ACHTUNG
Diese Stellungnahme ist nicht mehr aktuell und beruht auf dem angegebenen Datenstand.
Eine aktualisierte Version steht unter www.dgfn.eu/klinische-pharmakologie.html zur Verfügung.

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Geschäftsstelle DGfN, Seumestr. 8, 10245 Berlin

## Kommission Klinische Pharmakologie

# Anwendung von Paxlovid® und Veklury® bei Patienten mit CKD und bei Nierentransplantierten

(April 2024)

Mit Paxlovid® und Veklury® stehen zwei Arzneimittel gegen COVID-19 zur Verfügung. Molnupiravir (Lagevrio®) ist nicht mehr verfügbar [1].

- Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid®) per os
- Remdesivir (Veklury®) intravenös

## Anwendung bei CKD

- **Paxlovid®**
  - Wird bei eGFR >60 ml/min zweimal am Tag angewendet. Bei jeder Anwendung werden drei Tabletten eingenommen (jeweils zwei Tabletten mit je 150 mg Nirmatrelvir und eine Tablette mit 100 mg Ritonavir) [2].
  - Bei eGFR 30 - <60 ml/min ist eine Dosisanpassung erforderlich. Zu jedem Zeitpunkt (unverändert zweimal am Tag) wird nur eine der Nirmatrelvir-Tabletten eingenommen. Die Einnahme von Ritonavir bleibt unverändert! [2,3].
    Da diese Vorgabe fehleranfällig ist, empfiehlt es sich Patienten eine schriftliche Anweisung auszuhändigen oder die wegzulassenden Nirmatrelvir-Tabletten direkt auf dem Blister zu markieren.
  - Laut Angaben in der Fachinformation sollte Paxlovid® bei eGFR <30 ml/min und bei Dialysepatienten nicht angewendet werden [2], da Nirmatrelvir renal eliminiert wird und zu wenig Daten für eine Empfehlung in dieser Patientengruppe vorliegen. Eine Gegenanzeige (Punkt 4.3 der Fachinformation) wird jedoch nicht ausgesprochen.
    Nach Einschätzung der Kommission erscheint eine Anwendung, nach individueller Abwägung im Einzelfall, auf Grund der vorliegenden Daten vertretbar.
    Eine interdisziplinäre Gruppe aus Canada schlägt bei eGFR <30 ml/min sowie bei Dialysepatienten folgendes Schema vor [4]. In einer Studie mit 134 Dialysepatienten wurde Paxlovid® mit diesem Schema gut vertragen [5].

Dosierung von Paxlovid® bei eingeschränkter Nierenfunktion (Nirma = Nirmatrelvir; RTV = Ritonavir) nach [4].

| | **Tag 1** | **Tag 2** | **Tag 3** | **Tag 4** | **Tag 5** |
|---|---|---|---|---|---|
| **eGFR <30 ml/min** | 1 x 300 mg Nirma (= 2 Tabletten) +<br>1 x 100 mg RTV (= 1 Tablette) | 1 x 150 mg Nirma (= 1 Tablette) +<br>1 x 100 mg RTV (= 1 Tablette) | Wie Tag 2 | Wie Tag 2 | Wie Tag 2 |
| **Hämodialyse** | | | | | |
| **≥ 40 kg** | 1 x 300 mg Nirma (= 2 Tabletten) +<br>1 x 100 mg RTV (= 1 Tablette) | 1 x 150 mg Nirma (= 1 Tablette) +<br>1 x 100 mg RTV (= 1 Tablette) | Wie Tag 2 | Wie Tag 2 | Wie Tag 2 |
| | An Dialysetagen *nach* Dialyse | | | | |
| **< 40 kg** | 1 x 150 mg Nirma (= 1 Tablette) +<br>1 x 100 mg RTV (= 1 Tablette) | Keine Anwendung | 1 x 150 mg Nirma (= 1 Tablette) +<br>1 x 100 mg RTV (= 1 Tablette) | Keine Anwendung | 1 x 150 mg Nirma (= 1 Tablette) +<br>1 x 100 mg RTV (= 1 Tablette) |
| | An Dialysetagen *nach* Dialyse | | | | |

- **Veklury®**
  - Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, ist keine Dosisanpassung von Remdesivir erforderlich.
  - Der Zeitpunkt der Verabreichung ist unabhängig von einer Dialyse.
  - Die Sicherheitsdaten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz sind begrenzt. Verlaufskontrollen der Nierenfunktion und klinische Beobachtung auf Nebenwirkungen sind angezeigt [20].

## Anwendung bei Nierentransplantierten

- **Paxlovid®**
  - Es sind zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu berücksichtigen. Bei Anwendung von Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus wird eine „sorgfältige Überwachung“ empfohlen [2].
    Da Ritonavir ein starker CYP3A4-Hemmer sowie ein Hemmer von P-Glykoprotein ist, ist unter anderem mit einem ausgeprägten Anstieg der Konzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus und Sirolimus zu rechnen, der innerhalb von wenigen Tagen zu toxischen Konzentrationen führen kann.
  - In Fallberichten wurde über massiv erhöhte Tacrolimus-Konzentrationen berichtet, teilweise verbunden mit akuter Nierenschädigung [6-10]. Es wurden verschiedene Strategien vorgeschlagen, bis hin zum vorübergehenden Pausieren von Tacrolimus [10-17]. Dabei erscheint eine engmaschige (ggf. tägliche) Kontrolle der CNI-Spiegel ratsam, um über zusätzliche Dosen während Paxlovid® und den Wiederbeginn bzw. die Dosiserhöhung nach Paxlovid® zu entscheiden. Dabei ist unklar welche Zielkonzentrationen angestrebt werden sollten, da Konzentrationen im Bereich üblicher Talspiegel vermutlich nur mit einer geringen CNI-Wirkung assoziiert sind

[18]. Ebenfalls unklar ist, wie groß eine zusätzliche Tacrolimus-Dosis unter Ritonavir sein sollte. Vermutlich sind geringe Dosen ausreichend, da Ritonavir nicht nur die Elimination verlangsamt, sondern auch die Bioverfügbarkeit erhöht. Zudem ist zu beachten, dass sich die Wechselwirkung nach Ende der Paxlovid-Therapie nur langsam (über mehrere Tage) zurückbildet

- Am 21.03.2024 ist ein Rote-Hand-Brief der Firma Pfizer in Abstimmung mit EMA und BfArM erschienen, der an die potentiell lebensbedrohlichen und letalen Reaktionen aufgrund der beschriebenen pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Paxlovid® und Immunsuppressiva mit geringer therapeutischer Breite erinnert.
- Die erforderliche engmaschige Überwachung der Serumkonzentrationen der Immunsuppressiva während und auch noch Tage nach der Therapie ist im ambulanten Bereich kaum zu gewährleisten.
- **Deshalb empfiehlt die Kommission Paxlovid® bei Nierentransplantierten, die mit Calcineurin- oder mTOR-Hemmern behandelt werden, nur mit äußerster Vorsicht nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Nephrologen / Transplantationsmediziner sowie möglichst unter Einbeziehung eines klinischen Pharmakologen oder klinischen Pharmazeuten einzusetzen und bei ambulanten Patienten nicht anzuwenden.**
- Falls eine Anwendung von Paxlovid® verbunden mit empirischer Dosisreduktion und/oder Pausierung von Calcineurin- oder mTOR-Hemmern durchgeführt wird, sollte eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erwogen werden.
- Darüber hinaus sind zahlreiche Wechselwirkungen von Paxlovid® mit der Komedikation zu berücksichtigen (Kontraindikation u. a. bei Anwendung von Amiodaron, Colchicin oder Simvastatin. Dosisanpassung u. a. von Atorvastatin und Rosuvastatin) [2,19].
- Keinesfalls sollte eine Anwendung von Nirmatrelvir *ohne* Ritonavir erfolgen, da dann von einer unzureichenden Wirkung gegen COVID-19 auszugehen ist.

Als Alternative kann eine intravenöse Anwendung von Remdesivir erwogen werden. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich. Wechselwirkungen sind bisher unzureichend untersucht. Laut Angaben in der Fachinformation gibt es Hinweise, dass Remdesivir sowohl ein CYP3A4-Hemmer als auch ein CYP3A4-Induktor sein kann. Demnach sind Auswirkungen auf CNI und mTOR-Inhibitoren denkbar [20].

- **Veklury®**
  - In vitro ist Remdesivir ein Substrat für Esterasen im Plasma und Gewebe, das Stoffwechselenzym CYP3A4 und ein Substrat für den organischen Anion-Transporter (organic anion-transporting polypeptides) 1B1 (OATP1B1) und den P-Glykoprotein-Transporter.
  - In vitro ist Remdesivir ein Hemmer von CYP3A4. Remdesivir induziert *in vitro* CYP1A2 und potenziell CYP3A.

- Die Kommission empfiehlt kurzfristige Kontrollen der Immunsuppressiva-Spiegel und der Nierenfunktion unter und nach der Therapie mit Remdesivir.

## Referenzen


1. BfArM. Informationen zu Lagevrio® und Paxlovid®. Stand 07.03.2024. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19-arzneimittel.html;jsessionid=954EA917CC1D29EFB5B8948943B82849.intranet362
2. Fachinformation zu Paxlovid®, Stand Dezember 2023.
3. Nierenmonographie zu Nirmatrelvir https://dosing.de/popup_niere.php?monoid=1007
4. Hiremath S, McGuinty M, Argyropoulos C, Brimble KS, Brown PA, Chagla Z, Cooper R, Hoar S, Juurlink D, Treleaven D, Walsh M, Yeung A, Blake P. Prescribing nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19 in advanced CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2022;17:1247-50. PMID 35680135
5. Hiremath S, Blake PG, Yeung A, McGuinty M, Thomas D, Ip J, Brown PA, Pandes M, Burke A, Sohail QZ, To K, Blackwell L, Oliver M, Jain AK, Chagla Z, Cooper R. Early experience with modified dose nirmatrelvir/ritonavir in dialysis patients with coronavirus disease 2019. Clin J Am Soc Nephrol 2023;18:485-90.
6. Lindauer KE, Hamel AG. Case Report: Nirmatrelvir/ritonavir and tacrolimus in a kidney transplant recipient with COVID-19. Am Fam Physician 2022;105:569-70. PMID 35704835
7. Berar Yanay N, Bogner I, Saker K, Tannous E. Paxlovid-tacrolimus drug-drug interaction in a 23-year-old female kidney transplant patient with COVID-19. Clin Drug Investig 2022;42:693-5. PMID 35816278
8. Mecadon K, Arvanitis P, Farmakiotis D, Rogers R. Single-center experience with nirmatrelvir/ritonavir in kidney transplant recipients on tacrolimus maintenance immunosuppression. Clin Transplant 2022;36:e14752. PMID 35713302
9. Rose DT, Gandhi SM, Bedard RA, Mondy KE, Chu AL, Gamble KC, Gee AT, Kundra MA, Williams AL, Lee BK. Supratherapeutic tacrolimus concentrations with nirmatrelvir/ritonavir in solid organ transplant recipients requiring hospitalization: a case series using rifampin for reversal. Open Forum Infect Dis 2022;9:ofac238. PMID 35854994
10. Lemaitre F, Budde K, Van Gelder T, Bergan S, Lawson R, Noceti O, Venkataramanan R, Elens L, Moes DJAR, Hesselink DA, Pawinski T, Johnson-Davis KL, De Winter BCM, Pattanaik S, Brunet M, Masuda S, Langman LJ. Therapeutic drug monitoring and dosage adjustments of immunosuppressive drugs when combined with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19. Ther Drug Monit 2022 (online). PMID 35944126
11. Lange NW, Salerno DM, Jennings DL, Choe J, Hedvat J, Kovac DB, Scheffert J, Shertel T, Ratner LE, Brown RS Jr, Pereira MR. Nirmatrelvir/ritonavir use: Managing clinically significant drug-drug interactions with transplant immunosuppressants. Am J Transplant 2022;22:1925-6. PMID 35015924
12. Salerno DM, Jennings DL, Lange NW, Kovac DB, Shertel T, Chen JK, Hedvat J, Scheffert J, Brown RS Jr, Pereira MR. Early clinical experience with nirmatrelvir/ritonavir for the treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2022;22:2083-8. PMID 35278260
13. Wang AX, Koff A, Hao D, Tuznik NM, Huang Y. Effect of nirmatrelvir/ritonavir on calcineurin inhibitor levels: Early experience in four SARS-CoV-2 infected kidney transplant recipients. Am J Transplant 2022;22:2117-9. PMID 35158412
14. Lemaitre F. Yes we can (use nirmatrelvir/ritonavir even in high immunological risk patients treated with immunosuppressive drugs)! Clin Pharmacokinet 2022;61:1071-3. PMID 35870084
15. Devresse A, Sébastien Briol, De Greef J, Lemaitre F, Boland L, Haufroid V, Scohy A, Kabamba B, Yombi JC, Belkhir L, Darius T, Buemi A, De Potter K, Mantegazza R, Bearzatto B, Goffin E, Kanaan N. Safety, efficacy, and relapse of nirmatrelvir-ritonavir in kidney transplant recipients infected with SARS-CoV-2. Kidney Int Rep 2022;7:2356-63. PMID 36060621
16. Lemaitre F, Grégoire M, Monchaud C, Bouchet S, Saint-Salvi B, Polard E. Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for Covid-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT). Therapie 2022;77:509-21. PMID 35618549
17. Prikis M, Cameron A. Paxlovid (nirmatelvir/ritonavir) and tacrolimus drug-drug interaction in a kidney transplant patient with SARS-2-CoV infection: a case report. Transplant Proc 2022;54:1557-60. PMID 35599203
18. Djaelani YA, Giese T, Sommerer C, Czock D. Pharmacodynamic monitoring of ciclosporin and tacrolimus: insights from nuclear factor of activated T cell-regulated gene expression in healthy volunteers. Ther Drug Monit 2022 (online). PMID 36191295
19. Mikus G, Foerster KI, Terstegen T, Vogt C, Said A, Schulz M, Haefeli WE: Oral drugs against COVID-19—management of interactions with the use of nirmatrelvir/ritonavir. Dtsch Arztebl Int 2022;119:263-9. PMID 35302484
20. Fachinformation zu Veklury®, Stand November 2023.