

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Hepatitis-C-Koinfektionen**

Mandorfer M, Reiberger T

Peck-Radosavljevic M

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2015; 13 (1), 7-12

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://www.aco-asso.at)

**acoasso**

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie  
Austrian Society of Surgical Oncology

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase  
and Scopus

[www.kup.at/gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Hepatitis-C-Koinfektionen

M. Mandorfer<sup>1,2</sup>, T. Reiberger<sup>1,2</sup>, M. Peck-Radosavljevic<sup>1,2</sup>

**Kurzfassung:** Die Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) und dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder dem Hepatitis-B-Virus (HBV) ist mit einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung bzw. einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) vergesellschaftet. Eine effektive HCV-Therapie führt sowohl bei der HIV/HCV- als auch der HIV/HBV-Koinfektion zu einer deutlichen Reduktion von Morbidität und Mortalität. Diese wird jedoch durch das Vorliegen der jeweiligen Koinfektion kompliziert.

Diese Übersichtsarbeit gibt einen Einblick in die Epidemiologie und den natürlichen Verlauf der beiden Koinfektionen und zeigt aktuelle Entwicklungen in der antiviralen Therapie auf. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf dem Einsatz direkter antiviraler Substanzen („direct-acting antivirals“

[DAAs]) und Interferon- (IFN-) freier Kombinationstherapien. Weiters werden die Interaktionen („drug-drug interactions“ [DDIs]) zwischen den antiviralen Therapien zusammengefasst.

**Schlüsselwörter:** HCV, Hepatitis-C-Virus, HIV, humanes Immundefizienzvirus, HBV, Hepatitis-B-Virus, antivirale Therapie, DAA, direkt wirksame antivirale Substanz, DDI, Medikamenteninteraktion

**Abstract: Hepatitis C Coinfections.** Coinfection with the hepatitis C virus (HCV) and either the human immunodeficiency (HIV) or the hepatitis B virus (HBV) is associated with markedly higher liver fibrosis progression rates and an increased risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC). Effective antiviral therapy against HCV leads to substantially decreased morbidity and mortality in HIV/HCV- and HBV/HCV-coinfected patients. However, the coinfection complicates the management in these patients.

This review summarizes epidemiology, natural history, and recent developments in the treatment of HIV/HCV and HIV/HBV coinfection. The focus lies on the use of direct-acting antivirals (DAAs) and interferon- (IFN-) free regimens. Moreover, relevant drug-drug interactions (DDIs) between antiviral therapies will be discussed. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (1): 7–12.**

**Key words:** HCV, hepatitis C virus, HIV, human immunodeficiency virus, HBV, hepatitis B virus, antiviral therapy, DAA, direct-acting antiviral, DDI, drug-drug interaction

## ■ HIV/HCV-Koinfektion

### Epidemiologie

Als Folge der drastischen Verbesserungen auf dem Gebiet der antiretroviralen Therapie („combined antiretroviral therapy“ [cART]) rangieren Lebererkrankungen auf Platz 1–3 der Todesursachen im Gesamtkollektiv der HIV-positiven Patienten [1]. Dies erklärt sich primär durch die hohe Prävalenz von chronischer Hepatitis C (CHC) im Kollektiv der HIV-positiven Patienten, die in Europa und den USA bei etwa 25–30 % liegt [2]. Basierend auf den Daten der österreichischen HIV-Kohortenstudie wird in Österreich eine Prävalenz von etwa 14 % angenommen [3]. In der Subpopulation der HIV/HCV-koinfizierten Patienten dürfte die fortgeschrittene Lebererkrankung mit ihren Komplikationen die häufigste Todesursache darstellen.

Aufgrund einer 18-fachen Zunahme der Inzidenzraten der akuten Hepatitis C (AHC) in der Gruppe der HIV-positiven homosexuellen Männer („men who have sex with men“ [MSM]) [4] ist auch in Österreich eine weitere Zunahme der Prävalenz der CHC bei HIV-positiven Patienten anzunehmen. Niedrigere Raten an spontaner Ausheilung der akuten Hepatitis C [5] und schlechte Erfolgsraten der etablierten Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin (PEG-IFN/RBV) bei HIV-positiven Patienten [6] führen zu einer weiteren Aggravierung der Problematik.

### Natürlicher Verlauf

Die HIV/HCV-Koinfektion ist mit einem beschleunigten Fortschreiten der Leberfibrose vergesellschaftet [7]. Infolge

dessen ist das Risiko für die Entwicklung einer Zirrhose oder fortgeschrittenen Lebererkrankung im Kollektiv der HIV/HCV-koinfizierten Patienten deutlich höher als bei Patienten mit HCV-Monoinfektion [8]. Der natürliche Verlauf der HCV-Monoinfektion wurde intensiv beforscht [9, 10]. Bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten ist die Situation jedoch noch komplexer.

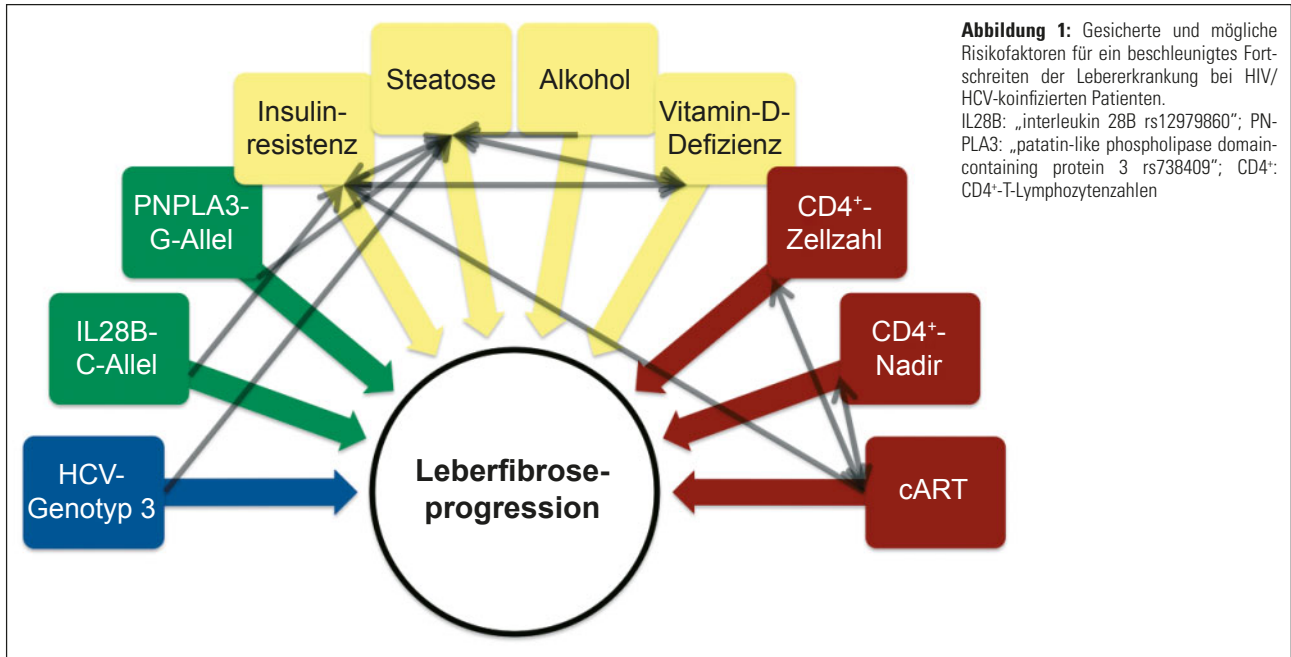
Die Assoziation zwischen niedrigen CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozytenzahlen (CD4<sup>+</sup>) bzw. niedrigem CD4<sup>+</sup>-Nadir als Ausdruck eines schlechten Immunstatus und einer erhöhten Leberfibroseprogression ist mehrfach belegt [7, 11]. Im Gegensatz dazu wurde der Einfluss der cART auf die Leberfibroseprogression kontrovers diskutiert [12]. Rezente Arbeiten legen jedoch nahe, dass eine effektive cART auch das Fortschreiten der Leberfibrose verlangsamt [13].

Weiters dürften in Analogie zur HCV-Monoinfektion virale, genetische sowie metabolische Faktoren eine Rolle spielen. So ist HCV-Genotyp 3 nicht nur mit Lebersteatose, sondern auch mit erhöhter Leberfibroseprogression vergesellschaftet [14]. Neben der nichtalkoholischen Fettleber und der Fettleberhepatitis ist das PNPLA3- („patatin-like phospholipase domain-containing protein 3“-) rs738409-G-Allel mit Lebersteatose und Leberfibrose bei Patienten mit HCV-Monoinfektion assoziiert [15–17] und dürfte auch bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion einen Risikofaktor für eine erhöhte Leberfibroseprogression darstellen [14]. Während der negative Einfluss des Interleukin-28B- (IL28B-) rs12979860-T-Allels auf das Therapieansprechen auf PEG-IFN/RBV und DAAs der ersten Generation gesichert ist, erscheint der positive Einfluss auf das Fortschreiten der Lebererkrankung weniger stark ausgeprägt. Zusätzlich zur Insulinresistenz [18], Lipodystrophie und der damit vergesellschafteten Lebersteatose [19] dürften auch weitere metabolische Faktoren wie Alkoholabusus und Vitamin-D-Mangel eine Rolle spielen [14]. Neben einer Zusammenfassung der angeführten Einflussfaktoren stellt Abbildung 1 auch die zahlreichen Interaktionen zwischen den einzelnen Faktoren dar.

Eingelangt am 24. Jänner 2015; angenommen am 28. Jänner 2015

Aus der <sup>1</sup>Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; der <sup>2</sup>Vienna HIV & Liver Study Group

**Korrespondenzadresse:** Dr. Mattias Mandorfer, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: mattias.mandorfer@meduniwien.ac.at



**Abbildung 1:** Gesicherte und mögliche Risikofaktoren für ein beschleunigtes Fortschreiten der Lebererkrankung bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten. IL28B: „interleukin 28B rs12979860“; PNPLA3: „patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 rs738409“; CD4+: CD4+-T-Lymphozytenzahlen

### Antiretrovirale Therapie bei HIV/HCV

Aufgrund des oben beschriebenen Zusammenhangs zwischen dem Fortschreiten der Lebererkrankung und dem Immunstatus wird von der European AIDS Clinical Society (EACS) auch bei einer CD4<sup>+</sup>-Zahl von 350–500 Zellen/μl die Initiierung einer cART empfohlen [20]. Darüber hinaus kann durch die cART der Abfall der CD4<sup>+</sup>-Zahl unter IFN-basierten Therapien reduziert werden [21]. Ist die Initiierung einer DAA-basierten Therapie geplant, sollte bei der Wahl der cART das jeweilige Interaktionsprofil mit den DAAs berücksichtigt werden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht zu den DDIs zwischen in Österreich häufig angewendeten cART-Substanzen und DAAs. Für detaillierte Informationen wird auf die aktuellen EACS-Empfehlungen [20] oder die online verfügbare Datenbank Hepdruginteractions.org [22] verwiesen.

### Antivirale Therapie der AHC bei HIV-positiven Patienten

Basierend auf dem „European AIDS Treatment Network“- (NEAT-) Konsensus [23], der auch die Grundlage der entsprechenden EACS-Empfehlungen [20] bildet, wird die Therapieindikation basierend auf den HCV-RNA-Werten zum Zeitpunkt der Diagnose sowie 4 und 12 Wochen nach Diagnosestellung gestellt. Kommt es zu keinem HCV-RNA-Abfall  $\geq 2$  log IU/ml 4 Wochen nach der Diagnose, sollte umgehend eine antivirale Therapie initiiert werden, da der negative prädiktive Wert dem von nachweisbarer HCV-RNA 12 Wochen nach Diagnosestellung entspricht und eine frühe Therapieinitiierung mit tendenziell besseren Heilungsraten („sustained virologic response“ [SVR]) einhergeht. Bei einem HCV-RNA-Abfall  $\geq 2$  log IU/ml 4 Wochen nach der Diagnose sollte bis 12 Wochen nach Diagnosestellung abgewartet werden. Bei nachweisbarer HCV-RNA 12 Wochen nach Diagnose ist eine antivirale Therapie indiziert.

Die Therapie mit PEG-IFN/RBV für 24 (im Falle von nicht nachweisbarer HCV-RNA zu Therapiewoche 4) bis 48 Wochen (im Falle von nachweisbarer HCV-RNA zu Therapie-

woche 4) stellt die Standardtherapie der AHC bei HIV-positiven Patienten dar [20, 23]. Trotz des im Vergleich zur HCV-Monoinfektion intensivierten Therapieregimes und der längeren Behandlungsdauer wurden bisher meist unbefriedigende SVR-Raten von nur 60–80 % erzielt [6]. Obwohl in einer kleinen Studie durch 12 Wochen Telaprevir (TRV) in Kombination mit PEG-IFN/RBV [24] vielversprechende SVR-Raten erreicht wurden, wird der breite Einsatz von DAAs in dieser Patientengruppe derzeit nicht empfohlen [20]. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie kann jedoch eine Therapieintensivierung mit DAAs erwogen werden [20, 25]. Der Einsatz von DAAs der zweiten Generation (DARE-C-II- und SWIFT-Studie: Sofosbuvir [SOF]/RBV; SOL-Studie: SOF/Ledipasvir [LDV]) bei HIV-positiven Patienten mit AHC wird derzeit untersucht [26]. Obwohl diese hocheffektiven und gut tolerierten IFN-freien Kombinationstherapien bereits für die Therapie der CHC zur Verfügung stehen, bleibt abzuwarten, wann diese Therapien bei Patienten mit AHC eingesetzt werden können, da diese Patienten üblicherweise niedrige Leberfibrosestadien aufweisen.

### Antivirale Therapie der CHC bei HIV-positiven Patienten

Die Verfügbarkeit der ersten DAAs, TRV und Boceprevir (BOC), hat eine Revolution in der Therapie der chronischen Hepatitis eingeleitet. Diese DAAs der ersten Generation wurden in Kombination mit PEG-IFN/RBV verabreicht, wodurch bei HIV/HCV-Genotyp 1 eine maßgebliche Verbesserung der SVR-Raten erzielt werden konnte [27, 28]. Während im Rahmen der individualisierten PEG-IFN/RBV-Therapie der Großteil der HIV/HCV-Genotyp-1-Patienten 72 Wochen behandelt werden musste, konnte die Therapiedauer bei der Mehrheit der Patienten auf 28 Wochen verkürzt werden [29]. Erkauft wurde diese Effektivitätssteigerung mit einer Verstärkung der PEG-IFN/RBV-induzierten als auch zusätzlichen Nebenwirkungen [27, 28]. Dies scheint insbesondere auf HIV-positive Patienten zuzutreffen, da auch bei Patienten ohne Leberzirrhose schwerwiegende bakterielle Infekte beschrieben wurden

**Tabelle 1:** Übersicht zu den DDIs zwischen in Österreich häufig angewendeten cART-Substanzen und DAAs.

		Erste Generation DAAs		Zweite Generation DAAs				
		TRV	BOC	SOF	SMV	DCV	SOF/LDV	OBV/PTV/r/DSV
HIV-PIs	ATZ/r	1				↓ 30 mg <sup>4</sup>		
	DRV/r					↓ 30 mg <sup>4</sup>		
	LPV/r					↓ 30 mg <sup>4</sup>		
NNRTIs	EFV	↑ 1125 mg <sup>2</sup>				↑ 90 mg <sup>5</sup>		
	ETV							
	NVP							
	RPV							
EIs/Is	DTG							
	EVG/c					↓ 30 mg <sup>4</sup>		
	RAL							
	MVC							
NRTIs	3TC							
	ABC							
	FTC							
	TDF	3					6	

Rot: nicht empfohlen oder kontraindiziert; gelb: Dosisanpassung oder intensivierete Überwachung; grün: keine klinisch signifikanten Interaktionen zu erwarten

<sup>1</sup> Überwachung der Bilirubin-Werte.

<sup>2</sup> Dosiserhöhung TRV auf 1125 mg alle 8 Stunden.

<sup>3</sup> Intensivierte Überwachung auf Nierenschädigung aufgrund erhöhter TDF-Spiegel.

<sup>4</sup> Dosisreduktion DCV auf 30 mg 1 × täglich.

<sup>5</sup> Dosissteigerung DCV auf 90 mg 1 × täglich.

<sup>6</sup> Intensivierte Überwachung auf Nierenschädigung aufgrund erhöhter TDF-Spiegel bei Verabreichung mit EVG/c, EFV und RPV.

DDIs: „drug-drug interactions“; cART: „combined antiretroviral therapy“; DAAs: „direct-acting antivirals“

TRV: Telaprevir; BOC: Boceprevir; SOF: Sofosbuvir; SMV: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; LDV: Ledipasvir; OBV/PTV/r/DSV: Ritonavir-boosted-Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir

NRTIs: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; EIs: Entry-Inhibitoren; Is: Integrase-Inhibitoren; NNRTIs: Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; PIs: Protease-Inhibitoren

ATZ/r: Ritonavir-boosted-Atazanavir; DRV/r: Ritonavir-boosted-Darunavir; LPV/r: Ritonavir-boosted-Lopinavir; EFV: Efavirenz; ETV: Etravirin; NVP: Nevirapin; RPV: Rilpivirin; DTG: Dolutegravir; EVG/c: Cobicistat-boosted-Elvitegravir; RAL: Raltegravir; MVC: Maraviroc; 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FTC: Emtricitabin; TDF: Tenofovir

[29]. Darüber hinaus stellen Medikamenteninteraktionen mit der cART und die komplizierte Einnahme maßgebliche Limitationen des therapeutischen Nutzens dieser DAAs der ersten Generation in der klinischen Praxis dar [30].

Hingegen bestechen DAAs der zweiten Generation durch ein hervorragendes Sicherheitsprofil bei zugleich hoher Effektivität, wodurch bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten erstmals die gleiche Therapiedauer wie bei HCV-Monoinfizierten Anwendung finden kann. Folglich sind die von der EACS [20] für die Therapie von HIV/HCV-koinfizierten Patienten empfohlenen Therapieregime weitgehend deckungsgleich mit den aktuellen Empfehlungen der European Association for the Study of the Liver (EASL) [31]. Insbesondere ist hervorzuheben, dass aufgrund der rasanten Weiterentwicklung bei Verfügbarkeit von DAAs der zweiten Generation von einer Therapie mit DAAs der ersten Generation Abstand genommen werden sollte. Darüber hinaus hat die IFN-basierte Therapie aufgrund der damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität [32] maßgeblich an Stellenwert verloren. Infolge wurde auf eine detaillierte Abhandlung der DAAs der zweiten Generation beinhaltenden IFN-basierten Regime verzichtet.

Studien zu IFN-freien Therapien im Kollektiv der HIV/HCV-koinfizierten Patienten liegen für die Kombination aus Sofosbuvir (SOF) und RBV vor [33]. Bei therapienaiven HIV/HCV-Genotyp-1-Patienten konnte bei einer Therapiedauer von 24

Wochen eine SVR-Rate von 76 % erzielt werden. Eine Studie bei HCV-monoinfizierten Patienten zeigte jedoch, dass dieses Therapieregime speziell bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose eine insuffiziente Effektivität aufweist [34]. Bei HIV/HCV-Genotyp-2-Patienten konnten mit einer Therapiedauer von 12 (therapienaiv) bis 24 Wochen (therapieerfahren) ausgezeichnete Ergebnisse erzielt werden. Im Gegensatz dazu sollte bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 generell 24 Wochen therapiert werden [29].

Ende 2014 wurde mit SOF/Ledipasvir (LDV) die erste auf nur einer Tablette täglich basierende Therapie für die CHC zugelassen. In der auf therapienaive HIV/HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Leberzirrhose beschränkten NIAID-ERADICATE-Studie [35] konnte mit nur 12 Wochen Therapiedauer bei 98 % ein SVR erzielt werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte eine Therapiedauer von 24 Wochen erwogen werden. Die Kombination aus SOF/LDV ist aufgrund ansprechender Ergebnisse in der HCV-Monoinfektion weiters für die Therapie des HCV-Genotyps 4 (ähnliche Ansprechraten wie HCV-Genotyp 1) und 3 zugelassen. Bei HCV-Genotyp 3 empfiehlt es sich, SOF/LDV unabhängig von dem Vorliegen einer Leberzirrhose gemeinsam mit RBV für 24 Wochen zu verabreichen.

Anfang 2015 steht mit der Kombination aus Ritonavir-boosted-Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV) eine weitere hocheffektive Therapieoption für Patienten

ten mit HIV/HCV-Genotyp 1 und 4 zur Verfügung. In die entsprechende TURQUOISE-I-Studie [36] wurden auch Patienten mit Vorbehandlung und Leberzirrhose eingeschlossen. Die SVR-Rate mit 12 Wochen Therapiedauer in Kombination mit RBV lag bei 94 %. Aufgrund der Ergebnisse bei HCV-monoinfizierten Patienten entfällt bei HCV-Genotyp 1b ohne Leberzirrhose der Einsatz von RBV, während bei HCV-Genotyp-1a- und -4-Patienten mit Leberzirrhose die Therapiedauer auf 24 Wochen verlängert werden sollte.

Derzeit wurden keine spezifischen Studien zum Einsatz von SOF/Simeprevir (SMV) und SOF/Daclatasvir (DCV) bei HIV-positiven Patienten publiziert. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die hervorragenden Ergebnisse in der HCV-Monoinfektion [37, 38] direkt auf HIV-positive Patienten umlegbar sind. Während SOF/SMV nur bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 4 angewendet werden kann, ist SOF/DCV auch für den HCV-Genotyp 3 zugelassen und stellt bei einer Therapiedauer von 24 Wochen eine Alternative zu SOF/LDV für die Behandlung von Patienten mit Vortherapie oder Leberzirrhose dar. Auch bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 und einer Leberzirrhose erscheint zumindest im Falle von SOF/DCV eine Therapiedauer von 24 Wochen angezeigt.

Die erfolgreiche Therapie der CHC führt zu einer Verbesserung der Leberfibrose [39] und hat einen positiven Effekt auf die portale Hypertonie sowohl bei Patienten mit kompensierter als auch dekomensierter Leberzirrhose [40, 41], wodurch insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose ein Überlebensbenefit erzielt werden kann [42–44]. Weiters kann indirekt eine Reduktion der HCC-Inzidenz erzielt werden [45]. Es ist jedoch hervorzuheben, dass Patienten mit SVR und fortgeschrittener Leberfibrose nicht ausreichend geschützt sind, weshalb die HCC-Surveillance unbedingt fortzuführen ist [31, 46]. Basierend auf einer rezente Metaanalyse scheint der Effekt einer erfolgreichen Therapie bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten noch ausgeprägter als bei HCV-monoinfizierten Patienten zu sein [45]. Während das relative Risiko für HCC oder Tod bei HCV-Monoinfektion bei 0,4 (95%-CI: 0,35–0,46) lag, wurde für die Gruppe der HIV/HCV-Koinfizierten ein relatives Risiko von 0,16 (95%-CI: 0,08–0,29) errechnet. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 84 % durch eine erfolgreiche HCV-Therapie in der letztgenannten Gruppe.

In der Ära der IFN-basierten Therapie wurde die Mehrheit der HIV/HCV-koinfizierten Patienten keiner HCV-Therapie zugeführt [47], obwohl durch individualisierte Therapie durchaus adäquate SVR-Raten erzielt werden konnten [48]. Aufgrund des hervorragenden Sicherheitsprofils und der hohen Effektivität IFN-freier Kombinationstherapien sollte jeder Patient mit CHC für eine antivirale Therapie evaluiert werden [31]. Die Priorisierung basiert auf dem Leberfibrosegrad, welcher meist über nichtinvasive Verfahren [49–51] bestimmt wird. Während bei Patienten ohne signifikante Leberfibrose (METAVIR F0/F1) und ohne extrahepatische Manifestation die HCV-Therapie postponiert werden kann, sollte diese bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. kompensierter Leberzirrhose (METAVIR F3/F4) oder extrahepatischer Manifestation umgehend initiiert werden. Weiters ist METAVIR-F2-Patienten generell eine hohe Priorität zuzumessen, insbesondere im Setting der HIV/HCV-Koinfektion [52], da diese mit einer erhöhten

Leberfibroseprogressionsrate [31] vergesellschaftet ist. Als Folge dessen werden in den aktuellen EACS-Guidelines für HIV/HCV-koinfizierte Patienten METAVIR-F2- und -F3-Patienten zu einer Gruppe zusammengefasst [20]. Dies sollte auch in den Bewilligungsrichtlinien der österreichischen Sozialversicherungsträger für IFN-freie Therapie Berücksichtigung finden.

## ■ HBV/HCV-Koinfektion

### Epidemiologie

Die HBV/HCV-Koinfektion ist primär in jenen Ländern, in denen Hepatitis B endemisch ist [53], von Relevanz. Basierend auf Daten des Österreichischen Hepatitis-B-Registers weist nur etwa 1 % der Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) eine HCV/HBV-Koinfektion auf [54]. Eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz durch die Verwendung von Registerdaten ist jedoch nicht auszuschließen.

### Natürlicher Verlauf

Die HBV/HCV-Koinfektion ist mit einem aggressiveren Verlauf als die beiden Monoinfektionen verbunden. Insbesondere scheinen beide Infektionen einen synergistischen Effekt auf das HCC-Risiko auszuüben [55]. Bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion kann eine Dominanz einer der beiden Erkrankungen vorliegen, wobei es im zeitlichen Verlauf häufig zu Veränderungen des Dominanzmusters kommt [56]. Generell ist bei dieser Patientengruppe ein besonders engmaschiges laborchemisches und virologisches Monitoring zu empfehlen [53, 56].

### Antivirale Therapie

Die Mehrheit der Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion weist eine Dominanz der CHC auf, da die HBV-DNA bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion häufig niedrig oder nicht detektierbar ist. Dies beruht vermutlich auf immunmodulatorischen Effekten. Folglich wird bezüglich der Therapie der HBV-Infektion lediglich auf die entsprechenden Guidelines verwiesen [57, 58]. Die Priorität einer HCV-Therapie ist ähnlich zu Patienten mit HCV-Monoinfektion basierend auf dem Leberfibrosegrad zu ermitteln. Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose bzw. kompensierter Leberzirrhose (METAVIR F3/F4) oder extrahepatischer Manifestation kommt die höchste Behandlungspriorität zu [31], während auch Patienten mit METAVIR F2 und HBV/HCV-Koinfektion eine hohe Priorität aufweisen [52].

Die SVR-Raten nach Therapie mit PEG-IFN/RBV lagen in der bisher größten Studie aus Taiwan bei 72 % für den HCV-Genotyp 1 und bei 83 % für den HCV-Genotyp 2/3 [59]. Ähnlich gute Ergebnisse wurden in einer kleinen europäischen Studie beobachtet [60]. Eine rezente publizierte und auf der taiwanesischen Kohorte basierende Langzeit-Follow-up-Studie zeigte jedoch, dass nach PEG-IFN/RBV-Therapie und initialem SVR bei 2,3 % ein später Relapse auftritt. Ein Verlust des HBsAg wurde bei 33 % (48 Wochen PEG-IFN/RBV bei HCV-Genotyp 1) bzw. 24 % (24 Wochen PEG-IFN/RBV bei HCV-Genotyp 2/3) erzielt. Durch die Therapie mit PEG-IFN/RBV kann das im Kollektiv der HBV/HCV-koinfizierten Patienten stark erhöhte Risiko für HCC gesenkt werden [61]. Weiters ist der Benefit in Hinblick auf die hepatische Mortalität und Gesamtmortalität erwiesen.

Bezüglich der DAA-basierten und IFN-freien Therapie der HBV/HCV-Koinfektion liegen bisher noch keine Ergebnisse vor. Eine DDI zwischen Nukleosidanaloga (NAs) und DAAs ist lediglich zwischen Tenofovir und TRV bzw. SOF/LDV zu beachten, wobei die klinische Relevanz dieser Interaktion fraglich ist. Aufgrund der kurzen Therapiedauer moderner DAA-basierter Therapien und des fehlenden immunmodulatorischen Effektes IFN-freier Therapien ist von keinen relevanten Raten an HBsAg-Verlust auszugehen. Insbesondere sollte beachtet werden, dass bei Patienten unter oder nach PEG-IFN/RBV-Therapie häufig Reaktivierungen der CHB beobachtet wurden. Ein engmaschiges Monitoring ist folglich notwendig, um gegebenenfalls frühzeitig eine Therapie mit einem NA initiieren zu können [58].

### ■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Die HIV/HCV- und HBV/HCV-Koinfektion sind mit einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung bzw. einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines HCC vergesellschaftet.
- Eine effektive HCV-Therapie führt bei beiden Koinfektionen zu einer deutlichen Reduktion von Morbidität und Mortalität.
- Bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion ist neben viralen (HCV-Genotyp 3), genetischen (IL28B und PNPLA3) und metabolischen Faktoren (Insulinresistenz, Steatose, Alkohol und Vitamin-D-Defizienz) auch ein schlechter Immunstatus (niedrige CD4<sup>+</sup>-Zellzahl und niedriger CD4<sup>+</sup>-Nadir) mit einer erhöhten Leberfibroseprogression vergesellschaftet.
- Da rezente Arbeiten zeigen, dass eine effektive cART das Fortschreiten der Lebererkrankung verlangsamt, sollte auch bei einer CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von 350–500 Zellen/ $\mu$ l eine cART initiiert werden. Ist die Initiierung einer DAA-basierten Therapie geplant, sollte bei der Wahl der cART das jeweilige Interaktionsprofil mit den DAAs berücksichtigt werden.
- Die Indikation zur Therapie der AHC bei HIV-positiven Patienten (PEG-IFN/RBV für 24 oder 48 Wochen) wird basierend auf den HCV-RNA-Werten zum Zeitpunkt der Diagnose sowie 4 und 12 Wochen nach Diagnosestellung gestellt. Der Einsatz von DAAs der zweiten Generation wird derzeit untersucht.
- Während bei HIV-positiven Patienten mit CHC ohne signifikante Leberfibrose (METAVIR F0/F1) und ohne extrahepatische Manifestation die HCV-Therapie postponiert werden kann, sollte diese bei allen anderen HIV/HCV-koinfizierten Patienten umgehend initiiert werden.
- Die Empfehlungen zur IFN-freien Therapie entsprechen denen zur HCV-Monoinfektion, wobei DDIs mit DAAs berücksichtigt werden müssen.
- Die Mehrheit der Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion weist eine Dominanz der CHC auf, da die HBV-DNA bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion häufig niedrig oder nicht detektierbar ist.
- Auch im Setting der HBV/HCV-Koinfektion ist bereits Patienten mit signifikanter Leberfibrose (ab METAVIR F2) eine hohe Behandlungspriorität zuzumessen.

### 1. Welche Aussage zur Progression der Lebererkrankung bzw. dem Effekt einer erfolgreichen HCV-Therapie trifft bei HIV/HCV-Koinfizierten zu?

- a) Aufgrund der HIV-induzierten Immunsuppression weisen diese Patienten eine verlangsamte Leberfibroseprogression auf.
- b) Eine effektive HCV-Therapie führt zu einer deutlichen Reduktion von Morbidität und Mortalität.
- c) Eine cART sollte aufgrund der Hepatotoxizität der antiretroviralen Medikamente möglichst spät initiiert werden.
- d) HCV-Genotyp 3 ist mit einer niedrigeren Leberfibroseprogressionsrate vergesellschaftet.

### 2. Welche Aussage in Bezug auf die Indikation zur Therapie der CHC trifft bei HIV-positiven Patienten zu?

- a) Patienten mit Leberzirrhose profitieren generell nicht von einer HCV-Therapie, da bereits ein irreversibler Leberschaden eingetreten ist.
- b) Bei Patienten ohne signifikante Leberfibrose (METAVIR F0/F1) und ohne extrahepatische Manifestation kann die HCV-Therapie postponiert werden.
- c) Bei Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose (METAVIR F0/F1/F2) und ohne extrahepatische Manifestation sollte die HCV-Therapie postponiert werden.
- d) Die HIV-Koinfektion hat keinen Einfluss auf die Indikationsstellung zur HCV-Therapie.

### 3. Welche Aussage zu DDIs zwischen cART und DAAs trifft zu?

- a) Die Dosis von DCV sollte bei der Verwendung von Ritonavir-boosted-HIV-PIs halbiert werden.
- b) DAAs der zweiten Generation weisen keine relevanten Medikamenteninteraktionen mit der cART auf.
- c) SMV und OBV/PTV/r/DSV können mit HIV-PIs verwendet werden.
- d) Die Dosis von DCV sollte bei der Verwendung von EFV halbiert werden.

**Lösung**

### ■ Interessenkonflikt

M.M. erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten von Janssen, Honorare für Vorträge von Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen und Roche sowie Reiseunterstützung von AbbVie, MSD und Roche.

T.R. erhielt Honorare für Vorträge von Roche sowie Reiseunterstützung von Gilead, MSD und Roche.

M.P. erhielt Forschungsunterstützung von Gilead, MSD und Roche, Honorare für Beratungstätigkeiten von AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen und MSD sowie Zahlungen für Vorträge von AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, MSD und Roche.

**Literatur:**

1. Puoti M, Muioli MC, Travi G, et al. The burden of liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 103–113.

2. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 1): S6–S9.

3. Gogl S, Hillisch V, Jöchl M, et al. 20<sup>th</sup> Report of the Austrian HIV Cohort Study. *STUDIA Universitätsverlag, Innsbruck*, 2011.

4. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1408–16.

5. Thomson EC, Fleming VM, Main J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011; 60: 837–45.

6. Dorward J, Garrett N, Scott D, et al. Successful treatment of acute hepatitis C virus in HIV positive patients using the European AIDS Treatment Network guidelines for treatment duration. *J Clin Virol* 2011; 52: 367–9.

7. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054–8.

8. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562–9.

9. Ferenci P, Ferenci S, Datz C, et al. Morbidity and mortality in paid Austrian plasma donors infected with hepatitis C at plasma donation in the 1970s. *J Hepatol* 2007; 47: 31–6.

10. Massard J, Ratziv V, Thabut D, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 1): S19–S24.

11. Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W, et al. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat* 2010; 17: 400–9.

12. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22: 1979–91.

13. Macias J, Berenguer J, Japon MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 1056–63.

14. Mandorfer M, Payer BA, Schwabl P, et al. Revisiting liver disease progression in HIV/HCV-coinfecting patients: the influence of vitamin D, insulin resistance, immune status, IL28B and PNPLA3. *Liver Int* 2015; 35: 876–85.

15. Stättermayer AF, Rutter K, Beinhardt S, et al. Role of FDF1T polymorphism for fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2013 [Epub ahead of print].

16. Valenti L, Rumi M, Galmozzi E, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 53: 791–9.

17. Trepo E, Pradat P, Potthoff A, et al. Impact of patatin-like phospholipase-3 (rs738409 C>G) polymorphism on fibrosis progression and steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 54: 60–9.

18. Hull MW, Rollet K, Moodie EE, et al. Insulin resistance is associated with progression to hepatic fibrosis in a cohort of HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *AIDS* 2012; 26: 1789–94.

19. Marks KM, Petrovic LM, Talal AH, et al. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2005; 192: 1943–9.

20. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 7.1. European AIDS Clinical Society (EACS). [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_english\\_71\\_141204.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_english_71_141204.pdf). [zuletzt gesehen 01/2015]

21. Reiberger T, Payer BA, Kosi L, et al. Concomitant highly active antiretroviral therapy leads to smaller decline and faster recovery of CD4+ cell counts during and after pegylated interferon plus ribavirin therapy in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients. *J Infect Dis* 2011; 203: 1802–6.

22. <http://www.hep-druginteractions.org> [zuletzt gesehen 01/2015]

23. European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011; 25: 399–409.

24. Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 873–9.

25. Mandorfer M, Steiner S, Schwabl P, et al. Add-on of boceprevir in HIV-positive patients with genotype 1 acute hepatitis C at high risk for treatment failure. *Hepatology* 2014; 60 (Suppl 1): 896A.

26. Boesecke C, Rockstroh JK. How will we manage acute HCV in men having sex with men in the era of all oral therapy? *J Viral Hepat* 2015; 22: 2–7.

27. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159: 86–96.

28. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomized, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 597–605.

29. Mandorfer M, Steiner S, Schwabl P, et al. Response-guided boceprevir-based triple therapy in HIV/HCV-coinfecting patients: The HIVCOBOC-RGT Study. *J Infect Dis* 2015; 211: 729–35.

30. Mandorfer M, Payer BA, Niederecker A, et al. Therapeutic potential of and treatment with boceprevir/telaprevir-based triple-therapy in HIV/chronic hepatitis C co-infected patients in a real-world setting. *AIDS Patient Care STDS* 2014; 28: 221–7.

31. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61: 373–95.

32. Mandorfer M, Payer BA, Scheiner B, et al. Health-related quality of life and severity of fatigue in HIV/HCV co-infected patients before, during, and after antiviral therapy with pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int* 2014; 34: 69–77.

33. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014; 312: 353–61.

34. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 804–11.

35. Townsend KS, Osinusi A, Nelson AK, et al. High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfecting with HIV on or off antiretroviral therapy: results from the NIAID ERADICATE trial. *Hepatology* 2014; 60 (Suppl 1): 240A.

36. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, et al. TURQUOISE-I: 94 % SVR12 in HCV/HIV-1 co-infected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology* 2014; 60 (Suppl 1): 1136A.

37. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211–21.

38. Lavitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomized study. *Lancet* 2014; 384: 1756–65.

39. Everson GT, Balart L, Lee SS, et al. Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 542–51.

40. Roberts S, Gordon A, McLean C, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 932–7.

41. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2269–74.

42. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584–93.

43. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 407–13.

44. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 728–36.

45. Hill AM, Saleem J, Heath KA, et al. Effects of sustained virological response (SVR) on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 23,309 patients with hepatitis C infection. *Hepatology* 2014; 60 (Suppl 1): 218A–219A.

46. Merchante N, Merino E, Rodriguez-Arondo F, et al. HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients who achieved sustained virological response are still at risk of developing hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2014; 28: 41–7.

47. Reiberger T, Obermeier M, Payer BA, et al. Considerable under-treatment of chronic HCV infection in HIV patients despite acceptable sustained virological response rates in a real-life setting. *Antivir Ther* 2011; 16: 815–24.

48. Mandorfer M, Neukam K, Reiberger T, et al. The impact of interleukin 28B rs12979860 single nucleotide polymorphism and liver fi-

bro sis stage on response-guided therapy in HIV/HCV-coinfecting patients. *AIDS* 2013; 27: 2707–14.

49. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1973–25.

50. Loko MA, Castera L, Dabis F, et al. Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfecting patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1973–80.

51. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175–9.

52. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcv-guidelines.org/full-report-view> [zuletzt gesehen 01/2015].

53. Liu CJ. Treatment of patients with dual hepatitis C virus and hepatitis B virus infection: resolved and unresolved issues. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 26–30.

54. Mandorfer M. P1293 epidemiology of chronic hepatitis B in Austria. *J Hepatol* 2014; 60 (Suppl 1): S521.

55. Shi J, Zhu L, Liu S, et al. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *Br J Cancer* 2005; 92: 607–12.

56. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfecting patients. *Hepatology* 2006; 43: 100–7.

57. Peck-Radosavljevic M, Deusch J, Ferenci P, et al. [4. Austrian consensus-statement for diagnosis and therapy of hepatitis B 2009]. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 280–302.

58. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167–85.

59. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009; 136: 496–504.

60. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008; 49: 688–94.

61. Liu CJ, Chu Y, Shau WY, et al. Treatment of patients with dual hepatitis C and B by peginterferon alpha and ribavirin reduced risk of hepatocellular carcinoma and mortality. *Gut* 2014; 63: 506–14.

**Dr. Mattias Mandorfer**

Als Mitglied der Vienna HIV & Liver Study Group (Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien) war Dr. Mandorfer Vortragender auf nationalen und internationalen Kongressen und hat zahlreiche Originalarbeiten zur HIV/HCV-Koinfektion verfasst. Einen weiteren Schwerpunkt seiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit als Teil des Vienna Hepatic Hemodynamic Lab stellt die Leberzirrhose mit ihren Komplikationen dar. Dr. Mandorfer wurde mit dem National Scholar Award und dem Oral Free Paper Prize der UEGW sowie dem Wewalka-Preis der ÖGGH und dem Skoda-Preis der ÖGIM ausgezeichnet.



---

Richtige Lösungen: 1b, 2b, 3a

[← Zurück](#)

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)