Zidovudin

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 1-[(2*R*,4*S*,5*S*)-4-Azido-5-hydroxymethyl- oxolan-2-yl]-5-methyl-pyrimidine-2,4-dion
Synonym: Azidothymidin (AZT)
Summenformel: $C_{10}H_{13}N_5O_4$
Molekulargewicht: 267.24 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Virustatikum vom Typ der Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Wirkungsweise

Zidovudin ist ein synthetisches Thymidinanalogon. Folgende Metaboliten sind aktiv: Das Zidovudin-Monophosphat bewirkt einen Abbruch der proviralen DNA; das Zidovudin-Triphosphat dient der viralen Reverse-Transkriptase als Substrat und inhibiert diese.

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Schnelle und gute Absorption nach oraler Einnahme, T_{max} ca. 1Std., Bioverfügbarkeit 60-70%. *Distribution:* Plasmaproteinbindung 34-38%, Verteilungsvolumen 1.6 l/kg. *Metabolismus:* Zunächst intrazelluläre Phosphorylierung via Thymidinkinase zu Zidovudin-Monophosphat, dann via diverse Kinasen zu Zidovudin-Di- und -Triphosphat; danach grösstenteils Glukuronidierung, zu einem geringen Anteil auch Reduktion via CYP P450. *Elimination:* Renal, vor allem als Glukuronid, zusätzlich aktive tubuläre Sekretion. Eliminationshalbwertszeit 1.1 Std. [1,2].

Schwangerschaft

Die Pharmakokinetik in der Schwangerschaft unterscheidet sich nicht von der bei Nichtschwangeren [3]. Zidovudin passiert die Plazenta durch Diffusion und erreicht im fetalen Blut ähnliche Konzentrationen wie im mütterlichen Plasma; der Quotient aus den Konzentrationen im Nabelschnurblut und im mütterlichen Blut liegt im Bereich von 0.80 – 1.2 [4,5]. In der Amnionflüssigkeit kann sich Zidovudin anreichern und das 1.5–fache (Bereich 0.8-4.5) der mütterlichen Plamakonzentration erreichen [6,7].

Stillzeit

Zidovudin tritt in die Muttermilch über und erreicht dort Konzentrationen, die um den Faktor 3.2 höher liegen als im mütterlichen Blut [8,9].

Anwendung

- In Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung HIV-infizierter Patientinnen.
- Zur Minderung des vertikalen HIV-Transmissionsrisikos ab 13 Schwangerschaftswochen (SSW) meistens in Kombination mit Lamivudin, nur noch selten als Monotherapie bei sehr tiefer Viruslast.
- AZT wurde als erstes Präparat in der Schwangerschaft (14-34 SSW), unter der Geburt und beim Neugeborenen in der Studie PACTG 076 eingesetzt und zeigte eine Reduktion der perinatalen Transmission um ca. 70% [10,11].
- Im Rahmen einer Kombinationstherapie zur Postexpositionsprophylaxe beim Neugeborenen [12,13].

© 2012 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

Dosierung

- Im Rahmen einer **Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Substanzen** (Lamivudin, Didanosin) bei HIV-Infektion Erwachsener: **500- 600 mg/ Tag p.o. aufgeteilt in 2- 3 Einzeldosen.**
- **Perinatale Transmissionsprophylaxe von HIV- Infektionen:**

Der optimale Therapiebeginn ist von der Viruslast abhängig z.B. bei einem Ausgangswert von > 100‘000 Kopien/ml HIV RNA ab 13 SSW bzw. bei < 1000 Kopien/ml ab 30+0 SSW. Zur Zeit werden **2x 250 mg/ Tag** p.o. bis zum Wehenbeginn empfohlen [14]. Allerdings fehlen randomisierte kontrollierte Studien zum optimalen Beginn und zur Dauer der Behandlung [15,16].

Unter der Geburt: Während der 1. Stunde 2 mg/ kg Körpergewicht i.v., dann Dauerinfusion mit 1 mg/ kg Körpergewicht/Std. bis zur Durchtrennung der Nabelschnur. Bei vollständig supprimierter Virusreplikation(< 40-50 HIV RNA-Kopien/ml Blut) ist keine zusätzliche antiretrovirale Therapie unter der Geburt notwendig.

Das Neugeborene (am Termin geborene) erhält: 2 mg/ kg p.o. alle 6 Stunden, erstmals innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Geburt bis zum Alter von 4-6 Wochen. Eine Therapie des Neugeborenen wird z.Zt. auch noch in den Fällen empfohlen, in denen die Viruslast bei 36 SSW unter 50 HIV RNA-Kopien/ml Blut liegt [2,17,18]. Wenn eine orale Gabe unmöglich ist, werden1.5 mg/ kg in einer i.v Infusion über 30 Minuten alle 6 Std. appliziert.

Frühgeborene ≤35.0 > 30.0 SSW: **1. und 2. Lebenswoche**: 2 mg/ kg p.o. oder 1.5 mg/ kg i.v. **alle 12 Std**.; **3.-6. Lebenswoche:** Erhöhung der Dosis auf 2 mg/ kg p.o. oder 1.5 mg/ kg i.v. **alle 8 Std**

Frühgeborene ≤30.0 SSW: 1.-4. Lebenswoche: 2 mg/ kg p.o. oder 1.5 mg/ kg i.v. alle 12 Std.; **5.-6. Lebenswoche**: Erhöhung der Dosis auf 2 mg/ kg p.o. oder 1.5 mg/ kg i.v. **alle 8 Std**. [18].

- **Postexpositionsprophylaxe (PEP)**

In Kombination mit Lamivudin (=Combivir®) plus zusätzlich weiterem Kombinationspartner (Lopinavir/Ritonavir; Kaletra®) oder als Einzelsubstanz in Kombination mit Tenofovir+ Emtricitabin (Truvada®): Die Behandlung sollte möglichst 2 Std., spätestens 24 Std. nach Kontamination beginnen und über 4 Wochen durchgeführt werden. Empfehlungen und Dosierungen siehe Deutsch-österr. Empfehlungen [13].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

- Knochenmarkssuppression mit Panzytopenie: Eine Anämie tritt meist 6 Wochen, eine Neutropenie, z.T. mit Leukopenie ca. 4 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Hepatomegalie, Hepatosteatose und Laktatazidose sind schwerwiegende unerwünschte Wirkungen mit Zeichen mitochondrialer Toxizität, welche vor allem in Kombination mit anderen Nukleosidanaloga auftreten.
- Weitere: Lipodystrophie, Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Transaminasenerhöhung, Myalgien und Unwohlsein

Schwangere

Die unerwünschten Wirkungen bei Schwangeren unterscheiden sich gemäss Herstellerangaben nicht von denen nichtschwangerer Frauen [2,19].

Fetus

- Nach Exposition mit AZT im ersten Trimenon liegt die Prävalenz für Fehlbildungen mit 3.0% (95% CI: 2.2–4.0) nicht höher als die Gesamtprävalenz der US Bevölkerung (3.1%) [20].

© 2012 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

- Bisher konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen intrauteriner Zidovudinexposition und Frühgeburtlichkeit hergestellt werden [21].

Neugeborene

Die Hämoglobinkonzentration ist bei exponierten Neugeborenen niedriger (bei 3-wöchigen Kindern max. 1 g/dl), bei 12 Wochen alten Neugeborenen besteht kein Unterschied mehr [22].

Langzeitentwicklung intrauterin exponierter Kinder

In einer Kohorte von 234 HIV-negativen Kindern, welche in utero einer Zidovudinprophylaxe ausgesetzt waren, entsprach die Langzeitentwicklung über einen Beobachtungszeitraum von 4.2 Jahren (3.2-5.6 Jahre) derjenigen nicht exponierter Kinder: keine Anhaltspunkte für eine Wachstumseinschränkung, immunologische Störungen, Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten und der ZNS-Entwicklung sowie keine Erhöhung der Mortalitätsrate durch intrauterine Zidovudinexposition. Es gab keine Todesfälle oder maligne Erkrankungen [23].

Zwei europäische Studien haben bei Kindern im Alter von acht Jahren eine Reduktion der neutrophilen und Lymphozyten gezeigt. Möglicherweise ist dies auf eine Toxizität auf die hämatopoetischen Stammzellen zurückzuführen [24,25]. Weitere Langzeitstudien sind notwendig, um ausführlichere Daten zum Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil bei Mutter und Kind zu erhalten [26].

Gestillte Neugeborene

Nach derzeit geltenden Empfehlungen sollten – ausser in Entwicklungsländern - HIV-positive Frauen nicht stillen, da die HI Viren in die Muttermilch übertreten und so das Kind infizieren[2,18]. Ausserdem verlängert sich die Exposition des Neugeborenen gegenüber den antiretroviralen Substanzen.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit, bekannte Resistenzentwicklung auf Zidovudin
- Granulozytopenie (Neutrophilenzahl $<0.75\times10^9$/l) und Anämie (Hämoglobin <7.5 g/dl oder <4.65 mmol/l).

Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen: Bei Ko-Infektionen mit Hepatitis C Virus sowie Ribavirin- oder Interferontherapie kann es zu additiver hepatotoxischer Wirkung kommen. Die Substanzen sollten daher nicht gleichzeitig verabreicht werden.Pentamidin, Dapson, Pyrimethamin, Cotrimazol, Amphotericin, Flucytosin, Ganciclovir, Interferon, Vincristin, Vinblastin und Doxorubicin können die Nephrotoxizität und myelosuppressiven Eigenschaften von Zidovudin verstärken. Stavudin und Zidovudin sollten wegen antagonistischer Wirkung nicht gleichzeitig eingesetzt werden.

- Pharmakokinetische Interaktionen: Substanzen, die glukuronidiert werden (u.a. Acetylsalicylsäure, Codein, Morphin, Methadon) können die Elimination von Zidovudin durch kompetitive Hemmung beeinträchtigen. Clarithromycin reduziert die Absorption von oralem Zidovudin. Ein Einnahmeabstand von 2 Std. sollte eingehalten werden [2,19].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG):** EXPERTENBRIEF No. 20. Schwangerschaft und HIV: Prävention der vertikalen HIV-Transmission 2007: “Ziel der antiretroviralen Therapie (ART) während einer Schwangerschaft ist die vollständige Suppression der Virusreplikation (HIV RNA-

© 2012 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

PCR < 50 RNA-Kopien/ml Blut) spätestens zum Zeitpunkt der Geburt. Zidovudin (Retrovir® AZT®) muss nicht grundsätzlich Bestandteil einer ART während der Schwangerschaft sein“ [27].

- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG):** Management of HIV in Pregnancy: “Zidovudine (ZDV) monotherapy (ZDV given as a single agent) is the only anti-retroviral agent that has been shown to reduce significantly the risk of mother-to-child transmission in a randomised controlled trial” [28].

Fachorganisationen

- **Bundesamt für Gesundheit, Schweiz (BAG):** Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids: HIV, Schwangerschaft und Geburt. Ein Update der Empfehlungen zur Prävention der vertikalen HIV Transmission 2009 [17]. Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids Bulletin Schwangerschaft und HIV: Empfehlungen der FKT zur Prävention der vertikalen HIV Transmission 2004 [14]: Siehe „Dosierungen“.
- **National Institute of Health, USA (NIH):** Panel on treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States 2010: “Based on available data on safety in pregnancy, zidovudine/lamivudine plus lopinavir/ritonavir would be preferred. Tenofovir plus lamivudine or emtricitabine plus lopinavir/ritonavir can be considered as an alternative“ [18].
- **Robert Koch Institut, D:** Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen 2008: „Da mit Zidovudin und mit Lamivudin bislang die umfangreichsten klinischen Erfahrungen bestehen, sollte die Standard-PEP (Postexpositionsprophylaxe) bei einer Schwangeren diese Medikamente enthalten, z.B. in Form einer Kombination aus Zidovudin + Lamivudin + Lopinavir/rit (Combivir® 2x 300/150mg + Kaletra®, 2x 400/100mg). Bei Kombinationstherapie in der Stillperiode ist zumindest für den betroffenen Zeitraum eine Stillpause oder ein Abstillen zu empfehlen“ [13].

Empfehlung der SAPP

Zidovudin eignet sich zur Behandlung von HIV infizierten Schwangeren sowie zur Reduktion der peri- und postnatalen HIV Transmission in der Schwangerschaft, unter der Geburt und beim Neugeborenen.

Literatur

Guidelines

[13] Postexpositionelle Prophylaxe der HIV Exposition, Deutsch-Österreichische Empfehlungen, 2008. http://www.rki.de/cln_178/nn_196040/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Prophylaxe/Leitlinien/pep__empfehlungen__08,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/pep_empfehlungen_08.

[14] Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids Bulletin Schwangerschaft und HIV: Empfehlungen der FKT zur Prävention der vertikalen HIV Transmission, 2004.

[17] Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids des BAG: HIV, Schwangerschaft und Geburt. Ein Update der Empfehlungen zur Prävention der vertikalen HIV Transmission, 2009.

[18] Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, 2010. http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf.

[27] SGGG: EXPERTENBRIEF No. 20. Schwangerschaft und HIV: Prävention der vertikalen HIV-Transmission, 2007.
http://sggg.ch/files/Expertenbrief%20No%2020.pdf

[28] RCOG: Management of HIV in Pregnancy RCOG Green-top Guideline No. 39, 2010.

© 2012 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GtG_no_39_HIV_in_pregnancy_June_2010_v2011.pdf**Cochrane Database Reviews**
[15] Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2011(7):CD003510.
[16] Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1):CD003510.
[26] Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. Cochrane Database of Syst Rev 2010(3):CD008440.

Metaanalysen
[11] Suksomboon N, Poolsup N, Ket-Aim S. Systematic review of the efficacy of antiretroviral therapies for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. J Clin Pharm Ther 2007 32:293-311.
[21] Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. AIDS 2007;21:607-15.

Epidemiologische Beobachtungsstudien
[7] Watts DH, Brown ZA, Tartaglione T, Burchett SK, Opheim K, Coombs R, Corey L. Pharmacokinetic disposition of zidovudine during pregnancy. J Infect Dis 1991;163:226-32.
[8] Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E, Lockman S, Thior I, Wester C, Stevens L, Peter T, Essex M, Connor JD, Mirochnick M. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. Infect Dis 2005;192:720-7. Epub 2005 Jul 27.
[23] Culnane M, Fowler M, Lee SS. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA 1999;281:151-7.
[24] Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S; Enquête Périnatale Française Study Group. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. AIDS 2003;17:2053-61.
[25] European Collaborative Study. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the the first 8 year of life in children of HIV ifected mothers. AIDS 2004;18:2009-17.

Randomisierte Placebokontrollierte Studien
[10] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994;331:1173-1180.
[22] Connor EM, Mofenson LM. Zidovudine for the reduction of perinatal human immunodeficiency virus transmission: pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076--results and treatment recommendations. Pediatr Infect Dis J 1995;14:536-41.

Fall-Kontroll-Studien
[12] Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. N Engl J Med 1997;337:1485-90.

Register
[20] Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating center; 2011.
http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf

Pharmakokinetik
[3] O'Sullivan MJ, Boyer PJ, Scott GB, et al. The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I acquired immunodeficiency syndrome clinical trials group study (protocol 082). Zidovudine Collaborative Working Group. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1510-1516.
[4] Gillet JY, Garraffo R, Abrar D, Bongain A, Lapalus P, Dellamonica P. Fetoplacental passage of zidovudine. Lancet 1989;2:269-70.
[5] Chavanet P, Diquet B, Waldner A, Portier H. Perinatal pharmacokinetics of zidovudine. N Engl J Med 1989;321:1548-9.

© 2012 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.

[6] Bennetto-Hood C, Bryson YJ, Stek A, King JR, Mirochnick M, Acosta EP. Zidovudine, lamivudine, and nelfinavir concentrations in amniotic fluid and maternal serum. HIV Clin Trials 2009;10:41-7.
[9] Bhadrakom C, Simonds RJ, Mei JV, Asavapiriyanont S, Sangtaweesin V, Vanprapar N, Moore KH, Young NL, Hannon WH, Mastro TD, Shaffer N. Oral zidovudine during labor to prevent perinatal HIV transmission, Bangkok: tolerance and zidovudine concentration in cord blood. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. AIDS 2000;14:509-16.

Fachbücher

[1] Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Fachinformationen

[2] http://www.kompendium.ch
[19] Prod Info RETROVIR® oral, tablet, capsule, solution, 2009; Rev. 01/2011: http://us.gsk.com/products/assets/us_retrovir.pdf

© 2012 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden.