

## Θεραπεία της COVID-19 στην κοινότητα: ο ρόλος της νιρματρελβίρης / ριτοναβίρης

Ειρήνη Χριστάκη  
Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας – Λοιμωξιολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων



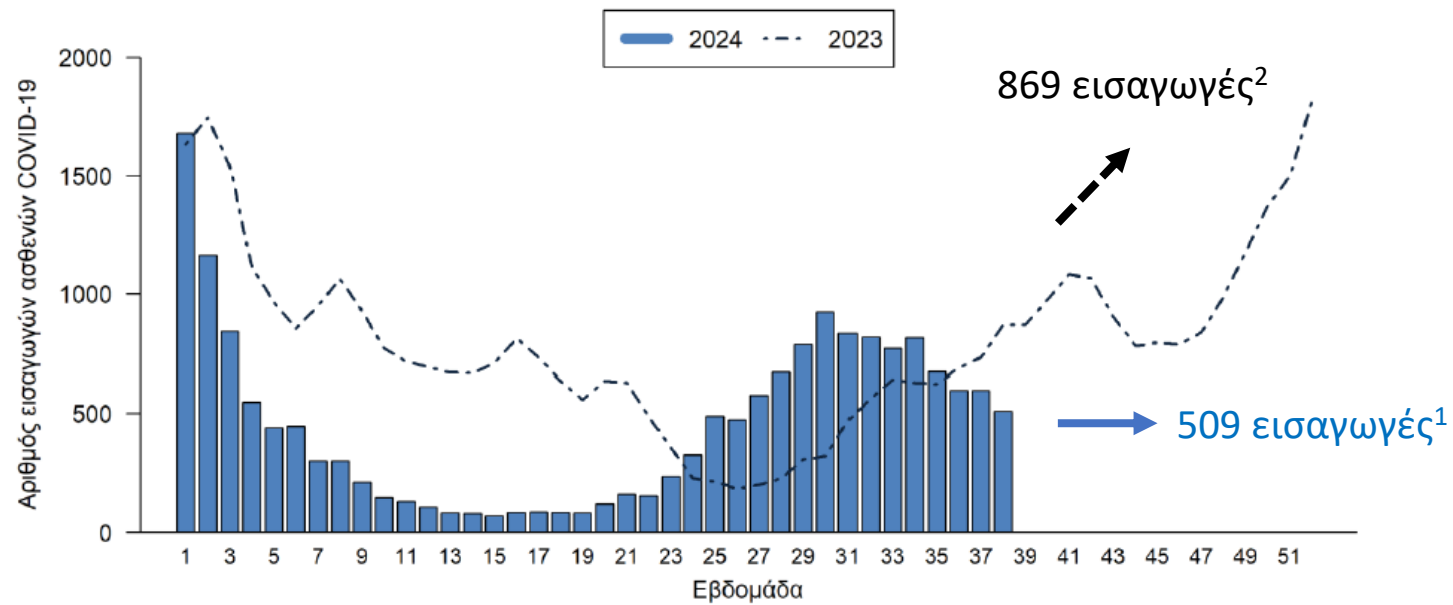
# Δήλωση συγκρούσεων συμφερόντων

- Honoraria, research grant, scientific meeting support
  - Pfizer, Gilead, Menarini, MSD, GSK
- Consultancy/Advisory board
  - Menarini

- COVID-19 – Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα

# SARS CoV-2: Επιδημιολογικά Δεδομένα από την Ελλάδα<sup>1-2</sup>

Διάγραμμα 8. Εβδομαδιαίος αριθμός νέων εισαγωγών κρουσμάτων με λοίμωξη COVID-19 στα νοσοκομεία της επικράτειας, σύνολο χώρας, 2023, 2024

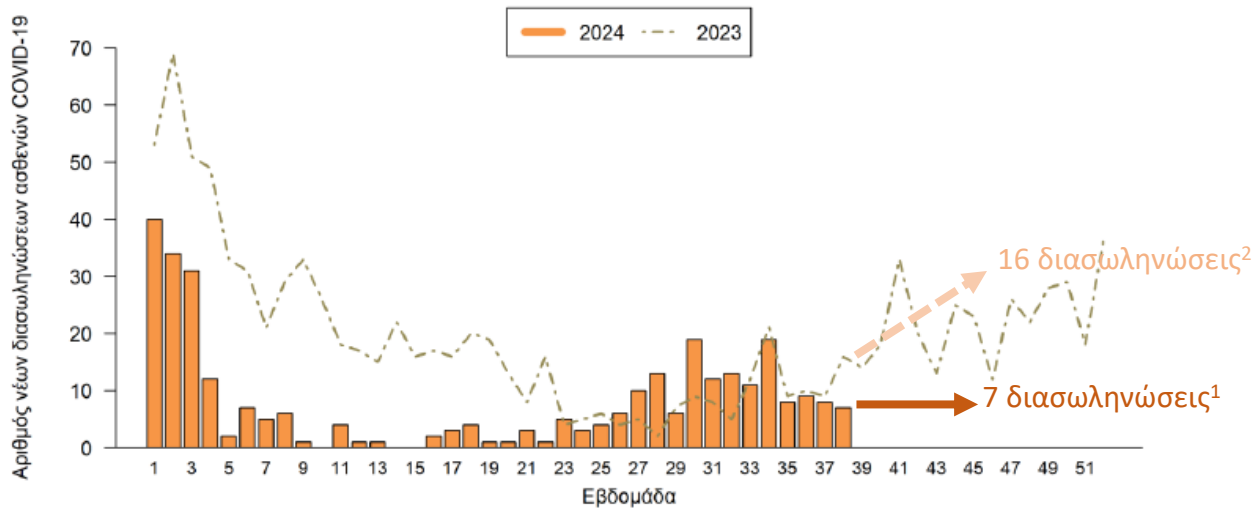


Πηγή: Τα δεδομένα αφορούν στις εισαγωγές που έχουν δηλωθεί στο Εθνικό Κέντρο Άμεσης Βοήθειας

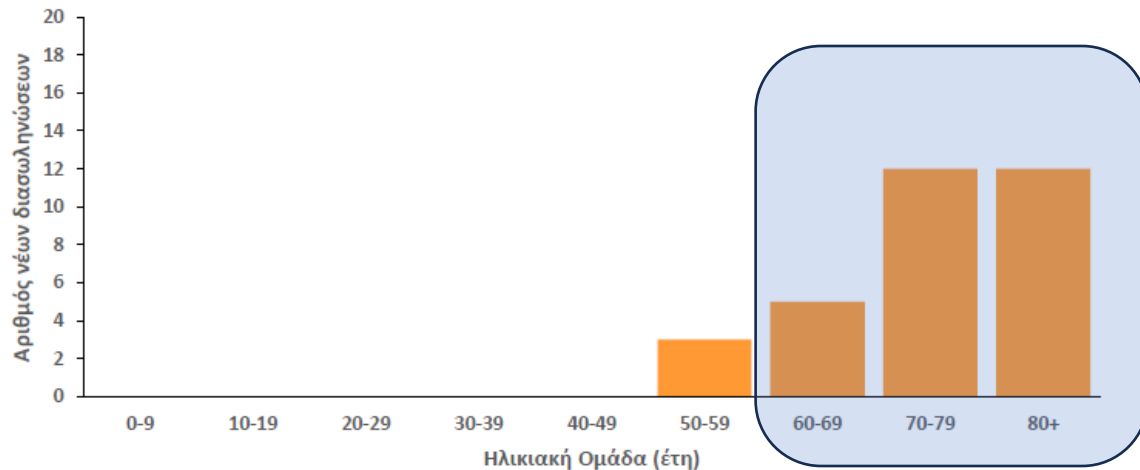
1. Εβδομαδιαία Έκθεση Επιδημιολογικής Επιτήρησης Αναπνευστικών Λοιμώξεων Εβδομάδα 38/2024 (16 Σεπτεμβρίου 2024 – 22 Σεπτεμβρίου 2024). Διαθέσιμο σε: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2024/09/ekthesi-epitirisis-anapneustikon-ion-2024-38.pdf> last accessed 10/2024.  
2. Εβδομαδιαία Έκθεση Επιδημιολογικής Επιτήρησης Αναπνευστικών Λοιμώξεων Εβδομάδα 38/2023 (18 Σεπτεμβρίου 2023 – 24 Σεπτεμβρίου 2023). Διαθέσιμο σε: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2023/09/ekthesi-epitirisis-anapneustikon-ion-2023-38.pdf> last accessed 10/2024.

# SARS CoV-2: Επιδημιολογικά Δεδομένα από την Ελλάδα<sup>1-2</sup>

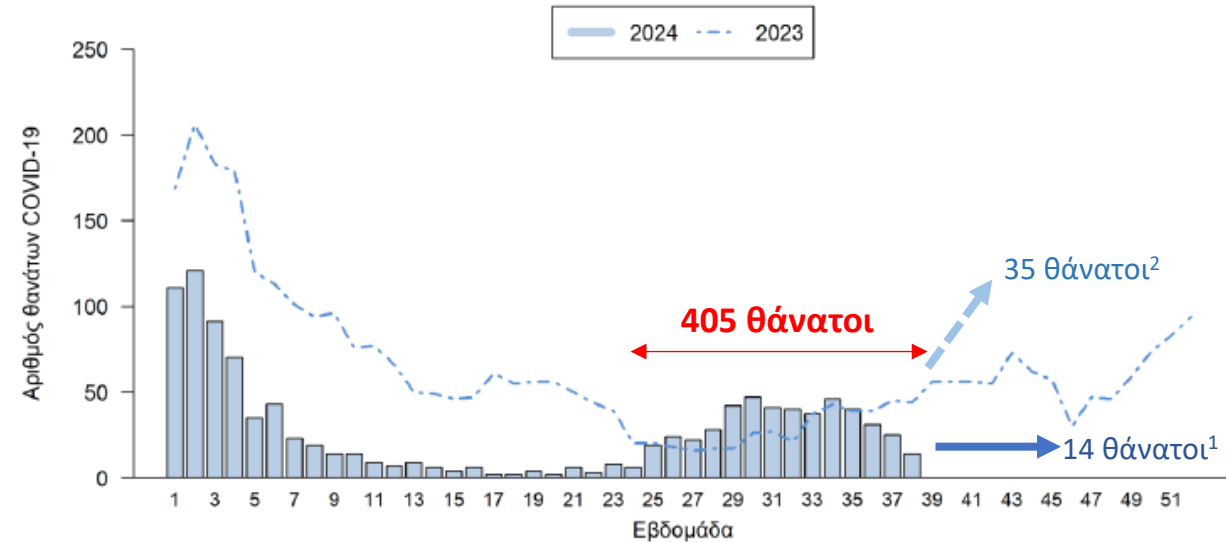
Διάγραμμα 9. Εβδομαδιαίος αριθμός νέων διασωληνώσεων ασθενών COVID-19, σύνολο χώρας, 2023, 2024



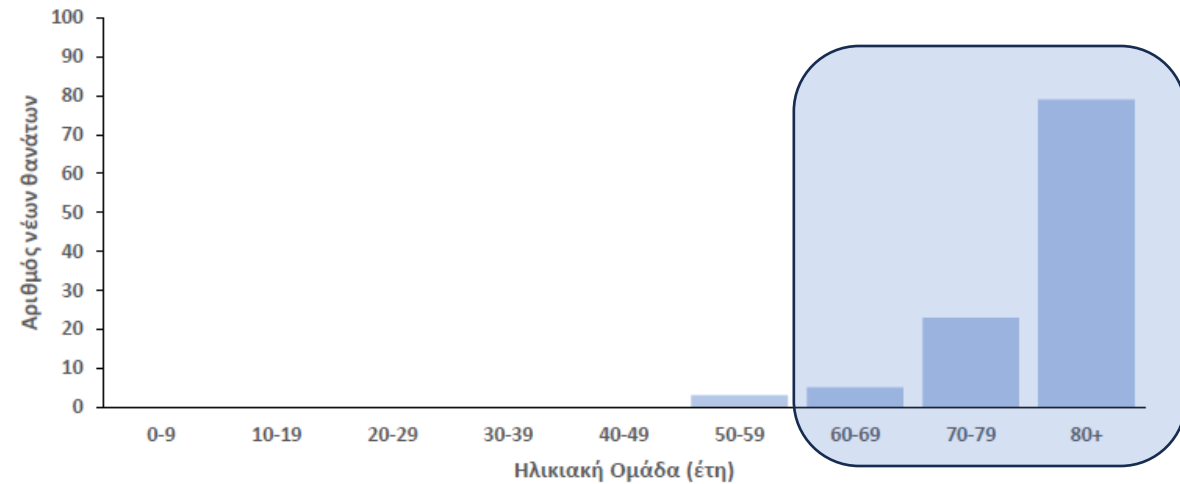
Διάγραμμα 10. Αριθμός νέων διασωληνώσεων ασθενών με λοίμωξη COVID-19 στα νοσοκομεία της επικράτειας ανά ηλικιακή ομάδα, εβδομάδα 35/2024 – εβδομάδα 38/2024



Διάγραμμα 13. Εβδομαδιαίος αριθμός θανάτων COVID-19, σύνολο χώρας, 2023, 2024



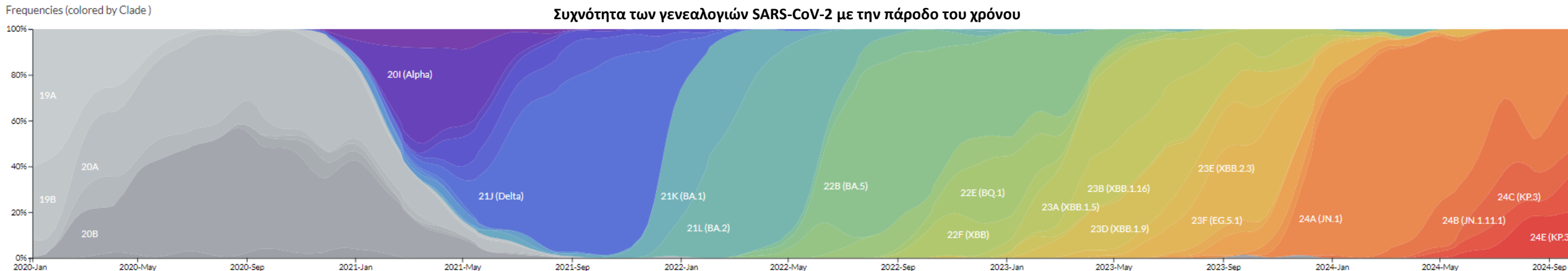
Διάγραμμα 14. Αριθμός θανάτων COVID-19 ανά ηλικιακή ομάδα, εβδομάδα 35/2024 – εβδομάδα 38/2024



1. Εβδομαδιαία Έκθεση Επιδημιολογικής Επιτήρησης Αναπνευστικών Λοιμώξεων Εβδομάδα 38/2024 (16 Σεπτεμβρίου 2024 – 22 Σεπτεμβρίου 2024). Διαθέσιμο σε: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2024/09/ekthesi-epitirisis-anapneustikon-ion-2024-38.pdf> last accessed 10/2024.  
 2. Εβδομαδιαία Έκθεση Επιδημιολογικής Επιτήρησης Αναπνευστικών Λοιμώξεων Εβδομάδα 38/2023 (18 Σεπτεμβρίου 2023 – 24 Σεπτεμβρίου 2023). Διαθέσιμο σε: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2023/09/ekthesi-epitirisis-anapneustikon-ion-2023-38.pdf> last accessed 10/2024.

# SARS-CoV-2: ένας διαρκώς μεταβαλλόμενος ιός

Συχνότητα των γενεαλογιών SARS-CoV-2 με την πάροδο του χρόνου



Προσαρμογή από: Nextstrain: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/all-time> (Accessed: 10/2024)

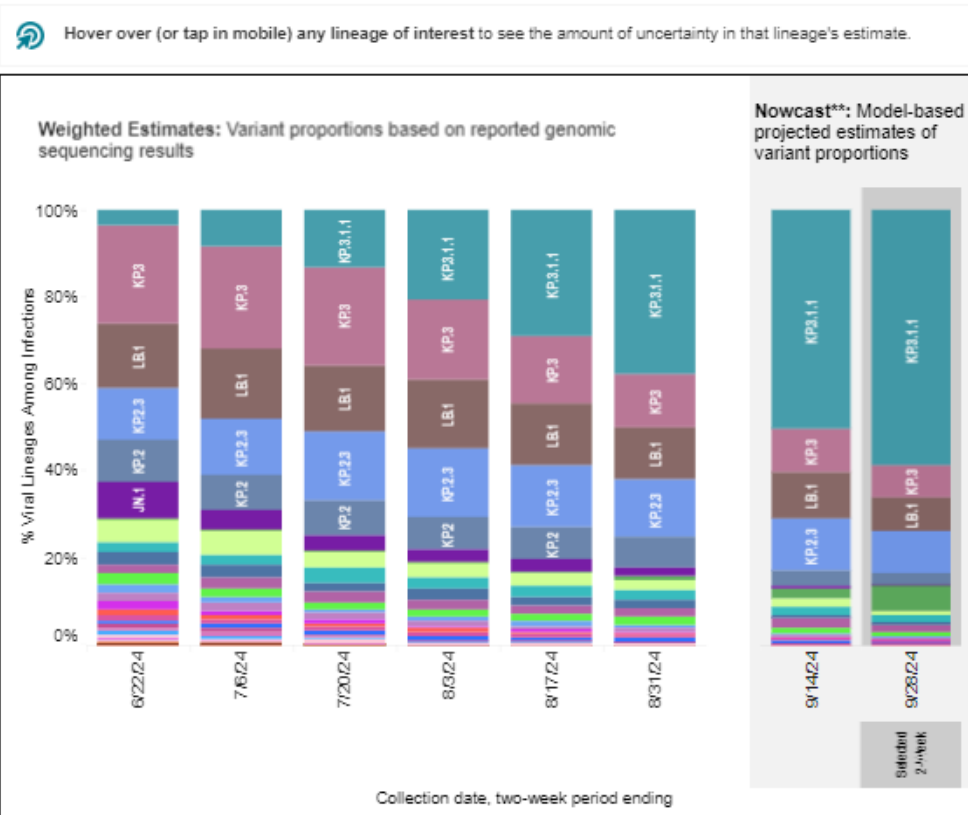
## Currently circulating variants under monitoring (VUMs) (as of 24 September 2024)

Pango lineage	Next strain clade	Genetic features	Earliest documented samples	Date of designation
JN.1.7	24A	JN.1 + S:T572I, S:E1150D	25-09-2023	03-05-2024
KP.2	24B	JN.1 + S:R346T, S:F456L, S:V1104L	02-01-2024	03-05-2024
KP.3	24C	JN.1 + S:F456L, S:Q493E, S:V1104L	11-02-2024	03-05-2024
KP.3.1.1	24C	KP.3 + S:S31-	27-03-2024	19-07-2024
JN.1.18	24A	JN.1 + S:R346T	02-11-2023	03-05-2024
LB.1	24A	JN.1 + S:S31-, S:Q183H, S:R346T, S:F456L	26-02-2024	28-06-2024
XEC		JN.1 + S:T22N, S:F59S, S:F456L, S:Q493E, S:V1104L	16-05-2024	24-09-2024

Προσαρμογή από: WHO: Currently circulating variants under monitoring (VUMs) (as of 24 September 2024). Available at: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>, Accessed: October 2024

# CDC: COVID-19 Variant Update<sup>1</sup>

Weighted and Nowcast Estimates in United States for 2-Week Periods in 6/9/2024 – 9/28/2024



Nowcast Estimates in United States for 9/15/2024 – 9/28/2024

		USA		
WHO label	Lineage #	%Total	95%PI	
Omicron	KP.3.1.1	58.7%	54.4-62.9%	
	KP.2.3	9.4%	8.3-10.7%	
	LB.1	7.9%	6.6-9.4%	
	KP.3	7.1%	6.1-8.4%	
	XEC	6.0%	2.4-13.2%	
	KP.2	2.5%	1.9-3.5%	
	LP.1	1.7%	1.1-2.5%	
	KP.1.1.3	1.4%	1.0-2.0%	
	KP.1.1	1.1%	0.8-1.5%	
	JN.1.18	1.1%	0.5-2.4%	
	KS.1	0.6%	0.4-0.9%	
	JN.1.16.1	0.6%	0.4-0.8%	
	KP.2.15	0.4%	0.2-0.7%	
	LF.3.1	0.3%	0.2-0.4%	
	JN.1	0.2%	0.1-0.3%	
	JN.1.11.1	0.1%	0.1-0.3%	
	KP.4.1	0.1%	0.0-0.2%	
	XDV.1	0.0%	0.0-0.1%	
	KW.1.1	0.0%	0.0-0.0%	
	JN.1.7	0.0%	0.0-0.0%	
	JN.1.16	0.0%	0.0-0.0%	
	KQ.1	0.0%	0.0-0.0%	

As of September 17, 2024, the SARS-CoV-2 Omicron **variants KP.2, KP.2.3, KP.3 and KP.3.1.1**, as well as **LB.1**, have high prevalence in the United States.<sup>1</sup>

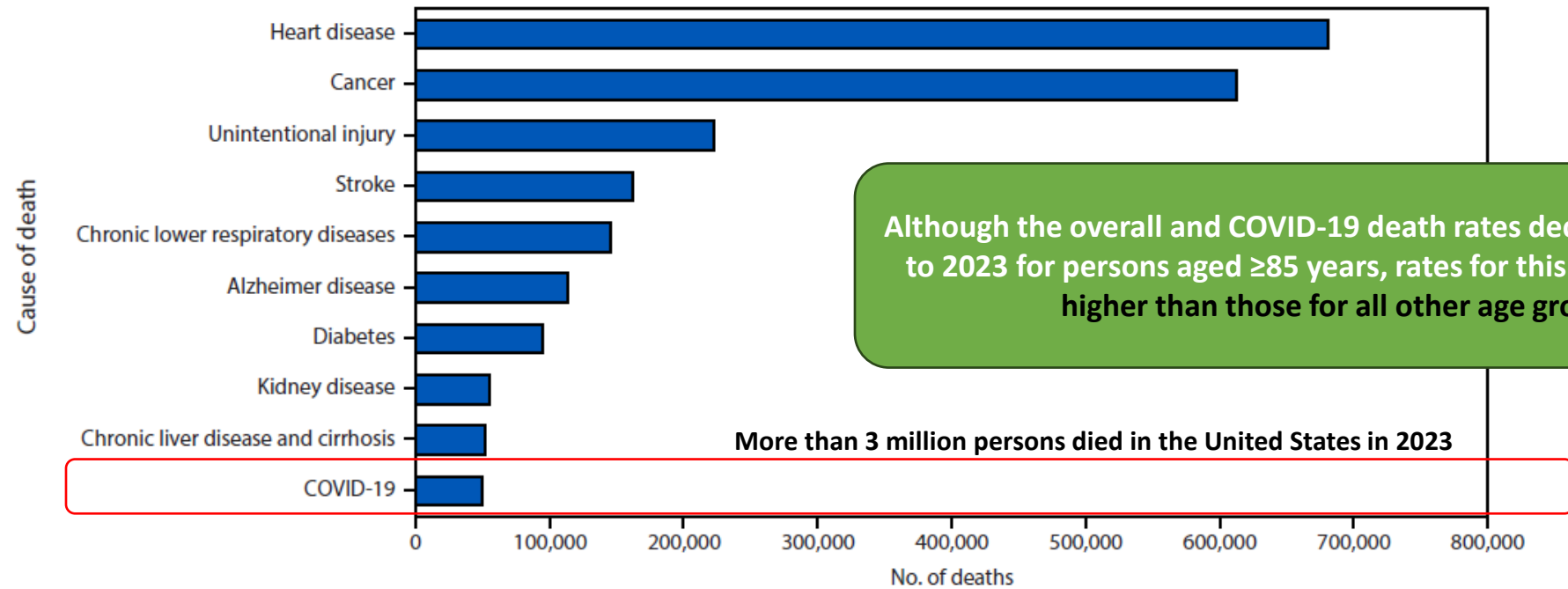
**CDC Nowcast** projections estimate **KP.3.1.1** to account for **approximately 53% of new COVID-19 illnesses** in the US. As of September 17, the estimated percentage of illnesses caused by **KP.2.3** is **12.2%** (a slight decrease from the previous four-week period), and the estimated percentage of illnesses caused by **LB.1** is **10.0%** (also a slight decrease from the previous four-week period).<sup>1</sup>

\*\* These data include Nowcast estimates, which are modeled projections that may differ from weighted estimates generated at later dates  
 # Enumerated lineages are US VOC and lineages circulating above 1% nationally in at least one 2-week period. "Other" represents the aggregation of lineages which are circulating <1% nationally during all 2-week periods displayed. While all lineages are tracked by CDC, those named lineages not enumerated in this graphic are aggregated with their parent lineages, based on Pango lineage definitions, described in more detail here: <https://web.archive.org/web/20240116214031/https://www.pango.network/the-pango-nomenclature-system/statement-of-nomenclature-rules>.

# 2023: Η νόσος COVID-19 παραμένει ανάμεσα στις 10 κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως

## Leading underlying causes of death\* — National Vital Statistics System, United States, 2023<sup>1</sup>

FIGURE 2. Leading underlying causes of death\* — National Vital Statistics System, United States, 2023



\* National Vital Statistics System provisional data for 2023 are incomplete. These data exclude deaths that occurred in the United States among residents of U.S. territories and foreign countries.

The leading causes of death in 2023 were heart disease, cancer, and unintentional injury. COVID-19, the fourth leading cause of death in 2022 became **the 10th leading cause in 2023<sup>1</sup>**.



# Ελλάδα: Νοσηλευόμενοι ασθενείς COVID-19 κατά την περίοδο επικράτησης των Δέλτα και Όμικρον παραλλαγών

Αναδρομική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με COVID-19 από 6 κλινικές COVID-19, από 4 διαφορετικά νοσοκομεία της Ελλάδας (Νοέμβριος 2021 έως Ιούνιος 2022). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19 και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την περίοδο κατά την οποία νόσησαν (επικράτηση παραλλαγής Δέλτα και Όμικρον αντίστοιχα). Συνολικά στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν **979 ασθενείς (433 Δέλτα, 546 Όμικρον)**.

- Στην περίοδο επικράτησης της Όμικρον παραλλαγής, οι ασθενείς ήταν **μεγαλύτερης ηλικίας** σε σύγκριση με αυτή της Δέλτα [μέση ηλικία (IQR) **70** (55, 83), έναντι 65 (51, 77)  $p < 0.001$ ] και **με μεγαλύτερο αριθμό συννοσηροτήτων**.

- Στην ομάδα της παραλλαγής Δέλτα παρατηρήθηκαν **περισσότερες ημέρες νοσηλείας** σε σύγκριση με την Όμικρον [8 (6, 13) έναντι 7 (5, 12) ημέρες,  $p = 0.001$ ].

- Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων:

## > Στα ποσοστά θνητότητας

[περίοδος επικράτησης της Όμικρον: 15.6% (85/546), περίοδος επικράτησης της Δέλτα: 12.5% (54/433) ( $p=0.168$ )].

## > Στα ποσοστά νοσηλειών στη ΜΕΘ

[περίοδος επικράτησης της Όμικρον: 5.1%, περίοδος επικράτησης της Δέλτα: 6.5% ( $p = 0.37$ )].

## Συννοσηρότητες των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

Συννοσηρότητες	Σύνολο (n=979)	Δέλτα (n=433)	Όμικρον (n=546)	p-Value
Διαβήτης	206 (21%)	79(18.2%)	127(23.3%)	0.056
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	99 (10.1%)	37 (8.5%)	62 (11.4%)	0.147
Άσθμα	59 (6%)	25 (5.8%)	34 (6.2%)	0.767
Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση	13 (1.3%)	2 (0.5%)	11 (2%)	0.035
Άνοια	138 (14.1%)	46 (10.6%)	92 (16.8%)	0.005
Καρκίνος	88(9%)	30(6.9%)	58(10.6%)	0.181
<b>Καρδιαγγειακή Νόσος</b>	<b>572 (58.4%)</b>	<b>233 (53.8%)</b>	<b>339(62.1%)</b>	<b>0.009</b>
Νόσος Συνδεδειγμένου Ιστού	37 (3.8%)	10 (2.3%)	27 (4.9%)	0.032
Χρόνια Νεφρική Νόσος	52 (5.3%)	16(3.7%)	36 (6.6%)	0.045
Ανοσοκατασταλτικές Θεραπείες	76 (7.8%)	22 (5.1%)	54 (9.9%)	0.005
Charlson Comorbidity Index (median,IQR)	3 (1,5)	3 (0,5)	4 (1,6)	<0.001

Τα αποτελέσματα της μελέτης θα μπορούσαν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι παρόλο που η παραλλαγή Δέλτα φαίνεται να προκαλεί πιο σοβαρή νόσηση, οι ασθενείς **κατά τη περίοδο επικράτησης της παραλλαγής Όμικρον ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, με μεγαλύτερο αριθμό συννοσηροτήτων, εμφάνισαν περισσότερες επιπλοκές κατά τη νοσηλεία τους και συνεπώς οι πιθανότητες θανάτου ήταν αυξημένες**

# Ο κίνδυνος θανάτου σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για COVID-19 ήταν μεγαλύτερος από τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για εποχική γρίπη (Οκτωβρίου 2023 – Μάρτιος 2024)

Database: US Department of Veterans Affairs electronic health records from all 50 states

**Table 2. Risk of Death in People Hospitalized for COVID-19 Compared With Seasonal Influenza and in Those Hospitalized for COVID-19 Before vs During the JN.1-Predominant Era**

	Death rate at 30 d, % (95% CI)		Adjusted hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>
	Unadjusted	Adjusted <sup>a</sup>	
<b>Hospitalized for COVID-19 compared with hospitalized for seasonal influenza</b>			
COVID-19	5.70 (5.20-6.19)	5.70 (5.20-6.19)	1.35 (1.10-1.66)
Seasonal influenza	3.04 (2.40-3.79)	4.24 (3.47-5.01)	
<b>Hospitalized for COVID-19 before compared with during JN.1-predominant era<sup>b</sup></b>			
Before JN.1-predominant era	5.77 (5.05-6.48)	5.46 (4.76-6.16)	1.07 (0.89-1.28)
During JN.1-predominant era	5.64 (4.95-6.33)	5.82 (5.12-6.51)	

<sup>a</sup> Model adjusting through inverse probability weights where the overall COVID-19 group is the target population. Variables adjusted for included age, self-reported race, sex, Area Deprivation Index, smoking, use of long-term care, BMI, eGFR, systolic and diastolic blood pressure, COVID-19 vaccination status, influenza vaccination status, cancer, cardiovascular disease, chronic lung disease, coronary artery disease, dementia, diabetes, hyperlipidemia, HIV, immune dysfunction, liver diseases, peripheral artery diseases, number of outpatient visits and hospital admissions, number of blood panel tests,

number of medications received, number of Medicare outpatient visits and hospital admissions within 1 year before beginning of follow-up, hospital bed capacity, and hospital bed occupancy at the participants' health care facility within the week of the admission. The calendar date of the admission was additionally adjusted for in COVID-19 vs seasonal influenza.

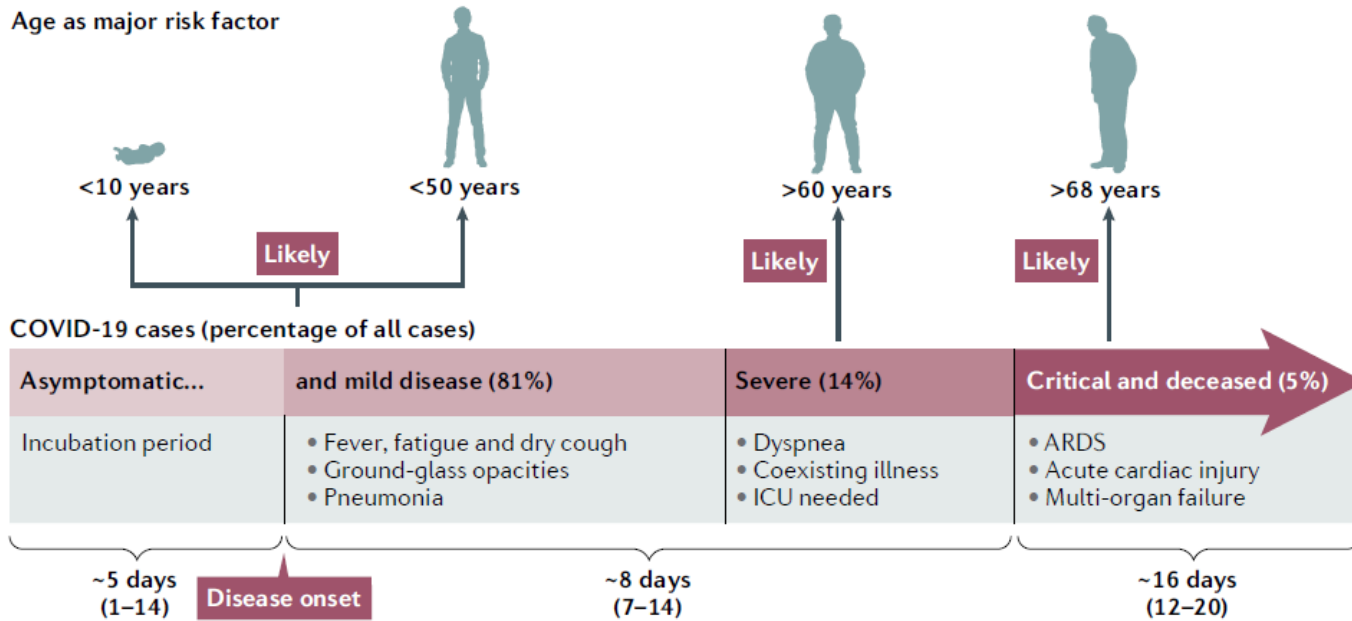
<sup>b</sup> JN.1-predominant era defined as beginning on December 24, 2023.

\*Study limitations include that the Veterans Affairs population (older age and predominantly male) may not represent the general population and causes of death were not examined.

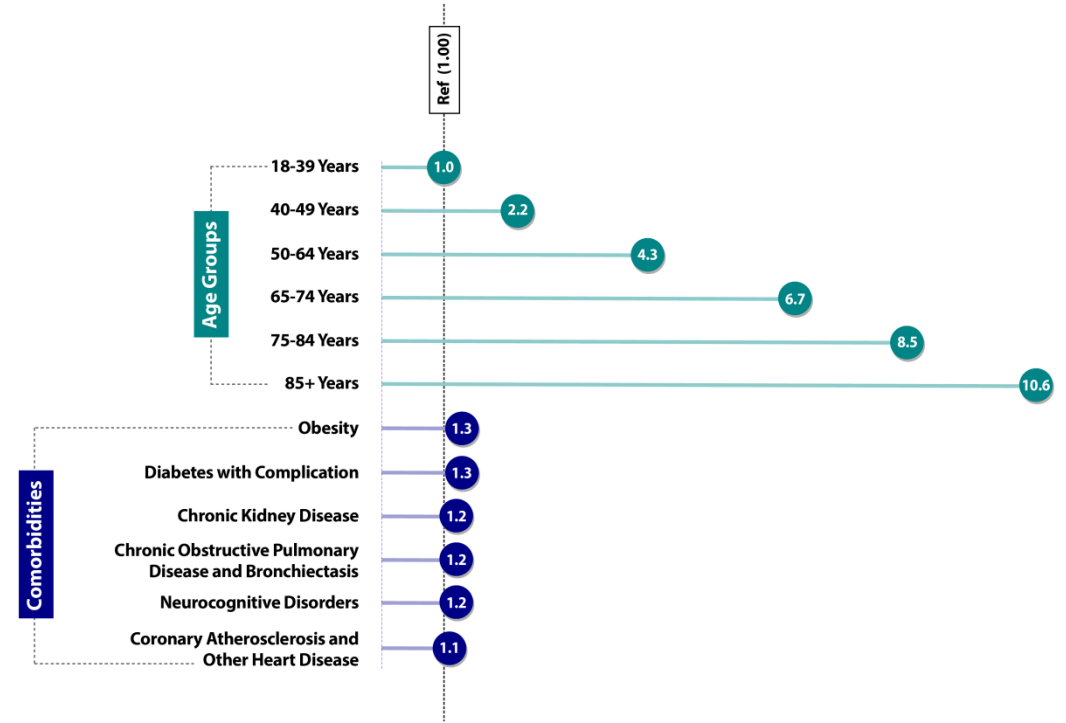
- COVID-19 – Κλινική πορεία & Παράγοντες κινδύνου

# COVID-19 - Κλινική πορεία & Παράγοντες κινδύνου

Age as major risk factor



## COVID-19 Death Risk Ratio (RR) for Select Age Groups and Comorbid Conditions



Προσαρμογή από: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

# Long-Covid Post-COVID-19 condition

## A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus

6 October 2021



Post COVID-19 condition occurs in individuals with a history of probable or confirmed **SARS-CoV-2** infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis. Common symptoms include **fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction** but also others (see **Table 3** and **Annex 2**) which generally have an impact on everyday functioning. Symptoms may be **new onset**, following initial recovery from an acute COVID-19 episode, or **persist** from the initial illness. Symptoms may also **fluctuate** or **relapse** over time. A separate definition may be applicable for children.

An infographic on a dark blue background. On the left, text states: "Approximately 1 in 5 adults ages 18+ have a health condition that might be related to their previous COVID-19 illness, such as:". In the center is a white silhouette of a human figure with internal organs highlighted in red. Lines connect these organs to six white callout boxes: "Neurologic and mental health conditions\*", "Kidney failure", "Musculoskeletal conditions", "Cardiovascular conditions", "Respiratory conditions", and "Blood clots and vascular issues". At the bottom, text reads: "Talk to your health care provider if you have symptoms after COVID-19". Logos for WHO and CDC are in the bottom left, a URL "bit.ly/MMWR7121" and date "MAY 24, 2022" are in the bottom center, and "MMWR" with a note "\* Adults aged 65 and older at increased risk" is in the bottom right.

Approximately **1 in 5 adults** ages 18+ have a health condition that might be related to their previous COVID-19 illness, such as:

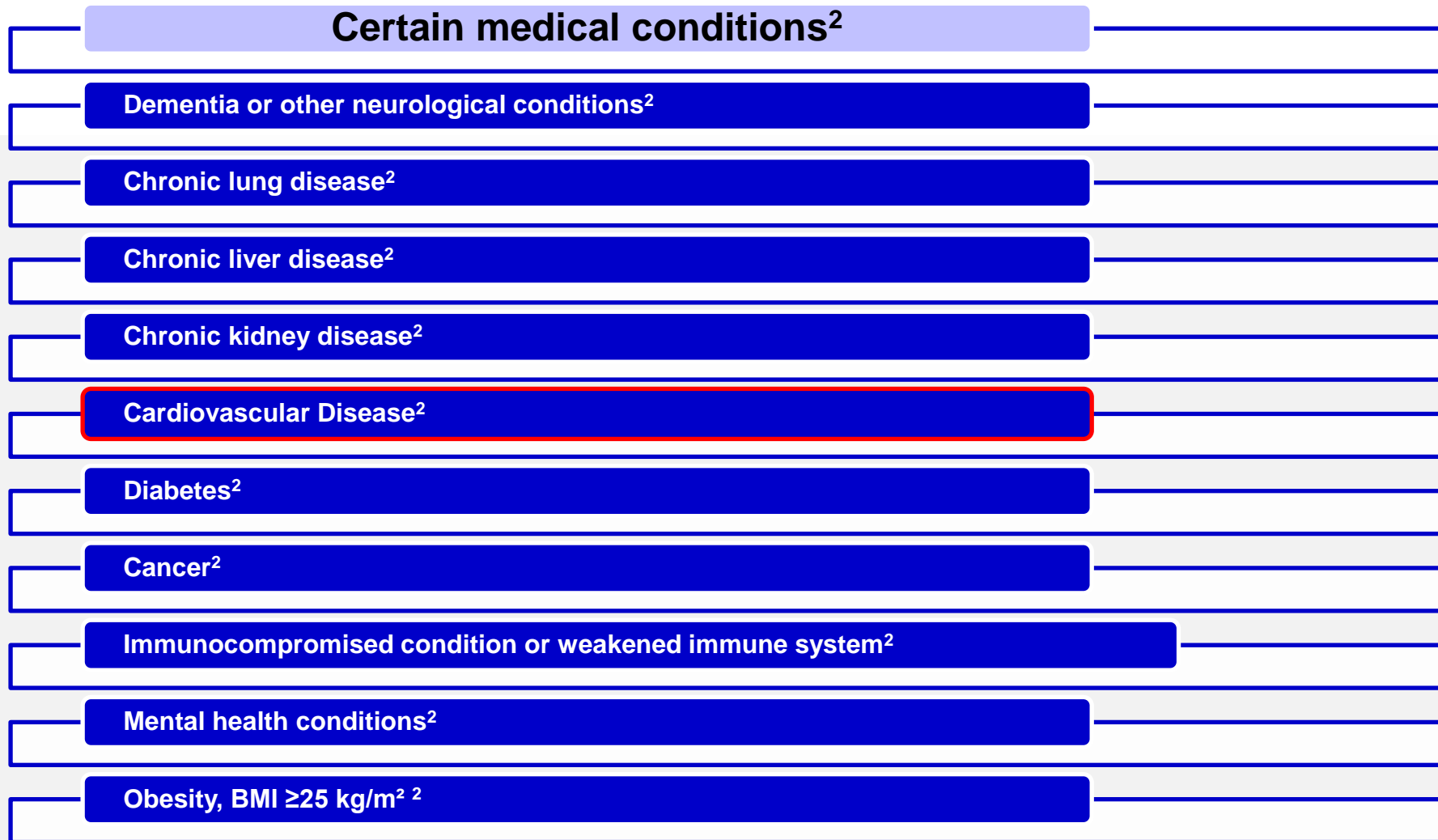
- Neurologic and mental health conditions\*
- Kidney failure
- Musculoskeletal conditions
- Cardiovascular conditions
- Respiratory conditions
- Blood clots and vascular issues

**Talk to your health care provider if you have symptoms after COVID-19**

bit.ly/MMWR7121  
MAY 24, 2022

\* Adults aged 65 and older at increased risk  
**MMWR**

# Certain risk factors elevate a person's risk of progression to severe COVID-19<sup>1-3</sup>



- COVID-19 – Πρόληψη και Θεραπεία

# COVID-19: Πρόληψη και Θεραπεία

Vaccines: primary series and booster doses

COVID-19

Mild or asymptomatic disease & Risk factors  
for progression to severe disease

Antivirals  
Monoclonal antibodies (?)

COVID-19

Severe disease - Hospitalized patients  
requiring O<sub>2</sub>

Antivirals  
Immunomodulatory  
agents



# COVID-19 – Θεραπευτικές προσεγγίσεις

## ➤ **Antivirals**

- Nirmatrelvir/ritonavir (per os, outpatient, inpatient)
- Remdesivir (IV, , inpatient, outpatient)

## ➤ **Monoclonal antibodies**

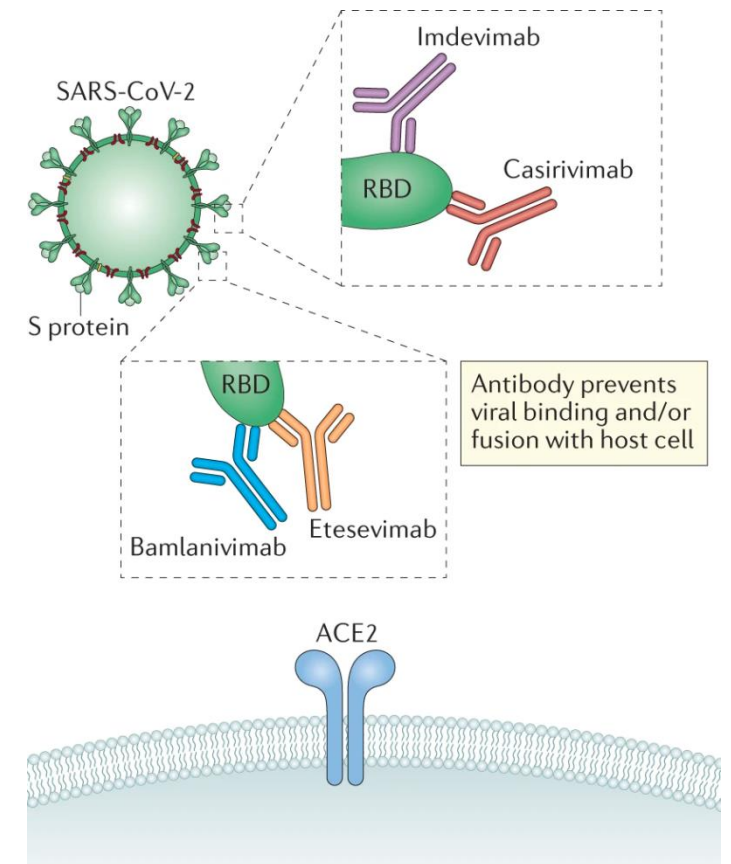
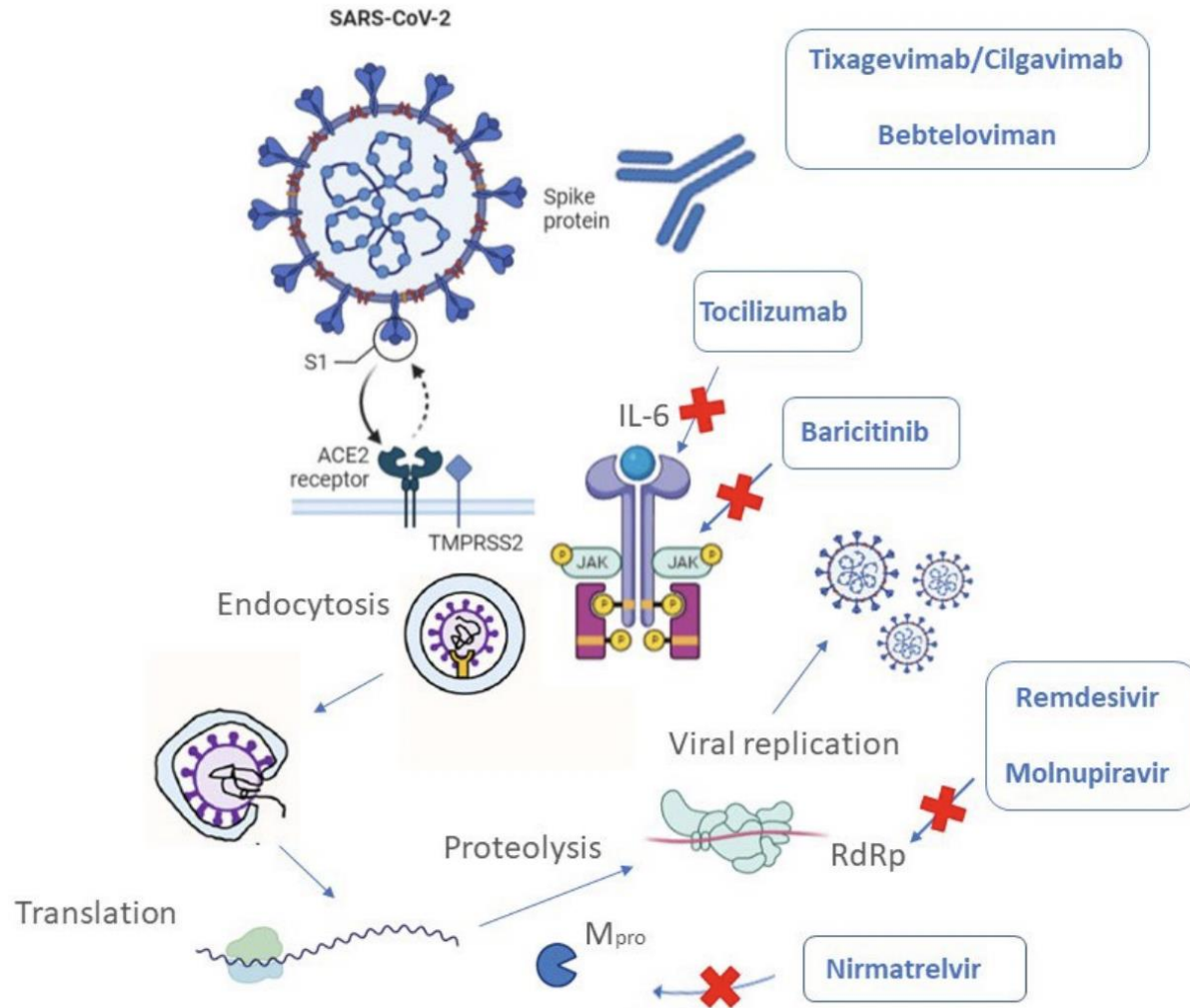
- None effective available at this time

## ➤ **Immunomodulatory agents**

- Corticosteroids
- Anti-IL6 Receptor (Tocilizumab, Sarilumab)
- Anti-IL1 Receptor (Anakinra)
- Baricitinib (Ruxolitinib, Tofacitinib)

*NIH COVID-19 Treatment Guidelines  
WHO living guideline, 13 January 2023*

# Drugs approved for COVID-19 therapy and their targets



Esposito R. et al., *Biomedicines* 2022, 10, 2815.

*Nat Rev Immunol* 21, 382–393. 2021

# COVID-19 – Αντι-ιικά

- **Remdesivir (RDV)**

- Nucleotide prodrug that **inhibits viral RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)** with **broad spectrum antiviral activity** observed in vitro against member of several viral families including filoviruses (e.g. Ebola) and coronaviruses (e.g. SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2).

- **Nirmatrelvir/ritonavir**

- Nirmatrelvir is a peptidomimetic **inhibitor of the SARS-CoV-2 Mpro**, which is also referred to as 3C-like protease (3CLpro) or nsp5 protease. It binds directly and **inhibits the SARS-CoV-2 Mpro active site and thus prevents the processing of polyprotein precursors**, that are critical for viral replication.
- Ritonavir, an HIV-1 protease inhibitor **that lacks activity against SARS-CoV-2 Mpro**; ritonavir inhibits the CYP3A4-mediated metabolism of nirmatrelvir, **resulting in increased plasma concentrations** of nirmatrelvir.

*Warren TK, et al. Nature 2016;531(7594):381-385; Chesnokov EP, et al. J Biol Chem. 2020,,Ullrich S, Nitsche C. 2020.. Bioorg Med ChemLett; Wahl A,et al., . Nature 591:451–457, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lagevrio>*

- COVID-19 – Αντιμετώπιση στην κοινότητα

# Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων ΜΗ νοσηλευόμενων ασθενών της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων (Αναθεώρηση 25/2/2024)

Σημαντικές αλληλεπιδράσεις  
GFR <30cc/min



Σοβαρότητα Νόσου	Θεραπευτική παρέμβαση*
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), που <u>δεν έχει</u> παράγοντες κινδύνου (Βλ. <b>Παράρτημα 1</b> ) για σοβαρή νόσο <sup>1</sup>	Δεν χορηγείται ειδική φαρμακευτική αγωγή Ο ασθενής παρακολουθεί την θερμοκρασία του και τον κορεσμό οξυγόνου με οξύμετρο τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα. Προτείνεται καλή ενυδάτωση, λήψη αντιτυρετικών και κλινοστατισμός μέχρι την πλήρη υποχώρηση του πυρετού.  <b>Επί ενδείξεων</b> Χορηγούνται αντιβιοτικά <sup>2</sup> επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συλλοίμωξης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας
Εξω-νοσοκομειακός ασθενής με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), που <u>έχει</u> παράγοντες κινδύνου (Βλ. <b>Παράρτημα 1</b> ) για σοβαρή νόσο <sup>1</sup>	Ο ασθενής παρακολουθεί την θερμοκρασία του και τον κορεσμό οξυγόνου με οξύμετρο τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα. Προτείνεται καλή ενυδάτωση, λήψη αντιτυρετικών και κλινοστατισμός μέχρι την πλήρη υποχώρηση του πυρετού.  <b>Επί ενδείξεων</b> Χορηγούνται αντιβιοτικά <sup>2</sup> επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών ενδείξεων συλλοίμωξης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας  <b>Πρώιμη θεραπεία για την αποφυγή της προόδου σε σοβαρή νόσο<sup>3</sup></b> <i>Υπάρχουν οι παρακάτω επιλογές (για προτεραιοποίηση βλ. <b>Παράρτημα 3</b>)</i> <b>1. Νιρματρελβίρη / Ριτοναβίρη<sup>4</sup> από του στόματος για 5 ημέρες</b> <b>2. Ρεμδεσιβίρη<sup>5</sup> ενδοφλέβια για 3 ημέρες</b>

Source: Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων μη-νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 (Αναθεώρηση 25/2/2024).

Διαθέσιμο σε: <https://www.loimoxeis.gr/>. Τελευταία πρόσβαση: 10/2024.

- Nirmatrelvir/Ritonavir

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

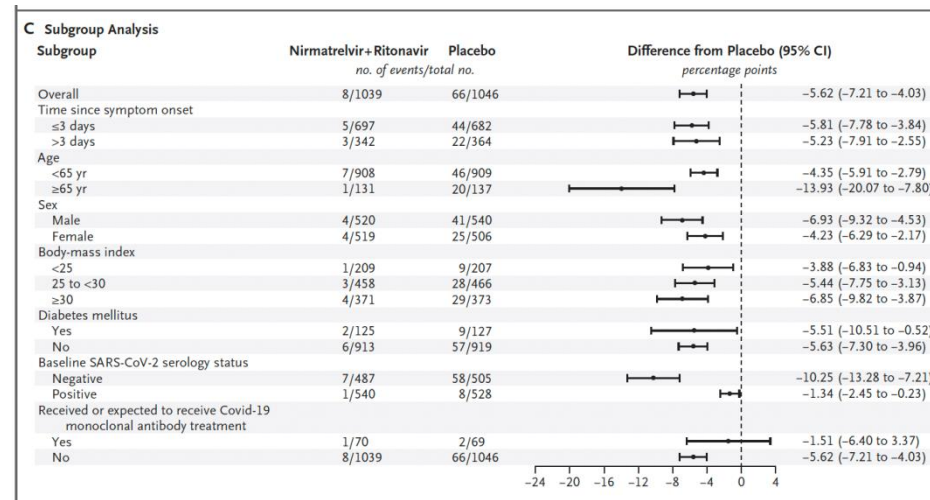
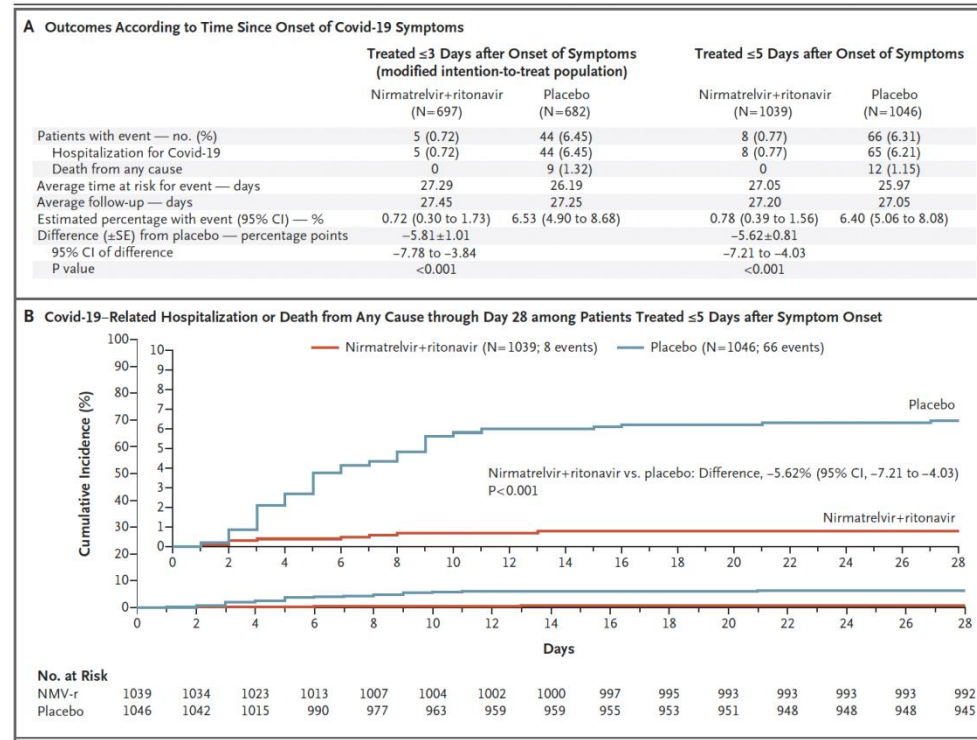
APRIL 14, 2022

VOL. 386 NO. 15

## Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19

Jennifer Hammond, Ph.D., Heidi Leister-Tebbe, B.S.N., Annie Gardner, M.P.H., M.S.P.T., Paula Abreu, Ph.D., Weihang Bao, Ph.D., Wayne Wisemandle, M.A., MaryLynn Baniecki, Ph.D., Victoria M. Hendrick, B.Sc., Bharat Damle, Ph.D., Abraham Simón-Campos, M.D., Rienk Pypstra, M.D., and James M. Rusnak, M.D., Ph.D., for the EPIC-HR Investigators\*

- Symptomatic Covid-19 within 3 days of disease onset
- Nirmatrelvir plus ritonavir (n=1120) vs placebo (n=1126)
- July to December 2021
- **89% lower risk of progression to severe Covid-19**
- Without evident safety concerns.





# Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: a retrospective cohort study

Neil R Aggarwal\*, Kyle C Molina\*, Laurel E Beaty, Tellen D Bennett, Nichole E Carlson, David A Mayer, Jennifer L Peers, Seth Russell, Matthew K Wynia, Adit A Ginde

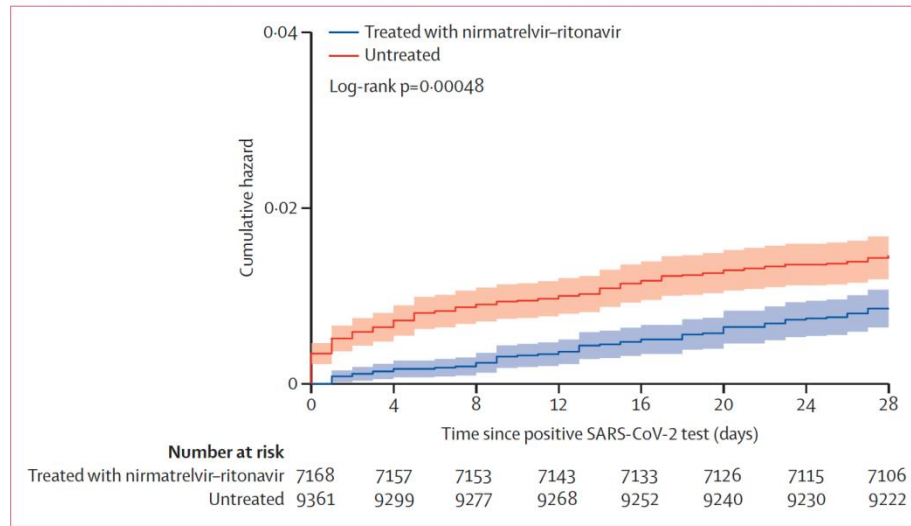


Figure 1: Cumulative incidence plots for all-cause hospitalisation to day 28 by treatment status

- BA.2, BA2.12.1, BA.4, and BA.5 omicron surge
- Nirmatrelvir-ritonavir treatment was associated with reduced 28-day all-cause hospitalisation, all-cause mortality, and visits to the emergency department.

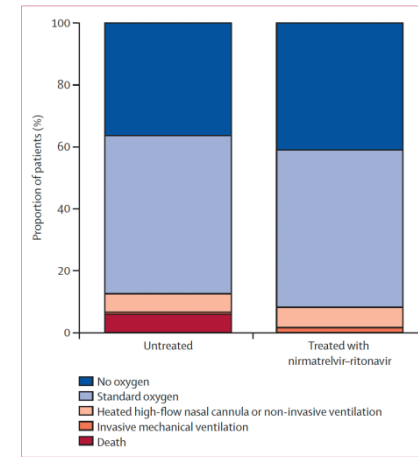


Figure 2: Severity of all-cause hospitalisation to day 28

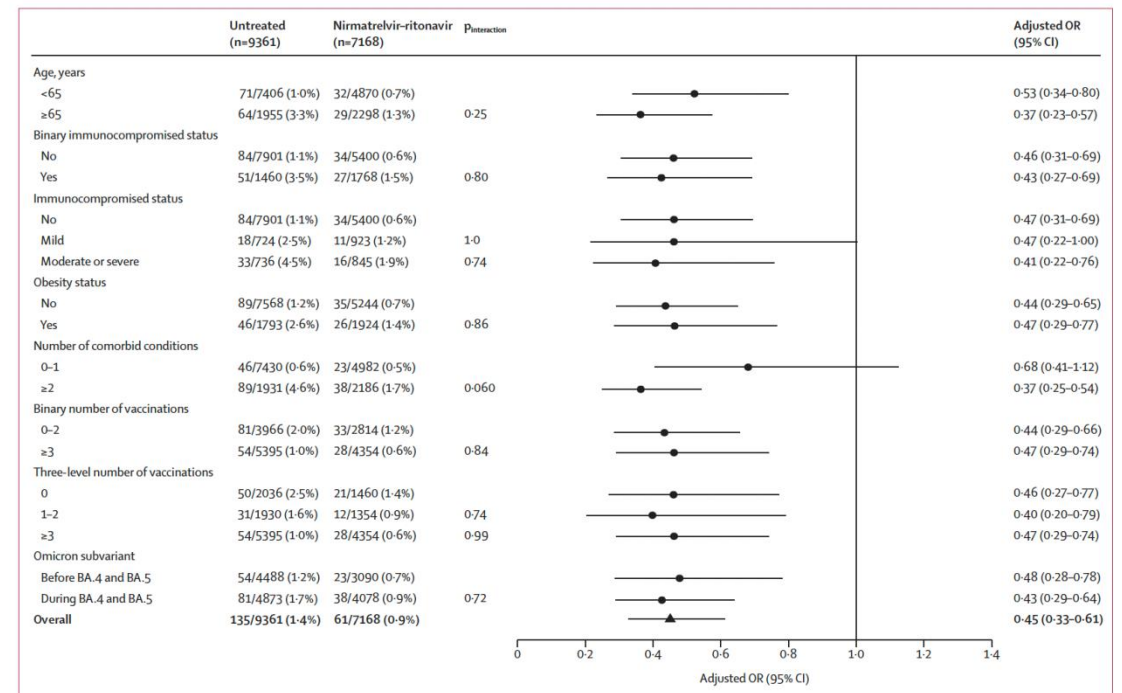


Figure 3: Forest plot for subgroup analysis of outpatients infected with omicron

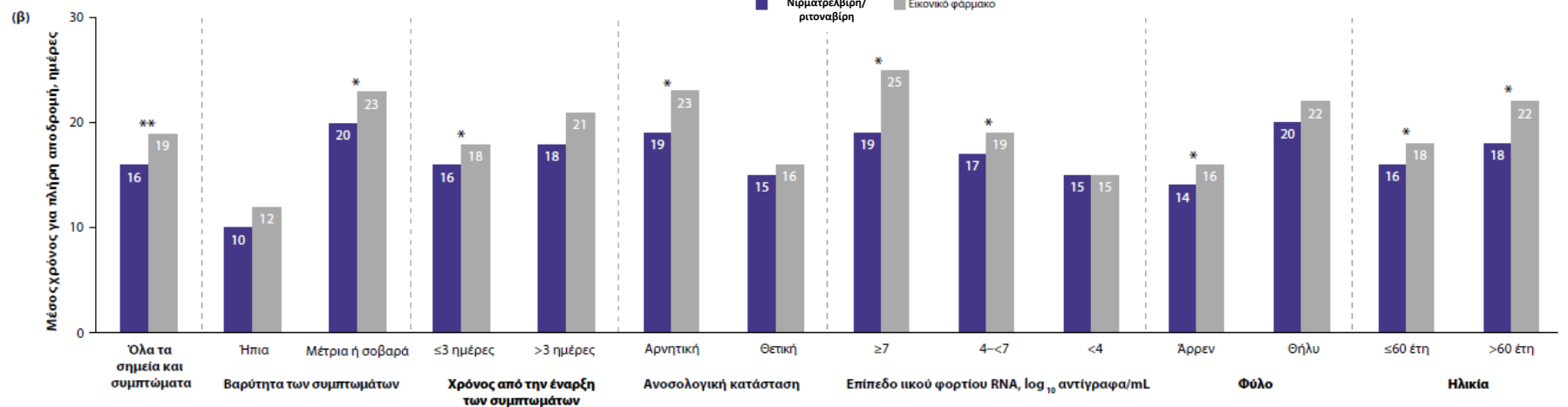
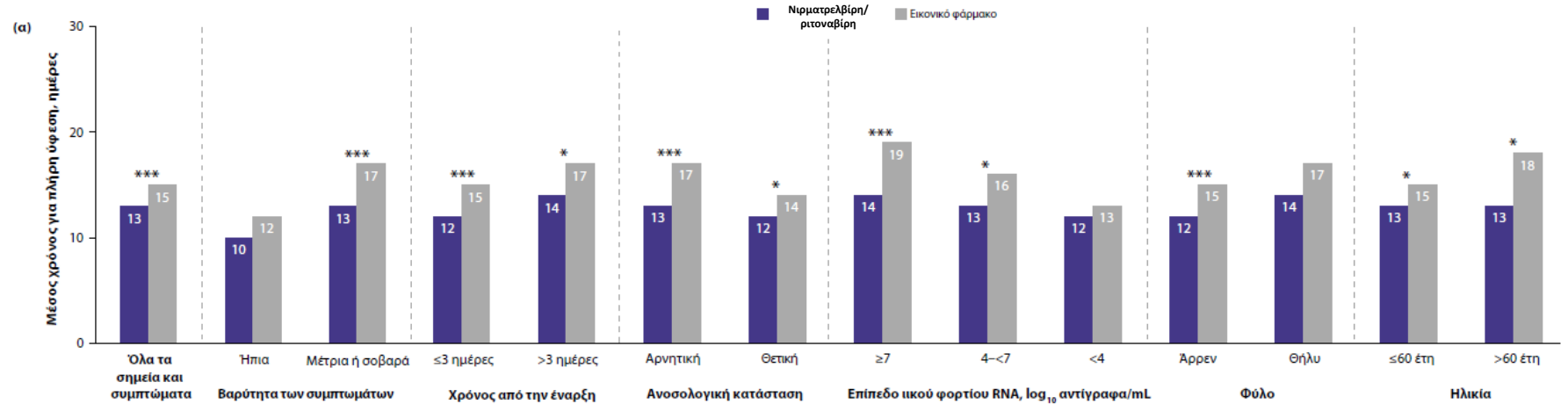


# Η νιρματρελβίρη/ ριτοναβίρη μείωσε τη βαρύτητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την COVID-19 σε ασθενείς υψηλού κινδύνου

Μέσος χρόνος για παρατεταμένη ύφεση (α) ή αποδρομή (β) προκαθορισμένων συμπτωμάτων της COVID-19 έως την ημέρα 28 (Πληθυσμός mITT1)

Η νιρματρελβίρη/ ριτοναβίρη μείωσε σημαντικά το μέσο χρόνο για την παρατεταμένη ύφεση (sustained alleviation) και αποδρομή (resolution) των προκαθορισμένων συμπτωμάτων έως την ημέρα 28:

- 2 ημέρες νωρίτερα (13 vs 15 ημέρες;  $P < 0.0001$ ) για παρατεταμένη ύφεση και
- 3 ημέρες νωρίτερα (16 vs 19 ημέρες;  $P = 0.0004$ ) για αποδρομή συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο



Μελέτη EPIC-HR: ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων

Πληθυσμός ανάλυσης mITT1: όλοι οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία, με έναρξη συμπτωμάτων ≤ 5 ημέρες, οι οποίοι κατά την έναρξη δεν έλαβαν, ούτε αναμενόταν να λάβουν αγωγή με θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα για την COVID-19.

Heidi Leister-Tebbe, et al. Nirmatrelvir/Ritonavir Reduces Duration of COVID-19 Symptoms Across Subgroups of High-Risk Patients Poster presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3–6, 2024; Denver, CO, USA

Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

Νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη, Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 08/2024



## Real-world Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir as Treatments for COVID-19 in Patients at High Risk

Dimitrios Paraskevis,<sup>1,2,\*</sup> Maria Gkova,<sup>2</sup> Kassiani Mellou,<sup>2</sup> Gerasimos Gerolymatos,<sup>2</sup> Naya Psalida,<sup>2</sup> Kassiani Gkolfinopoulou,<sup>2</sup> Evangelia-Georgia Kostaki,<sup>1</sup> Stylianos Loukides,<sup>3</sup> Anastasia Kotanidou,<sup>4</sup> Athanasios Skoutelis,<sup>3</sup> Eleftherios Thiraios,<sup>5</sup> Georgios Saroglou,<sup>7</sup> Dimitrios Zografopoulos,<sup>8</sup> Dimitrios Filippou,<sup>8,10</sup> Elias Mossialos,<sup>11,12,13</sup> Theoklis Zaoutis,<sup>2,13</sup> Mina Gaga,<sup>14</sup> Sotirios Tsioudras,<sup>2,15,a</sup> and Anastasia Antoniadou<sup>15,a</sup>

<sup>1</sup>Department of Hygiene, Epidemiology, and Medical Statistics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens; <sup>2</sup>National Public Health Organization; <sup>3</sup>Second Respiratory Medicine Department, "Attikon" University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens; <sup>4</sup>First Department of Critical Care Medicine and Pulmonary Services, Evangelismos Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens; <sup>5</sup>Second Department of Medicine and Infectious Diseases, HYGIEIA Hospital, Marousi; <sup>6</sup>National Agency for Quality Assurance in Health, Athens; <sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Metropolitan Hospital; <sup>8</sup>Greek Ministry of Health; <sup>9</sup>Department of Anatomy and Surgical Anatomy, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens; <sup>10</sup>National Organization for Medicines, Athens, Greece; <sup>11</sup>Department of Health Policy, London School of Economics and Political Science; <sup>12</sup>Institute of Global Health Innovation, Imperial College London, United Kingdom; <sup>13</sup>Infectious Diseases Unit, Second Department of Pediatrics, "P. and A. Kyriakou" Children's Hospital, National and Kapodistrian University of Athens; <sup>14</sup>Seventh Respiratory Medicine Department, General Hospital for Chest Diseases of Athens "SOTIRIA"; and <sup>15</sup>Fourth Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon Hospital, Athens, Greece

**Study design:** A retrospective cohort study design. **13.861 eligible recipients** of nirmatrelvir/ritonavir who were  $\geq 65$  years old and registered in a public database in Greece

**Period:** Nirmatrelvir/ritonavir: between 26 March 2022 and 20 July 2022

**Objective:** to evaluate the effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir in patients with SARS-CoV-2 who were highly vulnerable

**Population:** non-hospitalized patients  $\geq 65$  years, infected with SARS-CoV-2 who were at high risk of developing severe disease

**Methods:** The impact of each drug was determined via comparisons with age-matched control groups of patients positive for SARS-CoV-2 who did not receive oral antiviral therapy



# Baseline Characteristics

**Table 1. Characteristics of the Study Population**

	Nirmatrelvir/Ritonavir			
	Recipients		Nonrecipients	
	No.	%	No.	%
<b>Outcome</b>				
No hospitalization, clinical deterioration, or COVID-19-associated deaths	13 462	97.12	12 728	91.83
Hospitalization without ICU admission, clinical deterioration, or death	297	2.14	857	6.18
ICU admission or clinical deterioration	14	0.10	17	0.12
COVID-19-associated death	88	0.63	259	1.87
Hospitalization, ICU admission, clinical deterioration, or death	399	2.88	1133	8.17
<b>Vaccination status</b>				
Unvaccinated	1312	9.5	2074	15.0
Single dose	53	0.4	37	0.3
Two doses: before index SARS-CoV-2 infection				
≤6 mo	458	3.3	657	4.7
>6 mo	294	2.1	412	3.0
First booster: before index SARS-CoV-2 infection				
≤6 mo	3533	25.5	3745	27.0
>6 mo	5906	42.6	5681	41.0
Second booster	2305	16.6	1255	9.1
<b>Gender</b>				
Male	6671	48.1	6462	46.6
Female	7190	51.9	7399	53.4
<b>Age, y</b>				
65–69	2775	20.0	2775	20.0
70–74	2958	21.3	2958	21.3
75–79	2930	21.1	2930	21.1
≥80	5198	37.5	5198	37.5

Abbreviation: ICU, intensive care unit.

Modified from Table 1

**Table 2. Comorbidities and Treatment Adherence**

Comorbidity	Nirmatrelvir/ Ritonavir Recipients	
	No.	%
Obesity: BMI >35 kg/m <sup>2</sup>	2250	16.23
Cardiovascular disease	9668	69.75
Moderate-severe immunosuppression	1209	8.72
Type 2 diabetes mellitus	3827	27.61
Chronic disease		
Liver	51	0.37
Kidney	598	4.31
Lung	1046	7.55
Treatment adherence: No. of pills missed		
None	2626	19.0
0–5	308	2.2
>5 to 12	141	1.0
>12 but not all	117	0.8
All	309	2.2
Unknown	10 360	74.7

Abbreviation: BMI, body mass index.

Modified from Table 2

# Outcome: effectiveness of Nitmatrelvir/Ritonavir Treatment



**Table 4. Multivariable Logistic Regression Analysis to Determine the Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment**

Explanatory Variable	Odds Ratio	95% CI	P Value
<b>Model 1<sup>a</sup></b>			
<b>Treatment</b>			
Nonrecipients	1.00	...	...
Nirmatrelvir/ritonavir recipients	0.31	.27–.36	<.001
Age, per year	1.09	1.08–1.10	<.001
<b>Previous COVID-19</b>			
No previous SARS-CoV-2 infection	1.00	...	...
Previous SARS-CoV-2 infection	0.55	.37–.80	.003
<b>Vaccination status</b>			
Unvaccinated	1.00	...	...
Vaccination: 2, 3, or 4 doses ≤6 mo before index SARS-CoV-2 infection	0.53	.44–.63	<.001
Vaccination: 2, 3, or 4 doses >6 mo before index SARS-CoV-2 infection	0.49	.41–.59	<.001

**Table 4. Multivariable Logistic Regression Analysis to Determine the Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment**

Explanatory Variable	Odds Ratio	95% CI	P Value
<b>Model 2<sup>b</sup></b>			
<b>Treatment</b>			
Nonrecipients	1.00	...	...
Nirmatrelvir/ritonavir recipients	0.28	.22–.36	<.001
Age, per year	1.16	1.15–1.18	<.001
<b>Previous COVID-19</b>			
No previous SARS-CoV-2 infection	1.00	...	...
Previous SARS-CoV-2 infection	0.32	.14–.64	.003
<b>Vaccination status</b>			
Unvaccinated	1.00	...	...
Vaccination: 2, 3, or 4 doses ≤6 mo before index SARS-CoV-2 infection	0.42	.32–.55	<.001
Vaccination: 2, 3, or 4 doses >6 mo before index SARS-CoV-2 infection	0.25	.18–.34	<.001


Abbreviation: ICU, intensive care unit.

<sup>a</sup>Model 1: hospitalization without ICU admission, clinical deterioration, or death vs no hospitalization, ICU admission, clinical deterioration, or death.

<sup>b</sup>Model 2: death with or without ICU admission or clinical deterioration vs no hospitalization, ICU admission, clinical deterioration, or death.

Article

## The Antiviral Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir during COVID-19 Pandemic Real-World Data

Vasilios Petrakis <sup>1,\*</sup>, Petros Rafailidis <sup>1</sup>, Grigorios Trypsianis <sup>2</sup> , Dimitrios Papazoglou <sup>1</sup> and Periklis Panagopoulos <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases, 2nd University Department of Internal Medicine, University General Hospital Alexandroupolis, Democritus University Thrace, 68132 Alexandroupolis, Greece; ppanago@med.duth.gr (P.P.)

<sup>2</sup> Department of Medical Statistics, Medical School, Democritus University of Thrace, 69100 Komotini, Greece

\* Correspondence: vasilispetrakis1994@gmail.com

**Study design:** A retrospective study conducted in the Clinic of Infectious Diseases of the **University General Hospital of Alexandroupolis** (Greece).

**Period:** [1 March 2022 to 1 March 2023](#)  
[\(Omicron variants: BA.2, BA2.12.1, BA.4, and BA.5\).](#)

**Objective:** The study evaluated the effectiveness and safety profile of **treatment with nirmatrelvir/ ritonavir among non-hospitalized adults with confirmed SARS-CoV-2 infection at high risk of progression to severe disease** (based on the Guidelines of COVID-19 Treatment of National Public Health Organization published on 17 October 2022)

**Population:** Patients included in the study were **at least 18 years old**, had **confirmed SARS-CoV-2 infection**, experienced symptom onset **no more than 5 days** before drug administration and had **at least one coexisting condition associated with a high risk of progression to severe COVID-19**.

**Methods:** Multivariable logistic regression models

# Baseline Characteristics

## Group A (study group)

- N=200
- consisted of increased risk, non-hospitalized patients who received **nirmatrelvir/ritonavir** orally

**The dosing scheme was:** 300 mg nirmatrelvir and 100 mg ritonavir twice daily for 5 days, or 150 mg nirmatrelvir and 100 mg ritonavir twice daily when the estimated glomerular filtration rate was 30–59 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>.

**Primary endpoint:** hospital admission or death within 30 days after a positive SARS-CoV-2 test.

## Group B (comparison group)

- N=200
- consisted of non-hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection during the same period of time/who did not receive oral antiviral agents due to unwillingness or drug interactions without available treatment modification for comorbidities or delayed clinical estimation after 5 days from symptoms onset. Patients of group B were treated based on the National Guidelines for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia if hospitalization was needed

**Secondary endpoints:** the need of mechanical ventilation and/or death within 60 days after the diagnosis of SARS-CoV-2 infection indicates more severe clinical progression.



# Outcome: hospital admission or death within 30 days after a positive SARS-CoV-2 test

**Table 1.** Demographic data, vaccination status, comorbidities and clinical characteristics of Group A (un-hospitalized patients treated with nirmatrelvir/ritonavir) and Group B (untreated patients with oral antivirals).

	Study Group Group A (n = 200)	Comparison Group Group B (n = 200)	p Value
Days of symptoms onset	2 (1–4)	7 (4–13)	<0.001
Hospitalization	3 (1.5)	111 (55.5)	<0.001
Days of hospitalization	3 (2–5)	10 (5–42)	<0.001
Respiratory Failure	0 (0.0)	73 (36.5)	<0.001
Intubation	0 (0.0)	6 (3.0)	0.034
Death	0 (0.0)	9 (4.5)	0.052
Time for recovery (days)	5 (3–11)	9 (5–18)	<0.001
Rebound Infection			
Yes	13 (6.5)	16 (8.0)	0.004

Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη παρατηρήθηκαν τα παρακάτω:

- χαμηλότερος κίνδυνος νοσηλείας (1.5% vs 55.5%)
- συντομότερη διάρκεια νοσηλείας και χρόνος ανάρρωσης (3 vs 10)
- καμία περίπτωση αναπνευστικής ανεπάρκειας (0 vs 73)
- καμία περίπτωση διασωλήνωσης (0 vs 6)
- καμία περίπτωση θανάτου (0 vs 9)

# Outcome: Multivariable logistic regression models for all patients (group A and B, n = 400)

- ❑ Η θεραπεία με **νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη** συσχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19 (**OR 0.34**, 95% CI 0.29–0.55,  $p < 0.001$ )
- ❑ Ηλικία, φύλο άρρεν και συννοσηρότητες αυξάνουν τον κίνδυνο για σοβαρή νόσηση
- ❑ Οι **κακοήθειες** (συμπαγών οργάνων ή αιματολογικές) και η **ανοσοκαταστολή** ήταν οι κύριες συννοσηρότητες που οδήγησαν σε νοσηλεία, διασωλήνωση και/ή θάνατο

Table 4. Logistic Regression Analysis for Severe COVID-19 (Hospitalization, Intubation, Death) (n = 400, Group A and B).

Variable	OR (95% CI)	p Value
<b>Nirmatrelvir/Ritonavir</b>		
• Treated patients	0.34 (0.29–0.55)	<0.001
• Untreated patients	2.54 (2.23–2.75)	<0.001
<b>COVID-19 vaccination</b>		
• Complete scheme (2 booster doses)	0.24 (0.19–0.29)	<0.001
• Incomplete scheme	1.03 (0.97–1.23)	<0.001
• Unvaccinated	2.45 (2.36–2.88)	<0.001
Age (HR for each 10-year increase)	2.78 (2.65–2.85)	<0.001
Male sex	2.04 (1.95–2.29)	<0.001
<b>Comorbidities</b>		
• Diabetes	2.07 (1.85–2.23)	<0.001
• Cardiovascular disease	1.98 (1.63–2.19)	<0.001
• Chronic lung disease	2.33 (1.75–2.81)	<0.001
• Chronic kidney disease	2.56 (1.86–2.83)	<0.001
• Malignancies (hematologic, solid)	3.65 (1.54–3.0)	<0.001
• Immunosuppression	5.73 (4.84–7.14)	<0.001



# Combined protection of vaccination and nirmatrelvir-ritonavir against hospitalization in adults with COVID-19

Melisa M Shah et al 2024, *Clinical Infectious Diseases*

## Μεθοδολογία

### Κύριο τελικό σημείο

Η νοσηλεία που σχετίζεται με την COVID-19 εντός 30 ημερών από τη διάγνωση.

### Χρονική διάρκεια της μελέτης:

Απρίλιος – Σεπτέμβριος '22. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από την ηλεκτρονική βάση αρχείων ασθενών Cosmos (Η.Π.Α)

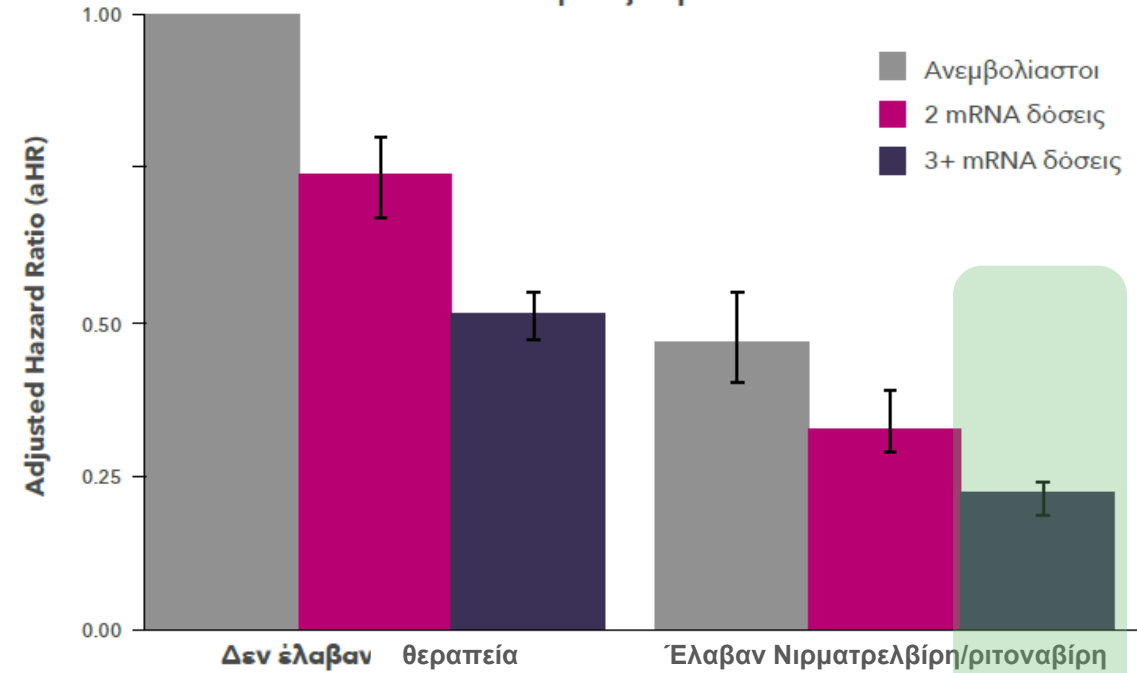
### Πληθυσμός μελέτης:

Μεταξύ **731.349 COVID-19 ασθενών** (με ένδειξη για χορήγηση Νιρματρελβίρης/ ριτοναβίρης 177.757 (24,3%) ήταν **ανεμβολίαστοι**, 157.011 (21,5%) είχαν λάβει **2 δόσεις mRNA εμβολίου**, 330.448 (45,2%) είχαν λάβει **3 ή περισσότερες δόσεις mRNA εμβολίου**, και 66.133 (9,0%) εντάχθηκαν σε διαφορετική εμβολιαστική κατηγορία.

## Αποτελέσματα

Το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε στους ασθενείς που είχαν λάβει τρεις ή περισσότερες δόσεις εμβολίου & θεραπεία με νιρματρελβίρη/ ριτοναβίρη: **Μείωση κινδύνου νοσηλείας κατά 78% (aHR 0.22, 95%CI: 0.19–0.24).**

Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου για προστασία έναντι νοσηλείας λόγω COVID-19

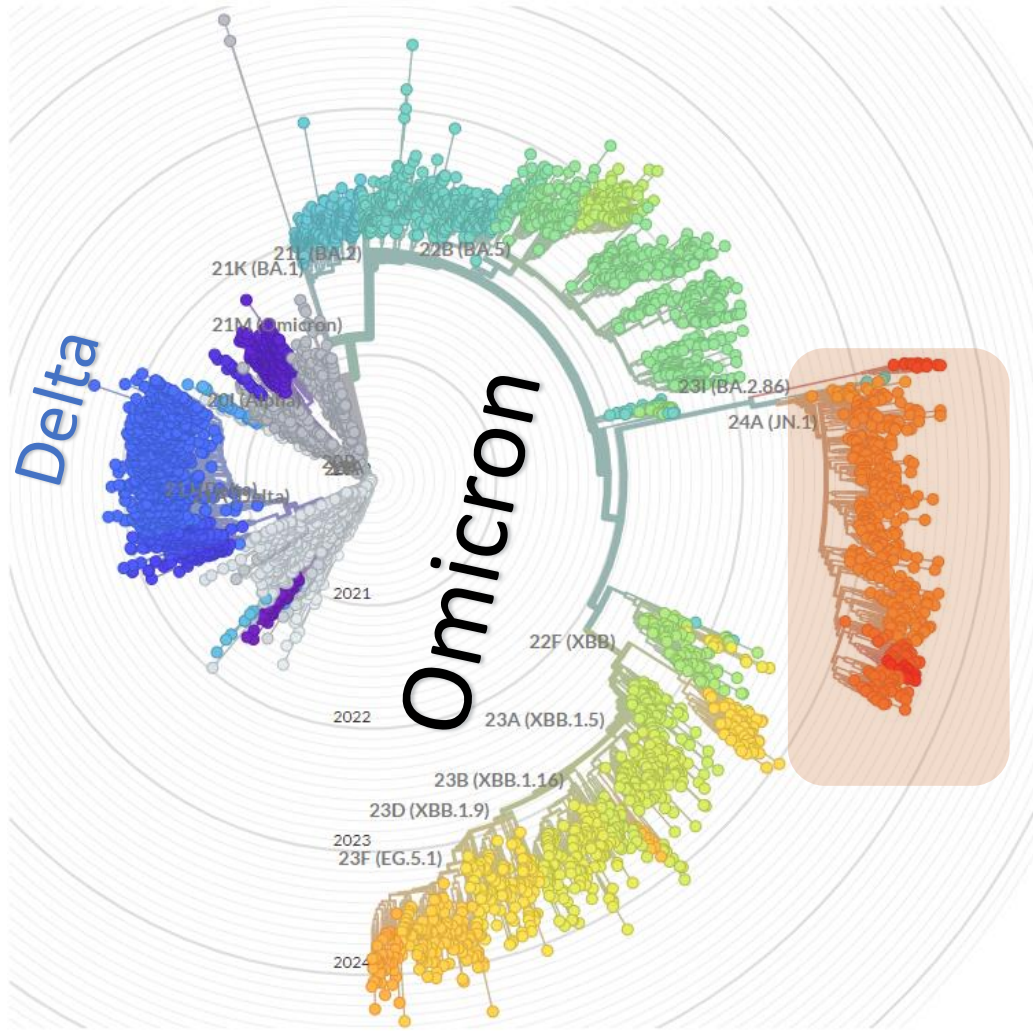


	Δεν έλαβαν θεραπεία			Έλαβαν Νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη		
	Ανεμβολίαστοι	2 mRNA δόσεις	3+ mRNA δόσεις	Ανεμβολίαστοι	2 mRNA δόσεις	3+ mRNA δόσεις
Αριθμός συμμετεχόντων	141.931	114.656	199.670	35.826	42.355	130.778
Αριθμός νοσηλειών	1.316	921	1.671	180	180	481
Νοσηλείες ανά 100.000 άτομα - σε ημέρες	31,1	27,0	28,1	19,7	16,4	14,2
Adjusted HR (95% CI)	Τιμή αναφοράς	0,74 (0,67-0,80)	0,51 (0,47-0,55)	0,47 (0,40-0,55)	0,33 (0,29-0,39)	0,22 (0,19-0,24)

Προσαρμογή από 6. Shah MM, Clin Infect Dis. 2024 Feb 27;ciae105.

# SARS-CoV-2: ένας διαρκώς μεταβαλλόμενος ιός

Φυλογένεση των στελεχών του SARS-CoV-2



Source: modified from <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/all-time?p=full&r=region&transmissions=show> - Nextstrain, Accessed : September 2024

Φυλογενετικό δέντρο των Omicron στελεχών του SARS-CoV-2 (Pango lineage)

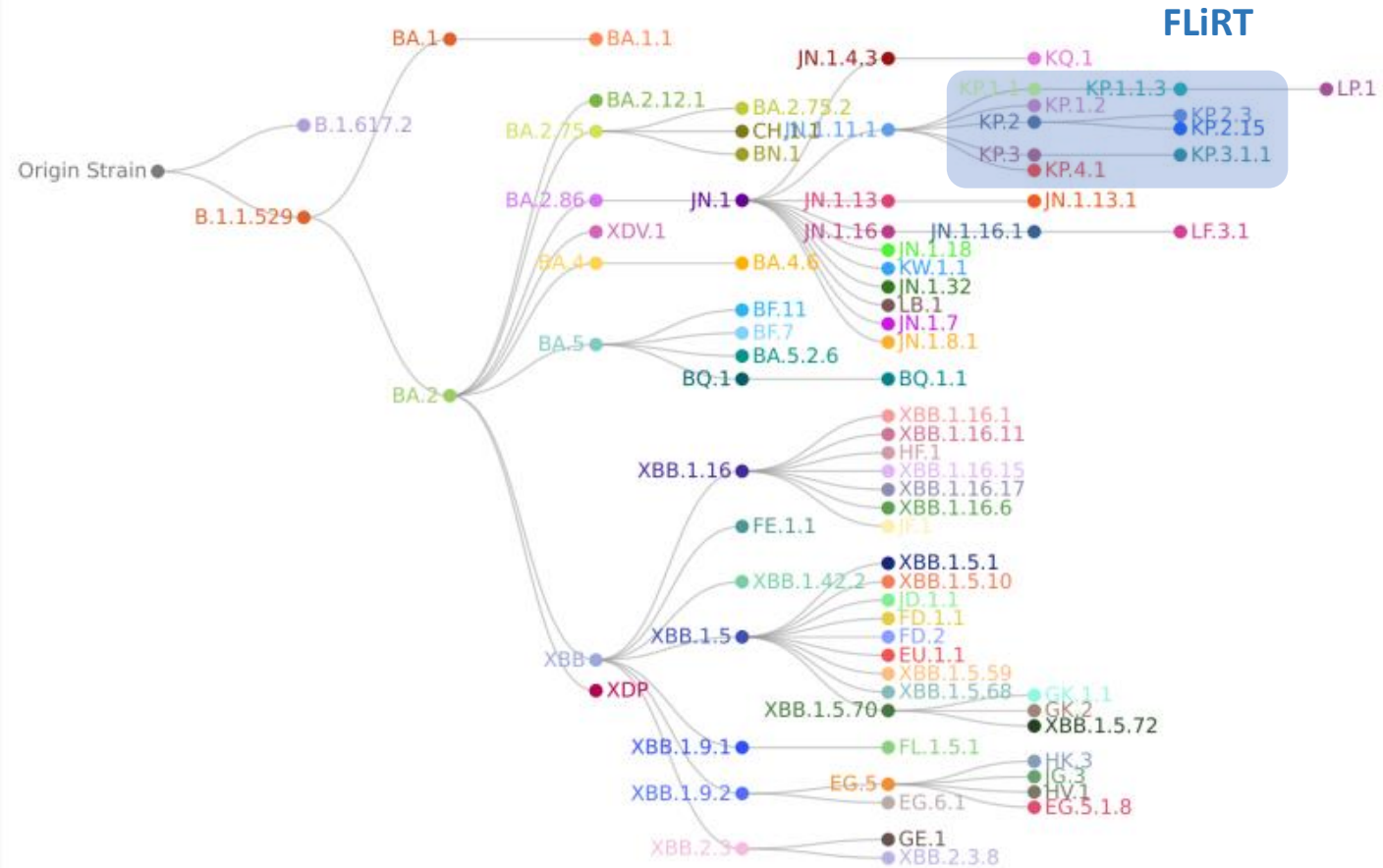


Image Source: modified from Centers for Disease Control and Prevention: Variant Proportions, Monitoring Variant Proportions. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions> Accessed: September 2024

**Nirmatrelvir has continued to maintain antiviral activity against Omicron variants including JN.1<sup>3-6</sup> with no evidence of clinical resistance<sup>1,2</sup>**

1. Rusnak J. <https://www.fda.gov/media/166238/download> . Accessed 2 Aug 2024.
2. United States Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/media/166237/download>. Accessed 10/ 2024.
3. Greasley SE, et al. *J Biol Chem.* 2022;298(6):101972. 4. Imai M, et al. *N Engl J Med.* 2023;388(1):89-91. 5. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncird/whats-new/sars-cov-2-variant-jn.1.html> . Accessed 10/ 2024.
6. World Health Organization. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/15042024\\_jn1\\_ure.pdf?sfvrsn=8bd19a5c\\_7](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/15042024_jn1_ure.pdf?sfvrsn=8bd19a5c_7) . Accessed 10/ 2024.

# Σύνοψη - Rironavir-Boosted Nirmaltrevir<sup>1-2</sup>

Drug Name	Dosing Regimens <sup>1</sup>	Adverse Events <sup>1</sup>	Drug-Drug Interaction Potential <sup>1-3</sup>	Efficacy <sup>1-4</sup>
<b>Anti-SARS-CoV-2 Antiviral Drugs (Small Molecule Antivirals)</b>				
<p><b><u>Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir</u></b></p> <p><i>Approved by EMA for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in <b>adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk for progressing to severe COVID-19</b></i><sup>1</sup></p>	<p><b><u>EMA Prescribing Information/Dose for COVID-19</u></b><sup>1</sup></p> <p><i>eGFR ≥60 mL/min</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nirmatrelvir 300 mg (two 150 mg tablets) with RTV 100 mg (one 100 mg tablet), taken together orally twice daily for 5 days</li> </ul> <p><i>eGFR ≥30 to 60 mL/min</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nirmatrelvir 150 mg (one 150mg tablet) with RTV 100mg (one 100mg tablet), taken together orally twice daily for 5 days</li> </ul> <p><i>eGFR &lt;30 mL/min</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Not recommended</b></li> </ul> <p><i>Severe Hem (Child-Pugh Class C)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Not recommended</b></li> </ul>	<p>The most common side effects with Paxlovid (which may affect less than 1 in 10 people) are<sup>1</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dysgeusia (taste disturbance),</li> <li>diarrhoea,</li> <li>headache and</li> <li>vomiting.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primarily <b>caused by the ritonavir (strong CYP3A4 and P-glycoprotein inhibitor)</b></li> <li>Many <b>drug-drug interactions</b> between ritonavir-boosted nirmatrelvir and concomitant medications (e.g., certain statins, calcium channel blockers, or direct oral anticoagulants) <b>can be safely managed</b>.</li> <li>Before prescribing ritonavir-boosted nirmatrelvir, <b>clinicians should carefully review the patient's concomitant medications</b></li> <li>Web-based drug-drug interaction checker: <a href="#">Liverpool COVID-19 Drug Interactions website</a></li> </ul>	<p><b>High Efficacy:</b> established with clinical trials data (<b>86% RRR</b>) supported by RWE data (<b>50%-80% RRR</b>) in <b>hospitalization and mortality across</b> geography, SARS-CoV-2 variants, age groups, comorbidities, COVID-19 vaccination status &amp; previous infection)</p>

Για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακαλείσθε να συμβουλευέσθε/συμβουλευτείτε τις εγκεκριμένες Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

1. Νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη, Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος 08/2024; 2. Liverpool COVID-19 Drug Interactions website Last accessed 10/2024 3. Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications. National Institutes of Health. Διαθέσιμο σε [COVID-19 Treatment Guidelines \(archive-it.org\)](#). Accessed 10/2024. FDA. <https://www.fda.gov/media/166237/download> Last accessed: 10/2024

# Nirmatrelvir–ritonavir: Drug-Drug Interactions

- Ritonavir is a strong cytochrome P450 (CYP) 3A4 inhibitor and a P-glycoprotein inhibitor and may increase blood concentrations of certain concomitant medications.
- CYP3A4 inhibition **occurs rapidly, with maximum inhibition occurring within 48 hours** of ritonavir initiation. After treatment is completed and ritonavir is discontinued, 70% to 90% of CYP3A4 inhibition **resolves within 2 to 3 days**.

## Checking interactions is necessary Strategies for patients who need ritonavir-boosted nirmatrelvir

- Increase monitoring for potential adverse events to the concomitant medication.
- Adjust the dose of the concomitant medication.
- Temporarily withhold the concomitant medication.
- Use an alternative to the concomitant medication.
- Use alternative COVID-19 therapies

## Liverpool COVID-19 Drug Interactions website

The screenshot shows the website's header with the title 'COVID-19 Drug Interactions' and the University of Liverpool logo. Below the header is a navigation menu with links for 'About Us', 'Interaction Checkers', 'Prescribing Resources', 'Site News', and 'Contact Us'. A green banner below the menu contains the text: 'Click here to join our mailing list and receive news and updates from COVID-19 Drug Interactions'. Below the banner is a red warning message: 'If a drug is not listed below it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.' The main content area features three search boxes: 'COVID Drugs', 'Co-medications', and 'Drug Interactions'. The 'Drug Interactions' box includes a checkbox for 'Check COVID/COVID drug interactions' and the text 'Drug Interactions will be displayed here'.

*Katzenmaier S, et al. Clin Pharmacol Ther. 2011;90(5):666-673*

*Stader F, et al. J Antimicrob Chemother. 2020;75(10):3084-3086.*

*University of Liverpool. Evaluating the interaction risk of COVID-19 therapies, 2022*

# To take Home

- Η COVID-19 σχετίζεται ακόμα με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με συννοσηρότητες ή ανοσοκαταστολή.
- Τα άτομα με ήπια νόσο και παράγοντες κινδύνου σοβαρή νόσηση συστήνεται να λάβουν αντι-ιικά τις πρώτες μέρες από τη διάγνωση της λοίμωξης, καθώς η χρήση τους σχετίζεται σημαντικά με καλύτερη έκβαση (αποφυγή νοσηλείας, γρηγορότερη ανάρρωση και μικρότερο κίνδυνο θανάτου).
- Όταν συνδυάζονται με προηγμένα εμβολιασμό για COVID-19 προστατεύουν ακόμα περισσότερο από την ανάγκη για νοσηλεία και τη σοβαρή νόσηση.





Σας ευχαριστώ πολύ  
eirini.christaki@uoi.gr