1. Frühjahrsversammlung der SGAIM, Basel

Grosse Fortschritte bei der Behandlung der Hepatitis C

SGAIM SSMIG SSGIM
Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin
Société Suisse de Médecine Interne Générale
Società Svizzera di Medicina Interna Generale
Swiss Society of General Internal Medicine

In der Schweiz sind ca. 1% der Bevölkerung chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Diese Infektion ist heute die häufigste Ursache für eine Leberzirrhose, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), die wichtigste Indikation für eine Lebertransplantation und als Todesursache häufiger als beispielsweise eine HIV-Infektion. Eine Heilung ist durch die grossen Fortschritte der letzten Jahre bei fast allen HCV-Patienten möglich, eine Herausforderung bleibt die Diagnose und nicht zuletzt auch der Zugang zu den Therapien, welcher aufgrund der hohen Kosten eingeschränkt ist.

Prof. Dr. med. D. Moradpour

Schätzungen zufolge liegt in der Schweiz bei weniger als 50% der chronisch mit dem HCV infizierten Personen eine entsprechende Diagnose vor. Es wird erwartet, dass das Maximum der Komplikationen, die aus einer HCV-Infektion resultieren hierzulande erst in etwa 10 Jahren erreicht sein wird. Daher sind Screening und Diagnose wichtige Elemente, um die Patienten einer effizienten Therapie zuzuführen und damit eine Verminderung des «Burden of Disease» durch die Hepatitis C zu erreichen. «Bei dieser Aufgabe spielen die Hausärzte eine eminent wichtige Rolle», betonte **Prof. Dr. med. Darius Moradpour,** Lausanne.

Screening, Diagnose, Krankheitsverlauf

Neben dem risikobasierten Screening (bei Verwendung von Blutprodukten vor 1992, intravenösem Drogenkonsum, Gesundheitsberufe etc.; siehe (1)) wird heute in den USA ein Screening der Altersgruppe mit der höchsten Prävalenz, der heute 50 bis 70-Jährigen durchgeführt. Es wird erörtert, ob auch hierzulande eine ähnliche Screeningstrategie mit einer für die Schweiz angepassten Altersgruppe (30- bis 60-Jährige) verfolgt werden sollte (2). Bei 50–80% der HCV-infizierten Personen chronifiziert sich die Hepatitis C; nach 30 Jahren entwickeln ca. 30% der chronisch Infizierten eine Leberzirrhose und auf dem Boden dieser Erkrankung entsteht bei 1–6% pro Jahr ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), die Tumorform, deren Inzidenz und Mortalität in den USA zurzeit am stärksten ansteigt. Die Diagnose erfolgt mittels anti-HCV-Immunoassays und PCR zum Nachweis von HCV-RNA (3).

Moderne Therapieoptionen

Das Ziel einer HCV-Therapie ist es, mit einer zeitlich begrenzten Behandlung ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR; Sustained Virological Response; d.h. negativer HCV-RNA-Test 12 bzw. 24 Wochen nach Ende der Therapie) zur erreichen. Damit kann die Progression der Erkrankung gestoppt und die Prognose für die Patienten deutlich verbessert werden, was sich in einer geringeren Rate von extrahepatischen Komplikationen, einer höheren Lebensqualität und vermutlich auch in einer verbesserten Arbeitsproduktivität niederschlägt. Das Risiko einer HCC-Entwicklung bleibt bei etablierter Zirrhose jedoch bestehen.

Seit der Entdeckung des HCV wurden in den letzten 25 Jahren für die Viruselimination (SVR; Sustained Virological Response) grosse Fortschritte gemacht. Anfang der 90er Jahre konnte mit einer IFNα-Therapie bei 10–15% der Patienten eine SVR erreicht werden, diese Rate stieg in den darauffolgenden Jahren mit neu hinzukommenden therapeutischen Möglichkeiten schrittweise an, wozu die Aufklärung des Lebenszyklus des Virus wesentlich beigetragen hat. Mit drei Nicht-Strukturproteinen des HCV wurden schliesslich Zielstrukturen identifiziert, mit deren Hemmung der Replikationszyklus des Virus unterbrochen werden kann. Heute sind direkt wirksame antivirale Wirkstoffe (DAA; Direct Acting Antiviral) bekannt, welche die NS3-4A Protease (-previr), das NS5A-Protein (-asvir) und die NS5B-RNA-Polymerase (-buvir) hemmen (4). Mit der oralen IFN-α-freien Kombinationstherapie, die seit 2014 möglich ist, wurde ein Durchbruch in der Therapie der Hepatitis C

erzielt: Über 90% der Patienten mit Infektionen aller HCV-Genotypen können heute bei einer Therapiedauer zwischen 8 und 24 Wochen geheilt werden (Abb. 1). Als Beispiel für die erfolgreichen Therapiemöglichkeiten zog Prof. Moradpour die ASTRAL-Studien heran, bei welchen Heilungsraten zwischen 95% und 100% erreicht wurden (5,6). In den nächsten Jahren wird die Entwicklung weiterer DAA erwartet, darunter Protease- und NSA5-Inhibitoren der 2. Generation, die auch bei schwierig zu behandelnden Patienten (fortgeschrittene Zirrhose, HCV Genotyp 3, Resistenzentwicklung gegen DAA) Erfolg versprechen.

In der Schweiz werden die DAA für Patienten mit einem Fibrosestadium ≥ F2 bzw. FibroScan ≥ 7.5 kPa erstattet (siehe Abb.1). Die Verordnung kann ausschliesslich durch Gastroenterologen und Hepatologen, Infektiologen und ausgewählte, namentlich gelistete weitere Spezialisten erfolgen. Aufgrund der anstehenden Neuerungen und der aktuellen Zulassungs- und Vergütungssituation in der Schweiz werden die Empfehlungen für die Praxis der Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) und der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI) immer wieder angepasst und online publiziert. Die Möglichkeiten der Kombinationstherapie für die verschiedenen HCV-Genotypen sind relativ komplex und teilweise in der Schweiz nur Off-Label möglich. Auch hierzu empfiehlt es sich, das aktuelle SASL-SSI Expert Opinion Statement zu konsultieren (www.sasl.ch oder www.sginf.ch).

Die neuen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Hepatitis C stellen uns jedoch vor ganz neue Herausforderungen: Das Screening muss an eine optimale Versorgung gekoppelt werden, die neuen Therapeutika müssen finanziell vom Gesundheitssystem tragbar sein und auch die weniger privilegierten Weltregionen müssen Zugang zu Prävention, Diagnose und Therapie bekommen, um die Verbreitung der Hepatitis C einzudämmen. Für vorhandene oder neue auftretende Resistenzen und für andere schwierig zu behandelnde Patienten gilt es, nach Lösungen zu suchen.

Dr. Ines Böhm

Quelle: 1. Frühjahrsversammlung der SGAIM, 25.–27. Mail 2016, Basel

TAB. 1 Neue Medikamente gegen die Hepatitis C (aktualisiert nach (4))

Klasse	Namen	Wirkmechanismus	Beispiele
Protease-inhibitoren	-previr	Hemmen die HCV NS3-4A-Protease	Telaprevir (Incivo®) Boceprevir (Victrelis®) Simeprevir (Olysio®) Paritaprevir (Viekirax®)[1] Grazoprevir (Zepatier®)
NS5A-Inhibitoren	-asvir	Hemmen HCV NS5A, ein für die virale Genomreplikation und Virusproduktion wichtiges Protein	Daclatasvir (Daklinza®) Ombitasvir (Viekirax®)[1] Ledipasvir (Harvoni®)[3] Elbasvir (Zepatier®)[2] Velpatasvir
Polymerase-inhibitoren	-buvir	Hemmen die HCV NS5B-Polymerase	Sofosbuvir (Sovaldi®)[3] Dasabuvir (Exviera®)

[1] (Viekirax®) enthält Paritaprevir und Ombitasvir; [2] Zepatier® enthält Grazoprevir und Elbasvir; [3] Harvoni® enthält Ledispavir und Sofosbuvir.

Literatur:

1. Fretz R et al. Hepatitis B and C in Switzerland – healthcare provider initiated testing for chronic hepatitis B and C infection. Swiss Med Wkly. 2013;143:w13793
2. Bruggman P et al. Birth year distribution in reported hepatitis C cases in Switzerland. Eur J Public Health 2015;25:141-143
3. Moradpour D, Müllhaupt B. Hepatitis C: Epidemiologie, natürlicher Verlauf und Diagnostik.Swiss Med Forum 2015;15:360-365
4. Moradpour D, Müllhaupt B. Hepatitis C: Aktuelle Therapie. Swiss Med Forum 2015;15:366-370
5. Feld JJ et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med. 2015;373:2599-607
6. Foster GR et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med 2015; 373:2608-2617