Erklärung des EASL zur Elimination der Hepatitis C

Kurzfassung

Die Behandlung der Hepatitis C Virus-Infektion (HCV-Infektion) mit einer direkt-wirkenden antiviralen Therapie (DAA-Therapie) ist einer der wichtigsten klinischen Fortschritte der jüngeren Medizingeschichte. In vielen Ländern ist die Behandlung jedoch auf eine Minderheit der infizierten Bevölkerung beschränkt gewesen. Grund dafür waren zu Beginn vor allem die anfänglich sehr hohen Kosten der DAA-Therapie, aber auch Kapazitätsprobleme im Zusammenhang mit der großen Anzahl bekannter und dennoch unbehandelter Patienten. Darüber hinaus ist die Zahl der Personen, deren HCV-Infektion noch unentdeckt ist (Dunkelziffer), erheblich und selbst viele der bekannt infizierten Personen werden bis heute nicht ausreichend medizinisch versorgt.

Angesichts der Tatsache, dass HCV-Infektionen leicht zu heilen sind, verabschiedete die Weltgesundheitsversammlung 2014 die Resolution 67.6. In dieser wurden alle Länder dazu aufgefordert, eine umfassende nationale Virushepatitis-Strategie zu entwickeln. Zwei Jahre später, im Jahr 2016, verabschiedete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ihre erste *Globale Gesundheitssektor-Strategie zur Bekämpfung der Virushepatitis*. Diese hat zum Ziel, die Virushepatitis als relevante Bedrohung für die öffentliche Gesundheit bis 2030 zu eliminieren. Das Erreichen der Eliminationsziele soll an den folgenden zwei Ziele gemessen werden: Senkung der Rate der Neuinfektionen um 80% sowie Senkung der Hepatitis-induzierten Sterblichkeit um 65%.

Diese Grundsatzerklärung der Europäischen Vereinigung für Leberforschung (European Association for the Study of the Liver; EASL) hat zum Ziel, politische Entscheidungsträger, in Gesundheitsberufen Tätige, betroffene Gemeinschaten und Patienten darüber zu informieren, dass Hepatitis C als Bedrohung für die öffentliche Gesundheit bis 2030 eliminiert werden sollte und auch eliminiert werden kann. Die Elimination der HCV Infektion wäre dabei in zahlreichen mittel- und westeuropäischen Ländern sogar schon früher möglich, . Wir glauben, dass Ärzteverbände und Kliniker in Zusammenarbeit mit anderen wichtigen Stakeholdern, wie Patienten und betroffenen Gemeinschaften, eine entscheidende Rolle bei der Erreichung der WHO-Eliminationsziele spielen, und verpflichten uns dazu, mit diesen Interessenvertretern zusammenzuarbeiten um durch eine gemeinsame Strategie die Bedrohung der öffentlichen Gesundheit durch die HCV-Infektion zu beseitigen,

Kernbotschaften

Die EASL empfiehlt folgende Maßnahmen:

- Sämtliche europäischen Länder sollen eine umfassende nationale Strategie oder einen Aktionsplan für die Elimination der Hepatitis C entwickeln. Dazu gehört vor allem das Bewusstsein für diese Infektion in der gesamten Bevölkerung zu verbessern sowie angemessene Präventionsmaßnahmen anzubieten; Tests auf Hepatitis C bei Personen mit erhöhtem Risiko durchzuführen und für eine umfassende ie Betreuung, Behandlung und Nachsorge der Patienten zu sorgen, im Einklang mit der *Globalen Gesundheitssektor-Strategie zur Bekämpfung der Virushepatitis* der WHO sowie dem WHO-Aktionsplan für die Reaktion des Gesundheitssektors auf die Virushepatitis in der Europäischen Region der WHO (2017).
- Alle europäischen Länder sollen die EASL-Empfehlungen zur Behandlung von Hepatitis C umsetzen. Diese bestimmen, dass jeder HCV-Infizierte Patient für eine Behandlung in Betracht gezogen und die Behandlung mit DAA-Therapien eingeleitet werden soll.
- DAA-Therapien müssen weltweit zu angemessenen Preisen zur Verfügung gestellt werden, um weitere Erstattungsbeschränkungen zu vermeiden und es den Regierungen überhaupt erst zu ermöglichen, eine umfassende Eliminierungsstrategie umzusetzen.

Was ist Hepatitis C und wie lässt sie sich eliminieren?

Hepatitis ist eine entzündliche Erkrankung der Leber, die durch ein Virus verursacht werden kann (virale Hepatitis). Wenn diese über Jahre hinweg andauert, kann es zu lebensbedrohlichen Folgen kommen wie der Entwicklung einer Leberzirrhose bzw. eines hepatozellulärem Karzinom (Leberkrebs, HCC). Die Hepatitis C ist aber nicht nur einen Lebererkrankung, sondern betrifft den gesamten Körper und kann eine Vielzahl sogenannter extrahepatischer Manifestationen hervorrufen. Die Virushepatitis ist die siebthäufigste Todesursache weltweit und damit tödlicher als HIV (1). Das Hepatitis C Virusist jährlich für den Tod von etwa 400.000 Menschen verantwortlich (2). Weltweit sind schätzungsweise 71 Millionen Menschen mit HCV infiziert; von diesen leben 11 bis 14 Millionen in Europa (3).

Zahlreiche Symptome der Hepatitis C wie Müdigkeit, Gelenkschmerzen und neurokognitive Beeinträchtigungen sind unspezifisch und werden von den Betroffenen nicht unbedingt mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion in Verbindung gebracht. Dies macht es so schwierig, die HCV Infektion rechtzeitig zu diagnostizieren (4).Die HCV-Infektion kann so unbemerkt jahre- oder sogar jahrzehntelang persistieren. Während dieser Zeit kann das Virus nicht nur an andere Personen weitergegeben werden, die anhaltende Entzündung der Leber kann dann auch zu einer Leberzirrhose, bei der das Lebergewebe in Narbengewebe umgewandelt wird, führen. Endstadien der Ekrankung sind das Leberversagen und das HCC. Diese HCV-Komplikationen sind eine Hauptursache für die erhöhte Sterblichkeit der Infizierten. In vielen Ländern zeigt sich bereits eine konstante und deutliche Zunahme von HCV-induzierten Komplikationen und Todesfällen als Folge der bereits vor Jahrzehnten stattgefunden Infektion in der Allgemeinbevölkerung.Wenn keine angemessenen Maßnahmen gegen diese Infektion getroffen werden, ist davo auszugehen über die nächsten Jahre weiter ansteigen wird (3).

Das Risiko der HCV Übertragung im Gesundheitswesen durch Blut und Blutprodukte sowie im Rahmen invasiver medizinischer Eingriffe wurde durch spezifische Maßnahmen zwar erheblich verringert. Dennoch besteht für bestimmte Bevölkerungsgruppen weiterhin ein hohes Infektionsrisiko, zum Beispiel für Personen, die sich Drogen injizieren. Andere Gruppen, bei denen ein

erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion besteht, sind Männer, die Sex mit Männern haben und dabei hochriskante sexuelle Praktiken anwenden, Gefangene, Sexarbeiterinnen, Migranten aus Gebieten mit hoher Endemzität und Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen.

Es gibt keinen verfügbaren Impfstoff, um eine HCV-Infektion zu verhindern. Jedoch sind in jahrelanger Zusammenarbeit zwischen der Pharmaindustrie, klinischen Forschern und Patienten neuartige Medikamente entwickelt worden sogenannte direkt wirkende antivirale Medikamente (DAAs)., die den HCV-Lebenszyklus direkt beeinflussen und dadurch die Virusvermehrung stoppen: Seit 2014 sind diese sehr wirksamen und gut verträglichen Substanzen erhältlich. Mit einer Gabe von lediglich 1 bis 4 Tabletten pro Tag für nur 8 bis 16 Wochen kann die Infektion bei mehr als 95 % aller Patienten proaktisch nebenwirkungsfrei geheilt werden (5). Durch die Ausheilung der HCV-Infektion werden die Langzeitkomplikationen der Infektion zum Beispiel dekompensierte Lebererkrankungen und HCC sowie extrahepatische Manifestationen verhindert und damit sowohl die Leber- als auch die nicht Leber-bedingte Sterblichkeit gesenkt.

Die Entwicklung der DAAs stellt eine echte medizinische Revolution dar, da jetzt erstmals alle HCV-infizierten Patienten behandelt und geheilt werden können und es damit theoretisch möglich wäre, allein durch eine Therapie aller Patienten selbst ohne Impfung, die HCV Infektion weltweit zu eliminieren. In der Realität findet dies allerdings nicht statt (6). Viele Hindernisse behindern den universellen Zugang zu dieser Therapie. DAAs sind teuer. Deswegen können in bestimmten Situationen nur Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung behandelt werden. In manchen Ländern dürfen nur Leberspezialisten DAAs verschreiben, was den Zugang der Patienten zu den Medikamenten sowie die Entwicklung neuartiger Versorgungsmodelle einschränkt. Darüber hinaus werden in einigen Ländern DAAs nur verschrieben, wenn ein Patient auf aktiven Drogen- oder Alkoholkonsum verzichtet (7).

Im Jahr 2016 verabschiedete die Weltgesundheitsorganisation ihre erste *Globale Gesundheitssektor-Strategie zur Bekämpfung der Virushepatitis*, und rief damit zur Elimination dieser die öffentliche Gesundheit bedrohenden Infektion auf. Die Strategie hat zwei Hauptziele: Die Rate and HCV-Neuinfektionen soll bis 2030 um 80 % und die Sterblichkeit im gleichen Zeitraum um 65 % sinken (8); um das zu erreichen sollen bis 2020 bestimmte Versorungsstrukturen eingeführt werden. Sie legt dabei fünf strategische Richtungen fest (strategische Information, Interventionen, Gerechtigkeit, nachhaltige Finanzierung und Innovationen für eine beschleunigte Umsetzung), einschließlich spezifischer Maßnahmen zur Reduzierung von Neuinfektionen und zur Rettung von Menschenleben zwischen 2015 und 2030. Sämtliche WHO-Mitgliedsstaaten haben diese Strategie 2016 gebilligt, und die EASL empfiehlt nachdrücklich, dass diese auch umgesetzt wird.

Empfehlungen

Die EASL unterstützt die Resolution 67.6 (8) der Weltgesundheitsversammlung, in der alle Länder aufgefordert werden, Strategien für die Virushepatitis zu entwickeln, und empfiehlt, dass diese Strategien das Ziel haben sollen, die Hepatitis C - als wesentliche Bedrohung für die öffentliche Gesundheit - bis zum Jahr 2030 zu eliminieren. sollen Nationale Aktionspläne sollen etabliert werden dieses Ziel ausdrücklich berücksichtigen und entsprechende Kostenaufstellungen enthalten und die umfassende Maßnahmen enthalten um diese Ziel zu erreichen, d. h. sämtliche Schritte in der

Behandlung von Patienten mit Hepatitis Cbeinhalten, einschließlich Präventionsmaßnahmen, Frühdiagnose und einfacher Zugang zur Behandlung (linkage-to-care) sowie die individualisierte Nachsorge nach Erreichen der Heilung. Die Aktionspläne sollen im Rahmen der Gesundheitssysteme einen Ansatz für die öffentliche Gesundheit verfolgen, der darauf abzielt, die bestmögliche Behandlung bereitzustellen und gleichzeitig den größten Nutzen für die Bevölkerung zu erzielen (9, 10).

Die Einbeziehung von Patienten und den Personen, die am stärksten infektionsgefährdet sind, ist von entscheidender Bedeutung, und zwar in allen Phasen der Eliminierung. Wir ermutigen alle Stakeholder zur Zusammenarbeit, um dieses wichtige Ziel zu erreichen. Die EASL möchte alle beteiligten relevanten Interessengruppen auch darauf aufmerksam machen, dass auch ethische Überlegungen berücksichtigt werden sollen. Ist es wirklich zu rechtfertigen, Patienten, bei denen lebensbedrohliche Komplikationen auftreten können (zum Beispiel aufgrund einer Hepatitis-C-Erkrankung), eine kurative, einfache und sichere Therapie vorzuenthalten?

Alle Maßnahmen, die in den folgenden Empfehlungen vorgeschlagen werden, erfordern koordinierte Anstrengungen, um das allgemeine Bewusstsein für Virushepatitis auf allen Ebenen zu verbessern. Dazu gehören Angehörige der Gesundheitsberufe, Patienten, politische Entscheidungsträger, die Medien und die Öffentlichkeit.

Auf nationaler und gegebenenfalls regionaler Ebene müssen aussagekräftige Daten erhoben werden: über die Anzahl neu sowie chronisch mit HCV infizierter Patienten sowie darüber, wie viele Personen auf Hepatitis C gescreent, diagnostiziert, zur Behandlung überwiesen und dann auch tatsächlich behandelt werden. Nur so können die Fortschritte bei der Erreichung der WHO-Ziele konsequent überwacht und die Maßnahmen entsprechend adjustustiert werden.

Prävention

Die EASL unterstützt die Resolution der Generalversammlung der Vereinten Nationen (11) zur bestmöglichen Schadensbegrezung, um die Übertragung von HCV zu verhindern. Sowohl das Gesundheitspersonal als auch die Bevölkerung soll über die verschiedenen HCV-Übertragungswege und die wirksamsten Präventionsmaßnahmen informiert werden. Da es keinen prophylaktischen Impfstoff gibt, sollte die Umsetzung von Strategien zur Schadensbegrenzung (z. B. Zugang zu Opioid-Substitutionstherapie bzw. sauberes Injektionsmaterial (Einmalspritzen) für Personen, die sich Drogen spritzen, Safer Sex und ein erhöhtes Bewusstsein in allen Risikobereichen, einschließlich Gefängnissen) verstärkt werden. Gleichzeitig gilt es, das Stigma und die Diskriminierung, die mit einer HCV-Infektion verbunden sind, abzubauen. Vorbeugende Maßnahmen sollten auch bei behandelten und geheilten Personen gefördert werden, da eine erfolgreiche Behandlung nicht vor einer erneuten Infektion schützt.

Testen auf Hepatitis C

Die EASL befürwortet die Verwendung von Hepatitis C Schnelltests direkt am Behandlungsort, mit denen auch das Virus dirket nachgewiesen werden kann. Diese Tests sollten in sämtlichen relevanten Bereichen implementiert werden. Das Screening auf Hepatitis C sollte gleichzeitig auch eine Testung auf HIV und das Hepatitis B Virus umfassen, da diese Krankheitserreger häufig zusammen mit HCV übertragen werden. Personen, mit besonders hohem Risiko für einen HCV Infektion sollten bevorzugt untersucht werden. Allgemeinmediziner, Hausärzte und Suchmedizinier sollten darüber informiert

werden, wie wichtig es ist, Personen mit bestimmten Risikokonstellationen auf HCV zu testen. Etwaige nicht-risikobasierte Screeningstrategien (wie solche, die auf Geburtskohorten oder sogar die allgemeine Bevölkerung abzielen) sollen in Abhängigkeit von der lokalen Epidemiologie auf ihre Kosteneffizienz und generelle Durchführbarkeit hin bewertet werden. Die Länder sollten außerdem Maßnahmen ergreifen, die es gewährleisten, dass Patienten nicht erst im Spätstadium der Erkrankung diagnostiziert werden, in welchem selbst bei erfolgreicher Therapie Spätfolgen der Hepatitis C nicht mehr sicher verhindert werden können. Daher sollen Testungen auf HCV auch in Einrichtungen außerhalb von Krankenhäusern verstärkt werden, wie zum Beispiel in Sucht- und anderen Hilfseinrichtungen sowie Gefängnissen.

Zugang zu Behandlung

Der Zugang zur Behandlung soll erleichtert werden, indem bei Bedarf die Anzahl der Ärzte, die die die Hepatitis C Therapie verschreiben dürfen, erhöht wird, telemedizinische klinische Beratungen und Fallbesprechungen gefördert sowie Fachkollegen und medizinisches Fachpersonal verstärkt in das Kontinuum der Versorgung, sowohl im Vorfeld als auch während der Behandlung und in der Nachsorge, einbezogen werden.

Behandlung

Die Länder sollen sich darauf konzentrieren, bestehende Erstattungsbeschränkungen abzuschaffen, da sie den Zugang zur DAA-Therapie gemäß den Empfehlungen der EASL zur Behandlung von Hepatitis C behindern (5). Kostenträger und Anbieter sollen den Vorteil einer frühzeitigen Behandlung der HCV-Infektion erkennen, um sowohl die Folgen und Spätschäden der Erkrankung uals auch eine weitere Übertragungen der Infektion zu verhindern. Die frühzeitige Behandlung von Patienten mit Hepatitis C senkt die mit der Überwachung des Krankheitsverlaufs verbundenen Kosten, verbessert die Lebensqualität der Patienten und mindert die mit der chronischen HCV-Infektion assoziierten Verminderung der Arbeitsproduktivität. Bei Patienten, bei denen die Erkrankung erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien behandelt und geheilt wird, ist eine lebenslange Überwachung auf Leberkrebs (HCC) notwendig, um die Entwicklung von Leberkrebs frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Eine gemeinsame Behandlungsstrategie mit Fachärzten und Suchtzentren, Gefängnissen und anderen relevanten Einrichtungen soll angestrebt werden. Die positiven Auswirkungen der DAA-Therapie auf die mit der Hepatitis C verbundenen Krankheitslast und Sterblichkeit in der Bevölkerung sollen auf nationaler Ebene präsentiert werden, um die politischen Entscheidungsträger dabei zu unterstützen, den Zugang zur DAA-Therapie zu verbessern. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Behandlung von Patienten, die sich nach Erreichen einer Heilung erneut infizieren, da sie mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgrund eines speziellen und andauernden Risikoverhaltens zur kontinuierlichen Weiterübertragung des Virus beitragen. Die Kostenträger und die forschende Pharmaindustrie sollten sich auf Preissenkungen einigen, wie dies in zahlreichen europäischen Ländern bereits geschehen ist.

Die EASL ist der Ansicht, dass Ärzteverbände und Kliniker in Zusammenarbeit mit anderen wichtigen Interessengruppen eine entscheidende Rolle bei der Eliminierung von HCV spielen. Wir werden weiterhin an der Umsetzung der Strategie der WHO für die virale Hepatitis sowie unserer Leitlinien arbeiten – damit die Elimination des Hepatitis C Virus-Infektion in Europa bis zum Jahr 2030 auch Wirklichkeit wird.

Quellenangaben

1. Stanaway JD *et al.* The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2016; 388(10049): 1081-8.
2. Weltgesundheitsorganisation. Global Hepatitis Report 2017. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1 (aufgerufen am 26. Mai 2018)
3. Razavi H. *et al.* Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. European Union HCV Collaborators. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(5): 325-36.
4. Mauss S. *et al.* Late presentation of chronic viral hepatitis for medical care: a consensus definition. *BMC Med* 2017; 15(1): 92.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol*, 9. April 2018 [EPUB vor Druckausgabe].
6. Cooke et al. Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission: Accelerating the Elimination of Viral Hepatitis, 2019; 4: 135-84.
7. Marschall AD *et al*. Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(2): 125-133.
8. Weltgesundheitsorganisation. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=19275FA9575FBF110A73E0E94130C338?sequence=1 (abgerufen am 26. Mai 2018).
9. Papatheodoridis GV *et al*. Hepatitis C: The beginning of the end-key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat* 2018; 25 (Suppl 1): 6-17.
10. Heffernan A. *et al.* Aiming at the global elimination of viral hepatitis: challenges along the care continuum. *Open Forum Infect Dis* 2017; 5(1).
11. Resolution der Generalversammlung der Vereinten Nationen vom 14. April 2016. Verfügbar unter http://undocs.org/A/S-30/L.1 (abgerufen am 26. Mai 2018).

Autoren: Francesco Negro, Nina Weis und Jeffrey Lazarus

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an: margaret.walker@easloffice.eu