

Remdesivir in England

<https://forum.icatcare.org/blogs/yaiza-gomez-mejias/2021/11/26/isfm-protocol-an-update-on-a-treatment-of-feline-i>

ISFM Protocol: An update on a treatment of feline infectious peritonitis in the UK (Updated November 2021) Übersetzt mit deepl.com

Von Yaiza Gomez Mejias geschrieben 26 Nov, 2021 08:08

Sam Taylor BVetMed(Hons) CertSAM DipECVIM-CA MANZCVS FRCVS, Séverine Tasker BVSc BSc DSAM PhD DipECVIM-CA FHEA FRCVS, Danielle Gunn-Moore BSc(Hon), BVM&S, PhD, MANZCVS, FHEA, FRSB, FRCVS, Emi Barker BSc BVSc PhD PGCertTLHE DipECVIM-CA MRCVS, Stephanie Sorrell BVetMed(Hons) MANZCVS DipECVIM-CA MRCVS

Seit August 2021 ist Remdesivir (Abbildung 1) für Tierärzte im Vereinigten Königreich zur Behandlung der feline infektiösen Peritonitis (FIP) bei Katzen legal erhältlich. Seitdem sind viele Katzen und Kätzchen behandelt worden und werden immer noch erfolgreich behandelt. Wie bei jeder neuen Formulierung werden mit zunehmender Erfahrung Anpassungen in den Protokollen vorgenommen, und angesichts der kürzlichen Freigabe (November 2021) von oralem GS-441524 (50-mg-Tabletten) von einem speziellen Hersteller im Vereinigten Königreich (Abbildung 2) wurde dieser Artikel erstellt, um Ärzte bei der Verwendung von Remdesivir und GS-441524 bei der Behandlung von FIP zu unterstützen. Die Behandlung muss unter Umständen auf die einzelne Katze zugeschnitten werden, je nach Ansprechen, Compliance und finanziellen Möglichkeiten des Kunden. Nachstehend sind spezifische Protokolle aufgeführt, die jedoch nicht für alle Katzen geeignet sind.

Behandlungsprotokolle

Aufgrund der Erfahrungen unserer australischen Kollegen, die über 600 Katzen behandelt haben, wurden die Medikamentendosierungen gegenüber den früheren Empfehlungen erhöht. Obwohl einige Katzen auf die zuvor empfohlenen niedrigeren Dosierungen ansprachen, stellten sie fest, dass ein Rückfall nach oder gegen Ende der 84-tägigen

(12-wöchigen) Behandlungszeitraums möglich war, was eine Verlängerung der Behandlung mit einer höheren Tagesdosis erforderlich machte. Dies war letztlich teurer, als wenn die Behandlung mit einer höheren Dosierung begonnen worden wäre.

Bei der Verwendung von Remdesivir und/oder GS-441524 besteht nun die Möglichkeit einer 12-wöchigen Behandlung mit injizierbarem Remdesivir, eines Übergangs von injizierbarem Remdesivir zu oralem GS-441524 oder eines vollständig oralen

GS-441524-Protokoll. Nachstehend finden Sie Dosierungsvorschläge, Vorteile und Einschränkungen für jedes Protokoll. Remdesivir kann nicht oral verabreicht werden. Die empfohlenen Dosierungen (Tabelle 1) hängen vom klinischen Bild ab (d. h. davon, ob ein Erguss vorhanden ist oder nicht und ob eine Beteiligung der Augen und/oder der Neurologie vorliegt). Dies ist auf die unterschiedliche Gewebepenetration der Medikamente zurückzuführen. Im Zweifelsfall ist die höhere Dosierung vorzuziehen.

Bitte beachten Sie, dass die hier angegebenen Dosierungen von oral verabreichtem GS-441524 höher sind als in einigen Veröffentlichungen - in diesen Veröffentlichungen wurden "Schwarzmarkt"-Präparate des so genannten GS-441524 verwendet, bei denen die Menge des den Katzen verabreichten Wirkstoffs nicht bestätigt wurde. Die hier angegebenen Dosierungen beruhen auf Erfahrungen mit einem oralen Präparat mit bekanntem GS-441524-Gehalt. Die Extrapolation ist daher nicht auf andere orale Zubereitungen anwendbar, bei denen der Wirkstoff und/oder seine Konzentration nicht bekannt sind oder vom Hersteller nicht angegeben werden.

Kombinierte injizierbare und orale Behandlungsprotokolle:

Die Entscheidung, wann von injizierbarem Remdesivir auf das orale GS-441524 umgestellt wird, kann von der Verträglichkeit der Injektionen (oder der oralen Verabreichung von Tabletten), den Preisunterschieden bei der Formulierung (einschließlich der Kosten für Nadeln, Spritzen, Entsorgung scharfer Gegenstände und Abfall) sowie den Präferenzen und finanziellen Möglichkeiten des Besitzers abhängen.

Die Erfahrung zeigt, dass die Umstellung zwischen 7 und 14 Tagen nach Beginn der intravenösen (IV) oder subkutanen Behandlung mit Remdesivir erfolgen kann. Die Umstellung kann direkt erfolgen; Remdesivir wird an einem Tag verabreicht und am nächsten Tag mit GS-Tabletten begonnen.

Welches Protokoll gewählt wird, hängt vom Schweregrad der FIP-Erkrankung der Katze ab. Die Dosierungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Table 1: Summary of dosage recommendations for remdesivir and GS-441524

Clinical presentation	Remdesivir- by injection	GS 441524-oral
Cats with effusions and without ocular or neurological signs	10 mg/kg q24h	10–12 mg/kg q24h
No effusion and without ocular or neurological signs	12 mg/kg q24h	10–12 mg/kg q24h
Ocular signs present (effusive and non-effusive)	15 mg/kg q24h	15 mg/kg q24h
Neurological signs present (effusive and non-effusive)	20 mg/kg q24h	10 mg/kg q12h daily (ie, 20 mg/kg given as a divided dose)

Schwere Erkrankung (anorektisch, dehydriert, Katze wird in der Regel stationär aufgenommen)

Erstbehandlung mit einmal täglich intravenösem Remdesivir (Tabelle 1) über 3-4 Tage (d. h. an den Tagen 1, 2, 3 ± 4). Dies stellt eine Ladedosis des Arzneimittels dar. An jedem Tag ist die erforderliche Remdesivir-Dosis auf ein Gesamtvolumen von 10 ml mit Kochsalzlösung zu verdünnen und langsam über 20-30 Minuten manuell oder mit einer Spritze zu verabreichen.

Anschließend einmal täglich Remdesivir subkutan in der gleichen Dosierung (Tabelle 1) bis zum Tag 7-14 verabreichen.

Umstellung auf einmal (oder zweimal) täglich oral verabreichtes GS-441524 (Tabelle 1) an Tag 8-15 und Fortsetzung bis mindestens Tag 84.

Weniger schwere Erkrankung (normale Flüssigkeitszufuhr, Nahrungsaufnahme)

Erstbehandlung mit einmal täglichem subkutanem Remdesivir (Tabelle 1) bis zum Tag 7-14.

Umstellung auf einmal (oder zweimal, wenn eine sehr hohe neurologische Dosis erforderlich ist) täglich oral verabreichtes GS-441524 (Tabelle 1) an Tag 8-15 und Fortsetzung bis mindestens Tag 84.

Nur orales Behandlungsprotokoll:

Ein ausschließlich orales GS-441524-Behandlungsprotokoll wird empfohlen, wenn eine Injektion nicht vertragen wird/

Finanziell möglich:

Einmal (oder zweimal, wenn eine sehr hohe neurologische Dosis erforderlich ist) täglich oral GS-441524 (Tabelle 1) bis mindestens Tag 84.

Mögliche unerwünschte Wirkungen von Remdesivir

Remdesivir scheint gut verträglich zu sein. Es wurde jedoch über die folgenden unerwünschten Wirkungen berichtet:

Vorübergehendes lokales Unbehagen/Brennen bei der Injektion (siehe weiter unten zur Vorbeugung);

Entwicklung/Verschlimmerung eines Pleuraergusses (nicht immer eiweißhaltig) in den ersten 48 Stunden der Behandlung, der manchmal eine Drainage erfordert;

Katzen können einige Stunden nach der intravenösen Verabreichung deprimiert oder mit Übelkeit behaftet erscheinen;

Es wurde über einen Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Enzymaktivität berichtet (es ist unklar, ob dies auf eine zugrunde liegende FIP-Erkrankung oder eine unerwünschte Arzneimittelwirkung zurückzuführen ist);

GS-441524 wird auf nüchternen Magen verabreicht (mit etwas Wasser herunterspülen) - 30 Minuten nach der Behandlung kann Nahrung verabreicht werden.

Mefloquin wird mit Nahrung verabreicht, da es sonst häufig zu Erbrechen kommt. Es wurde über eine leichte periphere Eosinophilie berichtet.

Benötigen Sie Rat zur Behandlung von FIP? Wenn Sie Ratschläge zur Diagnose und Behandlung eines FIP-Verdachtsfalls benötigen, senden Sie bitte eine E-Mail an fipadvice@gmail.com

Optionen für Kunden mit begrenzten Kosten - idealerweise sollte die Therapie mit den empfohlenen Formulierungen und Dosierungen so lange wie möglich (bis zu 84 Tage) durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit einer Heilung zu erhöhen. Die nachstehenden Optionen sollten nur in Anspruch genommen werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist, da es zu einem Rückfall kommen kann, der dann eine längere Behandlung erfordert und die Kosten erhöht

Orale Behandlung mit GS-441524 nur für 84 Tage, wie oben beschrieben.

Geben Sie injizierbares Remdesivir oder orales GS-441524 für so viele Tage, wie der Besitzer sich leisten kann, bevor Sie auf orales Mefloquin 62,5 mg 2-3 mal wöchentlich (bei großen Katzen dreimal wöchentlich) oder 20-25 mg PO q24h (wenn eine Neuformulierung der Tabletten möglich ist, z. B. Novalabs) umsteigen, um ein

84-tägiges Behandlungsprotokoll; Mefloquin ist billiger als Remdesivir und GS-441524, aber es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um seine Wirksamkeit in dieser Situation zu beurteilen.

Wenn eine Erhöhung der Remdesivir-Dosierung erforderlich ist (z. B. aufgrund des Auftretens einer neurologischen Erkrankung während der Behandlung), aber nicht bezahlbar ist, kann die Behandlung mit Mefloquin als Zusatztherapie durchgeführt werden. Dies ist billiger als Remdesivir, obwohl weitere Untersuchungen erforderlich sind, um die Wirkung dieser Kombination zu beurteilen.

Felines Interferon Omega wurde auch in der Zeit nach der Behandlung mit Remdesivir/GS-441524 eingesetzt, aber es sind weitere Untersuchungen zu dieser Kombination erforderlich, um zu beurteilen, ob sie notwendig ist.

Werden orale Behandlungen mit oder ohne Nahrung verabreicht?

GS-441524 wird auf nüchternen Magen verabreicht (mit etwas Wasser herunterspülen) - 30 Minuten nach der Behandlung kann Nahrung gegeben werden.

Mefloquin wird mit Nahrung verabreicht, da es sonst häufig zu Erbrechen kommt.

Vergessen Sie nicht, Ihre Patienten bei der oralen Verabreichung von Medikamenten zu unterstützen, da dies ebenfalls eine Herausforderung darstellen kann. Verweisen Sie Ihre Kunden auf die iCatCare-Website mit Informationen und Videos:

<https://icatcare.org/advice/how-to-give-your-cat-a-tablet/>

Was kann ich tun, um den Besitzern bei der subkutanen Verabreichung von Remdesivir zu helfen?

Die Injektion von Remdesivir kann vorübergehend zu lokalen Beschwerden führen. Die folgenden Maßnahmen können dazu beitragen, das Unbehagen zu verringern und die Compliance zu verbessern:

Stellen Sie sicher, dass die Besitzer jedes Mal eine neue Nadel verwenden, wenn sie das Medikament aus der Flasche entnehmen. Dadurch wird das Risiko einer bakteriellen Verunreinigung der Flasche verringert, und der wiederverwendbare Verschluss der Flasche sollte vor dem Einstechen der Nadel mit einem Alkoholtupfer gereinigt werden.

Achten Sie darauf, dass der Besitzer die Nadel nach der Entnahme des Medikaments aus der Flasche und vor der Injektion auswechselt (das Durchstechen des wiederverwendbaren Siegels macht die Nadel stumpf).

Manche bevorzugen eine 21G-Nadel, um schneller zu injizieren, andere finden eine feinere 23G-Nadel besser verträglich. Es kann sich also lohnen, beide Nadeln auszuprobieren, falls Probleme auftreten.

Wechseln Sie die Injektionsstellen.

Halten Sie Remdesivir vor der Verabreichung auf Raumtemperatur.

Orales Gabapentin (50-100 mg/Katze) kann hilfreich sein und/oder transmukosales oder subkutanes Buprenorphin, das mindestens 30-60 Minuten vor der Remdesivir-Injektion verabreicht wird, um eine leichte Sedierung/Analgesie zu bewirken.

Der zu injizierende Bereich kann beschnitten werden, um den Besitzern zu helfen, die geeignete Stelle für die Injektion zu finden, und damit 40 Minuten vor der Injektion eine topische EMLA-Creme aufgetragen werden kann (obwohl eine oberflächliche Desensibilisierung nicht unbedingt hilfreich ist, da es normalerweise das Remdesivir unter der Haut ist, das Unbehagen verursacht).

Vergewissern Sie sich, dass zu jedem Zeitpunkt die volle Dosis der Injektion verabreicht wird, und ermutigen Sie die Besitzer, alle Missgeschicke zu melden, da dies die Entscheidung beeinflussen kann, wenn ein Rückfall auftritt.

Katzen benötigen mehrere Wochen der Behandlung. Ermutigen Sie die Besitzer, die Erfahrung der Injektion positiver zu gestalten, indem sie Leckerlis zum Zeitpunkt der Injektion verwenden oder die Katze streicheln, bürsten oder mit ihr spielen, wenn sie weniger futtermotiviert ist. Schlagen Sie den Besitzern vor, jeden Tag Zeit mit ihrer Katze zu verbringen, um zu vermeiden, dass die Beziehung zwischen Katze und Besitzer Schaden nimmt, was die Compliance beeinträchtigen kann.

HINWEIS ZUM WIEGEN VON KATZEN: Es ist sehr wichtig, die Katzen während der Behandlung wöchentlich auf einer genauen Waage zu wiegen - bei erfolgreicher Behandlung kommt es zu einer Gewichtszunahme und/oder einem Wachstum der Kätzchen, was eine Erhöhung der Dosis erforderlich macht, um sicherzustellen, dass die verabreichte antivirale Dosis immer noch für den zu behandelnden FIP-Typ geeignet ist.

Was sollte ich während der Behandlung erwarten?

In den ersten 2-5 Tagen sollten Sie eine Verbesserung des Verhaltens, des Appetits, ein Abklingen der Pyrexie und einen Rückgang der Bauch- (Abbildung 3) oder Pleuraflüssigkeit (falls ein Erguss vorhanden ist) feststellen. In einigen Fällen kann sich die Pleuraflüssigkeit in den ersten paar Tagen vorübergehend verschlimmern. Wenn die Katze zu Hause ist, raten Sie dem Besitzer, die Ruheatemfrequenz und die Atemanstrengung zu messen. Der Erguss bildet sich normalerweise innerhalb von 2 Wochen zurück.

Wenn nach 2 Wochen immer noch ein Erguss vorhanden ist, sollte eine höhere Dosierung als die bisher verwendete in Betracht gezogen werden (z. B. eine Erhöhung der Dosierung, die nur für Katzen mit Ergüssen verwendet wird).

Das Serumalbumin steigt an und das Globulin sinkt (d. h. sie normalisieren sich) im Laufe von 1 bis 3 Wochen, wobei zu beachten ist, dass die Globuline anfänglich ansteigen können, wenn ein großvolumiger Erguss absorbiert wird.

Lymphopenie und Anämie können länger dauern, bis sie abklingen, bis zu 10 Wochen.

Eine leichte periphere Eosinophilie ist ein häufiger Befund und kann, wie bei COVID-Patienten, ein günstiger Marker für das Abklingen der Krankheit sein.

Die Größe der Lymphknoten nimmt im Laufe einiger Wochen ab.

Wenn der Fortschritt nicht den Erwartungen entspricht, sollte die Diagnose überprüft (siehe unten) und/oder die Dosierung erhöht werden.

Was muss ich während der Behandlung überwachen?

Idealerweise Serumbiochemie und Hämatologie nach 2 Wochen und dann monatlich.

Bei Kunden mit begrenzten Kosten sollten nur Gewicht, Aussehen, Ausscheidungen (z. B. durch internes Scannen), neurologische Anzeichen und die wichtigsten biochemischen Anomalien überwacht werden (z. B. durch Messung von Globulin, Bilirubin oder durch Spinning des Mikrohämatokrit-Röhrchens für das Volumen der gepackten Zellen, die Gesamtproteine und die Farbe des Plasmas).

Die ALT-Enzymaktivität kann ansteigen - es ist nicht klar, ob dies auf die FIP-Pathologie oder auf eine Arzneimittelreaktion zurückzuführen ist, und es ist normalerweise kein Grund, die Therapie abubrechen. Es ist nicht bekannt, ob eine zusätzliche hepatoprotektive Therapie (z. B. SAMe) in diesen Fällen hilfreich ist.

Point-of-Care-Ultraschall (POCUS) zur Überwachung der Auflösung des Ergusses und/oder der Größe der Lymphknoten.

Wenn ich ein positives Ansprechen auf die Behandlung feststelle, wann muss ich die Behandlung beenden?

Nicht vor 84 Tagen (12 Wochen).

Bestätigen Sie das Verschwinden früherer Anomalien (klinisch, POCUS, Serumbiochemie und Hämatologie).

Setzen Sie die Behandlung erst ab, wenn die Katze mindestens 2 Wochen lang normal ist (klinisch, serumbiochemisch und hämatologisch).

Was ist nach der Behandlung zu beachten?

Weisen Sie den Besitzer darauf hin, die Katze engmaschig auf einen klinischen Rückfall zu überwachen - diese Überwachung sollte bis 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung fortgesetzt werden.

Idealerweise sollten die Serumbiochemie und die Hämatologie 2 Wochen und 1 Monat nach Beendigung der Behandlung wiederholt werden (um Veränderungen zu erkennen, die auf einen frühen Rückfall hindeuten könnten).

Beachten Sie, dass ein Rückfall mit klinischen Anzeichen, aber ohne signifikante biochemische/hämatologische Anomalien auftreten kann.

Im Falle eines Rückfalls (z. B. Wiederauftreten eines Ergusses, Pyrexie, Entwicklung von okulären oder neurologischen Symptomen oder Wiederauftreten einer Hyperglobulinämie):

Vergewissern Sie sich, dass Sie immer noch sicher sind, dass die Katze FIP hat - überprüfen Sie die Diagnose, suchen Sie nach zusätzlichen pathologischen Befunden, ziehen Sie eine erneute Probenentnahme in Betracht (z. B. eine externe Laboranalyse der Flüssigkeit, Zytologie oder Biopsie der Lymphknoten).

Wenn während der Behandlung ein Rückfall auftritt - erhöhen Sie die Dosis von Remdesivir oder GS-441524 und überwachen Sie die Behandlung wie oben beschrieben, wobei sichergestellt werden muss, dass die Behandlung nicht abgebrochen wird, bevor die Katze mindestens zwei Wochen lang normal reagiert hat. Die Erhöhung der Dosis hängt von der Dosis ab, die die Katze zum Zeitpunkt des Rückfalls erhalten hat, von der Art des Rückfalls und von den finanziellen Möglichkeiten, kann aber bis zu der für neurologische FIP empfohlenen Dosis erhöht werden (siehe oben).

Wenn nach Abschluss der Behandlung ein Rückfall auftritt, sollte die Behandlung mit Remdesivir oder GS-441524 in einer höheren Dosierung wieder aufgenommen werden. Wie hoch die Dosis ist, hängt von der Dosis ab, die die Katze zum Zeitpunkt des Rückfalls erhalten hat, und von der Art des Rückfalls, kann aber bis zu der für neurologische FIP empfohlenen Dosis betragen (siehe oben).

Wenn es nicht möglich ist, die Dosis von Remdesivir oder GS-441524 zu erhöhen (z. B. weil die höchste neurologische Dosis bereits verwendet wird), sollte die Verwendung von Mefloquin als Zusatzbehandlung (siehe oben) in Betracht gezogen werden, während die Behandlung mit Remdesivir oder GS-441524 in der gleichen Dosierung fortgesetzt wird.

Kastration und Routinebehandlungen während der Behandlung von FIP

Die Kastration wird idealerweise einen Monat nach Abschluss der Behandlung durchgeführt, wenn die Katze darauf angesprochen hat. Wenn es jedoch Stress verursacht, die Katze unkastriert zu lassen (z. B. Fluchtversuche oder Stress, wenn die Kätzin brünstig ist), kann eine Kastration während der Therapie bevorzugt werden, idealerweise wenn die Katze gut auf die Behandlung anspricht.

Es gibt keine Kontraindikation für eine routinemäßige Wurm- und Flohbehandlung bei Katzen, die Remdesivir oder GS-441524 erhalten.

Es liegen keine Informationen über die Impfung von Katzen vor, die wegen FIP behandelt werden. Wenn es der Katze während der Behandlung gut geht, sollten die Impfstoffe wie üblich verabreicht werden, da sie wahrscheinlich immer noch einen Schutz bieten. Bei Katzen, die eine Erstimpfung erhalten haben, sollte nach Abschluss der FIP-Behandlung eine dritte Impfdosis in Erwägung gezogen werden (siehe WSAVA-Impfrichtlinien).

Wenn tierärztliche Eingriffe erforderlich sind, sollte der Klinikaufenthalt so kurz wie möglich gehalten werden, und es sollten katzenfreundliche Klinikprotokolle und eine katzenfreundliche Behandlung eingeführt werden, um Stress für die Katze zu vermeiden.

Ergänzende Behandlungen

Wenn die Katze mit Prednisolon behandelt wird, sollte diese Behandlung während der Verabreichung von Remdesivir oder

GS-441524 abgesetzt werden, es sei denn, sie ist für die kurzfristige Behandlung einer bestimmten immunvermittelten Krankheit erforderlich, die infolge der FIP auftritt (z. B. hämolytische Anämie).

Unterstützende Therapien wie Antiemetika, Appetitanreger, Flüssigkeitstherapie und Analgetika können je nach Bedarf zusammen mit Remdesivir oder GS-442415 gegeben werden.

Mögliche künftige Aktualisierungen

Wir lernen ständig Neues über die Behandlung mit diesen Arzneimitteln, so dass sich die Empfehlungen mit der Zeit ändern können. Andere Wirkstoffe wie Proteaseinhibitoren (z. B. GC374) und andere Nukleosidanaloga (z. B. Molpurinavir) wurden ebenfalls bei Katzen erprobt, sind aber derzeit nicht im Handel erhältlich. Wie sich diese Wirkstoffe und andere

immunmodulatorische Wirkstoffe (z. B. Polyprenyl-Immunistimulanzen) in künftige Protokolle einfügen werden, ist derzeit noch unbekannt.

Aktualisiert am 15. November 2021

Wir danken Richard Malik für seinen Rat und seine Unterstützung bei der Erstellung dieses Dokuments.

FIP-Beratungsstelle

Sam Taylor BVetMed(Hons) CertSAM DipECVIM-CA MANZCVS FRCVS

Séverine Tasker BVSc BSc DSAM PhD DipECVIM-CA FHEA FRCVS

Danielle Gunn-Moore BSc(Hon), BVM&S, PhD, MANZCVS, FHEA, FRSB, FRCVS

Emi Barker BSc BVSc PhD PGCertTLHE DipECVIM-CA MRCVS

Stephanie Sorrell BVetMed(Hons) MANZCVS DipECVIM-CA MRCVS

Die oben genannten Fachleute haben sich zusammengesetzt, um die E-Mail-Adresse "FIP advice" (fipadvice@gmail.com) zu betreiben, um auf freiwilliger Basis Fragen zu den neuen Behandlungen zu beantworten und Informationen an Tierärzte und Tierarzhelferinnen im Vereinigten Königreich weiterzugeben. Bislang haben sie über 100 E-Mails an die Beratungsstelle beantwortet.