

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Zwanzig Jahre Hepatits C: Eine
aktuelle Umfrage bei
Allgemeinmedizinern in Österreich**

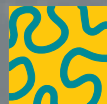
Vogel W

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2008; 6 (3), 7-15

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

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

Member of the 

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

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

Zwanzig Jahre Hepatitis C: Eine aktuelle Umfrage bei Allgemeinmedizinern in Österreich

W. Vogel

Kurzfassung: Die Forschung der letzten 20 Jahre hat die Diagnostik, Epidemiologie und Therapie der Hepatitis C-Virusinfektion klar etabliert. Österreichische Wissenschaftler haben auf diesem Gebiet einen wesentlichen, international gewürdigten Beitrag geleistet. Die Prävalenz der Erkrankung dürfte in Österreich zwischen 0,5 und 0,8% liegen. Das Infektionsrisiko ist fast vollständig in den Bereich des Drogenkonsums zurückgedrängt worden. Der Verlauf der chronischen Hepatitis C ist schleichend über Jahrzehnte bis zu Zirrhose und Karzinom. Beschleunigt wird der Verlauf durch männliches Geschlecht, Alkoholmissbrauch und Superinfektion mit Hepatitis B- und HI-Virus. Die Therapie ist hocheffizient und national sowie international standardisiert. Für die ca. 50 % der Betroffenen mit akuter Hepatitis C, die nicht von selbst ausheilt, genügt eine ca. dreimonatige Therapie zur Heilung in nahezu allen Fällen. Die Therapie der chronischen Hepatitis C wird nach Genotyp, Viruslast und Viruskinetik für eine Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin maßgeschneidert. Die Dauer der Therapie reicht von 3 bzw. 4–12 oder 18 Monaten mit Heilungsraten von 10–90 %. Mit einer Fragebogenaktion wurde versucht, die Realität der medizinischen Betreuung der Hepatitis C-Patienten im Bereich der Allgemeinmedizin in Österreich zu beleuchten.

Aus einer rezenten Umfrage bei österreichischen Allgemeinmedizinern lässt sich ableiten, dass 3 bis maximal 10 % der Befragten insgesamt 1238 von geschätzten 25.000–50.000 Hepatitis C-Patienten betreuen. In der Regel werden diese Patienten gemeinsam mit einem Zentrum betreut. Die Symptomatik

wird bunt und unspezifisch erlebt. Ein positiver Antikörperbefund (68 % der Getesteten) wird in ca. 90 % der Fälle durch eine positive PCR bestätigt. 72 % der Befragten waren überzeugt, dass die Erkrankung nach wie vor unterdiagnostiziert ist. 67 % der chronischen Hepatitis C-Patienten werden einer Therapie zugeführt. Der Großteil der Befragten bezieht die Information zur Erkrankung aus Fachzeitschriften (75 %), Fortbildungsveranstaltungen (62 %); 33 % beziehen die Information aus dem Internet, 25 % von Pharmareferenten und 14 % aus sonstigen Quellen. Ein Ausbau der Information wird auf allen verfügbaren Schienen gewünscht. Circa 30 % der Befragten betreuen auch drogenkonsumierende Patienten mit Hepatitis C. Auffallend ist die nach Bundesländern unterschiedliche Substitutionspraxis in Österreich. Diese reicht von 26 % in Wien bis zu wenigen Prozent in Kärnten.

Abstract: 20 Years of Hepatitis C: A Recent Survey Among General Practitioners in Austria. Diagnosis, epidemiology and therapy of chronic hepatitis C (HCV) have been clearly established over the last 20 years of extensive research. Many internationally renowned contributions of the Austrian Hepatitis C Study Group have helped to understand natural course, modes of transmission of the infection and have shaped the actual therapy according to genotype, viral load and viral kinetics. The prevalence of the infection is believed to range between 0.5 and 0.8 % in Austria. Main mode of infection is i.v. drug use (IVDU). The natural course is that of a slowly progressive chronic hepatitis to cirrhosis and

carcinoma over decades, unless the patient is of male sex, super-infected with the hepatitis B or HI virus or abuses alcohol. Therapy with peg-interferon and ribavirin is highly effective resulting in cure rates of up to 90 %. Treatment duration varying from 3 (4)–12 or 18 months is tailored according to genotype, viral load and initial viral decline during therapy. To understand how the internationally established management and treatment of HCV translates into the daily work-load of Austrian general practitioners (GP), 6000 questionnaires were sent to all registered GPs in the country.

Only 3 % of all GPs claimed to look after a total of 1238 hepatitis C patients. This compares to a total of 6158 patients documented since 1998 by the Ministry of Health and to 1446 patients followed in our referral out-patient department. Almost all GPs use the services of a local hepatitis centre. Presenting symptoms are described as non-specific; 68 % of candidates are tested for anti-HCV, of which 90 % are confirmed positive by PCR. Still, 72 % of the GPs believe that HCV is under-diagnosed. 67 % of the patients undergo treatment. Continuing medical information is mainly based on journal studies followed by attending hepatitis C symposia and channels of pharmaceutical information. Most seem to be content with the quality of the information provided but feel they would need more. Almost a third of the GPs look after IVDU patients with hepatitis C. Of interest is the heterogeneity of the number of patients receiving substitution therapy according to the health district responsible. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2008; 6 (3): 7–15.**

■ Einleitung

Im Mai 1988 berichtete Nature, eines der renommiertesten biomedizinischen Wissenschaftsjournale, lediglich unter der Rubrik „News“, dass die in Kalifornien ansässige Chiron Company ihre Aktionäre über den erfolgreichen Nachweis und die Charakterisierung des Hepatitis non-A- und non-B-Virus informiert hat. Erst ein Jahr später erschien die ausführliche wissenschaftliche Publikation in Science [1]. Nach der Entdeckung des Hepatitis B-Virus 1965 dauerte es nicht einmal 10 Jahre, bis 1973 das Hepatitis A-Virus nachgewiesen werden konnte. 1974 wurde von Purcell der Begriff Hepatitis non-A, non-B [2] geprägt und es bedurfte fast 14 Jahre intensiver Forschung, bis das Hepatitis C-Virus nachgewiesen werden konnte. Dieser Durchbruch führte in der Konsequenz zur nahezu endgültigen Elimination der Transfusionshepatiti-

tis, die nach der Einführung des Hepatitis A- und B-Screenings noch immer 10 % aller Fälle von Virushepatitis verursachte [3].

Der Nachweis des Hepatitis C-Virus (HCV), das für über 95 % der sogenannten Non-A-, Non-B-Hepatitisfälle verantwortlich ist, steht an einem Wendepunkt der Medizingeschichte. Zum ersten Mal war ein biomedizinisch wesentlicher wissenschaftlicher Durchbruch primär in Wirtschaftskreisen kommuniziert worden. Das Hepatitis C-Virus war das erste, das primär durch Identifikation des Genoms nachgewiesen worden war – die elektronenmikroskopische Darstellung als 40–60 nm großes Partikel war erst 1996 erfolgt [4]. Darüber hinaus mussten zum direkten Antigennachweis molekularbiologische Methoden in die medizinische Routinediagnostik eingeführt werden.

Mit Einführung der ersten Testgeneration von ELISA-Methoden zum Nachweis des HCV, die auf Antikörpern gegen ein einzelnes Hüllprotein entwickelt worden waren, entstand der falsche Eindruck, dass nahezu jede chronische Lebererkrankung durch das HCV verursacht sein könnte [5–7]. Mit der höheren Spezifität und Sensitivität der ELISA-Methoden

Aus der Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie und Hepatologie), Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Vogel, Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie und Hepatologie), Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: wolfgang.vogel@i-med.ac.at

der zweiten Generation war die Rate der falsch-positiven Befunde auf < 10 % zu reduzieren und die wahre Dimension der Hepatitis C-Virusepidemie genauer beschreibbar.

Allerdings war bald klar, dass dieser Antikörper weder Ausdruck der aktiven Erkrankung noch einer Immunität gegen Hepatitis C war. Zum laborchemischen Nachweis der aktiven Infektion ist der Nachweis der HCV-RNA im Serum mittels PCR-Methoden notwendig. Die Einführung verlässlicher kommerzieller Methoden zum RNA-Nachweis ließ bis in die Mitte der 1990er Jahre auf sich warten. Bis dahin hatten zahlreiche Forschungsgruppen sogenannte „Inhouse“-PCR-Methoden etabliert, die mehr oder weniger spezifisch oder sensitiv zum Nachweis der RNA in der Lage waren. Wenigen Laboratorien in der Welt war es damals vorbehalten, eine quantitative Bestimmung der RNA durchzuführen. Diese hatten aber lange Zeit den Nachteil mangelhafter Sensitivität. Erst seit wenigen Jahren verfügen wir über Methoden, die in der Lage sind, Viruskonzentrationen im einstelligen Bereich nachzuweisen und eine lineare Quantifizierung über einen weiten Bereich sicherzustellen [8].

■ Epidemiologie

Das klinische Gesicht der Hepatitis C nahm im Laufe der Jahre immer schärfere Züge an: Es wurde klar, dass sich der schleichende Verlauf dieser Erkrankung bei vielen Patienten erst in der Spätphase der zufällig entdeckten Zirrhose demaskiert. Auf der anderen Seite war es vielen Betroffenen, die diese Infektion bei Plasmaspendeaktionen erworben hatten, nun möglich, finanzielle Kompensation zu erhalten. Zur Einrichtung dieses speziellen Fonds, aus dem Betroffene finanziell unterstützt werden konnten, war eine mühsame Lobbyarbeit der Hepatitis Liga Österreich (www.hepatitis.at), die im Jahr 1997 gegründet wurde, notwendig. Neben dieser kümmert sich ein zweiter, im Jahre 2000 gegründeter Verein, die Hepatitis Hilfe Österreich (www.gesundeleber.at), um die bundesweiten Anliegen der Betroffenen. Diese Vereine fungieren als Dachgesellschaften für die bundesländerweit organisierten Hepatitis-Selbsthilfegruppen, die auch die Interessen der Lebertransplantierten und anderer Leberkranker vertreten. Weitere Risikogruppen für eine chronische HCV-Infektion wie Dialysepatienten oder Hämophile wurden identifizierbar. Ähnlich wie die als Private-Public-Partnership erfolgreiche Gestaltung des Plasmaspenderfonds hat sich die „aAction Hepatitis C“ (www.healthgate.at) als gemeinsame Einrichtung des Bundesministeriums für Gesundheit und einer pharmazeutischen Firma etabliert. Dieser Verein versucht ähnlich wie die Selbsthilfegruppen und andere auf diesem Gebiet Interessierte, die Awareness zur Erkrankung im Bewusstsein der österreichischen Öffentlichkeit zu halten und auf der Basis eines elektronischen anonymisierten Datenregisters umfassende epidemiologische Informationen zur Entwicklung der Hepatitis C in Österreich zu erarbeiten.

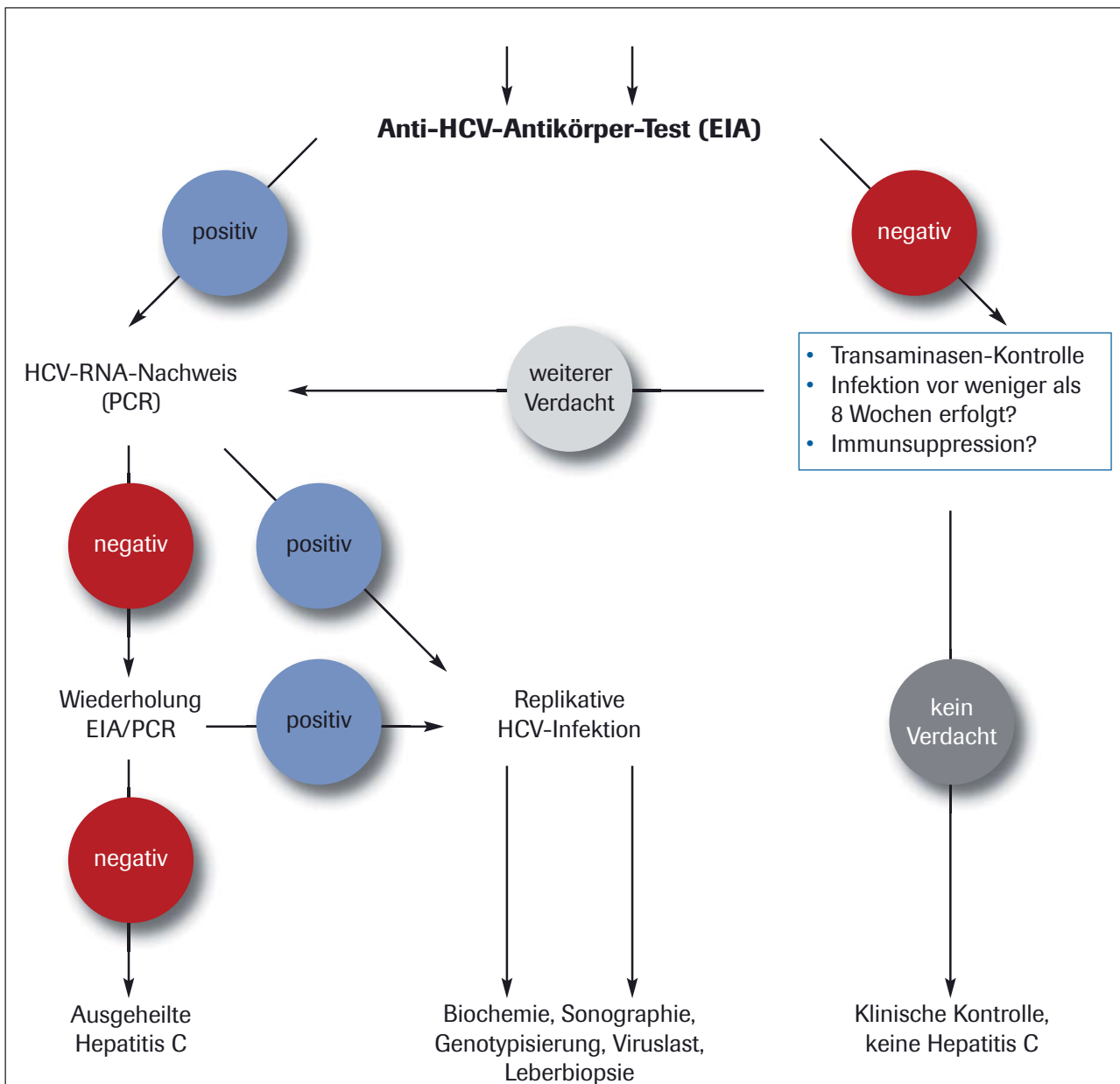
Verlässliche diagnostische Methoden waren die Voraussetzung, die weltweite Epidemiologie der Erkrankung zu beschreiben. So konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen HCV-Genotypen einer unterschiedlichen geographischen Unterteilung unterliegen. Während in Westeuropa Genotyp 1 – weniger 2

und 3 – dominant ist, finden sich in Nordafrika und Kleinasien hauptsächlich Genotyp 4 und in Asien vornehmlich Genotyp 5 und 6 [9]. Auch die Prävalenz der Erkrankung hat sich als sehr variabel gezeigt. In den Niedrigendemiegebieten wie Westeuropa liegt ein Nord-Süd-Gefälle vor: In Nordeuropa liegt die Prävalenz der Hepatitis C-Virusinfektion < 0,5 %, in Südeuropa kann sie Werte von 1–2 % erreichen [10]. Die höchste Prävalenz ist aus Ägypten mit 20 % berichtet worden [11]. Für Österreich gibt es noch keine verlässliche Erfassung der Hepatitis C-Virusinfektionen. Eine realistische Schätzung der Prävalenz in Österreich basierend auf unseren eigenen Daten dürfte bei 0,5 % liegen. Möglicherweise liegt auch in Österreich ein Gefälle mit einer Zunahme der Prävalenz nach Osten vor. Abbildung 1 fasst die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik der Hepatitis C zusammen.

Für die Verbreitung der HCV-Infektion waren ganz vornehmlich Gesundheitseinrichtungen und mangelnde medizinische Hygienepraktiken verantwortlich. Die Einführung von Einmalnadeln und medizinischen Einwegartikeln sowie effiziente Sterilisationsmethoden haben die HCV-Übertragung im medizinischen Bereich nahezu völlig eliminiert. Erfreulicherweise konnte mehrfach bewiesen werden, dass die Übertragung von Mensch zu Mensch sehr ineffizient ist. Die größte Gefahr der zwischenmenschlichen Übertragung besteht im Sex Business mit der Anwendung von verletzungsträchtigen sexuellen Praktiken sowie beim intravenösen Drogengebrauch (www.cdc.gov) mit einem jährlichen Ansteckungsrisiko von etwa 10 % [12]. Dies kontrastiert eindrucksvoll mit den in vielen Ländern gesicherten Beobachtungen, dass das Risiko einer Nadelstichinfektion im medizinischen Bereich als extrem niedrig einzustufen ist (www.cdc.gov). Etwas höher wird das Risiko der Übertragung von der HCV-positiven Mutter auf das Kind beim Geburtsvorgang eingeschätzt. Die Angaben zum Risiko liegen zwischen 0 und 5 %. Dieses Risiko gilt als deutlich höher (> 10 %), wenn es zu Verletzungen der Mutter kommt oder die Mutter HIV-positiv ist [13]. Ob die prophylaktische Anwendung der Kaiserschnittentbindung das Risiko signifikant senken kann, gilt heute nach wie vor als kontroversiell [14].

■ Natürlicher Verlauf

Der natürliche Verlauf der HCV-Infektion ist durch zahlreiche Studien in den letzten 15 Jahren klar definiert worden. Während in den ersten Jahren der Forschung angenommen wurde, dass nahezu jede akute Hepatitis C-Virusinfektion chronisch verläuft, wissen wir heute, dass etwa die Hälfte der akuten symptomatischen Hepatitis C-Virusinfektionen spontan ausheilt. Der Verlauf einer chronischen Hepatitis C über Zirrhose, Leberkarzinom bis hin zum Leberversagen ist abhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Infektion, dem Geschlecht und zusätzlichen Risikofaktoren. Ganz allgemein gilt die Regel, dass bei Infektion in der Jugend (< 20 Jahre) der Verlauf gutartig ist, das heißt, die chronische Hepatitis C kann 30–40 Jahre bis zum Erreichen der Zirrhose benötigen. Wird die Infektion in der Mitte des Lebens erworben, ist der Verlauf rascher progredient, eine Zirrhose kann sich bereits innerhalb von 15–20 Jahren einstellen. Mit dem Erreichen des Zirrhosestadiums benötigt die Entwicklung zum hepatozellulären Karzinom weitere 5–10 Jahre. Weibliches Geschlecht ist mit



modifiziert nach Kompetenznetz Hepatitis 2002/2003
ÖGAM Konsensus 2006

Symptomatik: Abgeschlagenheit, chronische Müdigkeit, Bauchschmerz, Juckreiz, Konzentrationsstörungen, Persönlichkeitsveränderungen verbunden mit Depression oder Aggression, chronische Hautveränderungen, Gelenks-, Knochen-, Muskelschmerzen, Gewichtsverlust oder Widerwillen gegen fette Speisen und Alkohol. **Zeichen einer fortgeschritteneren Erkrankung:** Gelbsucht, Hepatosplenomegalie, Aszites, hepatische Enzephalopathie und gastroösophageale Varizen

Risikofaktoren in der Anamnese (hohes Risiko)

- Früherer oder aktueller intravenöser Drogengebrauch oder Kontakt mit intranasalem Kokain
- Kontakt mit kontaminiertem Blut, Blutprodukten oder Organtransplantation vor 1990
- Früherer Gefängnisaufenthalt
- Frühere medizinische Eingriffe in Entwicklungsländern
- Nicht steriles kontaminiertes Tattooing oder Körperpiercing
- Hämodialyse
- HIV-Infektion
- Unklare Lebererkrankung

- Bei fehlender Immunität aktive Immunisierung gegen Hepatitis A und B

Abbildung 1: Abklärung auf chronische Hepatitis C • unklar erhöhte Transaminasen • Risikofaktoren in der Anamnese • Symptomatik

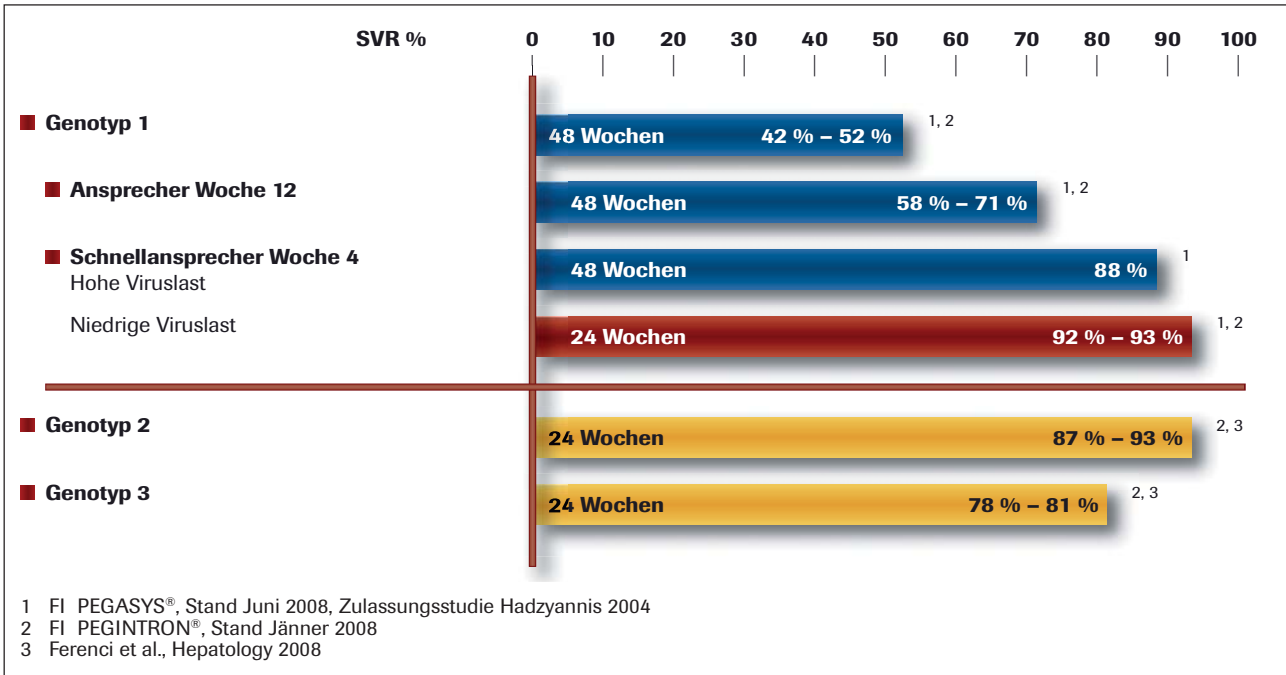
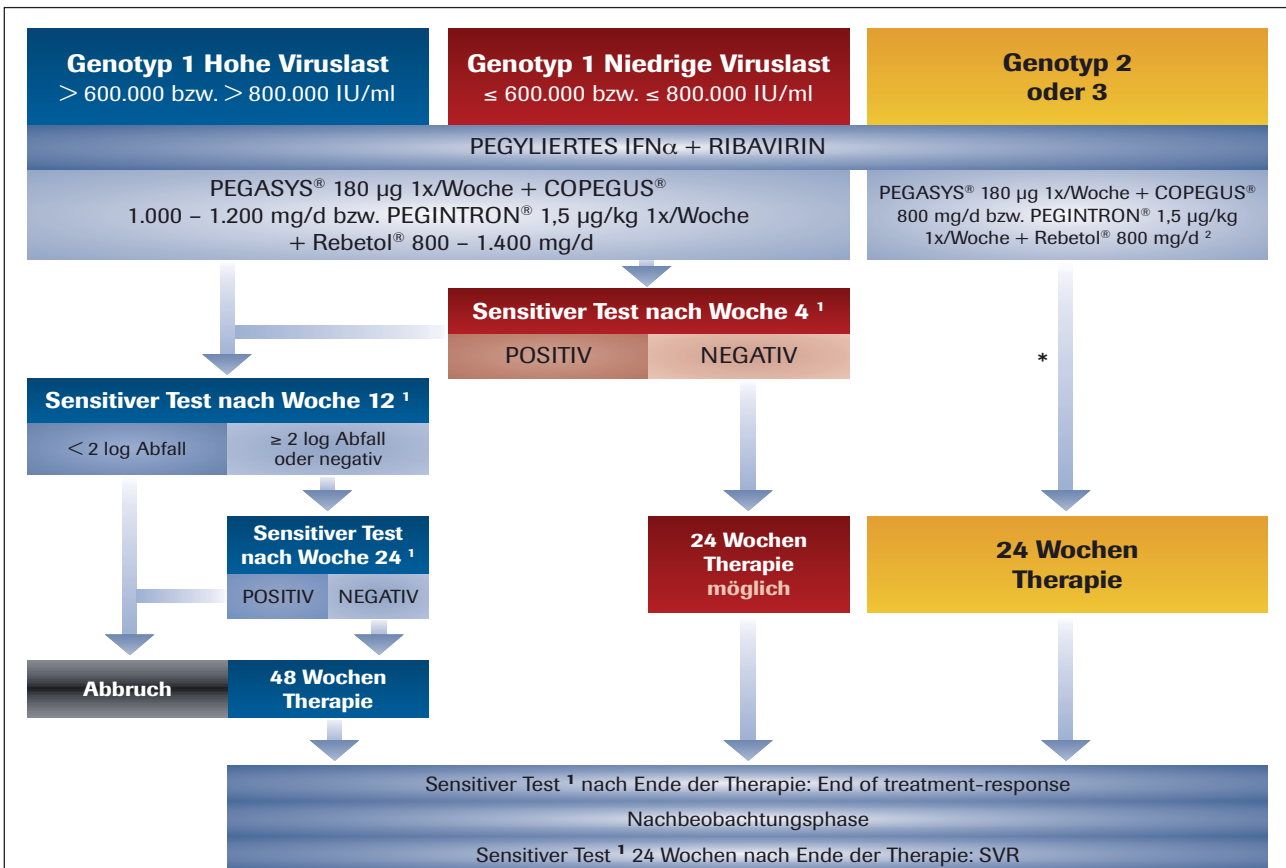


Abbildung 2: Therapieerfolg in Abhängigkeit von Genotyp, Geschwindigkeit des Ansprechens (Negativierung der PCR) und Therapiedauer: Oberes Schema für Genotyp 1-Patienten; unteres für Genotypen 2 und 3.



FI PEGASYS®, Stand Juni 2008;
 FI PEGINTRON®, Stand Jänner 2008
 1 Nachweisgrenze: Viruslast ≤ 50 IU/ml
 2 ÖGGH Konsensus Virushepatitis 2005
 * FI PEGASYS®, Juni 2008, 4.2. Eine Behandlungsdauer von nur 16 Wochen kann bei bestimmten Patienten in Betracht gezogen werden, die mit dem Genotyp 2 oder 3 infiziert sind, eine niedrige Ausgangsviruslast (≤ 800.000 I.E./ml) aufweisen, bis Woche 4 HCV-negativ geworden sind und bis Woche 16 HCV-negativ bleiben.

Abbildung 3: Dosierung und Steuerung der Therapie nach viralem Responsemuster und Genotyp.

einem deutlich langsameren Verlauf assoziiert. Umgekehrt führen männliches Geschlecht, Hepatitis B-Virus-, HI-Virus-Superinfektion oder Alkoholmissbrauch zu einer rascheren Progredienz der Erkrankung mit all ihren Komplikationen [15].

■ Therapie (Abb. 2, 3)

Die Behandlung der chronischen Hepatitis C ist eine Erfolgsgeschichte der modernen Medizin. Hierzu haben auch zahlreiche wissenschaftliche Publikationen der Austrian Hepatitis Study Group einen wichtigen, international anerkannten Beitrag geleistet. Bereits 1989/90 wurde in Österreich die erste Interferonstudie bei chronischer Hepatitis non-A, non-B aufgelegt. Damals lag die Heilungschance einer 6-monatigen Monotherapie mit einem konventionellen Interferon bei lediglich 5–8 %. Im internationalen Austausch zahlreicher Studienergebnisse wurden zwei Dinge rasch klar: Die Therapie musste auf 12 Monate verlängert werden und eine Interferonmonotherapie war unzureichend. Die breitere Anwendung molekularbiologischer Methoden zum direkten Virusnachweis hat die Therapiekonzepte weiter verbessert: Erst nach einer 6-monatigen Nachbeobachtung nach Therapiebeendigung kann eine endgültige Beurteilung erfolgen und von einer anhaltenden Viruselimination („Sustained virologic response“ [SVR]) oder Heilung gesprochen werden.

Ähnlich wie die Therapie mit Interferon auf empirischer Basis entwickelt wurde, war die Kombination von Interferon mit Ribavirin, einem Nukleosidanalogen, das primär zur Therapie von respiratorischen Virusinfektionen entwickelt worden war, rein empirisch. Die Kombination dieser beiden Substanzen konnte die Heilungsraten verdoppeln. Weiter revolutioniert wurde die Therapie mit der Analyse der Viruskinetik unter therapeutischen Bedingungen. Auch hierzu hat die Austrian Hepatitis Study Group wesentlich beigetragen. Patienten, deren HCV-RNA-Konzentration während der ersten drei Monate der Behandlung nicht um mindestens zwei Logstufen abfällt, haben kaum Aussicht auf eine erfolgreiche Therapie. Bei Patienten, die nach 6-monatiger Therapie immer noch PCR-positiv sind, sollte die Therapie beendet werden. Nach aktueller Kenntnislage können diese Patienten – in der Regel mit HCV-Genotyp 1 infiziert – unter Umständen mit einer etwas besseren Ausheilungschance über 18 Monate behandelt werden.

Aus zahlreichen Untersuchungen zur Assoziation von Viruskinetik unter Therapie, Genotyp, Viruslast, Fibrosegrad und der Wahrscheinlichkeit der Ausheilung kann heute die Therapie maßgeschneidert werden. Patienten, die nach vier Wochen Therapie bereits RNA-negativ sind (Rapid Virologic Response [RVR]), benötigen die kürzeste Therapiedauer: Genotyp 1-Patienten nur 6 statt 12 Monate; Genotyp 2-Patienten nur 3 (bzw. 4) versus 6 Monate. Dies gilt mit der Einschränkung, dass die Ausgangsviruslast von > 600.000 (> 800.000) IU/ml oder ein fortgeschrittenes Stadium der Leberfibrose grundsätzlich die längere Therapie benötigt. Patienten, die nach 3 Monaten keinen signifikanten Virusabfall von > 2 Logstufen zeigen, gelten als potentielle Non-Responder [16].

Die Einführung pegylierter Interferone hat für Patienten den Komfort der einmal wöchentlichen subkutanen Applikation und

eine etwas höhere Responserate gebracht. Allerdings sind die typischen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Malaise, Depression, Inappetenz etc. durch diese pharmakologische Modifikation nicht verbessert worden.

Trotz dieser Erfolge sind dringend Weiterentwicklungen zur Verkürzung der Therapiedauer und Steigerung der Effektivität notwendig. Viele Patienten, vor allem Non-Responder auf die bisherige Therapie, warten auf therapeutische Weiterentwicklungen. „Specific-targeted therapy against hepatitis C“ oder kurz STAT-C fasst die Substanzen zusammen, die als „Designer drugs“ gezielt gegen die molekularen Mechanismen der Virusreplikation entwickelt werden. Viele Substanzen sind bereits entwickelt worden, wurden aber auch teilweise wegen Nebenwirkungen oder geringer Wirksamkeit wieder verworfen. Derzeit gelten zwei Substanzen als potentielle Kandidaten für den breiten Einsatz, allerdings nur in Kombination mit der bisherigen Therapie [17]. Daneben werden weitere Substanzen mit zum Teil noch unverstandener Wirkung wie Silybinin oder Nitazoxanid getestet.

Vor dem Hintergrund dieser eindrucksvollen Geschichte ist eine aktuelle Umfrage zur Betreuung von Patienten mit Hepatitis C im niedergelassenen Bereich von Interesse, die vom Journal für Gastroenterologie und Hepatologie durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 6000 Fragebögen im Frühjahr 2008 an alle Allgemeinmediziner Österreichs ausgesandt. Retourneriert wurden ca. 3 % der ausgesandten Bögen.

■ Ergebnisse

Die einleitende Frage nach der Betreuung von Patienten mit chronischer Hepatitis C in der Ordination haben 164 der Einsender mit „Ja“ und 18 mit „Nein“ beantwortet. Die Befragten betreuen insgesamt 1238 Patienten, woraus sich durchschnittlich etwa 8 Patienten pro Teilnehmer errechnen. Diese Zahl vergleicht sich mit 3351 Personen, die in der anonymisierten elektronischen Datenbank der österreichischen aCtion Hepatitis C seit 2003 erfasst sind. Hier werden vor allem Patienten aus den Schwerpunktzentren erfasst. Das Bundesministerium für Gesundheit dokumentiert seit 1998 eine aktuelle Gesamtzahl von 6158 Hepatitis C-Meldungen nach dem Seuchengesetz, dem allerdings nur teilweise Genüge getan wird. An unserem Zentrum sind zirka 1446 Personen mit Hepatitis C erfasst, die wahrscheinlich > 90 % der Betroffenen in Tirol repräsentieren. Für Tirol lässt sich daraus eine Prävalenz der Hepatitis C von 0,33 % errechnen.

Interessant war die Frage nach den typischen Beschwerden, die mit der Hepatitis C beobachtet werden. Insgesamt wurden 61 verschiedene Symptome oder Befunde als typisch für die Hepatitis C aufgelistet. Die häufigste Nennung war Müdigkeit mit 90, gefolgt von fehlenden Symptomen (38), diffusen abdominalen Schmerzen (29), Erschöpfung allgemeiner Art (23), Abgeschlagenheit (16), Gelenkschmerzen und Appetitlosigkeit (jeweils 13). Bei 11 Nennungen war Übelkeit als typisch erachtet worden. Zufallsbefund und unspezifisches Krankheitsgefühl erhielten 10 bzw. 8 Nennungen. Mit deutlich abnehmender Häufigkeit wurden Blähungen, Infektanfälligkeit, Völlegefühl, Depressionen, Verdauungsstörungen

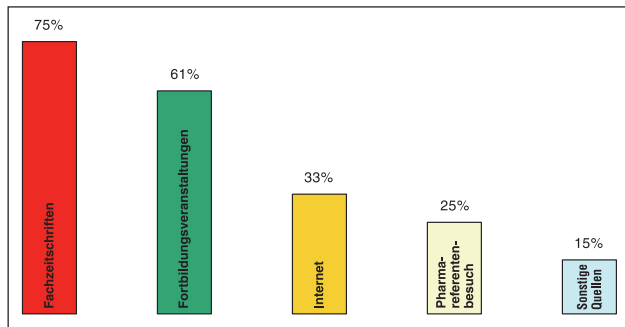


Abbildung 4: Quellen der Information zur Hepatitis C.

oder erhöhte Leberwerte genannt. Eine große Zahl unspezifischer Beschwerden wie Muskelschmerz, Leberschmerz, Hautveränderung, Gewichtsverlust und Ähnliches wurde mit jeweils zweifacher oder überwiegend einfacher Meldung als typisch erachtet. Zur Problematik der Diagnosestellung führten fast 180 der Befragten aus, dass sie ihre Diagnose überwiegend über laborchemische Bestimmung der Transaminasen bzw. die Serologie sicher machen. Lediglich bei 15 war die Polymerasen-Kettenreaktion (PCR) ein primärer Teil der Diagnosesicherung. Neun der Befragten verließen sich in der Diagnosesicherung auf die Überweisung zum Facharzt, sieben an ein Zentrum. Zirka 68 % der vermuteten Hepatitis C-Patienten waren Antikörper-positiv, 54,1 % der getesteten bei Verdacht auf Hepatitis C waren dann auch PCR-positiv.

Auf die Frage nach der weiteren Konsequenz eines positiven Testergebnisses haben 138 geantwortet, den oder die Betroffene einer hepatologisch-gastroenterologischen Spezialbetreuung zuzuweisen. 25 der Befragten weisen diese Patienten einem Internisten zu, während die ganz überwiegende Minderheit weitere Diagnostik, Beobachtung oder unspezifische Maßnahmen als Konsequenz angab. Bemerkenswerterweise wurde nur ein Mal als unmittelbare Konsequenz der Diagnosestellung eine Interferontherapie genannt. Im Sinne der genannten Ergebnisse war der Hinweis, dass 150 der Befragten Kontakte zu einem Therapiezentrum in der Nähe unterhalten, während nur 27 auf diese Frage mit „Nein“ geantwortet haben. Die Zahl der positiv getesteten Patienten, die behandelt wurden bzw. werden, wurde im Schnitt mit 67 % angegeben.

Das breiteste Spektrum an Antworten (insgesamt 99) ging auf die achte Frage ein: „Welche Erwartungen haben Sie im Hinblick auf die Zusammenarbeit mit den therapieeinstellenden Zentren?“ Mit 20 Nennungen war der Befundbericht, gefolgt von Information [16], Therapievorschlag [14], laufendem Kontakt [11], guter Zusammenarbeit die häufigste Nennung. Alle anderen Nennungen waren im Wesentlichen Variationen der genannten Schwerpunkte wie allgemeine Information, Information zur aktuellen Therapie und Kommunikation mit dem Zuweisenden.

Zur Frage nach den Informationsquellen zur Hepatitis C haben 75 % der Befragten angegeben, dass sie diese aus Fachzeitschriften, 62 % von Fortbildungsveranstaltungen, 33 % aus dem Internet, 25 % von Pharmareferentenbesuchen und 14 % aus sonstigen Quellen beziehen. Die am häufigsten genannten Fachzeitschriften waren Ärztwoche, Ärztezeitung und Medical Tribune mit je 11 Nennungen, gefolgt von Ärzte-

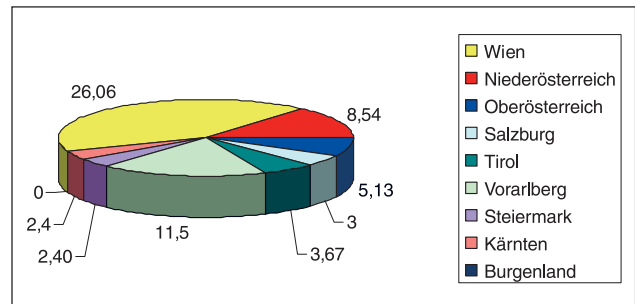


Abbildung 5: Anteil der Patienten, die unter einer Substitutionsbehandlung stehen, in den verschiedenen Bundesländern.

magazin (10) und dem Hausarzt (5). Insgesamt wurden 21 verschiedene Fachzeitschriften genannt. Ein einziges Mal wurde eine englischsprachige Zeitschrift, nämlich das New England Journal of Medicine, als Informationsquelle angegeben (Abb. 4). Auch bezüglich der Fortbildungsveranstaltungen ergab sich ein sehr buntes Bild. Insgesamt wurden 40 verschiedene Fortbildungsveranstaltungen genannt, wobei Fortbildungsveranstaltungen der Ärztekammer mit 8 Nennungen, gefolgt von Bezirksärzterfortbildungen mit 5 und Qualitätszirkel mit jeweils 4 Nennungen noch die häufigsten waren. Daneben wurden sowohl Krankenhäuser, Spezialambulanzen sowie bekannte regionale und überregionale Fortbildungsveranstaltungen in Einzelnennungen als die wesentlichen Fortbildungsveranstaltungen genannt. Als weitere Quellen wurden bemerkenswerterweise von zwölf Befragten Textbücher genannt, von acht Befragten direkte Information von Kollegen und von vier Arztbriefe als wichtigste Informationsquellen erwähnt. Auf die allgemeine Frage nach dem Interesse für das Thema Hepatitis C haben 114 der Befragten dieses als mittelmäßig eingeschätzt, 3 bemerkenswerterweise als überhaupt nicht und 63 als sehr stark.

In Beantwortung der Frage: „In welchen Bereichen der Hepatitis C wird mehr Unterstützung gewünscht?“ dominierte ganz eindeutig Information zu Therapie, Verlauf, Infektiosität und gezielter Abklärung. Lediglich 11 Befragte waren hinsichtlich der gebotenen Unterstützung grundsätzlich zufrieden. Allgemein ist in der Beantwortung dieser Frage auffällig, dass nahezu jeder Dritte den Wunsch nach Unterstützung in einer individuellen Form formuliert hat, aber sich inhaltlich auf die genannten Schwerpunkte bezogen hat. 170 Befragte haben sich zur Problematik geäußert, ob Hepatitis C auch heute noch unterdiagnostiziert sein könnte. Nahezu 72 % waren überzeugt, dass die Erkrankung unterdiagnostiziert ist. In erster Linie, weil sie wenig oder keine Symptome macht (30 %), weil entweder zuwenig daran gedacht oder kein Screening durchgeführt wird (29 %).

Der intravenöse Drogengebrauch stellt derzeit das höchste Risiko für eine HCV-Infektion dar und ist die größte Quelle der Neuerkrankungen. Das Risiko der Neuinfektion liegt bei etwa 10 % pro Jahr und ca. 60 % aller HCV-Positiven haben sich auf diesem Weg angesteckt. Dementsprechend hat sich der zweite Teil der Befragung auf Probleme in der Betreuung Drogen konsumierender Patienten bezogen.

Die Frage nach der Betreuung von Drogen konsumierenden Patienten haben 61 von 179 mit „Ja“ beantwortet. Der Anteil

der Betroffenen, der auf das Vorliegen einer HCV-Infektion getestet wurde, wurde mit 77 % benannt, wobei 35 % selbst und 42 % fremd getestet waren. Von diesen waren 31 % HCV-Antikörper-positiv und 27 % in der PCR positiv. Auf die Frage, wie viele der Hepatitis C-positiv getesteten Patienten unter Substitutionsbehandlung stehen, wurde eine Gesamtzahl von 229 genannt. Hier ist auffallend, dass der relative Anteil der Substituierten über das Bundesgebiet stark variiert. So führt Wien mit 26 % Substitutionen, gefolgt von Vorarlberg (12 %), Niederösterreich (9 %) und Oberösterreich (5 %), um die wichtigsten zu nennen (Abb. 5). Der Zugang von HCV-positiven Drogenkonsumenten zur Behandlung wurde nur 6 Mal als sehr gut, 22 Mal mit gut und 25 Mal mit schlecht bzw. sehr schlecht (3 x) beschrieben.

Die abschließende Frage zu Problemthemen, die in Zusammenhang mit Hepatitis und Drogenkonsum von besonderem Interesse sind, wurde sehr breit beantwortet. Aus der Art der Fragen lässt sich ableiten, dass Kolleginnen und Kollegen, die mit HCV-positiven Drogenpatienten arbeiten, grundsätzlich gut zur Hepatitis C informiert sind. Ihr weiterführender Informationsbedarf bezieht sich vor allem auf Detailfragen zur Hepatitis C wie Epidemiologie, Daten zum Infektionsweg, Infektionsmodi, spezielles Infektionsrisiko, Prävalenz, Schutzmaßnahmen, Sexualverhalten und Probleme der Interferontherapie in Verbindung mit Substitutionsbehandlung. Weitere Anregungen waren spezifische Fortbildungsveranstaltungen, Informationen zur Compliance sowie organisatorische Fragen wie, warum die Behandlung zum Teil nur Zentren vorbehalten ist. Spezifischere Fortbildungsveranstaltungen, Möglichkeiten der Schulung von Patienten, Problematik der inkompletten Abstinenz unter Substitutionstherapie, neue Therapieansätze und Hygienemaßnahmen in der Praxis waren weitere Vorschläge.

■ Diskussion

Die chronische Hepatitis C hat sich in Österreich und weltweit als eine der wichtigsten chronischen Infektionserkrankungen erwiesen. Die Erkrankung verläuft lange Zeit asymptomatisch, um im fortgeschrittenen Stadium eine enorme Last für die Betroffenen und das Gesundheitssystem zu bedeuten. Österreich hat nach einer aktuellen Studie immer noch die höchste Mortalität an chronischen Lebererkrankungen im europäischen Vergleich [18]. Seit dem Nachweis des Hepatitis C-Virus vor zirka 20 Jahren ist eine Flut an Informationen erarbeitet worden. Ein aktuelle Suche in Medline weist 42.043 Publikationen zur Hepatitis C aus. Die dynamische Entwicklung der Erkenntnis zur Erkrankung und ihrer Therapie bedeutet auch für die Ärzteschaft eine enorme Herausforderung in der Informationsverarbeitung. Die Betreuung der HCV-Patienten war historisch zentrumsbasiert. Mit der Etablierung von nationalen und internationalen Standards zu Diagnostik und Therapie sind die Voraussetzungen geschaffen, die Betroffenen im niedergelassenen Bereich zu betreuen. Mit der Fragebogenaktion wurde versucht, die Realität der Betreuung von HCV-Patienten durch die Allgemeinmedizin zu erfassen.

Bemerkenswert ist, dass von den 6000 Fragebögen, die an alle Allgemeinmediziner Österreichs ausgesandt wurden, lediglich

3 % beantwortet wurden. Nach einer vorsichtigen Schätzung kann man damit annehmen, dass vielleicht 10 % aller Angeschriebenen Hepatitis C-Patienten betreuen. Die im niedergelassenen Bereich betreuten Patienten machen mit 1238 zirka 20 % der seit 1998 nach dem Seuchengesetz Erfassten aus. Auf Basis der Zahl der Tiroler Patienten müssten in Österreich mehr als 25.000 Patienten an Hepatitis C erkrankt sein.

Die österreichische Erfahrung mit den Beschwerden der chronischen Hepatitis C-Patienten spiegelt internationale Beobachtungen wider. Müdigkeit, unspezifische allgemeine oder uncharakteristische abdominelle Symptome, aber auch das Fehlen von Symptomen ist typisch für diese Erkrankung. Eine interessante Beobachtung ist die Tatsache, dass zirka 10 % der positiv auf Antikörper Getesteten letztlich PCR-negativ geblieben sind. Diese Betroffenen zeigen offenbar eine „Serumnarbe“ nach wahrscheinlich selbst limitiert verlaufener Hepatitis C. Die Wahrscheinlichkeit eines falsch-positiven Antikörperbefunds liegt < 1 %.

Die Mehrheit (84 %) der befragten Kolleginnen und Kollegen weist die Betroffenen nach Diagnosestellung einem Referenzzentrum zu, um das weitere Management festzulegen. Der wahrscheinlichste Grund hierfür dürfte die Verarbeitung der Informationslast sein, die als notwendig für die Betreuung erachtet wird und von einem Zentrum als selbstverständlich erwartet wird. Erfreulicherweise werden zirka 67 % der Patienten einer Therapie zugeführt. Der relativ hohe Anteil an Erkrankten, die interdisziplinär betreut werden, hat der Frage nach den Erwartungen in der Zusammenarbeit eine besondere Bedeutung gegeben. Als besonders wichtig wurden weiterführende Information, konkrete Therapievorschläge und enger Kontakt mit dem Zentrum genannt. Dies reflektiert wahrscheinlich die Erfahrung der dynamischen Entwicklung im therapeutischen Bereich und vielleicht die Problematik der Nebenwirkungen der Therapie.

Als wichtigste Informationsquellen haben sich Fachzeitschriften und Fortbildungsveranstaltungen erwiesen. Immerhin ein Drittel der Befragten hat die Information direkt aus dem Internet bezogen und ein Viertel aller Befragten schätzt die Qualität der Informationsbesuche von Pharmareferenten. Erfreulich ist, dass österreichweit vertriebene Fachzeitschriften hohes Vertrauen genießen. Das bunte Bild der Nennungen von Fortbildungsveranstaltungen als wichtige Informationsquelle belegt das hohe Niveau der jeweiligen Veranstaltungen. Insgesamt zeigt sich somit eine gut etablierte Informationsschiene, die leicht verfügbar ist, von den Betroffenen akzeptiert wird und dementsprechend weiter ausgebaut werden sollte.

Etwas überraschend ist, dass nahezu 72 % der Befragten der Ansicht waren, dass die Hepatitis C heute noch unterdiagnostiziert ist. Dies dürfte weniger auf konkreten – leider immer noch fehlenden – Fakten als mehr auf der Tatsache beruhen, dass die Diagnose häufig überraschend erfahren wird. Als mögliche Erklärung wurde neben dem Fehlen von Symptomen auch auf die Problematik des fehlenden Screenings hingewiesen. Die Sinnhaftigkeit von Screening-Untersuchungen wird heute noch kontroversiell diskutiert. Vordergründig spricht die relativ geringe Ausbeute vor dem Hintergrund deutlicher Kosten gegen ein breites Screening im Niedrigrisikobereich. Allerdings

gibt es Hinweise dafür, dass im Hochrisikobereich (z. B. Drogenmilieu, Krankenhäuser) ein Screening-Programm kosteneffizient ist. Die Entscheidung hierfür ist aber gesundheitspolitisch zu sehen.

Die Betreuung drogenkonsumierender Hepatitis C-Patienten stellt eine große und zunehmende Herausforderung dar. Ihre Erfassung und Behandlung ist aus epidemiologischer Sicht wesentlich, denn nur so lässt sich dieser Infektionsherd eindämmen. Die Betreuung ist eine interdisziplinäre Herausforderung, ohne eine psychische (psychiatrische) Stabilisierung ist eine Interferontherapie, die unter anderem mit depressiven und psychotischen Nebenwirkungen belastet ist, nicht durchführbar. Überraschender- und erfreulicherweise zeigen zahlreiche internationale Studien, dass der Erfolg der Behandlung in dieser Patientengruppe sogar besser sein kann als in der nicht drogenkonsumierenden Vergleichspopulation [19]. Für diesen Erfolg ist die Zusammenarbeit mehrerer Disziplinen notwendig. Ganz entscheidend ist die Mitbetreuung durch den Allgemeinmediziner, denn nur der niedergelassene Bereich kann die breite Verfügbarkeit der medizinischen Versorgung sicherstellen, die diese Patienten benötigen. 30 % der Befragten betreuen drogenkonsumierende HCV-Patienten, von denen fast 80 % Hepatitis C-Virus-positiv sind. Die Beantwortung der Frage nach dem Anteil der substituierten Patienten spiegelt die regionalen Unterschiede in der österreichischen Gesundheitspolitik wider. Eine adäquate Substitutionstherapie ist Voraussetzung für eine erfolgreiche antivirale Behandlung drogenkonsumierender HCV-Patienten. Auffallend ist, dass die

Kolleginnen und Kollegen, die sich der großen Herausforderung der Betreuung Drogenkonsumierender stellen, sehr gut zur Hepatitis C informiert sind, denn ihr Informationsbedarf fokussiert sich in erster Linie auf spezifische und weniger generelle Fragen zur Hepatitis C.

Nach 20 Jahren nationaler und internationaler Forschung zur Hepatitis C hat heute die Diagnostik und Therapie ein standardisiertes Niveau erreicht, das die Betreuung dieser aufwendigen Patienten auch im arbeitsintensiven Alltag des Allgemeinmediziners ermöglicht. Gleichzeitig ist die Dynamik der Entwicklung ungebrochen, sodass ein erfolgreiches Management die Stärkung der bestehenden Informationsmedien und Verbesserung der Zugänglichkeit zum interdisziplinären Informationsaustausch erfordert. Die Fragebogenaktion hat gezeigt, dass sich in Österreich ein solider Nukleus an Kolleginnen und Kollegen in der Allgemeinpraxis herausgebildet hat, der in kompetenter Art und Weise Hepatitis C-Patienten zu betreuen vermag und es muss Aufgabe aller auf diesem Gebiet Interessierten sein, diese Basis zu vergrößern, um die Zugänglichkeit der Hepatitis C-Betroffenen zu Diagnostik und Therapie im Bereich des Allgemeinmediziners zu vergrößern.

■ Relevanz für die Praxis

Die Prävalenz der Hepatitis C in Österreich ist noch nicht eindeutig gesichert und dürfte zwischen 0,5 und 0,8 % liegen. Die Erkrankung verläuft in der Regel ohne typische Symptome bis ins fortgeschrittene Stadium. Die Diagnostik sollte bei laborchemischen oder klinischen Verdachtsmomenten mittels Antikörper und PCR folgen. Die Therapie lässt sich mit gutem bis sehr gutem Erfolg maßgeschneidert nach Genotyp, Viruslast und Viruskinetik durchführen. Die Therapieergebnisse sind auch bei Patienten mit einem Drogenhintergrund ausgezeichnet, verlangen aber einen interdisziplinären Ansatz.

Trotz der gesicherten Diagnostik und klar definierter Behandlungsregeln betreuen nach einer aktuellen Umfrage nur etwa 3–10 % (?) aller Allgemeinmediziner in Österreich Hepatitis C-Patienten. Als Voraussetzung sehen sie eine enge Kommunikation und Zusammenarbeit mit einem Hepatitiszentrum. Die klinischen und epidemiologischen Erfahrungen, die die Allgemeinmediziner berichten, decken sich mit den internationalen. Zirka 30 % der Allgemeinmediziner betreuen Hepatitis C-Patienten mit einem Drogenhintergrund. Diese weisen sich durch besondere Kenntnis der Erkrankung und besonderes Interesse aus.

Die Österreichische Substitutionslandschaft muss als heterogen bezeichnet werden. Die etablierten Informations- und Fortbildungsschienen sind nach Meinung der Befragten zufriedenstellend, sollten aber weiter ausgebaut werden.

Literatur:

1. Choo Q, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–62.
2. Purcell RH, Alter HJ, Dienstag JL. Hepatitis Non-A, Non-B. 1976. *Yale J Biol Med* 2000; 73: 175–82.
3. Alter HJ, Houghton M. Clinical Medical Research Award. Hepatitis C virus and eliminating post-transfusion hepatitis. *Nat Med* 2000; 6: 1082–6.
4. Shimizu YK, Feinstone SM, Kohara M, Purcell RH, Yoshikura H. Hepatitis C virus: detection of intracellular virus particles by electron microscopy. *Hepatology* 1996; 23: 205–9.
5. Lenzi M, Johnson PJ, McFarlane IG, Ballardini G, Smith HM, McFarlane BM, Bridger C, Vergani D, Bianchi FB, Williams R. Antibodies to hepatitis C virus in autoimmune liver disease: evidence for geographical heterogeneity. *Lancet* 1991; 338: 277–80.
6. Fusconi M, Lenzi M, Ballardini G, Miniero R, Cassani F, Zauli D, Bianchi FB. Anti-HCV testing in autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1990; 336: 823–7.
7. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernández JM, Rogot M, Vargas V, Genesca J, Buti M, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 334: 294–7.
8. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S65–S73.
9. Smith DP, Simmonds P. Review: molecular epidemiology of hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 522–7.
10. Heintges T, Wands JR. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. *Hepatology* 1997; 26: 521–6.
11. Abdel-Aziz F, Habib M, Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Gamil F, Madkour S, Mikhail NN, Thomas D, Fix AD, Strickland GT, Anwar W, Sallam I. Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile Delta: population description and HCV prevalence. *Hepatology* 2000; 32: 111–5.
12. Neaigus A, Gyarmathy VA, Miller M, Frajzyngier V, Zhao M, Friedman SR, Des Jarlais DC. Injecting and sexual risk correlates of HBV and HCV seroprevalence among new drug injectors. *Drug Alcohol Depend* 2007; 10: 234–43.
13. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36: S106–S113.

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel

1977 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde in Innsbruck, 1984 Facharzt für Innere Medizin. 1985–1987 und 1988–1989 Ausbildung am King's College Hospital, London, Institute for Liver Studies. 1990 Habilitation zum Transferrin-Stoffwechsel der Leber, 1992 Facharzt für Nephrologie, 1995 FA für Gastroenterologie und Hepatologie, 1996 FA für Intensivmedizin. Seit 1997 Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin II mit Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie.



14. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356: 904–7.
15. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41–52.
16. Ferenci P. Chronische Hepatitis C – Aktuelle Entwicklungen seit dem Österreichischen Therapiekonsensus 2005: Die maßgeschneiderte Therapie. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2006; 4: 12–4.
17. Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, Zeuzem S, Zoulim F, Houghton M. The way forward in HCV treatment – finding the right path. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 991–1000.
18. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006; 367: 52–6.
19. Robaeys G, Van Vlierberghe H, Matheï C, Van Ranst M, Bruckers L, Buntinx F; BASL Steering Committee; Benelux Study Group. Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 159–66.

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](#)