

Nierfunctie: zidovudine

771

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, MRT = gemiddelde verblijftijd, Cl/F = orale klaring

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Singlas E ea. Zidovudine disposition in patients with severe renal impairment: influence of hemodialysis. Clin Pharmacol Ther 1989;46:190-7.	3	Er is geen significant verschil in $t_{1/2}$ en MRT tussen groep 1 (6 personen met Clcr 108-155 ml/min) en groep 2 (14 personen met Clcr 6-31 ml/min). De schijnbare klaring, het distributievolume en de renale klaring zijn significant lager bij een verminderde nierfunctie. In de groep met Clcr 6-31 ml/min is de AUC verdubbeld en Cl/F ongeveer 50% verminderd t.o.v. 6 personen met Clcr 108-155 ml/min. Dit geldt voor zidovudine na 1-malig 200 mg oraal. De farmacokinetische parameters van de glucuronide metaboliet verschillen alle significant bij personen met een verminderde nierfunctie in vergelijking met personen met een normale nierfunctie. Zidovudine wordt nauwelijks verwijderd door hemodialyse, de metaboliet wel, bij 5 anurische hemodialysepatiënten.	"On the sole basis of AZT pharmacokinetic data, this single-dose study shows that no particular dose adjustment appears to be necessary in patients who have severe renal impairment (Clcr 10-30 ml/min). However, with the usual dosage regimen (four to six times a day), high plasma levels of GAZT should be anticipated. In the absence of any data about GAZT activity and toxicity, clinical consequences of such an accumulation remain to be established."
ref. 2 Registratiedossier (deel IB) Retrovir AZT 13-1-2003.	0	Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis was de klaarblijkelijke zidovudine klaring na orale toediening ongeveer 50% van de klaring bij gezonde personen met een normale nierfunctie. Hemodialyse en peritoneale dialyse hebben geen significant effect op de eliminatie van zidovudine, terwijl de eliminatie van de glucuronide metaboliet toeneemt.	Een verlaging van de dosis tot 300-400 mg per dag wordt aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met Clcr $\leq$ 10 ml/min. De hematologische parameters en de klinische respons kunnen de noodzaak voor verdere doseringsaanpassingen bepalen.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

Clcr $<$ 10 ml/min:

- Paoli I ea. Pharmacodynamics of zidovudine in patients with end-stage renal disease. New Eng J Med 1992;326:839-40. Bij 4 dialysepatiënten gebruiken 3 maal daags 100 mg zidovudine oraal gedurende 8 maanden. Dit geeft een optimale therapeutische concentratie.
- Pachon J ea. Pharmacokinetics of zidovudine in end-stage renal disease: influence of haemodialysis. AIDS 1992; 6:827-30. 1 dialysepatiënt gebruikt 3 maal per dag 100 mg zidovudine oraal gedurende een lange tijd en de resultaten zijn goed.
- Kimmel PL ea. Pharmacokinetics of zidovudine in HIV-infected patients with end-stage renal disease. Blood Purif 1995;13:340-6. De gemiddelde serumconcentratie van AZT na 4 uur is significant hoger bij 8 dialysepatiënten in vergelijking met 3 personen met normale nierfunctie na een 1-malige orale dosis van 200 mg. Er is geen significant verschil in de gemiddelde $t_{1/2}$ eliminatie en de klaring van AZT voor beide groepen. Het verschil in AUC voor AZT is bijna significant. Het verschil in AUC voor de glucuronidemetaboliet is wel significant.
- Deray G ea. Pharmacokinetics of zidovudine in a patient on maintenance hemodialysis. N Engl J Med 1988;319:1606-7 (ook gepubliceerd als Deray G ea. Pharmacocinétique du 3'-azido-3 deoxy-thymidine (AZT) chez un patient hémodialysé. Therapie 1989;44:405-8.). $t_{1/2}$ is 3 maal zo lang bij een dialysepatiënt in vergelijking met iemand met een normale nierfunctie uit een ander onderzoek bij gebruik van 3 maal daags 100 mg zidovudine oraal. De spiegels die worden verkregen zijn vergelijkbaar bij het gebruik van 250 mg door personen zonder nierfunctiestoornis. Dialyse beïnvloedt de farmacokinetiek van zidovudine en de dosis moet na een sessie gegeven worden.
- Kremer D ea. Zidovudine pharmacokinetics in five HIV seronegative patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Pharmacotherapy 1992;12:56-60. 5 CAPD patiënten vertonen veel intervariabiliteit in verschillende farmacokinetische parameters na toediening van 1-malig 200 mg oraal. De

gemiddelde waarde voor $t_{1/2}$ wijkt niet veel af van de waarde die gevonden is in een andere studie bij 14 personen met verminderde nierfunctie die niet gedialyseerd worden.

- Gallicano KD ea. Pharmacokinetics of single and chronic dose zidovudine in two HIV positive patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). J Acquir Immune Defic Syndr 1992;5:242-50. Vergeleken met personen met een normale nierfunctie uit andere onderzoeken hebben 2 CAPD patiënten na 1-malige en meermalige toediening van 100 mg oraal zidovudine een verminderde klaring en een verlengde $t_{1/2}$ voor zowel zidovudine als de glucuronide metaboliet. De metaboliet vertoont daarnaast een groter verdelingsvolume en cumulatie. Beide patiënten hebben ook een leverziekte.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Nee	-	18 april 2006
Raadpleegtekst	Besluit van de projectgroep Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie van WINAp Geneesmiddelinformatie op 18-04-2006: bij verminderde nierfunctie is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van zidovudine niet nodig. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Per patient gebruik afwegen en dosering bepalen. Literatuur: - Singlas E ea. Zidovudine disposition in patients with severe renal impairment: influence of hemodialysis. Clin Pharmacol Ther 1989;46:190-7. - Registratiedossier deel IB (Retrovir AZT, 13 jan 2003).			