

Hepatitis-C-Elimination in der Schweiz

Was kann der Hausarzt dazu beitragen?

Schätzungsweise 80 000 Personen in der Schweiz sind Träger des Hepatitis-C-Virus (1). Im Vergleich dazu sind ca 15 000 Leute in unserem Land von HIV betroffen. Das Hepatitis-C-Virus (HCV) überträgt sich via Blutkontakte. Hauptansteckungswege sind neben dem Teilen von Drogenkonsum- und Zubereitungsmaterialien für intravenösen oder nasalen Konsum, Bluttransfusionen vor 1991, ungenügend steril durchgeführte Tattoos und Piercing sowie Übertragungen von der Mutter auf das Kind bei der Geburt.

Sexuell wird das Hepatitis-C-Virus – ausser bei HIV-infizierten Männern, die Sex mit Männern haben – dagegen nur selten übertragen. Bei vielen Betroffenen ist der Ansteckungsweg jedoch unklar. Es wird vermutet, dass Ansteckungen im medizinischen Setting vor Entdeckung des Virus, also vor den 90er-Jahren, nicht so selten vorkamen, z. B. bei Kontrastmitteluntersuchungen, Endoskopien oder im zahnmedizinischen Bereich.

Systemische Infektionskrankheit

Bei vier von fünf mit dem Hepatitis-C-Virus angesteckten Personen verläuft die Infektion chronisch. Beim chronischen Verlauf tritt bei den meisten Betroffenen in den ersten zehn Jahren eine Vernarbung der Leber auf, bei einem Drittel aller chronisch Infizierten progrediert diese Fibrosierung zu einer Leberzirrhose. Die Symptome einer Hepatitis-C-Infektion sind häufig unspezifisch und werden von den Betroffenen oftmals nicht mit der Infektionskrankheit in Relation gebracht. Das häufigste Symptom ist Müdigkeit mit bis zu invalidisierender Ausprägung. Mehr als die Hälfte aller Hepatitis-C-Patienten leiden unter diesem Symptom, das nicht selten zu



PD Dr. med. Philip Bruggmann
Zürich

privaten und beruflichen Einschränkungen führt und unter Therapie rasch verschwindet. Weiter berichten die Betroffenen gehäuft von Konzentrationsschwierigkeiten, Gelenkschmerzen und Oberbauchbeschwerden.

Das Hepatitis-C-Virus kann beinahe jedes Organ des menschlichen Körpers befallen und stellt einen relevanten Risikofaktor für Diabetes mellitus, Depression, Arteriosklerose und malignes Lymphom dar (2).

Tödlicher als HIV

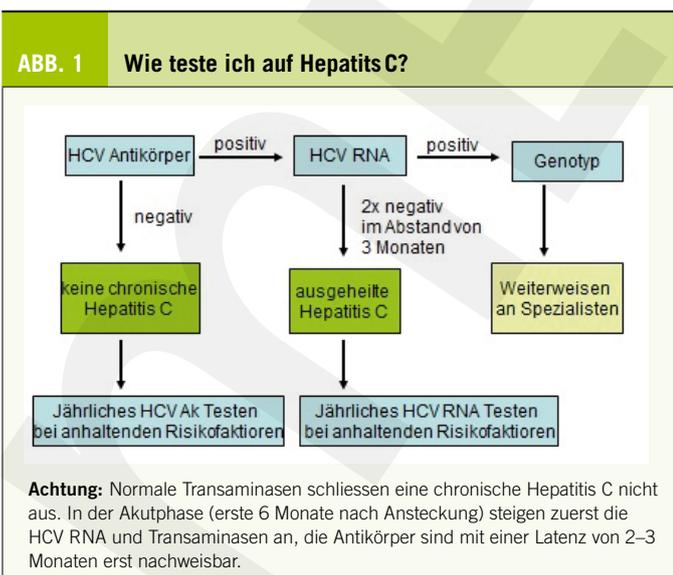
Eine Hepatitis-C-Infektion geht mit einer erhöhten Gesamtmortalität einher. Das heisst, nicht nur der Leberbefall limitiert die Lebenserwartung, sondern auch die extrahepatischen Manifestationen (3). Es sterben mehr Leute an den Folgen von Hepatitis C als an denjenigen von HIV (4). Eine chronische Hepatitis C hat einen erheblichen negativen Einfluss der auf die Arbeitsproduktivität (5). Gemäss einer Modellstudie aus der Schweiz von Müllhaupt et al. nimmt die Leberbedingte Krankheitslast von HCV noch bis 2030 zu, falls nicht rasch und konsequent die Epidemie bekämpft wird (6).

Mit neuen Medikamenten alleine ist es nicht getan

Mit den neuen interferonfreien Hepatitis-C-Medikamenten alleine ist dieses Problem, das mit einer erheblichen Belastung der öffentlichen Gesundheit einhergeht, nicht gelöst. In der Schweiz ist die Hepatitis-C-Versorgung ungenügend. So sind weniger als die Hälfte aller Betroffenen getestet (1). Dies ist einerseits auf die fehlenden spezifischen Symptome zurückzuführen, 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.

Kein HCV-Screening mit Transaminasen

Hepatitis C wird mit einem Antikörpertest aus dem Blut gesucht (Abbildung 1). Im positiven Fall entscheidet der Virusnachweis, der aus derselben Blutprobe nachbestimmt werden kann, über das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C. In den ersten sechs Monaten nach Ansteckung heilt die Infektion bei einem von fünf Betroffenen spontan aus. Die Antikörper bleiben nach einem Viruskontakt lebenslanglich nachweisbar, also auch nach erfolgreicher Therapie oder eben spontaner Ausheilung. Eine chronische Hepatitis C



kann durch Nachweis von normalen Transaminasen nicht ausgeschlossen werden. HCV-Patienten können trotz erheblichem Leberschaden und sogar trotz Leberzirrhose normale Transaminasen aufweisen. Bei anhaltend erhöhten Transaminasen sollte jedoch immer auch eine Hepatitis-C-Antikörpertest durchgeführt werden, auch wenn anamnestisch Alkoholkonsum als Ursache eruiert werden kann. In Abbildung 2 sind die wichtigsten Risikofaktoren und Indikationen für einen Hepatitis-C-Test aufgelistet.

Jahrgangs-Screening

Aufgrund der vielen unklaren Ansteckungsmodi kommt der Tatsache, dass die Geburtsjahrgänge 1950 bis 1985 überdurchschnittlich betroffen sind, einiges an Bedeutung zu (Abbildung 3). Eine einmalige HCV-Antikörper-Bestimmung bei allen diesen Jahrgängen erfordert gut 90 Tests, um eine chronische Hepatitis C zu detektieren (8). Ein solches Vorgehen ist gegenüber den Patienten sehr einfach kommunizierbar und hat den grossen Vorteil, dass nicht umfangreich nach – womöglich tabuisierten – Risikofaktoren gefragt werden muss. Es empfiehlt sich auch, den HCV-Antikörpertest in sogenannte «Check-up»-Untersuchungen zu integrieren.

Abklärungen durch den Spezialisten

Zu einer Hepatitis-C-Abklärung gehört nach der Diagnosestellung im Labor eine umfassende Anamnese bezüglich Symptomatik und extrahepatischen Manifestationen sowie ein Leber-Staging mittels Labor, Ultraschall, transientser Elastographie (Fibroscan®) und/oder Leberbiopsie. Daher sollten Patienten mit chronischer Hepatitis C für eine Standortbestimmung und zur Therapieindikation zu einem Hepatitis-Spezialisten geschickt werden.

Die neuen Medikamente

Die Interferon-basierte HCV-Therapie gehört weitgehend der Vergangenheit an. An deren 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 der Entwicklung dieser neuen Hepatitis-C-Medikamente wurde ein medizinhistorischer Meilenstein gesetzt. Mit den DAA-Kombinationen wurde nicht nur eine noch nie dagewesene Effizienz in der HCV-Therapie erreicht, sondern es wurde 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 führt 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 DAAs, ganz im Gegensatz zum Interferon, dessen Einsatz sich aufgrund zahlreicher Kontraindikationen und belastenden bis gefährlichen Nebenwirkungen selbst limitierte.

Paradigmenwechsel

Die Guidelines der Amerikanischen Gesellschaften für Hepatologie und Infektiologie tragen seit Oktober 2015 dem Paradigmenwechsel in der Sichtweise von Hepatitis-C-Rechnung und empfehlen alle Betroffenen zu behandeln, unabhängig vom Leberschaden oder allfälligen Symptomen (hcvguidelines.org).

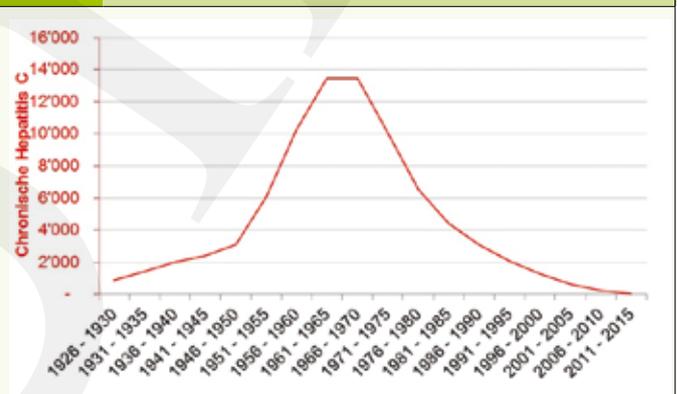
Zurzeit sind in der Schweiz acht DAA-Wirkstoffe zugelassen, weitere werden dieses Jahr folgen (Abbildung 4). Die DAAs lassen sich nach ihrer Wirkungsweise in drei Klassen unterteilen: Protease-

ABB. 2 Wen teste ich auf Hepatitis C?

- ▶ Personen mit aktuellem oder früherem intravenösem oder pernasalem Drogenkonsum
- ▶ HIV- und HBV-positive Personen
- ▶ Schwangere Frauen sowie Kinder von HCV positiven Müttern
- ▶ alle Personen mit Jahrgängen 1950 bis 1985
- ▶ ehemalige und aktuelle Gefängnisinsassen
- ▶ Personen mit Tattoos/Piercings, die unter ungenügend sterilen Bedingungen appliziert wurden
- ▶ Dialysepatienten
- ▶ Migranten aus Hochprävalenzländern*
- ▶ Empfänger von Blutprodukten in der Schweiz vor 1992
- ▶ Patienten mit (zahn-)medizinischen Eingriffen in Regionen mit ungenügenden Hygienestandards
- ▶ Patienten mit erhöhten Transaminasen oder unklaren chronischen Leberschäden

*Hochprävalenzländer: >60-jährige Personen aus Italien & Spanien. Personen die in Ländern wie Russland, China, Pakistan, Indien, Iran, Irak, Saudi Arabien, Syrien, Ägypten, Libyen, Tunesien, Marokko oder Nigeria geboren/aufgewachsen sind.

ABB. 3 Darstellung der Geburt-Jahrgangsverteilung von Hepatitis-C-Betroffenen in der Schweiz



Gemäss den Daten des Meldewesens des Bundesamtes für Gesundheit.

hemmer, NS5B-Polymerasehemmer und NS5A-Inhibitoren. Sie alle hemmen die Virusvermehrung direkt in der Wirtszelle. Für eine effiziente Therapie werden zwei oder mehrere DAAs 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 hängt wesentlich davon ab. Aktuell sind drei fixe Kombinationen mit zwei oder mehr Substanzen in einer Tablette auf dem Markt. Eine Therapie dauert 8, 12, 16 oder 24 Wochen, je nach Ausprägung des Leberschadens und vorangegangenen Therapieversagen. Die einfachste Therapieform ist zurzeit eine Fixkombinationstablette pro Tag über 8 Wochen.

Über 90% Heilungsrate

Die Heilungsraten unter DAA-Einsatz liegen bei ca. 90% und darüber. Durch eine erfolgreiche Therapie können die potentiellen Folgen wie Leberzirrhose, Leberkrebs, Diabetes mellitus etc. verhindert werden. Eine fortgeschrittene Leberzirrhose, gewisse

TAB. 1 Übersicht DAA	
Genotyp	Therapieoptionen
1	Paritaprevir/Ombitasvir + Dasabuvir +/- Ribavirin
	Sofosbuvir/Ledipasvir +/- Ribavirin
	Grazoprevir/Elbasvir +/- Ribavirin
	Daclatasvir + Sofosbuvir +/- Ribavirin
2	Sofosbuvir +/- Ribavirin
	Daclatasvir + Sofosbuvir
3	Daclatasvir + Sofosbuvir +/- Ribavirin
	Sofosbuvir +/- Ribavirin
4	Grazoprevir/Elbasvir
	Paritaprevir/Ombitasvir +/- Ribavirin
	Sofosbuvir/Ledipasvir +/- Ribavirin
	Daclatasvir + Sofosbuvir +/- Ribavirin
Paritaprevir/Ombitasvir: Viekirax®; Dasabuvir: Exviera®; Sofosbuvir: Sovaldi®; Sofosbuvir/Ledipasvir: Harvoni®; Daclatasvir: Daklinza®; Grazoprevir/Elbasvir: Zepatier®	
Dies sind die aktuell in der Schweiz zugelassenen direkt antiviral wirksamen Hepatitis-C-Medikamente, aufgelistet nach Einsatz bei den verschiedenen Genotypen. Nicht für alle aufgeführten Kombinationen ist eine entsprechende Swissmedic-Zulassung vorhanden. Die aktuellen Behandlungsempfehlungen sind hier abrufbar: https://sas1.unibas.ch/6SAS1guidelines.php	

ABB. 4 Schweizer Hepatitis-Strategie



Die Schweizerische Hepatitis-Strategie hat die Vision der Elimination von viraler Hepatitis in der Schweiz bis 2030. Diese private Initiative, die von einem Netzwerk aus 80 Persönlichkeiten aus Medizin, Gesundheitsbehörden, Patientenorganisationen, Politik, Kostenträger und Privatwirtschaft getragen wird ihren ehrgeizigen Zielen nicht alleine da. Die Weltgesundheitsorganisation WHO verabschiedete am 26. Mai 2016 ihre Hepatitis-Strategie, die ebenfalls die Elimination von viraler Hepatitis zum Ziel hat. www.hepatitis-schweiz.ch

Take-Home Message

- ◆ Es braucht vermehrte Anstrengungen in der Grundversorgung beim Hepatitis-C-Testen
- ◆ Die Jahrgänge 1950 bis 1985 sollten einmal im Leben auf Hepatitis C getestet werden
- ◆ Normale Transaminasen schliessen eine chronische Hepatitis C nicht aus
- ◆ Hepatitis C ist eine systemische Erkrankung mit erhöhter Gesamtmortalität
- ◆ Jeder Patient mit einer chronischer Hepatitis sollte für die Therapieindikation zum Spezialisten überwiesen werden
- ◆ Mit den neuen, hocheffizienten Hepatitis-C-Medikamenten können mehr als 90% der Behandelten geheilt werden

Resistenzen, vorangegangene 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 Interaktionspotential.

Die Entwicklung der DAAs geht noch weiter. Dieses Jahr wird die Zulassung einer Kombinationstherapie in einer Tablette erwartet, die sogenannten pangenotypisch, also gegen alle Genotypen hochwirksam ist. Künftig werden noch wirksamere Kombinationen mit noch kürzerer Behandlungsdauer und weniger Interaktionen erwartet.

Medikamentenpreise als Versorgungshürde

Mit solch hochpotenten und gut verträglichen Substanzen rückt eine Elimination der Hepatitis-C-Epidemie in realistische Nähe. Doch noch bestehen einige hohe Hürden auf dem Weg dahin. Die hohen Medikamentenpreise stellen momentan eine der höchsten Hindernisse für den Zugang zu einer modernen Hepatitis-C-Behandlung dar. Aktuell kostet eine Therapie in der Schweiz zwischen 30000 und 150000 Franken. Aufgrund der befürchteten Kostenexplosion hat das BAG den Einsatz der DAAs limitiert auf Patienten mit mittelschwerem oder weiter fortgeschrittenem Leberschaden. Dies führt regelmässig in der Sprechstunde dazu, dass Betroffenen beschieden werden muss, dass ihre Leber noch zu wenig geschädigt sei, um eine Behandlung zu erhalten.

Die häufigen, und teils 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 (4). 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.

Generika aus Indien

Die Bedenklichkeit dieser Situation 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 DAAs zu einem Bruchteil der hiesigen Preise erhältlich. Die Non-Profit-Organisation «Hep C Buyers Club» aus Australien bietet auch für Schweizer Patienten den Bezug von auf ihren Inhalt getesteten Generika aus Indien im Rahmen von wissenschaftlichen Studien an. Erste Resultate dieser Studien wurden am diesjährigen Internationalen Leberkongress in Barcelona vorgestellt: Die Erfolgsraten sind vergleichbar hoch mit denjenigen aus Studien mit den Originalpräparaten (9).

PD Dr. med. Philip Bruggmann

Chefarzt Innere Medizin, Arud Zentren für Suchtmedizin
Konradstrasse 32, 8005 Zürich
p.bruggmann@arud.ch

☒ **Interessenkonflikt:** Honorare für Referate sowie Advisoryboardtätigkeit sowie Projektunterstützung von den Firmen Abbvie, Bristol-Myers-Squibb, Gilead, Merck und Janssen.

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. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2015 Nov;149(6):1345-60.
3. 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.
4. Ly KN, Hughes EM, Jiles RB, Holmberg SD. Rising Mortality Associated With Hepatitis C Virus in the United States, 2003-2013. *Clin Infect Dis* 2016 May 15;62(10):1287-8.
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.
6. 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.
7. Mohd HK, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013 Apr;57(4):1333-42.
8. Bruggmann P, Negro F, Bihl F, Blach S, Lavanchy D, Mullhaupt B, et al. Birth cohort distribution and screening for viraemic hepatitis C virus infections in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14221.
9. Freeman J, Sallie R, Kennedy A, Hieu P, Freeman J, Jeffreys G, et al. High sustained virological response rates using generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C, imported to Australia. Oral presentation, International Liver Conference 2016 Barcelona . 2016.