

19. September 2018

Ziel HCV-Eliminierung: Die letzten medizinischen Hürden sind genommen

Die chronische Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion hat heute auf einfache, gut verträgliche Weise eine hohe Chance auf Heilung. In der Regel können mit den heute zur Verfügung stehenden pangentypischen Therapieregimen Heilungsraten von mehr als 95% erzielt werden (1). Für die größte Patientengruppe, therapienaive Patienten ohne Zirrhose, lassen sich zum Beispiel mit Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa[®]) SVR12-Raten von bis zu 100% erzielen, mit einem Nebenwirkungsprofil ähnlich Placebo-Niveau (2-4). Zudem können Patienten über alle Genotypen und Fibrosestadien hinweg behandelt werden (1-5). Für mit interferonfreier DAA-Kombinationstherapie (inkl. NS5A-Inhibitoren) vorbehandelte Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose, die lange Zeit schwierig zu behandeln waren, steht schließlich als bislang einziges zugelassenes Medikament Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi[®]) zur Verfügung (6). Mit diesen Optionen ist die Elimination der Hepatitis C noch realistischer geworden. Was jetzt noch gefragt ist, ist eine einheitliche Screening-Strategie und eine stärkere Unterstützung durch die Politik.

Vorbei die Zeiten, in denen die Hepatitis-C-Therapieschemata komplex, eingeschränkt wirksam und nebenwirkungsreich waren, vorbei die Zeiten, in denen bestimmte Patientengruppen kaum Aussicht auf Heilung hatten. Die HCV-Therapien des Jahres 2018 kommen in vielen Fällen mit nur einer Tablette pro Tag aus und sind dabei hoch wirksam sowie gut verträglich – und das für nahezu alle Patienten. Möglich wurde dies unter anderem auch durch die Single-Tablet-Regime Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL, Epclusa[®]) und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX, Vosevi[®]).

SOF/VEL: Alle Genotypen, alle Fibrosestadien, einheitlich 12 Wochen Behandlungsdauer

SOF/VEL kann bei Infektionen mit den HCV-Genotypen 1 bis 6 und vom Fibrosestadium 0 bis zur dekompenzierten Zirrhose* eingesetzt werden. Die Behandlungsdauer beträgt dabei einheitlich 12 Wochen (4). In den klinischen Zulassungsstudien ASTRAL-1 bis -3 wurde der primäre Endpunkt – ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR12) – bei 95 bis 100% der Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose erzielt (2,3). „Damit ist SOF/VEL auch für die größte, in Deutschland verbliebene Patientengruppe eine attraktive Therapieoption: die therapienaiven HCV-Infizierten mit Fibrosestadium F0 bis F2“ (7), kommentierte Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, bei einer Pressekonferenz von Gilead Sciences anlässlich der 73. Jahrestagung der DGVS am 13. September 2018 in München. Das Nebenwirkungsprofil von SOF/VEL entsprach dem von Placebo in einem vergleichbaren Patientenkollektiv, häufigste unerwünschte Ereignisse waren Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit (4). Ein ähnliches Bild ergab sich bei bis dahin sehr schwer zu behandelnden Patienten mit dekompenzierter Zirrhose: In der ASTRAL-4-Studie erreichten unter einer 12-wöchigen Therapie mit SOF/VEL plus Ribavirin über alle eingeschlossenen Genotypen (GT 1, 2, 3, 4, 6) hinweg 94% eine SVR12 (5). Auch in dieser Studie wurde SOF/VEL gut vertragen, die unerwünschten Ereignisse stimmten mit dem zu erwartenden klinischen Erscheinungsbild einer dekompenzierten Lebererkrankung oder mit dem bekannten Toxizitätsprofil von Ribavirin überein (4).

SOF/VEL/VOX: Letzte Therapielücke geschlossen

Trotz der Einführung mehrerer direkt antiviraler Agenzien (DAA) seit 2014 gab es bis vor kurzem eine letzte Therapielücke, und zwar bei Patienten, die unter einer Therapie mit DAA kein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichten. Dann wurde mit SOF/VEL/VOX das erste und bisher einzige Medikament zur Re-Therapie von DAA-vorbehandelten Patienten (inkl. NS5A-Inhibitoren) ohne und mit kompensierter Zirrhose zugelassen (6). Die 3-fach-Kombination wurde in den Phase-III-Studien POLARIS-1 und -4 bei Patienten mit chronischer Hepatitis C der Genotypen 1 bis 6 untersucht, die zuvor ohne Erfolg mit DAA-haltigen Regimen einschließlich NS5A-

Inhibitoren behandelt worden waren (8). Dabei erreichten insgesamt 97% der mit SOF/VEL/VOX behandelten Patienten eine SVR12 (8).

Mit SOF/VEL und SOF/VEL/VOX lassen sich damit die meisten Situationen im Rahmen der Hepatitis-C-Behandlung abdecken. Ein weiterer Vorteil der SOF-basierten Therapien. Sie vereinfachen die Therapie für Ärzte wie für Patienten erheblich. „Dank des pangenotypischen Wirkprofils von SOF/VEL ist eine Bestimmung des HCV-Genotyps nicht mehr zwingend notwendig“, sagte Berg. Zudem sei es ausreichend, sich ein Bild von dem Zustand der Leberfunktion zu machen, um SOF/VEL für zwölf Wochen entweder alleine oder – bei dekompensierter Zirrhose** – in Kombination mit Ribavirin zu verordnen. SOF/VEL/VOX habe seinen Platz bei DAA-vorbehandelten Patienten. Eine Testung auf Resistenz-assoziierte Substitutionen vor dem Therapiestart ist aufgrund der hohen Resistenzbarriere von SOF nicht notwendig, ebenso wenig ein regelmäßiges Monitoring der Viruslast und der Leberwerte außerhalb der klinischen Routine. Hinzu kommen das günstige Wechselwirkungsprofil und die einfache Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten. Diese Eigenschaften seien auch förderlich für die Compliance, so Berg.

Der Weg zur Hepatitis-C-Elimination: Screenen, testen und behandeln

Den seit einigen Jahren verfügbaren DAA ist es zu verdanken, dass heute nahezu alle Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion geheilt werden können (1). Die Bundesregierung und die Weltgesundheitsorganisation WHO haben daher das Ziel ausgegeben, die Virusinfektion bis zum Jahr 2030 nachhaltig einzudämmen bzw. sogar zu eliminieren (9,10). Um dies zu erreichen, müssen vor allem bislang nicht diagnostizierte Patienten erkannt und behandelt werden. Aber wie weit ist das deutsche Gesundheitssystem auf dem Weg dorthin?

Das Robert Koch-Institut verzeichnete nach mehreren Jahren mit sinkenden Fallzahlen im Jahr 2017 wieder einen Anstieg gegenüber dem Vorjahr (11). „2017 gingen dort 4.798 Meldungen für erstmals diagnostizierte HCV-Infektionen ein, die meisten im zweiten Halbjahr“, berichtete Christian Thams, Director Government Affairs Germany bei Gilead Sciences (11). Verstärkte Aufmerksamkeit und Bereitschaft zur Testung könnten zu diesem Anstieg beigetragen haben. Mitte 2017 war die Hepatitis-C-Aufklärungskampagne ‚Bist du Chris?‘ gestartet. Sie wurde im Mai 2017 von der durch die Deutsche Leberstiftung, die Deutsche Leberhilfe e.V. und Gilead Sciences gegründete Initiative pro Leber ins Leben gerufen. Ziel der Kampagne war es, die Bevölkerung auf das eigene Hepatitis-C-Risiko aufmerksam zu machen und gegebenenfalls zu einem Hepatitis-C-Test zu bewegen. Die Kampagne ist eine Awareness-Kampagne und frei von jedem Produktbezug.

„Die Kampagne ‚Bist du Chris?‘ war sehr erfolgreich“, kommentierte Thams. „Sie hat nachweislich eine breite Öffentlichkeit erreicht und wurde auch von vielen Ärzten unterstützt.“ Das spiegelt sich nicht zuletzt in der Zahl der durchgeführten Hepatitis-C-Bluttests wider: Thams zufolge lag sie zum Zeitpunkt intensivster Kampagnenaktivitäten im dritten Quartal 2017 um 62% über der im Vergleichsquarter 2016 (12). „Das ist ein Erfolg, allerdings darf Deutschland bei der Hepatitis-C-Elimination auch im internationalen Vergleich nicht zurückfallen“, sagte Thams. Genau darauf würden aber einige Umstände hindeuten. „Zu ihnen zählt etwa die hohe Zahl an HCV-Infizierten, die nichts von ihrer Erkrankung wissen und dementsprechend nicht behandelt werden können – in Deutschland schätzungsweise immer noch 100.000 Menschen (13). Diese Menschen müssen durch Testung identifiziert und dann behandelt werden.“

Es fehle an einer umfassenden Screening-Strategie, um diese Personen zu identifizieren und die Diagnoserate zu erhöhen. „Zudem haben Angehörige besonderer Risikogruppen nur unzureichend Zugang zur Therapie, darunter Konsumenten intravenöser Drogen, Insassen von Justizvollzugsanstalten, Obdachlose oder Prostituierte“, so Thams. „Wir brauchen daher Maßnahmen, die die Zahl der nichtdiagnostizierten Patienten senken und gerade vulnerablen Risikogruppen einen einfachen Zugang zur Therapie verschaffen.“ Gilead werde sich allein und im Rahmen der Initiative pro Leber weiterhin für Hepatitis-C-Patienten engagieren und Maßnahmen unterstützen, die die Screening-, Test- und Behandlungsraten erhöhen. „Wir benötigen den Fokus auf Elimination und eine vereinende Klammer, die unsere und andere Initiativen bündelt.“ Hier sei der Einsatz gerade der Politik essenziell. Denn, so Thams: „Wenn wir die einmalige Chance ergreifen und die Hepatitis C in Deutschland gemeinsam eindämmen und eliminieren wollen, bleibt noch einiges zu tun.“

* Patienten mit dekompensierter Zirrhose erhalten zusätzliche Ribavirin. Bei GT3-Patienten und Patienten mit kompensierter Zirrhose kann die Zugabe von Ribavirin erwogen

werden.

** Die Zugabe von Ribavirin kann bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden (4).

Quelle: Gilead

Literatur:

- (1) Sarrazin C et al. *Z Gastroenterol* 2018;56:756-838.
- (2) Feld JJ et al. *N Engl J Med* 2015;373:2599–2607.
- (3) Foster GR et al. *N Engl J Med* 2015;373:2608–2617.
- (4) Fachinformation Epclusa®, Stand Juni 2018.
- (5) Curry MP et al. *N Engl J Med* 2015;373:2618–2628.
- (6) Fachinformation Vosevi®, Stand Juni 2018.
- (7) Christensen S et al. *Significant changes of HCV patient characteristics over time in the era of direct antiviral agent (DAA) therapy - are all HCV subpopulations treated similarly? - Results from the GERman hepatitis C COhort (GECCO) EASL 2018.*
- (8) Bourlière M et al. *N Engl J Med* 2017;376(22):2134-2146.
- (9) Bundesministerium für Gesundheit (BMG). https://www.bmz.de/de/zentrales_downloadarchiv/Presse/Strategie-zur-Eindaemmung-von-HIV-Hepatitis-B-und-C-und-anderen-sexuell-uebertragbaren-Infektionen.pdf [Letzter Zugriff: August 2018]
- (10) WHO. *Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030 Advocacy brief* <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/> [Letzter Zugriff: August 2018]
- (11) Robert Koch-Institut, *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 29/2018.
- (12) Diaceutics Datenbank.
- (13) Leberhilfe Projekt. *Der Eco-Hep Report, Leberhilfe Projekt gUG; 2016.*