

# 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 Jansen<sup>1</sup>, Pia van Leeuwen<sup>1</sup>, Lisa Sandmann<sup>2</sup>, Markus Cornberg<sup>2, 3</sup>

## 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: 80–90

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 <sup>†</sup>	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).

<sup>†</sup> 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

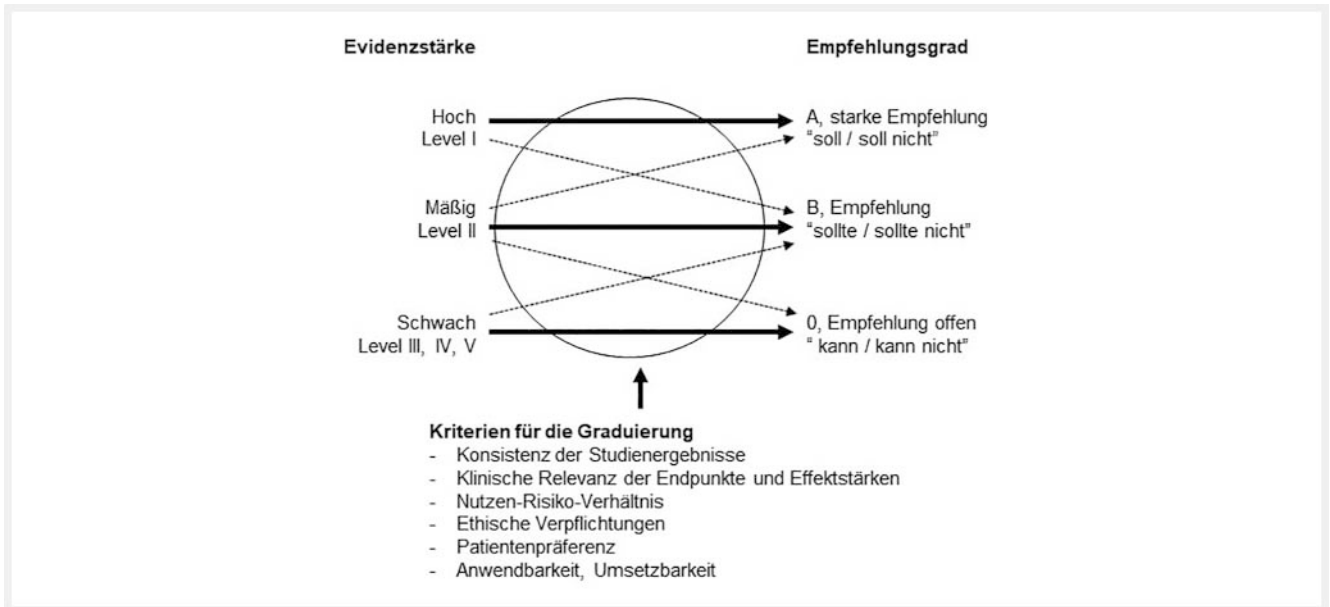
nach den Prinzipien der NIH-Konferenz besprochen und abgestimmt. Dazu wurden Änderungsvorschläge gesammelt, dokumentiert und mittels TED-System von allen Anwesenden bis zur Konsentierung (Konsens > 75%) abgestimmt. Das Ergebnis der Abstimmung wurde dokumentiert und die Konsensusstärke gemäß ► **Tab. 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 Gesamtplenarium 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 <b>[2, A]</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Personen mit erhöhten Leberwerten und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis</li> <li>▪ allen Personen mit vorbestehender Erkrankung oder Immunsuppression, bei denen ein schwerer Verlauf einer Hepatitis B zu erwarten ist. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten mit Leberzirrhose/-fibrose</li> <li>– Patienten mit hepatozellulärem Karzinom</li> <li>– Dialysepatienten</li> <li>– HIV- und/oder HCV-Infizierten</li> <li>– Patienten vor bzw. während einer immunsuppressiven Therapie, einer Therapie mit B-Zell depletierenden Antikörpern (Rituximab) oder Chemotherapie</li> <li>– Patienten mit einer angeborenen Immunschwäche</li> </ul> </li> <li>▪ allen Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko für eine Hepatitis B <ul style="list-style-type: none"> <li>– Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HBsAg-Prävalenz</li> <li>– Familien- oder Haushaltsangehörigen, insbesondere Kinder von HBsAg-positiven Müttern und Geschwister sowie Eltern von (aktuell oder ehemals) HBV-Infizierten</li> <li>– Sexualpartner von HBV-Infizierten</li> <li>– medizinisches Personal</li> <li>– Patienten oder Personen in psychiatrischen Einrichtungen, Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte, Justizvollzugsanstalten</li> <li>– Personen mit häufig wechselnden Sexualkontakten</li> <li>– aktive und ehemalige i. v. Drogenbenutzer</li> <li>– Screening zur Vermeidung einer Transmission auf gesunde Empfänger von Knochenmarks- oder Organtransplantaten vor und nach Transplantation</li> <li>– Blut-, Gewebe-, Samen- und Organspender</li> <li>– Schwangere (siehe 1.1.2)</li> </ul> </li> </ul>
<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
<b>12</b>			
12.3.5.3 Prinzipien der Nekrose erklären und nekrotische Zellen im Mikroskop erkennen.		GL2	1.8.1 1.8.3 1.8.2
<b>13 Prinzipien der Pathogenese und Pathomechanismen</b>			
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
<b>14 Klinisch-praktische Fertigkeiten</b>			
14b.4.1.15	Erkennen von dokumentierten Schwangerschaftsrisiken		1.1.2
<b>15 Diagnostische Verfahren</b>			
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.
<b>16 Therapeutische Prinzipien</b>			
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	
<b>Gesundheitsförderung und Prävention</b>			
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
<b>20 Anlässe für ärztliche Konsultation</b>			
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
<b>21 Erkrankungsbezogene Prävention, Diagnostik, Therapie, Versorgungs- und Notfallmanagement</b>			
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](http://www.dgvs.de)) und der AWMF ([www.awmf.de](http://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](mailto: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.pdf](http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/20130523_Manual_Literaturrecherche_Final.pdf) Gechter
- [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