

# Hepatitis C und Niere

Dr. med. Ansgar Rieke

**Weit über Veränderungen der Hepatitis C an der Leber hinaus, führen extrahepatische Manifestationen zu Organdysfunktionen, die für sich eigenständig eine Indikation zur antiretroviralen Therapie der Hepatitis C darstellen.**

In diesem Newsletter soll auf die Veränderungen an der Niere fokussiert werden. Das renale Parenchym exprimiert CD-81- und FR-B1-Rezeptoren, die es Hepatitis C-Viren ermöglichen, an der Zelloberfläche zu binden und mittels Endozytose die Zellen der Niere zu infizieren. Tatsächlich lässt sich HCV-RNA in Mesangiumzellen, Tubulusepithel, Endothelzellen des Glomerulum und dem Tubulusapparat der Niere nachweisen. Wahrscheinlich über Toll-like-Rezeptoren (TLRS) und über die Bildung von Eiweißmolekülen wird eine Immunreaktion des Körpers ausgelöst, die ein sehr variables Bild einer renalen Pathologie auslösen kann: So finden sich in Nierenbiopsien bei Hepatitis C Mikrodissektionen im glomerulären Schlingenkonvolut als TLR3-Spezifität und Formen einer membrano-proliferativen Glomerulonephritis (MPGN), als typische Manifestationsform einer Hepatitis C an der Niere. Besteht eine HCV-getriggerte Kryoglobulinämie (zirkulierende Proteine, die bei Kälte präzipitieren), kann dies als Vaskulitis an der Haut (besonders

der Extremitäten) Ulcera induzieren. Die Proteine werden an der Niere, im Bereich der mesangialen Matrix oder den glomerulären Kapillaren angelagert und lösen eine Immunreaktion aus. Hepatitis C und Kryoglobuline können so eine „Endothelitis“ induzieren und durch anti-endotheliale Antikörper und Komplementaktivierung einen renalen Schaden anrichten, der alle Formen einer Glomerulonephritis nach sich ziehen kann: Dies sind neben der Immunkomplexglomerulonephritis die membrano-proliferative Glomerulonephritis (MPGN), die membranöse GN, die fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS), die IgA-Nephritis, Formen einer fibrillären oder immuno-taktoiden Glomerulonephritis und Nierenbeteiligung im Rahmen einer Polyarteriitis nodosa (PAN). In einer Zusammenstellung von Nierenschäden (Kidder et al, 2015) wurde als Ursache einer Nierenschädigung bei HCV in der Mehrzahl (46 %) ein chronisch tubulo-interstitieller Schaden (akut zu 25 %) gesehen, während sich die Glomerulonephritiden zu 8 % auf eine membrano-proliferative, zu 4 % auf eine Minimal Change GN und zu 4 % auf eine membranöse GN verteilten.

## Klinik

Verlaufskontrollen haben gezeigt, dass eine Niereninsuffizienz bei Hepatitis C

oft unspektakulär und ohne das typische Bild einer akuten Glomerulonephritis mit Hämaturie und Proteinurie (dies nur in ein Viertel der Fälle) ablaufen kann. Eine „stille Schädigung“ der Nieren zeigt sich dann ausschließlich in einem Anstieg der Retentionswerte bzw. (besser) im Abfall der GFR, das gilt sowohl für die Berechnung nach Cockcroft Gault, MDRD oder CKD-EPI. Wegen der Vielgestaltigkeit der renalen Schädigung muss bei der Abklärung einer Niereninsuffizienz grundsätzlich immer auch eine Hepatitis-Serologie geprüft werden. Durch weitere Co-Faktoren wie unzureichende Blutdruckeinstellung, Einnahme von NSAR bei HCV-assoziierten Arthritiden, Nikotin, Diabetes mellitus oder begleitende Suchterkrankung wird die Nierenfunktion negativ beeinflusst. In einer retrospektiven Kohortenanalyse (Torontino, 1995) mit mehr als 470.000 Personen konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) bei Hepatitis C gegenüber nicht Infizierten deutlich erhöht ist (4,3/1000 Patientenjahre versus 3,1/1000 Patientenjahre). Eine Metaanalyse von 14 Studien mit insgesamt 336.227 Hepatitis C-Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe mit 2.665.631 HCV-negativen Personen bestätigt diesen Trend mit einem um 23 % erhöhten Risiko für eine dialyse-

pflichtige Niereninsuffizienz bei chronischer Hepatitis C (Park et al, 2015).

### Therapie aus nephrologischer Sicht

Die Therapie der Hepatitis C-assoziierten Glomerulonephritis orientiert sich zunächst an den allgemeinen Prinzipien einer GN-Therapie mit Blutdruckeinstellung auf Zielwerte um 120/80 mmHg mit antiproteinurisch wirkenden ACE-Hemmern oder Sartanen (RAAS-Blockade), in Kombination mit Diuretika und lang wirkenden Calcium-Antagonisten. Der Einsatz von Antikoagulantien bei großer Proteinurie (nephrotisches Syndrom) muss angesichts einer oft fortgeschrittenen Lebererkrankung mit Thrombopenie und portaler Hypertension kritisch gesehen und gegenüber dem Thromboserisiko individuell abgewogen werden. Als einzige kausale Therapie bleibt die antiretrovirale Therapie der Hepatitis C als Grunderkrankung.

### Hepatitis C bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist die Prävalenz einer Hepatitis höher als in der Normalbevölkerung (Lemos et al, 2007). Eine akute Hepatitis C verläuft überwiegend anikterisch und nur mit milder Erhöhung der GPT (= ALT), meist unterhalb einer 10-fachen Erhöhung der Norm. Mit einer Serokonversion zu Anti-HCV ist zwischen 1 und 7 Monaten bei Dialysepatienten zu rechnen und tritt in 90 % der Fälle auf (Lemos et al, 2007). Der Verdacht einer Infektion muss durch eine quantitative HCV-PCR Bestimmung bestätigt werden. In einer Studie mit monatlichen Kontrollen an 281 Dialysepatienten konnte gezeigt werden, dass in 3 Fällen die HCV-RNA der einzige Marker einer Infektion war (Moreira et al, 2003). Eine monatliche Kontrolle der GPT und 6-monatliche Kontrolle auf Anti-HCV ist als Screening für Dialysepatienten zu fordern. Eine spontane Elimination

des Virus ist bei Dialysepatienten noch unwahrscheinlicher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und tritt nur in etwa 5 % der Fälle auf (Lemos et al, 2008). Deshalb muss mit einer Therapie nicht erst auf die Chance einer Spontanheilung gewartet werden.

Bei Dialysepatienten ist Hepatitis C ein Faktor für Morbidität und Mortalität sowohl durch leberbezogene (wie z.B. HCC oder Leberzirrhose) als auch kardiovaskuläre Ereignisse. Möglicherweise ist Hepatitis C – mit der Begünstigung einer Insulinresistenz, einem metabolischen Syndrom oder einer chronischen Inflammation – Ursache einer verstärkten Atherogenese (Fabrici et al, 2012). Bei Dialysepatienten sind GPT (= ALT)-Werte oft nicht so erhöht und eignen sich deshalb nicht zur Abschätzung einer hepatischen Inflammation, ein Übergang zur Leberzirrhose erscheint vermindert (Okuda et al, 2004). Die Bestimmung der HCV-PCR ist durch Dialyse beeinflusst und zeigt insgesamt niedrigere Werte, ja oft sogar nicht messbare Ergebnisse (33 % bis 67 %, Fabrici, 2000), was möglicherweise durch Adhäsion von Viruspartikeln an Dialysemembranen zu erklären ist. Dieser Effekt scheint bei einer chronischen Hämodifiltration ausgeprägter zu sein als bei reiner Hämodialyse. So sind auch falsch negative PCR-Untersuchungen bei Dialysepatienten möglich. Nach einer Nierentransplantation zeigen die meisten Studien eine Beschleunigung der Fibroseprogression und eine erhöhte leberbedingte Mortalität bei Hepatitis C (Singh, 2012). Aus Untersuchungen amerikanischer Krankenversicherer (Senaca et al, 2015) ergibt sich, dass Hepatitis C-Patienten mit begleitender Nierenerkrankung eine signifikant höhere Krankheitslast und Wahrscheinlichkeit negativer gesundheitlicher Folgen haben, die sich durch eine verstärkte Häufigkeit von Sepsis, Pneumonie, Schlaganfall und Myo-

kardinfarkt sowie schwerer Anämie zeigen. Hepatitis C erhöht die Mortalität bei Nephritis, nephrotischem Syndrom und Nephrose (Lee et al, 2012). In einer Longitudinalstudie an 23.000 taiwanesischen Patienten (Lai et al, 2014) konnte gezeigt werden, dass Hepatitis C den Verlauf der Nierenfunktion und der ESRD (end stage renal disease) bezogenen Mortalität verschlechtert. Hepatitis C war in dieser Studie assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Nierenversagen, ESRD und darauf bezogene Mortalität. Dies konnte in anderen Studien auch bei Dialysepatienten gezeigt werden (Nakayama et al, 2000). Dem gegenüber verbessert eine antivirale Therapie den Verlauf einer Niereninsuffizienz (Hsu et al, 2014) und wirkt sich auch günstig auf das Patientenüberleben und das Transplantatüberleben nach Nierentransplantation aus (Gentil et al, 1999). Deshalb fordern sowohl die AASLD wie auch die EASL-Leitlinien eine antivirale Therapie der Hepatitis C bei allen Patienten mit Endorganschäden außerhalb der Leber einschließlich solcher an den Nieren und bei Kryoglobulinämie. Zusätzlich ist zu fordern, dass Patienten an Hämodialyse schon allein deshalb einer Hepatitis C-Therapie zugeführt werden sollten, um das Risiko einer nosokomialen Transmission der Hepatitis C zu verringern.

### Erfahrungen mit DAA's bei Niereninsuffizienz

Verschiedene Substanzkombinationen zur Hepatitis C-Behandlung sind bei mäßiger Niereninsuffizienz und einer eGFR > 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> möglich. Für alle Substanzkombinationen mit Sofosbuvir, also SOF/LDV, SOF/VEL, DCV+SOF, SOF/VEL/VOX, SOF/RBV, gilt die Einschränkung der Zulassung der Substanz SOF auf Werte oberhalb einer eGFR von 30 ml. Die Pharmakokinetik der DAA's bei schwerer Niereninsuffizienz unterhalb einer eGFR von 30 ml zeigt bis auf Ombitasvir, Ledipasvir

## Extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C als Indikation einer Therapie

Endokrin	autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (insb. Hashimoto-Thyreoiditis), Insulinresistenz (Diabetes mellitus), Störungen der Wachstumshormone (GH-Insuffizienz)
Hämatologisch	lymphoproliferative Erkrankungen, Non Hodgkin-Lymphome, die idiopathische Thrombozytopenie, monoklonale Gammopathie, autoimmun-hämolytische Anämie
Dermatologisch	Lichen ruber planus, Porphyria cutanea tarda, uncharakteristische palpable Purpura und Pruritus
Rheumatologisch	Gemischte Kryoglobulinämie, positive Rheumafaktoren, Gelenksbeschwerden mit Oligo- und Polyarthritiden und Sicca-Syndrom in Vaskulitiden (abdominell als Angina abdominalis, an der Haut als Ulcera, an der Niere als Glomerulonephritis)
Kardio-pulmonal	Formen einer Myopathie, Myocarditis, Kardiomyopathie und idiopathische Pulmonalfibrosen
Psychiatrisch	chronische Depression, psychomotorische Verlangsamung, Müdigkeit

und Velpatasvir für fast alle Substanzen eine Erhöhung der AUC's im Vergleich zu Patienten ohne Niereninsuffizienz. Für die Substanzen Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir, Daclatasvir, Grazoprevir und Elbasvir erscheint dies aber klinisch nicht signifikant, so dass diese Substanzen auch bei Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> und bei Dialysepatienten eingesetzt werden können. Spiegelmessungen bei der neu zugelassenen Substanzkombination Glecaprevir und Pibrentasvir (G/P) zeigt eine von der Nierenfunktion unbeeinträchtigte Pharmakokinetik, die auch durch Hämodialyse nicht verändert wird (Kosloski, 2016). Deshalb kann diese Substanz auch bei terminaler Niereninsuffizienz und bei Hämodialysepatienten unbedenklich in der Standarddosierung eingesetzt werden und muss nicht an ein Nierenersatzverfahren adaptiert werden.

Der Einsatz der Tripple D-Kombination bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ergab in der Ruby-I-Studie eine SVR-Rate von 90 bzw. 95 %, wobei Nebenwirkungen moderat waren und nicht zu einer Änderung der Leber- oder Nierenfunktion führten. Der Einsatz von EZR und GBR (Zepatier) wurde in der C-Surfer-Studie an Patienten mit ESRD eingesetzt und erreichte SVR-Raten von 94 bzw. 99 %. Auch hier war die Verträglichkeit gut und hatte bei keinem Patienten zu einem Abbruch der Studienmedikation geführt. In der Expedition-Studie an Pat. mit ESRD inkl. HD-Patienten konnte mit GLE/PIB (G/P) eine SVR zwischen 98–100% über alle Genotypen hinweg erreicht werden, wobei das Ansprechen weder durch das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung noch durch den Genotyp beeinträchtigt wurde (SVR 93–100%; Pol, 2017).

#### **Damit stehen für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz/ESRD 3 Therapieoptionen zur Verfügung:**

- Die Triple D-Kombination mit SVR-Raten zwischen 90 und 95 %
- Die Fix dose-Kombination EBR/GZR +/- Ribavirin und SVR-Raten zwischen 94 und 99 % und
- Die Fix dose-Kombination GLE/PIB (GP) mit SVR-Raten zwischen 98 und 100 %.

In Real life-Kohorten konnten für die Kombination Triple D die Daten der Ruby-Studie weitgehend bestätigt werden, ähnliches gilt für C-Surfer Daten bei EBR/GZR.

#### **Neue pangenotypische Substanzkombinationen bei Niereninsuffizienz**

Zwei neue pangenotypische Substanzkombinationen sind in Deutschland Ende Juli zugelassen worden. Sie kommen ohne den Einsatz von Ribavirin aus. Dieses ist für Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz von sehr hohem Wert, da Ribavirin bei Niereninsuffizienz kumuliert und in der Vergangenheit immer wieder zu schweren Anämien geführt hat, ja den Einsatz unmöglich gemacht hat und bis heute ein negatives Bild der HCV-Therapie bei Nephrologen prägt. Aus diesem Grund sind in Deutschland erst sehr wenig Pat. an Dialyse behandelt. Die Fix dose-Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX, Vosevir) ist durch die Substanz Sofosbuvir nur bis zu einer GFR > 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> möglich. Dagegen ist die Kombination aus Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P, Maviret) auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz möglich. Pharmakokinetische Analysen konnten zeigen, dass die Substanzen nicht renal eliminiert werden und nicht durch Hämodialyse entfernt werden (Kosloski, 2016). Entsprechend kann bei allen Stadien der Niereninsuffizienz wie bei jedem anderen Patienten unabhängig von der Nierenfunktionseinschränkung normal dosiert werden. Dadurch, dass Ribavirin als Comedikation bei G/P nicht notwendig ist, steht eine Substanzkombination bei Niereninsuffizienz zur Verfügung, die uneingeschränkt zum Einsatz kommen kann. Eine Behandlung des GT 3 bei Pat. mit einer Niereninsuffizienz und einer GFR < 30 ml ist damit erstmals möglich, da bisher nur Sofosbuvir haltige Therapien infrage kamen. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Markteinführung der Kombination GP/Maviret ein Durchbruch für die Behandlung von HCV-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

#### **Behandlung der Hepatitis C vor oder nach Nierentransplantation**

Nach wie vor steht zur Diskussion, ob Patienten mit geplanter Nierentransplantation besser vor oder nach einer Transplantation Hepatitis C behandelt werden sollten. Dadurch, dass sowohl das Pat.- wie auch das Transplantatüberleben durch Elimination von HCV verbessert werden können, spricht vieles dafür, die Hepatitis C vor Transplantation zum Zeitpunkt an einem Nierenersatzverfahren zu behandeln. Die Fix dose-Kombination G/P (Maviret) als Ribavirin freie Therapieopti-

on ermöglicht dieses. Andererseits sieht man insbesondere in den USA bessere Chancen auf eine Spenderniere, wenn HCV pos. Organe nicht von vorneherein ausgeschlossen werden müssen. Deshalb geht die Diskussion dort mehr zur Therapie nach TPX. Mit den heutigen Möglichkeiten einer HCV-DAA-Therapie sollten HCV pos. Organe transplantabel sein und ggf. im Nachhinein behandelt werden. Die neue Möglichkeit sowohl Ritonavir als auch Ribavirin frei behandeln zu können, lässt die Sorge vor Interaktionen der DAA mit Immunsuppressiva in den Hintergrund treten. Bei der Substanzkombination G/P, Maviret wird die Kombination mit Ciclosporin in der Fachinformation nicht empfohlen, wenn eine stabile Ciclosporin-Dosis > 100 mg/Tag benötigt wird. Bei der Kombination von Maviret mit Tacrolimus ist mit einem Anstieg des Tacrolimus-Spiegels zu rechnen, daher wird empfohlen, die therapeutische Dosis engmaschig zu überwachen. In jedem Fall ergeben sich neue therapeutische Optionen durch die Zulassung der pangenotypischen Kombination G/P = Maviret, die den Einsatz der Triple D-Kombination ersetzt.

#### **Fallbeispiel**

Ein 60 jähriger Patient erleidet in den 80iger Jahren durch einen Verkehrsunfall schwere innere Verletzungen mit Leberruptur, Lungenkontusion und zahlreichen inneren Blutungen, die u. a. auch zur einseitigen traumatischen Nephrektomie führten. Über eine Polytransfusion kommt es zu einer Hepatitis C-Infektion, die zunächst als Non-A/Non-B Hepatitis anhand erhöhter Transaminasen festgestellt wird. In der Bewältigung des schweren Unfalls mit langem Koma, Analgesie und Berentung entsteht bei dem damals jungen Pat. in den Folgejahren eine Polytoxikomanie vom Morphintyp mit IVDU. Ob hierdurch oder bereits durch die Massentransfusion zuvor eine Hepatitis C erworben wurde, bleibt unklar. Die Polytoxikomanie wird begleitet von allen Phasen des sozialen Abstiegs und endet mit Obdachlosigkeit. Die Schwangerschaft der Lebenspartnerin führt im Verlauf zur Abstinenzentscheidung. Es erfolgt zunächst eine Substitution mit Subutex. Jahre später kommt es mit neuer Arbeit und beruflicher Qualifikation zwar kurzfristig noch zu unkontrolliertem Alkoholkonsum aber nicht mehr zu einer Polytoxikomanie, ein Nikotinabusus wird fortgesetzt. Ein Myokardinfarkt führt

dann zur mehrfachen Reanimationen und anhaltenden ventrikulären Tachykardien, sodass bei initial schlechter linksventrikulärer Pumpfunktion nach Intervention der koronaren-Eingefäß-Erkrankung sekundär-prophylaktisch ein 2-Kammer Defi-System implantiert wird. Neben der erstmals erkannten Niereninsuffizienz bei Einzelniere, dem Nikotinabusus und positiver Familienanamnese (Myokardinfarkt des Bruders in jungen Jahren) wird auch eine Thrombophilie diskutiert, die während des Klinikaufenthaltes zu Kreislauf-relevanten Lungenarterienembolien führt. Deshalb wird der Pat. unabhängig von der kardialen Situation auf eine Antikoagulation eingestellt und soll lebenslang Eliquis/Apixaban einnehmen. Kardial beschwerdefrei, mit einer Einschränkung der Nierenfunktion auf eine GFR von 38 ml/min und in Vollzeit beruflich tätig, stellt sich der Pat. mit dem Wunsch einer Hepatitis C-Therapie vor. Klinisch ergibt sich der Befund einer kompensierten Leberzirrhose.

Unter Wertung der Vorgeschichte ergibt sich die Notwendigkeit einer Fortführung des Apixabans und des Amiodaron, so dass für die antivirale Therapie besondere Anforderungen formuliert werden

müssen. Bei Genotyp 1a und Niereninsuff. wird zunächst an den Einsatz von Zepatier gedacht, da bei einem SOF-haltigen Regime eine Verschlechterung der Nierenrestfunktion befürchtet wird. Deshalb wird bei GT1a vorbereitend eine genotypische Analyse auf NS5A-Resistenzen veranlasst. Sie ergibt eine Y93 H-Mutation, die bei Zepatier den Einsatz von RBV und Therapieverlängerung auf 16 Wo erfordern würde. Nach Verfügbarkeit der Substanz Maviret wird das Therapiekonzept zugunsten einer 12-wöchige Therapie mit Maviret unter Verzicht auf Ribavirin geändert. Nach sorgfältiger Prüfung des jeweiligen Interaktionspotentials soll eine Therapie mit Maviret unter Fortführung von Amiodaron und Eliquis in Dosisreduktion begonnen werden. Nur für die Zeit der 12-wöchigen Therapie mit Maviret soll auf Simvastatin komplett verzichtet werden (Interaktionen!) und Amiodaron nur jeden 2. Tag mit 200 mg eingenommen werden (wöchentliche EKG-Kontrollen auf QT-Verlängerung) und die Eliquis-Dosis auf 2 x 2,5 mg reduziert werden. Nach Beendigung der Therapie kann sofort wieder auf die Ursprungsdosis gewechselt werden. Das von den Kardiologen favorisierte Epleron kann nicht eingesetzt werden,

stattdessen wird auf Spironolacton 25 mg umgesetzt (mit regelmäßigen Kontrollen von Kalium und GFR).

**Als Therapie wird geplant:**

- Maviret:** 3–0–0 über 12 Wochen
- Amiodaron 200 mg:** 1–0–0 jeden 2. Tag, darunter wöchentliche EKG-Kontrollen mit Bestimmung des QT-Intervalls
- Eliquis 5 mg:** ½–0–½
- Torasemid 10 mg:** 1–0–0
- Bisprolol 2,5 mg:** 1–0–0
- Spironolacton 25 mg:** 1–0–0
- Ramipril 20 mg:** ½–0–0

Der Pat. wird darüber aufgeklärt, dass die pharmakologischen Interaktionen nur auf theoretischen Überlegungen des Glykoprotein-Systems in der Leber beruhen und klinisch nicht ausgetestet sind. Eine enge Kooperation und Überwachung des Pat. wird mit dem Hausarzt vereinbart. Ebenso wird bei pos. Anti HBc auf die Möglichkeit einer Reaktivierung einer Hepatitis B durch die HCV-Therapie hingewiesen und der Pat. alle 4 Wochen (u. a. zur Kontrolle der Transaminasen) in die Ambulanz einbestellt.

## Hepatitis C Medikamente und Niereninsuffizienz

Substanz	Dosis CrCl > 80 ml/min	Dosis CrCl > 30–80 ml/min	Dosis CrCl < 30 ml/min	Hämodialyse
SOF	Standard	Standard, aber 61% höhere Exposition	nicht untersucht	Keine Daten
SOF/LDV	Standard	Standard	Keine Daten	keine Daten
SOF/VEL	Standard	Standard	Keine Daten	keine Daten
DCV	Standard	ca. AUC 40% ↑	ca. AUC 51% ↑	AUC 20% ↑
PTV/r + OMV	Standard	Standard	Standard	Standard
DSV	Standard	Standard	Standard	Standard
SMV	Standard	Standard, höhere AUC	nicht untersucht	Keine Daten
GZV/EBR	Standard	Standard	Standard	Standard
GLE/PIB	Standard	Standard	Standard	Standard
SOF/VEL/VOX	Standard	Standard	Keine Daten	Keine Daten

Mit freundlicher Unterstützung von



InXfo hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

**Herausgeber:** InXfo GmbH, Hirzstraße 17, 50937 Köln  
**Logistik-Team:** Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf  
**Technischer Support:** Stefan Preis, Clinovate  
**Foto:** Gunther Willinger

