

Mit neuen Medikamenten und Paradigmen gegen die Hepatitis-C-Epidemie

In der Schweiz sterben mehr Personen an den Folgen von Hepatitis C als an jenen von HIV. Die Krankheitslast von Hepatitis C, die weit über die Erkrankung der Leber hinausgeht, könnte durch den konsequenten Einsatz der neuen, hochwirksamen Medikamente wirkungsvoll reduziert werden. Denn Hepatitis C ist heilbar. Über 90 Prozent der Therapien sind erfolgreich. Doch nebst Versorgungslücken stehen die Preise der neuen Medikamente dem Potenzial dieser Substanzen im Weg.



Philip Bruggmann

von Philip Bruggmann

Hintergrund

In der Schweiz gehen Schätzungen von 80 000 chronisch infizierten Hepatitis-C-Trägern aus. Dies entspricht einer Prävalenz von 1 Prozent (1). Im Vergleich dazu geht man von ungefähr 15 000 HIV-Betroffenen aus. Die Zahl der jährlich neu gemeldeten Fälle im nationalen Meldewesen des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) beträgt um die 1500, wobei davon nur ein kleiner Teil akute Infektionen darstellt. Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz hat seit den Neunzigerjahren deutlich abgenommen.

Die Übertragung von Hepatitis C erfolgt über einen Blut-zu-Blut-Kontakt. Wichtigste Risikofaktoren für eine Ansteckung waren vor der Entdeckung des Virus in den Neunzigerjahren Bluttransfusionen, später dann intravenöser oder nasaler Drogenkonsum mit dem Teilen von Zubereitungs- oder Gebrauchsutensilien (auch wenn nur einmalig), Stechen von Tattoos oder Piercings unter ungenügend sterilen Bedingungen, die Übertragung von der Mutter auf das Kind bei der Geburt, sexuell (v.a. bei HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern haben) sowie wahrscheinlich auch durch (zahn-)medizinische Prozedere vor den Neunzigerjahren. Überdurchschnittlich häufig sind auch über 60-jährige Immigranten der ersten Generation aus Italien und Spanien betroffen. Dies ist auf unsterile Injektionspraktiken von Vitamin- und anderen Präparaten in den Sechzigerjahren in diesen Ländern zurückzuführen.

Hepatitis C wird mit einem Antikörpertest aus dem Blut gesucht. Im positiven Fall entscheidet der Virusnachweis, der aus derselben Blutprobe nachbestimmt werden kann, über das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C. In den ersten 6 Monaten nach Ansteckung heilt die Infektion bei 1 von 5 Betroffenen spontan aus.

Die Antikörper bleiben nach einem Viruskontakt aber lebenslänglich nachweisbar, also auch nach erfolgreicher Therapie oder spontaner Ausheilung.

Der Name Hepatitis C täuscht über den systemischen Charakter dieser Infektionskrankheit hinweg. Hepatitis C (HCV) führt zu einer Entzündung der Leber, häufig folgt ein langsam verlaufender Vernarbungsprozess. Das durch Blut übertragbare Virus kann beinahe jedes Organ des menschlichen Körpers befallen und stellt einen relevanten Risikofaktor für Diabetes mellitus, Depression, Arteriosklerose und malignes Lymphom dar (2). Die häufigsten extrahepatischen Symptome sind Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und Gelenkschmerzen. Durch eine erfolgreiche Hepatitis-C-Therapie können die erwähnten Folgen und Symptome meist behoben respektive deren Auftreten verhindert werden (2). Einige neulich publizierte Studien beschreiben einen erheblichen negativen Einfluss der chronischen Hepatitis C auf die Arbeitsproduktivität (3, 4).

Die Krankheitslast von Hepatitis C geht also weit über die Leber hinaus (5). Dies zeigen auch die Mortalitätsdaten. Eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus geht nicht nur mit einer gesteigerten leberbedingten Mortalität einher, auch die Gesamtsterblichkeit ist erhöht. Dies wird in erster Linie mit den HCV-assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus und Arteriosklerose erklärt (6). In der Schweiz sterben mehr Personen an den Folgen von Hepatitis C als an jenen von HIV.

Die zuvor erwähnte eingeschränkte Arbeitsproduktivität aufgrund von Hepatitis C erlangt zusätzliche Bedeutung durch den Fakt, dass in der Schweiz die Jahrgänge 1955 bis 1974 überdurchschnittlich häufig betroffen sind. Diese Jahrgänge machen mehr als 60 Prozent der gesamten HCV-Population, aber nur 30 Prozent der schweizerischen Bevölkerung aus (7).

Kasten 1:

Übersicht über die in der Schweiz zugelassenen und sich in Zulassung befindlichen Hepatitis-C-Medikamente (Stand 2016)

Klasse	Wirkstoff/Handelsname	Wirksam bei Genotyp**
Proteasehemmer	Simeprevir (Olysio®)	1 und 4
	Paritaprevir (in Viekirax®)	1 und 4
	Grazoprevir (in Zepatier®)	1, 4 und 6
NS5B-Polymerasehemmer	Sofosbuvir (Sovaldi® und in Harvoni®)	alle Genotypen
	Dasabuvir (Exviera®)	1
NS5A-Hemmer	Daclatasvir (Daklinza)	alle Genotypen
	Ombitasvir (in Viekirax®)	1 und 4
	Ledipasvir (in Harvoni®)	1 und 4
	Elbasvir (in Zepatier®)	1, 4 und 6
	Velpatasvir (in Kombination mit Sofosbuvir)*	alle Genotypen
Fixkombinationen	Paitaprevir/Ombitasvir/Ribavirin (Viekirax®) plus Dasabuvir (Exviera®)	1 und 4
	Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®)	1 und 4
	Grazoprevir/Elbasvir (Zepatier®)	1, 4 und 6
	Sofosbuvir/Veldapasvir (noch kein Handelsname)*	alle Genotypen

* noch nicht zugelassen, ** kann von Swissmedic-Zulassung abweichen.

Versorgungssituation

In der Schweiz sind weniger als die Hälfte der Hepatitis-C-Betroffenen getestet (1). Dies ist einerseits auf die fehlenden spezifischen Symptome zurückzuführen, andererseits aber auch auf das mangelnde Bewusstsein und Wissen über diese Epidemie auf allen Ebenen, von der Allgemeinbevölkerung über die Ärzteschaft bis hin zu Behörden und Politik. Die Hepatitis-C-Versorgung ist auch im Bereich der Behandlung noch ungenügend. Schätzungsweise 14 000 Infizierte wurden bisher behandelt, das ist weniger als ein Fünftel der Gesamtpopulation. Erfolgreich behandelt ist gar nur etwa jeder

zehnte Betroffene in der Schweiz. Angesichts des systemischen Charakters der Krankheit, der erheblichen und zunehmenden Krankheitslast für die öffentliche Gesundheit und der Tatsache, dass es sich um eine heilbare Infektionskrankheit handelt, ist dies eine bedenkliche Situation.

Die neuen Medikamente

Die Hepatitis-C-Therapie erlebt zurzeit eine Revolution. Die Interferon-basierte HCV-Therapie gehört weitgehend der Vergangenheit an. An ihre Stelle treten Kombinationstherapien mit direkt antiviral wirksamen Substanzen (DAA) mit oder ohne Zugabe von Ribavirin, das von den Interferon-basierten Therapien her bekannt ist. Mit den neuen Hepatitis-C-Medikamenten wurde in kürzester Zeit ein Quantensprung in diesem Gebiet der Medizin vollzogen. Mit den neuen DAA-Kombinationen wurde nicht nur eine noch nie dagewesene Effizienz in der HCV-Therapie erreicht, sondern es wurden auch die Sicherheit und die Verträglichkeit der Therapie wesentlich erhöht, der Einnahmemodus vereinfacht und die Therapiedauer verkürzt.

Die Summe der Entwicklungen und der Verbesserungen der Medikation führen dazu, dass die neuen HCV-Therapien nicht nur für den individuell Betroffenen, sondern auch für die öffentliche Gesundheit einen relevanten Einfluss haben werden. Es gibt kaum mehr Kontraindikationen bei den DAA, ganz im Gegensatz zum Interferon, dessen Einsatz sich aufgrund zahlreicher Kontraindikationen und belastender bis gefährlicher Nebenwirkungen selbst limitierte.

Zurzeit sind in der Schweiz neun DAA-Wirkstoffe zugelassen (Kasten 1), weitere werden dieses Jahr folgen. Die DAA lassen sich nach ihrer Wirkungsweise in drei Klassen unterteilen: Proteasehemmer, NS5B-Polymerasehemmer und NS5A-Inhibitoren (Kasten 2). Sie alle hemmen die Virusvermehrung direkt in der Wirtszelle. Für eine effiziente Therapie werden zwei oder mehrere

Kasten 2:

Die Substanzklassen in der modernen Hepatitis-C-Therapie

Protease-Inhibitoren: Proteasehemmer, deren generische Namen auf -previr enden, inhibieren die NS3/4A-Protease, die im Replikationsprozess an der Translation der RNA beteiligt ist. Die inzwischen nicht mehr als Standardtherapie empfohlenen HCV-Proteasehemmer der ersten Generation, Boceprevir und Telaprevir, sowie die neuen Substanzen Simeprevir, Paritaprevir und Grazoprevir gehören dieser Klasse an.

NS5B-Polymerase-Inhibitoren: Sie hemmen die Replikation des Virus. Die Namen der Wirkstoffe dieser Klasse enden auf -buvir. Zurzeit zugelassen sind Sofosbuvir und Dasabuvir.

NS5A-Inhibitoren: Die dritte Gruppe enthält NS5A-Hemmer, deren generische Namen auf -asvir enden. Dazu gehören Ombitasvir, Ledipasvir, Daclatasvir, Elbasvir sowie Velpatasvir. NS5A ist ein essenzieller Faktor in der Virusreplikation.

Ribavirin: Der Wirkstoff ist aus der früheren Behandlung in Kombination mit Interferon bekannt. Er wird weiterhin bei einigen Kombinationen mit DAA eine Rolle spielen. Bei Patienten mit eingeschränktem Ansprechen auf reine DAA-Kombinationen kann durch Beigabe von Ribavirin die Heilungschance erhöht werden. Dies betrifft vor allem Patienten, die bereits eine fortgeschrittene Leberzirrhose aufweisen, sowie vorbehandelte Patienten, die auf frühere Therapien nicht angesprochen haben.

DAA aus verschiedenen Klassen miteinander kombiniert, sehr ähnlich wie bei der HIV-Therapie. Die Auswahl erfolgt je nach Genotyp des Hepatitis-C-Virus, denn die Wirksamkeit und die Kombinationsmöglichkeit hängen wesentlich davon ab. Zurzeit sind zwei fixe Kombinationen mit zwei oder mehr Substanzen in einer Tablette auf dem Markt. Eine Therapie dauert 8, 12 oder 24 Wochen, je nach Ausprägung des Leberschadens und vorangegangenen Therapieversagen. Die einfachste Therapieform ist zurzeit eine Fixkombinationstablette pro Tag über 8 Wochen.

Die Heilungsraten unter DAA-Einsatz liegen bei zirka 90 Prozent und höher. Eine fortgeschrittene Leberzirrhose, gewisse Resistenzen, vorangegangenes Therapieversagen und der Hepatitis-C-Virus Genotyp 3 sind die wichtigsten negativen Prädiktoren für den Behandlungserfolg. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind keine bekannt, jedoch haben einige der Substanzen, insbesondere die Proteasehemmer, ein erhebliches Interaktionspotenzial. Zu den häufigsten Nebenwirkungen unter einer DAA-Therapie gehören Müdigkeit und leichte Übelkeit.

Medikamenteninteraktionen

Von den DAA haben vor allem die Proteasehemmer, aber auch Vertreter der anderen zwei Klassen ein hohes Interaktionspotenzial. Simeprevir zum Beispiel kann nicht mit HIV-Protease-Inhibitoren kombiniert werden, auch mit Benzodiazepinen wie Midazolam und etlichen weiteren Medikamenten bestehen relevante Wechselwirkungen. Auch der Proteasehemmer Paritaprevir sollte nicht mit einem HIV-Proteasehemmer kombiniert werden. In der Fixkombination, in der Paritaprevir enthalten ist, ist das von der HIV-Therapie her bekannte Ritonavir als Booster von Paritaprevir beigefügt. Auch Ritonavir selbst hat ein beträchtliches Interaktionspotenzial. Vor Verschreibung neuer Medikamente bei laufender HCV-Behandlung, aber auch zu Beginn einer neuen HCV-Therapie und bestehender weiterer Medikation, sollen mögliche Wechselwirkungen und daraus resultierende Dosisanpassungen oder Kontraindikationen geprüft werden. Hierfür empfiehlt sich das Online-Tool www.hep-druginteractions.org.

Die Entwicklung der DAA geht weiter

Dieses Jahr wird die Zulassung einer Kombinationstherapie in einer Tablette erwartet, die sogenannt pangenotypisch, also gegen alle Genotypen hochwirksam ist. Künftig werden noch wirksamere Kombinationen mit noch kürzerer Behandlungsdauer und weniger Interaktionen erwartet.

Mit solch hochpotenten und gut verträglichen Substanzen rückt eine Elimination der Hepatitis-C-Epidemie in realistische Nähe. Doch noch bestehen einige Hürden auf dem Weg dahin. Die hohen Medikamentenpreise stellen momentan eines der höchsten Hindernisse für den Zugang zu einer modernen Hepatitis-C-Behandlung dar. Derzeit kostet eine Therapie in der Schweiz zwischen 30 000 und 150 000 Franken. Aufgrund der befürchteten Kostenexplosion hat das BAG den Einsatz der DAA auf Patienten mit mittelschwerem oder weiter fortgeschrittenem Leberschaden limitiert. Dies führt in der Sprechstunde regelmässig dazu, dass Betroffenen beschieden werden muss, dass ihre Leber noch zu

wenig geschädigt sei, um eine Behandlung zu erhalten. Die häufigen und teilweise sehr einschränkenden Symptome wie Müdigkeit und neurokognitive Defizite werden von den Krankenkassen oftmals nicht als Behandlungsindikation akzeptiert, auch wenn sie zu beruflichen Ausfällen, privaten Problemen und eingeschränkter Lebensqualität führen (5). Zusammen mit der Tatsache, dass Hepatitis C eine systemische Erkrankung mit unabhängig von der Leber erhöhter Morbidität und Mortalität darstellt, ist dies eine medizinisch bedenkliche Situation.

Diese Bedenklichkeit wird versinnbildlicht durch eine zunehmende Anzahl Patienten aus der Schweiz, denen die Vergütung einer Hepatitis-C-Therapie trotz hohem Leidensdruck verweigert wurde und die sich nun auf eigene Kosten aus Indien Medikamente importieren. Dort sind mit offizieller Lizenz hergestellte Generika dieser DAA zu einem Bruchteil der hiesigen Preise erhältlich. Doch der Medikamentenimport aus Indien, der für den Eigengebrauch und jeweils eine Monatsration legal ist, geht mit dem Risiko von gefälschten Medikamenten und nicht eintreffender Ware einher.

Die schweizerische Hepatitisstrategie

Die Schweiz ist bezüglich der Hepatitis-C-Epidemie mit einer erheblichen und steigenden Belastung der öffentlichen Gesundheit konfrontiert. In Diskrepanz dazu stehen die bis heute ungenügenden und in vielen Bereichen fehlenden Massnahmen vonseiten der Gesundheitsbehörden, um die Folgen und Kosten dieser heilbaren Infektionskrankheit einzudämmen. Im Bereich HIV ist die Schweiz mit ihren Bekämpfungsmassnahmen und der Versorgung ein Vorzeigeland. Dies könnte sie auch im Bereich Hepatitis C werden.

Aus diesem Grund hat sich aus privater Initiative ein Netzwerk von über 80 Persönlichkeiten zusammengesetzt, das eine Hepatitisstrategie für die Schweiz entwickeln und umsetzen will. Im Netzwerk sind alle Akteure im Hepatitisbereich vertreten: Vertreter von Ärztesellschaften und Spezialistenverbänden, von Patientenorganisationen, den Gesundheitsbehörden, der Politik, der Pharmaindustrie und den Krankenkassen.

Merkmale:

- **Hepatitis C stellt eine erhebliche Belastung der öffentlichen Gesundheit dar.**
- **Die Krankheitslast von Hepatitis C geht weit über die Leber hinaus.**
- **Die neuen, hocheffizienten Hepatitis-C-Medikamente haben das Potenzial zur Eliminierung der Epidemie.**
- **Ungenügendes Testen und hohe Medikamentenpreise vermindern dieses Potenzial erheblich.**
- **Die Schweizerische Hepatitis Strategie will mit einem national koordinierten, umfassenden Vorgehen diese Hürden überwinden und Hepatitis C bis 2030 eliminieren.**

Die Vision des Netzwerks ist die Elimination von viraler Hepatitis in der Schweiz bis 2030. Das bedeutet konkret: eine Reduktion von chronischen Infektionen um 30 Prozent in den nächsten 5 Jahren; die Elimination von chronischen Infektionen in den nächsten 15 Jahren; die Reduktion von neuen Fällen um 50 Prozent in den nächsten 5 und um 100 Prozent in den nächsten 15 Jahren. Mit ihren ehrgeizigen Zielen ist das Netzwerk Schweizer Hepatitis Strategie nicht alleine. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) verabschiedet im Mai 2016 ihre Hepatitisstrategie, die ebenfalls die Elimination von viraler Hepatitis zum Ziel hat. ●

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Philip Bruggmann
Chefarzt Innere Medizin Arud Zentren für Suchtmedizin
Leiter Schweizerische Hepatitis Strategie
 Konradstrasse 32
 8005 Zürich
 E-Mail: p.bruggmann@arud.ch

Mehr Informationen zu Hepatitis C und der Schweizerischen Hepatitis Strategie unter www.hepatitis-schweiz.ch.

Literatur:

1. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F et al: Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014 May; 21 Suppl 1: 5–33.
2. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP: Extra-hepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2015 Nov; 149(6): 1345–60.
3. daCosta DM, Yuan Y, Wagner JS, L'Italien GJ, Lescauwae B, Langley P: The burden of viral hepatitis C in Europe: a propensity analysis of patient outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012 Aug; 24(8): 869–77.
4. Vietri J, Prajapati G, El Khoury AC: The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 16.
5. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M: Extra-Hepatic Manifestations of Hepatitis C – a Meta-Analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology* 2016 Feb 25.
6. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY et al.: Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012 Aug 15; 206(4): 469–77.
7. Bruggmann P, Richard JL: Birth year distribution in reported hepatitis C cases in Switzerland. *Eur J Public Health* 2014 Jul 23.
8. Mullhaupt B, Bruggmann P, Bihl F, Blach S, Lavanchy D, Razavi H et al.: Modeling the Health and Economic Burden of Hepatitis C Virus in Switzerland. *PLoS One* 2015; 10(6): e0125214.