

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): EMA warnt und mahnt zu besonderer Vorsicht bei Kombination mit Immunsuppressiva [CME]

Das Sicherheitskomitee (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat eine Warnung vor schweren und potenziell letalen Nebenwirkungen infolge von Wechselwirkungen zwischen dem COVID-19-Medikament Paxlovid® und bestimmten Immunsuppressiva angekündigt ^[1].

Paxlovid® ist zugelassen zur ambulanten Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19 ohne Bedarf von zusätzlicher Sauerstoffgabe und mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf. Als Risikofaktoren gelten entsprechend der Zulassungsstudie ^[2]: Alter > 60 Jahre, Übergewicht (BMI > 25 kg/m²), Diabetes mellitus, aktiver Nikotinabusus, Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, neurologische Entwicklungsstörungen, aktive Krebserkrankung, Sichelzellanämie, Erkrankungen mit Immundefizienz sowie eine laufende immunsuppressive Therapie.

Paxlovid® besteht aus der Kombination von Nirmatrelvir und Ritonavir. Ritonavir hat dabei eine „Booster“-Funktion, indem es als starker CYP3A4-Inhibitor den Serumspiegel und damit die Plasmahalbwertszeit von Nirmatrelvir verlängert. Dies führt aber gleichzeitig zu einem hohen Interaktionspotenzial mit zahlreichen anderen Arzneimitteln. Sie sind in der Paxlovid®-Gebrauchsinformation ^[3] aufgelistet und können über verschiedene Portale auch aus dem Netz abgerufen werden (z.B. bei ^[4]). Wir haben wiederholt über Paxlovid® und seine Sicherheitsaspekte berichtet und dabei auch auf das Problem der Wechselwirkungen hingewiesen ^[5].

Die aktuelle Warnung der EMA betrifft Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin, Voclosporin) und mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus). Diese Arzneistoffe werden vor allem zur Immunsuppression nach Organtransplantation sowie auch in der Onkologie angewandt. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Ritonavir kann es aufgrund der CYP3A-Inhibition zu einem Anstieg der Serumspiegel bis in toxische Bereiche kommen. Dies war offenbar in mehreren Fällen die Ursache für tödliche Nebenwirkungen, die an Pharmakovigilanzsysteme gemeldet wurden.

Das PRAC der EMA empfiehlt folgende Vorsichtsmaßnahmen vor bzw. während einer Therapie mit Paxlovid® bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie mit den genannten Arzneimitteln:

- sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung einer Paxlovid®-Therapie;
- wenn Paxlovid®-Therapie begonnen wird, dann nur unter engmaschigem und regelmäßigem Monitoring der Serumspiegel der Immunsuppressiva;

- gegebenenfalls Dosisanpassung;
- interdisziplinäre Absprache mit ärztlichen Vertretern der betroffenen Fachdisziplinen.

Es ist von der EMA vorgesehen, dass die Warnung als „Direct Healthcare Professional Communication“ (DHPC) vom Zulassungsinhaber (Pfizer) direkt an die Ärzte ergehen soll.

Nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin können außerdem folgende Optionen erwogen werden ^[6]:

- statt Paxlovid[®] alternative antivirale Therapie (z.B. Remdesivir);
- während der Paxlovid[®]-Therapie eine Ko-Medikation pausieren (nur wenn möglich!); Wiederaufnahme frühestens 3 Tage nach Beendigung der Therapie mit Paxlovid[®].

Fazit

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) interagiert mit sehr vielen Arzneimitteln. Deshalb sind unterschiedliche Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten je nach Indikation, therapeutischer Breite und Metabolisierungsweg der Ko-Medikation. Von besonderer Bedeutung sind diese Maßnahmen bei Immunsuppressiva, wie sie beispielsweise nach Organtransplantationen eingesetzt werden. Die EMA hat diesbezüglich aktuell eine direkt an Ärzte gerichtete Warninformation angekündigt. Relevant ist dies auch deshalb, weil eine laufende immunsuppressive Therapie als Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf gilt und damit eine Indikation für eine Paxlovid[®]-Therapie sein kann. Dies gilt übrigens auch für andere Komorbiditäten (z.B. kardiovaskuläre, onkologische, pulmologische), weil deren Arzneimitteltherapien teilweise ein beträchtliches Interaktionspotenzial haben.

Literatur

1. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-february-2024> ([Link zur Quelle](#))
2. Hammond, J., et al. (EPIC-HR = Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High Risk patients): N. Engl. J. Med. 2022, 386, 1397.
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2118542?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Vgl. AMB 2021, 55, 96DB01. AMB 2022, 56, 24DB01. AMB 2022, 56, 70. ([Link zur Quelle](#))
3. <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-23638.pdf> ([Link zur Quelle](#))
4. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Arzneimittelwechselwirkungen_Pa ([Link zur Quelle](#))
5. AMB 2022, 56, 70. AMB 2022, 56, 17. AMB 2022, 56, 13. AMB 2022, 56, 12. ([Link zur Quelle](#))
6. <https://www.dgiin.de/paxlovid/index.html#/importantmedication> ([Link zur Quelle](#))