

Hepatitis C – neue Therapieoptionen bringen neue Herausforderungen

Die Hepatitis C war ein zentrales Thema am 50. Jahreskongress der EASL. Im Gespräch mit Dr. Philip Bruggmann, Chefarzt Innere Medizin, Arud-Zentren für Suchtmedizin, Zürich, und Chairman Swiss Experts in Viral Hepatitis (SEVHep), liessen wir die aktuellen Entwicklungen noch einmal Revue passieren. Der Experte machte deutlich, wo die Möglichkeiten und Grenzen der neuen Medikamente beziehungsweise ihres Einsatzes liegen.

CongressSelection: Bei der Behandlung der Hepatitis C ist in den letzten Jahren ein Riesenfortschritt zu verzeichnen. Die ersten interferonfreien Therapien sind zugelassen, und die Hepatitis-therapie der Zukunft ist oral. Für welche Patientengruppen trifft das bereits jetzt zu?

Bruggmann: Im Moment profitieren in der Schweiz aufgrund einer Limitatio des BAG von den interferonfreien Therapien vor allem Patienten mit fortgeschrittenem Leberschaden entsprechend Fibrosegrad 3 oder 4. Zusätzlich infrage kommen Patienten mit schweren extrahepatischen Manifestationen, beispielsweise einer schweren Glomerulonephritis oder einem Lymphom. Auch was die Genotypen angeht, sind wir limitiert; behandeln können wir derzeit mit den neuen Optionen in erster Linie Patienten mit Genotyp 1. Hier gibt es trotz aller Fortschritte noch etlichen Handlungsbedarf – nicht was die Wirkung angeht, sondern die Verfügbarkeit.

Was steht noch zu erwarten? Worin liegt weiteres Verbesserungspotenzial neuer Medikamente?

Die Heilungsraten sind ja schon jetzt relativ hoch, das Potenzial der derzeit noch nicht zugelassenen Medikamente liegt in der noch einmal kürzeren Therapiedauer. Die 12 Wochen der heutigen interferonfreien Therapie können damit womöglich noch einmal halbiert werden, es zeigt sich eine Tendenz zur kürzeren Therapie. Es scheint, als könnten 8 Wochen oder für die am besten Ansprechenden sogar 6 Wochen Behandlung ausreichen. So könnte sich der Preis einer Therapie womöglich regulieren. Medikamentenpreise sind derzeit eine klare Hürde für den Zugang zur Therapie, und das selbst in der westlichen Welt.

Gibt es Prädiktoren für ein besonders gutes oder besonders schlechtes Ansprechen?

Das Vorliegen einer Leberzirrhose ist aktuell der stärkste negative Prädiktor. Zudem gibt es einzelne Marker, Marker der Leberfunktion wie Albumin oder Thrombozyten, die diesbezüglich in Studien untersucht werden. Aber es ist noch zu früh, um konkrete Aussagen abzuleiten, etwa dass sich bei bestimmten Werten eine Therapie nicht mehr lohnen würde.

Was tut sich bei den schwieriger zu therapierenden Patientengruppen?

Neben den neuen EASL-Guidelines wurde eine Riesenmenge von Studien zu neuen Substanzen und/oder Kombinationen

vorgestellt. Hinsichtlich der derzeit verfügbaren Kombinationen zeichnet sich ab, dass wir bei den schwierig zu therapierenden Patienten, sei es Genotyp 3, bereits therapieerfahrene oder fortgeschrittenen zirrhotische Patienten, die Therapie wohl verlängern oder Ribavirin dazugeben müssen. Eine Erkenntnis vom EASL ist somit, dass wir noch länger mit Ribavirin werden leben müssen. Es ist zwar fast schon alles interferonfrei, aber ribavirinfrei wird es in den nächsten zwei, drei Jahren für einige Patienten noch nicht sein. Das ist relevant, denn aus der Erfahrung und den Studien mit interferonfreien, ribavirinhaltigen Therapien wissen wir, dass Ribavirin hauptsächlich für die Nebenwirkungen der aktuellen Therapien verantwortlich zu machen ist. Dessen vorwiegend gastroenterologische und hämatologische Nebenwirkungen sind jedoch nicht so gravierend, dass sie zu relevanten Therapieabbrüchen führen, sie müssen lediglich intensiver begleitet werden. In der Kombination mit Ribavirin sind selbst bei dekompensierten zirrhotischen Patienten hohe Heilungsraten möglich.



Philip Bruggmann

Wie sieht es bei den Patienten mit Lebertransplantation aus? Profitieren auch diese von den neuen direkten antiviralen Substanzen?

Ja, auch sie profitieren von den direkten antiviralen Substanzen. Am vorteilhaftesten ist es natürlich, die Betroffenen bereits vor der Transplantation zu therapieren. Und das ist mit den heute viel kürzeren und nebenwirkungsärmeren Therapien viel einfacher geworden. Aber auch Patienten nach Transplantation kann man heute gut behandeln, hier gibt es ebenfalls sehr gute Resultate. Das ist leider bei der Limitatio aussen vor geblieben, diese berücksichtigt nur die Patienten vor Transplantation.

Wie soll zukünftig priorisiert werden? Zuerst die Behandlung derer, die schon fortgeschritten erkrankt sind, oder soll man bereits im Frühstadium vorgehen, um schwere Krankheitsverläufe zu verhindern?

Die EASL-Guidelines empfehlen die Priorisierung der Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, hier gibt es unbestritten Handlungsbedarf. Ausserdem priorisiert werden vonseiten der EASL Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen,

das Virus weiterzugeben. Diese können wir aber in der Schweiz momentan aufgrund der Limitatio nicht behandeln, solange die Leber nicht gleichzeitig schwer geschädigt ist. Hier gibt es noch grosse Diskrepanzen.

Ein grosser Diskussionspunkt ist auch die Zunahme der Fibrose. Einmal begonnen, hört der Prozess nicht mehr von alleine auf. Es ist daher nicht verständlich, dass man abwartet, bis die Fibrose stark zugenommen hat, anstatt sie früher zu erkennen und dann zu behandeln. Es gibt mittlerweile einige Studien, die zeigen, dass es langfristig bezüglich Überleben und Folgekrankheiten trotz erfolgreicher Behandlung von Vorteil wäre, wenn man die Betroffenen früher behandeln würde. Schon am CROI und auch jetzt am EASL wurden diesbezügliche Daten vorgestellt. Wir haben zum Beispiel in der Schweiz eine Modellstudie gemacht, die wir am letzten EASL präsentiert haben; diese zeigte Vorteile nicht nur für den individuellen Patienten, sondern auch gesamthaft für das Gesundheitssystem. Sorgen, dass die Therapiekosten explodieren und prämierelevant ansteigen, stehen einer solchen Strategie jedoch derzeit im Weg.

Die Kosten sind im Zusammenhang mit der Behandlung von Hepatitis C immer wieder ein Thema ...

Die hohen Kosten der neuen Hepatitis-C-Medikamente sind in meinen Augen das Grundproblem für etliche der derzeitigen Diskussionen. Angesichts der Fortschritte bei diesen Medikamenten – eine sehr seltene oder sogar nie da gewesene Situation – sind die derzeitigen Instrumente zur Preisfestlegung für neue Medikamente unzureichend. Das BAG konnte sich nur mit einer Limitatio behelfen, die aus medizinischer Sicht sehr unbefriedigend ist. In anderen europäischen Ländern

gibt es Beispiele für innovative Preisfestlegungen, die zeigen, dass auch anderes möglich ist. Hier müssten sich sicher alle Parteien, inklusive der medizinischen Experten, gemeinsam an den Tisch setzen, um eine Lösung zu suchen, die sich über aktuelle Handhabungen und Regulationen hinwegsetzt. Nach der Innovation in der Therapie ist jetzt die Innovation in der Preisfindung gefragt ...

Kann Swissmedic mit den neuen Entwicklungen überhaupt Schritt halten?

Das ist in der Tat ein Problem, die Zulassung von Simeprevir stellt meines Erachtens beispielhaft die Daseinsberechtigung von Swissmedic infrage. Die Beurteilung der Substanz beruht allein auf den vor zwei Jahren eingereichten Daten und lässt wesentliche Entwicklungen aus der Zeit danach unberücksichtigt. Damit ist Simeprevir in der Schweiz nur für die Kombination mit Interferon und Ribavirin zugelassen, nicht aber für die Kombination mit Sofosbuvir. Das verunmöglicht die Anwendung der Substanz im interessanten Bereich der interferonfreien Therapien. Sowohl EMEA als auch FDA werden den schnellen Entwicklungen in den verschiedenen Indikationen schon länger gerecht; dort kann man während eines laufenden Zulassungsverfahrens aktuelle Studiendaten nachreichen, die noch in die Bewertung Eingang finden.

Dass die aktuellen Entwicklungen schneller sind als Swissmedic, zeigen weitere Beispiele aus dem Bereich der Hepatitis C. Trotz guter Studien haben weder Harvoni® noch Viekirax®/Exviera® das Label für die Behandlung des HCV-Genotyps 4 erhalten, beide sind nur zur Therapie des HCV-Genotyps 1 zugelassen. Die neuen Studien sind erst nach der Einreichung des Zulassungsdossiers gekommen, man hat sie nicht nachreichen können. Daher müssen Genotyp-4-Patienten mit Zirrhose heute entweder warten oder sind auf den Goodwill der Krankenkassen angewiesen; die Firmen dürfen ihre Präparate nach der Zulassung nicht mehr im Rahmen eines «early access»-Programms zur Verfügung stellen.

Last, but not least: Wie sieht es mit Bemühungen um ein Screening aus?

Daten aus Amerika beschreiben Erfolge eines Birth-Control-Screenings, sprich das Testen von potenziell betroffenen Jahrgängen. Das Konzept müsste man vor einer Übertragung in die Schweiz jedoch genauer ansehen und diskutieren, in den nächsten zwei Jahren ist ein solches Screening hier nicht zu erwarten. Bis dahin gilt es, die Möglichkeit einer Hepatitis im Hinterkopf zu haben – insbesondere bei den Sechziger-Jahrgängen, es gibt etliche, die sich hier infiziert haben und nichts spüren – und dann grosszügig zu testen. Es ist für viele unvorstellbar, aber man kann auch ohne spezifische Symptome bereits eine Leberzirrhose haben. Wir entdecken erschreckend viele Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung schon bei Erstdiagnose.

Und eines noch: Testen heisst auf jeden Fall die Hepatitis-C-Antikörper testen, nicht die Leberwerte. Denn selbst bei Zirrhose können die Transaminasen unauffällig sein.

Das Interview führte Christine Mücke.

Was tut sich bei den direkt antiviral wirksamen Substanzen?

Die Fortschritte in der Therapie der Hepatitis C sind nicht zuletzt auf die neue Generation der oralen direkt antiviral wirksamen Substanzen (direct acting antiviral drugs, DAA) zurückzuführen. Bereits am Schweizer Markt ist Sofosbuvir (Sovaldi®) von Gilead, allein oder als Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni™), sowie ein Regime der Firma AbbVie bestehend aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®) sowie Dasabuvir (Exviera®). Auch die Firma Janssen hat mit Simeprevir (Olysio®) ein Hepatitis C-Produkt, das seit 1. April auch in der Schweiz zugelassen ist.

Daclatasvir (Daklinza®) von BMS ist in der Schweiz noch nicht auf dem Markt, aber in der Zulassung. Es ist in Europa und den USA schon länger zugelassen und bringt Hoffnung für Genotyp-3-Patienten. Diese galten unter Interferon als gut therapierbar, wurden aber im interferonfreien Zeitalter zu einer schlecht behandelbaren Gruppe. Hier hofft man nun, diesen Patienten in Kombination mit der neuen Substanz auch eine potente interferonfreie Behandlung anbieten zu können, so Bruggmann. Und die Entwicklungen gehen weiter: AbbVie hat weitere Substanzen und Kombinationen in der Pipeline (ABT-493, ABT-530), und Gilead wird Sofosbuvir mit GS 5816 und GS 9857 kombinieren, die Kombination weist gegen alle Genotypen sehr hohe Heilungsraten auf. Auch MSD wird, voraussichtlich in zwei Jahren, mit Grazoprevir/Elbasvir eine eigene Kombination bringen.

Mü