

## Handreiking voor de dosering van Paxlovid bij niertransplantatiepatiënten LONT – 11-11-22

### Doelgroep: transplantatie-nefrologen

Achtergrond: Paxlovid bestaat uit een combinatie van nirmatrelvir en ritonavir. Ritonavir is een sterke remmer van CYP3A4 en is toegevoegd om het metabolisme van nirmatrelvir te remmen. Tegelijkertijd is er daardoor een hoge kans op interactie met andere geneesmiddelen en voedingsmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd of die de activiteit van CYP3A4 beïnvloeden. Het remmend effect van ritonavir op CYP3A4 treedt direct en vrijwel volledig in en kan tot langer dan 3 dagen aanhouden na het staken van de behandeling

Er zijn verschillende adviezen over het gebruik van Paxlovid bij niertransplantatie patiënten en het beleid t.a.v. potentiële interacties. Er is met name een interactie met calcineurineremmers en mTOR remmers: het metabolisme daarvan wordt sterk geremd. Voor tacrolimus is dit effect nog sterker dan voor ciclosporine en mTOR remmers, maar uit oogpunt van eenvoud wordt hier geen onderscheid gemaakt. Er is geen interactie met MMF en azathioprine.

Er is een handige interactiechecker voor alle geneesmiddelen: <https://www.covid19ddi.nl/>

Voor specifieke informatie over interactie met immunosuppressiva zie o.a.:

- Lange et al. Am J Transplant 2022 (<https://doi.org/10.1111/ajt.16955>)
- Marzolini et al. Clin Pharmacol Ther 2022 (<https://doi.org/10.1002/cpt.2646>)
- Lemaitre et al Ther Drug Monit 2022 (<https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000001014>)

In het laatste artikel staat een overzichtelijke tabel met adviezen.

Voor patiënten waarbij het risico op nadelige gevolgen van eventuele tijdelijke verhoging van of verlaging van de expositie aan CNI / mTORi als beperkt wordt ingeschat zou dit schema nog als volgt versimpeld kunnen worden, uitgaande van een behandelduur van Paxlovid van 5 dagen:

- Stoppen van CNI / mTORi: op moment van starten Paxlovid
- Herstarten CNI / mTORi: 48 uur na laatste dosis Paxlovid
- Extra monitoring: niet nodig bij stabiele dosis-instelling voor start van Paxlovid tenzij risico op rejectie of toxiciteit hoger is bijvoorbeeld in eerste jaar na transplantatie
- Overweeg de prednison dosis gedurende een week te verdubbelen bij patiënten die dit gebruiken of gedurende een week prednison 10-15 mg/dag toe te voegen bij patiënten met een steroidvrij schema om onderimmunosuppressie bij tijdelijk staken van CNI / mTORi te voorkomen.

De geadviseerde dosisaanpassing aan de nierfunctie is:

- eGFR >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: geef nirmatrelvir 2 dd 300 mg tegelijkertijd met ritonavir 2 dd 100 mg gedurende 5 dagen
- eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: geef nirmatrelvir 2 dd 150 mg tegelijkertijd met ritonavir 2 dd 100 mg gedurende 5 dagen
- eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: vermijd gebruik

Er is echter wel een rationale om lagere doseringen ook bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> te gebruiken. Zie Hiremath et al Clin J Am Soc Nephrol 2022 (<https://doi.org/10.2215/CJN.05270522>)

Het LONT adviseert om niertransplantatiepatiënten alleen in overleg met het transplantatiecentrum te behandelen met Paxlovid.