

Leitlinienreport zur aktualisierten S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion

(AWMF-Register-Nr. 021-11)

Autoren

Petra Lynen Jansen¹, Pia van Leeuwen¹, Lisa Sandmann², Markus Cornberg^{2, 3}

Institute

- 1 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Berlin
- 2 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- 3 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; Centre for individualised infection Medicine (CiiM), Hannover

Schlüsselwörter

Leber, Virushepatitis, Hepatitis B, Hepatitis D, Prävention, Diagnose, Therapie

eingereicht 20.04.2021

akzeptiert 02.05.2021

Bibliografie

Z Gastroenterol 2021; 59: 80–149

DOI 10.1055/a-1498-2706

ISSN 0044-2771

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Markus Cornberg

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland


Tel.: +49/5 11/5 32 68 21

cornberg.markus@mh-hannover.de

Pia van Leeuwen

DGVS, Olivaer Platz 7, 10707 Berlin, Germany

vanleeuwen@dgvs.de

 Zusätzliches Material finden Sie unter <https://doi.org/10.1055/a-1498-2706>

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Informationen zum Leitlinienreport	e81
	Herausgeber	e81
	Federführende Fachgesellschaft	e81
	Geltungsbereich und Zweck	e81
	Zielorientierung der Leitlinie	e81
	Patientenzielgruppe	e82
	Versorgungsbereich	e82
	Anwenderzielgruppe/Adressaten	e82
	Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Beteiligung von Interessengruppen	e82
2.	Methodisches Vorgehen	e84
2.1	Grundlagen der Methodik	e84

Inhaltsverzeichnis		Seite
	Schema der Evidenzbewertung	e84
	Schema der Empfehlungsgraduierung	e84
	Statements	e85
	Expertenkonsens	e85
2.2	Systematische Literaturrecherche	e86
	Auswahl der Evidenz	e86
	Bewertung der Evidenz	e86
	Erstellung von Evidenztabellen	e86
	Erstellung der Empfehlungen und Konsensfindung	e86
2.3	Zeitplan	e86
3.	Externe Begutachtung und Verabschiedung	e87

Inhaltsverzeichnis		Seite
	Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen	e87
	Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie	e87
	Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten	e87
4.	Lernziele für Studierende der Medizin	e89
5.	Verbreitung und Implementierung	e90
	Konzept zur Verbreitung und Implementierung	e90
	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	e90
	Literaturverzeichnis	e90

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport dokumentiert das Aktualisierungsverfahren der Leitlinie von März 2016 bis März 2021.

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Geltungsbereich und Zweck

Die Entwicklung und Implementierung von nationalen, hochwertigen, evidenz- und konsensbasierten Leitlinien ist eine wesentliche Grundlage für eine optimierte und sichere Versorgung unserer Patienten.

Hepatitis B ist eine potenziell lebensbedrohliche Lebererkrankung, die durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) verursacht wird. Die akute HBV-Infektion kann in seltenen Fällen ein Leberversagen verursachen oder zu einer chronischen Infektion führen, die mit dem Risiko einer Leberzirrhose und der Entstehung von Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom) verbunden ist. Es steht ein sicherer und wirksamer Impfstoff zur Verfügung, der bei Immungesunden einen >90%igen Schutz vor Hepatitis B bietet. Dennoch ist die HBV-Infektion ein globales Problem des öffentlichen Gesundheitswesens, da weltweit insgesamt 257 Millionen Menschen mit einer chronischen HBV-Infektion leben. Die WHO berichtet von 887 000 Menschen, die im Jahr 2015 an einer Hepatitis B verstorben sind [1]. Die Epidemiologie ändert sich aufgrund verschiedener Faktoren wie Impfpolitik und Migration. In Deutschland war die Zahl der an das Robert Koch-Institut gemeldeten Personen mit Hepatitis-B-Virusinfektion im Zeitraum von 2001 bis 2009 rückläufig. Seit 2015 nimmt die Zahl der gemeldeten Patienten jedoch wieder deutlich zu. 2018 wurden insgesamt 4507 Fälle in Deutschland erfasst. Gründe hierfür können u. a. neue Kriterien für den Nachweis der Hepatitis-B-Virusinfektion sowie eine erhöhte Testung bei Asylsuchenden sein [2]. Die Gesamtkosten einer leitliniengerechten Versorgung von Hepatitis-B-Patienten in Deutschland sind hoch. Dabei muss berücksichtigt werden, dass lediglich etwa 25 % der mit Hepatitis-B-Virus Infizier-

ten erfasst werden. Somit liegen hohe Versorgungskosten bei der Erkrankung an Hepatitis B vor [3].

Zielorientierung der Leitlinie

Die Etablierung von Standards in der Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Hepatitis-B-Virusinfektionen, die die rationalen und evidenzbasierten Handlungsmöglichkeiten für behandelnde Ärzte vorstellen, zählen zu den Zielen der Leitlinienaktualisierung.

Ein weiteres Ziel ist, die Diagnose und die Darstellung diagnostischer Fallstricke zu verbessern. Darüber hinaus werden neue Therapieoptionen und Perspektiven dargestellt, die die Sicherstellung einer angemessenen Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion gewährleisten.

Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, werden folgende Aspekte bei der Leitlinienaktualisierung kritisch betrachtet:

- klinische, histologische und virologische Diagnostik,
- transparente Stadieneinteilung & Risikobewertung,
- Empfehlung einer risikoadaptierten antiviralen Therapie.

Auch eine Reduktion der Neuinfektionen soll durch adäquates Handeln entsprechend der Leitlinie sichergestellt werden.

Zu Beginn dieser vollständigen Leitlinienaktualisierung wurde daher zunächst der Überarbeitungsbedarf der Leitlinie in folgenden Schritten analysiert und festgelegt. Festlegung des inhaltlichen Überarbeitungsbedarfs:

- Orientierende Literaturrecherche insbesondere nach Quellen aggregierter Evidenz
- Aufarbeitung der Kommentare und Korrekturvorschläge zur alten Leitlinie
- Expertenbefragung der Leitliniengruppe zum Änderungs- und Ergänzungsbedarf
- Priorisierung des Überarbeitungsbedarfs der alten Leitlinienempfehlung, Festlegung der Evidenzgrundlage und Ergänzung neuer Schlüsselfragen
- Konsentierung durch die Steuergruppe (M. Cornberg (Hannover), J. Petersen (Hamburg), T. Berg (Leipzig), D. Glebe (Gießen), C. Niederau (Oberhausen))

Die Methodik der Leitlinie beruht auf dem zurzeit gültigen Regelwerk der AWMF, dem gemeinsamen Manual von Cochrane, Ärztlichem Zentrum für Qualität in der Medizin und dem AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement für die Erstellung von Leitlinien und dem Leitlinienprogramm der DGVS [4–7]; hierbei ergaben sich einige Änderungen insbesondere in der Darstellung der angewandten Methodik.

Festlegung des methodischen Überarbeitungsbedarfs:

1. Suche nach existierenden Leitlinien seit 2011
2. Recherche/Klassifizierung von Studien und Empfehlungen nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, Erstellen von Evidenztabelle
3. Dokumentation der Evidenzrecherche (Suchstrategien, Trefferquoten, Auswahl der Evidenz und Dokumentation der Ausschlussgründe)
4. Änderung der Empfehlungsgraduierung nach A („soll“), B („sollte“) und 0 („kann“)

5. Formulierung von Qualitätszielen für die Versorgung
6. Dokumentation und Bewertung potenzieller Interessenkonflikte im Leitlinienreport, Offenlegung im Leitlinienreport

Die Leitlinie richtet sich sowohl an Kinder und Jugendliche als auch an Erwachsene mit einer Hepatitis-B-Virusinfektion sowie Patienten mit Hepatitis-Delta-Koinfektion.

Patientenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an Kinder als auch an Erwachsene mit einer Hepatitis-B-Virusinfektion sowie an Patienten mit einer Koinfektion.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie umfasst als Versorgungsbereich die ambulante und stationäre medizinische Versorgung sowie die Diagnostik und die Therapie in der Haus- und fachärztlichen Betreuung.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an folgende an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen: Gastroenterologen, Internisten, Infektiologen, Kinder- und Jugendärzte, Pathologen und Virologen sowie an Betroffene, Angehörige und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger). Die Leitlinie dient zur Information auch für Allgemeinmediziner, Krankenpflegekräfte und Mitarbeiter, die in anderen Bereichen des Gesundheitswesens in der Betreuung von Patienten mit Hepatitis-B-Virusinfektionen tätig sind.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Beteiligung von Interessengruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinatoren Herrn Prof. Dr. Cornberg, Hannover, und Herrn Prof. Dr. med. Petersen, Hamburg, beauftragten. Dr. Lisa Sandmann und Dr. Christoph Höner zu Siederdisen unterstützten die Koordinatoren als Sekretär*in. Methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia van Leeuwen, DGVS-Geschäftsstelle, Berlin. Frau Dr. Nothacker, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite. Eric Wohlfarth und Torsten Karge standen für das Leitlinienportal zur Verfügung.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, sodass weitere Fachgesellschaften/Vertreter sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angeschrieben und um die Nennung von Mandatsträgern gebeten.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)
Stefan Christensen
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
Hartwig Klinker

- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V./Bundesverband deutscher Pathologen e. V. (DGP/BDP)
Peter Schirmacher, Andrea Tannapfel
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
Markus Cornberg, Michael P. Manns
- Deutsche Gesellschaft für Transplantationsmedizin (DTG)
Christian P. Strassburg
- Gesellschaft für Virologie e. V. (GfV)
Sandra Ciesek, Wolfram Gerlich, Dieter Glebe, Ulrike Protzer, Jörg Timm
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie & Ernährung e. V. (GPGE) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Jan de Laffolie, Gunter Flemming, Patrick Gerner, Wolf-Dietrich Huber, Thomas Lang, Michael Melter, Stefan Wirth
- Nationales Referenzzentrum HBV/HDV
Christian Schüttler
- Ständige Impfkommission (STIKO)
Wolfgang Jilg, Sabine Wicker

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

- Deutsche Leberhilfe e. V.
Achim Kautz, Claus Niederau, Ingo van Thiel
- Lebertransplantierte Deutschland e. V.
Egbert Trowe

Weitere Institutionen

- Deutsche Leberstiftung (DLS)
Christoph Höner zu Siederdisen, Michael P. Manns, Heiner Wedemeyer

Bei der personellen Besetzung der einzelnen Arbeitsgruppen wurden, wenn möglich, Fachkompetenz, eine interdisziplinäre Verteilung und der jeweilige Tätigkeitsbereich (niedergelassen und stationär) berücksichtigt (s. ► **Tab. 1**).

Da sich die Versorgung in Deutschland von der in der Schweiz und Österreich unterscheidet, wurden die Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) und die Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) nicht beteiligt.

Teilnehmer der Konsensuskonferenz:

Niklas Aehling, Christoph Berg, Thomas Berg, Peter Buggisch, Stefan Christensen, Sandra Ciesek, Markus Cornberg, Nektarios Dikopoulos, Wolfram Gerlich, Dieter Glebe, Kerstin Herzer, Holger Hinrichsen, Christoph Höner zu Siederdisen, Patrick Ingiliz, Wolfgang Jilg, Christoph Jochum, Birgit Kallinowski, Daniela Kroy, Thomas Lang, Petra Lynen Jansen, Benjamin Maasoumy, Michael P. Manns, Claus Niederau, Kai-Henrik Peiffer, Jörg Petersen, Ulrike Protzer, Christoph Sarrazin, Eckart Schott, Julian Schulze zur Wiesch, Christian Schüttler, Martin Sprinzl, Christian P. Strassburg, Frank Tacke, Jörg Timm, Egbert Trowe, Florian van Bömmel, Ingo van Thiel, Jens Verheyen, Johannes Vermehren, Heiner Wedemeyer, Sabine Wicker, Stefan Wirth, Erik Wohlfarth, Anika Wranke, Karsten Wursthorn

► **Tab. 1** Mitglieder der Leitliniengruppe.

AG 1: Definition der Hepatitis B und Hepatitis Delta und Empfehlungen zur Diagnostik	AG-Leiter	Claus Niederau (DGVS, Deutsche Leberhilfe e. V.) Ulrike Protzer (GfV)
	AG-Mitglieder	Peter Buggisch (DGVS) Sandra Ciesek (DGVS, GfV) Viola Knop (DGVS) Peter Schirmacher (DGP/BDP) Christian Schüttler (Nationales Referenzzentrum HBV/HDV) Andrea Tannapfel (DGP/BDP) Jörg Timm (DGVS, GfH)
AG 2: Indikationsstellung zur Therapie der Hepatitis B	AG-Leiter	Jörg Petersen (DGVS)
	AG-Mitglieder	Holger Hinrichsen (DGVS) Christoph Jochum (DGVS) Achim Kautz (Deutsche Leberhilfe e. V.) Kai-Henrik Peiffer (DGVS) Christoph Sarrazin (DGVS) Eckart Schott (DGVS)
AG 3: Therapie der Hepatitis B	AG-Leiter	Markus Cornberg (DGVS, DLS, DGIM) Frank Tacke (DGVS)
	AG-Mitglieder	Nektarios Dikopoulos (DGVS) Christoph Höner zu Siederdisen (DLS) Daniela Kroy (DGVS) Michael P. Manns (DGVS, DLS, DGIM) Martin Sprinzl (DGVS) Florian van Bömmel (DGVS) Ingo van Thiel (Deutsche Leberhilfe e. V.; arbeitsübergreifend) Johannes Vermehren (DGVS) Karsten Wursthorn (DGVS) Stefan Zeuzem (DGVS)
AG 4: Infektionen mit Hepatitis-B-Viren im Zusammenhang mit Organtransplantationen	AG-Leiter	Thomas Berg (DGVS)
	AG-Mitglieder	Christoph Berg (DGVS) Kerstin Herzer (DGVS) Benjamin Maasoumy (DGVS) Niklas Aehling (DGVS) Martina Sterneck (DGVS) Christian P. Strassburg (DGVS, DTG) Egbert Trowe (Lebertransplantierte Deutschland e. V.)
AG 5: Immunprophylaxe der Hepatitis B	AG-Leiter	Dieter Glebe (GfV/Nationales Referenzzentrum HBV/HDV) Wolfgang Jilg (STIKO)
	AG-Mitglieder	Wolfram Gerlich (GfV) Birgit Kallinowski (DGVS) Julian Schulze zur Wiesch (DGVS) Jens Verheyen Sabine Wicker (STIKO)
AG 6: HBV-Koinfektionen	AG-Leiter	Heiner Wedemeyer (DGVS, DLS)
	AG-Mitglieder	Stefan Christensen (DAGNÄ) Patrick Ingiliz (DGVS) Hartwig Klinker (DGI) Lisa Sandmann (DGVS) Anika Wranke (DGVS)
AG 7: Hepatitis B im Kindes- und Jugendalter	AG-Leiter	Stefan Wirth (GPGE)
	AG-Mitglieder	Jan de Laffolie (GPGE) Gunter Flemming (GPGE) Patrick Gerner (GPGE) Wolf-Dietrich Huber (GPGE) Thomas Lang (GPGE) Michael Melter (GPGE)

► **Tab. 2** Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009.

Klasse	Therapie	Diagnostik	Prognose
1a	Systematische Übersicht (SR)* von randomisierten, klinischen Studien (RCTs)	SR* von diagnostischen Klasse-1-Studien; CDR# von Klasse-1b-Studien aus verschiedenen Zentren	SR* von Inzeptionskohortenstudien; CDR#, validiert in verschiedenen Populationen
1b	Einzelne RCTs	Validierungskohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder CDR getestet in einem Zentrum	Inzeptionskohortenstudie mit $\geq 80\%$ Follow-up; CDR#, validiert in einer Population
1c	Alles oder nichts	Absolute SpPins und SnNouts [†]	Alles-oder-nichts-Fallserien
2a	SR* von Kohortenstudien	SR* von diagnostischen Klasse-2-Studien	SR* von retrospektiven Kohortenstudien oder Placebo-Gruppen in RCTs
2b	Einzelne Kohortenstudie oder RCTs minderer Qualität	explorative Kohortenstudien mit gutem Referenzstandard; CDR# nach Ableitung oder validiert nur an Teilgruppen oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up der Placebo-Gruppe in einem RCT; CDR# nach Ableitung oder validiert an Teilgruppen
2c	Outcome-Studien, ökologische Studien		Outcomes-Research-Studien
3a	SR* von Fall-Kontrollstudien	SR* von Klasse-3-Studien	
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudie	Nicht konsekutive Studie oder ohne konsistent angewandten Referenzstandard	
4	(Fallserien oder) Kohorten-/Fall-Kontrollstudien minderer Qualität	Fall-Kontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard	Fallserien oder prognostische Kohortenstudien mäßiger Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen

* Systematisches Review mit Homogenität.

Clinical Decision Rule (Algorithmen oder Punktesysteme, die helfen, eine Prognose oder diagnostische Kategorie abzuschätzen).

[†] SpPins haben eine so hohe Spezifität, dass sie die definitive Diagnose stellen; SnNouts haben eine so hohe Sensitivität, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt.

2. Methodisches Vorgehen

2.1 Grundlagen der Methodik

Auf der Grundlage der Literatur und Auswahl der Evidenz (► **Tab. 2**) wurden die Empfehlungen durch die AG-Leiter aktualisiert bzw. neu erarbeitet und zunächst im E-Mail-Umlaufverfahren innerhalb der einzelnen AGs abgestimmt. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte über die Formulierung „soll, sollte, kann“ (► **Tab. 3**). Die Empfehlungen wurden in einem Delphi-Verfahren von allen Leitlinienmitarbeitern abgestimmt. Zu Empfehlungen, die nicht mit Ja abgestimmt wurden, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden. Empfehlungen, die zu über 95% mit Ja abgestimmt wurden, wurden bereits (bis auf eine Ausnahme) zu diesem Zeitpunkt verabschiedet.

Die Kommentare und Änderungsvorschläge der Delphi-Runde wurden von den Koordinatoren gesichtet und ausgewertet. Alle Empfehlungen, die in der ersten Abstimmung weniger als 95% Zustimmung erhalten hatten, wurden innerhalb der AGs überarbeitet und auf der abschließenden 2-tägigen Konsensuskonferenz erneut diskutiert. Frau PD Dr. med. Lynen Jansen übernahm die Moderation der Konsensuskonferenz. Die Empfehlungen wurden durch die vorbereitenden AG-Leiter präsentiert, erläutert und

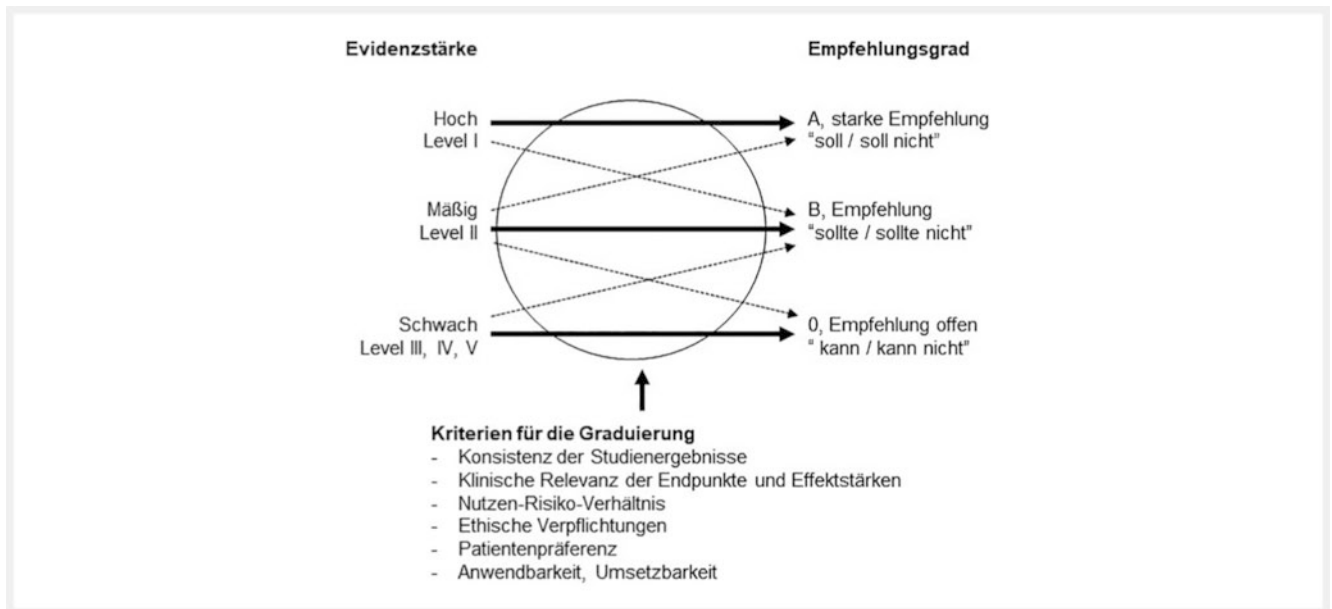
nach den Prinzipien der NIH-Konferenz besprochen und abgestimmt. Dazu wurden Änderungsvorschläge gesammelt, dokumentiert und mittels TED-System von allen Anwesenden bis zur Konsentierung (Konsens > 75%) abgestimmt. Das Ergebnis der Abstimmung wurde dokumentiert und die Konsensusstärke gemäß ► **Tab. 4** festgelegt. Im Anschluss an die Konsensuskonferenz erfolgten die finale Überarbeitung der Kommentare durch die AG-Leiter und die redaktionelle Zusammenstellung der Leitlinie durch den Koordinator.

Schema der Evidenzbewertung

Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 (► **Tab. 2**) durchgeführt und in den Kommentartexten entsprechend angegeben. In den Empfehlungen wird für die Übersichtlichkeit auf die detaillierte Klassifizierung verzichtet und lediglich von 1–5 angegeben. Die Details zur Suche und Auswahl und Bewertung der Evidenz sind unter 2.2 Literaturrecherche dargestellt.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Bei der Überführung der Evidenzstärke in die Empfehlungsstärke konnte der Empfehlungsgrad gegenüber dem Evidenzgrad aus



► **Abb. 1** Schema der Empfehlungsgraduierung. [rerif]

► **Tab. 3** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgrad (nur S3)	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	offen	kann

Negative Empfehlungen werden entsprechend formuliert.

den in ► **Abb. 1** angegebenen Gründen auf- oder abgewertet werden. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte außerdem über die Formulierung „soll, sollte, kann“ (► **Tab. 3**).

Die Konsensusstärke wurde gemäß ► **Tab. 4** festgelegt.

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Bei allen Statements wurde auf die Vergabe des Empfehlungslevels verzichtet. Hintergrundinformationen wurden im Erläuterungstext dargestellt.

Expertenkonsens

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach Literatur durchgeführt

► **Tab. 4** Einteilung der Konsensusstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75–95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75
Kein Konsens	< 50

wurde. Teilweise wurde der Expertenkonsens auch angewandt, wenn nach ausführlicher Recherche keine Literatur vorlag. Diese Empfehlungen adressieren z. T. Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole verwendet; die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in ► **Tab. 3**.

2.2 Systematische Literaturrecherche

Auf der Basis einer Vorabrecherche wurden innerhalb der Arbeitsgruppen die Empfehlungen priorisiert, die aufgrund neuer Erkenntnisse überarbeitet werden mussten. Für diese Empfehlungen erfolgte eine Leitlinienrecherche. Dazu wurden Leitlinien, die seit der letzten Aktualisierung publiziert wurden, systematisch in PubMed und deutschsprachige Leitlinien auf der AWMF-Website recherchiert. Aktuelle Leitlinien, die nach der letzten Version der DGVS Leitlinie publiziert wurden und relevante Empfehlungen enthielten, wurden ausgewählt und nach DELBI bewertet (Anhang II). Empfehlungen, die für eine Leitlinienadaptation geeignet schienen, wurden in einer Leitliniensynopse zusammengefasst und die Empfehlungen sowie der Empfehlungsgrad übernommen, wenn

eine Verknüpfung zur Primärliteratur hinterlegt war (Anhang II). Die Empfehlungen sind im Text mit LA (Leitlinienadaptation) markiert. Modifikationen werden im Einzelnen erläutert. Für neue oder geänderte Empfehlungen, für die eine Leitlinienadaptation nicht durchgeführt werden konnte, wurden De-novo-Recherchen in PubMed durchgeführt (die Evidenztabelle sind im Anhang III dargestellt). Wurde weder eine Leitlinienrecherche noch eine De-novo-Recherche durchgeführt, sind die Empfehlungen als Expertenkonsens gekennzeichnet.

Einschlusskriterien für Leitlinien:

- Anwendbarkeit auf die kaukasische Bevölkerung
- Sprache deutsch oder englisch
- Erscheinungsjahr: neuer als 2010
- DELBI Bewertung > 0,5 in Domäne 3

Einschlusskriterien für De-novo-Recherche:

- Studienart: Metaanalyse, Randomized Controlled Trial, Multicenter Study, wobei Metaanalysen bevorzugt wurden
- Sprache: Englisch
- Zeitraum: 2010 bis aktuell

Auswahl der Evidenz

Die Auswahl der Evidenz erfolgte durch einen mehrstufigen Screeningprozess. Im Titel-Abstract-Screening wurden die Abstracts durch die AG-Leiter anhand der Ein- und Ausschlusskriterien auf potenzielle Relevanz gescreent.

Zudem wurde das Rechercheergebnis durch die Leitlinien-gruppe auf Vollständigkeit überprüft.

Im letzten Schritt des Screenings wurden die Volltexte der ausgewählten Publikationen auf die Erfüllung der o. g. Kriterien überprüft.

Bewertung der Evidenz

Die im Volltext-Screening ausgewählten Literaturstellen wurden wie in der vergangenen Leitlinie entsprechend der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 bewertet. Hierbei wurde keine Studie ausgeschlossen.

Erstellung von Evidenztabelle

Aus allen eingeschlossenen Literaturstellen wurden im nächsten Schritt Daten extrahiert und in Form von Evidenztabelle zusammengefasst. Diese sind im Anhang dargestellt.

Erstellung der Empfehlungen und Konsensfindung

Auf der Grundlage der Evidenz wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte durch die AG-Leiter erarbeitet und zunächst im E-Mail-Umlaufverfahren innerhalb der einzelnen AGs abgestimmt. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte über die Formulierung „soll, sollte, kann“.

Anschließend wurden alle Empfehlungen in einem Delphi-Verfahren von allen Leitlinienmitarbeitern mithilfe einer 5-stufigen Entscheidungsskala abgestimmt (ja, eher ja, unentschieden, eher nein, nein). Zu Empfehlungen, die nicht mit ja/eher ja abgestimmt

wurden, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden. Empfehlungen, die zu über 95 % mit ja/eher ja abgestimmt wurden, konnten bereits zu diesem Zeitpunkt verabschiedet werden.

Die Kommentare und Änderungsvorschläge der Delphi-Runde wurden von den AG-Leitern und den Koordinatoren gesichtet und die Empfehlungen überarbeitet. In einer strukturierten, zweitägigen Konsensuskonferenz unter Moderation von Herrn Cornberg und Frau Lynen stellten die AG-Leiter die überarbeiteten Empfehlungen vor. Diese wurden nach den Prinzipien der NIH (National Institutes of Health)-Konferenz besprochen und abgestimmt: Präsentation im Gesamtplenium unter Berücksichtigung der Kommentare und ggf. Erläuterungen durch die AG-Leiter, Aufnahme von Stellungnahmen und ggf. Änderung, Abstimmung, Festschreiben des Ergebnisses.

Diskutiert wurden:

- alle Empfehlungen, die in der Delphi-Runde weniger als 95 % Zustimmung erhalten hatten
- Empfehlungen, die inhaltlich verändert wurden
- Empfehlungen, die bereits in der Delphi-Runde verabschiedet worden waren, aber aufgrund von Doppelungen oder zur Verbesserung der inhaltlichen Stringenz der Leitlinie in den Kommentar verschoben wurden
- neue Empfehlungen

Empfehlungen, die in der Delphi-Runde nicht verabschiedet und in den Kommentarteil verschoben wurden, wurden nicht erneut abgestimmt. Ebenfalls nicht abgestimmt wurden Empfehlungen, die bei gleichbleibender Datenlage unverändert aus der Leitlinie von 2011 übernommen werden konnten. Die Konsensusstärke wurde gemäß ► **Tab. 4** festgelegt. Im Anschluss an die Konsensuskonferenz erfolgten die finale Überarbeitung der Kommentare durch die AG-Leiter und die redaktionelle Zusammenstellung der Leitlinie durch die Koordinatoren.

2.3 Zeitplan

März 2016	Beauftragung der Koordinatoren durch die DGVS
März 2016	Anmeldung bei der AWMF
September 2016	Kick-off-Treffen in Hamburg
Januar 2017	AG-Leiter-Treffen in Essen
Februar bis März 2017	Delphi-Verfahren
Juni 2017	Konsensuskonferenz in Hannover
März 2018	2. Delphi-Verfahren

3. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert. Darüber hinaus stand die Leitlinie als Konsultationsfassung zur Kommentierung für

► **Tab. 5** Änderungsvorschläge zur Konsultationsfassung.

Anmerkung/Änderungsvorschlag zur Konsultationsfassung	Änderung aufgrund der eingegangenen Kommentare
<p>Empfehlung 1.1.3 Hier sollten „Menschen die einen HIV-Preexposition (PreP) einnehmen“ hinzugefügt werden, da zur PreP bislang TDF eingesetzt wird „homosexuellen Männern und Personen mit häufig wechselnden Sexualkontakten“ würden wir ändern in „Menschen mit häufig wechselnden Sexualkontakten“, da keine Unterscheidung zwischen Transsexuellen, Menschen ohne Geschlechtszuordnung und Frauen gemacht werden sollte</p>	<p>Änderung der Empfehlung in: Eine HBV-Diagnostik soll erfolgen bei [2, A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Personen mit erhöhten Leberwerten und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis ▪ allen Personen mit vorbestehender Erkrankung oder Immunsuppression, bei denen ein schwerer Verlauf einer Hepatitis B zu erwarten ist. <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit Leberzirrhose/-fibrose – Patienten mit hepatozellulärem Karzinom – Dialysepatienten – HIV- und/oder HCV-Infizierten – Patienten vor bzw. während einer immunsuppressiven Therapie, einer Therapie mit B-Zell depletierenden Antikörpern (Rituximab) oder Chemotherapie – Patienten mit einer angeborenen Immunschwäche ▪ allen Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko für eine Hepatitis B <ul style="list-style-type: none"> – Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HBsAg-Prävalenz – Familien- oder Haushaltsangehörigen, insbesondere Kinder von HBsAg-positiven Müttern und Geschwister sowie Eltern von (aktuell oder ehemals) HBV-Infizierten – Sexualpartner von HBV-Infizierten – medizinisches Personal – Patienten oder Personen in psychiatrischen Einrichtungen, Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte, Justizvollzugsanstalten – Personen mit häufig wechselnden Sexualkontakten – aktive und ehemalige i. v. Drogenbenutzer – Screening zur Vermeidung einer Transmission auf gesunde Empfänger von Knochenmarks- oder Organtransplantaten vor und nach Transplantation – Blut-, Gewebe-, Samen- und Organspender – Schwangere (siehe 1.1.2)
<p>Änderungsvorschlag zum Kommentar der Empfehlung 3.7.2 Glukosurie in normoglykämische Glukosurie ändern „Proteinurie“ hinzufügen, da diese Urinveränderung meist einer Serumkreatininerhöhung vorausgehen und insbesondere bei jungen und Menschen mit niedriger Muskelmasse eine Nierenschädigung frühzeitig abgewendet werden kann</p>	<p>Kommentar geändert in: Frühe tubuläre Schäden können durch eine Proteinurie, normoglykämische Glukosurie bzw. eine verminderte Phosphat-Reabsorption angezeigt werden (keine Änderung zu [5]).</p>
<p>Änderungsvorschlag zum Kommentar der Empfehlung 5.12.1 Eine Übertragung von HBV im Zusammenhang des Tätigkeitsprofils von HCW wurde bislang bei HBV-DNA-Konzentrationen unter 200 IU/ml nicht beschrieben (200 IU/ml entsprechen 1000 Genomen HBV/ml, bei einem Umrechnungsfaktor von 1 IU = 5 Genom HBV) und ist nach Stand der Kenntnis für diese spezielle Übertragungssituation sehr unwahrscheinlich.</p>	<p>Kommentar geändert in: Eine Übertragung von HBV im Zusammenhang des Tätigkeitsprofils von HCW wurde bislang bei HBV-DNA-Konzentrationen unter 200 IU/ml nicht beschrieben (200 IU/ml entsprechen 1000 Genomen HBV/ml, bei einem Umrechnungsfaktor von 1 IU = 5 Genom HBV) und ist nach Stand der Kenntnis für diese spezielle Übertragungssituation sehr unwahrscheinlich.</p>

5 Wochen auf der DGVS- und der AWMF-Website zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Es gab folgende Änderungsvorschläge (s. ► **Tab. 5**):

Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Reisekosten und die Nutzung des Leitlinienportals wurden von der DGVS finanziert. Die Deutsche Leberstiftung unterstützte die Ausrichtung der Konsensuskonferenz. Eine finanzielle Beteiligung weiterer Institutionen erfolgte nicht. Mandatsträger und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten gaben alle Teilnehmenden zu Beginn der Leitlinienarbeit und erneut im Februar 2021 Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2010) ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinatoren und P. Lynen Jansen vor der Konsensuskonferenz auf thematischen Bezug zur Leitlinie gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien als keine, gering, moderat oder hoch bezüglich der individuellen Empfehlung kategorisiert. Die Mandatsträger der Leitlinie gaben eine Vielzahl potenzieller, direkter Interessenkonflikte an. Nach Einschätzung der

► **Tab. 6** Abbildung von Lernzielen des NKLM in der Leitlinie.

Lernziel/Teilkompetenz des NKLM	Anwendungsbeispiele/Querverweise im NKLM	Kompetenzebene des NKLM*	Relevante Empfehlung der S3-Leitlinie
12			
12.3.5.3 Prinzipien der Nekrose erklären und nekrotische Zellen im Mikroskop erkennen.		GL2	1.8.1 1.8.3 1.8.2
13 Prinzipien der Pathogenese und Pathomechanismen			
13.2.6 Sie erläutern Prinzipien der Infektion.	13.2.6.4 Grundformen, Aufbau, Wachstum, Vermehrung von Viren sowie Infektionswege und Entzündungsformen erläutern.	GL1	3.1.1 3.1.2 3.8.2
14 Klinisch-praktische Fertigkeiten			
14b.4.1.15	Erkennen von dokumentierten Schwangerschaftsrisiken		1.1.2
15 Diagnostische Verfahren			
15.2. Indikationsgerechte Auswahl apparativer Untersuchungsmethoden der Labor- und Gewebsdiagnostik			1.2.3 1.2.4 1.3 1.4.2 1.8.1 1.8.3 1.8.2 7.1
15.2.1.7 Punktionszytologische und feingewebliche Befunde interpretieren			1.8.3 1.8.2
15.3.1 Indikationsgerechte, patientenbezogene und situationsgerechte Auswahl der Sonografie	15.3.1.1 Indikationen und Kontraindikationen der Sonografie 15.3.1.2 Sonografiebefunde für weitere diagnostische und therapeutische Entscheidungen nutzen	BK2, WK3b	1.3.
16 Therapeutische Prinzipien			
16.1.1.14 Besonderheiten bei der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen		WK3b	3.7.1 3.7.2 3.9.1 3.13.1
16.5 Kritische Bewertung von Arzneimitteln und adäquate Arzneitherapie		BK2	3.2.1 3.2.2 3.3.4
16.5.1.61 Die Prinzipien des therapeutischen und des prophylaktischen Einsatzes von Antiinfektiva		WK3b	
Gesundheitsförderung und Prävention			
19.2.1.6 Impfpräventable Erkrankungen			1.1.3 1.2.1 3.13.1 5.1.3 5.1.4 7.1
19.2.2 Früherkennungsuntersuchung			1.7.1
19.2.3.2 Spezifische Risiken durch Suchtmittelkonsum	Typische Folgeerkrankungen Risiken für Schwangerschaft und Geburt		1.1.2 1.1.3

► **Tab. 6** (Fortsetzung)

Lernziel/Teilkompetenz des NKLM	Anwendungsbeispiele/Querverweise im NKLM	Kompetenzebene des NKLM*	Relevante Empfehlung der S3-Leitlinie
20 Anlässe für ärztliche Konsultation			
20.34 Gelbsucht			
20.50	Impfungen und Impfberatung		1.1.3 1.2.1 5.1.3 5.1.4 5.3.1 5.5.1
20.79	Infektionskrankheiten in der Schwangerschaft		1.1.2 3.12.1 3.12.3
21 Erkrankungsbezogene Prävention, Diagnostik, Therapie, Versorgungs- und Notfallmanagement			
21.1.7 Verdauungs-system: Wissen bzw. Handlungskompetenz zu ...	21.1.7.23 Hepatitis		1.2.2 1.2.3 1.2.4 1.3 1.4.1 1.5.1 1.5.2 1.8.1 1.8.2 2.1.1 2.1.2 2.2.1 2.2.2

* GL = Grundlagenkompetenz; BK = ärztliche Basiskompetenz; PJ = PJ-Kompetenz; WK = Weiterbildungskompetenz; Kompetenzebene 1: Faktenwissen, Kompetenzebene 2: Handlungs- und Begründungswissen; Kompetenzebene 3: Handlungskompetenz (a: unter Anleitung durchführen und demonstrieren; b: selbstständig und situationsadäquat in Kenntnis der Konsequenzen durchführen).

Leitliniengruppe stellt die interdisziplinäre Besetzung der Leitliniengruppe eine wichtige Maßnahme zum Ausgleich dieser potenziellen Interessenkonflikte dar. Mandatsträger mit personenbezogenen Zuwendungen (Zugehörigkeit zu Advisory Boards, Gutachter- und Vortragstätigkeit) wurden daher nach kritischer Bewertung durch die Leitliniengruppe nicht von den Abstimmungen ausgeschlossen, wenn die Art der Zuwendungen nicht einseitig (z. B. Zugehörigkeit zu mehreren Advisory Boards) und die wissenschaftliche Expertise nicht verzichtbar war. Finanzielle Zuwendungen, die ausschließlich wissenschaftlichen Institutionen zugeordnet werden konnten, führten nicht zu einer Stimmenthaltung (Drittmittel, Studienbeteiligung). Mandatsträger, deren Interessenkonflikte nicht vorlagen, oder Mandatsträger mit Eigentümerinteressen (z. B. Patente, Aktienbesitz, Firmenzugehörigkeit) erhielten kein Stimmrecht. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die eine Stimmenthaltung erforderlich gemacht hätten. Die 2021 aktualisierten Interessenkonflikte sind im Anhang 1 dargestellt.

4. Lernziele für Studierende der Medizin

Der 2015 durch den Medizinischen Fakultätentag verabschiedete Nationale Kompetenzbasierte Lernzielkatalog Medizin (NKLM) beschreibt das Absolventenprofil von Ärztinnen und Ärzten nach einer universitären Ausbildung im Sinne eines Kerncurriculums Medizin (<http://www.nklm.de/>) [8]. Der NKLM definiert Kompetenzen und Fertigkeiten in der Anwendung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren sowie in der Kommunikation, der Interaktion und der Teamarbeit.

Die Inhalte der aktuellen S3-Leitlinie wurden mit dem NKLM abgeglichen (► **Tab. 6**). Der Vergleich beider Instrumente soll den Übergang von der ärztlichen Aus- zur Weiterbildung verbessern und einen Beitrag zur Sicherstellung einer bestmöglichen patientenzentrierten Prävention und Behandlung der Hepatitis B leisten. Ziel der Analyse war es, die Empfehlungen der Leitlinie den Lernzielen und Kompetenzen des NKLM zuzuordnen. Die in ► **Tab. 6** aufgelisteten Empfehlungen wurden in der Leitlinie mit dem Hinweis NKLM versehen. Es fiel unter anderem auf, dass der

NKLM die Hepatitis-B-Impfung bei Risikogruppen nicht spezifiziert. Umgekehrt werden die Symptome Gelbsucht, Bauchmerzen und Müdigkeit nicht als Anlässe für ärztliche Konsultationen bei Hepatitis genannt.

5. Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird außer in der Zeitschrift für Gastroenterologie auch bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit wird auf 5 Jahre geschätzt (2026). Die Überarbeitung wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Ein Addendum zu den 2020 zugelassenen Medikamenten zur Therapie der Hepatitis D ist derzeit in Vorbereitung. Die Steuergruppe der Leitlinie prüft jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie. Als Ansprechpartnerin steht Ihnen Frau van Leeuwen (vanleeuwen@dgvs.de) von der DGVS Geschäftsstelle zur Verfügung.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] WHO. Hepatitis B – Key Facts. 2020
- [2] RKI. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Berlin, 2019
- [3] Stahmeyer JT, Becker H, Heidelberger S et al. Kosten einer leitliniengerechten Versorgung von Hepatitis-B-Patienten in Deutschland. Zeitschrift für Gastroenterologie 2012; 50 (8): 745–752
- [4] Lynen Jansen P, Preiss JC, Muche-Borowski C et al. Das Leitlinienprogramm der DGVS. Z Gastroenterol 2013; 51: 643–650
- [5] Muche Borowski M. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk-offline.html>
- [6] Gechter D et al. http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/20130523_Manual_Literaturrecherche_Final.pdfGechter
- [7] Blümle A, Sow D, Nothacker M et al. Manual systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien. 2019
- [8] Medizinischer Fakultätentag. Nationaler Kompetenzbasierter Lernzielkatalog Medizin (NKLM). 2015. Berlin, 2015

Anhang

I. Interessenkonflikterklärung

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
7. Mitglied von im Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
8. Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten
9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
10. Bewertung der Interessen gemäß den AWMF-Kriterien als keine, gering, moderat oder hoch

		Aehling, Niklas	Berg, Thomas	Berg, Christoph	Buggisch, Peter
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Advisory Board: AbbVie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Novartis, Merck/Schering Plough (Merck), Roche, Vertex	ja: Beratertätigkeit für Gilead, AbbVie, MSD, Intercept	ja: Mitglied in Advisory Boards: AbbVie, Gilead, Intercept, Orphanan, MSD, Univar
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Honorare für Vortrags-tätigkeiten: AbbVie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Novartis, Merck/Schering-Plough (Merck), Roche, Vertex	ja: Vorträge für Gilead, AbbVie, MSD, Intercept	ja: Schulungstätigkeiten für Alexion, Orphanan, Myrpharma Vorträge für AbbVie, Falk, Gilead, Intercept, MSD, Sanofi, Univar
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben: AbbVie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Novartis, Roche,	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein

6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	ja: Mitglied der DGVS	nein	ja: BNG-Beirat
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universitätsklinikum Leipzig, Sektion Hepatologie	Universitätsklinikum Leipzig	Universitätsklinikum Tübingen	selbstständig
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine
		Christensen, Stefan	Ciesek, Sandra	Cornberg, Markus	de Laffolie, Jan
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: abbvie Deutschland GmbH Gilead Sciences GmbH Beraterstätigkeit für: Janssen Cilag GmbH Merck Sharp & Dohme GmbH ViiV Healthcare GmbH Camurus Indivior	nein	ja: AbbVie Gilead Sciences GlaxoSmith-Kline (GSK) Janssen-Cilag Merck (MSD Sharp & Dohme GmbH) Novartis Roche Swedish Orphan Biovitrum (SOBI): Spring Bank Pharmaceuticals	ja: Shire
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Vortragstätigkeiten für: abbvie Deutschland GmbH Gilead Sciences GmbH Janssen Cilag GmbH Merck Sharp & Dohme GmbH ViiV Healthcare GmbH	nein	ja: AbbVie Gilead Sciences Janssen-Cilag Merck (MSD Sharp & Dohme GmbH) Falk	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja: Roche Projekt: Quantitatives HBsAg im natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis B Laufzeit bis 2018	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein

7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja: Mitgliedschaften: dagnä e. V. DGI DAIG	ja: DGVS Mitglied	ja: von 4/2017 bis 4/2020 Mitglied im Governing Board der Europäischen Lebergesellschaft (EASL) Koordinator der Hepatitis-B-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) Medizinischer Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung	ja: GPGE
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Selbstständige Tätigkeit	Uniklinikum Essen (seit 03/2016) Medizinische Hochschule Hannover (bis 02/2016)	Medizinische Hochschule Hannover, seit 1999 zusätzlich seit 1/2019 Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI)	Universitätskinderklinik Gießen
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine
		Dikopoulos, Nektarios	Flemming, Gunter	Gerlich, Wolfram	Gerner, Patrick
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja: Einmalige Beratung von VBI Vaccines wegen einer Hepatitis-B-Vakzine	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: AbbVie Gilead Sciences	ja: Vortrag über Nahrungsmittelallergien bei Säuglingen, Kleinkindern. Im Rahmen einer Weiterbildung für Kinderkrankenschwestern und Hebammen des Nestlé Nutriion Institute	ja: 2 honorierte Vorträge für Abbott über Hepatitis B; Überarbeitung einer Broschüre Klinischer Leitfaden Virushepatitis für Abbott gegen Honorar	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein

5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja: Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologie (bng), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)	nein	ja: Gesellschaft für Virologie; unentgeltlicher Berater des Nationalen Referenzzentrums für Hepatitis B und D, eingerichtet und gefördert durch das Robert Koch-Institut	ja: GPGE
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Niedergelassener Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie in der Praxis Ludwig & Dikopoulos, Zeppelinstraße 16, 89160 Dornstadt, Teilzeitmitarbeiter als Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie in der Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm	Universitätsklinik Leipzig	Seit April 2010 pensioniert. Früher Professor für Medizinische Virologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen seit 1991.	Universitätsklinikum Freiburg, Mathildenstraße 1, 79 106 Freiburg
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine
		Glebe, Dieter	Herzer, Kerstin	Hinrichsen, Holger	Höner zu Siederdisen, Christoph
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg Beratertätigkeit	ja: Beratertätigkeit für Novartis, Astellas, Chiesi, Biotest	ja: Beratertätigkeit: AbbVie, BMS, Gilead, MSD, Janssen	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Vorträge und Autorin Broschüren/Expertentipps für Novartis, Astellas, Chiesi	ja: Vortragshonorare: AbbVie, BMS, Gilead, MSD, Janssen	ja: Honorar für Vortragstätigkeit von den Firmen Novartis, Roche und Gilead. Reisekostenbeteiligung für einen Kongress von der Firma Gilead

3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: GILEAD Drittmittel	ja: Studienunterstützung von Chiesi, Biotest	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja: Gesellschaft für Virologie (GFV)	ja: Mitglied der DGVS und der DTG	ja: Mitgliedschaft in Fachgesellschaften: DGVS, DGIM, EASL, AASLD Mitglied im Berufsverband: bng	nein
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Gegenwärtiger Arbeitgeber: Justus-Liebig-Universität Gießen	selbstständig in eigener Praxis	Medizinische Universität Wien	Medizinische Hochschule Hannover
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine
		Huber, Wolf-Dietrich	Ingiliz, Patrick	Jilg, Wolfgang	Jochum, Christoph
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Gilead, AbbVie	nein	ja: Ad hoc Advisory Boards für AbbVie, Janssen, Intercept
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Gilead, AbbVie, BMS, MSD, Janssen-Cilag	ja: Honorare für Vorträge erhalten von den Firmen GSK, Pfizer und SanofiPasteurMSD	ja: Vortragshonorare von AbbVie, Janssen, Intercept, Mylan

3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	nein	ja: Mitglied der Gesellschaft für Virologie (GfV) und des Berufsverbands der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie (BÄMI)	ja: Mitglied der DGVS, EASL
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Medizinische Hochschule Hannover	Zentrum für Infektiologie Berlin-Prenzlauer Berg	Universität Regensburg seit 1992	Charité Universitätsmedizin Berlin Universitätsmedizin Essen, Sankt Josef Krankenhaus
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine
		Kallinowski, Birgit	Kautz, Achim	Klinker, Hartwig	Knop, Viola
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja: Beratertätigkeit/ Mitarbeit in Advisory Boards für die Firmen AbbVie, BMS, Boehringer, Gilead, Hexal, Janssen, MSD	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Referententätigkeit i. R. des hepatologischen Workshops des bng, gesponsert von mehreren Firmen wie Gilead, MSD, AbbVie	ja: Vortragshonorare von AbbVie, Bayer, BMS, Gilead, Intercept, Janssen	ja: Vortragstätigkeit für die Firmen AbbVie, BMS, Boehringer, Falk, Gilead, Janssen, MSD, Roche, Viiv	nein

3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Zuwendungen von AbbVie, BMS, Gilead, Intercept, Novartis	ja: Drittmittel für Forschungsvorhaben/ klinische Studien der Firmen AbbVie, Arrowhead, Boehringer, BMS, Gilead, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Roche, ScheBo, Viiv	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja: Ich bin Mitglied und im Beirat des Berufsverbandes der niedergelassenen Gastroenterologen, des sog. bng	nein	ja: DGI, DGIM, DGVS	nein
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Ich bin seit 2004 in einer gastroenterologisch-onkologischen Schwerpunktpraxis (damals Einzelpraxis) in Schwetzingen niedergelassen und seit 2017 in einer Jobsharing BAG dort tätig	Deutsche Leberhilfe e. V., Leberhilfe Projekt gUG, Kautz5 gUG	Universitätsklinikum Würzburg seit 1982	Universitätsklinikum Frankfurt
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine
		Kroy, Daniela	Lang, Thomas	Lynen Jansen, Petra	Maasoumy, Benjamin
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Teilnahme am Drug Safety Monitoring Board der Firma Astellas bis 2016	nein	ja: AbbVie, Roche, Abbott, Janssen-Cilag
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Vorträge CED bei Kindern und Jugendlichen gesponsert durch AbbVie	nein	ja: AbbVie, Roche, Abbott, Janssen-Cilag, MSD, BMS, Fujirebio, Astellas

3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Durchführung einer Multicenterstudie zur Therapie der Hepatitis B mit Adefovir (BMS)	nein	ja: Roche, Abbott, Fujirebio
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	ja: Biontech
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	nein	nein	ja: DGVS, EASL, DGIM, Deutsche Leberstiftung
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	DGVS	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	RWTH Aachen Uniklinik, Medizinische Klinik III, Pauwelsstr. 30, 52 074 Aachen	Klinikum Starnberg (Träger Landkreis Starnberg)	DGVS, RWTH Aachen	Medizinische Hochschule Hannover
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine
		Manns, Michael P.	Melter, Michael	Niederrau, Claus	Peiffer, Kai-Henrik
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Roche, Bristol Myers Squibb, Gilead, Boehringer, Ingelheim, Novartis, Merck (MSD), Janssen, Idenix, GlaxoSmithKline, Biotest, Achillion	ja: Milupa Berater- und Referenzstätigkeit zum Thema Säuglings- und Kleinkindernahrung	ja: MSD, BMS, Falk, Genzyme, Shire, Janssen, Roche, Gilead, Alexion, AbbVie	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Roche, Bristol Myers Squibb, Gilead, Merck (MSD), Janssen	ja: Referenzstätigkeit für die Firma Jazz Pharmaceuticals	ja: MSD, BMS, Falk, Genzyme, Shire, Janssen, Roche, Gilead, Alexion, AbbVie	ja: Vortragshonorare für Gilead und AbbVie 2018/2019

3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Roche, Bristol Myers, Squibb, Gilead, Boehringer, Ingelheim, Novartis, Glaxo, SmithKline, Biotest	nein	ja: MSD	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja: DGVS, DGIM, EASL, UEG	ja: DGKJ, GPGE, DTG	ja: DGVS	nein
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig	Uniklinik Regensburg, Barmherzige Brüder Regensburg, Klinikum St. Hedwig	Katholische Kliniken Oberhausen GmbH	Medizinische Klinik 1 Universitätsklinikum Frankfurt am Main
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine
		Petersen, Jörg	Protzer, Ulrike	Sandmann, Lisa	Sarrazin, Christoph
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: AbbVie, Aligos, Arrowhead, Assembly Pharma, BMS, Contravir, Gilead Sciences, Hepion, Intercept, Janssen, Merck, Merz, MSD, Myr GmbH, Shire, Spring Bank Pharmaceuticals, Takeda	ja: GILEAD Roche Arbutus VirBio Curevac	nein	ja: Advisory Boards für: Abbott, AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Roche
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: AbbVie, Aligos, Arrowhead, Assembly Pharma, BMS, Contravir, Gilead Sciences, Hepion, Intercept, Janssen, Merck, Merz, MSD, Myr GmbH, Shire, Spring Bank Pharmaceuticals, Takeda	ja: Roche Janssen	nein	ja: Vorträge für: Abbott, AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Qiagen, Roche, Siemens

3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: Roche Alnylam Alios (Janssen)	nein	ja: Forschungsunterstützung von: Abbott, Gilead, Janssen, Qiagen, Roche, Siemens
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja: DGVS, bng	ja: Gesellschaft für Virologie HepNet	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), European Association for the Study of the Liver (EASL).	ja: Mitglied in folgenden Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Deutsche Gesellschaft zur Erforschung der Leber (GASL), European Association for the Study of the Liver (EASL)
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	selbstständig seit 12 Jahren, Prof. Dr. Jörg Petersen, Ärztliche Leitung Leberzentrum Hamburg im IFI, Institut für Interdisziplinäre Medizin an der Asklepios Klinik St. Georg, Haus L, Lohmühlenstr. 5, 20 099 Hamburg, Tel.: + 49 40 284 07 60 0, Fax: + 49 40 284 07 60 222, E-Mail: petersen@ifi-medizin.de	Helmholtz Zentrum München, Technische Universität München	Medizinische Hochschule Hannover	Ordentliche Professur an der Goethe-Universität Frankfurt am Main, Fachbereich Medizin, Universitätsklinikum, Chefarzt am St. Josefs-Hospital, Medizinische Klinik 1, Wiesbaden
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine

		Schirmacher, Peter	Schott, Eckart	Schulze zur Wiesch, Julian	Schüttler, Christian G.
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Incyte, Janssen, BMS, MSD, Roche, Novartis, AstraZeneca	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja: Incyte, Janssen, AstraZeneca	nein	ja: Vortragstätigkeit für Gilead, Roche und BMS in der Vergangenheit	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Ja: Incyte, Novartis, Bayer, Roche	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja: Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Europäische Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Krebsgesellschaft, DGVS; Mandatsträger: DGP	ja: DGVS	nein	nein
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universitätsklinik Heidelberg (seit 2004)	Helios Klinikum Emil von Behring	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Justus-Liebig-Universität Gießen
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine

		Sprinzl, Martin	Sterneck, Martina	Strassburg, Christian P.	Tacke, Frank
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Gilead Healthcare, Viiv Healthcare	ja: Berater-/ Gutachtertätigkeit bei Chiesi (2017–2020) ohne Bezug zur Leitlinie, Geld für Reisekosten Berater-/Gutachtertätigkeit bei Novartis Berater-/Gutachtertätigkeit bei Akcea Mitarbeit im wissenschaftlichen Beirat bei Eliac	ja: Firma GORE (TIPS-Seminare), BMS (Programmerstellung Fortbildungen)	ja: Beratertätigkeit für Tobira Therapeutics, Boehringer, Galapagos, AbbVie, Intercept, Silence Therapeutics
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Gilead Healthcare	ja: Fortbildungs-Akademie der Hamburger Ärztekammer	ja: BMS, GORE, Falk Pharma, Gilead, Bayer, MSD, Fuji Film	ja: Vortragstätigkeit für AbbVie, Falk, Gilead, BMS, MSD, Norgine
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Roche Pharma	ja: Chiesi, Novartis	nein	ja: Forschungsförderung durch Tobira Therapeutics, Noxxon und Galapagos.
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja: EASL, DGVS	ja: Mitglied DGVS (2017 – aktuell) Mitglied der DTG, Vorsitzende der Kommission Leber (2017 – aktuell)	ja: Federführender AG Leber StäKO BÄK, wissenschaftlicher Beirat der BÄK, President Elect der DTG	ja: Governing-Board-Mitglied der EASL (Europäische Lebergesellschaft)
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universitätsklinikum Mainz	Gegenwärtig: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) Oberärztin, Leiterin der Lebertransplantationsambulanz	Universitätsklinikum Bonn	Universitätsklinikum Aachen
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine

		Tannapfel, Andrea	Timm, Jörg	Trowe, Egbert	van Bömmel, Florian
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	ja: Gilead Sciences, AbbVie, Roche Pharma
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Referentenhonorar Pharmafirmen	nein	nein	ja: Gilead Sciences, AbbVie, Janssen, Roche Products Limited, Bristol-Myers Squibb, Siemens
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Drittmittel der DGUV	nein	nein	ja: Gilead Sciences, Janssen, Roche Products Limited, Hepatera
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja: DGP, DGVS, BV-Pathologen, DGE-BV	ja: Gesellschaft für Virologie	ja: Dt. Leberstiftung e. V.	ja: DGVS, GASL, AASLD, EASL
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Georgius Agricola Stiftung Ruhr	Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität	Rentner	Universitätsklinik Leipzig AÖR
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine

		van Leeuwen, Pia	van Thiel, Ingo	Verheyen, Jens	Vermeiren, Johannes
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja: 20.11.2018 Pipeline Advisory Board Meeting mit der Firma Janssen zum Thema künftiger Hepatitis-B- und -D-Medikamente. Ein Honorar von 500,- EUR wurde an meinen Arbeitgeber Deutsche Leberhilfe e. V. für die Bereitstellung meiner Arbeitszeit gezahlt.	ja: Janssen, VIIV	ja: Abbott, AbbVie
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja: Siemens healthcare, Roche Diagnostic, BMS, AbbVie, Janssen, Diasorin	ja: Abbott AbbVie Bristol-Myers Squibb Gilead Sciences Medtronic MSD/Merck
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja: Janssen, Siemens healthcare, Roche Diagnostic	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	nein	ja: Gesellschaft für Virologie, Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V., Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V.	nein
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	DGVS	Deutsche Leberhilfe e. V., Krieler Str. 100, 50935 Köln. Keine persönlichen finanziellen Zuwendungen durch Herstellerfirmen. Der Arbeitgeber Deutsche Leberhilfe e. V. erhält projektbezogenes Sponsoring von Herstellerfirmen (Auf- listung auf: http://www.leberhilfe.org/ueber-uns/finanzierung-des-vereins/dokumentation-zusammenarbeit-wirtschaft/).	Institut für Immunologie und Genetik, Diagnostisches Labor Thiele, Pfaffplatz 10, Kaiserslautern	Universitätsklinikum Frankfurt
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine
		Wedemeyer, Heiner	Wicker, Sabine	Wirth, Stefan	Wohlfarth, Erik
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Consulting, Beratung, Advisory Board für Abbott, AbbVie, Altimmune, Biotest, BMS, BTG, Dicerna, Gilead, Janssen, MYR GmbH, Novartis, Roche, Siemens	nein	ja: Firma Nestlé	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Lectures, Vorträge, Speaker's Bureau für AbbVie, Biotest, Janssen, Merck	nein	ja: MedUpdate	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja: Clinical Trials, Investigator für AbbVie, Altimmune BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD, MYR GmbH, Novartis, Transgene sowie Grants, Forschungsförderung von AbbVie, Biotest, BMS, Gilead, Merck/MSD, Novartis, Roche	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja: DGVS, DGIM, GASL, EASL	ja: Mitglied der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut	ja: DGKJ GPGE	nein

8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie	Universitätsklinikum Frankfurt	Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke	CGS
10	Col-Bewertung	Keine	Keine	Keine	Keine
			Wranke, Anika	Wursthorn, Karsten	Zeuzem, Stefan
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukteindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung		nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung		nein	ja: honorierte Vorträge: AbbVie, Gilead	ja: Vorträge AbbVie, Falk, Gilead, MSD
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung		nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)		nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft		nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft		nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung		nein	nein	nein
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten		nein	nein	nein
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre		Medizinische Hochschule Hannover	niedergelassener Arzt mit eigener Praxis, Lutherstraße 12, 19 053 Schwerin	Universitätsklinikum Frankfurt
10	Col-Bewertung		Keine	Keine	Keine

II. DELBI-Bewertungen und Leitliniensynopsen

Die Auswahl der Leitlinien erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Anwendbarkeit auf die kaukasische Bevölkerung
- Sprache deutsch oder englisch
- Erscheinungsjahr: neuer als 2010
- DELBI-Bewertung > 0,5 in Domäne 3

Bewertung der EASL Practice Guideline 2017 nach DELBI

Publikation: **European Association for the Study of the Liver.** 2017. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 57:167–185.

DELBI	Bewertungsskala			
	1 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft uneingeschränkt zu	Gutachter 1	Gutachter 2	Gutachter 3
Domäne 3	Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung			
	8 Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt	2 ^a	2 ^a	2
	9 Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben	2 ^b	2 ^b	3
	10 Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	2 ^c	2 ^c	2
	11 Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt	4	4	4
	12 Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt	3 ^d	3 ^d	3
	13 Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden	3 ^e	3 ^e	3
	14 Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben	2 ^f	2 ^f	2
Erreichte Punktzahl/Max. Punktzahl		18/28	18/28	18/28
Domänenpunktwert 0,52				

Gutachter 1: Prof. Dr. Markus Cornberg

Gutachter 2: Prof. Dr. Jörg Petersen

Gutachter 3: Dr. Lisa Sandmann

AWMF-Empfehlung:

DELBI-Domänen 3, Kriterien 1–8

Punktwert > 0,5: Adaptation möglich

www.delbi.de

^a Angaben zu den Suchkriterien fehlen. Fragestellungen und Endpunkte wurden definiert.

^b Im Vergleich zur AASLD Guideline sind die Kriterien für die Evidenzbeurteilung (nach GRADE-System) weniger deutlich beschrieben.

^c Es fehlt eine deutliche Darstellung, wie die Literatur bewertet wurde. Es wurden keine Evidenztabelle erstellt.

^d Es wird selten klar, warum bei geringer Evidenz eine starke Empfehlung gegeben wird. Ein Konsens einer größeren Gruppe fehlt.

^e Gutachter waren größtenteils EASL-Mitglieder. Ein Gutachter der AASLD (A. Lok).

^f Kein Aktualisierungsverfahren angegeben. Leitlinie wird momentan aktualisiert. Die EASL Guidelines werden regelhaft erneuert. Durch das EASL Governing Board wird die regelmäßige Aktualisierung gewährleistet.

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
1.2.2	The assessment of the severity of liver disease is important to identify patients for treatment and HCC surveillance. It is based on a physical examination and biochemical parameters (aspartate aminotransferase [AST] and ALT, gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], alkaline phosphatase, bilirubin, and serum albumin and gamma globulins, full blood count and prothrombin time).	
1.2.4	Patients with HBeAg-negative chronic HBV infection and serum HBV DNA >2000 IU/ml who do not fulfill any of the above treatment indications should be followed every 6–12 months (Evidence level II-2, grade of recommendation 1)	Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. <i>J Hepatol</i> 2017;66:398–411. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.009
1.3	An abdominal hepatic ultrasound is recommended in all patients Co-morbidities, including alcoholic, autoimmune, meta-bolic liver disease with steatosis or steatohepatitis and other causes of chronic liver disease should be systematically excluded including co-infections with hepatitis D virus (HDV), hepatitis C virus (HCV) and HIV. Testing for antibodies against hepatitis A virus (anti-HAV) should be performed, and patients with negative anti-HAV should be advised to be vaccinated against HAV.	
1.4.1	Co-morbidities, including alcoholic, autoimmune, meta-bolic liver disease with steatosis or steatohepatitis and other causes of chronic liver disease should be systematically excluded including co-infections with hepatitis D virus (HDV), hepatitis C virus (HCV) and HIV	
1.6.1	HBV genotype is not necessary in the initial evaluation, although it may be useful for selecting patients to be treated with IFNa offering prognostic information for the probability of response to IFNa therapy and the risk of HCC In HBeAg-negative CHB patients, high baseline ALT, low baseline HBV DNA, younger age, female gender and HBV genotype were independent predictors of response to PegIFNa therapy but the negative and positive values of these variables are low. Patients with genotypes B or C had a better chance of response than genotype D patients.	European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. <i>J Hepatol</i> 2012;57:167–185. Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, Yurdaydin C, Farci P, Hadziyannis SJ, et al. Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype. <i>J Hepatol</i> 2013;59:1153–1159
1.6.2	Management of treatment failure should be based on NAs cross-resistance data (Evidence level II-2, grade of recommendation 1). Resistance should be identified by HBV DNA monitoring and ideally identification of the pattern of resistance mutations should be used to adapt treatment strategy	Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. <i>Liver Int</i> 2013;33:116–124. Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. <i>J Hepatol</i> 2012;56:S112–S122.
1.7.3	Patients under effective long-term NA therapy should remain under surveillance for HCC (Evidence level II-2, grade of recommendation 1). HCC surveillance is mandatory for all patients with cirrhosis as well as those with moderate or high HCC risk scores at the onset of NA therapy (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).	Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. <i>Clin Mol Hepatol</i> 2016;22:319–326. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. <i>J Hepatol</i> 2015;62:956–967. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. <i>J Hepatol</i> 2016;64:800–806
1.8.2	A liver biopsy or a non-invasive test should be performed to determine disease activity in cases where biochemical and HBV markers reveal inconclusive results	Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: The diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2016;43:458–469.

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
	The results of transient elastography may be confounded by severe inflammation associated with severe ALT elevation	European Association for Study of LiverAsociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237–264.
2.2.1	All patients with HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B, defined by HBV DNA [2000 IU/ml, ALT [ULN and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis, should be treated (Evidence level I, grade of recommendation 1).	
2.2.2	Patients with compensated or decompensated cirrhosis need treatment, with any detectable HBV DNA level and regardless of ALT levels (Evidence level I, grade of recommendation 1).	
2.2.7	Patients with replicative HBV infection and extrahepatic manifestations should receive antiviral treatment with NA (Evidence level II-2, grade of recommendation 1). PegIFNa should not be administered in patients with immune-related extrahepatic manifestations (Evidence level III, grade of recommendation 1).	Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. Dig Liver Dis 2016;48:780–784. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. Autoimmun Rev 2016;15:564–570.
2.3.1/2.3.2	Patients with HBeAg-positive chronic HBV infection, defined by persistently normal ALT and high HBV DNA levels, may be treated if they are older than 30 years regardless of the severity of liver histological lesions (Evidence level III, grade of recommendation 2).	
2.4.1	All patients with HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B, defined by HBV DNA [2000 IU/ml, ALT [ULN and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis, should be treated (Evidence level I, grade of recommendation 1). Patients with HBeAg-positive or HBeAg-negative chronic HBV infection and family history of HCC or cirrhosis and extrahepatic manifestations can be treated even if typical treatment indications are not fulfilled (Evidence level III, grade of recommendation 2).	
2.4.1	Patients with HBeAg-negative chronic HBV infection and serum HBV DNA ≤ 2000 IU/ml who do not fulfill any of the above treatment indications should be followed every 6–12 months (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).	
3.2.2	The long-term administration of a potent NA with high barrier to resistance is the treatment of choice regardless of the severity of liver disease (Evidence level I, grade of recommendation 1). The preferred regimens are ETV,TDF and TAF as monotherapies (Evidence level I, grade of recommendation 1) LAM, ADV and TBV are not recommended in the treatment of CHB (Evidence level I, grade of recommendation 1).	Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. J Hepatol 2015;62:956–967. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Minola E, Cologni G, Rizzi M, et al. 755 5-Year entecavir treatment in nucleoside-naïve, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhotics. J Hepatol 2013;58:S306–S307. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1028–1034. Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. J Hepatol 2012;57:508–514. Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. Int J Med Sci 2013;10:427–433.

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
		<p>Tanwandee T, Charatcharoenwitthaya P, Chainuvati S, Chotiyaputta W, Nimanong S. Efficacy and safety of entecavir treatment of chronic hepatitis B patients in real-world clinical practice. <i>Hepatology</i> 2013;20:672A.</p> <p>Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, Trinh HN, Petersen J, Gure S, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. <i>Hepatology</i> 2014;60:313A–317A.</p> <p>Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: A 3-year prospective field practice study in Germany. <i>Dig Dis Sci</i> 2016;61:3061–3071.</p> <p>Taberner D, Sánchez-Tapias JM, Calleja JL, Moreira V, Manzano ML, Crespo J, et al. P1058 long-term efficacy of tenofovir in previously treated and naive patients. results from the spanish chronic hepatitis B registry (Ciberhep). <i>J Hepatol</i> 2014;60:S429.</p> <p>Marcellin P, Zoulim F, Hézode C, Causse X, Roche B, Truchi R, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: A 3-year, prospective, real-world study in France. <i>Dig Dis Sci</i> 2016;61:3072–3083.</p> <p>Lampertico P, Soffredini R, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, Mar-gariti E, et al. Four years of tenofovir monotherapy for NUC naïve field practice European patients suppresses HBV replication in most patients with a favorable renal safety profile but does not prevent HCC in patients with or without cirrhosis. <i>Hepatology</i> 2013;58:647A–705A.</p> <p>Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> 2016;1:196–206.</p> <p>Agarwal K, Fung S, Seto WK, Lim YS, Gane E, Janssen HL, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96. <i>J Hepatol</i> 2017;66:S478.</p> <p>Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> 2016;1:185–195.</p> <p>Brunetto M, Lim YS, Gane E, Seto WK, Osipenko M, Ahn SH, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B(CHB): efficacy and safety results at week 96. <i>J Hepatol</i> 2017;66:S25–S26.</p> <p>European Association for the Study of the Liver. 2012. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. <i>J Hepatol</i> 2012 57: 167–185.:</p> <p>Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. <i>N Engl J Med</i> 2005;352:2682–2695</p> <p>Janssen HL, van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. <i>Lancet</i> 2005;365:123–129.</p> <p>Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. <i>Asia</i></p>

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
		<p>Hepatitis Lamivudine Study Group. N Engl J Med 1998;339:61–68.</p> <p>Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 1999;341:1256–1263.</p> <p>Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1001–1010.</p> <p>Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007;357:2576–2588.</p> <p>Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003;348:808–816.</p> <p>Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008;359:2442–2455.</p> <p>Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/ hepatitis B virus DNA-p ositive (precore mutant) chronic hepatitis B. Hepatology 1999;29:889–896.</p> <p>Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004;351:1206–1217.</p> <p>Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1011–1020.</p> <p>Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003;348:800–807.</p>
3.3.2	The standard duration of PegIFNa therapy is 48 weeks (Evidence level I, grade of recommendation 1).	<p>Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2682–2695.</p> <p>Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004;351:1206–1217.</p> <p>Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon a-2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2016;150:134–144.</p> <p>Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia J, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. Hepatology 2013;58:872–880.</p> <p>Sonneveld MJ, Brouwer WP, van der Meer AJ. Posttreatment hepatitis B surface antigen seroreversion: the bane of combination therapy in chronic hepatitis B? Gastroenterology 2016;150:1254–1255.</p> <p>Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. J Hepatol 2015;63:1238–1253.</p> <p>Chon YE, Kim DJ, Kim SG, Kim IH, Bae SH, Hwang SG, et al. An observational, multicenter, cohort study evaluating the antiviral efficacy and safety in Korean patients with chronic he-</p>

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
		<p>patitis B receiving pegylated interferonalpha 2a (Pegasys). <i>Medicine</i> 2016;95:e3026.</p> <p>Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon a-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. <i>Gut</i> 2013;62:290–298.</p> <p>Chen X, Chen X, Chen W, Ma X, Huang J, Chen R. Extended peginterferon alfa-2a (Pegasys) therapy in Chinese patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. <i>J Med Virol</i> 2014;86:1705–1713.</p>
3.7.4	Patients on TDF at risk of development and/or with underlying renal or bone disease should be considered for a switch to ETV or TAF, depending on previous LAM exposure (Evidence level II-2/I, grade of recommendation 1	<p>Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: A 3-year prospective field practice study in Germany. <i>Dig Dis Sci</i> 2016;61:3061–3071.</p> <p>Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBVmonoinfected patients. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2016;44:16–34.</p> <p>Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? <i>J Infect Dis</i> 2014;211:1–9.</p> <p>Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: A longitudinal study. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2014;70:1150–1154.</p> <p>Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study. <i>J Hepatol</i> 2016;66:11–18.</p> <p>Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. <i>Dig Dis Sci</i> 2015;60:1457–1464.</p> <p>Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Metaanalysis. <i>Int Immunopharmacol</i> 2017;42:168–175.</p> <p>Ahn J, Lee HM, Lim JK, Pan CQ, Nguyen MH, Ray Kim W, et al. Entecavir safety and effectiveness in a national cohort of treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the US – the ENUMERATE study. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2016;43:134–144.</p> <p>Law S-T, Lee MK, Li KK, Mok CK. Comparison of efficacy and renal safety of telbivudine and entecavir in treatment-naïve elderly patients with chronic hepatitis B. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> 2016;28:193–198.</p> <p>Coppolino G, Simeoni M, Summaria C, Postorino MC, Rivoli L, Strazzulla A, et al. The case of chronic hepatitis B treatment with tenofovir: an update for nephrologists. <i>J Nephrol</i> 2015;28:393–402.</p>
3.8.2	NAs should be discontinued after confirmed HBsAg loss, with or without anti-HBs seroconversion (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).	European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. <i>J Hepatol</i> 2012;57:167–185.
3.8.4	Discontinuation of NAs in selected non-cirrhotic HBeAg-negative patients who have achieved longterm (≥3 years) virological suppression under NA(s) may be considered if close post-NA monitoring can be guaranteed (Evidence level II-2, grade of recommendation 2).	Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. <i>Hepatology</i> 2016;63:1481–1492.

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
		Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. <i>Hepatology</i> 2016;10:1–98. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. <i>Hepatology</i> 2013;58:1888–1896.
3.10.1	Patients with replicative HBV infection and extrahepatic manifestations should receive antiviral treatment with NA (Evidence level II-2, grade of recommendation 1). PegIFNa should not be administered in patients with immune-related extrahepatic manifestations (Evidence level III, grade of recommendation 1).	Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie – GISC. <i>Dig Liver Dis</i> 2016;48:780–784. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. <i>Autoimmun Rev</i> 2016;15:564–570.
3.13.1	All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be tested for HBV markers prior to immunosuppression (Evidence level I, grade of recommendation 1).	Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. <i>Gastroenterology</i> 2015;148:221–244. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. <i>Gastroenterology</i> 2015;148:215–219.
3.13.2	All HBsAg-positive patients should receive ETV or TDF or TAF as treatment or prophylaxis (Evidence level II-2, grade of recommendation 1). HBsAg-negative, anti-HBc positive subjects should receive anti-HBV prophylaxis if they are at high risk of HBV reactivation (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).	Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. <i>Gastroenterology</i> 2015;148:221–244. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. <i>Gastroenterology</i> 2015;148:215–219. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. <i>World J Gastroenterol</i> 2015;21:1738–1748. Viganò M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for cancer and immunemediated disorders. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2016;16:917–926. Phipps C, Chen Y, Tan D. Lymphoproliferative disease and hepatitis B reactivation: challenges in the era of rapidly evolving targeted therapy. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2016;16:5–11. Voican CS, Mir O, Loulergue P, Dhooge M, Brezault C, Dréanic J, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. <i>Ann Oncol</i> 2016;27:2172–2184. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. <i>Clin Mol Hepatol</i> 2016;22:219–237. Grossi G, Loglio A, Viganò M, Cappelletti M, Goldaniga MC, Farina L, et al. Universal prophylaxis with lamivudine prevents hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/anti-HBc positive patients undergoing rituximab-based chemotherapy for non-Hodgkin b cell lymphoma – final results. <i>Hepatology</i> 2016;64:88A. Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, Salpini R, Di Carlo D, Malagnino V, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc positive or HBV-

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
		<p>negative recipients with an anti-HBc-positive donor. Clin Microbiol Infect 2016;22:946.e1–946.e8.</p> <p>Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. J Viral Hepat 2015;22:842–849.</p> <p>Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Bin YuY, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. J Clin Oncol 2013;31:2765–2772.</p> <p>Buti M, Manzano ML, Morillas RM, García-Retortillo M, Martín L, Prieto M, et al. Prevents HBV reactivation with tenofovir in Anti-HBc positive patients with hematologic malignancies treated with rituximab. Results final visit 18-months (preblin study). J Hepatol 2016;64:S369.</p>
4.3.1/4.3.3	Combination of hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and a potent NA is recommended after liver transplantation for the prevention of HBV recurrence (Evidence level II-1, grade of recommendation 1).	<p>European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167–185.</p> <p>European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 2016;64:433–485.</p> <p>Perrillo R, Buti M, Durand F, Charlton M, Gadano A, Cantisani G, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. Liver transpl 2013;19:887–895.</p>
4.3.4	Patients with a low risk of recurrence can discontinue HBIG but need continued monophylaxis with a potent NA (Evidence level II-1, grade of recommendation 2).	<p>European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 2016;64:433–485.</p> <p>Perrillo R, Buti M, Durand F, Charlton M, Gadano A, Cantisani G, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. Liver transpl 2013;19:887–895.</p> <p>Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. J Hepatol 2012;56:1189–1197.</p> <p>Wang P, Tam N, Wang H, Zheng H, Chen P, Wu L, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. PLoS One 2014;9:e104480.</p> <p>Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. Transpl Infect Dis 2015;17:695–701.</p>
4.7.1	All HBsAg-positive patients should receive ETV or TDF or TAF as treatment or prophylaxis (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).	<p>Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology 2015;148:221–244.</p> <p>Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology 2015;148:215–219.</p> <p>Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs. lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. Jama 2014;312:2521.</p> <p>Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. World J Gastroenterol 2015;21:1738–1748.</p> <p>Viganò M, Serra G, Casella G, Grossi G, Lampertico P. Reactivation of hepatitis B virus during targeted therapies for can-</p>

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
		<p>cer and immune-mediated disorders. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2016;16:917–926.</p> <p>Phipps C, Chen Y, Tan D. Lymphoproliferative disease and hepatitis B reactivation: challenges in the era of rapidly evolving targeted therapy. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2016;16:5–11.</p> <p>Voican CS, Mir O, Loulergue P, Dhooge M, Brezault C, Dréanic J, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. <i>Ann Oncol</i> 2016;27:2172–2184.</p> <p>Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. <i>Clin Mol Hepatol</i> 2016;22:219–237.</p>
4.8.4	<p>All HBsAg-positive patients should receive ETV or TDF or TAF as treatment or prophylaxis (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).</p> <p>HBsAg-negative, anti-HBc positive subjects should receive anti-HBV prophylaxis if they are at high risk of HBV reactivation (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).</p>	<p>European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. <i>J Hepatol</i> 2012;57:167–185.</p> <p>Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs. lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. <i>Jama</i> 2014;312:2521.</p> <p>Grossi G, Loglio A, Viganò M, Cappelletti M, Goldaniga MC, Farina L, et al. Universal prophylaxis with lamivudine prevents hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/anti-HBc positive patients undergoing rituximab-based chemotherapy for non-Hodgkin b cell lymphoma – final results. <i>Hepatology</i> 2016;64:88A.</p> <p>Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, Salpini R, Di Carlo D, Malagnino V, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2016;22:946.e1–946.e8.</p> <p>Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. <i>J Viral Hepat</i> 2015;22:842–849.</p> <p>Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Bin YuY, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. <i>J Clin Oncol</i> 2013;31:2765–2772.</p> <p>Buti M, Manzano ML, Morillas RM, García-Retortillo M, Martín L, Prieto M, et al. Prevents HBV reactivation with tenofovir in Anti-HBc positive patients with hematologic malignancies treated with rituximab. Results final visit 18-months (preblin study). <i>J Hepatol</i> 2016;64:S369.</p>
6.1.1	<p>PegIFNa for at least 48 weeks is the current treatment of choice in HDV-HBV co-infected patients with compensated liver disease (Evidence level I, grade of recommendation 1)</p>	<p>European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. <i>J Hepatol</i> 2012;57:167–185.</p> <p>Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, Burroughs A. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2012;35:663–673.</p> <p>Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. <i>Hepatology</i> 2014;60:87–97.</p> <p>Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. <i>Hepatology</i> 2017;65:414–425.</p> <p>Karaca C, Soyer OM, Baran B, Ormeci AC, Gokturk S, Aydin E, et al. Efficacy of pegylated interferon-a treatment for 24 months in chronic delta hepatitis and predictors of response. <i>Antivir Ther</i> 2013;18:561–566.</p>

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
		<p>Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, et al. Longterm therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2014;40:93–104.</p> <p>Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. O4 prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylatedinterferon-a-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the hidit-2 study. <i>J Hepatol</i> 2014;60:S2–S3.</p> <p>Guedj J, Rotman Y, Cotler SJ, Koh C, Schmid P, Albrecht J, et al. Understanding early serum hepatitis D virus and hepatitis B surface antigen kinetics during pegylated interferon-alpha therapy via mathematical modeling. <i>Hepatology</i> 2014;60:1902–1910.</p> <p>Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association between level of hepatitis D virus RNA at week 24 of pegylated interferon therapy and outcome. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2015;13:2342–2349.</p> <p>Niro GA, Smedile A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano MR, et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: ontreatment prediction of response. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2016;44:620–628.</p> <p>Le Gal F, Brichler S, Sahli R, Chevrete S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. <i>Hepatology</i> 2016;64:1483–1494.</p> <p>Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, Vasiliadis T, Manolaki N, Hounta A, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. <i>J Hepatol</i> 2013;59:949–956.</p>
6.1.3	In HDV-HBV co-infected patients with ongoing HBV DNA replication, NA therapy should be considered (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).	
6.2.1	Patients fulfilling the standard criteria for HBV treatment should receive NA treatment (Evidence level II, grade of recommendation 1)	
6.2.3	HBsAg-negative, anti-HBc positive patients undergoing DAA should be monitored and tested for HBV reactivation in case of ALT elevation (Evidence level II, grade of recommendation 1).	<p>De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. <i>J Clin Virol</i> 2016;78:27–30.</p> <p>Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. <i>J Med Case Rep</i> 2015;9:164.</p> <p>Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B virus reactivation during successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and simeprevir. <i>Clin Infect Dis</i> 2015;61:1304–1306.</p> <p>Kimura H, Ohkawa K, Sakakibara M, Imanaka K, Matsunaga T, Miyazaki M, et al. Sustained hepatitis C virus RNA clearance accompanied by elevation of hepatitis B virus DNA after short-term peginterferon-a, ribavirin and simeprevir therapy in a chronic hepatitis patient having dual infection with hepatitis B and C viruses. <i>Kanzo</i> 2015;56:422–427.</p> <p>Sulkowski MS, Chuang W-L, Kao J-H, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. <i>Clin Infect Dis</i> 2016;63:1202–1204.</p> <p>Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to reactivation of hepatitis B virus in endemic areas among patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2017;15:132–136.</p>

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
6.4.1	All HIV-positive patients with HBV co-infection should start antiretroviral therapy (ART) irrespective of CD4 cell count (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).	European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2016;8:1. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf . Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents 2016. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdoles-%20centGL.pdf .
6.4.2	HIV-HBV co-infected patients should be treated with a TDF- or TAF-based ART regimen (Evidence level I for TDF, II-1 for TAF, grade of recommendation 1).	European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2016;8:1. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf . Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, Benson P, Mills A, Brinson C, et al. Brief report: efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1/hep- atitis B-coinfected adults. J Acquir Immune Defic Syndr 2016;73:294–298

Bewertung der AASLD Practice Guideline 2016 nach DELBI

Publikation: Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, American AFTSOLD. 2016. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 63:261–283.

DELBI	Bewertungsskala			
	1 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft uneingeschränkt zu	Gutachter 1	Gutachter 2	Gutachter 3
Domäne 3	Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung			
	8 Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt	3 ^a	3	3
	9 Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben	4	4	4
	10 Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	4	4	4
	11 Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt	4	4	4
	12 Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt	3 ^b	3	3
	13 Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden	2 ^c	2	2
	14 Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben	1 ^d	1	1
Erreichte Punktzahl/Max. Punktzahl		21/28	21/28	21/28
Domänenpunktwert: 0,68				

Gutachter 1: Prof. Dr. Markus Cornberg

Gutachter 2: Prof. Dr. Jörg Petersen

Gutachter 3: Dr. Lisa Sandmann

AWMF-Empfehlung:

DELBI-Domänen 3, Kriterien 1–8

Punktwert > 0,5: Adaptation möglich

www.delbi.de

^a Angaben zu den Suchkriterien fehlen. Fragestellungen und Endpunkte wurden definiert. Evidenztabelle im Anhang.

^b Es wird nicht immer ganz klar, warum bei geringer Evidenz eine starke Empfehlung gegeben wird. Ein Konsens einer größeren Gruppe fehlt.

^c Gutachter waren AASLD-Mitglieder, die bei der Erstellung begleitender systematischer Reviews und Metaanalysen beteiligt waren. Keine Gutachter anderer Gesellschaften (z. B. EASL).

^d Kein Aktualisierungsverfahren angegeben.

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
2.2.1	<p>The AASLD recommends antiviral therapy for adults with immune-active CHB (HBeAg negative or HBeAg positive) to decrease the risk of liver-related complications</p> <p>Quality and Certainty of Evidence: Moderate, Strength of Recommendation: Strong</p> <p><i>(Immune-active CHB is defined by an elevation of ALT ≥ 2 the ULN or evidence of significant histologic disease plus elevated HBV DNA above 2000 IU/ml (HBeAg negative) or above 20 000 IU/ml (HBeAg positive).)</i></p> <p>There is insufficient evidence for or against use of ALT criterion other than \geqALT 2 the ULN. The decision to treat patients with ALT above the ULN but < 2 the ULN requires consideration of the severity of liver disease (defined by biopsy or noninvasive testing). Therapy is recommended for persons with immune-active CHB and cirrhosis if HBV DNA is > 2000 IU/ml, regardless of ALT level.</p> <p>Additional factors included in the decision to treat persons with immune-active CHB but ALT < 2 the ULN and HBV DNA below thresholds (≤ 2000 IU/ml if HBeAg negative or $\leq 20\ 000$ IU/ml if HBeAg positive) are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> Age: older age (> 40 years) is associated with a higher likelihood of significant histological disease. Family history of cirrhosis or HCC. Previous treatment history. Presence of extrahepatic manifestations: indication for treatment independent of liver disease severity. Presence of cirrhosis. The level of HBV DNA should 	<p>Lok A, McMahon B, Brown R, Wong JB, Ahmed HT, Wigdan F, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection in adults: a systematic review and meta-analysis. <i>Hepatology</i> 2016;63:284–306.</p> <p>Supporting Table 1 https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fhep.28156&file=hep28156-sup-0001-supinfo.pdf</p>
2.2.2	<p>The AASLD suggests that adults with compensated cirrhosis and low-level viremia (< 2000 IU/ml) be treated with antiviral therapy to reduce the risk of decompensation, regardless of ALT level.</p> <p>Quality and Certainty of Evidence: Very Low, Strength of Recommendation: Conditional</p> <p>The AASLD recommends that HBsAg positive adults with decompensated cirrhosis be treated with antiviral therapy indefinitely regardless of HBV DNA level, HBeAg status, or ALT level to decrease risk of worsening liver-related complications</p> <p>Quality and Certainty of Evidence: Moderate, Strength of Recommendation: Strong</p>	<p>Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B-Alaska, 2001–2010. <i>J Clin Virol</i> 2013;58:396–400.</p> <p>Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. <i>Am J Gastroenterol</i> 2009;104:1693–1699.</p> <p>Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, et al. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). <i>J Med Virol</i> 2005;77:173–179.</p> <p>Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. <i>Am J Gastroenterol</i> 2002;97:2886–2895.</p> <p>Chang ML, Jeng WJ, Liaw YF. Clinical events after cessation of lamivudine therapy in patients recovered from hepatitis B flare with hepatic decompensation. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2015;13:979–986.</p> <p>Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, Mathou N, Vlachogiannakos J, Iliadou E, et al. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. <i>Am J Gastroenterol</i> 2004;99:57–63.</p> <p>Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. <i>Gastroenterology</i> 2012;142:1140–1149.</p>

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
		<p>Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2011;9:274–276.</p> <p>Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Longterm entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. <i>Hepatology</i> 2010;52:886–893.</p> <p>Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. <i>Lancet</i> 2013;381:468–475.</p> <p>Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. <i>World J Gastroenterol</i> 2013; 19:6665–6678.</p> <p>Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Longterm effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. <i>Hepatology</i> 2015; 61:1809–1820.</p> <p>Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, Mathou N, Vlachogiannakos J, Iliadou E, et al. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. <i>Am J Gastroenterol</i> 2004;99:57–63.</p> <p>Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. <i>Am J Gastroenterol</i> 2014;109: 1223–1233.</p>
2.3.1/2.3.2	<p>The AASLD recommends against antiviral therapy for adults with immune-tolerant CHB Quality and Certainty of Evidence: Moderate, Strength of Recommendation: Strong <i>(Immune-tolerant status should be defined by ALT levels, utilizing 35 U/L for men and 25 U/L for women as ULN rather than local laboratory ULN.)</i> The AASLD suggests antiviral therapy in the select group of adults >40 years of age with normal ALT and elevated HBV DNA (1000 000 IU/ml) and liver biopsy specimen showing significant necroinflammation or fibrosis Quality and Certainty of Evidence: Very Low, Strength of Recommendation: Conditional</p>	<p>Supporting Table 2 https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fhep.28156&file=hep28156-sup-0001-supinfo.pdf</p>
2.4.1	<p>The AASLD suggests indefinite antiviral therapy for adults with HBeAg-negative immune-active CHB, unless there is a competing rationale for treatment discontinuation. Quality/Certainty of Evidence: Low Strength of Recommendation: Conditional [...] Antiviral therapy is not recommended for persons without cirrhosis who are HBeAg negative with normal ALT activity and low-level viremia (<2000 U/mL; „inactive chronic hepatitis B“).</p>	<p>Supporting Table 3 https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fhep.28156&file=hep28156-sup-0001-supinfo.pdf</p>
3.2.2	<p>The AASLD recommends peg-IFN, entecavir, or tenofovir (TDF) as preferred initial therapy for adults with immune-active CHB Quality and Certainty of Evidence: Low, Strength of Recommendation: Strong</p>	<p>Supporting Table 1 https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fhep.28156&file=hep28156-sup-0001-supinfo.pdf</p>

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
	<p>The AASLD suggests no preference between entecavir and tenofovir regarding potential long-term risks of renal and bone complications. Quality/Certainty of Evidence: Very Low (bone); Low (renal), Strength of Recommendation: Conditional</p>	<p>Supporting Table 4 https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fhep.28156&file=hep28156-sup-0001-supinfo.pdf</p>
3.3.2	<p>For persons treated with Peg-IFN, 48 weeks duration is used in most studies and is preferred. This treatment duration yields HBeAg seroconversion rates of 20 %-31 % and sustained off-treatment HBV DNA suppression <2000 IU/ml in 65 % of persons who achieve HBeAg to anti-HBe seroconversion.</p>	<p>Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. <i>Hepatology</i> 2011;54:1591–1599. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. <i>Gastroenterology</i> 2009;137:2002–2009. Supporting Table 1 https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fhep.28156&file=hep28156-sup-0001-supinfo.pdf</p>
3.8.3	<p>The AASLD suggests that HBeAg-positive adults without cirrhosis with CHB who seroconvert to anti-HBe on therapy discontinue NAs after a period of treatment consolidation. Quality/Certainty of Evidence: Very Low; Strength of Recommendation: Conditional The period of consolidation therapy generally involves treatment for at least 12 months of persistently normal ALT levels and undetectable serum HBV DNA levels.</p>	<p>Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen KK, et al. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy. <i>J Clin Gastroenterol</i> 2012;46:865–870. Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK, et al. The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. <i>Am J Gastroenterol</i> 2009;104:1940–1946. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. <i>Hepatology</i> 2003;38:1267–1273. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. <i>Intervirology</i> 2005;48:341–349.</p>
3.9.2	<p>The AASLD suggests that adults with compensated cirrhosis and low levels of viremia (<2000 IU/ml) be treated with antiviral therapy to reduce the risk of decompensation, regardless of ALT level. Quality/Certainty of Evidence: Very Low, Strength of Recommendation: Conditional 1. Tenofovir and entecavir are preferred because of their potency and minimal risk of resistance. Antivirals with a low genetic barrier to resistance should not be used because the emergence of resistance can lead to decompensation. 2. Peg-IFN is not contraindicated in persons with compensated cirrhosis, but NAs are safer. The AASLD recommends that HBsAg-positive adults with decompensated cirrhosis be treated with antiviral therapy indefinitely regardless of HBV DNA level, HBeAg status, or ALT level to decrease risk of worsening liver-related complications.</p>	<p>Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B-Alaska, 2001–2010. <i>J Clin Virol</i> 2013;58:396–400. Chu CM, Liaw YF. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. <i>Am J Gastroenterol</i> 2009;104:1693–1699. Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, et al. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). <i>J Med Virol</i> 2005;77:173–179.</p>

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
	<p>Quality/Certainly of Evidence: Moderate, Strength of Recommendation: Strong</p> <p>1. Entecavir and tenofovir are preferred drugs.</p> <p>2. Peg-IFN is contraindicated in persons with decompensated cirrhosis owing to safety concerns.</p>	<p>Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. <i>Am J Gastroenterol</i> 2002;97:2886–2895</p> <p>Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2011;9:274–276.</p> <p>Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Longterm entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. <i>Hepatology</i> 2010;52:886–893.</p> <p>Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. <i>Lancet</i> 2013;381:468–475.</p> <p>Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. <i>World J Gastroenterol</i> 2013; 19:6665–6678.</p> <p>Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Longterm effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. <i>Hepatology</i> 2015; 61:1809–1820.</p> <p>Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, Mathou N, Vlachogiannakos J, Iliadou E, et al. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. <i>Am J Gastroenterol</i> 2004;99:57–63.</p> <p>Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. <i>Am J Gastroenterol</i> 2014;109: 1223–1233.</p>
7.2.2/7.2.3	<p>The AASLD suggests antiviral therapy in HBeAg positive children (ages 2 to < 18 years) with both elevated ALT and measurable HBV DNA levels, with the goal of achieving sustained HBeAg seroconversion.</p> <p>Quality/Certainty of Evidence: Moderate; Strength of Recommendation: Conditional</p>	<p>Supporting Table 6 https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fhep.28156&file=hep28156-sup-0001-supinfo.pdf</p> <p>Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. <i>Hepatology</i> 2010;52:2192–2205.</p> <p>Jonas M, Lok A, McMahan BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B virus infection in children: a systematic review and meta-analysis. <i>Hepatology</i> 2016;63:307–318.</p>

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
		Jonas M, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized controlled trial of entecavir versus placebo in children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2015 Jul 29. doi: 10.1002/hep.28 015.
7.2.3	The AASLD recommends against use of antiviral therapy in HBeAg-positive children (ages 2 to < 18 years) with persistently normal ALT, regardless of HBV DNA level. Quality/Certainty of Evidence: Very Low; Strength of Recommendation: Strong	Supporting Table 6 https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fhep.28156&file=hep28156-sup-0001-suppinfo.pdf

Bewertung der DGVS HCC-Leitlinie nach DELBI

Publikation: **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF-Registrierungsnummer: 032-0530L**, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>

DELBI	Bewertungsskala			
		Gutachter 1	Gutachter 2	Gutachter 3
	1 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft uneingeschränkt zu			
Domäne 3	Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung			
	8 Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt	4	4	4
	9 Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben	4	4	4
	10 Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	4	4	4
	11 Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt	4	4	4
	12 Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt	4	4	4
	13 Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden	2 ^a	2	2
	14 Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben	4	4	4
Erreichte Punktzahl/Max. Punktzahl		26/28	26/28	26/28
Domänenpunktwert: 0,9				

Gutachter 1: Prof. Dr. Markus Cornberg

Gutachter 2: Prof. Dr. Jörg Petersen

Gutachter 3: Dr. Lisa Sandmann

AWMF-Empfehlung:

DELBI-Domänen 3, Kriterien 1–8

Punktwert > 0,5: Adaptation möglich

www.delbi.de

^a Ein externes Peer-Review-Verfahren wurde nicht durchgeführt. Der konsentierter Leitlinienentwurf wurde den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Verabschiedung vorgelegt und anschließend autorisiert.

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
1.7.1	Die Früherkennung mittels Sonografie der Leber sollte als qualitätsgesicherte Untersuchung durchgeführt werden. (GCP, starker Konsens)	Heese, F. and C. Gorg, [The value of highest quality ultrasound as a reference for ultrasound diagnosis]. <i>Ultraschall Med</i> , 2006. 27(3): p. 220–4
1.7.1/1.7.2	Bei diesen Patienten soll alle 6 Monate eine Sonografie der Leber durchgeführt werden. Diese kann durch eine zusätzliche AFP-Bestimmung erweitert werden. (GCP, starker Konsens) Tumormarker im Serum sollen beim HCC aufgrund der geringen Spezifität nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. (Leitlinienadaptation, Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1a, starker Konsens) Tumormarker können im Rahmen der Verlaufsbeurteilung hilfreich sein. (GCP, starker Konsens)	Zhang, B.H., B.H. Yang, and Z.Y. Tang, Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> , 2004. 130(7): p. 417–22. Chen, J.G., et al., Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. <i>J Med Screen</i> , 2003. 10(4): p. 204–9. Trevisani, F., et al., Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. <i>J Hepatol</i> , 2001. 34(4): p. 570–5. Di Bisceglie, A.M., et al., Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. <i>J Hepatol</i> , 2005. 43(3): p. 434–41. Yamashita, T., et al., EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. <i>Cancer Res</i> , 2008. 68(5): p. 1451–61. Koike, Y., et al., Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. <i>Cancer</i> , 2001. 91(3): p. 561–9. Tao, L.Y., et al., Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. <i>Am Surg</i> , 2010. 76(11): p. 1210–3. Sato, Y., T. Sekine, and S. Ohwada, Alpha-fetoprotein-producing rectal cancer: calculated tumor marker doubling time. <i>J Surg Oncol</i> , 1994. 55(4): p. 265–8. Adachi, Y., et al., AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. <i>Oncology</i> , 2003. 65(2): p. 95–101. N'Kontchou, G., et al., Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. <i>Hepatology</i> , 2009. 50(5): p. 1475–83. Kobayashi, M., et al., Highly sensitive AFP-L3 % assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. <i>Hepatol Res</i> , 2011. 41(11): p. 1036–45. Bruix, J. and M. Sherman, Management of hepatocellular carcinoma: an update. <i>Hepatology</i> , 2011. 53(3): p. 1020–2. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. <i>J Hepatol</i> , 2012. 56(4): p. 908–43.

Bewertung der EASL CPG Non-invasive tests nach DELBI

Publikation: **European Association for the Study of the Liver**. 2015. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237–64.

DELBI	Bewertungsskala			
	<i>1 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft uneingeschränkt zu</i>	Gutachter 1	Gutachter 2	Gutachter 3
Domäne 3	Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung			
	8 Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt	2	2	2
	9 Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben	3	3	3
	10 Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	3 ^a	3	3 ^a
	11 Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt	4	4	4
	12 Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt	3	3	3
	13 Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden	2	2	2
	14 Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben	2	2	2 ^b
Erreichte Punktzahl/Max. Punktzahl		19/28	19/28	19/28
Domänenpunktwert: 0,57				

Gutachter 1: Prof. Dr. Markus Cornberg

Gutachter 2: Prof. Dr. Jörg Petersen

Gutachter 3: Dr. Lisa Sandmann

AWMF-Empfehlung:

DELBI-Domänen 3, Kriterien 1–8

Punktwert > 0,5: Adaptation möglich

www.delbi.de

^a Es fehlt eine deutliche Darstellung, wie die Literatur bewertet wurde. Es wurden keine Evidenztabelle erstellt.

^b Kein Aktualisierungsverfahren angegeben. Die EASL Guidelines werden regelhaft erneuert. Durch das EASL Governing Board wird die regelmäßige Aktualisierung gewährleistet.

Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
1.8.3	<p>TE has better prediction for advanced liver fibrosis and cirrhosis than serum biomarkers in chronic hepatitis B (B1)</p> <p>TE is best used to determine liver fibrosis in hepatitis B patients with active viraemia (HBV DNA > 2000 IU/ml) but normal ALT (A1)</p> <p>TE can be used to exclude severe fibrosis and cirrhosis in inactive carriers (HBeAg-negative, low viral load (HBV DNA < 2000 IU/ml) and normal ALT). Liver biopsy should only be considered in doubtful cases after TE (A1)</p> <p>LS measurement should be interpreted with caution among patients with elevated ALT, and should not be used in patients with very high ALT levels (> 10 × ULN) (A1)</p>	<p>Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2011;33:455–465.</p> <p>Maimone S, Calvaruso V, Pleguezuelo M, Squadrito G, Amaddeo G, Jacobs M, et al. An evaluation of transient elastography in the discrimination of HBeAg-negative disease from inactive hepatitis B carriers. <i>J Viral Hepat</i> 2009;16:769–774.</p> <p>Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. <i>J Viral Hepat</i> 2009;16:36–44.</p> <p>Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2009;24: 1002–1007.</p> <p>Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. <i>J Hepatol</i> 2012;57:196–202.</p> <p>Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. <i>J Hepatol</i> 2011;54:621–628.</p>
1.8.3	<p>LS of < 5–6 kPa often indicates absent or minimal liver fibrosis.</p> <p>On the other hand, LS of > 12–14 kPa often indicates liver cirrhosis</p>	<p>Maimone S, Calvaruso V, Pleguezuelo M, Squadrito G, Amaddeo G, Jacobs M, et al. An evaluation of transient elastography in the discrimination of HBeAg-negative disease from inactive hepatitis B carriers. <i>J Viral Hepat</i> 2009;16:769–774.</p> <p>Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. <i>J Viral Hepat</i> 2009;16:36–44.</p>
1.8.4	<p>Non-invasive assessment of liver fibrosis is preferred over liver biopsy among HBeAg-negative patients with low (< 2000 IU/ml) or borderline (> 2000 to 20 000 IU/ml) HBV DNA and normal ALT levels, as the risks of advanced fibrosis and cirrhosis in these patients are usually below 10 %.</p>	<p>Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. <i>J Hepatol</i> 2012;57:196–202.</p>

Bewertung der DGVS HCV-Leitlinie nach DELBI

Publikation: **Sarrazin C, Zimmermann T**, Berg T, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012]. Z Gastroenterol. 2018;56(7):756–838. doi:10.1055/a-0599–1320.

Und: Addendum S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Addendum 04.04.2019*

DELBI	Bewertungsskala			
	1 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft uneingeschränkt zu	Gutachter 1	Gutachter 2	Gutachter 3
Domäne 3	Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung			
	8 Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt	4	4	4
	9 Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben	4	4	4
	10 Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	4	4	4
	11 Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt	4	4	4
	12 Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt	4	4	4
	13 Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden	4	4	4
	14 Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben	4	4	4
Erreichte Punktzahl/Max. Punktzahl		28/28	28/28	28/28
Domänenpunktwert: 0,9				

Gutachter 1: Prof. Dr. Markus Cornberg

Gutachter 2: Prof. Dr. Jörg Petersen

Gutachter 3: Dr. Lisa Sandmann

AWMF-Empfehlung:

DELBI-Domänen 3, Kriterien 1–8

Punktwert > 0,5: Adaptation möglich

www.delbi.de

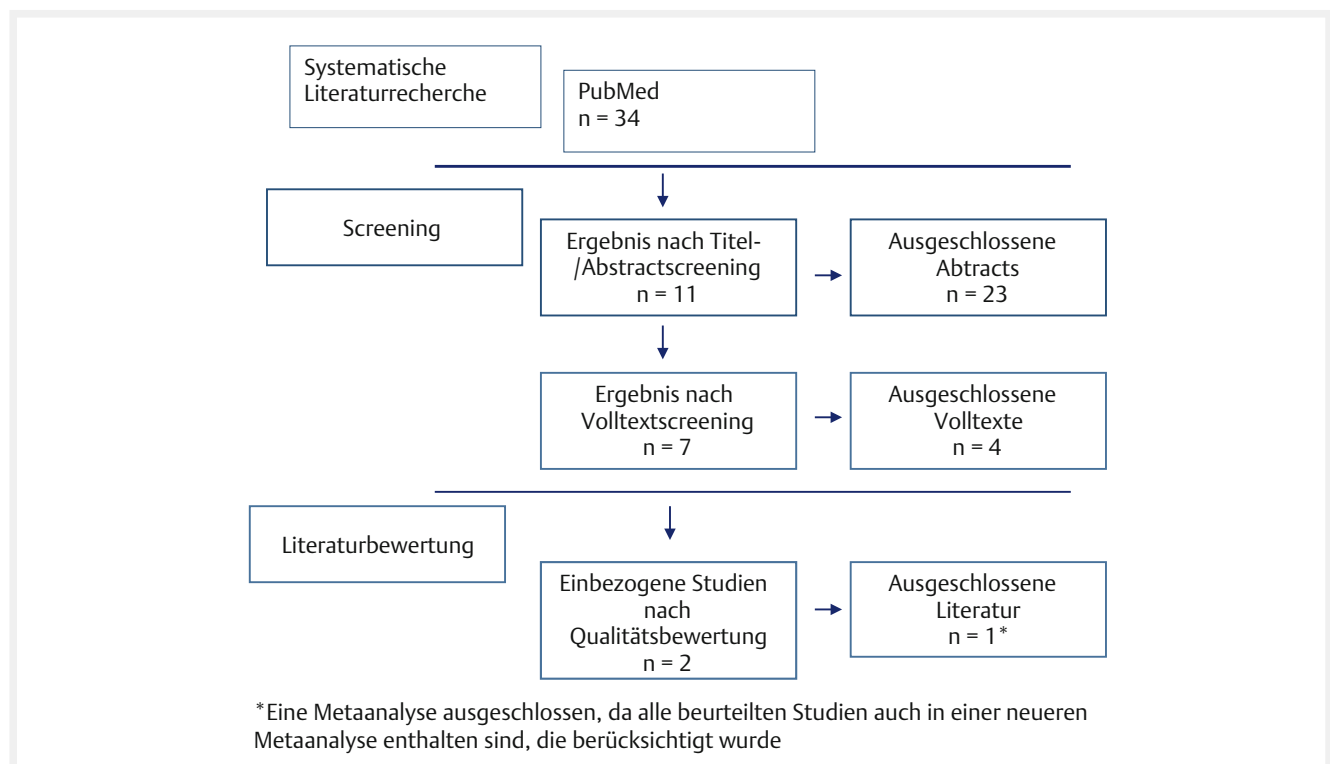
Abschnitt Leitlinie	Statement	Primärquelle
6.2.1	<p>Eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV-Koinfektion sollte aufgrund der erhöhten Morbidität angestrebt werden (II/B).</p> <p>Bei HBV-/HCV-Koinfektion sollte eine Interferon-freie Therapie mit direkt antiviralen Substanzen mit HBV-wirksamen Nukleos(t)id-Analoga kombiniert werden (II/B). Art und Dauer der DAA-Therapie ist analog zur HCV-Monoinfektion.</p> <p>* Alle Patienten mit einer replikativen HCV-Infektion (HCV-RNA nachweisbar) sollen antiviral behandelt werden (A).</p> <p>* Patienten mit Koinfektionen mit dem Hepatitis B Virus oder HIV können wie HCV Monoinfizierte behandelt werden (O).</p>	<p>Sarrazin C, Berg T, Ross RS et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. <i>Zeitschrift für Gastroenterologie</i> 2010; 48: 289–351</p> <p>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. <i>J Hepatol</i> 2008; 49: 688–694</p> <p>Yu ML, Lee CM, Chen CL et al. Sustained hepatitis C virus clearance and increased hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with dual chronic hepatitis C and B during posttreatment follow-up. <i>Hepatology</i> 2013; 57: 2135–2142</p> <p>Wahle RC, Perez RM, Pereira PF et al. Hepatitis B virus reactivation after treatment for hepatitis C in hemodialysis patients with HBV/HCV coinfection. <i>The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases</i> 2015; 19: 533–537</p> <p>Collins JM, Raphael KL, Terry C et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. <i>Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America</i> 2015; 61: 1304–1306</p> <p>*Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM et al. Efficacy and Safety of 7 Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human 8 Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. <i>Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America</i> 2018; 10 67: 1010–1017 11</p> <p>*Wyles D, Brau N, Kottillil S et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of 12 Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. <i>Clinical infectious diseases: an official publication 14 of the Infectious Diseases Society of America</i> 2017; 65: 6–12 15</p> <p>*Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-16 5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection 17 (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. <i>The lancet HIV</i> 18 2015; 2: e319-e327</p>

III Recherche und Evidenztabellen

Recherche in PubMed AG 1, 1.1.2

Search	Hits
(((hepatitis B virus infection) AND pregnancy) AND treatment) AND mother-to-child transmission) Filters: Meta-analysis, Randomized Controlled Trial 2010- open Language: English	34

Ergebnis und PRISMA Flow Chart



Evidenztabelle zu Empfehlung AG 1, 1.1.2

Studientyp	Systematisches Review/Methodik einer Metaanalyse Cochrane Risk of Bias Assessment wurde angewendet.
Quelle	Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. <i>Hepatology</i> . 2016 Jan;63(1):319–33. doi: 10.1002/hep.28302.
Untersuchte Studien in der Arbeit	26 Studien mit 3622 Schwangeren 10 randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) 145 Publikationen wurden ausgeschlossen (akute HBV, Koinfektionen, Case Reports, kein Angaben zum Outcome).
Verglichene Interventionen/ Dosierungen	Therapie mit Nukleosid-/Nukleotidanalogen (NA) versus Kontrolle Lamivudin (11 Studien) Telbivudin (9 Studien) Tenofovir (3 Studien) Therapie mit NA versus NA Lamivudin vs. Telbivudin (2 Studien) Lamivudin vs. Tenofovir (1 Studie)
Ergebnisse	Vertikale Transmission wurde definiert: HBsAg positiv bei den Kindern 6–12 Monate nach Geburt oder HBV-DNA positiv 6–12 Monate nach Geburt Kinder: HBsAg seropositiv 6–12 Monate Therapie mit NA: 16/379 versus Kontrolle: 65/358 MCTC Reduktion: 13,4 % HBV-DNA positiv, 6–12 Monate Therapie: 20/264 versus Kontrolle: 63/323 Reduktion 18,7 % Keine signifikanten Unterschiede zwischen den NA Sicherheit: Birth Defects NA Therapie: 5/595 versus Kontrolle: 3/559 Frühgeburten NA-Therapie: 14/489 versus Kontrolle: 13/323
Bemerkungen	Alle Kinder erhielten die empfohlene Impfung nach der Geburt. 16 Studien waren nicht randomisiert. 5 der randomisierten Studien hatten einen Bias, da die Methode der Randomisierung nicht ganz klar ist. Bislang fehlen randomisierte Studien mit hoher Qualität. 92 % der Studien wurden in China durchgeführt. Teilweise hoher Bias Hoher Anteil mit Lost-to-Follow-up Sicherheitsdaten mit Bias, da unterschiedliche Follow-ups und unterschiedliche Outcomes berichtet wurden Daher ist die Evidenz für die Sicherheit hier geringer.
Literaturbelege	
Evidenzniveau (CEBM Oxford)	2a für Reduktion der MCTC mit NA-Therapie Bewertung der Sicherheit durch NA Pregnancy Register
Studientyp	Metaanalyse Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and meta-analysis (PRISMA) criteria wurden angewendet
Quelle	Li W , Jia L, Zhao X, Wu X, Tang H; Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. <i>BMC Gastroenterol</i> . 2018 Aug 2;18(1):121. doi: 10.1186/s12876-018-0847-2.
Untersuchte Studien in der Arbeit	9 Studien mit 1046 Schwangeren 1 Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) 8 Kohortenstudien 614 Publikationen wurden ausgeschlossen (Duplikate, Single-Arm-Studien, anderes Outcome, Studienprotokoll)
Verglichene Interventionen/ Dosierungen	Therapie mit Nukleosid-/Nukleotidanalogen (NA) versus Kontrolle Tenofovir vs. keine antivirale Therapie (7 Studien) Tenofovir vs. Lamivudin vs. keine antivirale Therapie (1 Studie) Tenofovir vs. Telbivudin vs. keine antivirale Therapie (1 Studie)

Ergebnisse	<p>Sechs Studien berichten über die mütterliche HBV-DNA-Suppression. Tenofovir war mit einer besseren HBV-DNA-Virussuppression assoziiert.</p> <p>Vier Studien berichten über die mütterliche HBV-DNA-Reduktion. Tenofovir war mit einer höheren HBV-DNA-Reduktion assoziiert.</p> <p>Tenofovir hat eine gleiche mütterliche HBeAg-Serokonversionsrate wie die Vergleichstherapie (2 Studien).</p> <p>Fünf Studien enthalten Daten zur kindlichen HBsAg- und HBeAg-Positivität. Kinder in der Tenofovir-Gruppe hatten eine signifikant niedrigere Rate an HBsAg- und HBeAg-Positivität im Vergleich mit der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Geburt, mit 6 Monaten und mit einem Jahr. RR = 0,25 bzw. RR = 0,26</p> <p>Drei Studien enthalten Daten zur kindlichen HBV-DNA-Positivität. Kinder in der Tenofovir-Gruppe hatten eine signifikant niedrigere Rate an HBV-DNA-Positivität im Vergleich mit der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Geburt, mit 6 Monaten und mit einem Jahr. RR = 0,15</p> <p>Unter Tenofovir-Therapie bestand ein signifikant niedrigeres Risiko eines Versagens der Immunprophylaxe beim Kind (alle Studien). RR = 0,31</p> <p>Mütterliche und kindliche Adverse Events zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Tenofovir-Gruppe und den Vergleichsgruppen.</p>
Bemerkungen	<p>Teilweise Heterogenität der enthaltenen Studien</p> <p>Kleine Fallzahl der enthaltenen Studien</p> <p>Nur eine randomisierte Studie</p> <p>66 % der Studien wurden in China durchgeführt.</p>
Literaturbelege	
Evidenzniveau (CEBM Oxford)	2a
Studientyp	Metaanalyse
Quelle	Hyun MH , Lee YS, Kim JH, Je JH, Yoo YJ, Yeon JE, Byun KS. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017 Jun;45(12):1493–1505. doi: 10.1111/apt.14068. Epub 2017 Apr 24. Review. PubMed [citation] PMID: 28436552
Untersuchte Studien in der Arbeit	s. Chen JZ plus 5 Fallserien
Verglichene Interventionen/ Dosierungen	s. Chen JZ Fallserien: 134 Schwangerschaften
Ergebnisse	<p>Tenofovir reduziert das Risiko einer HBsAg-Positivität der Neugeborenen.</p> <p>In den Fallserien zeigten sich nur 2 Fälle einer Mutter-Kind-Übertragung (1. hohe Viruslast der Mutter und Beginn der antiviralen Therapie zur SSW 28, 2. schlechte Compliance und nur 17 Tage kumulative Therapiedauer).</p>
Bemerkungen	Alle untersuchten Studien sind auch in Li W et al. enthalten
Literaturbelege	
Evidenzniveau (CEBM Oxford)	3a
Referenz	Pan CQ , Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, Zhang H, Zou H, Zhu B, Zhao W, Jiang H; China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Jun 16;374(24):2324–34. doi: 10.1056/NEJMoa1508660.
Studientyp	Prospektive, randomisierte Open-Label-Studie
Teilnehmer (Charakteristika) Insgesamt Pro Behandlungsgruppe	<p>216 HBsAg-positive schwangere Frauen</p> <p>HBV-DNA > 200 000 IU/ml</p> <p>200 Patienten wurden randomisiert.</p> <p>100 Patienten pro Gruppe (Therapie versus Kontrolle)</p> <p>95 Kinder in der Therapiegruppe</p> <p>88 Kinder in der Kontrollgruppe</p>
Drop-out-Rate	<p>Therapie: 8 Schwangere (3 bevor Therapie)</p> <p>Kontrolle: 12 Schwangere</p> <p>Drop-out Kinder (primärer Endpunkt)</p> <p>Therapie: 3 Kinder (von 95)</p> <p>Kontrolle: 0 von 88 Kindern</p>
Intervention	<p>Therapie mit Tenofovir ab 30. SSW bis 4 Woche post partum</p> <p>Evaluation bis Woche 28 PP</p> <p>Kein Stillen während TDF</p> <p>Aktiv-passive Immunisierung innerhalb 12 h der Kinder</p>

Kontrolle	Keine Therapie (Kontrolle) ab 30. SSW bis 4 Woche post partum Evaluation bis Woche 28 PP Kein Stillen während TDF Aktiv-passive Immunisierung innerhalb 12 h der Kinder
Zielgröße	Verhinderung der vertikalen Transmission
Hauptergebnis	Endpunkte: Verhinderung vertikale Transmission (VT: Kinder HBsAg-positiv 28 Wochen nach Geburt) und Sicherheit (Birth defects) ITT-TDF: 5 % 5/97 VT ITT-Kontrolle: 18 % 18/100 VT PP-TDF 0 % 0/92 VT PP-Kontrolle 7 % 6/88 VT Sicherheit Mütter: Flares (ALT > 5 ×) nach Therapieende (Woche 5 nach Geburt bis Woche 28) versus Kontrolle: TDF 6 % versus Kontrolle 9%. Nach TDF-Stopp allerdings 16 % mehr Frauen mit erhöhter ALT (46 % versus 30 %).
Bemerkung	Nicht placebokontrolliert. Open-Label Studie hatte nicht genügend Power, um die Sicherheit (Birth Defects) zu bewerten.
Beurteilung Evidenzniveau (CEBM Oxford)	Bislang die Studie mit der besten Qualität für die Fragestellung, ob eine Therapie bei Schwangeren mit HBV-DNA > 200 000 IU/ml im 2/3. Trimenon die vertikale Transmission reduziert. 1b
Referenz	Jourdain , N. Ngo-Giang-Huong, L. Harrison, L. Decker, W. Khamduang, C. Tierney, N. Salvadori, T.R. Cressey, W. Sirirungsi, J. Achalapong, P. Yuthavisuthi, P. Kanjanavikai, O.P. Na Ayudhaya, T. Siriwachirachai, S. Prommas, P. Sabsanong, A. Limtrakul, S. Varadisai, C. Putyanun, P. Suriyachai, P. Liampongsabuddhi, S. Sangsawang, W. Matanasarawut, S. Buranabanasatean, P. Puernngooluerm, C. Bowonwatanuwong, T. Puthanakit, V. Klinbuayaem, S. Thongsawat, S. Thanprasertsuk, G.K. Siberry, D.H. Watts, N. Chakhtoura, T.V. Murphy, N.P. Nelson, R.T. Chung, S. Pol, and N. Chotivanich. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. N Engl J Med. 2018 Mar 8; 378(10): 911–923.
Studientyp	Multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde klinische Studie (Thailand)
Teilnehmer (Charakteristika) Insgesamt Pro Behandlungsgruppe	331 HBsAg- und HBeAg-positive schwangere Frauen ALT ≤ 30 U/l 168 Patientinnen erhielten Tenofovir (300 mg 1 × tgl.), 163 Patientinnen erhielten Placebo 322 Geburten (147 Tenofovir-Gruppe, 147 Placebo-Gruppe)
Drop-out-Rate	Therapie: 21 Mutter-Kind Paare Placebo: 16 Mutter-Kind Paare
Intervention	Therapie mit Tenofovir 300 mg ab 28. SSW bis 8 Wochen post partum Evaluation bis Monat 12 post partum Stillen erfolgt Passive Immunisierung zum Zeitpunkt der Geburt der Kinder, aktive Immunisierung 1, 2, 4, 6 Monate nach der Geburt
Kontrolle	Placebo ab 28. SSW bis 8 Wochen post partum Evaluation bis Monat 12 post partum Stillen erfolgt Passive Immunisierung zum Zeitpunkt der Geburt der Kinder, aktive Immunisierung 1, 2, 4, 6 Monate nach der Geburt
Zielgröße	Verhinderung der vertikalen Transmission
Hauptergebnis	Primärer Endpunkt: HBV-Infektionsstatus der Kinder im Alter von 6 Monaten ITT-TDF: 0/147, 0 % ITT-Placebo: 3/147, 2 % Sekundärer Endpunkt: Mütterliche Adverse Events: TDF 41/168, 24 %; Placebo 44/163, 27 % Kindliche Adverse Events: TDF 43/161, 27 %; Placebo 38/160, 24 % Mütterliche Hepatitis-Flares: TDF 9/154, 6 %; Placebo 5/157, 3 % Kindliches Wachstum: kein Unterschied
Bemerkung	Das Transmissionsrisiko zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der TDF- und der Placebo-Gruppe. Allerdings ist bei keiner mit Tenofovir behandelten Mutter eine Infektion des Kindes aufgetreten. Die 3 HBV-positiven Kinder traten alle in der Placebo-Gruppe auf. Die Mütter der 3 infizierten Kinder hatten eine hohe Viruslast (> 7,8 log ₁₀ IU/ml) Kurzer Zeitraum zwischen Geburt und aktiv-passiver Immunisierung des Kindes (96 % innerhalb von 4 Stunden, im Mittel 1,2 h) 26 % Kaiserschnitte, dabei keine elektiven Kaiserschnitte

Beurteilung Evidenzniveau (CEBM Oxford)	1b
Referenz	Lin Y, Liu Y, Ding G, Touqui L, Wang W, Xu N, Liu K, Zhang L, Chen D, Wu Y, Bai G. Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads. <i>Sci Rep.</i> 2018 Oct 19;8(1):15 514. doi: 10.1038/s41 598-018-33 833-w. PubMed [citation] PMID: 30 341 345, PMCID: PMC6195 597
Studientyp	Multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde klinische Studie (China)
Teilnehmer (Charakteristika) Insgesamt Pro Behandlungsgruppe	120 HBeAg-/HBsAg-positive schwangere Frauen (Alter 20–35 Jahre) mit einer HBV-Viruslast $\geq 2 \times 10^6$ (6,3 log ₁₀) IU/ml. 60 Patientinnen erhielten Tenofovir (300 mg/Tag), 60 Frauen erhielten keine Medikation.
Drop-out-Rate	Interventionsgruppe: 2 (1 × Fehlgeburt SSW 12, 1 × Frühgeburt mit Tod des Kindes SSW 32) Kontrollgruppe: 8 (loss to follow-up)
Intervention	Therapie mit Tenofovir ab der 24. SSW bis zur 4. Woche post partum Evaluation bis Woche 28 post partum Kein Stillen während TDF Aktiv-passive Immunisierung der Kinder innerhalb von 12 h
Kontrolle	Keine Therapie (Kontrolle) ab 24. SSW bis 4 Woche post partum Evaluation bis Woche 28 post partum Kein Stillen während TDF Aktiv-passive Immunisierung der Kinder innerhalb von 12 h
Zielgröße	Verhinderung der vertikalen Transmission
Hauptergebnis	Tenofovir reduziert die HBV-Viruslast, insbesondere innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen. Eine Viruslast ≤ 2000 IU/ml wurde in 90 % der Behandelten zum Geburtszeitpunkt erreicht, 28 Wochen post partum lag die Viruslast bei 33,9 % dieser Gruppe < 2000 IU/ml. Keine Transmission oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in der Interventionsgruppe beobachtet. In der Kontrollgruppe waren 13,5 % der Kinder mit HBV infiziert.
Bemerkung	Nicht placebokontrolliert. Das verstorbene Kind in der Interventionsgruppe war HBV-negativ und starb an den Folgen eines hypoxischen Hirnschadens. Keine Teratogenität in der Interventionsgruppe beobachtet, Größe und Gewicht der Kinder beider Gruppen vergleichbar.
Beurteilung Evidenzniveau (CEBM Oxford)	1b

Erscheint nicht in der Suchanfrage. Teilweise andere Fragestellung. Diese Literaturangaben sind nicht bewertet und werden für Erläuterungen herangezogen:

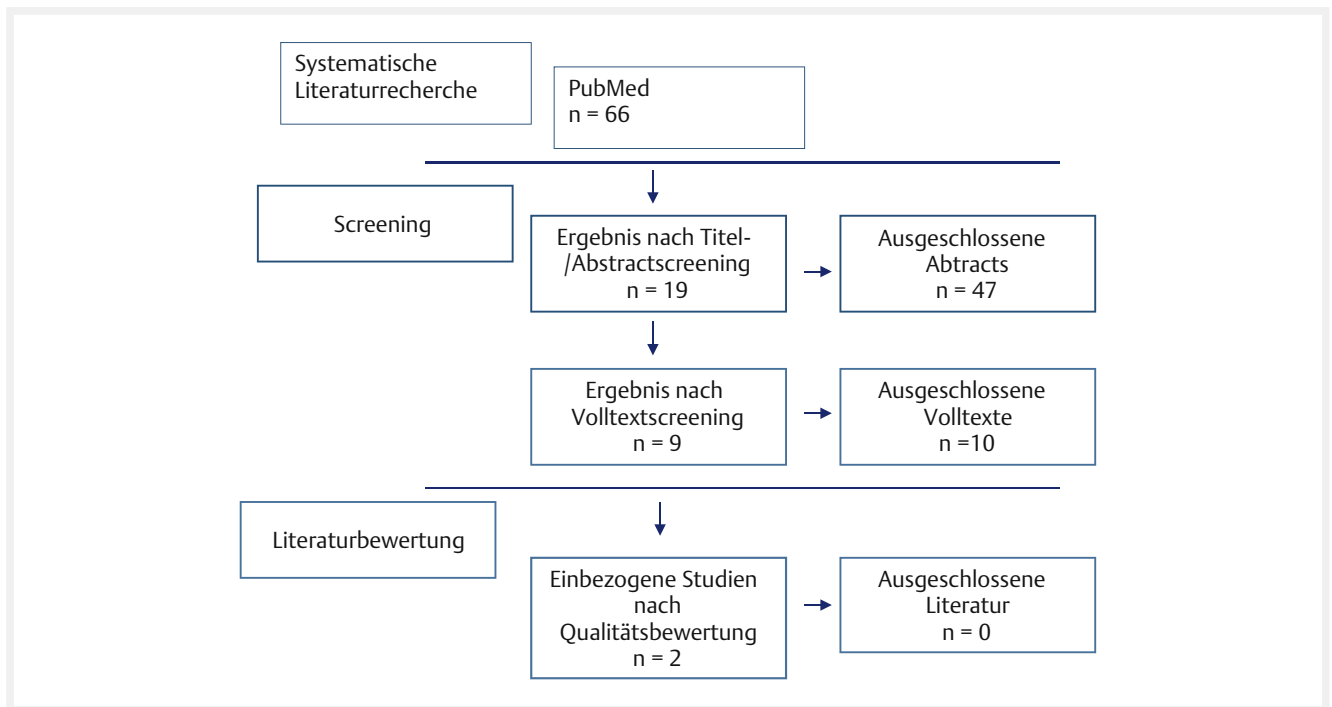
Anmerkung zu Neugeborenen:

- Walz A, Wirth S, Hucke J et al. Vertical transmission of hepatitis B virus (HBV) from mothers negative for HBV surface antigen and positive for antibody to HBV core antigen. *J Infect Dis* 2009; 200: 1227–1231

Recherche in PubMed AG 2, 2.2.3

Search	Hits
Hepatitis B and HCC and antiviral therapy Filters: Clinical Trial, Meta-analysis, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial; 2010- open Language: English	66

Ergebnis und PRISMA Flow Chart



Evidenztable zu Empfehlung AG 2, 2.2.3

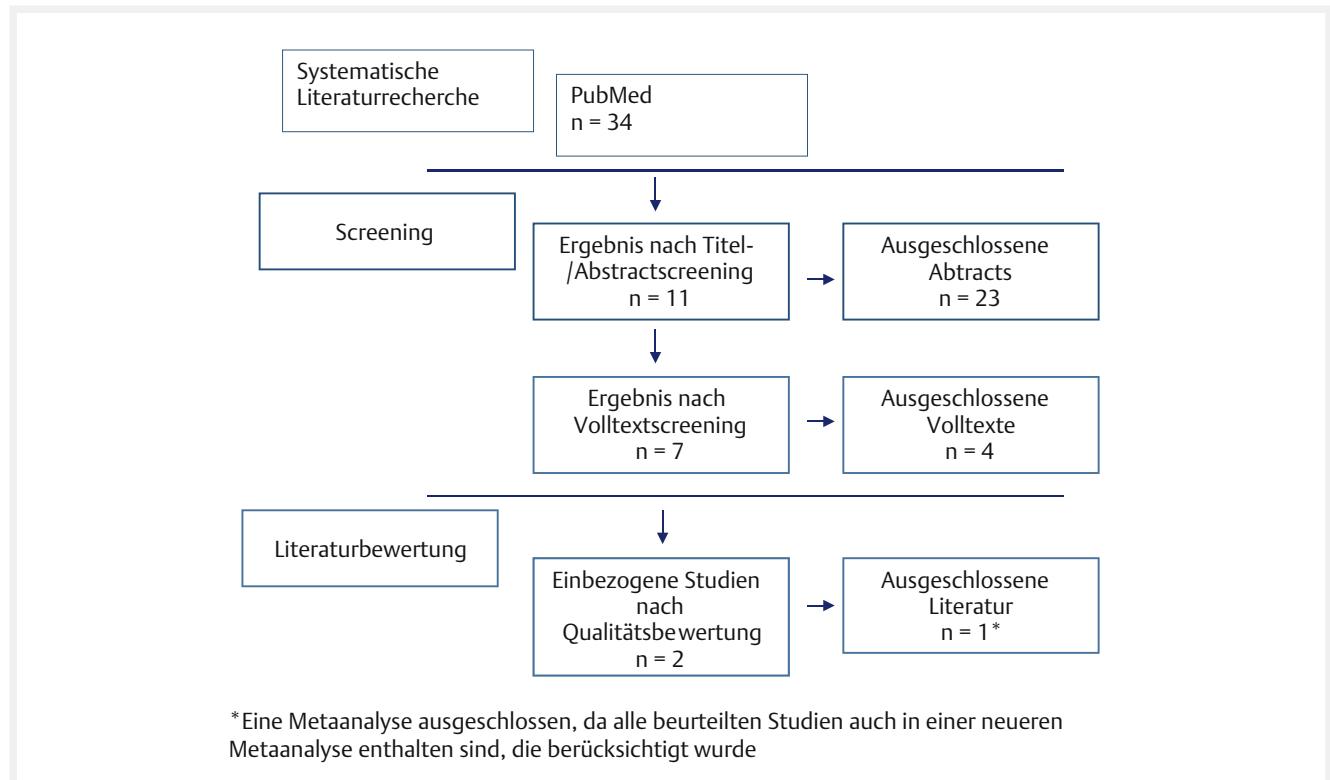
Autor	Jahr	Land	Studientyp	Therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung
Huang G.	2018	China	RCT	200 Patienten mit niedrig positiver HBV-DNA, die eine kurative HCC-Resektion erhielten, erhielten postoperativ entweder Telbivudin oder keine antivirale Therapie. Als primärer Endpunkt wurde rezidivfreies Überleben gewählt, der Follow-up-Zeitraum betrug 60 Monate.	Signifikant besseres Gesamt- und rezidivfreies Überleben der Patienten unter Telbivudin-Therapie im Vergleich zur unbehandelten Patientengruppe. Antivirale Behandlung wurde als unabhängiger protektiver Faktor gegen ein Spät-Tumorrezidiv identifiziert.	Telbivudin ist aktuell nicht Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der HBV-Infektion.	1b
Chen VL.	2018	International (USA, Asien)	Multizentrische Kohortenstudie	Retrospektive Datenanalyse von Patienten mit HBV-assoziiierter HCC-Erstdiagnose zwischen 2000 und 2005.	Patienten unter antiviraler Therapie zeigten ein besseres 5-Jahres-Überleben als unbehandelte Patienten unabhängig vom Ausmaß der Leberzirrhose. Antivirale Therapie war mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert, unabhängig davon, ob die Therapie vor oder nach der HCC-Diagnose begonnen wurde.	Größtenteils asiatische Patienten. Retrospektive Analyse	2b
He L.	2017	China	Meta-analysis	6 Studien mit insg. 994 Patienten mit HBV-assoziiertem nicht resektablem HCC. 409 Patienten erhielten eine antivirale nukleotidhaltige Therapie, 585 Patienten waren ohne antivirale Therapie. Es wurden 5 retrospektive Kohortenstudien und ein RCT eingeschlossen.	Es zeigte sich ein signifikant besseres Gesamt- und progressionsfreies Überleben der antiviral behandelten Patienten.	Nur 3 Studien enthielten Entecavir, alle anderen enthielten Lamivudin und/oder Adefovir. Metaanalyse bei Patienten mit nicht kurativem Tumortherapieansatz	2a
Yuan P.	2016	China	Meta-analysis	15 Studien (2 RCT, 13 Kohortenstudien (3 prospektive, 9 retrospektive, pro- und retrospektiv)) mit insg. 8060 Patienten mit HBV-assoziiertem HCC mit kurativer Tumorbehandlung. 2498 Patienten erhielten eine NA-haltige antivirale Therapie, 5562 erhielten keine Therapie (Kontrollgruppe).	Unter antiviraler Therapie zeigten Patienten ein besseres progressionsfreies Überleben nach 1 und 3 Jahren, ein besseres 1-, 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben sowie ein besseres krankheitsfreies Überleben.	Große Unterschiede im Ausmaß der initialen Tumorerkrankung.	2a
Xia BW.	2015	China	Meta-analysis	12 Studien (1 RCT, 7 retrospektive und 4 prospektive Kohortenstudien) mit insg. 6682 Patienten mit kurativ behandeltem HBV-assoziiertem HCC wurden analysiert. Bei 1332 Patienten wurde nach der Tumorbehandlung eine antivirale Therapie begonnen. 5350 Patienten waren in der Kontrollgruppe.	Patienten unter antiviraler Therapie zeigten ein signifikant besseres 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben, es zeigte sich zudem eine niedrigere Rezidivrate nach 1 und 3 Jahren, nicht jedoch nach 5 Jahren.	10 der 12 analysierten Studien sind auch in Yuan P. et al. enthalten. Alle Studien sind asiatische Studien.	2a

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung
Huang G.	2015	China	RCT	200 Patienten, die zwischen Mai 2007 und April 2008 bei HBV-assoziiertem HCC kurativ operiert wurden, wurden postoperativ mit Adefovir (n = 100) oder nicht antiviral (n = 100) behandelt.	Patienten unter antiviraler Therapie zeigten ein signifikant besseres rezidivfreies und Gesamtüberleben. Antivirale Behandlung wurde als unabhängiger protektiver Faktor gegen ein Spät-Tumorrezidiv identifiziert.	Adefovir ist nicht Mittel der ersten Wahl zur HBV-Behandlung in Deutschland. Nur Patienten mit einer Viruslast > 2000 IU/ml wurden eingeschlossen.	1b
Zhou Y.	2014	China	Meta-analysis	20 Studien (19 NRCT, 1 RCT) mit 8204 Patienten wurden eingeschlossen.	Eine höhere HBV-DNA-Viruslast war mit einem erhöhtem HCC-Rezidivrisiko, einem schlechteren krankheitsfreien Überleben und einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Unter antiviraler Therapie zeigten sich ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko sowie ein verbessertes krankheitsfreies und Gesamtüberleben.	Überwiegend nicht randomisierte Studien. Alle Studien stammen aus asiatischen Ländern.	3a
Yin J.	2013	China	RCT	Insgesamt wurden 163 Patienten mit resektablem HBV-HCC und HBV-DNA >500 copies/ml eingeschlossen. 81 Patienten wurden postoperativ antiviral mit Lamivudin oder Adefovir plus Lamivudin oder Entecavir behandelt. 82 Patienten wurden nicht antiviral behandelt.	Antivirale Behandlung verbesserte das rezidivfreie und das Gesamtüberleben. Unter antiviraler Therapie zeigte sich ein geringeres Risiko eines HCC-Rezidivs oder eines HCC-assoziierten Todes. Zudem zeigte sich 6 Monate nach Operation bei Patienten unter antiviraler Therapie eine verbesserte Leberfunktion im Vergleich zu unbehandelten Patienten.	Unbalancierte Gruppen trotz Randomisierung.	2b
Wong JS	2011	China	Meta-analysis	9 Kohortenstudien (4 retrospektive Kohortenstudien, 2 prospektive Kohortenstudien, 3 Case-Control-Studien) mit insg. 551 Patienten mit HBV-HCC und kurativer Tumorbehandlung ohne vorherige antivirale Therapie. 204 Patienten erhielten postoperativ eine antivirale Behandlung, 347 Patienten waren in der Kontrollgruppe ohne antivirale Behandlung.	In der Gruppe der antiviral behandelten Patienten zeigten sich eine niedrigere HCC-Rezidivrate sowie eine geringere leberassoziierte und Gesamt mortalität.	Bis auf 3 Studien sind alle Studien auch in den übrigen Metaanalysen enthalten. Ausschließlich asiatische Studien.	3a

Recherche in PubMed AG 3, 3.12.3 und 3.12.4

Search	Hits
(((hepatitis B virus infection) AND pregnancy) AND treatment) AND mother-to-child transmission) Filters: Meta-analysis, Randomized Controlled Trial 2010- open Language: English	34

Ergebnis und PRISMA Flow Chart



Evidenztabelle zu Empfehlung AG 3, 3.12.3 und 3.12.4

Studientyp	Systematisches Review/Methodik einer Metaanalyse Cochrane Risk of Bias Assessment wurde angewendet.
Quelle	Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016 Jan;63(1):319–33. doi: 10.1002/hep.28302.
Untersuchte Studien in der Arbeit	26 Studien mit 3622 Schwangeren 10 randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) 145 Publikationen wurden ausgeschlossen (akute HBV, Koinfektionen, Case Reports, keine Angaben zum Outcome)
Verglichene Interventionen/ Dosierungen	Therapie mit Nukleosid-/Nukleotidanalogen (NA) versus Kontrolle Lamivudin (11 Studien) Telbivudin (9 Studien) Tenofovir (3 Studien) Therapie mit NA versus NA Lamivudin vs. Telbivudin (2 Studien) Lamivudin vs. Tenofovir (1 Studie)
Ergebnisse	Vertikale Transmission wurde definiert: HBsAg positiv bei den Kindern 6–12 Monaten nach Geburt oder HBV-DNA positiv 6–12 Monate nach Geburt Kinder: HBsAg-seropositiv 6–12 Monate Therapie mit NA: 16/379 versus Kontrolle: 65/358 MCTC Reduktion: 13,4 % HBV-DNA-positiv, 6–12 Monate Therapie: 20/264 versus Kontrolle: 63/323 Reduktion 18,7 % Keine signifikanten Unterschiede zwischen den NA Sicherheit: Birth Defects NA-Therapie: 5/595 versus Kontrolle: 3/559 Frühgeburten NA-Therapie: 14/489 versus Kontrolle: 13/323
Bemerkungen	Alle Kinder erhielten die empfohlene Impfung nach der Geburt. 16 Studien waren nicht randomisiert. 5 der randomisierten Studien hatten einen Bias, da die Methode der Randomisierung nicht ganz klar ist. Bislang fehlen randomisierte Studien mit hoher Qualität. 92 % der Studien wurden in China durchgeführt. Teilweise hoher Bias Hoher Anteil mit Lost-to-Follow-up Sicherheitsdaten mit Bias, da unterschiedliche Follow-ups und unterschiedliche Outcomes berichtet wurden Daher ist die Evidenz für die Sicherheit hier geringer.
Literaturbelege	
Evidenzniveau (CEBM Oxford)	2a für Reduktion der MCTC mit NA-Therapie Bewertung der Sicherheit durch NA-Pregnancy-Register
Studientyp	Metaanalyse Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and meta-analysis (PRISMA) criteria wurden angewendet
Quelle	Li W , Jia L, Zhao X, Wu X, Tang H; Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. BMC Gastroenterol. 2018 Aug 2;18(1):121. doi: 10.1186/s12876-018-0847-2.
Untersuchte Studien in der Arbeit	9 Studien mit 1046 Schwangeren 1 randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) 8 Kohortenstudien 614 Publikationen wurden ausgeschlossen. (Duplikate, Single-Arm-Studien, anderes Outcome, Studienprotokoll)
Verglichene Interventionen/ Dosierungen	Therapie mit Nukleosid-/Nukleotidanalogen (NA) versus Kontrolle Tenofovir vs. keine antivirale Therapie (7 Studien) Tenofovir vs. Lamivudin vs. keine antivirale Therapie (1 Studie) Tenofovir vs. Telbivudin vs. keine antivirale Therapie (1 Studie)

Ergebnisse	<p>Sechs Studien berichten über die mütterliche HBV-DNA-Suppression. Tenofovir war mit einer besseren HBV-DNA-Virussuppression assoziiert.</p> <p>Vier Studien berichten über die mütterliche HBV-DNA-Reduktion. Tenofovir war mit einer höheren HBV-DNA-Reduktion assoziiert.</p> <p>Tenofovir hat eine gleiche mütterliche HBeAg-Serokonversionsrate wie die Vergleichstherapie (2 Studien).</p> <p>Fünf Studien enthalten Daten zur kindlichen HBsAg- und HBeAg-Positivität. Kinder in der Tenofovir-Gruppe hatten eine signifikant niedrigere Rate an HBsAg- und HBeAg-Positivität im Vergleich mit der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Geburt, mit 6 Monaten und mit einem Jahr. RR = 0,25 bzw. RR = 0,26</p> <p>Drei Studien enthalten Daten zur kindlichen HBV-DNA-Positivität. Kinder in der Tenofovir-Gruppe hatten eine signifikant niedrigere Rate an HBV-DNA-Positivität im Vergleich mit der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Geburt, mit 6 Monaten und mit einem Jahr. RR = 0,15</p> <p>Unter Tenofovir-Therapie bestand ein signifikant niedrigeres Risiko eines Versagens der Immunprophylaxe beim Kind (alle Studien). RR = 0,31</p> <p>Mütterliche und kindliche Adverse Events zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Tenofovir-Gruppe und den Vergleichsgruppen.</p>
Bemerkungen	<p>Teilweise Heterogenität der enthaltenen Studien</p> <p>Kleine Fallzahl der enthaltenen Studien</p> <p>Nur eine randomisierte Studie</p> <p>66 % der Studien wurden in China durchgeführt.</p>
Literaturbelege	
Evidenzniveau (CEBM Oxford)	2a
Referenz	Lin Y , Liu Y, Ding G, Touqui L, Wang W, Xu N, Liu K, Zhang L, Chen D, Wu Y, Bai G. Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads. <i>Sci Rep.</i> 2018 Oct 19;8(1):15 514. doi: 10.1038/s41 598-018-33 833-w. PubMed [citation] PMID: 30 341 345, PMCID: PMC6195 597
Studientyp	Multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde klinische Studie (China)
Teilnehmer (Charakteristika) Insgesamt Pro Behandlungsgruppe	120 HBeAg/HBsAg-positive schwangere Frauen (Alter 20–35 Jahre) mit einer HBV-Viruslast $\geq 2 \times 10^6$ ($6,3 \log_{10}$) IU/ml. 60 Patientinnen erhielten Tenofovir (300 mg/Tag), 60 Frauen erhielten keine Medikation.
Drop-out-Rate	Interventionsgruppe: 2 (1 \times Fehlgeburt SSW 12, 1 \times Frühgeburt mit Tod des Kindes SSW 32) Kontrollgruppe: 8 (loss to follow up)
Intervention	Therapie mit Tenofovir ab der 24. SSW bis zur 4. Woche post partum Evaluation bis Woche 28 post partum Kein Stillen während TDF Aktiv-passive Immunisierung der Kinder innerhalb von 12 h
Kontrolle	Keine Therapie (Kontrolle) ab 24. SSW bis 4 Woche post partum Evaluation bis Woche 28 post partum Kein Stillen während TDF Aktiv-passive Immunisierung der Kinder innerhalb von 12 h
Zielgröße	Verhinderung der vertikalen Transmission
Hauptergebnis	Tenofovir reduziert die HBV-Viruslast, insbesondere innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen. Eine Viruslast ≤ 2000 IU/ml wurde in 90 % der Behandelten zum Geburtszeitpunkt erreicht, 28 Wochen post partum lag die Viruslast bei 33,9 % dieser Gruppe unter 2000 IU/ml. Keine Transmission oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in der Interventionsgruppe beobachtet. In der Kontrollgruppe waren 13,5 % der Kinder mit HBV infiziert.
Bemerkung	Nicht placebokontrolliert. Das verstorbene Kind in der Interventionsgruppe war HBV-negativ und starb an den Folgen eines hypoxischen Hirnschadens. Keine Teratogenität in der Interventionsgruppe beobachtet, Größe und Gewicht der Kinder beider Gruppen vergleichbar.
Beurteilung Evidenzniveau (CEBM Oxford)	1b
Referenz	Pan CQ , Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, Zhang H, Zou H, Zhu B, Zhao W, Jiang H; China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Jun 16;374(24):2324–34. doi: 10.1056/NEJMoa1508 660.
Studientyp	Prospektive, randomisierte Open-Label-Studie

Teilnehmer (Charakteristika) Insgesamt Pro Behandlungsgruppe	216 HBsAg-positive schwangere Frauen HBV-DNA > 200 000 IU/ml 200 Patienten wurden randomisiert, 100 Patienten pro Gruppe (Therapie versus Kontrolle) 95 Kinder in der Therapiegruppe 88 Kinder in der Kontrollgruppe
Drop-out-Rate	Therapie: 8 Schwangere (3 bevor Therapie) Kontrolle: 12 Schwangere Drop-out Kinder (primärer Endpunkt) Therapie: 3 Kinder (von 95) Kontrolle: 0 von 88 Kindern
Intervention	Therapie mit Tenofovir ab 30. SSW bis 4 Woche post partum Evaluation bis Woche 28 PP Kein Stillen während TDF Aktiv-passive Immunisierung innerhalb 12 h der Kinder
Kontrolle	Keine Therapie (Kontrolle) ab 30. SSW bis 4 Woche post partum Evaluation bis Woche 28 PP Kein Stillen während TDF Aktiv-passive Immunisierung innerhalb 12 h der Kinder
Zielgröße	Verhinderung der vertikalen Transmission
Hauptergebnis	Endpunkte: Verhinderung der vertikalen Transmission (VT: Kinder HBsAg-positiv 28 Wochen nach Geburt) und Sicherheit (Birth defects) ITT-TDF: 5 % 5/97 VT ITT-Kontrolle: 18 % 18/100 VT PP-TDF 0 % 0/92 VT PP-Kontrolle 7 % 6/88 VT Sicherheit Mütter: Flares (ALT > 5 ×) nach Therapieende (Woche 5 nach Geburt bis Woche 28) versus Kontrolle: TDF 6 % versus Kontrolle 9 %. Nach TDF-Stopp allerdings 16 % mehr Frauen mit erhöhter ALT (46 % versus 30 %).
Bemerkung	Nicht placebokontrolliert. Open-Label-Studie hatte nicht genügend Power, um die Sicherheit (Birth Defects) zu bewerten.
Beurteilung Evidenzniveau (CEBM Oxford)	Bislang die Studie mit der besten Qualität für die Fragestellung, ob eine Therapie bei Schwangeren mit HBV-DNA > 200 000 IU/ml im 2/3. Trimenon die vertikale Transmission reduziert. 1b
Studientyp	Metaanalyse
Quelle	Hyun MH , Lee YS, Kim JH, Je JH, Yoo YJ, Yeon JE, Byun KS. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017 Jun;45(12):1493–1505. doi: 10.1111/apt.14068. Epub 2017 Apr 24. Review. PubMed [citation] PMID: 28 436 552
Untersuchte Studien in der Arbeit	s. Chen JZ plus 5 Fallserien
Verglichene Interventionen/ Dosierungen	s. Chen JZ Fallserien: 134 Schwangerschaften
Ergebnisse	Tenofovir reduziert das Risiko einer HBsAg-Positivität der Neugeborenen. In den Fallserien zeigten sich nur 2 Fälle einer Mutter-Kind-Übertragung (1. hohe Viruslast der Mutter und Beginn der antiviralen Therapie zur SSW 28, 2. schlechte Compliance und nur 17 Tage kumulative Therapiedauer).
Bemerkungen	Alle untersuchten Studien sind auch in Li W et al. enthalten, daher keine Zitierung in der Leitlinie
Literaturbelege	
Evidenzniveau (CEBM Oxford)	3a
Referenz	Jourdain , N. Ngo-Giang-Huong, L. Harrison, L. Decker, W. Khamduang, C. Tierney, N. Salvadori, T.R. Cressey, W. Sirirungsri, J. Achalapong, P. Yuthavisuthi, P. Kanjanavikai, O.P. Na Ayudhaya, T. Siriwachirachai, S. Prommas, P. Sabsanong, A. Limtrakul, S. Varadisai, C. Putiyanun, P. Suriyachai, P. Liampongabuddhi, S. Sangsawang, W. Matanasarawut, S. Buranabanjasatean, P. Puerngooluerm, C. Bowonwatanuwong, T. Puthanakit, V. Klinbuayaem, S. Thongsawat, S. Thanprasertsuk, G.K. Sibery, D.H. Watts, N. Chakhtoura, T.V. Murphy, N.P. Nelson, R.T. Chung, S. Pol, and N. Chotivanich. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Mar 8; 378(10): 911–923.
Studientyp	Multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde klinische Studie (Thailand)

Teilnehmer (Charakteristika) Insgesamt Pro Behandlungsgruppe	331 HBsAg- und HBeAg-positive schwangere Frauen ALT ≤ 30 U/L 168 Patientinnen erhielten Tenofovir (300 mg 1 × tgl.), 163 Patientinnen erhielten Placebo. 322 Geburten (147 Tenofovir-Gruppe, 147 Placebo-Gruppe)
Drop-out-Rate	Therapie: 21 Mutter-Kind Paare Placebo: 16 Mutter-Kind Paare
Intervention	Therapie mit Tenofovir 300 mg ab 28. SSW bis 8 Wochen post partum Evaluation bis Monat 12 post partum Stillen erfolgt Passive Immunisierung zum Zeitpunkt der Geburt der Kinder, aktive Immunisierung 1, 2, 4, 6 Monate nach der Geburt
Kontrolle	Placebo ab 28. SSW bis 8 Wochen post partum Evaluation bis Monat 12 post partum Stillen erfolgt Passive Immunisierung zum Zeitpunkt der Geburt der Kinder, aktive Immunisierung 1, 2, 4, 6 Monate nach der Geburt
Zielgröße	Verhinderung der vertikalen Transmission
Hauptergebnis	Primärer Endpunkt: HBV-Infektionsstatus der Kinder im Alter von 6 Monaten ITT-TDF: 0/147, 0 % ITT-Placebo: 3/147, 2 % Sekundärer Endpunkt: Mütterliche Adverse Events: TDF 41/168, 24 %; Placebo 44/163, 27 % Kindliche Adverse Events: TDF 43/161, 27 %; Placebo 38/160, 24 % Mütterliche Hepatitis-Flares: TDF 9/154, 6 %; Placebo 5/157, 3 % Kindliches Wachstum: kein Unterschied
Bemerkung	Das Transmissionsrisiko zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der TDF- und der Placebo-Gruppe. Allerdings ist bei keiner mit Tenofovir behandelten Mutter eine Infektion des Kindes aufgetreten. Die 3 HBV-positiven Kinder traten alle in der Placebo-Gruppe auf. Die Mütter der 3 infizierten Kinder hatten eine hohe Viruslast (>7,8 log ₁₀ IU/ml) Kurzer Zeitraum zwischen Geburt und aktiv-passiver Immunisierung des Kindes (96 % innerhalb von 4 Stunden, im Mittel 1,2 h) 26 % Kaiserschnitte, dabei keine elektiven Kaiserschnitte
Beurteilung Evidenzniveau (CEBM Oxford)	1b

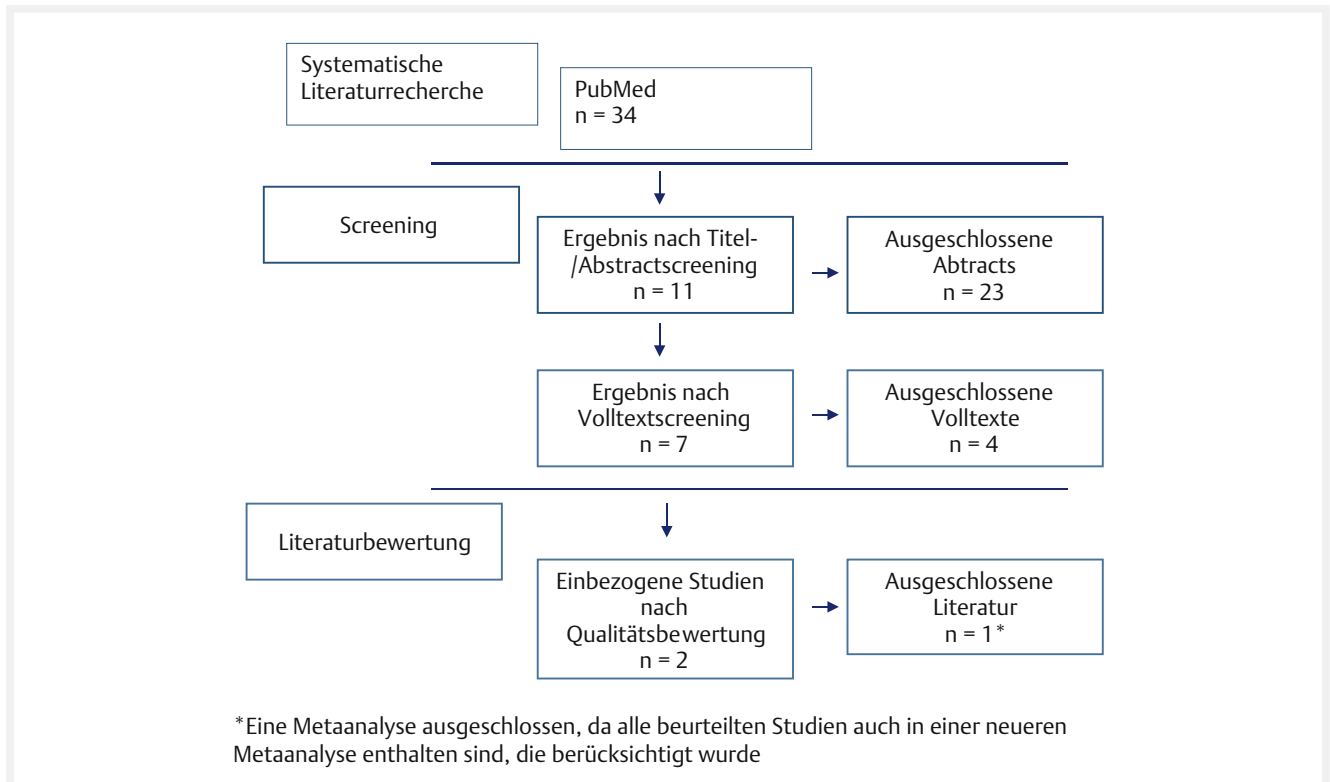
Folgende Arbeiten sind nicht in der Suchanfrage enthalten, da es keine Metaanalysen oder randomisierten, kontrollierten Studien sind. Sie werden zusätzlich zitiert, da Real-World vorliegen, die die Empfehlungen bestätigen:

- Wang M, Bian Q, Zhu Y, Pang Q, Chang L, Li R, Tiongson BC, Zhang H, Pan CQ. Real-world study of tenofovir disoproxil fumarate to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jan;49(2):211–217. doi: 10.1111/apt.15064. (Real-World-Daten, die die Empfehlung bestätigen)
- J. Hou, G. Wang, F. Wang, et al. Guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2015 update) *J Clin Transl Hepatol*, 5 (2017), pp. 297–318 (Nicht direkt zur Fragestellung, erklärt die Therapiedauer nach Schwangerschaft)
- Hou J, Cui F, Ding Y, Dou X, Duan Z, Han G, Jia J, Mao Q, Li J, Li Z, Liu Z, Wei L, Xie Q, Yang X, Zhang H, Zhuang H. Management Algorithm for Interrupting Mother to Child Transmission of Hepatitis B Virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Oct 9. pii: S1542–3565(18)31090–5. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.007. (Nicht direkt zur Fragestellung, erklärt die Therapiedauer nach Schwangerschaft)

Recherche in PubMed AG 5, 5.9.2

Search	Hits
(((hepatitis B virus infection) AND pregnancy) AND treatment) AND mother-to-child transmission) AND („2010*[Date – Entrez]: „3000*[Date – Entrez]) Filters: Meta-analysis, Randomized Controlled Trial 2010- open Language: English	34

Ergebnis und PRISMA Flow Chart



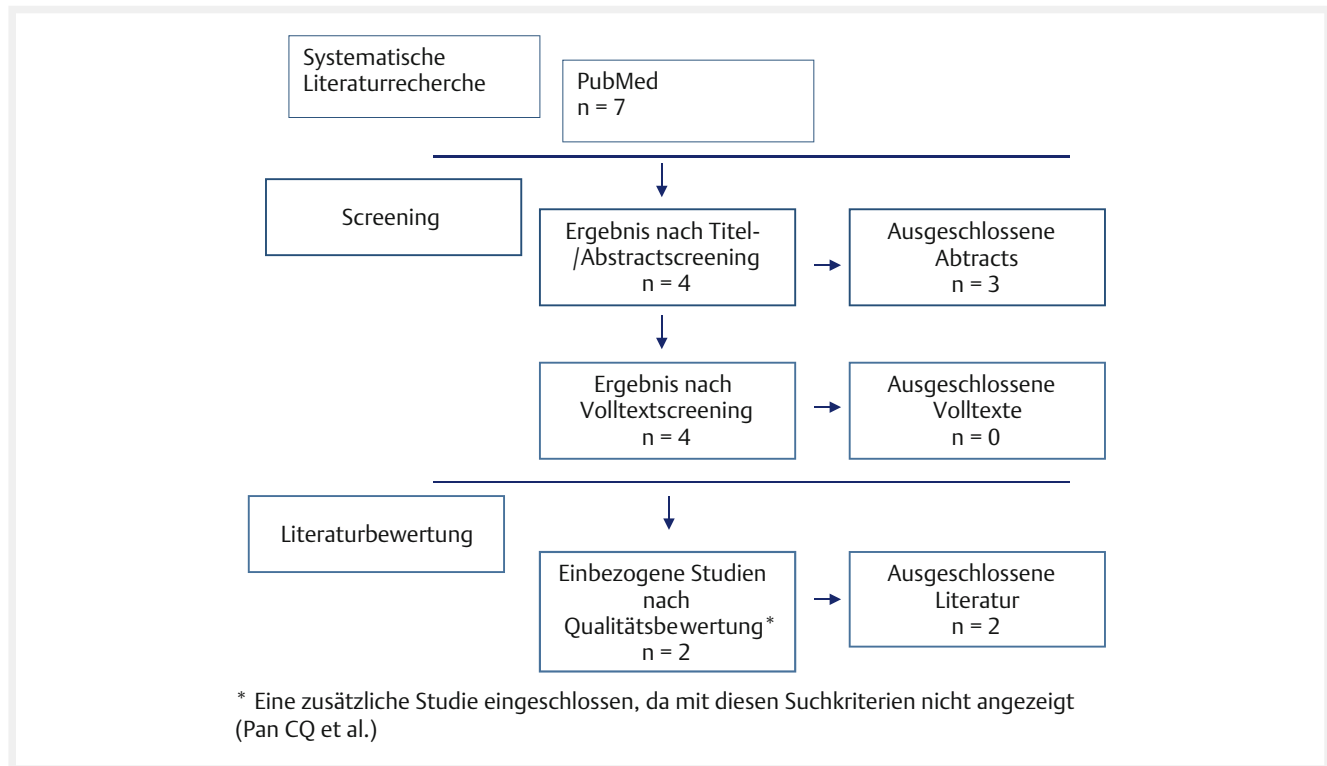
Evidenztabelle zu Empfehlung AG 5, 5.9.2

siehe Evidenztabellen 3.12.3

Recherche in PubMed AG 5, 5.9.3

Search	Hits
(((hepatitis B virus infection) AND pregnancy) AND Cesarean section) AND mother-to-child transmission) Filters: Meta-analysis, Randomized Controlled Trial 2010- open Language: English	7

Ergebnis und PRISMA Flow Chart



Evidenztabelle zu Empfehlung AG 5, 5.9.3

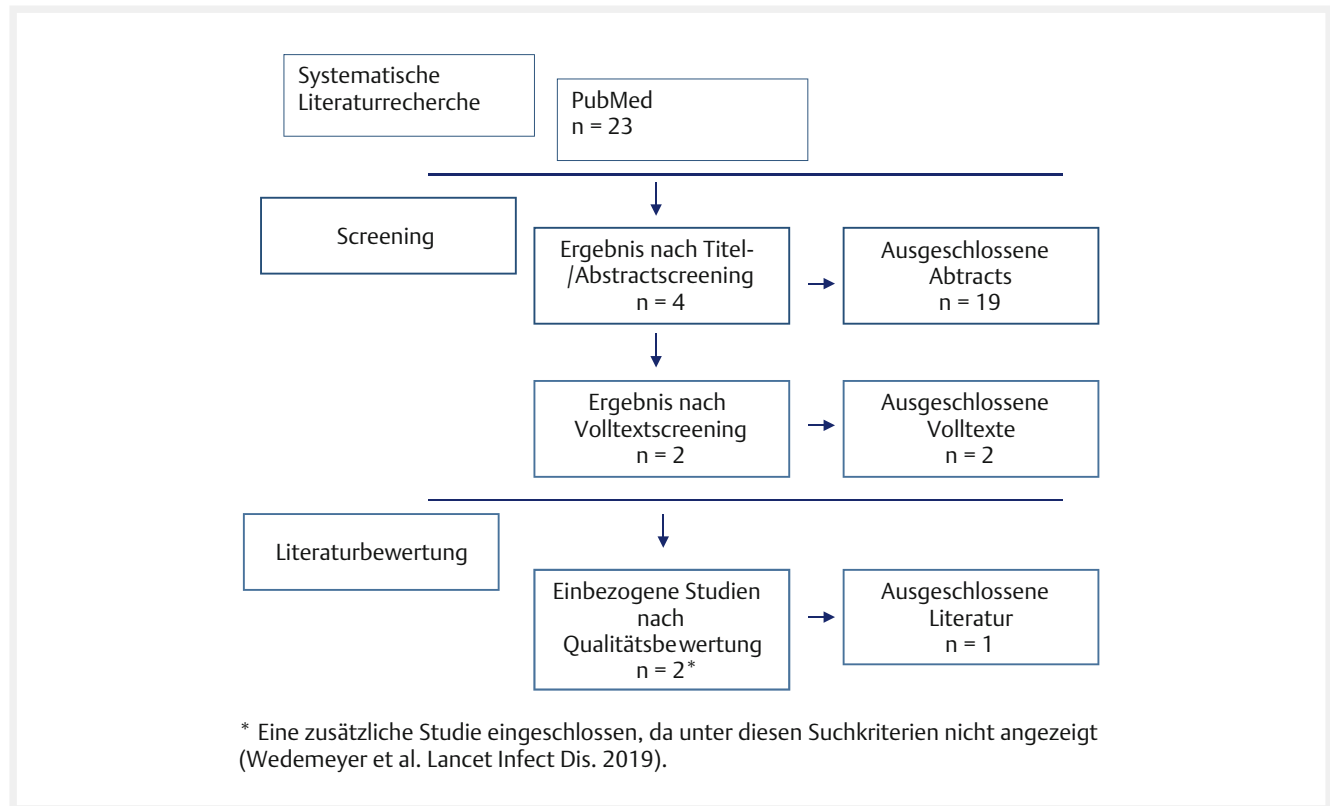
Studientyp	Metaanalyse
Quelle	Yang M , Qin Q, Fang Q, Jiang L, Nie S. Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):303. Published 2017 Sep 12. doi:10.1186/s12884-017-1487-1
Untersuchte Studien in der Arbeit	28 Studien mit 9906 Patienten 2 Case-Control-Studien 26 retrospektive Kohortenanalysen
Verglichene Interventionen/ Dosierungen	Mutter-Kind-Übertragungsrate (MTCT) abh. vom Geburtsmodus (Sectio vs. vaginale Entbindung)
Ergebnisse	Gesamt: MTCT gesamt 6,76 % (670/9906), davon Sectio 4,37 % (223/5105), vaginale Entbindung 9,31 % (447/4801), RR 0,51 (95 %-KI: 0,44–0,60, P<0,001) und somit signifikant niedrigeres MTCT-Risiko im Fall einer Sectio. MTCT-Reduktion durch Sectio in Studien ohne mütterliche HBIG-Gabe (bzw. ohne Angabe) Im Fall einer passiven Immunisierung der Kinder kein Unterschied der MTCT durch Geburtsmodus
Bemerkungen	Heterogene Patientengruppen (HBeAg+, HBeAg-, mixed; HBIG-Gabe ja/nein/mixed) 14 Studien mit Patientinnen ohne antivirale Therapie, 10 Studien ohne Angaben zur antiviralen Therapie Postpartale Impfung (aktiv) der Kinder in 24 Studien, davon passive Immunisierung bei 17 Studien zu 100 %, 4 Studien mit 53,8–84,34 %, 3 Studien ohne Angabe Ausschließlich chinesische Studien berücksichtigt Keine Subgruppenanalysen hinsichtlich antiviraler Therapie oder Viruslast der Mutter (hier gar keine Angaben)
Literaturbelege	
Evidenzniveau (CEBM Oxford)	3a
Studientyp	Metaanalyse
Quelle	Chen HL , Cai JY, Song YP, Zha ML, Qin G. Vaginal delivery and HBV mother to child transmission risk after immunoprophylaxis: A systematic review and a meta-analysis. Midwifery. 2019;74:116–125. doi:10.1016/j.midw.2019.03.024

Untersuchte Studien in der Arbeit	18 Studien mit 11 446 Mutter-Kind-Paaren 6 prospektive Kohortenstudien 7 Case-Control-Studien 5 ohne Angaben des Studiendesigns 7 Studien in der Analyse bzgl. pos. HBsAg bei der Geburt enthalten 13 Studien in der Analyse bzgl. MTCT nach 6 Monaten enthalten
Verglichene Interventionen/ Dosierungen	Beurteilung der MTCT bei vaginaler Entbindung und Immunoprophylaxe
Ergebnisse	Inzidenz HBV-pos. Neugeborene (HBsAg-pos. bei Geburt): 7,2% Sectio vs. 16,6% vaginale Entbindung. Inzidenz MTCT (HBsAg-pos. nach 6 Monaten oder länger): 3,3% Sectio vs. 4,1% vaginale Entbindung.
Bemerkungen	Eine indische Studie, 1 Studie aus Taiwan, sonst ausschließlich chinesische Studien Alle Kinder erhielten aktive und passive Immunisierung post partum. Nur 4 Studien enthalten Informationen bzgl. Viruslast der Mutter und zeigen hier, dass eine höhere Viruslast ein Risikofaktor für ein Versagen der Immunoprophylaxe des Kindes ist.
Literaturbelege	
Evidenzniveau (CEBM Oxford)	2a
Referenz	Pan CQ , Zou HB, Chen Y, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(10):1349–1355. doi:10.1016/j.cgh.2013.04.026
Studientyp	Retrospektive Analyse
Teilnehmer (Charakteristika) Insgesamt Pro Behandlungsgruppe	Retrospektiver Vergleich der MTCT-Rate zwischen HBsAg-pos. Müttern mit vaginaler Endbindung (VD) (n = 673), elektiver Sectio (ECS) (n = 496) und Notfall-Sectio (UCS) (n = 240) unter Anwendung einer postpartalen HBV-Immunisierung (passive und aktive Immunisierung innerhalb von 6 Stunden post partum, passive Immunisierung erneut nach 14 Tagen, aktive Immunisierung erneut mit 1 und 6 Monaten) Gesamtbeurteilung: Kinder n = 1409, Mütter n = 1401
Drop-out-Rate	3543 (4952 Kinder gescreent, Ausschluss: lost to FU n = 2912, fehlende HBV-DNA-Level der Mutter n = 521, inkomplette Immunisierung der Kinder n = 18; HCV- oder HIV-Koinfektion der Mutter n = 12, antivirale Therapie der Mutter n = 69, anderer Geburtsmodus n = 11)
Intervention	n/a
Kontrolle	n/a
Zielgröße	MTCT-Rate 7–12 Monate nach Geburt
Hauptergebnis	MTCT Rate: ECS (1,4%) vs. VD (3,4%, p < 0,032) ECS (1,4%) vs. UCS (4,2%, p < 0,02) Signifikant niedrigere MTCT-Rate bei ECS im Vergleich zu Non-ECS. Keine MTCT bei Müttern mit einer Viruslast < 1 Mio. Kopien/ml unabhängig vom Geburtsmodus (entspricht 171 821 IU/ml)
Bemerkung	Retrospektive Analyse, monozentrisch
Beurteilung Evidenzniveau (CEBM Oxford)	3b

Recherche in PubMed AG 6, 6.1.2

Search	Hits
Hepatitis D AND therapy Filters: Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Multicenter Study 2010- open Language: English	23

Ergebnis und PRISMA Flow Chart



Evidenztabelle zu Empfehlung AG 6, 6.1.2

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Therapeutisches Vorgehen	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung
Wedemeyer H	2019	Multizentrisch (Deutschland, Griechenland, Rumänien, Türkei)	multicentre, double-blind randomised, controlled trial	pegIFN alpha 2a+ Tenofovir vs. pegIFN alpha 2a+ Placebo über 96 Wochen zur Behandlung der chronischen HDV-Infektion (HBsAg pos., Anti-HDV pos., HDV-RNA pos., keine antivirale Therapie in den vorherigen 6 Monaten, Thrombozyten > 90 Tsd./µl, GPT < 10 xULN). Primärer Endpunkt: HDV-RNA negativ zum Ende der Therapie. 59 Patienten erhielten pegIFN alpha +TDF, 61 Patienten erhielten pegIFN alpha+Placebo	Durch die Ergänzung von TDF zu pegIFN alpha wurde keine höhere Rate an HDV-Negativität nach 96 Wochen Behandlung erreicht. HDV-RNA negativ zum Therapieende bei 28/59 (48 %) unter pegIFN alpha+TDF, HDV-RNA negativ zum Therapieende bei 20/61 (33 %) unter pegIFN alpha+Placebo. Odds Ratio 1,84, 95 %-KI 0,86–3,91, p = 0,12) Eine Verlängerung der Therapiedauer von 48 auf 96 Wochen zeigte keine verminderte Relapse-Rate. Aber: Keine erhöhte Rate an Nebenwirkungen durch eine Therapieverlängerung von 48 auf 96 Wochen. Histologische Verbesserung unter 96 Wochen pegIFN-alpha-2a-Therapie im Vergleich zu 48 Wochen.	HBsAg-Abfall ist vergleichbar in beiden Gruppen.	1b für Fragestellung PEG-IFN versus PEG-IFN + Tenofovir 2b für Dauer der Therapie
Wedemeyer H	2011	Multizentrisch (Deutschland, Griechenland, Türkei)	Randomisiert, kontrolliert	90 Patienten mit chronischer Hepatitis-D-Infektion. Drei Behandlungssame, Behandlungsdauer 48 Wochen, FU 24 Wochen. 1. 180 µg pegIFN alfa-2a wöchentlich plus 10 mg Adefovir täglich (n = 31) 2. 180 µg pegIFN alfa-2a wöchentlich plus Placebo täglich (n = 29) 3. 10 mg Adefovir täglich	HDV-RNA neg. zu Woche 48 (EOT): 23 % Gruppe 1, 24 % Gruppe 2, 0 % Gruppe 3 (1 vs. 3 p = 0,006; 2 vs. 3 p = 0,004). HDV-RNA neg. FU 24: 28 % Gruppe 1 und 2, 0 % Gruppe 3 28 % SVR-Rate durch eine Behandlung mit pegIFN alfa-2a mit/ohne Adefovir.	9 Patienten wurden HDV-RNA-negativ während des FU. 2 Patienten (Gruppe 1) wurden HBsAg-negativ und zeigten eine Serokonversion zu Anti-HBs.	1b für Fragestellung PEG-IFN versus Adefovir versus PEG-IFN + Adefovir 2b für Dauer der Therapie

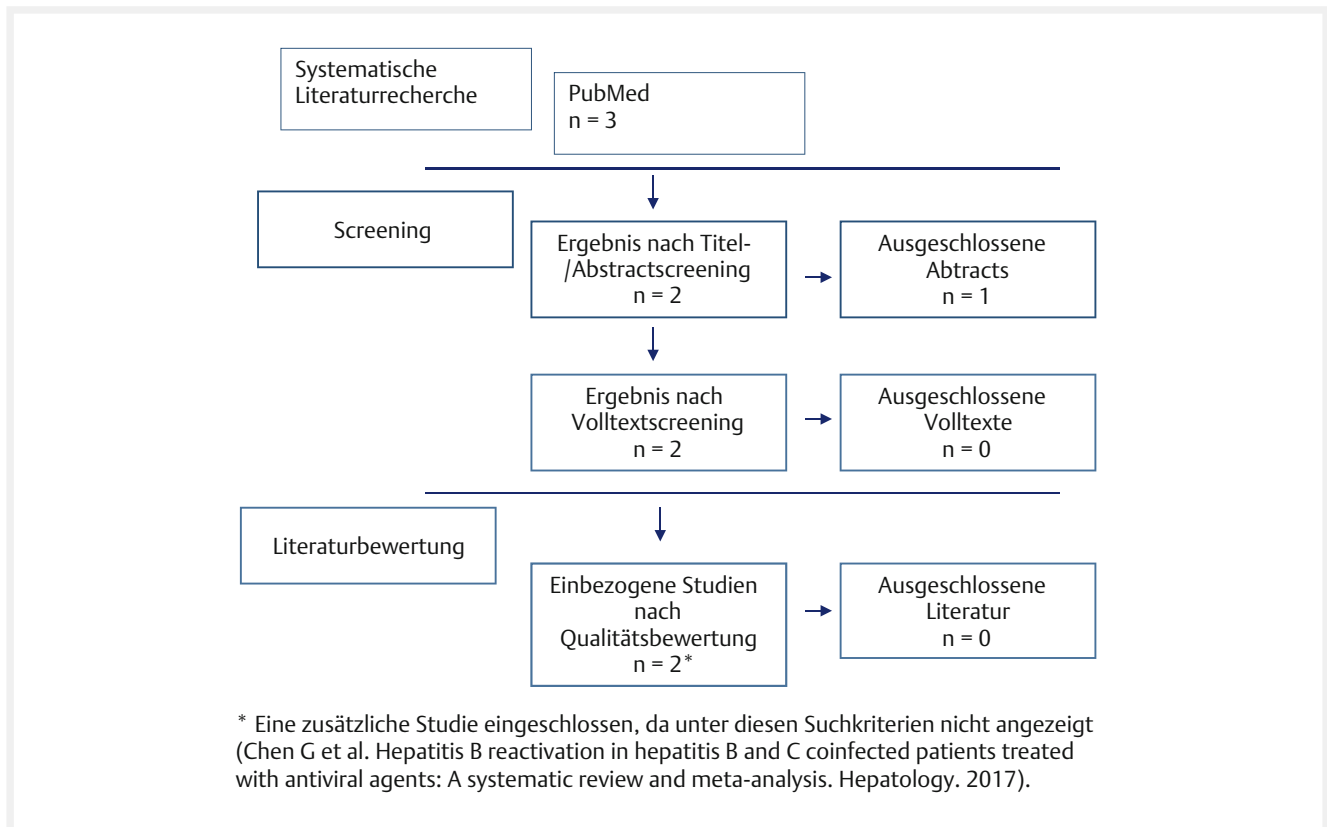
Erscheint nicht in der Suchanfrage. Diese Literaturangaben sind nicht bewertet und werden für Erläuterungen herangezogen:

- Wranke A, Wedemeyer H. *Curr Opin Virol*. 2016 Oct;20:112–118.
- Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, Heidrich B, Pehlivan S, Zeuzem S, Yalçın K, Gürel S, Tabak F, Idilman R, Bozkaya H, Manns M, Yurdaydin C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;13(13):2342–49
- Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çaliskan A, Kabaçam G, Önder FO, Karatayli S, Karatayli E, Deda X, Bozkaya H, Bozdayi AM, Idilman R. *J Infect Dis*. 2018 Mar 28;217(8):1184–1192.
- Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, McBurney R, Schmid P, Albrecht J, Kleiner DE, Chany MG, Liang TJ, Hoofnagle JH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jul;40(1):93–104.
- Niro GA, Smedile A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano MR, Pittaluga F, Coppola N, Wedemeyer H, Zachou K, Marrone A, Fasano M, Lotti G, Andreone P, Iacobellis A, Andriulli A, Rizzetto M. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Sep;44(6):620–8.

Recherche in PubMed AG 6, 6.2.2

Search	Hits
HBV AND HCV AND DAA AND reactivation Filters: Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial 2010- open Language: English	3

Ergebnis und PRISMA Flow Chart



Evidenztabelle zu Empfehlung AG 6, 6.2.2

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Therapeutisches Vorgehen/Fragestellung	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung
Mücke MM	2018		Meta-Analysis	HBV-Reaktivierungsrisiko bei Patienten mit aktiver (HBsAg pos.) oder inaktiver (HBsAg neg., Anti-HBc pos.) Hepatitis-B-Virusinfektion unter DAA-Therapie bei Hepatitis-C-Infektion 17 Beobachtungsstudien (1621 Patienten, davon 242 mit chronisch aktiver und 1379 Patienten mit chronisch inaktiver HBV-Infektion).	24 % Reaktivierungsrate unter HCV-DAA-Therapie bei Pat. mit chronisch aktiver HBV-Infektion vs. 1,4 % bei chronisch inaktiver HBV-Infektion. Niedrigeres relatives Risiko einer HBV-Reaktivierungshapatitis bei Pat. mit HBV-DNA < lower limit of detection im Vergleich zu Pat. mit nachweisbarer HBV-DNA. Bei HBsAg-neg. Patienten zeigte sich keine HBV-Reaktivierungshapatitis.		2a
Liu CJ	2018	Taiwan	Prospektive Studie, Phase 3b Multizentrische Studie	Beurteilung von Risiken und Outcome einer antiviralen HCV-Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HBV-Infektion. 111 Patienten (110 Pat. HBsAg-pos., HCV GT 1 61 %) Kein Patient unter HBV-Therapie, 5 % HBV vorbehandelt Primärer Endpunkt: HCV SVR 12 Wochen nach EOT	HCV SVR 100 % HBV-DNA < 20 IU/ml: 31/37 (84 %) min. 1 Reaktivierung (HBV-DNA-Anstieg) bis FU 12 HBV-DNA > 20 IU/ml: 39/74 (53 %) Anstieg > 1 log10 IU/ml. Davon 5 Pat. mit ALT > 2 xULN, davon 3 Patienten mit Start einer HBV-Therapie		2b
Chen G	2017		Meta-Analysis	Vergleich der HBV-Reaktivierungsrate bei Pat. mit chronischer HCV-Infektion und aktiver HBV-Infektion (HbsAg pos.) oder okkulten HBV-Infektion (HbsAg negativ, HBV-DNA pos.) unter interferonhaltiger oder oraler DAA-Therapie. Insg. 36 Studien, davon 23 Kohortenstudien, 1 Case-Control-Studie, 4 Studien, 8 Case Reports. Insg. 1185 HBV/HCV-koinfizierte Patienten 29 Studien (1037 Patienten) mit IFN-haltiger Therapie, 7 Studien (148 Pat.) mit DAA-Therapie. 27 Studien mit HBsAg-pos. Pat. (n = 889), 9 Studien mit HBsAg-neg./HBV-DNA-pos. Pat. (n = 296)	Kein Unterschied der HBV-Reaktivierungsrate bei HBsAg-pos. Pat. unter IFN-haltiger oder DAA-Therapie (14,5 % vs. 12,2 %), allerdings zeitlich frühere Reaktivierung unter DAA-Therapie. Unter DAA-Therapie häufiger HBV-Reaktivierungshapatitis (DAA 12,2 % vs. IFN 0 %). Bei Pat. mit okkulten HBV-Infektion weniger Reaktivierungs- und Hepatitisraten. HCV SVR war durch HBV-Reaktivierung nicht beeinflusst.	Im Vergleich zu interferonhaltiger antiviraler Therapie unter DAA-Therapie höhere HBV-Reaktivierungsrate. Dtl. Höherer Anteil an IFN-haltiger Therapie	2a

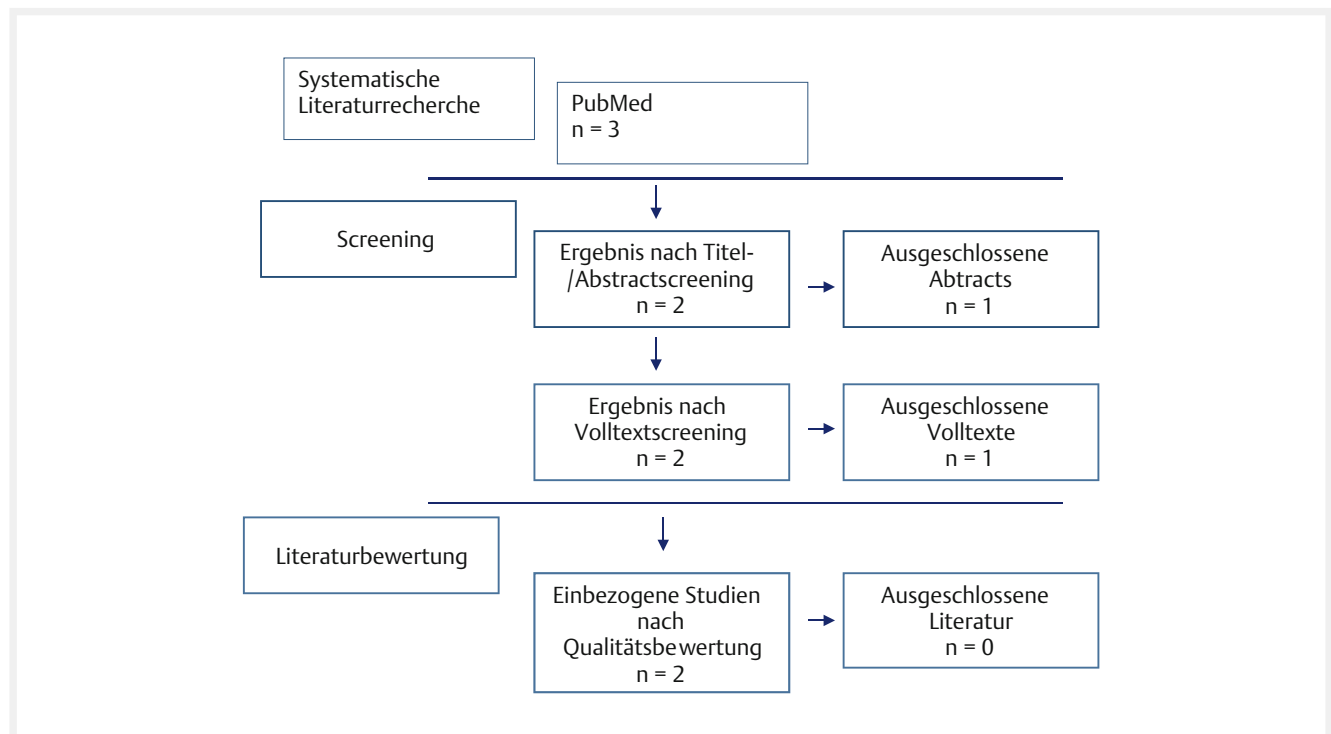
Erscheint nicht in der Suchanfrage. Diese Literaturangaben sind nicht bewertet und werden für Erläuterungen herangezogen

- Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 1487–1490

Recherche in PubMed AG 6, 6.2.3

Search	Hits
HBV AND HCV AND DAA AND reactivation Filters: Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial; 2010-open	3

Ergebnis und PRISMA Flow Chart



Evidenztabelle zu Empfehlung AG 6, 6.2.3

Eine zusätzliche Studie eingeschlossen, da unter diesen Suchkriterien nicht angezeigt (Chen G et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017).

Autor	Jahr	Land	Studientyp	Therapeutisches Vorgehen/Fragestellung	Ergebnis	Bemerkungen	Bewertung
Mücke MM	2018		Meta-Analysis	HBV Reaktivierungsrisiko bei Patienten mit aktiver (HBsAg pos.) oder inaktiver (HBsAg neg., Anti-HBc pos.) Hepatitis-B-Virusinfektion unter DAA-Therapie bei Hepatitis-C-Infektion 17 Beobachtungsstudien (1621 Patienten, davon 242 mit chronisch aktiver und 1379 Patienten mit chronisch inaktiver HBV-Infektion).	24 % Reaktivierungsrate unter HCV-DAA-Therapie bei Pat. mit chronisch aktiver HBV-Infektion vs. 1,4 % bei chronisch inaktiver HBV-Infektion. Niedrigeres relatives Risiko einer HBV-Reaktivierungshapatitis bei Pat. mit HBV-DNA < lower limit of detection im Vergleich zu Pat. mit nachweisbarer HBV-DNA. Bei HBsAg-neg. Patienten zeigte sich keine HBV-Reaktivierungshapatitis.		2a
Chen G	2017		Meta-Analysis	Vergleich der HBV-Reaktivierungsrate bei Pat. mit chronischer HCV-Infektion und aktiver HBV-Infektion (HBsAg pos.) oder okkulten HBV-Infektion (HBsAg negativ, HBV-DNA pos.) unter interferonhaltiger oder oraler DAA-Therapie. Insg. 36 Studien, davon 23 Kohortenstudien, 1 Case-Control-Studie, 4 Studien, 8 Case Reports. Insg. 1185 HBV/HCV-koinfizierte Patienten 29 Studien (1037 Patienten) mit IFN-haltiger Therapie, 7 Studien (148 Pat.) mit DAA-Therapie. 27 Studien mit HBsAg-pos. Pat. (n = 889), 9 Studien mit HBsAg-neg./HBV-DNA-pos. Pat. (n = 296)	Kein Unterschied der HBV-Reaktivierungsrate bei HBsAg-pos. Pat. unter IFN-haltiger oder DAA-Therapie (14,5 % vs. 12,2 %), allerdings zeitlich frühere Reaktivierung unter DAA-Therapie. Unter DAA-Therapie häufiger HBV-Reaktivierungshapatitis (DAA 12,2 % vs. IFN 0 %). Bei Pat. mit okkulten HBV-Infektion weniger Reaktivierungs- und Hepatitisraten. HCV SVR war durch HBV-Reaktivierung nicht beeinflusst.	Im Vergleich zu interferonhaltiger antiviraler Therapie unter DAA-Therapie höhere HBV-Reaktivierungsrate. Dtl. höherer Anteil an IFN-haltiger Therapie	2a
Liu CJ	2018	Taiwan	Prospektive Studie, Phase 3b Multizentrische Studie	Beurteilung von Risiken und Outcome einer antiviralen HCV-Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit HBV-Infektion. 111 Patienten (110 Pat. HBsAg-pos., HCV GT 1 61 %) Kein Patient unter HBV-Therapie, 5 % HBV-vorbehandelt Primärer Endpunkt: HCV SVR 12 Wochen nach EOT	HCV SVR 100 % HBV-DNA < 20 IU/ml: 31/37 (84 %) min. 1 Reaktivierung (HBV-DNA-Anstieg) bis FU 12 HBV-DNA > 20 IU/ml: 39/74 (53 %) Anstieg > 1 log ₁₀ IU/ml. Davon 5 Pat. mit ALT > 2 xULN, davon 3 Patienten mit Start einer HBV-Therapie	In dieser Studie wurden HBsAg-positive Patienten untersucht. Daher wurde die Studie für diese Empfehlung ausgeschlossen.	2b

Versionsnummer: 4.0

Erstveröffentlichung: 2004

Überarbeitung von: 06/2021

Nächste Überprüfung geplant: 06/2026

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online