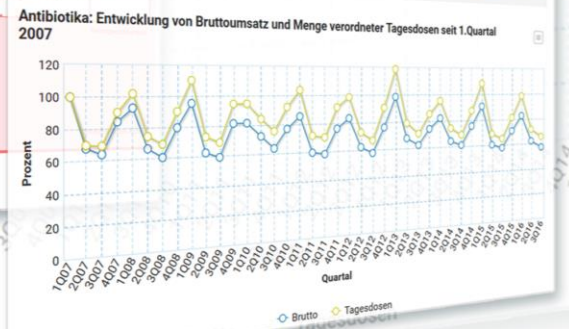


Rx-Trendbericht: Thema im Fokus



Therapie der Hepatitis C

Autorin: Kerstin Klimke

Berlin, 09.04.2018

Korrespondenz an:

Kerstin Klimke, KKlimke@ZI-BERLIN.DE

Therapie der Hepatitis C

Epidemiologie

Mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) sind weltweit über 100 Millionen Menschen infiziert, nach Schätzung der WHO leiden 71 Millionen davon an einer chronischen Infektion [3]. In Deutschland wird die Prävalenz auf 0,3 – 0,5 % geschätzt [1].

1989 wurde das HC-Virus erstmals als Erreger der NonA-, NonB-Hepatitis beschrieben. Mittlerweile werden 6 Genotypen und 80 Subtypen des RNA-Flavivirus unterschieden, deren Häufigkeit in verschiedenen Regionen deutlich variiert. In Deutschland hat Genotyp 1 mit knapp 80 % die größte Bedeutung, es folgen Genotyp 2 und 3 mit zusammen 20 %, noch seltener ist Genotyp 4. Die Genotypen 5 und 6 (unter 1 %) sind in Deutschland nahezu bedeutungslos[2].

Transmission

Das HC-Virus wird vorrangig durch Blut übertragen. Seit ab 1991 serologische und molekulare Testverfahren für Blutkonserven und Blutprodukte das Übertragungsrisiko über diesen Weg minimierten, stellen nun das „Needle-Sharing“ beim Drogenabusus, Tätowieren und Piercen die wesentlichen Risikofaktoren einer HCV-Transmission dar. Zudem ist eine sexuelle Übertragung von HCV möglich, wenngleich auch eher unwahrscheinlich. Es gibt allerdings bestimmte Personengruppen bzw. Praktiken, die mit einem relevanten Übertragungsrisiko assoziiert sind (z.B. Männer, die Sex mit Männern haben), wobei eine bestehende HIV-Infektion das Risiko zusätzlich erhöht. In Ländern mit unzureichender Gesundheitsversorgung sind oft inadäquate Sterilisation und mangelnde Hygiene bei invasiven medizinischen Prozeduren ursächlich für die Übertragung des Virus [1, 2, 3].

Klinik und Verlauf

Die chronische Hepatitis C ist weltweit eine der führenden Ursachen der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen (wie Pfortader-Ruptur) sowie des hepatozellulären Karzinoms. Diese Folgeerkrankungen gehören wiederum zu den Hauptindikationen für eine Lebertransplantation. Solche drastischen Konsequenzen drohen jedoch nicht jedem Infizierten, da die Krankheit ausgesprochen variabel verläuft. Die akute Infektion bleibt wegen der fehlenden oder nur leichten grippeähnlichen Symptomatik oft unbemerkt und heilt bei etwa einem Viertel der Betroffenen innerhalb von wenigen Monaten von selbst aus. Bei 60-85 % der Patienten entwickelt sich jedoch eine chronische Hepatitis C, die zwar meist weiterhin über Jahre asymptomatisch verläuft, aber trotzdem fortschreiten kann. Die Zeitdauer von der Infektion mit HCV bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose kann – je nach Krankheitsverlauf – zwischen 10 und 50 Jahre betragen. Zusätzliche hepatotoxische Noxen wie Alkohol wirken beschleunigend. Von den HCV-induzierten Leberzirrhose-Patienten dekompenziert ca. ein Drittel innerhalb von 10 Jahren und 1-5% pro Jahr entwickeln ein hepatozelluläres Karzinom [2]. Jedes Jahr sterben deshalb weltweit ca. 399.000 Menschen an Hepatitis C [3].

Therapieoptionen im Zeitverlauf

Im Gegensatz zu Hepatitis A und B gibt es gegen Hepatitis C bis heute keine Primärprävention in Form einer Impfung.

Ende der 80er-Jahre konnte als Therapieansatz lediglich die körpereigene Immunabwehr mit Interferon α (IF α) aktiviert werden. Bei begrenztem Erfolg war diese Therapie schlecht verträglich: grippeähnliche Beschwerden, Fatigue, Depressionen u.a. traten als unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Mit der Jahrtausendwende wurde durch die Einführung einer Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie erstmals eine Heilung möglich – je nach Virustyp bei 40-70% der Erkrankten. Mehr als 95% der damit behandelten Patienten litten jedoch während der teilweise über ein Jahr dauernden Therapie unter den belastenden Nebenwirkungen. Seit 2011 standen mit den Proteasehemmern Boceprevir und Telaprevir (beide mittlerweile obsolet) die ersten direkt wirkenden antiviralen Arzneimittel (DAA) als weitere Kombinationspartner von Ribavirin und IF α zur Verfügung. Mit Hilfe dieser nur bei Genotyp 1 wirksamen Arzneimittel konnten bis zu 75% der Behandelten geheilt werden. Dem Therapieerfolg standen jedoch noch immer erhebliche Nebenwirkungen gegenüber.

Inzwischen hat sich die therapeutische Landschaft erheblich verändert: Es sind spezifische pharmakologische Inhibitoren gegen fast alle viralen Strukturen von HCV entwickelt worden. Die Schlüsselsubstanz zur Therapie nunmehr aller HCV-Genotypen – Sofosbuvir – wurde unter dem Handelsnamen Sovaldi[®] im Februar 2014 in Deutschland auf den Markt gebracht. Wegen des entsprechend hohen Verkaufspreises auch als „1000-\$-Pille“ bekannt geworden, gilt Sovaldi[®] als die ökonomisch erfolgreichste Arzneimittel-Einführung aller Zeiten [4]. Der dieser Einführung geschuldete Umsatzpeak bei den antiviralen Mitteln ist in Deutschland im 1. Quartal 2015 zu beobachten (siehe auch Abb. 1 und Rx-Trendbericht, Rubrik „Wirkstoffgruppen“).

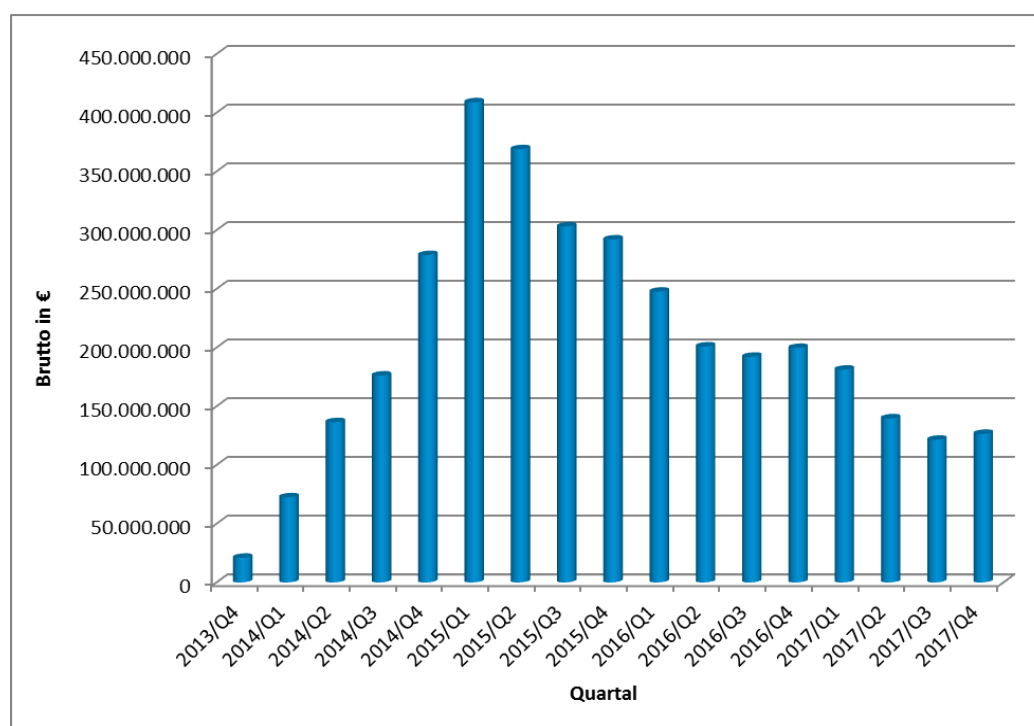


Abb. 1: Zeitreihe der Bruttoverordnungskosten aller HCV-Therapeutika; *Quelle:* eigene Berechnungen, Datengrundlage: Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V

Eine 12-wöchige Sofosbuvir-basierte Dreifachtherapie (mit IF α und Ribavirin) heilt je nach Genotyp in einzelnen Subgruppen bis zu 100% aller Patienten, wobei im Falle einer Infektion mit dem HCV Genotyp 2 und bei verlängerter Therapiedauer auch mit Genotyp 3 auf Interferon verzichtet werden kann [6]. Der fehlende molekulare Nachweis von HCV-RNA zwölf Wochen nach Therapieende zeigt als dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virological response, SVR) den Erfolg der Therapie an.

Die Zahl der verfügbaren DAA wächst stetig an. Sie werden nach ihrem Angriffspunkt am Virus wie in der folgenden Tabelle unterteilt:

Proteaseinhibitoren	NS5A-Inhibitoren	Nichtnukleosidische Polymerase-Inhibitoren (NNPI)	Nukleosidische Polymerase (BS5B)-Inhibitoren
Boceprevir	Daclatasvir	Dasabuvir	Sofosbuvir
Glecaprevir	Elbasvir		
Grazoprevir	Ledipasvir		
Paritaprevir/Ritonavir	Ombitasvir		
Simeprevir	Pibrentasvir		
Telaprevir	Velpatasvir		
Voxilaprevir			

Tab. 1: Einteilung der DAA; Quelle: Fachinformationen

Grundlage der interferonfreien Behandlung sind Kombinationen dieser DAA mit hoher antiviraler Wirksamkeit und guter Verträglichkeit. Eine dauerhafte Viruseradikation führt zu einer drastischen Risikoreduktion bezüglich Letalität, Karzinomentwicklung oder Lebertransplantation [1]. Mit den derzeit verfügbaren pangenotypischen Wirkstoffkombinationen beträgt die Behandlungsdauer bei DAA-naiven Patienten ohne Leberzirrhose nur 8 Wochen [5].

Aktuelle Therapieregime

Die vielfältigen Therapiemöglichkeiten verbessern Erfolgsquote und Verträglichkeit auch für Patienten mit komplizierten Ausgangsbedingungen. Die Auswahlentscheidung ist allerdings deutlich komplexer geworden.

Im Zeitraum von Januar-Dezember 2017 verteilten sich die Bruttoverordnungskosten der HCV-Therapeutika wie in der folgenden Grafik (Abb. 2) dargestellt:

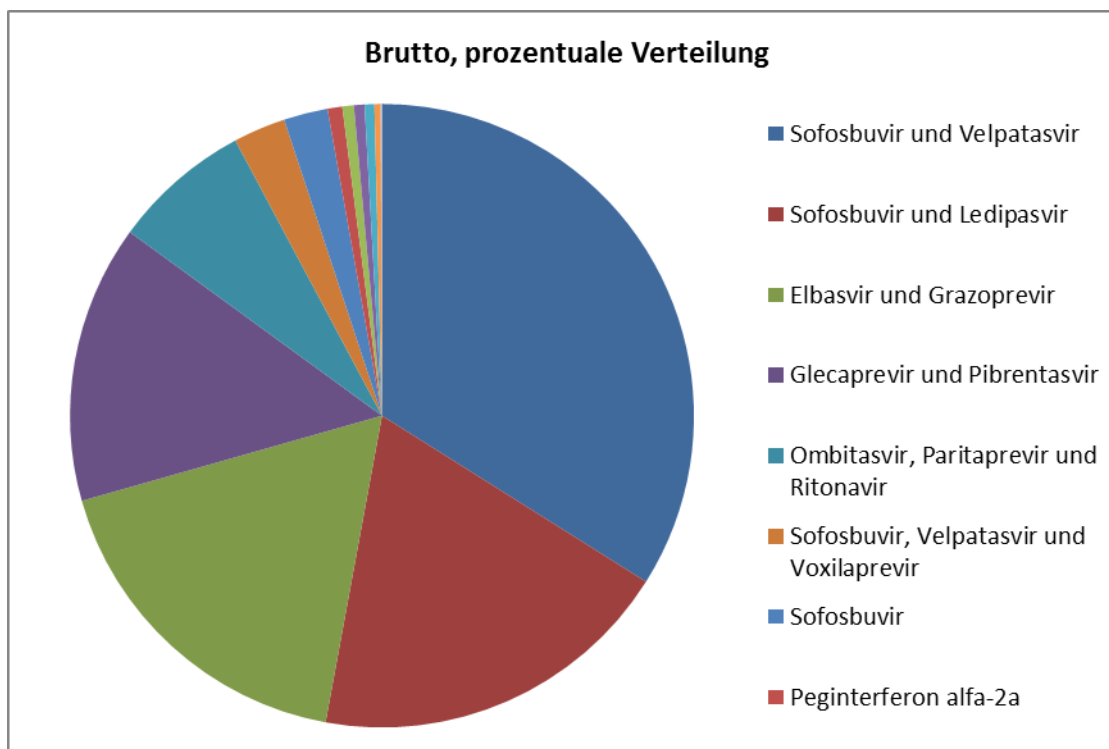


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der Bruttoverordnungskosten von HCV-Therapeutika in der GKV, Zeitraum 01-12/2017; *Quelle:* eigene Berechnungen, Datengrundlage: Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V

Durch die Neueinführung weiterer Arzneimittel kommt es monatlich zu Verschiebungen der Therapieanteile der einzelnen Wirkstoffe. Diese Veränderungen, die die ständige Bewegung bei der Therapie der chronischen Hepatitis C widerspiegeln, lassen sich bei großen Umsatzveränderungen im Rx-Trendbericht unter der Rubrik „Marktentwicklung“ nachverfolgen. Die Einzelwirkstoffe Sofosbuvir und Daclatasvir verloren von Januar bis Dezember 2017 massiv Umsatzanteile, genau wie die Kombinationen Sofosbuvir/Ledipasvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Original in Deutschland nicht mehr im Handel). Dafür legte die Sofosbuvir/Velpatasvir-Kombination im gleichen Zeitraum um 77,8 Mio. € auf 195 Mio. € zu. Auch die Ende 2016 bzw. im September 2017 eingeführten Kombinationen aus Elbasvir und Grazoprevir sowie aus Glecaprevir und Pibrentasvir konnten schnell hohe Marktanteile erreichen. Weitere Wirkstoffe befinden sich in klinischen Studien oder stehen kurz vor der Zulassung.

Zusammenfassung und Ausblick

Die aktuell zur Therapie der Hepatitis C verfügbaren Substanzen sind effektiv wirksam und deutlich besser verträglich als die Interferon-gestützten Therapieregime. Die neuen pangenotypischen Kombinationen erlauben eine sehr kurze Behandlungszeit (8 Wochen) und sind durch den geringeren Arzneimittelverbrauch und eine zu erwartende bessere Compliance in der Regel wirtschaftlicher.

Die Einführung neuer Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen führt dazu, dass auch bei bislang kaum therapierbaren Patienten inzwischen gut wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dies gilt insbesondere auch für Patienten, die mit mehreren DAA inklusive eines NS5A-Inhibitors vorbehandelt wurden und dabei kein SVR erreicht haben [7]. Bei die-

ser Gruppe hat sich die Dreifachkombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, die bei über 90% zur Heilung führt, als sehr gut wirksam erwiesen [7]. Die Kombination Pibrentasvir/Glecaprevir macht auch die Behandlung von terminal niereninsuffizienten Patienten möglich. Dennoch gibt es in diesen Gruppen auch unter optimaler Therapie einen kleinen Anteil von Patienten, bei dem keine Heilung erzielt werden kann [8].

Inzwischen sind auch für Kinder zugelassene Hepatitis C-Therapeutika verfügbar. Es wäre jedoch wünschenswert, wenn für Kinder mit HCV Genotyp 2 oder 3 auch eine Ribavirin-freie Kombination zugelassen wäre. Weitere Medikamente, die sich in der Entwicklung befinden, können helfen, schwerer zu behandelnden Virussubtypen in kürzerer Zeit zu eliminieren und das Therapieportfolio gegen mögliche Resistenzentwicklungen breit aufzustellen.

Literatur:

[1] Zeuzem S: Therapieoptionen bei Hepatitis C. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 114, Heft 1-2, 9.1.2017: 11-19

[2] Rosien U, Frederking D, Grandt D: Chronische Hepatitis C: Umwälzungen in der Therapie durch direkt antiviral wirkende Substanzen. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 44, Heft 2, April 2017: 70-77

[3] World Health Organization: WHO Fact sheet Hepatitis C, Updated October 2017: [HTTP://WWW.WHO.INT/MEDIACENTRE/FACTSHEETS/FS164/EN/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/)

[4] Gute Pillen - Schlechte Pillen (Hrsg): Hepatitis C: Ende in Sicht? GP-SP, Heft 5/2014: 6-7: [HTTP://GUTEPILLEN-SCHLECHTEPILLEN.DE/HEPATITIS-C-ENDE-IN-SICHT/](http://gutepillen-schlechtepillen.de/hepatitis-c-ende-in-sicht/)

[5] Voxilaprevir. Neue Arzneimittel (Beilage der Deutschen Apothekerzeitung), 65. Jg., Februar 2018, Nr.2: 22-25

[6] Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Sofosbuvir (Sovaldi®), Modul 1:12 ff: [HTTPS://WWW.G-BA.DE/DOWNLOADS/92-975-439/MODUL1.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-439/modul1.pdf)

[7] The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America: HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

[8] Vermehren J et al.: Failure to multiple Interferon-free direct antiviral therapies: Could chronic hepatitis C become incurable? Poster, AASLD 2017, Washington DC, Oct.20-24, [HTTPS://LIVERLEARNING.AASLD.ORG/AASLD/2017/THELIVERMEETING/195151/JOHANNES.VERMEHREN.FAILURE.TO.MULTIPLE.INTERFERON-FREE.DIRECT.ANTIVIRAL.HTML](https://liverlearning.aasld.org/aasld/2017/thelivermeeting/195151/johannes.vermehren.failure.to.multiple.interferon-free.direct.antiviral.html)