivir 之前，另一人則跟整體臨床狀況惡化有關。在嚴重腎功能不全組使用 remdesivir 並沒有增加轉胺酶升高的比例 [34]。另一個美國的回溯性研究則收錄了 31 名腎絲球過濾率估算值小於 30 mL/min/1.73m² 且接受 remdesivir 治療者作為實驗組，並從同體系過去患者中以傾向分數配對了 31 名同樣嚴重腎功能不全但未接受 remdesivir 者作為歷史對照組。傾向分數配對的項目包括有連續性器官衰竭評估 (Sequential Organ Failure Assessment) 分數、呼吸器使用、實體器官移植史和住院時肌酸酐數值等重要因子。兩組匹配後，實驗組比起歷史對照組仍有更多的女性 (67.7% vs 54.8%) 和更多的末期腎病患者 (41.9% vs 32.3%)。在不良事件的發生率中，僅有高血糖事件的比例在實驗組中顯著更多 (81% vs 55%; $p = 0.03$)，但實驗組同時也有更高的 dexamethasone 使用率 (81% vs 10%)。轉胺酶升高比例、其他不良事件發生的比例和死亡率在兩組之間均相當，沒有統計上的顯著差別。值得一提的是本研究將心律不整納入不良事件的評估，包括竇性緩脈、心室頻脈、心房纖維性顫動和心跳停止等 [35]。最後，來自加拿大的 CATCO 隨機對照試驗發表了針

對腎絲球過濾率估算值小於 30/mL/min/1.73m² 患者的事後檢定結果，其中使用 remdesivir 治療者 34 人，未使用 remdesivir 者 25 人，兩組各有四分之一患者為透析個案。未使用 remdesivir 組的男性較多且腎絲球過濾率估算值的中位數較低。使用 remdesivir 組比上未使用 remdesivir 組，在住院中死亡率、新發的呼吸器使用比例和新發的透析需求比例上均沒有出現統計學上的顯著差異。在使用 remdesivir 治療組中，並沒有發現轉胺酶上升或是腎毒性的風險 [36]。

從以上真實世界的使用經驗來看，在嚴重腎功能不全但尚未透析的患者身上使用 remdesivir 治療新冠肺炎，相較於對照組，肝腎功能惡化和心律不整的不良事件並未顯著增加，安全性良好。然而，在腎功能不全患者使用 remdesivir 治療後可以顯著改善臨床狀況的證據，尚需更多的研究來驗證。

三、腎移植者

腎移植患者感染新型冠狀病毒後，比起非腎移植者有更高的急性腎損傷風險和更高的死亡率 [37]。一個來自印度的單中心研究報告了 57 名腎移植患者，因新冠肺炎中重症住院接受 remdesivir 治療，共有 38 人併發急性腎損傷，治療前腎絲球過濾率估算值的中位數為 36/mL/min/1.73m²，其中有 21 人腎絲球過濾率估算值小於 30/mL/min/1.73m²。

經 remdesivir 治療後，8 人死亡，1 人移植腎失去功能，48 人 (84%) 康復且腎功能回復。死亡的 8 人在 remdesivir 開始使用時皆已有嚴重的肺炎，而移植腎失去功能者在感染前也已經為第五期慢性腎病患者。本研究中，腎移植者的鈣調磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitor) 均無調整，也沒有病患產生肝功能異常 [38]。來自西班牙的多中心研究則報告了 51 名使用 remdesivir 治療新冠肺炎中重症的腎移植患者，已需要呼吸器使用者 28 名，併發急性腎損傷者 14 名，腎絲球過濾率估算值小於 30/mL/min/1.73m² 者占 8.5%，其中一名惡化到需要暫時性透析。本研究中死亡率為 18.9%，而且年齡大於 65 歲的患者比年齡小的患者相比死亡率顯著更高。所有存活下來的急性腎損傷患者，其腎功能均回到基礎值，且沒有觀察到顯著的肝毒性。在住院 48 小時內給予 remdesivir 的病人比 48 小時後給予 remdesivir 的病人，在數字上有較短的住院日數 (平均日數 12.5 日 vs 平均日數 22.5 日， $p = 0.07$) 和較少的死亡率 (11.1% vs 24%， $p = 0.21$)，但尚未達到統計學上的顯著意義 [39]。從以上研究中可知，腎移植併發急性腎損傷的患者，使用 remdesivir 後並沒有發生更多的肝毒性，而且治療成功後，大部分存活者的腎功能可以回復到罹患新冠肺炎前的狀態。

根據上述臨床研究的回顧，在嚴

重腎功能不全的族群中，remdesivir 治療的耐受度良好，並沒有產生更多的肝腎毒性，且多數存活的急性腎損傷患者的腎臟功能可以回復到基礎值。若在住院 48 小時內使用 remdesivir，可能會縮短患者住院日數和病毒清除時間 [28-30]。目前僅有一個研究顯示使用 remdesivir 在末期腎病患者身上為死亡的保護因子，且達到統計上的顯著意義 [30]。

未解的問題和限制

使用 remdesivir 治療嚴重腎功能不全的新冠肺炎重症患者，雖然耐受度良好，但在是否下降死亡率此一關鍵問題上，各研究間尚未有一致的結果。目前資料最多的是血液透析族群，且已經有初步的效益分析可支持臨床上的使用。然而，在嚴重腎功能不全但尚未透析的族群和腹膜透析族群，文獻中報告的個案數量較少，且不容易找到匹配性高的對照組來做分析，而就現有的報告而言，臨床效益尚不明顯。最後，對於嚴重腎功能不全者是否需要調整 remdesivir 的用法目前尚無結論。雖然多數研究選擇不調整 remdesivir 施用的劑量和間隔，但仍有部分研究使用自行調整的給藥方案 [28,33]。以上問題尚待規模更大的真實世界資料來解答。

結語

以 remdesivir 治療嚴重腎功能不全的新冠肺炎患者，肝腎損傷風險並沒有顯著增加，耐受度良好。在常規透析的族群，已有研究指出使用 remdesivir 治療患者可下降死亡風險達四成。Remdesivir 的使用時機要早，在住院 48 小時內接受 remdesivir 治療的末期腎病患者，可顯著縮短住院日數和病毒清除的時間。在嚴重腎功能不全但尚未透析的族群中，雖然尚未有明顯的效益實證出現，但考量腎功能不全患者的高死亡率和使用 remdesivir 的低風險後，使用 remdesivir 治療新冠肺炎重症仍是臨床上合理的選項。在換腎患者族群中，接受 remdesivir 治療且存活者，其腎功能多數能回復到基礎值，而死亡主要貢獻因子為年齡和疾病嚴重度。綜合以上所述，當臨床遇到嚴重腎功能不全的新冠肺炎重症患者，在善加告知使用 remdesivir 治療的風險、益處，和替代療法後，可使用醫病共享決策的方式來討論是否讓病人接受 remdesivir 治療。

參考文獻

1. World Health Organization (2023 年，03 月 01 日)。Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 March 2023。摘自 <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-march-2023>

2. 國家高速網路與計算中心 (2023 年, 03 月 30 日)。COVID-19 DASHBOARD。摘自 <https://covid-19.nchc.org.tw/>
3. 衛生福利部食品藥物管理署 (2022 年, 12 月 21 日)。核准專案製造或輸入之 COVID-19 藥品相關資訊。摘自 <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=11844>
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
5. Ali K, Azher T, Baqi M, et al: Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2022; 194:e242-e51.
6. WHO Solidarity Trial Consortium: Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet* 2022;399:1941-53.
7. Veklury® (remdesivir) (2020,Oct): US prescribing information. Available https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf.
8. United States Renal Data System (2022). 2022USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States - End stage renal disease: Chapter 11. International comparisons. Available <https://usrdp-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease/11-international-comparisons>.
9. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, et al: Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020;98:1530-39.
10. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, et al: COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int* 2020;98: 27-34.
11. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al: A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int* 2020;98:20-6.
12. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al: COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:747-64
13. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al: AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:151-60.
14. Kocic G, Hillen HS, Tegunov D, et al: Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nat Commun* 2021;12:279.
15. Humeniuk R, Mathias A, Kirby BJ, et al: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of Remdesivir, a SARS-CoV-2 Replication Inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2021;60: 569-83.
16. Sörgel F, Malin JJ, Hagmann H, et al: Pharmacokinetics of remdesivir in a COVID-19 patient with end-stage renal disease on intermittent haemodialysis. *J Antimicrob Chemother* 2021;76: 825-7.
17. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, et al: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clin Transl Sci* 2020;13:896-906.
18. Davis MR, Pham CU, Cies JJ: Remdesivir and GS-441524 plasma concentrations in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:822-5.
19. Szenté L, Puskás I, Sohajda T, et al: Sulfobutylether-beta-cyclodextrin-enabled antiviral remdesivir: Characterization of electrospun- and lyophilized formulations. *Carbohydr Polym* 2021;264:118011.
20. Shah S, Ackley TW, Topal JE: Renal and hepatic toxicity analysis of remdesivir formulations: Does what is on the inside really count? *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e0104521.
21. Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, et al: Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci* 2010;99:3291-301.
22. Luke DR, Wood ND, Tomaszewski KE, et al: Pharmacokinetics of sulfobutylether-β-cyclodextrin (SBECD) in subjects on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1207-12.
23. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al: Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020;31: 1384-6.
24. Ackley TW, McManus D, Topal JE, et al: A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e02290-20.
25. Turner RB, Martello JL, Malhotra: Worsening renal function in patients with baseline renal impairment treated with intravenous voriconazole: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:362-6.
26. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, et al: Administration of voriconazole in patients with renal

- dysfunction. *Clin Infect Dis* 2012;54:913-921.
27. Wongboonsin J, Shah SI, Marty FM, et al: Osmotic tubulopathy in a patient with COVID-19 treated with remdesivir. *Kidney Int Rep* 2021;6:1987-91.
 28. Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T, et al: Use of Remdesivir in patients with COVID-19 on hemodialysis: A study of safety and tolerance. *Kidney Int Rep* 2021;6:586-93.
 29. Butt B, Hussain T, Jarrar M, et al: Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 positive dialysis patients. *Antibiotics (Basel)* 2022;11:156.
 30. Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, et al: Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. *Ren Replace Ther* 2021;7:59.
 31. Zaki KE, Huang CW, Zhou H, et al: Comparison of safety and outcomes related to remdesivir treatment among dialysis patients hospitalized with COVID-19. *Clin Kidney J* 2022;15:2056-62.
 32. Thakare S, Gandhi C, Modi T, et al: Safety of remdesivir in patients with acute kidney injury or CKD. *Kidney Int Rep* 2021;6:206-10.
 33. Shakir A, Bhasin N, Swami R, et al: Renal and hepatic outcomes after remdesivir therapy in coronavirus disease-2019-positive patients with renal dysfunction at baseline or after starting therapy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2021;32:1034-42.
 34. Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, et al: Remdesivir use in the setting of severe renal impairment: A theoretical concern or real risk? *Clin Infect Dis* 2021;73:e3990-5.
 35. Seethapathy R, Zhao S, Long JD, et al: A propensity score-matched observational study of remdesivir in patients with COVID-19 and severe kidney disease. *Kidney360* 2022;3:269-78.
 36. Cheng M, Fowler R, Murthy S, et al: Remdesivir in patients with severe kidney dysfunction: A secondary analysis of the CATCO randomized trial. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2229236.
 37. Caillard S, Chavarot N, Francois H, et al. Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant* 2021;21:1295-303.
 38. Meshram HS, Kute VB, Patel H, et al: Feasibility and safety of remdesivir in SARS-CoV2 infected renal transplant recipients: A retrospective cohort from a developing nation. *Transpl Infect Dis* 2021; 23:e13629.
 39. Buxeda A, Arias-Cabrales C, Pérez-Sáez MJ, et al: Use and safety of remdesivir in kidney transplant recipients with COVID-19. *Kidney Int Rep* 2021;6: 2305-15.

A Brief Discussion on the Use of Remdesivir in Patients with Renal Impairment

Yi-Chin Chang, Yi-Chun Chen

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan

The coronavirus disease (COVID-19) has caused large-scale disease burden and deaths worldwide for 3 years. Remdesivir is an important drug for treating patients with severe COVID-19. Patients with renal dysfunction, including dialysis, stage 4 and 5 chronic kidney disease, acute kidney injury, and kidney transplant patients, have a high mortality risk after contracting COVID-19. However, because patients with estimated glomerular filtration rates less than 30 mL/min/1.73 m² were excluded from the ACTT-1 clinical trial, patients with severely impaired renal function are not recommended to receive remdesivir. In this review, we found that the use of remdesivir to treat COVID-19 patients with severe renal function impairment did not significantly increase the risk of liver toxicity or kidney injury and showed good tolerability with potential clinical benefits. Considering the high mortality risk in patients with renal impairment and high tolerability of remdesivir, clinicians can apply shared decision-making to discuss whether to use remdesivir to treat patients with severe renal function impairment and severe COVID-19 after balancing the advantages and disadvantages and fulfilling the duty to inform patients.

Key words: COVID-19, remdesivir, renal impairment, dialysis, renal transplant