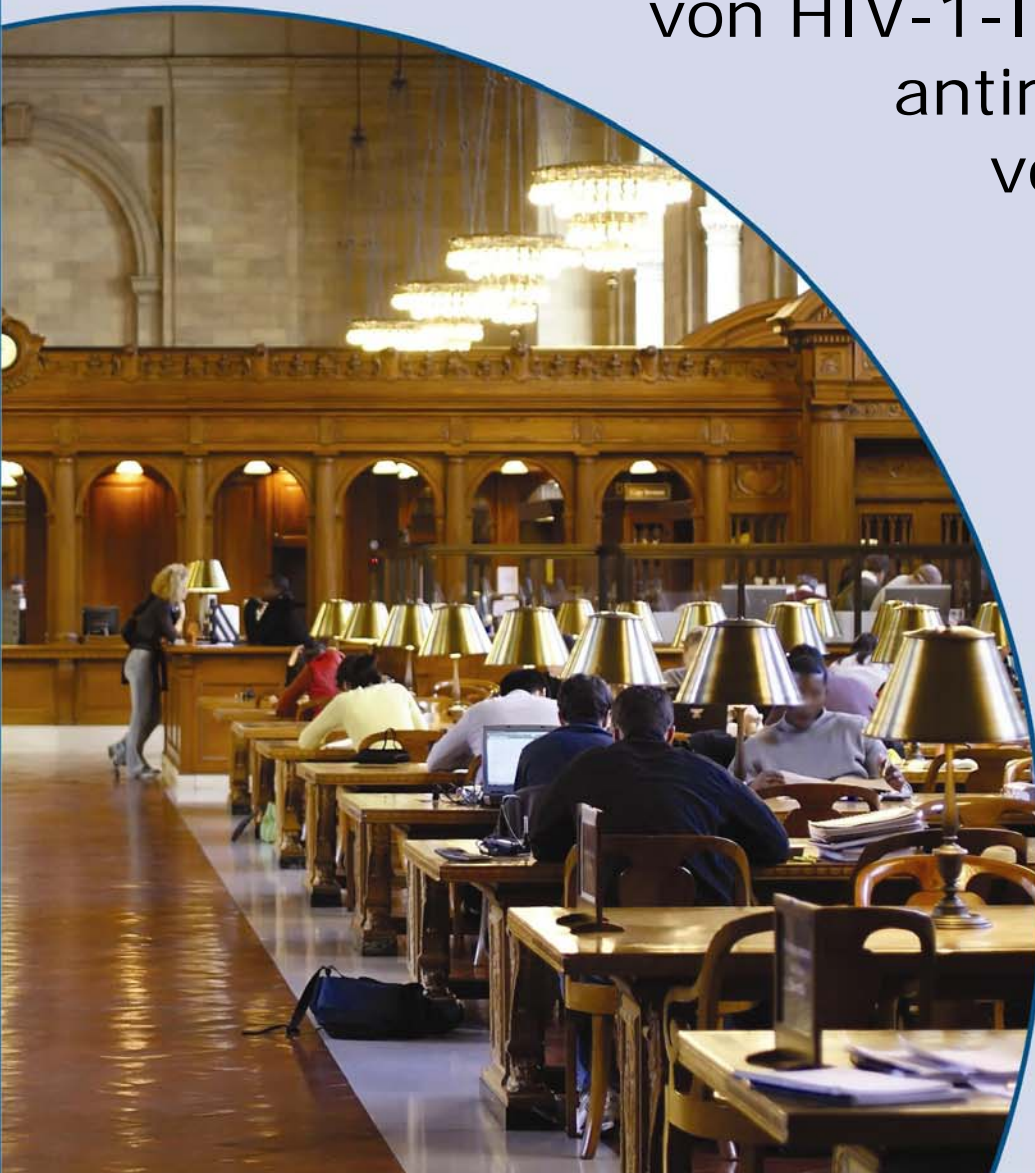


# Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Rilpivirin zur Behandlung  
von HIV-1-Infektionen bei  
antiretroviral nicht  
vorbehandelten  
Erwachsenen.



Bedeutung der HIV-Infektion

Bisherige Pharmakotherapie

Wirkungsmechanismus/Kinetik

Klinische Effektivität

Sicherheitsprofil

Beratung in der Offizin

# Rilpivirin zur Behandlung von HIV-1- Infektionen bei antiretroviral nicht vorbe- handelten Erwachsenen

Zeynep Ofluoglu\*, Anke Heithoff, Ricarda Rockel-Witschonke,  
Nina Ciemniak, Ziba Mahdizadeh

**\*Korrespondenzautorin:**

Zeynep Ofluoglu  
Fachbereich Pharmazie,  
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf  
Universitätsstr. 1  
40225 Düsseldorf  
([zeynep\\_ofluoglu@hotmail.com](mailto:zeynep_ofluoglu@hotmail.com))

**Interessenkonflikt:**

keiner

**Lektorat:**

Nina Heinisch, Apothekerin  
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf  
Prof. Dr. Georg Kojda,  
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum  
**Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

## Abstract

Several decades of intensive research have made available therapies that allow HIV-infected patients to live an almost symptom-free life, even if a cure is still not possible. This, however, implies a lifetime treatment with highly effective drugs. Rilpivirine, registered in Germany in 2011, is a new non-nucleoside reverse-transcriptase-inhibitor (NNRTI), which showed in studies by a favorable side-effect profile and a non-inferiority in comparison to the standard therapy with Efavirenz. It is, referring to the approval, intended to be given in combination with other antiretroviral drugs for the treatment of HIV-1-infections in treatment-naive adults with a viral load of up to 100,000 RNA copies per milliliter. Rilpivirine is available as a mono-preparation with the trade name Edurant® 25 mg Filmtabletten. As for pharmacists it appears important to be familiar with the usage directions and characteristics of taking antiretroviral drugs such as Rilpivirine, since they are contact and consulting partners for the affected patients, supplementary to the attending physician.

## Abstract

Mehrere Jahrzehnte intensiver Forschung haben in den letzten Jahren Therapien verfügbar gemacht, die es HIV-Infizierten Patienten ermöglichen, über viele Jahre hinweg annähernd symptomfrei zu leben, auch wenn eine Heilung nach wie vor nicht möglich ist. Dazu ist jedoch die lebenslange, regelmäßige Einnahme hochwirksamer Medikamente nötig. Rilpivirin ist ein 2011 auf dem deutschen Markt zugelassener neuer nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), der in Studien durch sein günstiges Nebenwirkungsprofil und eine Nichtunterlegenheit gegenüber der Standardtherapie mit Efavirenz überzeugte. Er ist laut Zulassung in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von maximal 100.000 RNA-Kopien pro Milliliter vorgesehen. Rilpivirin ist als Monopräparat unter dem Han-

delsnamen Edurant® 25 mg Filmtabletten verfügbar. Für Apotheker und Apothekerinnen ist es wichtig, sich mit den Einnahmевorschriften und Besonderheiten von antiretroviralen Medikamenten wie Rilpivirin auszukennen, da sie neben dem behandelnden Arzt Ansprech- und Beratungspartner für betroffene Patienten sind.

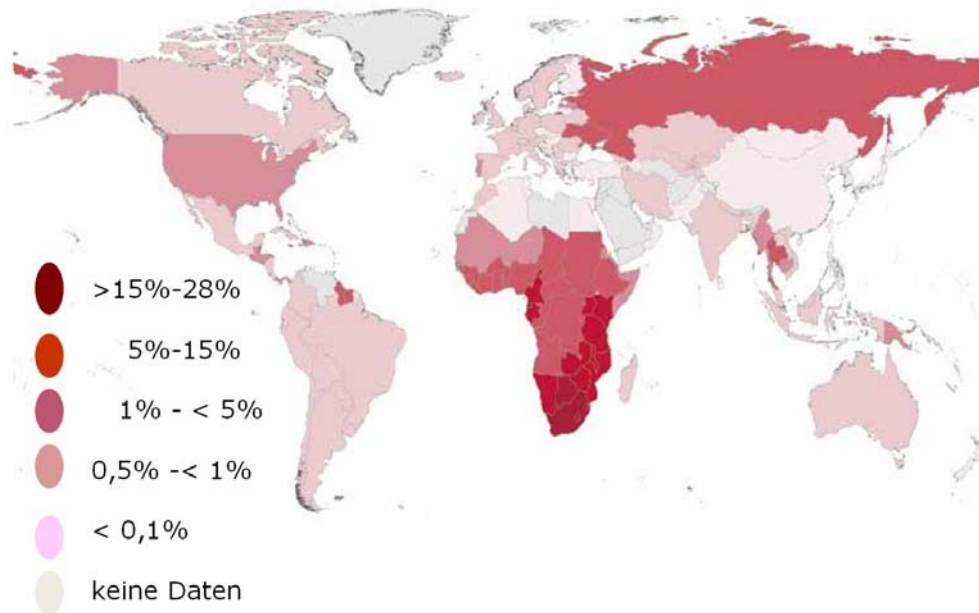
## Einleitung

Die weltweite Epidemie mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) begann 1981 mit der Dokumentation der ersten Fälle von AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) in den USA. 1983 konnten Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi im Pasteur-Institut in Paris als erste das HI-Virus-1 als verdächtigen Erreger von AIDS isolieren. Für diese Entdeckung wurde beiden im Dezember 2008 der Nobelpreis für Medizin verliehen. 1986 wurde dann erstmals HIV-2 beschrieben.

Bedeutete vor 30 Jahren die Infektion mit HIV ein Todesurteil, ist sie heute infolge der seit 1997 verfügbaren antiretroviralen Kombinationstherapie gut behandelbar (1). Trotz der enormen Erfolge ist es wegen entstehender Resistenzen und hohem Nebenwirkungsprofil der antiretroviralen Therapeutika wichtig, weiterhin neue Präparate zu entwickeln, die besser verträglich sind, ein leicht einzuhaltendes Dosierschema und damit eine bessere Adhärenz sowie eine geringere Resistenzentwicklung aufweisen.

## Bedeutung der HIV-Infektion

**Epidemiologie** Nach Daten der Aidshilfeorganisation der Vereinten Nationen UNAIDS, waren Ende 2010 weltweit 34 Millionen Erwachsene und Kinder mit HIV infiziert. Die Zahl der Neuinfektionen war zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zum Jahr 2001 um 15% auf 2,7 Millionen gesunken. Weltweit sind im Jahr 2010 1,8 Millionen Menschen an mit AIDS verbundenen Krankheiten verstorben. Mit 22,9 Millionen HIV-positiven Menschen lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Subsahara-Afrika allein 68 % aller HIV-Infizierten (**Weblink 1, Abb. 1**).



**Abb. 1:** Weltweite Prävalenz von HIV, 2009, modifiziert nach UNAIDS Global Report 2010 ([Weblink 1](#))

In Deutschland leben derzeit nach Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) von Ende 2011 geschätzt 73.000 HIV-Infizierte, von denen 52.000 antiretroviral behandelt werden. 14.000 Personen wissen noch nichts von ihrer Erkrankung. Die Anzahl der Neuinfektionen liegt bei 2700, die der AIDS-assoziierten Todesfälle bei 500 ([Weblink 2](#)).

**Infektion und Pathogenese** Die Übertragung der Infektion erfolgt vor allem über drei Wege:

- ungeschützter sexueller Kontakt mit einem infizierten Partner (insbesondere bei hoher Viruslast)
- gemeinsamer Gebrauch von Spritzenutensilien bei Drogenabhängigen
- im Rahmen einer Schwangerschaft/Stillzeit durch Übertragung des Virus von einer HIV-infizierten Mutter auf das Kind ([Weblink 3](#))

Die Infektion mit HIV führt zu einer im Verlauf der Erkrankung zunehmenden Schädigung des Immunsystems, die sich unbehandelt nach einigen Jahren in einem schweren Immundefekt manifestiert. HIV infiziert und zerstört vor allem T-Helferzellen, Monocyten und Makrophagen. T-Helferzellen führen über die Ausschüttung von Cytokinen zu einer Aktivierung anderer Immunzellen und

fördern die Differenzierung von B-Lymphocyten zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen und B-Gedächtniszellen. Die progrediente Vernichtung der T-Helferzellen bewirkt so eine starke Minderung der zellvermittelten Immunität (2). Zudem führt die chronische Persistenz des Virus zu einer Hyperaktivierung des Immunsystems mit entzündlichen Veränderungen, die unter anderem für die HIV-assoziierte Schädigung von Organen und Geweben wie Herz, Niere, Gehirn, Knochen und Blutgefäßen verantwortlich ist ([Weblink 4](#)).

**Klinisches Bild** Der Verlauf der HIV-Infektion kann klinisch in 4 Stadien eingeteilt werden. 2-3 Wochen nach Ansteckung können Beschwerden auftreten, die denen eines grippalen Infektes ähneln und ca. 7-10 Tage anhalten. Dieser Akutphase folgt eine meist symptomlose Latenzphase, in der sich ein Gleichgewicht zwischen Virusvermehrung und Virusabwehr einstellt. Trotzdem schreitet die Schädigung des Immunsystems und anderer Organe voran. Abhängig von individuellen Faktoren kann die Latenzphase über Jahre hinweg stabil bleiben, bevor sie in die symptomatische HIV-Infektion übergeht.

Charakteristisch sind hier neben unspezifischen Störungen des Allgemeinbefindens, Lymphknotenschwellungen, Fieber, langanhaltende Durchfälle, Virusinfektio-

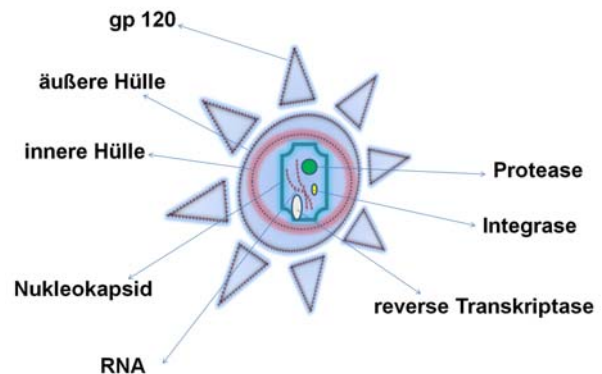
nen mit Herpes Zoster und dem Epstein-Barr-Virus sowie Candidosen von Mund, Rachen und Scheide. Die Endphase der HIV-Erkrankung stellt schließlich AIDS als Vollbild dar. In dieser Phase treten schwere opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-Pneumonien, schwere Candidosen oder Herpes-simplex-Infektionen von Oesophagus, Bronchien und Lunge, Tuberkulose und wiederkehrende bakterielle Pneumonien auf. Weiterhin erkranken die Betroffenen häufig an aidsdefinierenden Krebserkrankungen wie dem Kaposi-Sarkom oder malignen Lymphomen. Dazu sind auch HIV-bedingte Enzephalopathien und starke Gewichtsabnahmen zu beobachten.

Im Rahmen der Erkrankung sollten regelmäßig die Anzahl der CD4-T-Lymphocyten und die Viruslast im Blut bestimmt werden. Diese Werte sind sowohl zur Beurteilung des aktuellen Immunstatus wichtig, als auch für die Entscheidung zum Therapiebeginn bzw. bei bereits laufender Behandlung zur Beurteilung von Resistenzentwicklungen (1).

**Virusaufbau** Sowohl HIV-1 (**Abb. 2**) als auch HIV-2 gehören zur Gruppe der Retroviren. Beide sind als Erreger der HIV-Infektion bekannt, wobei HIV-2 eine untergeordnete Rolle spielt und hauptsächlich in Westafrika verbreitet ist. In Deutschland verursacht HIV-2 nur eine sehr geringe Anzahl von Infektionen (**Weblink 5**).

Die Replikation des Virus beginnt mit dem Andocken an die Wirtszelle, die an ihrer Oberfläche über zwei spezifische Rezeptoren verfügen muss: den CD4-Rezeptor und einen Chemokin-Rezeptor (CCR5 o. CXCR4) als Korezeptor. Dies sind vor allem T-Helferzellen (CD4-T-Lymphocyten), aber auch Monozyten, Makrophagen und dendritische Zelle. Über das Glykoprotein gp 41 kommt es zu einer Verschmelzung der Virusmembran mit der Zellmembran und anschließend zu einer Freisetzung der viralen Proteine und Nukleinsäuren ins Zellinnere (Uncoating). Die Reverse Transkriptase schreibt nun den viralen RNA-Einzelstrang in provirale doppelsträngige DNA um, die dann mit Hilfe des Enzyms Integrase in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird. Es folgt die Transkription proviraler DNA in virale RNA und virale mRNA mit nachfolgender Synthese der

viralen Proteine. Diese werden zum Teil als große Vorläuferproteine synthetisiert, die durch die virale Protease in funktionsfähige Einzelproteine gespalten werden müssen. Nach dem Zusammenbau der einzelnen Virusbestandteile kommt es zur Ausknospung (Budding) und zur Freisetzung der neuen Viren (**Weblink 3**).



**Abb. 2:** Aufbau des HIV-1. Das Virus verfügt über eine äußere Lipoproteinhülle mit den Glykoproteinen gp120 und gp41, einer inneren Hülle und einem zylinderförmigen Kapsid, das sowohl zwei Kopien der einsträngigen Virus-RNA als auch die viralen Enzyme Reverse Transkriptase, Integrase und Protease beinhaltet. (modifiziert nach **Weblink 6**).

### Bislang verfügbare Pharmakotherapie

Das Ziel der Therapie ist die Hemmung der HIV-Replikation, was bedeutet, die Viruslast möglichst unter die Nachweisgrenze zu senken, eine Anhebung der Anzahl der CD4-T-Lymphocyten zu erreichen und den Immunstatus zu verbessern. Wann der beste Zeitpunkt ist, um mit einer antiretroviralen Therapie zu beginnen, wurde noch nicht zweifelsfrei geklärt. Experten sind sich jedoch einig, dass eine symptomatische HIV-Infektion, sowie Werte von weniger als 200-350 CD4-T-Lymphocyten/ $\mu$ l Indikationen zur antiretroviralen Behandlung darstellen. Bei höheren Werten müssen unter Berücksichtigung der Viruslast und Abwägung der Vor- und Nachteile patientenspezifische Entscheidungen über eine mögliche Therapieeinleitung getroffen werden (**Weblink 7**).

Antiretrovirale Therapeutika (**Tab. 1**) können in fünf Substanzgruppen unterschieden werden (3):

- Inhibitoren der Reversen Transkriptase (RT), die eine Neuinfektion von CD4-Zellen verhindern
  - Nukleosidische Inhibitoren der RT = NRTI
  - Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren = NNRTI
- Protease-Inhibitoren (PI), die die Spaltung der viralen Vorläuferproteine und damit auch die Reifung zum infektiösen Virus verhindern
- Integrase-Inhibitoren, die die Einschleusung der viralen DNA in das menschliche Genom unterbinden
- Fusionsinhibitoren, die als Peptid-derivate an das gp41-Protein der Virusmembranhülle binden und somit die Penetration des Virus in die Wirtszelle verhindern

- CCR5-Inhibitoren, die über die Blockade des CCR5-Korezeptor den Eintritt von HIV in die CD4-Zellen hemmen

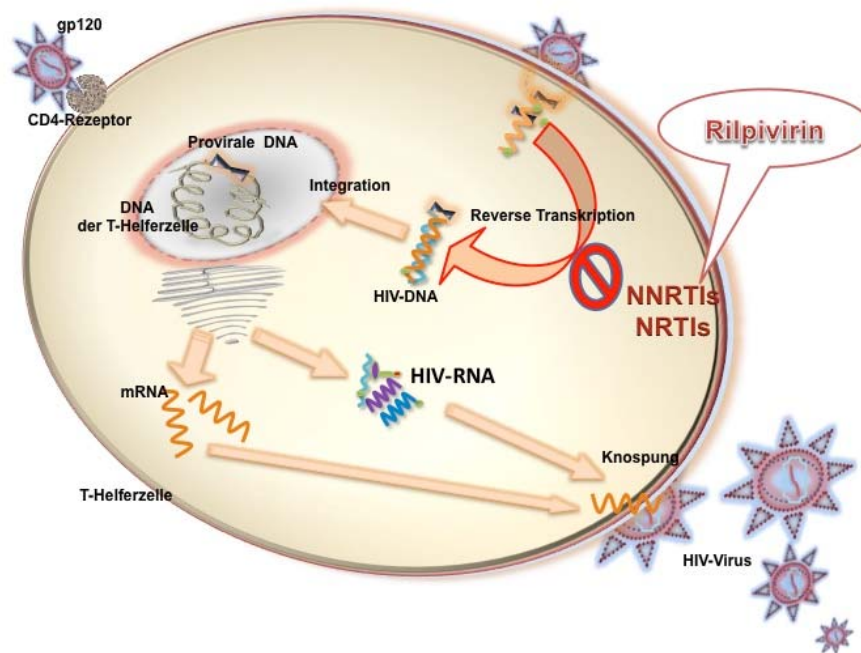
Um eine schnelle Resistenzbildung zu vermeiden, besteht die antiretrovirale Therapie aus einer Kombinationstherapie mit mindestens drei Substanzen, die als HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) bezeichnet wird. Die Initialtherapie ist bevorzugt aus zwei NRTI und einem geboosteten PI, einem NNRTI oder dem Integrase-Inhibitor Raltegravir zusammengesetzt (**Weblink 4**). Die inzwischen verfügbaren Fixkombinationen aus den genannten Wirkstoffklassen ermöglichen dem Patienten z.T. eine Therapie in Form einer einzigen einmal täglich einzunehmenden Tablette.

**Wirkungsmechanismus/Kinetik**

Der Ende 2011 neu zugelassene Wirkstoff Rilpivirin gehört zur Stoffklasse der NNRTI und bewirkt eine nicht-kompetitive, allosterische Hemmung der RT von HIV-1.

Wirkstoffklasse	Wirkstoffe
NRTI	Emtricitabin (Emtriva®), Lamivudin (Epi-vir®), Tenofovir (Viread®), Abacavir (Ziagen®), Stavudin (Zerit®), Didanosin (Videx®), Zidovudin (Retrovir®)
NNRTI	Efavirenz (Sustiva®), Nevirapin (Viramune XR®), Rilpivirin (Edurant®), Etravirin (Intelence®)
PI	Atazanavir (Reyataz®), Darunavir (Prezista®), Fosamprenavir (Telzir®), Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®), Saquinavir (Invirase®), Tipranavir (Aptivus®), Nelfinavir (Viracept®)
Integrase-Inhibitoren	Raltegravir (Isentress®)
Entry-Inhibitoren (Fusions-, CCR5-Inhibitoren)	Enfuvirtide (Fuzeon®), Maraviroc (Celsentri®)
Kombinationspräparate	Tenofovir/Emtricitabin/Efavirenz (Atripla®), Tenofovir/Emtricitabin/Rilpivirin (Eplivira®, Complera™), Lamivudin/Zidovudin (Combivir®), Lamivudin/Abacavir (Kivexa®, Epzicom™), Lamivudin/Zidovudin/Abacavir (Trizivir®), Tenofovir/Emtricitabin (Truvada®)

**Tab. 1:** Liste der aktuellen antiretroviralen Medikamente Stand Juli 2012 (**Weblink 8**)



**Abb. 3:** Hemmung der HIV-Replikation in einer T-Helferzelle durch Rilpivirin, modifiziert nach (4).

Er verhindert somit die Transkription des viralen RNA-Einzelstranges in doppelsträngige provirale DNA und unterbricht so den Replikationszyklus des Virus (**Abb. 3**).

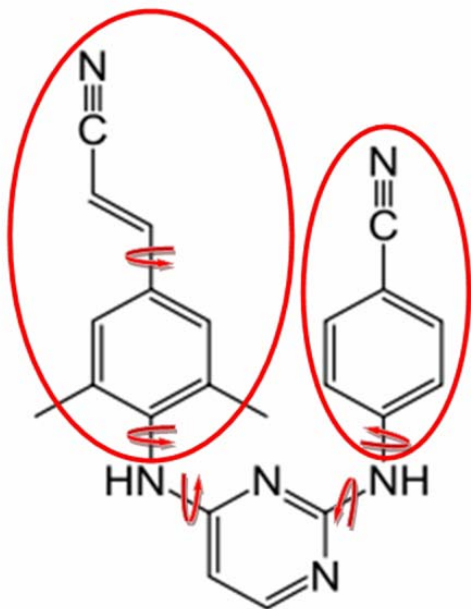
Rilpivirin bindet an eine dem katalytischen Zentrum benachbarte Bindestelle, wodurch die Bindung für das natürliche Substrat nicht mehr möglich ist. Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidinderivat (**Abb. 4**) und wurde über die Modifizierung des Wirkstoffes Etravirin entwickelt. Rilpivirin ist auch erfolgreich bei der Therapie von HI-Viren, die bereits gegen andere Wirkstoffe aus der Klasse der NNRTIs resistent sind. Eine mögliche Erklärung dafür bieten bewegliche Arylreste im Molekül, die eine hohe Flexibilität bei der Anlagerung in die hydrophobe Bindestasche der RT ermöglichen, sodass NNRTI-Resistenzmutationen kompensiert werden und weniger Auswirkungen auf die Affinität des Wirkstoffes haben (**Weblinks 9-11**).

**Pharmakokinetik** Die Bestimmung Der Wirkstoff Rilpivirin unterliegt einer oxidativen Metabolisierung durch das Cytochrom-P450-3A-System in der Leber. Seine lange terminale Halbwertszeit von 34 bis 55 Stunden erlaubt eine Einmalgabe pro Tag, welche die Compliance gegenüber

anderen Vertretern dieser Stoffklasse wahrscheinlich erhöht. Im Allgemeinen wird die maximale Plasmakonzentration von Rilpivirin nach oraler Applikation innerhalb von 4-5 Stunden erreicht. Die Absorption des Rilpivirin ist vom Zeitpunkt der Einnahme und dem Proteingehalt der Mahlzeit abhängig, so dass bei der Einnahme mit nüchternem Magen eine reduzierte Bioverfügbarkeit um etwa 40% gegenüber der Einnahme nach einer Mahlzeit mit normalem Kaloriengehalt (544 kcal) oder einer fetthaltigen, kalorienreichen Mahlzeit (928 kcal) beobachtet wird. Die empfohlene Standarddosierung von Rilpivirin für Erwachsene im Altersbereich 18 bis 78 Jahre ist eine 25 mg Filmtablette einmal täglich. Die Einnahme von Rilpivirin muss mit einer Mahlzeit erfolgen, um eine optimale Resorption und einen gewünschten Wirkstoffspiegel zu erzielen.

Eine vergessene Dosis muss innerhalb von zwölf Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt so schnell wie möglich nachgeholt werden. Falls der Patient innerhalb von vier Stunden nach der Einnahme erbrechen muss, sollte er eine weitere Tablette mit einer Mahlzeit einnehmen. Die Elimination erfolgt vorwiegend (85%) über den Faeces und nur zu einem geringen Anteil (6,1%) über den

Urin. Eine Dosisanpassung ist bei leichten Leberfunktionsstörungen, sowie bei leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen nicht erforderlich. Bei älteren Patienten (> 65), bei mäßigen Leberfunktions- und schweren Nierenfunktionsstörungen sollte Rilpivirin nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei Vorliegen schwerer Leberfunktionsstörungen wird die Anwendung nicht empfohlen. Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und eine Ko-Infektion mit Hepatitis B bzw. C haben keine relevanten Auswirkungen auf die Verfügbarkeit des Wirkstoffes. Für pädiatrische Patienten können aufgrund mangelnder Untersuchung und unzureichender Daten keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden ([Weblinks 13, 14](#)).



**Abb. 4:** Strukturformel Rilpivirin Die Abbildung zeigt die Rotationsmöglichkeiten und die Strukturflexibilität des Moleküls über seine beweglichen Arylreste. ([Weblink 12](#))

### Klinische Effektivität

Rilpivirin wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneistoffen zur Behandlung einer HIV-1-Infektion eingesetzt. Bei den Studien, die zur Zulassung des Präparates führten, handelt es sich um die zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien ECHO (n=690) und THRIVE (n=678). Ziel der Studien

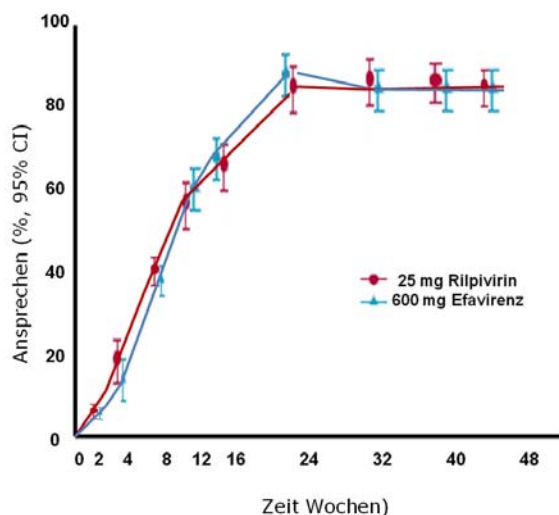
war, die Nicht-Unterlegenheit von Rilpivirin gegenüber dem derzeit in der Firstline-Behandlung der HIV-1-Infektion angewendeten Hauptwirkstoff unter den NNRTIs, Efavirenz, zu belegen. Insgesamt wurden in den beiden Phase-III-Studien 1368 nicht antiretroviral vorbehandelte Patienten mit einer HIV-1-Infektion in der Altersklasse zwischen 18 und 64 Jahren untersucht. Weitere Einschlusskriterien waren eine Plasmaviruslast von minimal 5000 HIV-1-RNA-Kopien pro Milliliter und eine nachgewiesene Sensitivität für alle in den Studien mit Rilpivirin oder Efavirenz kombinierten NRTIs. Zudem durften keine NNRTI-Resistenz-assoziierten Mutationen vorliegen. Stattgefunden haben die Studien an 112 Stellen in 21 Ländern.

Die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen erfolgten nach 48 Studienwochen. Als Surrogatparameter für die Wirksamkeit diente in beiden Studien die Abnahme der Viruslast. Patienten, bei denen nach einer Therapiedauer von 48 Wochen eine Viruslast von weniger als 50 HIV-1-RNA-Kopien pro ml erzielt wurde, galten dabei als auf die Therapie ansprechende Patienten. Der Unterschied zwischen beiden Studien bestand im Aufbau des Basisregimes. Während in der ECHO-Studie die beiden NNRTIs Rilpivirin bzw. Efavirenz ausschließlich mit den NRTIs Tenofovir und Emtricitabin kombiniert wurden, fanden in der THRIVE-Studie neben Tenofovir und Emtricitabin zusätzlich noch die Kombinationen Zidovudin plus Lamivudin oder Abacavir plus Lamivudin Verwendung. Die gepoolten Analysendaten aus beiden Studien zeigten bei 84% der Patienten, die Rilpivirin bekamen, nach 48 Wochen einen Therapieerfolg. In der Efavirenzgruppe sprachen 82% auf die Therapie an. Die Einzelanalysen beider Studien führten zu sehr ähnlichen Ergebnissen ([Abb. 5](#)) (5, 6).

Die Genehmigung für die Zulassung von Rilpivirin wurde am 28.11.2011 seitens des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ausgesprochen. Gemäß CHMP ist Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln genauso wirksam wie Efavirenz. Nach CHMP besteht bei Rilpivirin jedoch die Gefahr einer Resistenzentwicklung. So kam es im Laufe beider Studien bei 11%



der Patienten des Rilpivirin-Arms zu einem viral bedingten Therapieversagen. Bei einer Viruslast unter 100.000 HIV-1-RNA-Kopien pro Milliliter ist diese Gefahr jedoch als geringer einzustufen, wodurch für diese Patientengruppe der Nutzen die Risiken überwiegt (5). Die Behandlung mit Rilpivirin ist indiziert für nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer Viruslast von maximal 100.000 HIV-1-RNA-Kopien pro Milliliter. Die Indikationsbeschränkung beruht auf den Daten der beiden oben beschriebenen Phase-III-Studien sowie auf der Auswertung einer randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-IIb-Studie (TMC278-C204) in der 96. Studienwoche. Seit Januar 2012 ist Rilpivirin im Handel ([Weblink 15, 16](#)). Parallel ist mit Eplivera<sup>®</sup> eine Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir als Single-Tablet-Regime auf den Markt gekommen.



**Abb. 5:** Der Graph zeigt die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Rilpivirin und Efavirenz anhand der Daten aus der ECHO-Studie. In der 48. Woche zeigten sowohl im Rilpivirin-Arm als auch im Efavirenz-Arm 83% der Patienten ein bestätigtes Ansprechen auf die Therapie (modifiziert nach (5)).

Nachdem das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für beide Präparate einen beträchtlichen Zusatznutzen vorgeschlagen hatte, beschloss der gemeinsame Bundesausschuss (g-BA) im Juli 2012 sowohl für das Mono- als auch für das Kombinationspräparat einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Ver-

gleichstherapie. Dieser beruht auf einer moderaten Abschwächung neurologischer Ereignisse. ([Weblinks 17-21](#))

## Risikoprofil

**Nebenwirkungen** Die Nebenwirkungen von Rilpivirin ([Tab. 2](#)) ([Weblink 14](#)) sind denen anderer NNRTIs ähnlich. Rilpivirin zeigte in den zulassungsrelevanten Studien im Vergleich zu Efavirenz ein signifikant besseres Verträglichkeitsprofil. Es konnte herausgestellt werden, dass es im Vergleich zum Kontrollarm seltener zu unerwünschten Arzneimittelereignissen und somit auch seltener zu einem Therapieabbruch kam. Schwindel, Alpträume, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Ausschlag traten im Rilpivirin-Arm sehr selten auf, während diese unerwünschten Arzneimittelereignisse im Efavirenz-Arm teilweise um ein Vielfaches erhöht waren. Dieses Ergebnis stützt insbesondere das gute Verträglichkeitsprofil von Rilpivirin ([Tab. 3, 4](#)) ([Weblink 16](#)), (5, 6). Weiterhin zeigte sich in beiden Studien, dass die ungünstige Erhöhung von Plasmalipidwerten unter der Therapie mit Rilpivirin signifikant geringer war (5, 6) ([Tab. 4](#)).

**Kontraindikationen** Rilpivirin darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Arzneistoff nicht angewendet werden. Rilpivirin wird hauptsächlich über Cytochrom-P450-3A metabolisiert. Eine CYP3A-Enzyminduktion führt zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentration von Rilpivirin, die zum therapeutischen Wirkungsverlust führen kann. Eine gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die Stoffe enthalten, die CYP3A induzieren, darf deshalb nicht erfolgen. Dazu zählen:

- die Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin
- die Tuberkulostatika Rifabutin, Rifampicin und Rifapentin
- das Glucocorticoid Dexamethason, wenn es systemisch appliziert wird (außer bei einer Behandlung mit einer Einzeldosis)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Sytemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Lymphsystems	Häufig	Verminderte Leukozytenzahl Vermindertes Hämoglobin Verminderte Thrombozytenzahl
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Erhöhtes Gesamtcholesterin Erhöhtes LDL-Cholesterin
	Häufig	Verminderter Appetit Erhöhte Triglyceride
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnorme Träume Schlaflosigkeit Depressionen Schlafstörungen Depressive Verstimmung
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Erhöhte Pankreasamylase
	Häufig	Bauchschmerzen Erbrechen Erhöhte Lipase Abdominelle Beschwerden Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhte Transaminasen
	Häufig	Erhöhtes Bilirubin
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erschöpfung

**Tab. 2:** Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen von Rilpivirin ([Weblink 14](#)).

	Rilpiviringruppe N=346	Efavirenzgruppe N=344	p-Wert
Durchschnittliche Behandlungsdauer (in Wochen)	55	56	-
Gesamtzahl unerwünschte Ereignisse	303 (88%)	317 (92%)	-
Unerwünschtes Arzneimittelereignis des 2.Grades oder größer	55 (16%)	108 (31%)	<0.0001
Unerwünschtes Ereignis mit Studienabbruch	8 (2%)	27 (8%)	-
Starkes unerwünschtes Ereignis (Tod eingeschlossen)	23 (7%)	31 (9%)	-
Tod	0	1 (0%)	-

**Tab. 3:** Unerwünschte Ereignisse bzw. Arzneimittelereignisse in der ECHO-Studie (5)

	Rilpiviringruppe N=346	Efavirenzgruppe N=344	p-Wert
Schwindel	4 (1%)	23 (7%)	-
Abnormale Träume, Alpträume	5 (1%)	18 (5%)	-
Schlaflosigkeit	5 (1%)	10 (3%)	-
Übelkeit	3 (1%)	8 (2%)	-
Ausschlag	6 (2%)	26 (8%)	0.0002

**Tab. 4:** Die Abbildung zeigt die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelereignisse in der Rilpivirin- bzw. Efavirenz-Gruppe der ECHO-Studie (am häufigsten aufgetretene unerwünschte Arzneimittelereignisse des Grades 2 oder größer bei 2% oder mehr der Patienten in beiden Gruppen) (5).

	Rilpiviringruppe	Efavirenzgruppe	p-Wert
Gesamtcholesterol (mmol/L)	0.03 (-0.06 bis 0.11)	0.63 (0.53 bis 0.73)	<0.0001
HDL-C (mmol/L)	0.07 (0.04 bis 0.10)	0.24 (0.21 bis 0.27)	<0.0001
Gesamtcholesterol/ HDL-C	-0.14 (-0.33 bis 0.05)	-0.24 (-0.4 bis -0.09)	0.25
LDL-C (mmol/L)	-0.04 (-0.10 bis 0.03)	0.31 (0.23 bis 0.39)	<0.0001
Triglyceride (mmol/L)	-0.10 (-0.19 bis -0.01)	0.16 (-0.07 bis 0.38)	0.01

**Tab. 5:** Einfluss der beiden Therapien auf die Plasmalipidwerte am Beispiel der ECHO-Studie (5). Dargestellt sind die durchschnittlichen Änderungen der Nüchtern-Lipidwerte (95%- Konfidenzintervall) ab Beginn bis zur 48. Woche der Studie (HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol. LDL-C=low-density lipoprotein-cholesterol).

**Interaktionen** Wie oben beschrieben, wird Rilpivirin über CYP3A metabolisiert. Deshalb kann die gleichzeitige Einnahme der genannten CYP3A4-Induktoren zu geringeren Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, die in einem Verlust der therapeutischen Wirkung resultieren (vgl. Kontraindikationen). Ebenso können Arzneistoffe, die CYP3A4 hemmen, zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen (z.B. Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin). Eine Dosis von 25 mg Rilpivirin täglich hat wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Verfügbarkeit von Arzneistoffen, die über CYP3A metabolisiert werden. Arzneistoffe, die den pH-Wert im Magen erhöhen, können die Verfügbarkeit von Rilpivirin vermindern (vgl. Kontraindikationen). In einer Studie mit gesunden Probanden verlängerten suprathérapeutische Dosen von Rilpivirin das QT-Intervall im EKG. Deshalb sollten Patienten sorgfältig überwacht werden, wenn Rilpivirin gleich-

zeitig mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes angewendet wird. Rilpivirin interagiert mit einer Reihe gängiger antiretroviraler Arzneimittel, eine Dosisanpassung ist allerdings in der Regel nicht erforderlich (**Weblink 13**).

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen** Im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie sollte bei HIV-Patienten in klinischen Untersuchungen auf körperliche Anzeichen einer Körperfett-Umverteilung (Lipodystrophie) geachtet werden, da diese miteinander in Verbindung gebracht wurden. Bei HIV-positiven Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der Therapie kann es zu einer Entzündungsreaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger kommen und ernsthafte Erkrankungen oder Verstärkungen der Symptome hervorrufen. Entzündliche Symptome sollten untersucht und ggf. behandelt werden. In den ge-

poolten Phase-3-Studien zeigte sich, dass in der Rilpiviringruppe - vor allem bei Patienten mit einer Viruslast von > 100.000 Kopien/ $\mu$ l - ein höheres Risiko für virologisches Versagen bestand. Unter diesen Patienten trat im Rilpivirinarm eine größere Anzahl von Resistenzen gegenüber Lamivudin/Emtricitabin auf als unter Behandlung mit Efavirenz. ([Weblink 14](#)).

### Bedeutung des Themas für die Beratung in der Offizin

Eine kompetente Beratung in der Apotheke hilft mit, dass Patienten ein größtenteils normales Leben führen können. An erster Stelle steht für viele HIV-positive Patienten Diskretion, da eine bekannte HIV-Infektion oft auch soziale Ausgrenzung bedeutet. Außerdem ist eine ausführliche Beratung bezüglich der Einnahmeverordnungen gerade bei HIV-Arzneimitteln sehr wichtig, um den Therapieerfolg und die Compliance der Patienten zu gewährleisten.

Manche Präparate müssen mit fettreicher Nahrung eingenommen werden, andere beeinflussen auch das Nervensystem und können Halluzinationen auslösen, diese sollten besser abends eingenommen werden. Auf so etwas sollte der Apotheker hinweisen, jedoch ohne Nebenwirkungen zu dramatisieren. Bezogen auf Rilpivirin ist es besonders wichtig, den Patienten zu informieren, dass die Einnahme beider Fertigarzneimittel unbedingt zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen muss. Weiterhin sollte auf Interaktionen mit der bestehenden Medikation (auch Selbstmedikation) geachtet werden.

Seit 2002 besteht die Deutsche Arbeitsgemeinschaft HIV-kompetenter Apotheken (DAHKA), der aktuell 42 Schwerpunkt-Apotheken angehören. Ihre Ziele sind die Stärkung der Kompetenz von Apothekern, die gegenseitige Unterstützung in Fachfragen, Vertrauensstärkung

der Patienten durch Verbesserung der Beratung und Öffentlichkeitsarbeit für bessere Akzeptanz HIV-Infizierter. Schwerpunktapotheken, die es sich zur Aufgabe gemacht haben, HIV-positive Patienten zu betreuen, haben in der Regel die verschiedenen, sehr teuren HIV-Medikamente ständig auf Lager. Vor allem aber müssen die Apotheker dort besonders sensibilisiert sein für die speziellen Bedürfnisse dieser Patienten und müssen alle Fragen zur Krankheit und zur Therapie kompetent beantworten können. Dazu sind regelmäßige Fortbildungen nötig. Die Beratungsstandards der DAHKA sehen z.B. den Check von Wechselwirkungen, Ernährungsberatung, Beratung zu den verordneten Medikamenten, um Nebenwirkungen zu mindern, und Unterstützung bei der Lösung sozialer Probleme vor ([Weblinks 22, 23](#)).

### Fazit

Insgesamt zeigt Rilpivirin in den zulassungsrelevanten Studien keine geringere Effizienz als Efavirenz. Rilpivirin weist zwar eine höhere Versagensrate auf, aber auch ein für den Patienten überzeugendes Verträglichkeitsprofil. Dieses äußert sich darin, dass besonders das Auftreten von neurologischen Nebenwirkungen, die die Lebensqualität des Patienten einschränken, im Gegensatz zur Vergleichstherapie signifikant verringert ist. Zusätzlich positiv zu bewerten ist die Tatsache, dass Rilpivirin nur einmal täglich eingenommen werden muss. Sowohl das geringere Auftreten von Nebenwirkungen als auch das für den Patienten einfache Dosisregime - vor allem bei der Fixkombination - stärkt vermutlich die Compliance und dient so zur Verbesserung des Therapieerfolges. Rilpivirin eignet sich somit durchaus als neuer Wirkstoff aus der Klasse der NNRTIs für die Initialtherapie einer HIV-1-Infektion bei Patienten mit einer entsprechend niedrigen Viruslast.

## Die Autorinnen

Zeynep Ofluoglu, geboren in Iserlohn- Letmathe, nahm nach Ihrem Abitur in Hagen 2005 das Pharmaziestudium in Düsseldorf an der Heinrich- Heine Universität auf. Zeynep Ofluoglu arbeitete neben dem Studium in einer Offizin- Apotheke in Düsseldorf, sie hat das Hauptstudium im Sommersemester 2012 abgeschlossen und bereitet sich nun auf das 2. Staatsexamen vor.



Anke Heithoff, geb. 1964 in Essen, studierte im Anschluss an Abitur und Ausbildung zur MTLA Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf bis zur erfolgreichen Ablage des 1. Staatsexamen. Nach einer Familienpause und 16-jähriger Berufstätigkeit als MTLA in den Bereichen Virologie, Reproduktionsmedizin und Klinischer Chemie nahm sie das Pharmaziestudium zum Wintersemester 2011 wieder auf.



Nina Ciemniak wurde 1982 in Hildesheim geboren. 2002 erlang sie am Goethe-Gymnasium die allgemeine Hochschulreife. Es folgte eine Ausbildung zur Pharmazeutisch-technischen Assistentin mit anschließender Tätigkeit in öffentlichen Apotheken sowie einer Krankenversicherung. 2007 begann sie in Düsseldorf an der Heinrich-Heine-Universität das Pharmaziestudium.



Ziba Mahdizadeh wurde in Khoramabad, Iran geboren. Nach Auswanderung nach Deutschland besuchte sie das Weiterbildungskolleg-Abendgymnasium und erlangte 2006 ihr Abitur. Derzeit studiert sie Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf.



Ricarda Rockel-Witschonke wurde 1983 in Düsseldorf geboren. 2007 erlangte sie das Abitur auf dem zweiten Bildungsweg am Erzbischöflichen Friedrich-Spee-Kolleg in Neuss und nahm im selben Jahr das Pharmaziestudium auf. Seit 2009 arbeitet sie außerdem in einer Offizin-Apotheke.



## Weblinks

1. Bericht der Aidshilfeorganisation der Vereinten Nationen UNAIDS 2010 über weltweite und länderspezifische epidemiologische Daten zur HIV-Infektion  
[www.unaids.org/globalreport/Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm)
2. Robert-Koch-Institut, Anlage zum Epidemiologischen Bulletin Ausgabe 46/2011, HIV-Infektionen/AIDS: zur Situation in Deutschland  
[www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/46\\_11\\_Anlage.pdf](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/46_11_Anlage.pdf)
3. Buch zur HIV-Infektion, 2011, jährlich aktualisiert  
<http://hivbuch.files.wordpress.com/2011/12/hiv-20111.pdf>
4. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion  
[www.daignet.de](http://www.daignet.de)
5. Retrovirus-Bulletin, Ausgabe 3, 2010, HIV-2 – das andere Virus  
[www.virologie.uni-erlangen.de](http://www.virologie.uni-erlangen.de)
6. Dressler, S. Online-Buch Taschenlexikon HIV/AIDS 2008  
[www.aidsfinder.org](http://www.aidsfinder.org)
7. Internetauftritt der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., aktuelle Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion  
[www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/055001\\_S2k\\_Antiretrovirale\\_Therapie\\_der\\_HIV-Infektion\\_09-2008\\_09-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055001_S2k_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV-Infektion_09-2008_09-2013.pdf)
8. Internetauftritt der Deutschen Aidshilfe  
[www.aidshilfe.de](http://www.aidshilfe.de)
9. Rilpivirin ein neues HIV- Virustatikum als Alternative zu Efaviren. Heft1 2012  
<http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/rilpivirin.html>
10. Sören Krawczyk, Claudius Coburger und Andreas Hilgeroth. HIV-Infektion Hoffnung auf neue Therapien  
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=35805>
11. Kerstin A. Gräfe und Sven Siebenand. Rilpivirin erweitert die Palette bei den HIV-Medikamenten  
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=40768>
12. Zeitschrift für Chemotherapie, Artikel zur Neueinführung von Rilpivirin  
<http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/rilpivirin.html>
13. Wichtige Information zur bei der Einnahme von Edurant-Tabletten  
<http://www.edurant-info.com/>
14. Fachinformation Edurant®, Stand November 2011  
<http://www.fachinfo.de>
15. Gräfe K., Siebenand S., Neu auf dem Markt, Azilsartan gegen Rilpivirin, Pharmazeutische Zeitung, Ausgabe 05/2011  
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=40768>
16. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit über Edurant® (Rilpivirin)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002264/WC500118873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002264/WC500118873.pdf)
17. Nutzenbewertung IQWiG Rilpivirin  
[https://www.iqwig.de/download/A12-04\\_Rilpivirin\\_Kurzfassung\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Kurzfassung_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf)
18. Nutzenbewertung IQWiG Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir  
[https://www.iqwig.de/download/A12-02\\_Kurzfassung\\_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-02_Kurzfassung_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf)
19. Addendum IQWiG zur Nutzenbewertung Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir  
[https://www.iqwig.de/download/A12-10\\_Kurzfassung\\_Addendum\\_zum\\_Auftrag%20A12-02\\_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-10_Kurzfassung_Addendum_zum_Auftrag%20A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir.pdf)
20. Nutzenbewertung g-BA zu Rilpivirin  
<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/28/>
21. Nutzenbewertung g-BA zu Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir  
<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/26/>
22. Pharmazeutische Zeitung. Mit Fachwissen und Fingerspitzengefühl. Ausgabe 48, 2011  
[http://www.pharmazeutischezeitung.de/index.php?id=40207&no\\_cache=1&sword\\_list\[0\]=hiv&sword\\_list\[1\]=beratung](http://www.pharmazeutischezeitung.de/index.php?id=40207&no_cache=1&sword_list[0]=hiv&sword_list[1]=beratung)
23. Offizielle Homepage der DAHKA e.V.  
<http://www.dahka.de/>

## Literatur

1. Schafberger A., Sweers H., Ahrens J.: HIV-Infektion und Therapie 2011, Deutsche AIDS-Hilfe, 8. überarbeitete Auflage 2011.
2. Schake D., Pharmazeutische Betreuung von HIV-Patienten, Pharmazie in unserer Zeit 2001;30(3):240-246.
3. Karow, T., Lang-Roth R.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 20. Auflage, 2012, Köln, S. 837ff.
4. Kojda, G.: Pharmakologie und Toxikologie systematisch, 2. Auflage, 2002, S.371
5. Molina J., Cahn P., Grinsztejn B. et al., Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet 2011;378:238–246.
6. Cohen C., Andrade-Villanueva J., Clotet B. et al., Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011;378:229–237.

### Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>