



Hepatitis C: Ende in Sicht?

Vielversprechende Mittel – zu astronomischen Preisen

In diesem Jahr kommen mehrere Arzneimittel gegen die chronische Leberentzündung durch Hepatitis C-Viren (HCV) auf den Markt. Durch die neuen Wirkstoffe und eine geschickte Kombination von Medikamenten könnten künftig fast alle Hepatitis C-Patienten genesen, lassen Studien vermuten. Soweit die gute Pille. Die schlechte: Wichtige Informationen zur Wirksamkeit bei verschiedenen Patientengruppen fehlen. Unklar ist auch, ob die Viren bei allen Patienten auf Dauer verschwunden sind.^{1,2} Vor allem aber ist die Therapie extrem teuer, kaum bezahlbar in reichen und unbezahlbar in ärmeren Ländern.

Eine Leberentzündung (Hepatitis) kann durch verschiedene Viren ausgelöst werden. Am bekanntesten sind die Viren für Hepatitis A, Hepatitis B und Hepatitis C. Die Viren rufen zunächst eine akute Entzündung hervor, oft wird die Haut gelblich, daher auch der Name „Gelbsucht“.

Gerade die Hepatitis C verläuft aber oft ohne Verfärbung der Haut und mit uncharakteristischen Symptomen, zudem schleichend und kann deshalb lange unbemerkt bleiben. Man ist müde und schlapp, quält sich manchmal mit grippeähnlichen Symptomen und geht vielleicht nicht einmal zum Arzt.

Weltweit sind etwa 170 bis 200 Millionen Menschen betroffen. Es wird geschätzt, dass in Deutschland rund 3 von 1.000 Erwachsenen mit dem Hepatitis C-Virus infiziert sind.³ Bei etwa 4 von 10 Erkrankten wird aus einer akuten eine chronische Hepatitis C, das heißt, die Viren vermehren sich unablässig, ohne dass der Körper sie vernichten kann. Das schädigt die Leberzellen, den feingeweblichen Organaufbau der Leber und in der Folge auch andere Organe.

Die Symptome einer chronischen Hepatitis C sind unter anderem Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit und

uncharakteristische Oberbauchbeschwerden. Manchmal fehlen verräterische Anzeichen ganz.

Leberzirrhose und Leberkrebs

Durch die chronische Leberentzündung entwickelt sich bei 15-30% der Betroffenen binnen 20 Jahren eine Leberzirrhose (Schrumpfleber),³ dieser Umbauprozess ist unumkehrbar. Wie oft das bei Hepatitis C vorkommt, ist nicht ganz klar, weil auch andere Ursachen wie vor allem Alkoholmissbrauch eine Zirrhose verursachen können. Weltweit hat jeder dritte Patient mit Leberzirrhose diese vermutlich auf Grund einer Hepatitis C-Infek-

tion entwickelt.⁴ Eine in dieser Weise umgebaute Leber kann dann ihre Funktion nicht mehr erfüllen und außerdem staut sich das Blut in der Pfortader. Menschen mit Leberzirrhose entwickeln dadurch oft Krampfadern in der Speiseröhre und Aszites (Bauchwassersucht).

Ein zirrhotischer Umbau der Leber erhöht auch das Risiko für Leberkrebs. Man schätzt, dass jedes vierte Leberkarzinom auf das Konto von Hepatitis C-Viren geht.

Durch Leberversagen, Krampfadernblutungen und Krebs ist die Lebenserwartung der Patienten verkürzt. Eine Lebertransplantation, die möglicherweise helfen kann, ist letztlich aber nur erfolgreich, wenn keine Hepatitis-Erreger mehr im Blut nachweisbar sind.

Alte und neue Therapien

Während gegen Hepatitis A und B mit gutem Erfolg geimpft werden kann, gibt es gegen Hepatitis C bislang keine Impfung. Daher wird schon lange versucht, die unablässige Vermehrung des Virus mit Medikamenten zu hemmen und es schließlich ganz aus dem Körper zu entfernen. Diese Mittel setzen an verschiedenen Stellen der Virusvermehrung an.

Seit Ende der 1980er Jahre versuchte man, die körpereigene Immunabwehr mit Hilfe von Interferon alfa zu aktivieren. Nur bei einem kleineren Teil der Patienten ließ sich so die Vermehrung der Viren hemmen. Interferon ist nicht besonders gut verträglich: Typisch sind in den ersten Behandlungswochen und oft auch danach grippeartige Beschwerden. Müdigkeit (Fatigue),

Die Leber

Das lebenswichtige Organ ist Energielieferant und Entgiftungszentrale. Es wird unter anderem durch die Pfortader mit nährstoffreichem Blut aus den Verdauungsorganen versorgt. Die aus dem Darm kommenden Nährstoffe kann die Leber entweder direkt verwerten, speichern, bei Bedarf ins Blut abgeben oder abbauen. Leberzellen können unter anderem Zucker in Fett und Eiweiße in Zucker umwandeln. Ein Großteil des körpereigenen Cholesterins wird in der Leber hergestellt, ebenso wie die Eiweiße, die Fette und Hormone im Blut transportieren. Außerdem baut die Leber verschiedene Stoffwechselprodukte des Körpers, deren Anreicherung „giftig“ sein kann, so um, dass sie ausgeschieden werden können.

Depression und Blutbildveränderungen sind ebenfalls häufig.

Seit rund 15 Jahren wird meist mit einer Kombination von Interferon und Ribavirin behandelt. Damit hilft man 40 bis 70 von 100 Erkrankten. Der Erfolg der Behandlung hängt auch von der Art des Hepatitis C-Virus ab.

Wie infiziert man sich?

Das Hepatitis-C-Virus kann durch Blut oder Instrumente, an denen Blut haftet, übertragen werden. Stark gefährdet sind daher Drogenabhängige, aber auch beim Tätowieren oder Piercen kann eine Übertragung stattfinden. Selten sind hingegen Ansteckungen bei Kontakt mit offenen Wunden, über Speichel oder Geschlechtsverkehr (mit Ausnahme von Sex unter Männern).³ Da das Hepatitis C Virus erst 1989 identifiziert wurde, steckten sich davor viele Menschen über eine Bluttransfusion oder durch Blutprodukte an. Seit 1991 werden in Deutschland alle Blutkonserven und Blutprodukte auf Hepatitisviren geprüft.

Es gibt sechs verschiedene Genotypen. Bei dem in Deutschland am häufigsten vorkommenden Genotyp 1 wird seit zwei Jahren oft zusätzlich ein Proteasehemmer verordnet. Dieses Jahr wurde mit Simeprevir ein dritter Proteasehemmer zugelassen, der besser verträglich ist und auch gegen den (hierzulande seltenen) Genotyp 4 hilft.

Behandlung ohne Interferon?

Seit Februar 2014 ist bei uns mit Sofosbuvir ein sogenannter Polymerasehemmer im Handel, der auf einem anderen Weg wirkt. Er hindert das Hepatitis C-Virus an der Vermehrung, indem er eine dafür benötigte Polymerase hemmt. Er wird immer mit Ribavirin kombiniert.

Bei Patienten mit Genotyp 2 wird das Virus häufiger eliminiert und das schlecht verträgliche Interferon kann entfallen. Zudem ist die Behandlungsdauer, mit meist nur 12 Wochen, kürzer. Für den Genotyp 1, 4, 5 und 6 liegen überzeugende Daten nur zur Behandlung einschließlich Interferon

Aszites

Der Bauchumfang wächst durch Wassereinlagerung, entstanden durch den Verlust von Flüssigkeit aus den Gefäßen im Bauch.

Depression durch Medikamente

GPSP 3/2013, S. 10

Funktion der Polymerasen und Proteasen bei der Virusvermehrung

Bei der Virusvermehrung (Replikation) in der Wirtszelle sind vor allem zwei Schritte notwendig: die Vermehrung der Genbausteine (also der Erbinformation) und die Vermehrung der Struktur- und Funktionsbestandteile des Virus.

Zur Vermehrung der Genbausteine muss die ursprüngliche Erbsubstanzkette (RNA) vervielfältigt werden. Diese „RNA-Kopierwerkzeuge“ nennt man Polymerasen.

Zur Vermehrung der Struktur- und Funktionsbestandteile werden zunächst längere Eiweißketten (Proteine) hergestellt, die dann in passende Einzelstücke zerlegt werden. Sie bilden dann die Struktur- und Funktionsbestandteile des neuen Virus. Diese „Proteinzerleger“ nennt man Proteasen.

Um die Virusvermehrung zu stoppen, fahnden Wissenschaftler nach Wirkstoffen, die solche virusspezifische Polymerasen bzw. Proteasen hemmen.

vor.⁵ Deshalb empfiehlt die europäische Zulassungsbehörde bei diesen Genotypen das Weglassen von Interferon nur, wenn es nicht vertragen wird. Die Therapiedauer verlängert sich auf 24 Wochen. Bei Genotyp 3 sind bei interferonfreier Behandlung ebenfalls 24 Wochen erforderlich.

Für Sofosbuvir wurde in den Zulassungsstudien – mit Ausnahme für den Genotyp 2 – nicht ermittelt, wie gut es im Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie tatsächlich wirkt.

Der Langzeitnutzen der neuen Medikamente ist allerdings noch offen: Werden die Hepatitis C-Viren dauerhaft entfernt? (siehe Kasten) Werden die oben beschriebenen Krankheitsfolgen dauerhaft vermieden? Über dieses Manko müssen Ärzte mit ihren Patienten sprechen.

Nach Sofosbuvir wurde bereits ein weiterer Wirkstoff zur Hepatitis C-Behandlung zugelassen. Andere werden bald folgen. Die Zukunft liegt in der Kombination verschiedener Wirkstoffklassen – mit oder ohne Interferon alfa.

Wem nützt die neue Möglichkeit?

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den Nutzen von Sofosbuvir bewertet. Nur für bislang unbehandelte Patienten mit Genotyp 2 hat der G-BA einen „beträchtlichen Zusatznutzen“ zuerkannt. Das ist die zweitbeste mögliche Bewertung – sie gilt aber nur für 5% aller Hepatitis C-Patienten in Deutschland. Für die übrigen Genotypen und Behandlungssituationen gab es aufgrund der schlechten Datelage entweder das Urteil „ge-

ringer Zusatznutzen“ oder „Zusatznutzen nicht belegt“. Jetzt verhandeln die Krankenkassen mit dem Hersteller über einen Rabatt.

Zirka 60.000 € kostet derzeit eine 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir. Dabei liegen die Herstellungskosten bei nur 50 bis 100 €. Der Anbieter Gilead rechtfertigt den hohen Preis übrigens nicht – wie sonst üblich – mit den angeblich hohen Entwicklungskosten. Erforscht hat Sofosbuvir die US-Firma Pharmasset. Als der Wirkstoff in ersten Studien erfolgversprechende Wirkung zeigte, kaufte Gilead Pharmasset für elf Milliarden US\$ auf. „Eine solche Investition muss natürlich zurückgespielt werden in den Markt“, argumentiert Johannes Kandlbinder von Gilead Deutschland.⁸

Diese Kalkulation scheint aufzugehen: Schon jetzt gilt Sofosbuvir (Sovaldi®) als die ökonomisch erfolgreichste Medikamenteneinführung aller Zeiten. Allein im ersten halben Jahr nahm der Hersteller mit dem Präparat 5,8 Milliarden US\$ ein.⁹

Für die meisten Menschen auf der Welt unbezahlbar

Der astronomisch hohe Preis wirft aber noch eine ganz andere Frage auf: Neunzig Prozent der Hepatitis-C-Infizierten lebt in Entwicklungs- oder Schwellenländern. Dort sind dermaßen teure Mittel unerschwinglich. Nur preisgünstige Nachahmerpräparate (Generika) wären ein Ausweg. Aber die Hürden, die dafür notwendigen Ausnahmen vom Patentschutz zu erreichen, sind hoch.

Langzeitnutzen von antiviralen Therapien

Die Therapie einer Infektionskrankheit soll im Idealfall alle Erreger aus dem Körper entfernen, bevor es zu Schädigung von Gewebe kommt. Den Erfolg sollte man also daran messen, inwieweit sie das Leben verlängern oder schwerwiegende Krankheitsfolgen verhindern – bei der Hepatitis C sind das vor allem Leberzirrhose und Leberzellkarzinom. Da sich die Erkrankung jedoch sehr langsam entwickelt, ist der Langzeiterfolg neuer antiviraler Therapien zunächst schwer einzuschätzen.

In Arzneimittelstudien behilft man sich deshalb damit, dass man nachschaut, ob sich im Blut noch Hepatitis C-Viren nachweisen lassen. Finden sich auch 24 Wochen nach Ende der Behandlung keine Viren mehr, ist dies ein erster Anhaltspunkt für den Erfolg. Nicht nachweisbar ist mit dieser Methode jedoch, ob in der Leber noch Viren „überleben“ bzw. „sich vermehren“. Wenn sich diese später wieder ausbreiten, wäre die Behandlung doch erfolglos gewesen.

- 1 DER ARZNEIMITTELBRIEF (2014) 48, S. 25
- 2 arznei-telegramm® (2014) 45, S. 33
- 3 RKI (2014) Virushepatitis C im Jahr 2013. Epidemiologisches Bulletin 31, S. 276
- 4 Perz JF u.a. (2006) The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol; 45, S. 529
- 5 arznei-telegramm® (2014) 4 S. 34
- 6 Der G-BA erkannte allerdings nur einen „Hinweis“ für einen beträchtlichen Zusatznutzen, das heißt, die Evidenzlage wurde als nicht besonders gut bewertet.
- 7 Swan T (2014) Hepatitis C Pipeline. In: TAG: Pipeline Report. London
- 8 Haarhoff H (2014) Der Wert des Lebens. taz 18. August
- 9 Diekmann F (2014) 700-Euro-Pille von Sovaldi: „Unmoralische Gewinnzahlen“ Spiegel online 6. August