



Geschäftsstelle DGfN, Seumestr. 8, 10245 Berlin

## Kommission Klinische Pharmakologie

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

(11.03.2022)

Seit kurzem stehen zwei neue Arzneimittel gegen COVID-19 zur Verfügung.

- Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid®)
- Molnupiravir (Lagevrio®)

Paxlovid® ist seit dem 28.01.2022 in der EU zugelassen. Lagevrio® ist im Review bei der EMA. Beide Arzneimittel können ärztlich verordnet werden. Lagevrio® wurde nach ersten Stellungnahmen von EMA und BfArM vom Bundesministerium für Gesundheit beschafft und ohne Zulassung in Verkehr gebracht [1].

#### Anwendung bei CKD

- Paxlovid®
  - Wird bei eGFR > 60 ml/min zweimal am Tag angewendet. Bei jeder Anwendung werden drei Tabletten eingenommen (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 wird nur eine Tablette Nirmatrelvir eingenommen. Die Einnahme von Ritonavir bleibt unverändert! [2,3].
  - Paxlovid® sollte entsprechend Zulassung 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. Allerdings ist von einer Kumulation von Nirmatrelvir bei stark eingeschränkter Nierenfunktion auszugehen.
- Lagevrio®
  - Keine Dosisanpassung erforderlich [4].

## 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 mit einem ausgeprägten Anstieg der Konzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus und Sirolimus zu rechnen, der innerhalb von wenigen Tagen zu toxischen Konzentrationen führen kann. Deshalb empfiehlt die Kommission Paxlovid® bei solchen Patienten nur mit äußerster Vorsicht einzusetzen.
  - Für das Ausmaß des Konzentrationsanstiegs sowie die vermutlich notwendige Dosisreduktion fehlen bisher Daten. Erste Berichte empfehlen eine empirische Dosisreduktion von Ciclosporin auf 20 % bzw. ein vorübergehendes Pausieren von Tacrolimus [5,6]. Dabei erscheint eine engmaschige (ggf. tägliche) Kontrolle der CNI-Spiegel ratsam, um über zusätzliche Dosen während Ritonavir und den Wiederbeginn bzw. die Dosiserhöhung nach Ritonavir 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, erscheint es ratsam während Anwendung von Ritonavir die Tacrolimus-Spiegel nicht unter 10-15 ng/ml fallen zu lassen. 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.
  - Falls eine empirische Dosisreduktion durchgeführt wird, sollte eine Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis erwogen werden, insbesondere wenn der Proliferationshemmer aufgrund der Covid-19 Infektion bereits reduziert oder pausiert wurde und wenn keine engmaschigen Kontrollen der CNI-Spiegel möglich sind.
  - 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) [2,7].
  - Keinesfalls sollte eine Anwendung von Nirmatrelvir *ohne* Ritonavir erfolgen, da dann von einer unzureichenden Wirkung gegen COVID-19 auszugehen ist.
- Lagevrio®
  - Keine relevanten Wechselwirkungen bekannt [4].



Die Kommission sieht Paxlovid® derzeit an erster Stelle, angesichts der noch unklaren Datenlage zur Wirksamkeit von Lagevrio® und Bedenken bezüglich möglicherweise mutagener Effekte [8,9]. Bei eGFR < 30 ml/min oder bei Wechselwirkungen mit Paxlovid® kann Lagevrio® eine Alternative darstellen. Bei gebärfähigen Patientinnen sollten die Vorgaben zur Verhütung und Ausschluss einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Als weitere Alternativen sollten eine Anwendung von neutralisierenden SARS-CoV-2 Spike-Protein-Antikörpern (z. B. Sotrovimab) oder, bei GFR > 30 ml/min, Remdesivir erwogen werden.

Bei stark immunsupprimierten nephrologischen Patienten außerhalb einer Nierentransplantation (d. h. ohne CNI- oder mTOR-Inhibitoren), wie z. B. Patienten mit einer B-Zell depletierenden Therapie (z. B. Rituximab) und einer eGFR > 30 ml/min, stellt Paxlovid ebenfalls eine valide Therapieoption dar.

## Referenzen

1. BfArM. Informationen zu Lagevrio® und Paxlovid®. Stand 02.03.2022. <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19-arzneimittel.html;jsessionid=954EA917CC1D29EFB5B8948943B82849.intranet362>
2. Fachinformation zu Paxlovid®, Stand Januar 2022.
3. Nierenmonographie zu Nirmatrelvir [https://dosing.de/popup\\_niere.php?monoid=1007](https://dosing.de/popup_niere.php?monoid=1007)
4. Lagevrio (also known as molnupiravir or MK 4482) - COVID-19 - Article-5(3) procedure: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf)
5. 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; Online ahead of print. PMID 35015924
6. 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; Online ahead of print. PMID 35158412
7. 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 DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0152 (in press).
8. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, Höbartner C, Cramer P. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. Nat Struct Mol Biol 2021;28:740-6.
9. Malone B, Campbell EA. Molnupiravir: coding for catastrophe. Nat Struct Mol Biol 2021;28:706-8.