

Screening auf Hepatitis B

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: S16-03
Version: 1.0
Stand: 27.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Screening auf Hepatitis B

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.09.2016

Interne Auftragsnummer:

S16-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Reihenuntersuchung, Hepatitis B, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Mass Screening, Hepatitis B, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis B im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei asymptomatischen Personen. Nicht primär betrachtet werden Risikogruppen, die nach derzeitigem medizinischem Standard in Deutschland ohnehin bereits regelhaft auf eine HBV-Infektion getestet werden (zum Beispiel medizinisches Fachpersonal).

Fazit

Es wurden keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette oder Therapie-studien zur Therapievorverlagerung identifiziert. Da kein Nutzen einer Vorverlagerung einer Hepatitis-B-Therapie gezeigt werden konnte, wurde keine Bewertung der diagnostischen Güte eines Screenings auf Hepatitis B durchgeführt.

Nach Auseinandersetzung mit Argumenten und Evidenz zum Nutzen und Schaden eines HBV-Screenings, die aus internationalen Leitlinien entnommen worden sind, zeigt sich, dass diese Empfehlungen für ein Screening in Risikogruppen ohne ausreichende Evidenz und ohne nachvollziehbare Annahmen getroffen worden sind. Mangels aussagekräftiger Evidenz bleibt das Nutzen-Schaden-Verhältnis für ein Screening auf Hepatitis B insgesamt unklar.

Durch die zur Verfügung stehende Hepatitis-B-Impfung wird sich die Frage nach einem HBV-Screening langfristig relativieren, da nur ein zunehmend kleiner werdender Anteil der Population von einem Screening profitieren könnte.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	6
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	7
5.1 Nutzen eines Screenings auf Hepatitis B für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Berücksichtigung internationaler Leitlinien	7
5.1.1 Gesundheitsbezogene Konsequenzen falsch-negativer, falsch-positiver und richtig-negativer Befunde und Nutzen-Schadenabwägung.....	8
5.1.2 Gesundheitsbezogene Konsequenzen richtig-positiver Befunde und Nutzen-Schadenabwägung	9
5.1.2.1 Krankheitsverlauf und Behandlung der Hepatitis B.....	10
5.1.2.2 HBV-Infizierte, bei denen der frühe Zeitpunkt der Erkennung und Behandlung einen Einfluss auf die Spätfolgen hat.	12
5.1.2.3 HBV-Infizierte, bei denen der Zeitpunkt der Erkennung und Behandlung keinen Einfluss auf Spätfolgen hat	12
5.2 Nutzen eines HBV-Screenings auf Bevölkerungsebene durch potenzielle Verhinderung von Neuinfektionen	12
5.3 Hepatitis B-Impfung, Impfstrategie und Impfquote	13
5.3.1 Auswirkungen der HBV-Impfung auf HBV-Prävalenz	14
5.3.2 Gemeldete HBV-Fälle	14
5.3.3 Modellierungen zu HBV-Neuinfektionen	14
5.4 Zusammenfassung der Diskussion für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer und Bevölkerungsebene unter Berücksichtigung der derzeit bestehenden Impfempfehlung	15
6 Fazit	17
Details des Berichts	18
A1 Projektverlauf	18
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	18
A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	18

A2 Details der Methoden	21
A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan.....	21
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung.....	21
A2.1.1.1 Population	21
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	21
A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	22
A2.1.1.4 Studientypen	22
A2.1.1.5 Studiendauer	23
A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	23
A2.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung: Therapiestudien mit Subgruppenanalysen	23
A2.1.2.1 Population	24
A2.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	24
A2.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	24
A2.1.2.4 Studientypen	25
A2.1.2.5 Studiendauer	25
A2.1.2.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	25
A2.1.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung: Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn	26
A2.1.3.1 Population	26
A2.1.3.2 Prüf- und Vergleichsintervention	26
A2.1.3.3 Patientenrelevante Endpunkte	26
A2.1.3.4 Studientypen	27
A2.1.3.5 Studiendauer	27
A2.1.3.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	27
A2.1.4 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung.....	28
A2.1.4.1 Population	28
A2.1.4.2 Indextest.....	28
A2.1.4.3 Referenztest	29
A2.1.4.4 Zielgrößen.....	29
A2.1.4.5 Studientypen	29
A2.1.4.6 Studiendauer	29
A2.1.4.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	29
A2.1.5 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten	30
A2.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	31

A2.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	31
A2.1.8	Informationsbeschaffung.....	32
A2.1.8.1	Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten.....	32
A2.1.8.2	Informationsbeschaffung zu Primärstudien.....	32
A2.1.8.2.1	Bibliografische Recherche.....	32
A2.1.8.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	33
A2.1.8.2.3	Dokumente von Herstellerfirmen.....	33
A2.1.8.3	Weitere Suchquellen.....	33
A2.1.8.3.1	Websites des G-BA und des IQWiG.....	34
A2.1.8.3.2	Anhörung.....	34
A2.1.8.3.3	Autorenanfragen.....	34
A2.1.8.4	Selektion relevanter Studien.....	34
A2.1.9	Informationsbewertung.....	35
A2.1.9.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien.....	35
A2.1.9.2	Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte.....	36
A2.1.10	Informationssynthese und -analyse.....	37
A2.1.10.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
A2.1.10.2	Metaanalysen.....	37
A2.1.10.2.1	Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien.....	37
A2.1.10.2.2	Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte.....	38
A2.1.10.3	Aussagen zur Beleglage.....	39
A2.1.10.4	Sensitivitätsanalysen.....	40
A2.1.10.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
A2.2	Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....	41
A3	Details der Ergebnisse.....	43
A3.1	Informationsbeschaffung.....	43
A3.1.1	Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten.....	43
A3.1.2	Studienpool für systematische Übersichten.....	44
A3.1.3	Informationsbeschaffung zu Primärstudien.....	45
A3.1.3.1	Bibliografische Recherche.....	45
A3.1.3.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	47
A3.1.3.3	Dokumente von Herstellerfirmen.....	47
A3.1.4	Weitere Suchquellen.....	47
A3.1.4.1	Websites des G-BA und des IQWiG.....	47
A3.1.4.2	Anhörung.....	47
A3.1.4.3	Autorenanfragen.....	48
A3.1.5	Resultierender Studienpool.....	48

A3.1.6 Studien unklarer Relevanz.....	48
A4 Kommentare.....	49
A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	49
A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien	51
A4.3 Verzicht auf eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung	55
A5 Literatur	56
A6 Studienlisten	63
A6.1 Liste der im Rahmen der fokussierten Recherche eingeschlossenen systematischen Übersichten	63
A6.2 Liste der im Rahmen der fokussierten Recherche ausgeschlossenen systematischen Übersichten	63
A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	66
A7 Suchstrategien	83
A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	83
A7.2 Suche in Studienregistern.....	90
A8 Die Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche.....	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Screeningkette).....	23
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Therapievorverlagerung).....	25
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Therapievorverlagerung: Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn).....	28
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte).....	29
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Screeningkette beziehen.....	30
Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen.....	31
Tabelle 7: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	40
Tabelle 8: Studienpool für systematische Übersichten.....	44
Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz.....	47
Tabelle 10: Übersicht zu Autorenanfragen.....	48

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichten.....	44
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
Anti-HBc	Hepatitis-B-Core-Antikörper
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
HAS	Haute Autorité de Santé
HBeAg	Hepatitis B Early Antigen
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis-B-Virus-Oberflächenprotein)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBV-DNA	Erbgut des Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Clinical Excellence and Care
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
STIKO	Ständige Impfkommission
SVR	Sustained virologic Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SÜ	systematische Übersicht
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

1 Hintergrund

Hepatitis B bezeichnet eine Leberentzündung, die durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) hervorgerufen wird [1]. Die Erkrankung kann sich akut und chronisch manifestieren. Beide Formen können zu einer Immunität führen.

Die Prävalenz einer HBV-Infektion liegt weltweit zwischen weniger als 2 und über 8 % [2] und liegt in Deutschland bei weniger als 1 % [3]. In Deutschland müssen Verdacht, Erkrankung und Tod durch akute Virushepatitis gemeldet werden (§ 6 Infektionsschutzgesetz [IfSG]). 2015 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) 3783 Fälle einer HBV-Infektion übermittelt, 2014 wurden 2388 Fälle gemeldet [4]. Der Anstieg ist vor allem durch die Erweiterung der Falldefinition begründet [5].

Der klinische Verlauf ist sehr unterschiedlich: Sowohl die chronische als auch die akute Form kann (phasenweise) asymptomatisch verlaufen beziehungsweise mit unspezifischen Symptomen (Appetitlosigkeit, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen und Fieber) beginnen. Die HBV-Infektion kann im Verlauf zu einer Dunkelfärbung des Urins, einem Ikterus, einer Leberzirrhose oder einem Leberversagen führen und / oder sich als entzündliche Lebererkrankung manifestieren. Insbesondere bei der chronischen Form kann ein erhöhtes Risiko für hepatozelluläre Karzinome (HCC) festgestellt werden. Neuinfektionen bei Erwachsenen heilen meist aus und führen zu Immunität. Neuinfektionen bei Kindern, Neugeborenen, Patienten unter Immunsuppression oder Chemotherapie sowie Menschen mit Immundefizienz werden eher chronisch. Von einer Chronifizierung wird gesprochen, wenn das HBV-Oberflächenprotein (HBsAg) länger als 6 Monate serologisch nachweisbar ist. Patienten mit länger als 6 Monate erhöhtem HBsAg und normalen serologischen Leberwerten und geringer Viruslast werden als inaktive HBsAg-Träger bezeichnet, bei denen es zur Reaktivierung der entzündlichen Aktivität kommen kann [6].

Der Virus wird meist parenteral übertragen. Eine Ansteckungsmöglichkeit besteht unabhängig von Symptomen. Zwischen Infektion und ersten Symptomen können 40 bis 180 Tage liegen [6]. Bevölkerungsgruppen mit einem erhöhten Risiko einer HBV-Infektion sind vor allem Personen mit injizierendem Drogengebrauch, promiskuitive Hetero- oder Homosexuelle, Tätowierte, Empfänger von Blut oder Blutprodukten und Dialysepatienten [1].

In Deutschland wird die Diagnose serologisch nach einem Stufenschema gestellt. Hierbei werden initial HBsAg und Hepatitis-B-Core-Antikörper (Anti-HBc) bestimmt [6]. Zwischen Infektion und Seropositivität können bei Bestimmung von HBsAg rund 4 bis 10 Wochen liegen. Im weiteren Verlauf wird Anti-HBc gebildet. Dieser Wert ist regelhaft auch dann erhöht, wenn HBsAg nicht mehr nachweisbar ist [1,7]. Hierzulande werden Schwangere daher durch die Bestimmung von HBsAg gescreent [8].

Eine Impfung gegen Hepatitis B ist möglich und wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Säuglinge und Kinder, für Menschen mit Immundefizienz bzw. -suppression, für Menschen mit erhöhtem Expositionsrisiko und vor einer Reise in ein gefährdetes Land

empfohlen. 32,9 % der erwachsenen Deutschen haben in ihrem Leben mindestens eine Impfdosis erhalten [9].

Da 95 bis 99 % der akuten HBV-Infektionen spontan ausheilen, wird bei Erwachsenen in der Regel keine antivirale Therapie empfohlen. Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B sollten grundsätzlich antiviral therapiert werden [6]. Für die HBV-Behandlung stehen derzeit Alpha-Interferon und Nukleotid- / Nukleosidanaloga zur Verfügung. Die Interferon-Therapie scheint bei etwa einem Drittel der Fälle eine Serokonversion zu erreichen [10], bedingt allerdings in etwa 20 bis 30 % der Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse wie beispielsweise Müdigkeit, grippeähnliche Symptome, Anämie und Depression [11]. Nukleotid- / Nukleosidanaloga scheinen besser verträglich und sind im Regelfall dauerhaft einzunehmen [6,7,11].

Angesichts des häufig symptomarmen Verlaufs, der Spätfolgen sowie der Verfügbarkeit von weniger erfolgversprechenden Behandlungsmöglichkeiten bei einer chronischen HBV-Infektion sind möglicherweise Vorteile durch eine Früherkennung der Infektion zu erwarten: Ein Screening auf Hepatitis B bei asymptomatischen Personen könnte die Infektion zu einem frühen Zeitpunkt identifizieren und so möglicherweise die Ausbildung von Leberschäden verhindern. Durch eine Therapie könnte zudem die Anzahl infektiöser Personen reduziert und Neuinfektionen verhindert werden. Im Zusammenspiel mit weiteren bevölkerungsmedizinischen Maßnahmen könnte womöglich sogar eine Eradikation der Hepatitis B erreicht werden.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis B im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei asymptomatischen Personen. Nicht primär betrachtet werden Risikogruppen, die nach derzeitigem medizinischem Standard in Deutschland ohnehin bereits regelhaft auf eine HBV-Infektion getestet werden (zum Beispiel medizinisches Fachpersonal).

3 Methoden

Der Nutzen des Screenings auf Hepatitis B kann auf 2 Wegen abgeleitet werden: Zum einen kann dieser anhand von Studien zur Screeningkette untersucht werden. Zum anderen kann der Nutzen aus Studien abgeleitet werden, die einen Nutzen der Vorverlagerung der Therapie zeigen in Verbindung mit Studien, die eine hinreichende diagnostische Güte des Screeningtests zeigen.

Studien zur Screeningkette

Die Zielpopulation in Studien zur Screeningkette bildeten erwachsene asymptomatische Personen mit einer HBV-Infektion. Die zu prüfende Intervention bildete ein virologisches und / oder serologisches Screening auf Hepatitis B. Als Vergleichsintervention galt kein Screening bzw. kein systematisches Screening. Für Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel Leberzirrhose, HCC und Lebertransplantation),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Relevante Daten zu Hepatitis-B-Early-Antigen(HBeAg)-Verlust und -Serokonversion, HBsAg-Verlust und dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) im Sinne von Senkung der HBV-DNA sollten ergänzend dargestellt werden. Ließe sich auf Basis dieser potenziellen Endpunkte ein Nutzen des Hepatitis-B-Screenings zeigen, sollte eine Surrogatvalidierung durchgeführt werden.

Es sollten primär randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder gegebenenfalls prospektiv geplante Kohortenstudien der gesamten Screeningkette mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe herangezogen werden. Es gab keine Einschränkung der Studiendauer.

Studien zur Therapievorverlagerung

Die Zielpopulation bildeten erwachsene therapie-naive Patientinnen und Patienten mit HBV-Infektion. Es konnten 2 Typen von Studien zur Therapievorverlagerung eingeschlossen werden: Studien mit Subgruppenanalysen zur Therapievorverlagerung und Studien mit Randomisierung auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn. Beim 1. Studientyp mit Subgruppenanalysen musste ein Teil der randomisierten Patientinnen und Patienten (Subgruppe) über ein Screening identifiziert worden sein. Eine aktuelle Therapie der Hepatitis B sollte mit Placebo, keiner Behandlung oder einer Therapie, die nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprach, verglichen werden. Beim 2. Studientyp zur Therapievorverlagerung sollten im Rahmen von randomisierten Interventionsstudien Therapieeffekte bei Patientinnen und Patienten mit frühem (d. h. mit einem der Screeningsituation entsprechenden) Behandlungsbeginn mit den Therapieeffekten bei

Patientinnen und Patienten mit spätem Behandlungsbeginn (d. h. der Situation ohne Screening entsprechend) verglichen werden. Es sollten die weiter oben genannten patientenrelevanten Endpunkte bewertet werden. Es gab jeweils keine Einschränkung der Studiendauer.

Studien zur diagnostischen Güte

Die Zielpopulation bildeten erwachsene asymptomatische Personen. Als Indextest galt ein virologisches und / oder serologisches Screening auf Hepatitis B. Referenztest war der Nachweis von HBV-DNA zeitgleich zum Indextest. Es sollten prospektiv geplante Studien eingeschlossen werden, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung der Hepatitis B ableitbar sind.

Informationsbeschaffung und Ergebnisdarstellung

Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebniserhebung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe erfolgte in einem 1. Schritt eine fokussierte Recherche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database mit Einschränkung auf den Publikationszeitraum der letzten 5 Jahre und die Publikationssprachen Englisch und Deutsch. Ziel war die Auswahl 1 oder mehrerer systematischer Übersichten, deren Primärstudien extrahiert und selektiert werden sollten. Anschließend wurde eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur für den Zeitraum, der nicht durch die systematische(n) Übersicht(en) abgedeckt war, in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie Dokumente von Herstellerfirmen, die Websites des G-BA und des IQWiG und die aus den Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet werden. Zudem wurden Autorinnen und Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Falls ein Nutzen einer Therapievorverlagerung hätte gezeigt werden können, wäre eine systematische Literaturrecherche nach Studien zur diagnostischen Güte durchgeführt worden.

Hätten Studien ausgewertet werden können, wäre wie in Abschnitt A2.1 dargestellt vorgegangen worden.

4 Ergebnisse

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab keine Publikationen zu Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 03.04.2017 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen konnte keine zusätzlich relevante Studie identifiziert werden.

Es wurde 1 Studie identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Es wurde keine laufende Studie identifiziert.

Insgesamt wurde somit keine relevante Studie für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

Da relevante Studien weder zur Screeningkette noch zur Therapievorverlagerung identifiziert wurden, wurde keine Recherche und Auswertung von Studien zur diagnostischen Güte durchgeführt.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Für die Nutzenbewertung lagen keine relevanten Studien vor, weder zum Screening auf Hepatitis B noch zum Vorteil einer früheren Behandlung. Somit fehlt die notwendige Evidenz, um den Nutzen und auch Schaden eines Screenings auf Hepatitis B – auch beschränkt auf Risikogruppen – auf dieser Basis bewerten zu können. In diesem Zusammenhang muss bereits erwähnt werden, dass in Deutschland einige Risikopopulationen (z. B. Schwangere, medizinische Fachberufe) bereits gescreent werden [8].

Keine der relevanten Leitlinien empfiehlt ein Screening in der Allgemeinbevölkerung [6,12-15]. Wenn auch in keiner der Leitlinien Evidenz zum Nutzen eines Screenings, nämlich Screeningstudien oder solche, in denen eine Therapievorlagerung untersucht worden ist, identifiziert werden konnte, wird darin empfohlen in Risikopopulationen und zum Teil bei Personen, die aus Regionen mit höherer Prävalenz ($\geq 2\%$) stammen, auf Hepatitis B zu screenen. Diese zu dieser Nutzenbewertung abweichenden Schlussfolgerungen sind durch die unterschiedlichen Anforderungen an die Ableitung von Screeningempfehlungen begründet. Eine ausführlichere Darstellung der Evidenz, die in den Leitlinien herangezogen worden ist, sowie die Unterschiede zur vorliegenden Nutzenbewertung befindet sich in Kapitel A4.

Im Folgenden werden die Argumente, die in internationalen Leitlinien für ein Screening genannt werden, dargestellt. Vorab ist bereits zu erwähnen, dass keine der Leitlinien sich differenziert mit der Einführung eines Screenings auf Hepatitis B auseinandersetzt. Aus diesem Grund erfolgt die Auseinandersetzung der möglichen Vor- und Nachteile eines Screenings auf Basis eigener Überlegungen unter Hinzuziehung von Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten zu Hepatitis C [16-19] und Studien zum natürlichen Verlauf. Bei der Darstellung der Argumente und deren anschließender Diskussion wird zuerst auf mögliche Vor- und Nachteile für Screeningteilnehmerinnen und teilnehmer eingegangen. Anschließend erfolgt die Abwägung von Vor- und Nachteilen auf Bevölkerungsebene. In diesem Zusammenhang wird auf die Impfung gegen Hepatitis B, die HBV-Prävalenz und Modellierungen zu Neuinfektionen eingegangen. Im Anschluss erfolgt unter Berücksichtigung der derzeit bestehenden Impfpflicht eine Zusammenfassung der Argumente für Vor- und Nachteile für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer und Bevölkerungsebene.

5.1 Nutzen eines Screenings auf Hepatitis B für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Berücksichtigung internationaler Leitlinien

Diagnostik von HBV

Die Diagnostik von (akuter oder chronischer) Hepatitis erfolgt laut der deutschen Leitlinie stufenweise durch Immunoassays [6]. Zuerst wird auf Nachweis von HBsAg und Anti-HBc geprüft. Falls nur Anti-HBc positiv ist, erfolgt eine Bestimmung von Anti-HBs. Bei positivem Anti-HBs ist von einer durchgemachten HBV-Infektion auszugehen, bei negativem Anti-HBs erfolgen weitere Testungen, um zu ermitteln, ob eine HBV-Infektion vorliegt und um welche Verlaufsform es sich gegebenenfalls handelt (zum Beispiel eine akute HBV-Infektion oder

ein „Anti-HBc only“-Status). Ist nur HBsAg isoliert positiv, erfolgt ein HBsAg-Bestätigungstest zum Ausschluss falsch positiver Befunde. Können HBsAg und Anti-HBc nachgewiesen werden, folgen eine Reihe von Anschluss tests, insbesondere die quantitative Bestimmung der HBV-DNA mittels PCR (inklusive weiterführender Diagnostik wie der Bestimmung von Leberentzündungsparametern oder der Testung auf Koinfektionen). [6] Wenn eine chronische Hepatitis, also eine Hepatitis die seit länger als 6 Monaten besteht, festgestellt wird, schließt sich in Deutschland ggf. als weitere diagnostische Maßnahme eine Leberbiopsie an [6].

In den weiteren Ausführungen wird davon ausgegangen, dass die beschriebene stufenweise Labordiagnostik im Screening auf Hepatitis B zum Einsatz käme.

Die diagnostische Güte der Tests zur Bestimmung von serologischen Markern wie HBsAg und Anti-HBc zur Diagnose einer Hepatitis B durch Immunoassays wird in mehreren Leitlinien [6,20] als hoch eingeschätzt. Die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) konstatiert auf Basis ihrer Literaturrecherche und anschließenden Empfehlung zum Screening bei Schwangeren eine Sensitivität und Spezifität für eine Testung auf HBsAg von > 98 % [21]. Neben dem hohen Anteil der richtig-positiven und richtig-negativen Testergebnisse ist trotzdem auch ein gewisser Anteil falsch-negativer und falsch-positiver Ergebnisse im initialen HBsAg- oder Anti-HBc-Test zu erwarten. In nachfolgenden Abschnitten werden die Konsequenzen falsch-negativer, falsch-positiver, richtig-negativer Befunde inklusive der gesundheitsbezogenen Konsequenzen der Befunde und ein Nutzen und Schaden jeweils diskutiert. Anschließend werden die Konsequenzen der richtig-positiven Befunde beschrieben. Dazu werden zuerst der Krankheitsverlauf der Hepatitis B und Erfolgsaussichten einer Behandlung skizziert. Im Anschluss werden die gesundheitsbezogenen Konsequenzen der richtig-positiven Befunde und ein Nutzen und Schaden diskutiert.

5.1.1 Gesundheitsbezogene Konsequenzen falsch-negativer, falsch-positiver und richtig-negativer Befunde und Nutzen-Schadenabwägung

In der deutschen HBV-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass es vorkommen kann, dass die Erkrankung in einer noch frühen Phase noch nicht erkannt wird, da die HBsAg-Menge noch zu gering ist, um nachgewiesen zu werden [6].

In Anbetracht der stufenweisen Teststrategien (initial positivem HBsAg und Anti-HBc Befund mit anschließender HBV-DNA Bestimmung) sind falsch-positive Ergebnisse in Bezug auf die gesamte Teststrategie sehr unwahrscheinlich. Da zudem bei einer Durchführung der initialen und weiterführenden Tests am selben Probenmaterial die getestete Person durch einen falsch-positiven Befund im initialen HBsAg- oder Anti-HBc-Test nicht unnötig beunruhigt wird, sind falsch-positive Befunde im Hinblick auf die Abwägung des Nutzens und Schadens eines HBV-Screenings tendenziell zu vernachlässigen.

Angesichts der niedrigen HBsAg-Prävalenz von 0,6 % und einer Spezifität von HBsAg-Tests von > 98 % [12] in der Allgemeinbevölkerung würden bei einem Screening in der Allgemeinbevölkerung richtig-negative Befunde den Großteil aller Befunde ausmachen.

Sofern es sich um ein Screening in Risikogruppen handelt, für die in Deutschland bereits eine Impfpflicht besteht, könnte das gezielte Screening gleichzeitig mit einer Prüfung auf ausreichenden Impfschutz verbunden werden. In der amerikanischen und deutschen S1-Leitlinie für sexuell übertragbare Krankheiten wird die Möglichkeit beschrieben bei Personen mit erhöhtem Risiko zu prüfen, ob ausreichender Impfschutz besteht und ggf. eine Impfung durchführen zu lassen [22,23].

In keiner der Hepatitis-B-Leitlinien sind schädliche Wirkungen falsch-negativer, falsch-positiver und richtig-negativer Befunde genannt. In der amerikanischen HBV-Leitlinie der USPTF wird lediglich aufgeführt, dass das Ausmaß der Schäden durch ein Screening als klein bzw. nicht vorhanden angesehen werden [12].

Im Falle falsch-negativer Befunde ist denkbar, dass ein erhöhtes Risikoverhalten beim Patienten hervorgerufen wird, da ein HBV-Infizierter ungerechtfertigterweise annimmt, nicht erkrankt zu sein. Das erhöhte Risikoverhalten wiederum könnte mit einer erhöhten Übertragungsrate einhergehen. Aufgrund der stufenweisen Diagnostik wird jedoch angenommen, dass es kaum Patienten geben wird, die einen falsch-negativen Befund erhalten. Die erhöhte Übertragungsrate ließe sich begrenzen, wenn ein Screening wiederholt erfolgen würde indem so falsch-negative Befunde nochmals reduziert, wenn nicht sogar eliminiert werden.

Bei falsch-negativen, falsch-positiven und richtig-negativen Befunden können weitere schädliche Wirkungen des Tests psychologische Konsequenzen wie Ängste, die mit der Durchführung des Tests und das Warten auf das Testergebnis einhergehen, darstellen [16,18,19]. Diese Schäden wären jedoch ausschließlich auf die Zeit des Wartens begrenzt und werden daher als nicht gravierend angesehen.

Zusammenfassend ist daher für Screeningteilnehmerinnen und –teilnehmer anzunehmen, dass falsch-negative, falsch-positive und richtig-negative Befunde weder mit einem Nutzen, noch mit einem Schaden in relevanter Größenordnung einhergehen.

5.1.2 Gesundheitsbezogene Konsequenzen richtig-positiver Befunde und Nutzen-Schadenabwägung

Die einzige Gruppe, die von einem Screening profitieren könnte, indem sie frühzeitig erkannt und behandelt wird, ist die Gruppe der richtig-positiv getesteten Personen.

Innerhalb der Personen mit einem richtig-positiven Befund gibt es jedoch auch solche, die entweder nicht von einem Screening profitieren oder gar einen Schaden davontragen.

Es ergeben sich mehrere Untergruppen, die im Folgenden hinsichtlich der potenziellen Auswirkungen eines Screenings betrachtet werden:

- 1) HBV-Infizierte, bei denen der frühe Zeitpunkt der Erkennung und Behandlung einen Einfluss auf die Spätfolgen hat.
- 2) HBV-Infizierte, bei denen der Zeitpunkt der Erkennung und Behandlung keinen Einfluss auf Spätfolgen hat.
 - a) HBV-Infizierte, die weder von einer frühen noch von einer späten Erkennung und Behandlung profitieren (da sie z. B. trotz früher Erkennung und Behandlung Spätfolgen der Infektion entwickeln).
 - b) HBV-Infizierte, die von einer späten Erkennung und Behandlung im gleichen Ausmaß wie von einer frühen Erkennung und Behandlung profitieren), da sich bei ihnen z. B. auch noch durch eine späte Erkennung und Behandlung Spätfolgen hätten verhindern lassen).
 - c) HBV-Infizierte, die ohne Screening lebenslang nichts von ihrer Erkrankung erfahren hätten (Überdiagnosen und Übertherapie).

In keiner der Hepatitis-B-Leitlinien werden die Folgen eines Screenings differenziert für diese Untergruppen adressiert.

5.1.2.1 Krankheitsverlauf und Behandlung der Hepatitis B

Die Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion hängt von der Krankheitsdauer ab. Eine akute Hepatitis B wird in der Regel nicht antiviral behandelt, es soll jedoch der Gesundheitszustand des Patienten in regelmäßigen Abständen bis zur Ausheilung (definiert als Anti-HBs-Serokonversion) kontrolliert werden [6]. Patienten mit einer akuten Hepatitis B können also von einer früheren Diagnose allenfalls profitieren, wenn sich im Laufe der Nachbeobachtung eine chronische behandlungsbedürftige HBV-Infektion entwickelt. Etwa 95 bis 99 % der erwachsenen Infizierten entwickeln eine lebenslange Immunität ohne Krankheitsaktivität [6]. Die Virus-DNA persistiert allerdings [6].

Die Viruslast kann im Verlauf einer Infektion erheblich fluktuieren. So kann sich auch nach erfolgter Behandlung die Viruslast wieder erhöhen und gegebenenfalls eine erneute Behandlung auslösen [6]. Es besteht durchaus die Gefahr, dass trotz antiviraler Therapie wieder Virusdurchbrüche und somit mögliche (weitere) Leberschäden auftreten.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit chronisch an Hepatitis B erkrankt zu sein und keine symptomatische Zirrhose oder ein HCC zu entwickeln. Dies ist vor allem bei Patienten der Fall, die eine niedrig replikative Form der Hepatitis B aufweisen („inaktive HBsAg-Träger“). Gemessen an allen HBV-Infizierten liegt der Anteil von inaktiven HBsAg-Trägern bei 60 bis 85 % [24]. In der europäischen Hepatitis-B-Leitlinie wird konstatiert, dass das Risiko sehr gering sei eine Progression hin zur Zirrhose zu entwickeln [10]: Bei inaktiven HBsAg-Trägern ist laut der deutschen Leitlinie in der Regel keine Behandlung indiziert [6]. Laut Leitlinie ist erst bei einem HBV-Infizierten, der eine höher replikative Form der Hepatitis B

(≥ 2000 IU/ml), eine bereits entzündliche Lebererkrankung und erhöhte Transaminasewerte aufweisen, eine Behandlung indiziert [6].

Da die chronische Hepatitis B größtenteils asymptomatisch verläuft, ist der Krankheitsverlauf einer chronischen Hepatitis B schwer vorherzusagen. Dazu werden im Folgenden Studien zum natürlichen Verlauf aufgegriffen:

Einige Studien zum natürlichen Verlauf haben festgestellt, dass der Verlauf einer Hepatitis B progredient sei [25]. Studienergebnissen zum natürlichen Verlauf lässt sich jedoch auch entnehmen, dass eine Spontanremission durchaus möglich ist: So wird in einer Studie eine Spontanremissionsrate (definiert durch HBsAg-Verlust) bei ca. 0,5 % der chronisch HBV-Infizierten pro Jahr berichtet [26]. Die europäische Leitlinie konstatiert eine Spontanremissionsrate von 1 bis 3 % pro Jahr [10]. Die absoluten Werte für virologische Marker bei Diagnose einer Hepatitis B seien zur Prognose der Lebererkrankung nicht verlässlich. Nur die Veränderung der Werte zwischen den Untersuchungsintervallen können einen Aussagewert zur Prognose der Lebererkrankung haben [25]. Bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion ist eine hohe Viruslast mit einem höheren Risiko eine Leberzirrhose zu entwickeln verbunden [6].

Anders als bei der antiviralen Behandlung der Hepatitis C ist der Nutzen einer antiviralen Behandlung einer Hepatitis B unklar, da zum Beispiel bei der Bewertung des Therapieerfolgs einer Hepatitis B keine validierten Surrogatendpunkte zur Verfügung stehen. Dennoch wird laut Leitlinie bei einer chronischen Hepatitis eine antivirale Therapie empfohlen [6]. Eine Hepatitis B ist nicht heilbar. Ziel der antiviralen Therapie ist es, die Morbidität und Mortalität der HBV-Infektion zu senken. Um den Therapieerfolg zu prüfen werden Surrogatendpunkte, wie beispielsweise Anti-HBe-Serokonversion und HBV-DNA, herangezogen [6]. Nach einjähriger Behandlung konnte beispielsweise mit neueren Interferonen (PEG-IFN) eine Anti-HBe Serokonversion bei ca. 30 % der Patienten, mit Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga bei ca. 20 % erreicht werden [6]. Betrachtet man den HBV-DNA-Wert, sind je nach Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga-Wirkstoff Ansprechraten von knapp 40 bis über 90 % dokumentiert [6]. Solche Surrogatendpunkte sind jedoch noch nicht validiert, sodass nicht sicher auf die Reduktion der Morbidität und Mortalität der HBV-Infektion geschlossen werden kann. Ein wesentliches Merkmal der Therapie ist die frühe Entwicklung von Resistenzen gegen Nukleosidanaloga bei einem hohen Anteil der Patienten. Nach einjähriger Behandlung entwickelte sich beispielsweise bei bis zu 30 %, nach 5 Jahren bereits bei bis zu 74 % der Patienten eine Lamivudinresistenz. Eine Resistenz gegen Nukleosidanaloga geht mit einer verminderten Wirksamkeit des Medikaments einher, sodass die Behandlung angepasst und je nach Krankheitsstadium und Begleiterkrankungen variiert werden muss [6].

Die systematische Übersicht Chou 2014 [27], die die Grundlage der amerikanischen HBV-Leitlinie [12] bildet, hat die Ergebnisse zur antiviralen Therapie ausgewertet (siehe Abschnitt A4.1). Darin zeigte sich, dass antivirale Behandlung bei HBV-Infizierten im Vergleich zu keiner Behandlung oder Placebo hinsichtlich der berücksichtigten Surrogatendpunkte wie

z. B. Senkung der HBV-DNA statistisch signifikant besser sei. Bezüglich der Endpunkte Zirrhose, HCC und Mortalität zeigten sich für den Vergleich antivirale Therapie versus Placebo oder keine Behandlung auf der Basis von 11 Studien mit einer Nachbeobachtungszeit zwischen 10 Monaten und 7 Jahren Unterschiede zugunsten der Therapie, die nicht statistisch signifikant waren. Die Autoren stellten fest, dass in der antiviral behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung unerwünschte Ereignisse jeglicher Art und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht statistisch signifikant häufiger auftreten. Allerdings war das Risiko von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse in den Studienarmen mit antiviraler Therapie statistisch signifikant höher.

5.1.2.2 HBV-Infizierte, bei denen der frühe Zeitpunkt der Erkennung und Behandlung einen Einfluss auf die Spätfolgen hat.

HBV-Infizierte, bei denen der frühe Zeitpunkt der Erkennung und Behandlung Einfluss auf Spätfolgen wie HCC haben, könnten von einem Screening profitieren. Allerdings könnten sie nur von einem früheren Erkennen und der früheren antiviralen Behandlung profitieren, wenn das Fortschreiten der Hepatitis verhindert werden könnte. Aufgrund des unklaren Nutzens einer antiviralen Therapie muss auch der Nutzen einer Vorverlagerung des Behandlungsbeginns als unklar angesehen werden.

Die Autoren der amerikanischen Leitlinie sehen aufgrund „klinischer Therapieerfolge der antiviralen Therapie (Reduktion der HCC-Inzidenz) und geringeren Schäden der antiviralen Therapie“ mit „moderater“ Sicherheit einen Nettonutzen bei einem Screening auf Hepatitis B und empfehlen es in Risikogruppen [12]. Die US-Leitlinienautoren leiten diese Empfehlung aus der oben beschriebenen Übersichtsarbeit Chou 2014 ab.

5.1.2.3 HBV-Infizierte, bei denen der Zeitpunkt der Erkennung und Behandlung keinen Einfluss auf Spätfolgen hat

Insgesamt würde sich beim Großteil in dieser Untergruppe durch eine frühere Diagnose beziehungsweise Überdiagnose und den damit verbundenen ggf. längeren (Über-)Therapien und psychologischen Konsequenzen ein individueller Schaden ergeben, ohne dass dies mit einem Nutzen einhergeht.

5.2 Nutzen eines HBV-Screenings auf Bevölkerungsebene durch potenzielle Verhinderung von Neuinfektionen

Auf Bevölkerungsebene ist es naheliegend, dass die frühere Identifikation einer infektiösen Hepatitis-erkrankung durch eine entsprechende Verhaltensänderung zu einer Reduktion des Übertragungsrisikos führt. Eine ggf. erfolgreiche Therapie, im Sinne der Senkung der Viruslast trägt zusätzlich zu einer Minderung des Übertragungsrisikos der betroffenen Personen bei. Ob dies in relevantem Ausmaß möglich ist, ist unklar. Diese Frage wird jedoch in keiner der betrachteten Leitlinien, die sich zum HBV-Screening äußern, thematisiert [6,13-15].

Falls sich durch ein gezieltes Screening in Risikogruppen, wie Drogenabhängigen die Neuinfektionsrate reduzieren ließe, könnte ein Screening einen Nutzen haben. Ob dies jedoch möglich ist (bezüglich Erreichbarkeit, Therapieadhärenz), ist unklar. Laut der deutschen Leitlinie stelle Alkohol- oder Drogenkonsum keine absolute Kontraindikation gegen eine Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga dar. Eine Drogenabstinenz vor Indikationsstellung wird nicht gefordert. Die zu erwartende Compliance sollte vor Therapiebeginn abgeschätzt und während der Therapie klinisch hinterfragt werden [6]. Zwar stammen diese Empfehlungen aus der mittlerweile veralteten Leitlinie, allerdings kann angenommen werden, dass mit einer Therapie auch eine Verhaltensänderung einhergeht und so die Neuinfektionsrate reduziert werden könnte.

5.3 Hepatitis B-Impfung, Impfstrategie und Impfquote

Vor dem Hintergrund, dass es eine wirksame Impfung gegen Hepatitis B gibt, die eine Infektion mit dem Hepatitis B Virus verhindern kann, stellt sich zusätzlich die Frage wie groß die Gruppe der Menschen ist, die zukünftig von einem Screening auf Hepatitis B profitieren könnte. Dieser Punkt wird mit Blick auf Deutschland in den nachfolgenden Abschnitten betrachtet.

Zum Schutz vor Hepatitis B steht seit 1982 ein Impfstoff zur Verfügung, den das RKI als wirksam und gut verträglich bezeichnet [28].

Seit 1995 ist die Impfempfehlung der STIKO auf Säuglinge und Kinder erweitert worden. Begründet wurde dies damit, dass Infektionen im Kindesalter besonders häufig persistent werden und dass die selektive Impfung besonders gefährdeter Bevölkerungsgruppen keinen erkennbaren Einfluss auf die epidemiologische Situation hatte [29]. Mittlerweile umfasst die Empfehlung des RKI auch Personen mit Immundefizienz bzw. -suppression und Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko (beruflich und nicht beruflich) [30,31]. Laut RKI gelten die genannten Impfempfehlungen auch für Asylsuchende [32]. Aus dem Konzept zur Umsetzung frühzeitiger Impfungen bei Asylsuchenden geht hervor, dass das Mindest-Impfangebot Kinder (unter 5 Jahren) umfasst [33].

Laut RKI kann nach internationalen Studien von einem langjährigen, möglicherweise sogar lebenslangen Schutz gegen eine Erkrankung an Hepatitis B ausgegangen werden [34]. Bei bis zu 5 % der geimpften Personen bilden sich allerdings keine Antikörper (Non-Responder), sodass sie nicht auf die Impfung ansprechen und nicht immun gegen das Hepatitis-B-Virus sind [35-37].

Speziell für Deutschland kann auf Basis der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), eine Einschätzung über die gesundheitliche Situation Erwachsener bis 2011 gewonnen werden. Dadurch ist bekannt, dass vor Einführung der Impfempfehlung für Säuglinge mindestens 32,9 % der deutschen Bevölkerung eine Impfdosis erhalten hatten [9].

Durch die regelmäßige Erhebung der Impfstatistik bei den Schuleingangsuntersuchungen ist bekannt, dass trotz bestehender Impfempfehlung im Kindesalter noch nicht alle Kinder vollständig grundimmunisiert sind. Im Jahr 2015 erhielten bundesweit nur 87,6 % und im Jahr 2014 nur 88,3 %, der zu impfenden Kinder eine vollständige Grundimmunisierung. Laut RKI sind diese Impfquoten für diese Altersgruppe unzureichend [28]. In anderen EU Ländern, die ebenfalls ein Impfprogramm für Kinder haben, beträgt die vollständige Grundimmunisierung im Durchschnitt über 90 % [38].

5.3.1 Auswirkungen der HBV-Impfung auf HBV-Prävalenz

Durch einen Vergleich der im Rahmen von 2 Bundes-Gesundheitssurveys gemessenen HBsAg-Prävalenz zeigte sich ein Rückgang von 0,8 % auf 0,3 % von 1998 bis 2011. Die gesunkene Prävalenz führen die Autoren neben den Erfolgen der HBV-Impfung auch auf die Verbesserung allgemeiner Präventionsmaßnahmen zurück [39].

5.3.2 Gemeldete HBV-Fälle

Das RKI hat zwischen 2001 und 2009 einen Rückgang der übermittelten HBV-Fälle beobachtet und vermutet, dass dies vorwiegend auf einen verbesserten Impfschutz durch die Einführung der generellen Impfempfehlung für Säuglinge im Jahr 1995 zurückzuführen ist. Dieser Trend stagnierte mit geringen Schwankungen von 2009 bis 2014. In den Jahren 2015 und 2016 ist eine starke Zunahme der übermittelten Fallzahlen zu verzeichnen. Laut RKI ist nicht genau quantifizierbar, in welchem Umfang dieser Anstieg der Änderung der Falldefinition im Jahr 2015 (Messung von HBsAg statt Anti-HBc), dem vermehrten Testen von z. B. Asylsuchenden, die aus einem Land mit höherer Prävalenz ($\geq 2\%$) stammen oder einem tatsächlichen Anstieg zuzuschreiben ist [28].

5.3.3 Modellierungen zu HBV-Neuinfektionen

Auswirkungen von Impfungen auf die Anzahl von Neuinfektionen und von Erkrankten werden auch anhand von Modellierungsstudien beleuchtet: In 2 Modellierungsstudien werden die Auswirkungen einer Impfung auf Neuinfektionen unter zahlreichen Annahmen simuliert [40,41]. In der Studie von Mann et al. 2011 wurden Daten aus Neuseeland im Modell verwendet. In Neuseeland sind die Impfsituation und auch die epidemiologische Ausgangslage bezüglich Hepatitis B mit Deutschland vergleichbar. Die Autoren schließen aus ihren Modellierungen, dass sie – genau wie bei allen anderen Modellierungsstudien, die ihnen bekannt sind – zu der Prognose kommen, dass eine Impfkampagne für die Gesamtbevölkerung die Anzahl an akuten Infektionen verringern würde, es aber Jahre dauern würde, die Zahl der krankheitsübertragenden Menschen zu verringern [40]. Im Modell von Mann et al. 2011 sind keine Immigrationsbewegungen berücksichtigt. Kretschmar et al. 2009 berücksichtigen Immigrationsbewegungen und Auswirkungen der Impfung bei Hochrisikogruppen in ihrem Modell [41]. In diesem Modell werden Daten aus den Niederlanden verwendet. In den Niederlanden ist die Impfsituation nicht mit der in Deutschland vergleichbar, da dort keine Impfempfehlung für Kinder oder andere Personengruppen besteht. Erst seit 2003 sollen Kinder, von Immigranten aus einem Land mit höherer Prävalenz

(> 2 %), geimpft werden. In einem 4 Jahre andauernden Pilotprojekt von 2002-2005, wurden Risikopersonen (Personen mit injizierendem Drogengebrauch und promiskuitive Hetero- und Homosexuelle) geimpft. Die Ergebnisse dieses Pilotprojekts sind in die Modellierungen von verschiedenen Impfstrategien eingeflossen. Beispielsweise beinhaltet eine der Impfstrategien die Impfung von Kindern von Immigranten und Risikogruppen. Anhand der Modellierung schließen die Autoren, dass sich mit Impfprogrammen ohne Screening die Anzahl der Neuinfektionen langfristig senken lassen sollte, dass aber die Anzahl der krankheitsübertragenden Personen, so lange sie hauptsächlich durch Migration bestimmt wird, nur marginal verändert werde.

5.4 Zusammenfassung der Diskussion für Screeningteilnehmerinnen und –teilnehmer und Bevölkerungsebene unter Berücksichtigung der derzeit bestehenden Impfempfehlung

Die Testgüte zur Identifikation von HBV-infizierten Personen kann als sehr hoch eingeschätzt werden. Schädliche Wirkungen des Testens wie psychologische Konsequenzen wie Ängste während des Wartens werden als nicht gravierend eingeschätzt und sind daher auch nicht in relevanter Größenordnung anzunehmen. Nur bei den Personen, die als richtig-positiv bzgl. einer chronischen HBV-Infektion identifiziert werden, kann ein Screening einen Nutzen haben, falls diese Patienten von der Vorverlagerung der Therapie profitieren. Dabei muss berücksichtigt werden, dass sich nur bei 1 - 5 % der Erwachsenen, die sich mit einer Hepatitis B infizieren und sich eine chronische Hepatitis bildet. Für die chronisch infizierten Patienten wird die Therapieindikation in der Regel von der Krankheitsaktivität gestellt. Der therapeutische Nutzen der antiviralen Therapie ist jedoch nicht belegt. Für klinische Endpunkte wie HCC zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Therapie, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Lediglich für nicht validierte Surrogatendpunkte wie Senkung der HBV-DNA und HBeAg Serokonversion zeigen sich statistisch signifikante Effekte. Die Bedeutung dieser Ergebnisse ist auch deshalb schwer einzuschätzen, weil die Virus DNA auch nach erfolgreicher Senkung in den Körperzellen verbleibt und eine Reaktivierung zu einem späteren Zeitpunkt möglich ist (beispielsweise im Rahmen einer Immunsupprimierung). Daher ist unklar, ob das Therapieziel, Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung bzw. Folgeschäden der Hepatitis B, erreicht werden kann. Bei einem möglicherweise großen Anteil der richtig-positiv Getesteten, die chronisch infiziert sind, würde eine Überdiagnose gestellt werden. Diese müssen nicht zwingend in einer Übertherapie resultieren, weil nicht jeder chronisch HBV-Infizierte behandelt wird. Beispielsweise können inaktive HBsAg-Träger (60 - 85 %) identifiziert werden und benötigen keine Behandlung. Allerdings können Überdiagnosen mit Ängsten, Stigmatisierung und Diskriminierung einhergehen. Die lebenslange Möglichkeit einer Reaktivierung der Erkrankung auch nach erfolgreicher Behandlung spielt in diesem Zusammenhang möglicherweise eine Rolle.

Insgesamt bleibt der Nutzen und Schaden eines Screenings unklar. Es ist denkbar, dass begründet durch den unklaren Nutzen der Therapie sowie deren Vorverlagerung die Schäden eines Screenings den Nutzen für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer überwiegen.

Auf Bevölkerungsebene erscheint es naheliegend, dass eine frühere Identifikation einer infektiösen Hepatitis-erkrankung durch eine entsprechende Verhaltensänderung und ggf. Senkung der Viruslast, insbesondere in Risikogruppen, zu einer Reduktion des Übertragungsrisikos führen könnte, insbesondere dann, wenn es wiederholt durchgeführt werden würde um akute Infektionen zeitnah zu entdecken und chronische Infektionen ausschließen zu können. Ob und in welchem Ausmaß sich ein Screening auf die Inzidenz auswirken kann, ist jedoch unklar.

Bedacht werden muss auf Bevölkerungsebene, dass in Deutschland seit 1995 für Säuglinge und Kinder eine Impfeempfehlung besteht. Diese Impfeempfehlung besteht darüber hinaus für Personen mit erhöhtem Expositionsrisiko (beruflich und nicht beruflich). In einigen Risikopopulationen (z. B. Schwangere, medizinische Fachberufe) wird bereits gescreent. Aufgrund der bestehenden Impfung und der Tatsache, dass bereits in einigen Risikogruppen gescreent wird, könnte demzufolge nur ein zunehmend kleiner werdender Anteil der Population von einem Screening profitieren.

Insgesamt bleibt der Bevölkerungsbezogene Nutzen und Schaden eines Screenings auf Hepatitis B daher unklar.

6 Fazit

Es wurden keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette oder Therapiestudien zur Therapievorverlagerung identifiziert. Da kein Nutzen einer Vorverlagerung einer Hepatitis-B-Therapie gezeigt werden konnte, wurde keine Bewertung der diagnostischen Güte eines Screenings auf Hepatitis B durchgeführt.

Nach Auseinandersetzung mit Argumenten und Evidenz zum Nutzen und Schaden eines HBV-Screenings, die aus internationalen Leitlinien entnommen worden sind, zeigt sich, dass diese Empfehlungen für ein Screening in Risikogruppen ohne ausreichende Evidenz und ohne nachvollziehbare Annahmen getroffen worden sind. Mangels aussagekräftiger Evidenz bleibt das Nutzen-Schaden-Verhältnis für ein Screening auf Hepatitis B insgesamt unklar.

Durch die zur Verfügung stehende Hepatitis-B-Impfung wird sich die Frage nach einem HBV-Screening langfristig relativieren, da nur ein zunehmend kleiner werdender Anteil der Population von einem Screening profitieren könnte.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G BA) hat am 22.09.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Screenings auf Hepatitis B beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 29.09.2016 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 19.12.2016 wurde am 27.12.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.01.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 26.04.2017) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Im Hintergrund wurde die Gruppe der inaktiven Träger ergänzt (siehe Kapitel 1).
- In Bezug auf die Zielpopulation des Screenings wurde aufgenommen, dass die Zielpopulation erwachsene Personen bilden (siehe Abschnitte A2.1.1.1, A2.1.1.6, A2.1.2.1, A2.1.2.6, A2.1.3.1, A2.1.3.6, A2.1.4.1, A2.1.4.7 und A2.1.5).
- In Bezug auf die Population der Studien zur Screeningkette und der Studien zur diagnostischen Güte wurde der Begriff „asymptomatisch“ dahin gehend konkretisiert, dass damit Personen ohne bekannte Anzeichen oder Symptome einer HBV-Infektion gemeint sind (siehe Abschnitte A2.1.1.1 und A2.1.4.1).
- In Bezug auf die Population der Studien zur Therapievorverlagerung wurde präzisiert, dass die Zielpopulation therapienaive Patientinnen und Patienten bilden (siehe Abschnitte A2.1.2.1, A2.1.2.6, A2.1.3.1, A2.1.3.6 und A2.1.5).

- Die Beschreibung der Zielpopulation für Studien der Screeningkette, Studien zur Therapievorverlagerung und Studien zur diagnostischen Güte wurde bezüglich des Ausschlusses von Personen mit Impfschutz spezifiziert (siehe Abschnitte A2.1.1.1, A2.1.2.1, A2.1.3.1 und A2.1.4.1).
- In den Abschnitten A2.1.1.2 und A2.1.4.2 wurde die Beschreibung des Screenings auf Hepatitis B als virologisches und / oder serologisches Screening auf Hepatitis B präzisiert, um herauszustellen, dass sowohl ein Screening, das ausschließlich aus der Durchführung eines serologischen Testverfahrens besteht, als auch ein Screening, das ausschließlich einen Nachweis des Virusgenoms vorsieht, als auch eine Kombination aus beiden Verfahren in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird.
- Bei der Beschreibung der Vergleichsintervention der Studien zur Screeningkette wurde präzisiert, dass „kein Screening“ auch als „kein systematisches Screening“ verstanden werden kann (siehe Abschnitt A2.1.1.2).
- Bei der Beschreibung der Vergleichsintervention der Studien zur Therapievorverlagerung wurde ergänzt, dass primär der Vergleich zwischen Therapien des aktuellen Behandlungsstandards mit Placebo oder keiner Behandlung betrachtet wird und nur ersatzweise der Vergleich mit Therapien, die nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen (siehe Abschnitte A2.1.2, A2.1.2.2 und A2.1.2.6).
- Die Beschreibung der Vergleichsintervention in den Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen, wurde an die Beschreibung der Vergleichsintervention in den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung angepasst (siehe Abschnitt A2.1.5).
- Die Beschreibung des methodischen Vorgehens bei einer Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette wurde angepasst und eine entsprechende Erläuterung zu Beginn von Abschnitt A2.1 ergänzt. In diesem Zusammenhang wurde ein weiterer Studientyp in die Nutzenbewertung aufgenommen (Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn). Der Studientyp sowie die Kriterien für den Einschluss werden in Abschnitt A2.1.3 beschrieben. Die Beschreibung der im vorläufigen Berichtsplan bereits eingeführten Studien zur Therapievorverlagerung (Therapiestudien mit Subgruppenanalysen) in Abschnitt A2.1.2 wurde um zusätzliche Erläuterungen ergänzt.
- In Abschnitt A2.1.6 wurde ein Stichtag für die Berücksichtigung von Wirkstoffen zur Behandlung der Hepatitis B in die Nutzenbewertung aufgenommen.
- Relevante Daten zu HBeAg-Verlust und -Serokonversion, HBsAg-Verlust und SVR im Sinne von Senkung der HBV-DNA werden ergänzend dargestellt. Ließe sich auf Basis dieser potenziellen Endpunkte ein Nutzen des Hepatitis-B-Screenings zeigen, wird eine fokussierte Recherche durchgeführt, um die Eignung der Laborwerte als ausreichend valides Surrogat zu prüfen. Die Abschnitte A2.1.1.3, A2.1.2.3 und A2.1.3.3 des Berichtsplans wurden entsprechend ergänzt.

- Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan darüber hinaus redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen werden in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette unter Beachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten. Idealerweise werden Personen einer Gruppe randomisiert zugeteilt [42]. Ist eine Nutzenbewertung auf Basis dieser Studien nicht möglich, werden im Rahmen dieser Fragestellung auch nicht randomisierte Interventionsstudien hinzugezogen.

Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien zur Therapie und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung werden gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt, der Nutzen eines früheren gegenüber eines späteren Therapiebeginns wird erfasst und die diagnostische Güte untersucht. Der Nutzen des Screenings kann dadurch abgeleitet werden, dass die Vorverlagerung der Therapie einen Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest entsprechend der Gegenüberstellung eine hinreichende diagnostische Güte aufweist.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden 2 Typen von Studien zur Therapievorverlagerung berücksichtigt: Studien mit Subgruppenanalysen zur Therapievorverlagerung und Studien mit Randomisierung auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn. Methodische Erläuterungen sowie die Einschlusskriterien zu den beiden Studientypen finden sich in den Abschnitten A2.1.2 und A2.1.3. Die Einschlusskriterien für Studien zur diagnostischen Güte finden sich in Abschnitt A2.1.4.

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung

A2.1.1.1 Population

Die Zielpopulation bilden erwachsene asymptomatische Personen (d. h. Personen ohne bekannte Anzeichen oder Symptome einer HBV-Infektion). Nicht betrachtet werden Personen, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass sie einen ausreichenden Impfschutz gegen eine HBV-Infektion besitzen.

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet ein virologisches und / oder serologisches Screening auf Hepatitis B unter Verwendung standardisierter Testverfahren. Nicht betrachtet, da unspezifisch für eine HBV-Infektion, wird die Bestimmung der Serumspiegel von Leberenzymen.

Als Vergleichsintervention gilt kein (bzw. kein systematisches) Screening.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel Leberzirrhose, HCC und Lebertransplantation),
- unerwünschte Ereignisse,
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusätzlich betrachtet wird die Inzidenz von HBV-Infektionen im zeitlichen Verlauf.

Relevante Daten zu HBeAg-Verlust und -Serokonversion, HBsAg-Verlust und SVR im Sinne von Senkung der HBV-DNA werden ergänzend dargestellt. Ließe sich auf Basis dieser potenziellen Endpunkte ein Nutzen des Hepatitis-B-Screenings zeigen, wird eine fokussierte Recherche durchgeführt, um die Eignung der Laborwerte als ausreichend valides Surrogat zu prüfen.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Es erscheint erwartbar, dass zu dieser Fragestellung hochwertige Kohortenstudien (beispielsweise prospektiver Vergleich zweier Regionen) und große Effekte vorliegen. Daher werden auch nicht randomisierte prospektiv geplante Interventionsstudien der gesamten Screeningkette mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe zur Nutzenbewertung herangezogen.

A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Screeningkette)

Einschlusskriterien	
INS1	erwachsene asymptomatische Personen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
INS2	Prüfintervention: Screening auf Hepatitis B (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Screening auf Hepatitis B (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
INS5	RCTs; nicht randomisierte, prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe
INS6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [43] oder TREND-Statements [44] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung: Therapiestudien mit Subgruppenanalysen

Falls Studien zur Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts unter anderem Therapiestudien mit Subgruppenanalysen zur Therapievorverlagerung systematisch recherchiert und ausgewertet (siehe auch Abschnitt A2.1.3). Dabei werden Therapieeffekte bei im Screening detektierten HBV-Infizierten mit den Therapieeffekten bei HBV-Infizierten verglichen, die nicht über ein Screening erkannt wurden, und zwar mithilfe von Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmals „Detektion über ein Screening“. Der Nutzen einer Therapievorverlagerung kann durch den Nachweis höherer Therapieeffekte bei im Screening identifizierten im Vergleich zu nicht im Screening identifizierten HBV-Infizierten aufgezeigt werden. Ersatzweise werden Studien berücksichtigt, die Therapieeffekte bei Patienten mit frühem (d. h. mit einem der Screeningsituation entsprechenden) Behandlungsbeginn vergleichen mit den Therapieeffekten bei Patienten mit spätem (d. h. mit einem der Nichtscreeningsituation entsprechenden) Behandlungsbeginn (Therapiestudien mit Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmals „Zeitpunkt des Behandlungsbeginns“).

Bei den Therapieeffekten wird primär der Vergleich zwischen Therapien des aktuellen Behandlungsstandards mit Placebo oder keiner Behandlung betrachtet. Falls keine Studien zum Vergleich mit Placebo oder keiner Behandlung identifiziert werden können, werden ersatzweise Studien zum Vergleich zwischen Therapien des aktuellen Behandlungsstandards und nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechenden Therapien der Hepatitis B berücksichtigt.

A2.1.2.1 Population

Die Zielpopulation bilden erwachsene therapienaive Patienten mit HBV-Infektion. Nicht betrachtet werden Personen, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass sie einen ausreichenden Impfschutz gegen eine HBV-Infektion besitzen. Ein Teil der randomisierten Patienten muss über ein Screening identifiziert worden sein oder Merkmale aufweisen, die einen frühen (auf die Screeningsituation übertragbaren) Behandlungsbeginn ausreichend sicher indizieren.

A2.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet eine Therapie der Hepatitis B nach aktuellem Behandlungsstandard.

Als Vergleichsintervention gelten primär Placebo oder keine Behandlung sowie gegebenenfalls eine Therapie der Hepatitis B, die nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

A2.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel Leberzirrhose, HCC und Lebertransplantation),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Relevante Daten zu HBeAg-Verlust und -Serokonversion, HBsAg-Verlust und SVR im Sinne von Senkung der HBV-DNA werden ergänzend dargestellt. Ließe sich auf Basis dieser potenziellen Endpunkte ein Nutzen des Hepatitis-B-Screenings zeigen, wird eine fokussierte Recherche durchgeführt, um die Eignung der Laborwerte als ausreichend valides Surrogat zu prüfen.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.2.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.2.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.2.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Therapievorverlagerung)

Einschlusskriterien	
INTa1	erwachsene therapienaive Patienten mit einer HBV-Infektion (dabei ein Teil der randomisierten Patienten über Screening erkannt oder vergleichbares Merkmal) (siehe auch Abschnitt A2.1.2.1)
INTa2	Prüfintervention: Therapie der Hepatitis B nach aktuellem Behandlungsstandard (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
INTa3	Vergleichsintervention: primär Placebo oder keine Behandlung sowie gegebenenfalls eine nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapie der Hepatitis B (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
INTa4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.2.3 formuliert
INTa5	RCTs
INTa6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [45] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statement [43] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HBV: Hepatitis-B-Virus; ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

A2.1.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung: Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn

Falls Studien zur Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts unter anderem (siehe auch Abschnitt A2.1.2) Therapiestudien mit Randomisierung auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn systematisch recherchiert und ausgewertet. Dabei wird eine früher begonnene Therapie mit dem aktuellen Behandlungsstandard verglichen mit einer später begonnenen. Der Nutzen einer Therapievorverlagerung kann durch den Nachweis höherer Therapieeffekte bei früh behandelten im Vergleich zu später behandelten HBV-Infizierten aufgezeigt werden.

A2.1.3.1 Population

Die Zielpopulation bilden erwachsene therapienaive Patienten mit einer HBV-Infektion. Nicht betrachtet werden Personen, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass sie einen ausreichenden Impfschutz gegen eine HBV-Infektion besitzen.

A2.1.3.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention bildet eine Therapie der Hepatitis B unter Anwendung des aktuellen Behandlungsstandards.

Als Vergleichsintervention gilt eine Therapie der Hepatitis B unter Anwendung desselben Medikaments wie in der Prüfindervention, wobei diese später als in der Prüfindervention eingeleitet wurde. Dabei handelt es sich um Studien, bei denen Patienten im Vergleichsinterventionsarm bei Studienbeginn zunächst Placebo oder keine Behandlung erhielten und erst zeitversetzt auf die in der Studie verwendete Therapie nach aktuellem Behandlungsstandard umgestellt wurden.

Die in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen müssen einander hinsichtlich aller Anwendungsmerkmale (z. B. Begleitbehandlung, Dosierung, Therapiedauer) entsprechen und im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus durchgeführt werden.

A2.1.3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel Leberzirrhose, HCC und Lebertransplantation),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Relevante Daten zu HBeAg-Verlust und -Serokonversion, HBsAg-Verlust und SVR im Sinne von Senkung der HBV-DNA werden ergänzend dargestellt. Ließe sich auf Basis dieser potenziellen Endpunkte ein Nutzen des Hepatitis-B-Screenings zeigen, wird eine fokussierte Recherche durchgeführt, um die Eignung der Laborwerte als ausreichend valides Surrogat zu prüfen.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.3.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.3.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.3.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.3.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.3.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Therapievorverlagerung: Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn)

Einschlusskriterien	
INTb1	erwachsene therapienaive Patienten mit einer HBV-Infektion (siehe auch Abschnitt A2.1.3.1)
INTb2	Prüfintervention: Therapie der Hepatitis B nach aktuellem Behandlungsstandard (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
INTb3	Vergleichsintervention: später eingeleitete Therapie der Hepatitis B unter Anwendung desselben Medikaments wie in der Prüfintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
INTb4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3.3 formuliert
INTb5	RCTs
INTb6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [45] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [43] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HBV: Hepatitis-B-Virus; ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

A2.1.4 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung

Studien zur diagnostischen Güte werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn auf Basis von Studien zur Therapievorverlagerung ein Nutzen gezeigt werden konnte.

A2.1.4.1 Population

Die Zielpopulation bilden erwachsene asymptomatische Personen (d. h. Personen ohne bekannte Anzeichen oder Symptome einer HBV-Infektion). Nicht betrachtet werden Personen, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass sie einen ausreichenden Impfschutz gegen eine HBV-Infektion besitzen.

A2.1.4.2 Indextest

Indextest ist ein virologisches und/oder serologisches Screening auf Hepatitis B. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Beide müssen an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein. Der eingesetzte Test muss auf die Diagnosestellung in den Studien zur Therapievorverlagerung übertragbar sein. Nicht betrachtet, da unspezifisch für eine HBV-Infektion, wird die Erhebung von Leberwerten.

A2.1.4.3 Referenztest

Referenztest ist der Nachweis von HBV-DNA zeitgleich zum Indextest.

A2.1.4.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung der Hepatitis B ableitbar sind.

A2.1.4.5 Studientypen

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung von Hepatitis B möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem Referenztest (nach-)untersucht werden. Dabei sind ein konsekutiver Einschluss der Personen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

A2.1.4.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.4.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

Einschlusskriterien	
D1	erwachsene asymptomatische Personen (siehe auch Abschnitt A2.1.4.1)
D2	Indextest: Screening auf Hepatitis B (siehe auch Abschnitt A2.1.4.2)
D3	Referenztest: Nachweis von HBV-DNA (siehe auch Abschnitt A2.1.4.3)
D4	Zielgrößen: personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.1.4.4)
D5	Studien zur Testgüte im Querschnittsdesign
D6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [46] oder STROBE-Statements [47] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. HBV-DNA: Erbgut des Hepatitis-B-Virus; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

A2.1.5 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung werden in einem ersten Schritt hochwertige und aktuelle systematische Übersichten gesucht, die der Fragestellung des Berichts entsprechen (siehe Abschnitt A2.1.8). Die Kriterien für den Einschluss dieser systematischen Übersichten orientieren sich dabei an den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette und zur Therapievorverlagerung (siehe Abschnitte A2.1.1, A2.1.2 und A2.1.3) und beziehen sich auf die in den systematischen Übersichten für die Studienselektion verwendeten Einschlusskriterien.

In den folgenden beiden Tabellen sind die Kriterien aufgelistet, die systematische Übersichten erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen und hinsichtlich relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Screeningkette beziehen

Einschlusskriterien	
SRa1	Als Zielpopulation wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: erwachsene asymptomatische Personen
SRa2	Als Prüfintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Screening auf Hepatitis B
SRa3	Als Vergleichsintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: kein Screening auf Hepatitis B
SRa4	Als patientenrelevante Endpunkte werden in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Mortalität, Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie sämtliche in Abschnitt A2.1.1.3 aufgeführten Morbiditätsendpunkte
SRa5	systematische Übersichten von RCTs und nicht randomisierten prospektiv geplanten Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen
SRa6	Publikationszeitraum: letzte 5 Jahre
SRa7	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch
SRa8	Vollpublikation verfügbar und keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht, der den Kriterien des PRISMA-Statements [48] genügt. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SÜ: systematische Übersicht	

Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen

Einschlusskriterien	
SRb1	Als Zielpopulation wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: erwachsene therapienaive Personen mit einer HBV-Infektion ohne Einschränkung auf bestimmte Subgruppen
SRb2	Als Prüfintervention wird definiert: alle derzeit zugelassenen Medikamente des aktuellen Behandlungsstandards, die zum Zeitpunkt der Reviewerstellung zugelassen waren
SRb3	Beide folgenden Vergleichsinterventionen werden in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo oder keine Behandlung sowie nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapie ▪ später eingeleitete Therapie der Hepatitis B unter Anwendung desselben Medikaments wie in der Prüfintervention
SRb4	Als patientenrelevante Endpunkte werden in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie sämtliche in Abschnitt A2.1.2.3 aufgeführten Morbiditätsendpunkte
SRb5	systematische Übersichten von RCTs
SRb6	Publikationszeitraum: letzte 5 Jahre
SRb7	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch
SRb8	Vollpublikation verfügbar und keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht, der den Kriterien des PRISMA-Statements [48] genügt. HBV: Hepatitis-B-Virus; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SÜ: systematische Übersicht	

A2.1.6 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur solche Wirkstoffe berücksichtigt, die am 13.02.2017 (Stichtag) in Deutschland zugelassen und im Handel waren.

A2.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien INS1, INTa1, INTb1 und D1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurück-

gegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium INS1, INTa1, INTb1 beziehungsweise D1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS2, INTa2, INTb2 und D2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium INS3, INTa3, INTb3 und D3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie, beziehungsweise Referenztest bei Diagnosestudien).

A2.1.8 Informationsbeschaffung

Weder im Rahmen der Vorabrecherche noch in einer ersten Sichtung von relevanten systematischen Übersichtsarbeiten konnten vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette identifiziert werden (siehe Abschnitt A2.1.1). Daher kann angenommen werden, dass eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erforderlich sein wird. Da auch keine Studien zur Therapievorverlagerung (siehe Abschnitte A2.1.2 und A2.1.3) im Rahmen der Vorabrecherche identifiziert werden konnten, wird angestrebt, den Aufwand bei der Informationsbeschaffung zu begrenzen. Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebnisergebnisgewinnung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe wird daher in einem 1. Schritt eine fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten durchgeführt. Ziel ist es, eine oder ggf. mehrere hochwertige und aktuelle systematische Übersicht(en) auszuwählen, deren Primärstudien extrahiert und dann selektiert werden. Bei diesem Vorgehen wird von der verwendeten systematischen Übersicht allein das Rechercheergebnis, nicht aber die Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien oder die Datenextraktion übernommen. In einem 2. Schritt erfolgt dann eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung für den Zeitraum, der nicht durch die systematische Übersicht(en) abgedeckt wird. Der Zulassungsstatus der in den systematischen Übersichten berücksichtigten Medikamente wird dabei beachtet.

A2.1.8.1 Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten

Es erfolgt eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database mit Einschränkung auf den Publikationszeitraum der letzten 5 Jahre und den Publikationssprachen Englisch und Deutsch.

A2.1.8.2 Informationsbeschaffung zu Primärstudien

A2.1.8.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den Zeitraum, der nicht durch die systematische Übersicht(en) abgedeckt wird, wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials.

A2.1.8.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

A2.1.8.2.3 Dokumente von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten.

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem 2-stufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der 1. Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wird.

Bei folgenden Herstellern wird angefragt:

- Bristol-Myers Squibb,
- Gilead Sciences,
- GlaxoSmithKline,
- Roche Pharma,
- Novartis Pharma.

A2.1.8.3 Weitere Suchquellen

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

A2.1.8.3.1 Websites des G-BA und des IQWiG

Die Websites des G-BA und des IQWiG werden nach früheren IQWiG-Berichten und Dossierbewertungen, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen (zum Beispiel Module 1 bis 4 der Dossiers zu frühen Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V) sowie nach Beschlüssen des G-BA daraufhin gesichtet, ob dort Studien genannt werden, die den Einschlusskriterien der Bewertung entsprechen.

A2.1.8.3.2 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung ein-zubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A2.1.8.3.3 Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind und keine Sponsoren, in der Regel die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

A2.1.8.4 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichten

Die im Rahmen der fokussierten Recherche identifizierten systematischen Übersichten werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Alle Bewertungen sowie die Extraktion und Selektion der eingeschlossenen Primärstudien aus systematischen Übersichten erfolgen durch einen Reviewer.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten sowie durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 1 Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Dokumente von Herstellerfirmen,
- Websites des G-BA und des IQWiG,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

A2.1.9 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

A2.1.9.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

A2.1.9.2 Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [49]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.1.10 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.1.10.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [50].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [51].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.1.10.2 Metaanalysen

A2.1.10.2.1 Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-

Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Auswahl der Modelle für Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [42] genannt sind. Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Metaanalysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [52].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [53]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf aufgrund der Überarbeitung der Methoden 5.0 des IQWiG [54], siehe Abschnitt A2.2). Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt, und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.10.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.10.5).

A2.1.10.2.2 Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [55] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien eine Metaanalyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Metaanalyse durchgeführt [56]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [57,58]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität 2-dimensional grafisch

dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [59].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

A2.1.10.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Der Nutzen des Screenings kann durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen und ihrer Wahrscheinlichkeit zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte.

Allein auf Basis der diagnostischen Güte wird keine Nutzaussage abgeleitet.

Tabelle 7: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A2.1.10.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

A2.1.10.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf aufgrund der Überarbeitung der Methoden 5.0 des IQWiG [54], siehe Abschnitt A2.2). Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.10.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der

Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, zusätzlich zu den im Rahmen der Studien zur Therapievorverlagerung berücksichtigten Subgruppenmerkmalen (siehe Abschnitt A2.1.2), folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe,
- Art des Risikos.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan ergeben sich im Vorbericht Änderungen aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden des IQWiG. Der Bericht wird gemäß der Version 5.0 der Allgemeinen Methoden erstellt. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte der Methodik gemäß Berichtsplan:

- Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (betrifft Abschnitt A2.1.10.5 der Methodik gemäß Berichtsplan).
- In Metaanalysen wird ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt dargestellt, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert von mindestens 0,05 liefert (betrifft Abschnitt A2.1.10.2.1 der Methodik gemäß Berichtsplan).
- Angesichts der Verfügbarkeit standardisierter Testverfahren zum Nachweis einer HBV-Infektion wurden in Abschnitt A2.1.1 die Bedingungen, die an eine virologisch-serologische Diagnostik im Rahmen von Studien zur Screeningkette gestellt wurden, durch das Kriterium einer Verwendung standardisierter Testverfahren ersetzt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine Studien zur Screeningkette und keine Studien zur Therapievorverlagerung identifiziert. Da nicht damit gerechnet werden kann, dass relevante Studien zur Screeningkette oder zur Therapievorverlagerung in absehbarer Zeit durchgeführt werden (siehe Abschnitt A4.3), und vor dem Hintergrund von Empfehlungen in aktuellen internationalen Leitlinien für ein Screening auf Hepatitis B, erfolgt in der

Einordnung des Arbeitsergebnisses (siehe Kapitel 5) eine Auseinandersetzung mit Argumenten, die in ausgewählten internationalen Leitlinien die Grundlage für Empfehlungen zum Hepatitis-B-Screening waren, um auf diese Weise ggf. Erkenntnisse über den Nutzen und Schaden eines HBV-Screenings für die vorliegende Nutzenbewertung zu gewinnen. Die Auswahl der berücksichtigten Leitlinien orientierte sich an der Aktualität und Nachvollziehbarkeit der Darstellung. Zusätzlich zum Nutzen für Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer und bevölkerungsbasiertem Nutzen eines HBV-Screenings erfolgt eine Auseinandersetzung mit den Auswirkungen der bestehenden Impfempfehlung in Deutschland. Dafür wurden beispielhaft ausgewählte und auf unsystematische Weise identifizierte Modellierungsstudien (siehe Abschnitt 5.3.3) herangezogen.

Spezifizierung der Methoden im Vorbericht

Für den Abschlussbericht erfolgt keine Aktualisierung der Informationsbeschaffung. Die Begründung für dieses Vorgehen findet sich in Abschnitt A4.3.

Darüber hinaus wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen vorgenommen.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichten in bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Durch die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten wurde 1 relevante systematische Übersicht identifiziert, die zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette gemäß Abschnitt A2.1.1 geeignet war. Zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien zur Therapievorverlagerung gemäß Abschnitte A2.1.2 und A2.1.3 konnte keine relevante systematische Übersicht identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten und die systematische Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 09.11.2016 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

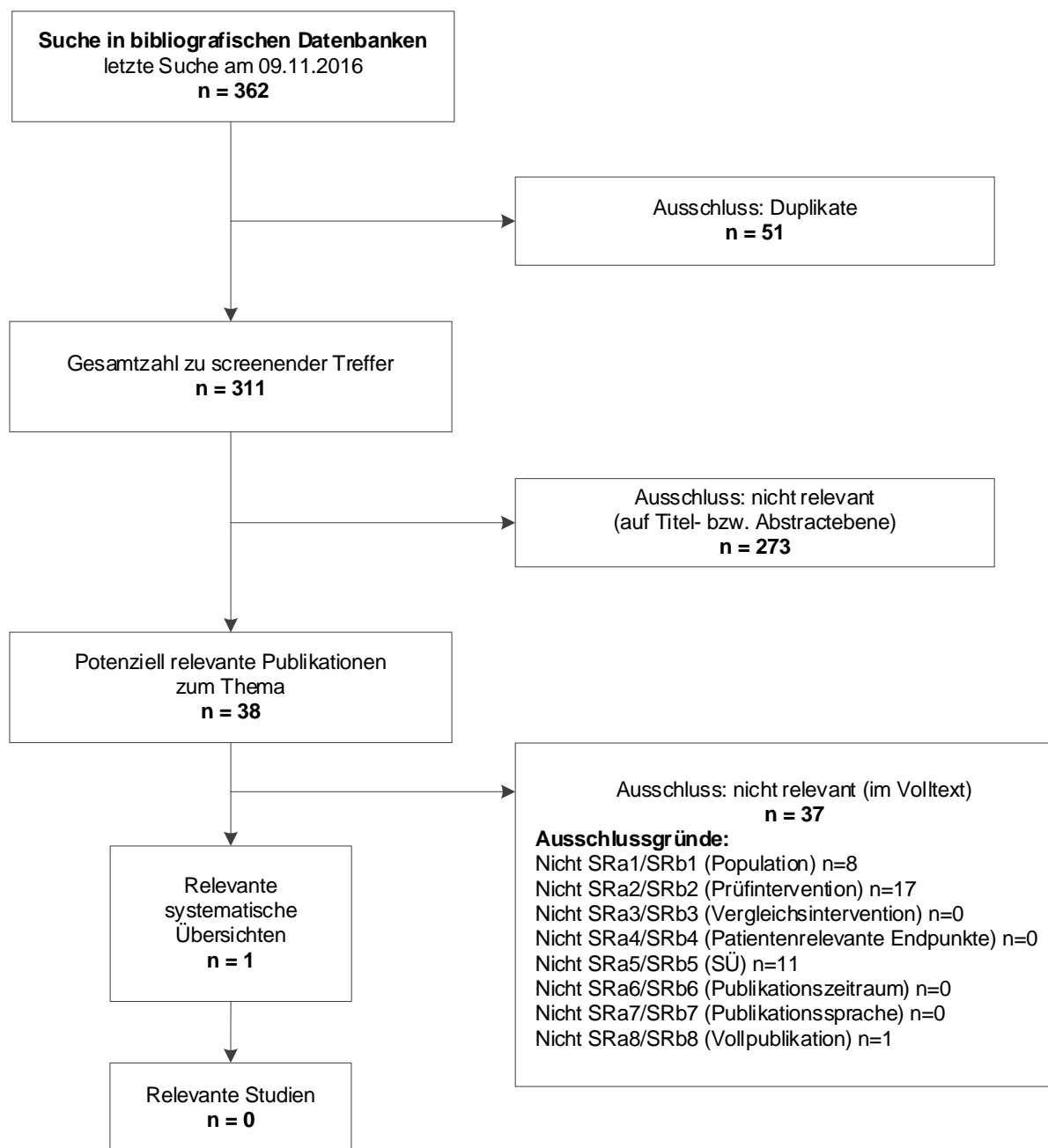


Abbildung 1: Ergebnis der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichten

A3.1.2 Studienpool für systematische Übersichten

Durch die fokussierte Recherche konnte 1 relevante systematische Übersicht identifiziert werden (siehe Tabelle 8) – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 8: Studienpool für systematische Übersichten

Systematische Übersicht	Vollpublikation
Chou et al. 2014	Ja [20]

Die im Volltextscreening als potenziell relevant eingestufte systematische Übersicht wurde durch 1 Reviewer hinsichtlich der Qualität der Informationsbeschaffung bewertet. Diese wurde als umfassend bewertet (siehe Kapitel A8).

A3.1.3 Informationsbeschaffung zu Primärstudien

A3.1.3.1 Bibliografische Recherche

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken inklusive der Primärstudien aus der relevanten systematischen Übersicht aus Abschnitt A3.1.1 und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Eine systematische Recherche nach relevanten Interventionsstudien der Screeningkette erfolgte für den Zeitraum, der nicht durch die identifizierte systematische Übersicht abgedeckt ist (eigene Suche ab 01.01.2014). Eine Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien zur Therapievorverlagerung (Ergänzungsrecherche) erfolgte ohne zeitliche Einschränkung, da hierzu keine relevante systematische Übersicht identifiziert werden konnte.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 03.04.2017 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

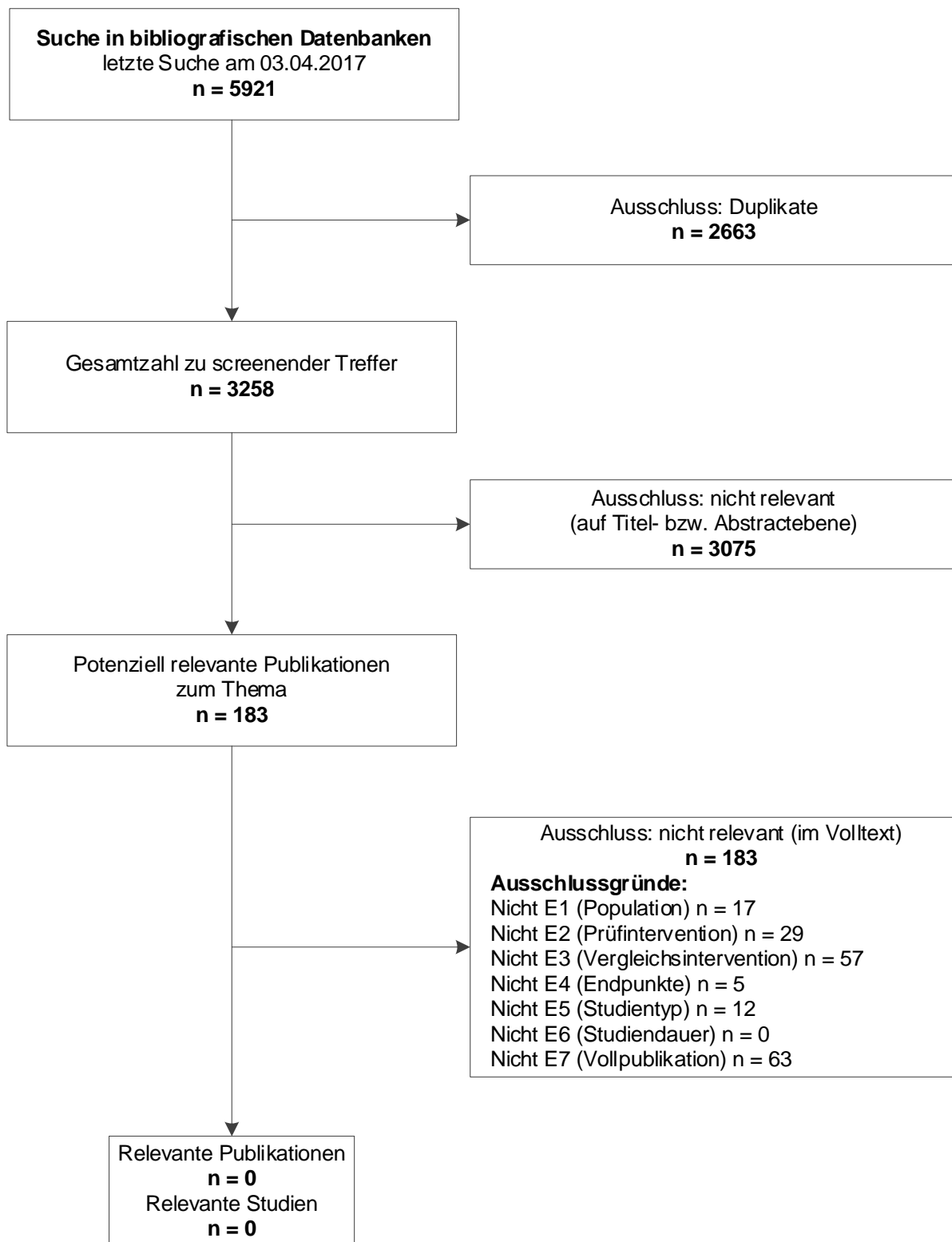


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.3.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert.

Für die in Tabelle 9 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurden Autorenanfragen gestellt (siehe Abschnitt A3.1.4.3).

Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz^a

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
2010-018523-26	Immediate versus delayed treatment with Entecavir in patients with active chronic hepatitis B: impact on liver fibrosis	EU Clinical Trials Register [60]	abgebrochen	nein

a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 3 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 10.01.2017 statt.

A3.1.3.3 Dokumente von Herstellerfirmen

Alle Hersteller unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung.

Aus den übermittelten Dokumenten wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert.

A3.1.4 Weitere Suchquellen

Über weitere Suchquellen identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Suchquellen gefunden wurden.

A3.1.4.1 Websites des G-BA und des IQWiG

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

A3.1.4.2 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.4.3 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 10). Daraus gingen keine Informationen hervor, die in die Studienbewertung einfließen.

Tabelle 10: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
2010-018523-26	Kontaktdetails von Studienbeteiligten	nein	entfällt

A3.1.5 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

A3.1.6 Studien unklarer Relevanz

Es wurde 1 Studie zur Therapievorverlagerung identifiziert [60]. Der erste Eintrag ins Studienregister erfolgte 2010. Dem Studienregistereintrag ist zu entnehmen, dass die Studie im Jahr 2013 vorzeitig abgebrochen wurde. Aus den Informationen des Studienregistereintrags bleibt unklar, ob es eine relevante Subgruppenauswertung für Patientinnen und Patienten gibt, die therapienaiv waren. Autorenanfragen blieben unbeantwortet. Es ist keine Auswirkung auf das Fazit zu erwarten.

A4 Kommentare

Die Argumente der Leitlinien für ein Screening auf Hepatitis B werden bereits in Abschnitt 5.1 aufgeführt und differenziert diskutiert. Im nachfolgenden Abschnitt (A4.1) werden detailliert die Ergebnisse der systematischen Übersicht (SÜ) von Chou 2014 [20,27] dargestellt, die die Grundlage für die HBV-Leitlinie der USPSTF [12] darstellt. Im darauffolgenden Abschnitt (A4.2) werden die Empfehlungen wichtiger HBV-Leitlinien und jeweils anschließend die Evidenz aufgeführt, die für die Empfehlungen herangezogen worden ist. Im Anschluss an die Darstellung der herangezogenen Evidenz der Leitlinien folgt eine Begründung für die diskrepanten Einschätzungen der dargestellten Leitlinien und der vorliegenden Nutzenbewertung.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde nur eine SÜ von **Chou 2014** [20,27] identifiziert. Sie war die Primärquelle dieser Nutzenbewertung für die Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette (siehe Abschnitt A2.1.8). Diese SÜ wurde von der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) in Auftrag gegeben und stellt die Basis dar für die daraus abgeleitete Handlungsempfehlung der USPSTF [12], auf die im nachfolgenden Abschnitt A4.2 eingegangen wird.

Die Autorinnen und Autoren der SÜ adressieren mehrere Fragestellungen zum Thema, ob ein Screening auf Hepatitis B nutzen kann. Im Folgenden werden die Ergebnisse aller Fragestellungen, die Chou 2014 in ihrer SÜ bearbeitet haben kurz erläutert:

Ein Teil der Fragestellungen adressiert den potenziellen Nutzen und Schaden eines Screenings im Vergleich zu keinem Screening. Wie auch in der vorliegenden Nutzenbewertung, wurden keine Interventionsstudien identifiziert, sodass keine direkte Aussage über den Nutzen oder Schaden eines Screenings auf Hepatitis B möglich ist. In weiteren Fragestellungen erfolgte die Auswertung von Therapiestudien bezüglich Nutzen und Schaden der Therapie anhand klinischer Endpunkten wie HCC und von nicht validierten Surrogatendpunkten wie HBeAg-Verlust oder Serokonversion und Senkung der HBV-DNA. In allen Studien, die von den Autoren ausgewertet worden sind, erfolgte der Vergleich antiviraler Therapie mit Placebo oder keiner Behandlung oder der Vergleich von neuerer antiviraler Therapie mit älterer antiviraler Therapie. Für die Endpunkte Zirrhose, HCC und Mortalität zeigten sich auf Basis von 11 Studien mit einer Nachbeobachtungszeit zwischen 10 Monaten und 7 Jahren numerische Vorteile für die Therapie, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. In Studien, die die Surrogatendpunkte HBeAg-Serokonversion bzw. -Verlust, HBsAg-Serokonversion bzw. -Verlust, Normalisierung der Alanin-Aminotransferase-Konzentration untersucht haben, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der antiviralen Therapie im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung. Bei Schadensendpunkten (schwere unerwünschte Ereignisse) zeigten in einer Metaanalyse die Gesamtschätzer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Die Studienabbruchraten lagen zwischen 0 % und 24 % in den Studienarmen, in denen antivirale Therapie gegeben

worden ist, im Vergleich zu 0 % bei keiner antiviralen Therapie. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Solche Therapiestudien eignen sich nicht, um auf einen Nutzen und Schaden eines Screenings auf Hepatitis B zu schließen. Um Aussagen über einen Nutzen und Schaden eines Screenings auf Hepatitis B gewinnen zu können, müsste eine frühere Behandlung mit einer späteren Behandlung verglichen werden (siehe Abschnitte A2.1.2 und A2.1.3).

In einer weiteren Fragestellung untersuchten die Autoren die Eignung verschiedener Screeningstrategien zur Identifikation von Personen, die an Hepatitis B erkrankt sind. Dafür wurde eine Studie ausgewertet, in der in einer französischen Klinik für sexuell übertragbare Krankheiten und Krankheiten des Urogenitalsystems über 6 Monate asymptomatische Patienten zusätzlich zu anderen Geschlechtskrankheiten auf HBsAg und anti-HBc untersucht wurden [61]. Die Betrachtungen und Berechnungen der Autoren der Querschnittsstudie eignen sich nicht, um eine Einschätzung über verschiedene Screeningstrategien machen zu können, weil insbesondere der Vergleich mit einer Nichtscreeningsituation fehlt. Daher ist es durch die alleinige Betrachtung dieser Querschnittsstudie nicht möglich einen Vorteil für ein Screening in einer Risikopopulation festzustellen.

In weiteren Fragestellungen untersuchten die Autoren der SÜ die Effektivität einer Impfung gegen Hepatitis B. Herangezogen wurde dazu ein Cochrane-Review von 2005 [62], das sich in Überarbeitung befindet, und 3 weitere Studien [63-65]. Es wurde in der SÜ festgestellt, dass eine Impfung in Risikogruppen (Mitarbeitern der Gesundheitsversorgung, homosexuelle Männer) effektiv ist und zu einer geringeren HBV-Erkrankungsrate in der Interventionsgruppe führt im Vergleich zu keiner Impfung oder einer Placebo-Impfung.

Des Weiteren wurde untersucht, ob Bildungsangebote zu Hepatitis B oder eine psychologische Beratung zu einer Reduktion der Krankheitsübertragung und einer Verbesserung der individuellen Gesundheit führen können. Es wurden keine Studien zu dieser Fragestellung gefunden.

In einer weiteren Fragestellung haben die Autoren der SÜ auf Basis von Beobachtungsstudien den Zusammenhang von Surrogatendpunkten und klinischen Endpunkten nach antiviraler Therapie untersuchen wollen. Dafür haben die Autoren 10 Beobachtungsstudien, in denen sich Patientenpopulationen, Surrogatendpunkte und klinische Endpunkte unterschieden eingeschlossen. Laut Autoren wiesen alle Beobachtungsstudien größere methodische Schwächen auf und ließen keine Schlussfolgerungen über den Zusammenhang antiviraler Therapie und Verbesserung von Surrogaten und klinischen Endpunkten zu. Das bedeutet, dass die signifikanten Effekte im Zusammenhang mit Surrogatendpunkten in ihrer Bedeutung für patientenrelevante Endpunkte unklar sind. Diese Information ist von Bedeutung, da die auf dieser Übersichtsarbeit beruhende Leitlinienempfehlung der USPSTF auf dem Argument beruht, dass die HBV-Therapie wirksam sei, siehe Abschnitt A4.2. Für eine Nutzenbewertung hätte ein Zusammenhang auf Basis von Beobachtungsstudien nicht ausgereicht, um auf die Validität zwischen Surrogatendpunkten und klinischen Endpunkten aufzeigen zu können. Um

den Zusammenhang zwischen Surrogatendpunkten und klinischen Endpunkten festzustellen wäre im Rahmen dieser Nutzenbewertung, bei Feststellung eines Vorteils für ein Screening, eine Surrogatvalidierung vorgenommen worden (siehe Abschnitt A2.1.1.3).

Insgesamt kommen die Autorinnen und Autoren der SÜ zwar zu dem Schluss, dass eine antivirale Therapie effektiver sei als eine Placebobehandlung, finden aber – analog zu dieser Nutzenbewertung – keine Evidenz, die auf den Nutzen eines Screenings auf Hepatitis B hinweist.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

In der aktuellen **Leitlinie der USPSTF** wird ein Screening auf Hepatitis B für Personen mit erhöhtem Risiko empfohlen [12]. Als Personen mit erhöhtem Risiko gelten laut der Empfehlung der USPSTF und des **CDC** unter anderem Personen mit injizierendem Drogengebrauch, HIV-Positive und Personen, die aus Ländern mit hoher HBV-Prävalenz ($\geq 2\%$) stammen [66]. Grundlage der USPSTF-Empfehlungen ist die in Abschnitt A4.1 dargestellte systematische Übersicht zum Screening auf Hepatitis B von Chou 2014 [20] in der keine Evidenz, die auf den Nutzen eines Screenings auf Hepatitis B hinweist, identifiziert wird.

Die USPSTF hatte bereits im Jahr 2004 eine Bewertung durchgeführt, um den Nutzen eines Screenings auf Hepatitis B in der Gesamtbevölkerung zu untersuchen. Es wurde keine Empfehlung für ein Screening auf Hepatitis B ausgesprochen [67], da die potenziellen Schäden eines Screenings den potenziellen Nutzen überwogen. In einem Update des Reviews im Jahr 2014, was im vorherigen Abschnitt A4.1 dargestellt ist, wurden zusätzlich die folgenden Fragestellungen zum Review von 2004 untersucht: Nutzen und Schaden von antiviraler Therapie, Zusammenhang zwischen Verbesserung von Surrogatendpunkten und klinischen Endpunkten nach antiviraler Therapie und Effekte von Bildungs- und Beratungsangeboten auf die Verhinderung von Neuinfektionen. Die aktuelle Empfehlung von 2014 der USPSTF für ein Screening auf Hepatitis B bei Risikopopulationen weicht von der Einschätzung der vorliegenden Nutzenbewertung ab.

Auf Basis der zugrunde liegenden SÜ, deren einzelne Fragestellungen inklusive Ergebnisse in Abschnitt A4.1 ausführlich aufgeführt sind, ist ersichtlich, dass die Autoren der Leitlinie zu ihrer Empfehlung für ein Screening kommen, weil sie annehmen, dass antivirale Therapie mit „moderatem klinischen Erfolg“ wirksam sei und Nebenwirkungen einen vergleichsweise geringen Schaden verursachen. Daher überwiegt laut den Autoren der Leitlinie der Nettonutzen für ein Screening. Auf welcher Basis die Autoren der Leitlinie zur Empfehlung eines Screenings explizit in Risikogruppen kommen ist jedoch nicht ersichtlich.

Vergleichende Therapiestudien ohne den Vergleich frühe versus späte Therapie können nicht als Evidenz herangezogen werden, um auf eine Screeningsituation zu schließen. Evidenz, die zur Bewertung eines Screenings verwendet werden kann sind Therapiestudien mit einem Vergleich von früher versus später Therapie. Nur ein solcher Vergleich von früher

Behandelten (screeningdetektiert) mit später Behandelten (nicht screeningdetektiert) würde eine Aussage zu potenziellen Vor- und Nachteilen eines Screenings ermöglichen.

Die **Weltgesundheitsorganisation (WHO)** empfiehlt ein Screening auf Hepatitis B. Hinsichtlich eines Screenings der gesamten Bevölkerung in Ländern mit einer Prävalenz von über 2 % spricht sie eine bedingte Empfehlung aus, hinsichtlich eines Screenings in Risikopopulationen spricht sie eine starke Empfehlung aus [14]. In Deutschland liegt die Prävalenz von Hepatitis B derzeit bei unter 1 % [28]. Die Auswahl der Populationen, für die die Screeningempfehlungen ausgesprochen wurden, orientierte sich an den folgenden Zielen:

- Identifikation von Patienten, die eine Behandlung benötigen.
- Reduktion des Ansteckungsrisikos indem diejenigen geimpft werden die noch keine HBV-Infektion haben, jedoch gefährdet sind.
- Reduktion der Mutter-Kind-Übertragung (vertikal) von HBV.

Die WHO spricht eine bedingte Empfehlung dafür aus in der Allgemeinbevölkerung auf Hepatitis B zu screenen (bei höherer Prävalenz > 2 %). Zwar sei es bereits kosteneffektiv in einer Population mit einer Prävalenz von < 1 % zu screenen. Das haben die Autoren der beiden von der WHO herangezogenen Kosten-Effektivitätsstudien [68,69] festgestellt. Allerdings hat das Autorenteam der WHO den Schwellenwert auf ≥ 2 % erhöht, um sich an allgemein akzeptierte Schwellenwerte anzupassen [2]. In einer Umgebung, in der die HBsAg-Prävalenz bei ≥ 2 % liegt, sei es nicht ausreichend nur in Risikogruppen zu screenen. Aus diesem Grund werde laut WHO nur eine bedingte Empfehlung für ein Screening in der Allgemeinbevölkerung ausgesprochen. Alle Empfehlungen der WHO sollten ursprünglich auf Kosten-Effektivitätsstudien basieren. Letztlich spricht die WHO ihre Empfehlung jedoch nicht auf Basis der narrativ zusammengefassten Kosten-Effektivitätsstudien, sondern anhand der mittlerweile akzeptierten Schwellenwerte ab welcher HBsAg-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung gescreent werden sollte, aus.

Die starke Empfehlung der WHO, Risikogruppen zu screenen basiert auf 7 Kosten-Effektivitätsstudien bei Immigranten [70-76]. In den anderen Risikogruppen gäbe es keine ausreichende Auswertung eines Screenings. Die starke Empfehlung wird ausgesprochen, weil laut WHO der allgemeine Vorteil gezielt in Risikogruppen Personen die an Hepatitis B erkrankt sind zu entdecken, den Nachteilen überwiegt. Ein durch Organisationsaspekte begründeter Vorteil besteht laut WHO darin:

- In bestehenden Gesundheitseinrichtungen die Aufnahme von Hepatitistestungen zu erhöhen, die Rate entdeckter Fälle zu steigern und die Weiterbehandlung zu initiieren.
- Bereits bestehende Infrastrukturen wie Gesundheitseinrichtungen, die bereits Testungen durchführen (z. B. HIV Testung, sexuell übertragbare Krankheiten), zu nutzen.
- Gezielte Testung von Populationen mit hoher Prävalenz, in einer Umgebung in der sich eine hohe Anzahl dieser Personen befindet oder klinisch auffällig gewordene Personen

ginge mit einer erhöhten Rate von entdeckten Fällen einher. Ein zielgerichtetes Screening sei kosteneffektiver als ein bevölkerungsbasiertes Screening.

- In vielen Ländern, in denen die HBV-Prävalenz hoch ist, bestünden nicht ausreichende Ressourcen, um ein bevölkerungsbasiertes Screening durchzuführen. In solchen Ländern sei ein gezieltes Screening machbar und kosteneffektiv, insbesondere, wenn bereits bestehende Gesundheitseinrichtungen dafür genutzt werden würden.

Nachteile bzw. große Herausforderungen sieht die WHO analog zu Herausforderungen der HIV-Testung in der Verfügbarkeit von und dem Zugang zu Präventionsmaßnahmen und Behandlungsmöglichkeiten, dem Risiko, den Testeinrichtungen nicht ausreichend Vertrauen zu schenken sowie in Stigmatisierung und Diskriminierung. Darüber hinaus sei es ein Risiko von einem Screeningangebot in Gebieten mit niedriger Prävalenz nicht kosteneffektiv zu sein. Daher sollten nur Risikopatienten gescreent werden.

Insgesamt fußen die Empfehlungen der WHO auf der grundsätzlichen Annahme, dass die frühzeitige Behandlung der HBV-Infizierten einen Nutzen hat. Für diese Annahmen fehlen jedoch auch in den von der WHO betrachteten Studien die Nachweise. Mögliche Nachteile eines Screenings werden nicht abgewogen. Der Schwerpunkt der Argumentation, basierend auf Kosten-Effektivitätsstudien, beruht auf ökonomischen Überlegungen hinsichtlich der effizientesten Methode der Identifikation der HBV-Infizierten. Dies wäre jedoch im Rahmen einer Nutzenbewertung nicht betrachtet worden.

Weitere Empfehlungen für ein Screening auf Hepatitis B für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko werden vom **CDC** [66], vom **National Institute for Clinical Excellence and Care (NICE)** [13], von der **Haute Autorité de Santé (HAS)** [15] und auch von der **deutschen S3-Leitlinie** [6] ausgesprochen. Die Empfehlungen der CDC basieren nicht auf Studien, sondern auf einem Expertenkonsens.

Die Empfehlung des NICE beinhaltet zusätzlich, dass Bildungskampagnen in der Allgemeinbevölkerung und in Risikopopulationen durchgeführt werden sollten, um unter anderem Wissen über Krankheit, Impfung, Vorteile von früher Testung und früherer Behandlung zu vermitteln. Durch die Bildungskampagnen sollen falsche Vorstellungen, beispielsweise, dass die Therapie nicht erfolgreich sei oder es keiner Behandlung bedarf, wenn die Krankheit noch nicht fortgeschritten sei, ausgeräumt werden. Durch diese Kampagnen solle auch klargemacht werden, dass eine Testung und auch die Behandlung vertraulich sind, und das Stigma reduziert werden.

Die Empfehlung des NICE beinhaltet auch die Schulungen von Mitarbeitern der Gesundheitsversorgung, die Personen mit erhöhtem Risiko für Hepatitis versorgen. Darüber hinaus ist in der Empfehlung des NICE enthalten, wie und wo gescreent werden sollte. So sollte im primärärztlichen Setting allen Personen mit erhöhtem Risiko ein Screening angeboten werden. Bei Personen mit negativem Testergebnis sollte eine Impfung auf Hepatitis B empfohlen werden, sofern sie einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind. Darüber

hinaus sollte ein Screening in den folgenden Einrichtungen erfolgen: Gefängnisse, Abschiebungszentren, Drogenberatungsstellen und Kliniken für sexuell übertragbare Krankheiten und Krankheiten des Urogenitalsystems. Des Weiteren sollten Personen, die HBV-Infizierten (akut und chronisch) nahestehen, nachverfolgt werden und die Umsetzung der bestehenden Impfempfehlung im Säuglingsalter auditiert werden. Dafür sollte die nötige Infrastruktur zur Behandlung und Diagnostik gewährleistet werden.

Die Empfehlungen basieren auf 3 Evidenzsynthesen, Modellierungen und Expertenmeinungen, die durch das Autorenteam beauftragt worden sind. Die Evidenzsynthesen sind im Folgenden kurz zusammengefasst:

Durch ein systematisches Review (1.), worin nach qualitativen Studien gesucht worden ist sind die Ansichten und Wahrnehmung von Risikogruppen, insbesondere Immigranten aus Ländern mit hoher Prävalenz (Asien) über die Hepatitiserkrankungen und die Motivation sich testen zu lassen eruiert worden [77]. Darüber hinaus wurde die Kommunikation von Testergebnissen, Behandlung im Allgemeinen und bezüglich Barrieren und förderlichen Faktoren zur Teilnahme an HBV-Testung und Behandlung im Besonderen, sowie Einstellung und Wissen von Risikogruppen in Bezug zu Hepatitis B untersucht. Dadurch wurde beispielsweise deutlich, dass die unklare Symptomatik, Zeitmangel und Sprach- und kulturelle Hindernisse Barrieren darstellen, um sich testen zu lassen. Darüber hinaus wurde deutlich, dass Personen mit diagnostizierter Hepatitis sich nicht erinnern konnten, einer Testung zugestimmt zu haben und sich nicht ausreichend über ihre Krankheit informiert fühlen würden.

In einer systematischen Übersichtsarbeit (2.) wurde nach Studien zur Effektivität und Kosten-Effektivität von Interventionen oder Aktivitäten gesucht, um die Auswirkungen von Bildungskampagnen und Maßnahmen zur Steigerung der Teilnahme an HBV-Testungen bei Risikopopulationen zusammenzufassen [78]. Auf Basis von 3 RCTs, einer unkontrollierten Studie, einer Fallserie und einer Kosten-Nutzen-Analyse wurden die Endpunkte Erweiterung des Wissens, Erhöhen der Testzahlen und Inanspruchnahme von Therapie betrachtet. Eine Verbesserung ist bei den ersten beiden Endpunkten, kein Unterschied beim letztgenannten Endpunkt festgestellt worden. Laut der niederländischen Kosten-Nutzen-Studie von Veldhuijzen 2010 sei ein Screening auf Hepatitis B von Immigranten kosteneffektiv [70].

Durch eine Umfrage (3.) ist der Stand von Bildungskampagnen und anderen Aktivitäten um Risikogruppen, die Unterstützung benötigen könnten, erhoben worden [79]. Dadurch wurde festgestellt, dass es zwar einzelne Aktivitäten gibt, die das Wissen über Hepatitis (B und C) vermitteln. Es gäbe jedoch keine nationale Strategie, wie ein Screening auf Hepatitis in England angewendet und durchgeführt werden könnte.

Ergebnisse von Modellierungen zeigen, dass es kosteneffektiv sei, bei einer Prävalenz von 2 % auf Hepatitis B zu screenen [80]. Daten für die Erhöhung der entdeckten Fälle,

Behandlungen im Anschluss an die Diagnose und Migrationsbewegungen fehlten laut Autoren jedoch, sodass das Ergebnis der Modellierung dahingehend nicht robust sei.

Zusammenfassend nimmt auch das NICE, ähnlich wie auch die WHO an, dass eine frühere Behandlung von HBV-Infizierten einen Nutzen darstellt. Die vom NICE herangezogene Evidenz untersuchte nicht, ob ein Screening auf Hepatitis B von Vorteil sei, sondern wie ein Screening auf Hepatitis B einzuführen sei. Die Evidenzsynthesen, Modellierungen und Studien, die das NICE herangezogen hat, enthalten Empfehlungen wie und wo ein Screening auf Hepatitis einzuführen sei. Damit verbunden sind auch Anpassungen der Strukturen des National Health Systems (NHS). Potenzielle Nachteile eines Screenings für Screeningteilnehmerinnen und –teilnehmer wie beispielsweise Überdiagnosen wurden nicht thematisiert.

Alle nachfolgend genannten Leitlinien setzen sich nicht kritisch mit der Einführung eines Screenings auseinander und ziehen für ihre Empfehlungen keine geeignete Evidenz, im Sinne von Studien in denen eine Therapievorlagerung untersucht worden ist, heran. Daher werden die Empfehlungen der Leitlinien ausschließlich aufgeführt und die dafür herangezogene Evidenz lediglich dargestellt, jedoch nicht weiter kommentiert.

Die Empfehlung der **HAS** wird im englischsprachigen Abstract nicht mit Evidenz unterlegt. Allerdings wird es für angemessen gehalten, zeitgleich zur Einführung des Screenings Studien durchzuführen.

Die deutsche **S3-Leitlinie**, die derzeit veraltet ist und überarbeitet wird, empfiehlt ein Screening für einzelne Risikogruppen. Die Empfehlung bei Migranten ein Screening durchzuführen beruht auf der niederländischen Kosten-Nutzen-Studie von Veldhuijzen 2010 in der die Auswirkungen eines Screenings von Migranten in Bezug auf Mortalität und durch die Lebererkrankung verursachte Morbidität untersucht wurden [70].

Die amerikanische **CDC-Leitlinie für sexuell übertragbare Krankheiten** [22] und auch die **deutsche S1-Leitlinie für sexuell übertragbare Krankheiten** [23] beruhen jeweils auf einem Expertenkonsens und äußern sich nicht zu einem Screening auf Hepatitis B.

A4.3 Verzicht auf eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung

Bei der Erstrecherche ist lediglich 1 laufende Studie identifiziert worden, die laut Registereintrag vorzeitig abgebrochen worden ist. Die Autorenanfrage blieb unbeantwortet. Vor diesem Hintergrund wird nicht damit gerechnet, dass im Rahmen einer Nachrecherche relevante Studien zur Screeningkette oder zur Therapievorverlagerung identifiziert werden würden, sodass auf eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung für den Abschlussbericht verzichtet wird.

A5 Literatur

1. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2016.
2. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30(12): 2212-2219.
3. Robert Koch-Institut. Hepatitis B und D: RKI-Ratgeber für Ärzte [online]. 20.05.2016 [Zugriff: 25.01.2017]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html.
4. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2015.pdf?blob=publicationFile.
5. Robert Koch-Institut. Weiterer starker Anstieg der Syphilis bei MSM in Deutschland im Jahr 2014. *Epidemiologisches Bulletin* 2015; (49): 515-528.
6. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 2011; 49(7): 871-930.
7. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1118-1129.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 21.04.2016 [Zugriff: 08.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf.
9. Poethko-Müller C, Schmitz R. Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013; 56(5-6): 845-857.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67(2): 370-398.
11. Sundaram V, Kowdley K. Management of chronic hepatitis B infection. *BMJ* 2015; 351: h4263.
12. LeFevre ML. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161(1): 58-66.

13. National Institute for Health and Care Excellence. Hepatitis B and C testing: people at risk of infection [online]. 03.2013 [Zugriff: 25.07.2017]. (NICE Public Health Guidelines; Band 43). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph43/resources/hepatitis-b-and-c-testing-people-at-risk-of-infection-pdf-1996356260293>.
14. World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing. Genf: WHO; 2017. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1>.
15. Haute Autorité de Santé. Place of point-of-care tests (POCTs) in hepatitis B screening strategy [online]. 06.2016 [Zugriff: 26.07.2017]. URL: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir76/synthese_place_of_point-of-care_tests_pocts_in_hepatitis_b_screening_strategy.pdf
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Screening for hepatitis C virus: a systematic review [online]. 03.2017 [Zugriff: 10.08.2017]. (CADTH Health Technology Assessments; Band 144). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0014-RE0032_Hep_C_Screening_Report.pdf.
17. Chou R, Cottrell EB, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Screening for hepatitis C virus infection in adults: AHRQ publication no. 12(13)-EHC090-EF [online]. 11.2012 [Zugriff: 02.08.2017]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 69). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115423/pdf/Bookshelf_NBK115423.pdf.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. MMWR Recomm Rep 2012; 61(RR-4): 1-32.
19. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2013; 159(5): 349-357.
20. Chou R, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Zakher B, Khangura J. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: systematic review to update the 2004 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation; AHRQ publication no. 12-05172-EF-1 [online]. 05.2014 [Zugriff: 03.04.2017]. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 110). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0065776/pdf/PubMedHealth_PMH0065776.pdf.
21. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2009; 150(12): 869-873.
22. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines: 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64(RR-03): 1-137.
23. Bremer V, Brockmeyer N, Coenenberg J, Haar K, Hörnle R, Hoyme UB et al. STI/STD: Beratung, Diagnostik und Therapie; Leitlinie [online]. 07.2015 [Zugriff: 26.07.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-0061_S1_STI_STD-Beratung_2015-07.pdf.

24. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127(3): 756-763.
25. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32(3): 294-298.
26. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135(9): 759-768.
27. Chou R, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Khangura J, Zakher B. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2014; 161(1): 31-45.
28. Robert Koch-Institut. Virushepatitis B und D im Jahr 2016. *Epidemiologisches Bulletin* 2017; (31): 297-308.
29. Robert Koch-Institut. Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO); Stand: Oktober 1995. *Bundesgesundheitsblatt* 1995; (1): 32-41.
30. Robert Koch-Institut. Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut; Stand: Juli 2001. *Epidemiologisches Bulletin* 2001; (28): 203-218.
31. Robert Koch-Institut. Neuerungen in den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI für 2017/2018. *Epidemiologisches Bulletin* 2017; (35): 381-383.
32. Robert Koch-Institut. Vorscreening und Erstaufnahmeuntersuchung für Asylsuchende [online]. 20.11.2015 [Zugriff: 06.10.2017]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/A/Asylsuchende/Inhalt/Erstaufnahmeuntersuchung.pdf?__blob=publicationFile.
33. Robert Koch-Institut. Konzept zur Umsetzung frühzeitiger Impfungen bei Asylsuchenden nach Ankunft in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 2015; (41): 439-444
34. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 [online]. [Zugriff: 09.08.2017]. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
35. Salama II, Sami SM, Salama SI, Rabah TM, El Etreby LA, Abdel Hamid AT et al. Immune response to second vaccination series of hepatitis B virus among booster dose non-responders. *Vaccine* 2016; 34(16): 1904-1908.
36. Cardell K, Åkerlind B, Sällberg M, Frydén A. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 2008; 198(3): 299-304.
37. Walayat S, Ahmed Z, Martin D, Puli S, Cashman M, Dhillon S. Recent advances in vaccination of non-responders to standard dose hepatitis B virus vaccine. *World J Hepatol* 2015; 7(24): 2503-2509.

38. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe: technical report. Stockholm: ECDC; 2010. URL: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/101012_TER_Hep_BandC_survey.pdf.
39. Poethko-Müller C, Schmitz R. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6): 707-715.
40. Mann J, Roberts M. Modelling the epidemiology of hepatitis B in New Zealand. J Theor Biol 2011; 269(1): 266-272.
41. Kretzschmar M, Mangen MJ, Van de Laar M, De Wit A. Model based analysis of hepatitis B vaccination strategies in the Netherlands. Vaccine 2009; 27(8): 1254-1260.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
43. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
44. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366.
45. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
46. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. Ann Intern Med 2003; 138(1): 40-44.
47. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.
48. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009; 339: b2535.
49. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; 155(8): 529-536.

50. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
51. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
52. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
53. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden: Version 5.0*. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
55. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
56. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
57. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
58. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
59. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
60. Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia. Immediate versus delayed treatment with entecavir in patients with active chronic hepatitis B (CHB): impact on liver fibrosis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.07.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018523-26.
61. Spenatto N, Boulinguez S, Mularczyk M, Molinier L, Bureau C, Saune K et al. Hepatitis B screening: who to target? A French sexually transmitted infection clinic experience. *J Hepatol* 2013; 58(4): 690-697.
62. Chen W, Glud C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD000100.
63. Coutinho RA, Lelie N, Albrecht-van Lent P, Reerink-Brongers EE, Stoutjesdijk L, Dees P et al. Efficacy of a heat inactivated hepatitis B vaccine in male homosexuals: outcome of a placebo controlled double blind trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286(6374): 1305-1308.

64. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, Maynard JE, Ostrow DG, Altman N et al. The prevention of hepatitis B with vaccine: report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 97(3): 362-366.
65. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980; 303(15): 833-841.
66. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR08): 1-20.
67. U.S. Preventive Service Task Force. Screening for hepatitis B virus infection: recommendation statement [online]. 02.2004 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/1/645/hepbrs/pdf>.
68. Eckman MH, Kaiser TE, Sherman KE. The cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis B infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2011; 52(11): 1294-1306.
69. Nayagam S, Conteh L, Sicuri E, Shimakawa Y, Suso P, Tamba S et al. Cost-effectiveness of community-based screening and treatment for chronic hepatitis B in The Gambia: an economic modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4(8): e568-e578.
70. Veldhuijzen IK, Toy M, Hahne SJ, De Wit GA, Schalm SW, De Man RA et al. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 522-530.
71. Hutton DW, Tan D, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific Islander adults for hepatitis B. *Ann Intern Med* 2007; 147(7): 460-469.
72. Jazwa A, Coleman MS, Gazmararian J, Wingate LT, Maskery B, Mitchell T et al. Cost-benefit comparison of two proposed overseas programs for reducing chronic Hepatitis B infection among refugees: is screening essential? *Vaccine* 2015; 33(11): 1393-1399.
73. Rein DB, Lesesne SB, Smith BD, Weinbaum CM. Models of community-based hepatitis B surface antigen screening programs in the U.S. and their estimated outcomes and costs. *Public Health Rep* 2011; 126(4): 560-567.
74. Rossi C, Schwartzman K, Oxlade O, Klein MB, Greenaway C. Hepatitis B screening and vaccination strategies for newly arrived adult Canadian immigrants and refugees: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One* 2013; 8(10): e78548.
75. Ruggeri M, Cicchetti A, Gasbarrini A. The cost-effectiveness of alternative strategies against HBV in Italy. *Health Policy* 2011; 102(1): 72-80.
76. Wong WW, Woo G, Jenny Heathcote E, Krahn M. Cost effectiveness of screening immigrants for hepatitis B. *Liver Int* 2011; 31(8): 1179-1190.

77. Jones L, Atkins A, Porcellato L, Bates G, McCoy E, Beyon C et al. A systematic review of qualitative research on the views, perspectives and experiences of hepatitis B and C testing among practitioners and people at greatest risk of infection [online]. 13.06.1012 [Zugriff: 08.01.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph43/evidence/evidence-review-1-pdf-69062509>.
78. Jones L, Bates G, McCoy E, Beynon C, McVeigh J, Bellis M. A systematic review of the effectiveness & cost-effectiveness of interventions aimed at raising awareness and engaging with groups who are at an increased risk of hepatitis B and C infection [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 08.01.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph43/evidence/evidence-review-2-pdf-69062510>.
79. Jones L, Bates G, McCoy E, Luxton A, Beynon C, McVeigh J et al. A practice survey of activities and interventions that aim to raise awareness among, and/or engage with, groups who are at an increased risk of hepatitis B and C infection [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 08.01.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph43/evidence/mapping-review-pdf-430309549>.
80. Miners A, Ghosh A, Martin N, Vickerman P. An economic evaluation of finding cases of hepatitis B and C infection in UK migrant populations [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 08.01.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph43/evidence/an-economic-evaluation-of-finding-cases-of-hepatitis-b-and-c-infection-in-uk-migrant-populations-pdf-430271965>.
81. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
82. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
83. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der im Rahmen der fokussierten Recherche eingeschlossenen systematischen Übersichten

Chou R, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Zakher B, Khangura J. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: systematic review to update the 2004 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation; AHRQ publication no. 12-05172-EF-1 [online]. 05.2014 [Zugriff: 03.04.2017]. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 110). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0065776/pdf/PubMedHealth_PMH0065776.pdf.

A6.2 Liste der im Rahmen der fokussierten Recherche ausgeschlossenen systematischen Übersichten

SRI

1. Deng Z, Wang C, Li Z, Li B, Liu S. Peginterferon alpha versus other antiviral regimes for Chinese HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013; 38(12): 1193-1207.
2. Govan L, Wu O, Xin Y, Hutchinson SJ, Hawkins N. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis B: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(8): 882-894.
3. Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63(1): 307-318.
4. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63(1): 284-306.
5. Owiti JA, Greenhalgh T, Sweeney L, Foster GR, Bhui KS. Illness perceptions and explanatory models of viral hepatitis B & C among immigrants and refugees: a narrative systematic review. *BMC Public Health* 2015; 15: 151.
6. Thiele M, Glud LL, Dam Fialla A, Dahl EK, Krag A. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naive hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PLoS One* 2014; 9(9): e107177.
7. Wei W, Wu Q, Zhou J, Kong Y, You H. A better antiviral efficacy found in nucleos(t)ide analog (NA) combinations with interferon therapy than NA monotherapy for HBeAg positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12(8): 10039-10055.
8. Zhou K, Fitzpatrick T, Walsh N, Kim JY, Chou R, Lackey M et al. Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(12): 1409-1422.

SR2

1. Bedre RH, Raj U, Misra SP, Varadwaj PK. Antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogues in chronic hepatitis B: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35(2): 75-82.
2. Chang ML, Liaw YF, Hadziyannis SJ. Systematic review: cessation of long-term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(3): 243-257.
3. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2011; 17(10): 1176-1190.
4. Long LH, Xue CQ, Shi JF, Dong JN, Wang L. Efficacy of hepatoprotective agents with or without antiviral drugs on liver function and fibrosis in patients with hepatitis B: a meta-analysis. *Hepat Mon* 2015; 15(7): e29052.
5. Mealing S, Ghement I, Hawkins N, Scott DA, Lescauwat B, Watt M et al. The importance of baseline viral load when assessing relative efficacy in treatment-naïve HBeAg-positive chronic hepatitis B: a systematic review and network meta-analysis. *Systems Review* 2014; 3: 21.
6. Nguyen-Truong CK, Lee-Lin F, Gedaly-Duff V. Contributing factors to colorectal cancer and hepatitis B screening among Vietnamese Americans. *Oncol Nurs Forum* 2013; 40(3): 238-251.
7. 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. *Hepatology* 2016; 63(5): 1481-1492.
8. 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(1): 221-244.
9. Shen YC, Hsu C, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression. *Oncology* 2012; 82(5): 275-289.
10. Sun P, Dong X, Cheng X, Hu Q, Zheng Q. Nucleot(s)ide analogues for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(7): e102761.
11. Wiens A, Lenzi L, Venson R, Correr CJ, Rotta I, Pedroso ML et al. Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2013; 33(2): 144-151.
12. Xia Y, Luo H, Liu JP, Gluud C. *Phyllanthus* species versus antiviral drugs for chronic hepatitis B virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD009004.

13. Yi Z, Jie YW, Nan Z. The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2011; 10(2): 165-173.
14. Yu W, Zhao C, Shen C, Wang Y, Lu H, Fan J. The efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues in patients with spontaneous acute exacerbation of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(6): e65952.
15. Zhang QQ, An X, Liu YH, Li SY, Zhong Q, Wang J et al. Long-term nucleos(t)ide analogues therapy for adults with chronic hepatitis B reduces the risk of long-term complications: a meta-analysis. *Virology* 2011; 8: 72.
16. Zhou Y, Zhang Z, Zhao Y, Wu L, Li B. Antiviral therapy decreases recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a meta-analysis. *World J Surg* 2014; 38(9): 2395-2402.
17. Zhuang L, Zeng X, Yang Z, Meng Z. Effect and safety of interferon for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(9): e61361.

SR5

1. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(10): 1145-1158.
2. Bechini A, Falla A, Ahmad A, Veldhuijzen I, Boccalini S, Porchia B et al. Identification of hepatitis B and C screening and patient management guidelines and availability of training for chronic viral hepatitis among health professionals in six European countries: results of a semi-quantitative survey. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 353.
3. De Vroey B, Moreno C, Laleman W, Van Gossum M, Colle I, De Galocsy C et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in Belgium: similarities and differences in epidemics and initial management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(5): 613-619.
4. Della Corte C, Nobili V, Comparcola D, Cainelli F, Vento S. Management of chronic hepatitis B in children: an unresolved issue. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29(5): 912-919.
5. El Sherbini A, Omar A. Treatment of children with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2014; 46(12): 1103-1110.
6. Malespin M, Wong S, Siqueira F, Luc B, Ravaee B, Vainder C et al. Barriers to treatment of hepatitis B in an urban Chinatown community. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(8): e66-e70.
7. Phyo WW, Soh AY, Lim SG, Lee GH. Search for a cure for chronic hepatitis B infection: how close are we? *World J Hepatol* 2015; 7(9): 1272-1281.
8. Pipili C, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Review article: nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B virus infection and chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(1): 35-46.
9. Qiu LP, Chen L, Chen KP. Antihepatitis B therapy: a review of current medications and novel small molecule inhibitors. *Fundam Clin Pharmacol* 2014; 28(4): 364-381.

10. Shamliyan TA, Johnson JR, MacDonald R, Shaukat A, Yuan JM, Kane RL et al. Systematic review of the literature on comparative effectiveness of antiviral treatments for chronic hepatitis B infection. *J Gen Intern Med* 2011; 26(3): 326-339.

11. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(2): 98-106.

SR8

1. Chou R, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Khangura J, Zakher B. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2014; 161(1): 31-45.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Akyuz F, Kaymakoglu S, Demir K, Aksoy N, Karaca C, Danalioglu A et al. Lamivudine monotherapy and lamivudine plus interferon alpha combination therapy in HBeAg negative chronic hepatitis B not responding to previous interferon alpha monotherapy. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70(1): 20-24.

2. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147(11): 745-754.

3. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015; 62(2): 375-386.

4. Hou JL, Gao ZL, Xie Q, Zhang JM, Sheng JF, Cheng J et al. Tenofovir disoproxil fumarate vs adefovir dipivoxil in Chinese patients with chronic hepatitis B after 48 weeks: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2015; 22(2): 85-93.

5. Lau GKK, Yiu HHY, Fong DYT, Cheng HC, Au WY, Lai LS et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1742-1749.

6. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016; 374(24): 2324-2334.

7. Pessoa MG, Gazzard B, Huang AK, Brandao-Mello CE, Cassetti I, Mendes-Correa MC et al. Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22(14): 1779-1787.

8. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46(4): 562-568.

9. Solomon MM, Schechter M, Liu AY, McManhan VM, Guanira JV, Hance RJ et al. The safety of tenofovir-emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in individuals with active hepatitis B. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71(3): 281-286.
10. 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-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29(3): 889-896.
11. Wang H, Ji YY, Yao GB, Ma XY, Xie Q, Pang HY et al. Two years efficiency of lamivudine and adefovir dipivoxil combined therapy in chronic hepatitis B patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(5): 636-643.
12. Yao G, Cui Z, Wang B, Yao J, Zeng M. An extended two-year trial of lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Chin Med J* 2002; 115(12): 1814-1818.
13. Yao G, Wang B, Cui Z, Yao J, Zeng M. A randomized double-blind placebo-controlled study of lamivudine in the treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Chin Med J* 1999; 112(5): 387-391.
14. Yao GB. Management of hepatitis B in China. *J Med Virol* 2000; 61(3): 392-397.
15. Yao GB, Cui ZY, Wang BE, Yao JL, Zeng MD. A 3-year clinical trial of lamivudine in treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3(2): 188-193.
16. Yao GB, Zhu M, Cui ZY, Wang BE, Yao JL, Zeng MD. A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China. *J Dig Dis* 2009; 10(2): 131-137.
17. Zhou Y, Zheng J, Pan H, Lu C. Long-term efficacy and safety of telbivudine in the treatment of childbearing patients with chronic hepatitis B [Chinesisch]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2014; 22(8): 573-576.

Nicht E2

1. Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, Saritas E, Yuce G et al. Interferon-lamivudine combination is no better than lamivudine alone in anti-HBe-positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9(3): 325-334.
2. Cai L, Weng J, Feng L. Antiviral effects of different nucleos(t)ide antiviral drugs in patients with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Journal of International Translational Medicine* 2016; 4(3): 185-190.
3. Chen DK, Yim C, O'Rourke K, Kraiden M, Wong DK, Heathcote EJ. Long-term follow-up of a randomized trial of interferon therapy for chronic hepatitis B in a predominantly homosexual male population. *J Hepatol* 1999; 30(4): 557-563.
4. Chen LT, Chen MF, Li LA, Lee PH, Jeng LB, Lin DY et al. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon alfa-2b in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Ann Surg* 2012; 255(1): 8-17.

5. Chi H, Hansen BE, Guo S, Zhang NP, Qi X, Chen L et al. Pegylated interferon alfa-2b add-on treatment in hepatitis B virus envelope antigen-positive chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogue: a randomized, controlled trial (PEGON). *J Infect Dis* 2017; 215(7): 1085-1093.
6. Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, Van Zonneveld M, De Man RA, Schalm SW et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during peg-interferon alpha-2b therapy. *Gut* 2005; 54(11): 1604-1609.
7. Flink HJ, Van Zonneveld M, Hansen BE, De Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2): 297-303.
8. Hansen BE, Rijckborst V, Ter Borg MJ, Janssen HL. HBV DNA suppression in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients treated with peginterferon or placebo. *J Med Virol* 2011; 83(11): 1917-1923.
9. Krogsgaard K. The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2a in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 1998; 5(6): 389-397.
10. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(1): 97-101.
11. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339(2): 61-68.
12. Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol* 2003; 9(7): 1501-1503.
13. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 119(1): 172-180.
14. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29(3): 971-975.
15. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 48(3): 750-758.
16. 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(12): 1206-1217.
17. Piccolo P, Lenci I, Paolo D, Demelia L, Sorbello O, Nosotti L et al. A randomized controlled trial of sequential pegylated interferon-alpha and telbivudine or vice versa for 48 weeks in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2013; 18(1): 57-64.

18. Qian YB, Zhang JB, Wu WZ, Fang HB, Jia WD, Zhuang PY et al. P48 is a predictive marker for outcome of postoperative interferon-alpha treatment in patients with hepatitis B virus infection-related hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 107(7): 1562-1569.
19. Streinu-Cercel A, Sandulescu O, Stefan M. Treatment with lamivudine and entecavir in severe acute hepatitis B. *Indian J Med Microbiol* 2016; 34(2): 166-172.
20. Sun HC, Tang ZY, Wang L, Qin LX, Ma ZC, Ye QH et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132(7): 458-465.
21. Tassopoulos NC, Koutelou MG, Polychronaki H, Paraloglou-Ioannides M, Hadziyannis SJ. Recombinant interferon-alpha therapy for acute hepatitis B: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Viral Hepat* 1997; 4(6): 387-394.
22. Van Gemert C, Wang J, Simmons J, Cowie B, Boyle D, Stoove M et al. Improving the identification of priority populations to increase hepatitis B testing rates: 2012. *BMC Public Health* 2016; 16: 95.
23. Van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US et al. The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(9): 1163-1171.
24. Van Zonneveld M, Zondervan PE, Cakaloglu Y, Simon C, Akarca US, So TM et al. Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine. *Liver Int* 2006; 26(4): 399-405.
25. Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, Rosler S, Zeuzem S, Teuber G et al. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat* 2014; 21(10): 744-750.
26. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Li SC. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2010; 55(3): 775-783.
27. Zhang GQ, Zheng SJ, Deng WQ, Li JK. A clinical observation on interferon alpha: 1b combined with TDF in the treatment of chronic hepatitis B [Chinesisch]. *Chinese Journal of Clinical Hepatology* 2004; 20(3): 163-164.
28. Zhao H, Kurbanov F, Wan MB, Yin YK, Niu JQ, Hou JL et al. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. *Clin Infect Dis* 2007; 44(4): 541-548.
29. Zhao H, Si CW, Wei L, Wan M, Ying YK, Hou JL. A multicenter, randomized, open-label study of the safety and effectiveness of pegylated interferon alpha 2b and interferon alpha 2b in treating HBeAg positive chronic hepatitis B patients [Chinesisch]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2006; 14(5): 323-326.

Nicht E3

1. Ali HY. Trial of lamivudine in hepatitis B surface antigen carriers with persistent hepatitis B core IgM antibody. *Saudi Med J* 2003; 24(9): 996-999.
2. An P, Bian L, Yin B, Lv D, Cao YX, Wu X. Risk factors of gene-resistant mutations in different nucleosides. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(113): 228-230.
3. Arasli M, Ustundag Y, Delikanli B, Harmandar F, Buyukuysal C. Peripheral blood lymphocyte dynamics and viral kinetics in patients with chronic active hepatitis B virus infection treated by tenofovir. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(115): 851-857.
4. Ayaz C, Celen MK, Colak H, Hosoglu S, Geyik MF. Comparison of lamivudine and alpha-interferon combination with alpha-interferon alone in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25(2): 71-73.
5. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Carrat F, Nau J, Pauti MD et al. Simultaneous human immunodeficiency virus-hepatitis B-hepatitis C point-of-care tests improve outcomes in linkage-to-care: results of a randomized control trial in persons without healthcare coverage. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(4): ofv162.
6. Bozkaya H, Yurdaydin C, Idilman R, Tuzun A, Cinar K, Erkan O et al. Lamivudine treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with low level viraemia. *Antivir Ther* 2005; 10(2): 319-325.
7. Brouwer WP, Sonneveld MJ, Xie Q, Guo S, Zhang N, Zeuzem S et al. Peginterferon add-on results in more HBsAg decline compared to monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2016; 23(6): 419-426.
8. Cavanaugh JS, Awi D, Mendy M, Hill AV, Whittle H, McConkey SJ. Partially randomized, non-blinded trial of DNA and MVA therapeutic vaccines based on hepatitis B virus surface protein for chronic HBV infection. *PLoS One* 2011; 6(2): e14626.
9. Chan HL, Elkhashab M, Trinh H, Tak WY, Ma X, Chuang WL et al. Association of baseline vitamin D levels with clinical parameters and treatment outcomes in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2015; 63(5): 1086-1092.
10. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007; 12(3): 345-353.
11. Chan HLY, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology* 2014; 146(5): 1240-1248.
12. Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(11): 1276-1282.

13. Chen EQ, Zhou TY, Liu L, Liu C, Lei M, Tang H. A comparison of treatment with adefovir and entecavir for chronic hepatitis B in China: the 2-year results of a prospective study. *Hepat Mon* 2011; 11(1): 27-32.
14. Chen LY, Zhu LY, Yang BS, Bi MR, Yan BZ, Wang W et al. Regulatory T-cell responses in chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogs compared with healthy subjects and untreated infected individuals. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(120): 2582-2586.
15. 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. *J Med Virol* 2014; 86(10): 1705-1713.
16. Cheng PN, Liu WC, Tsai HW, Wu IC, Chang TT, Young KC. Association of intrahepatic cccDNA reduction with the improvement of liver histology in chronic hepatitis B patients receiving oral antiviral agents. *J Med Virol* 2011; 83(4): 602-607.
17. 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(17): 1256-1263.
18. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011; 53(3): 774-780.
19. Ghany MG, Feld JJ, Zhao X, Heller T, Doo E, Rotman Y et al. Randomised clinical trial: the benefit of combination therapy with adefovir and lamivudine for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(9): 1027-1035.
20. Gu EL, Yu YQ, Wang JL, Ji YY, Ma XY, Xie Q et al. Response-guided treatment of cirrhotic chronic hepatitis B patients: multicenter prospective study. *World J Gastroenterol* 2015; 21(2): 653-660.
21. He Z, Wang J, Liu K, Huang H, Du Y, Lin Z et al. Randomized trial of lamivudine, adefovir, and the combination in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36(6): 592-597.
22. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47(3): 844-853.
23. Huang L, Li J, Yan J, Sun J, Zhang X, Wu M et al. Antiviral therapy decreases viral reactivation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2013; 20(5): 336-342.
24. Huang LH, Qiu YW, Hua HY, Niu XH, Wu PF, Wu HY et al. The efficacy and safety of entecavir in patients with advanced schistosomiasis co-infected with hepatitis B virus. *Int J Infect Dis* 2013; 17(8): e606-e609.

25. Jang MK, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Ryu SH, Shin JW et al. Combination of alpha-interferon with lamivudine reduces viral breakthrough during long-term therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(12): 1363-1368.
26. Jaquet A, Wandeler G, Tine J, Dagnra CA, Attia A, Patassi A et al. HIV infection, viral hepatitis and liver fibrosis among prison inmates in West Africa. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 249.
27. Jiang YF, He B, Ma J, Li NP, Gong GZ, Cheng D. Comparison of the antiviral effects of entecavir and adefovir dipivoxil in chronic HBV infection: a randomized control trial. *Acta Gastroenterol Belg* 2012; 75(3): 316-321.
28. Kang IK, Kim BH, Jeong WJ, Han YS, Dong SH, Kim HJ et al. The efficacy of lamivudine and alpha-interferon combination treatment in patients with chronic hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2002; 40(2): 105-111.
29. Karabay O, Tamer A, Tahtaci M, Vardi S, Celebi H. Effectiveness of lamivudine and interferon-alpha combination therapy versus interferon-alpha monotherapy for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients: a randomized clinical trial. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38(4): 262-266.
30. Ke CZ, Chen Y, Gong ZJ, Meng ZJ, Liu L, Ren ZJ et al. Dynamic changes of HBV DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells of chronic hepatitis patients after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2006; 12(25): 4061-4063.
31. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burkhardt E et al. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 35(6): 749-755.
32. Lacombe K, Gozlan J, Boyd A, Boelle PY, Bonnard P, Molina JM et al. Comparison of the antiviral activity of adefovir and tenofovir on hepatitis B virus in HIV-HBV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2008; 13(5): 705-713.
33. Lai CL, Ching CK, Tung AK, Li E, Young J, Hill A et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997; 25(1): 241-244.
34. Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013; 62(2): 290-298.
35. Lau GKK, 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(26): 2682-2695.
36. Leung N, Peng CY, Hann HW, Sollano J, Lao-Tan J, Hsu CW et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009; 49(1): 72-79.

37. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011; 54(1): 91-100.
38. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1521-1531.
39. Lin SM, Tai DI, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Comparison of long-term effects of lymphoblastoid interferon alpha and recombinant interferon alpha-2a therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004; 11(4): 349-357.
40. Liu J, Liu T, Wu YK, Ke WM, Deng ZD, Gao ZL. Dynamic change of hepatitis B surface antigen expression in chronic hepatitis B patients during the natural recovery course and the short-term antiviral treatment [Chinesisch]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2013; 21(8): 575-579.
41. Masaki K, Suzuki F, Hara T, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T et al. Long-term effects of peginterferon alfa-2a therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Virology* 2015; 12: 225.
42. Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, Lagget M, Olivero A, Perri F et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(3): 227-232.
43. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36(1): 186-194.
44. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006; 44(5): 1110-1116.
45. Pradeep Kumar S, Medhi S, Asim M, Das BC, Gondal R, Kar P. Evaluation of adefovir & lamivudine in chronic hepatitis B: correlation with HBV viral kinetic, hepatic-necro inflammation & fibrosis. *Indian J Med Res* 2011; 133: 50-56.
46. Sarin SK, Sood A, Kumar M, Arora A, Amrapurkar D, Sharma BC et al. Effect of lowering HBV DNA levels by initial antiviral therapy before adding immunomodulator on treatment of chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(1): 96-104.
47. Shi GY, Pan YJ, Jiang K, Xie JD. Efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus [Chinesisch]. *World Chinese Journal of Digestology* 2017; 24(35): 4704-4709.
48. Sun J, Ma H, Xie Q, Sun Y, Wang H, Shi G et al. Response-guided peginterferon therapy in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2016; 65(4): 674-682.

49. Tang TJ, Kwekkeboom J, Mancham S, Binda RS, De Man RA, Schalm SW et al. Intrahepatic CD8+ T-lymphocyte response is important for therapy-induced viral clearance in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2005; 43(1): 45-52.
50. Tseng KC, Chen CY, Tsai HW, Chang TT, Chuang WL, Hsu PI et al. Efficacy of entecavir in chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Antivir Ther* 2014; 19(8): 755-764.
51. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364(4): 322-331.
52. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009; 16(2): 94-103.
53. Xu X, Huang P, Tian H, Chen Y, Ge N, Tang W et al. Role of lamivudine with transarterial chemoembolization in the survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29(6): 1273-1278.
54. Yalcin K, Degertekin H, Kokoglu OF, Ayaz C. A three-month course of lamivudine therapy in HBeAg-positive hepatitis B patients with normal aminotransferase levels. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15(1): 14-20.
55. Yalcin K, Degertekin H, Yildiz F, Celik Y. Comparison of 12-month courses of interferon-alpha-2b-lamivudine combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy among patients with untreated chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36(12): 1516-1522.
56. Yu S, Zhou Q, Zhao XM, Yuan M, Wang CT, Cheng XG et al. Comparison of the antiviral effects of different nucleos(t)ide analogues in chinese patients with chronic hepatitis B: a head-to-head study. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20(6): 350-355.
57. Zhang J, Ying H, Wei L, Hong LJ. Effect of nucleoside analogues in the treatment of hepatitis B cirrhosis and its effect on Th17 cell. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(2): 416-420.

Nicht E4

1. Bastani R, Glenn BA, Maxwell AE, Jo AM, Herrmann AK, Crespi CM et al. Cluster-randomized trial to increase hepatitis B testing among Koreans in Los Angeles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(9): 1341-1349.
2. Feng L, Chen YJ, Tang Y, Xu JY, Fan JY. The effect of entecavir on Hepatitis B virus-related cirrhosis. *Pak J Med Sci* 2012; 28(5): 921-924.
3. Liu S, Zheng H, Huang Y, Li B, Dong Z. The effect of peginterferon alpha-2a vs. interferon alpha-2a on intrahepatic covalently closed circular DNA in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40(3): 304-308.

4. 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(23): 2442-2455.
5. Stevens K, Palmo T, Wangchuk T, Solomon S, Dierberg K, Hoffmann CJ. Hepatitis B prevalence and treatment needs among Tibetan refugees residing in India. *J Med Virol* 2016; 88(8): 1357-1363.

Nicht E5

1. 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. *Dig Dis Sci* 2015; 60(5): 1457-1464.
2. Crane M, Oliver B, Matthews G, Avihingsanon A, Ubolyam S, Markovska V et al. Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009; 199(7): 974-981.
3. Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Dinh P et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology* 2013; 58(2): 505-513.
4. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011; 55(6): 1215-1221.
5. Keam SJ. Telbivudine. *Drugs* 2007; 67(13): 1917-1929.
6. Kurihara T, Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kawai S et al. Effect of lamivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B: discordant effect on HBeAg and HBV DNA according to pretreatment ALT level. *World J Gastroenterol* 2005; 11(22): 3346-3350.
7. Lim SG, Aung MO, Mak B, Sutedja D, Lee YM, Lee GH et al. Clinical outcomes of lamivudine-adefovir therapy in chronic hepatitis B cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(9): 818-823.
8. Pan CQ, Chan S, Trinh H, Yao A, Bae H, Lou L. Similar efficacy and safety of tenofovir in Asians and non-Asians with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2015; 21(18): 5524-5531.
9. Piao CY, Fujioka S, Iwasaki Y, Fujio K, Kaneyoshi T, Araki Y et al. Lamivudine treatment in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma-using an untreated, matched control cohort. *Acta Med Okayama* 2005; 59(5): 217-224.
10. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 2011; 53(3): 763-773.

11. Van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Lohr HF, Chemello L, Fontaine H et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003; 52(3): 420-424.

12. Xu Z, Chen LB, Cao H, Shu X, Xu QH, Li G et al. Efficacy of the 96-week adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B [Chinesisch]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2010; 24(3): 224-226.

Nicht E7

1. Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2): S33.

2. Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S et al. Two years safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBV-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2009; 50(Suppl 1): S10-S11.

3. Bzowej N, Chan HLJ, Lai CL, Cho M, Moon YM, Chao YC et al. A randomized trial of telbivudine (LDT) vs. adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: final week 52 results. *Hepatology* 2006; 44(Suppl S1): 563A.

4. Bzowej N, Marcellin P, Chan HLY, Lai CL, Cho M, Heathcote EJ et al. A randomized trial of telbivudine vs adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: efficacy through week 76, predictors of response and effects of switching to telbivudine. *Gastroenterology* 2007; 132(4): A764.

5. Cheng PN, Wu IC, Young KC, Chang TT. The changes of intrahepatic cccDNA during entecavir or adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2009; 50(Suppl 1): S134.

6. Cooksley G. Does the addition of lamivudine to peginterferon alpha-2a sustain response rates in HBeAg-negative hepatitis B? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2(1): 12-13.

7. Cooksley G, Manns M, Lau GKK, Liaw YF, Marcellin P, Chow WC et al. Effect of genotype and other baseline factors on response to peginterferon alpha-2a (40 kDa) (PEGASYS) in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, randomised study. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl 2): 30-31.

8. Cooksley GE, Piratvisuth T, Wang YJ, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T et al. 40 KDa peginterferon alfa-2a (Pegasys): efficacy and safety results from a phase II, randomized, actively controlled, multicenter study in the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34(4): 349A.

9. Duseja A. Reversibility of hepatic fibrosis and cirrhosis-another evidence. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3(2): 167-168.

10. Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, Verhey E, Zonneveld M, De Man RA et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during peg-interferon alpha-2b therapy. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl 2): 176.
11. Gane E, Weilert F, Moyes C, Stace N, Heathcote EJ, Marcellin P et al. Continued efficacy, safety and resistance through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg positive and negative patients with chronic hepatitis B: preliminary analysis. *N Z Med J* 2010; 123(1327): 18.
12. Gane EJ, Lee SS, Heathcote E, Sievert W, Trinh HN, Kaita KD et al. Four years efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in Asians with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): preliminary analysis. *Hepatology* 2010; 52(Suppl S1): 559A.
13. Gane EJ, Marcellin P, Sievert W, Trinh HN, Shiffman ML, Washington MK et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection in Asian patients is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54(Suppl S1): 1038A-1039A.
14. Garg HK, Kumar A, Kumar M, Garg V, Sharma B, Sarin SK. Tenofovir reduces morbidity and mortality in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure (ACLF): a randomized placebo controlled trial. *Hepatology* 2009; 50(Suppl S4): 307A.
15. Germanidis G, Marcellin P, Lau G, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S et al. Profound on-treatment viral suppression with peginterferon alfa-2A (40KD) (PEGASYS) plus lamivudine combination therapy limits the development of YMDD mutations, but does not improve sustained response rates over peginterferon alfa-2A (40KD) alone. *Hepatology* 2004; 40(Suppl S4): 653A.
16. Gish RG, Tsai NC, Pan C, Kowdley KV, Hu K, Lai C et al. Efficacy and safety of entecavir in nucleos(t)ide naive Asians with HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B: results from studies ETV-022/027. *Hepatology* 2010; 52(Suppl S1): 561A.
17. Gordon SC, Marcellin P, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J et al. 4 year efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in chronic hepatitis B patients with high viral load (HBV DNA = 9 log₁₀ copies/mL): preliminary analysis. *Hepatology* 2010; 52(Suppl S1): 388A.
18. Hadziyannis S, Lau GKK, Marcellin P, Piratvisuth T, Cooksley G, Bonino F et al. Sustained HBsAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B treated with peginterferon alpha-2a (40 kDa) (Pegasys). *J Hepatol* 2005; 42(Suppl 2): 178.
19. Hansen BE, Rijckborst V, Ter Borg MJ, Janssen HL. Stronger HBV DNA suppression in patients with HBeAG-positive chronic hepatitis B achieving HBeAG clearance during peginterferon alfa-2b therapy compared with placebo. *Hepatology* 2010; 52(Suppl S1): 563A.

20. He Y, Guo C, Liu T, Yao J, Chen X, Wu F et al. A study to evaluate the efficacy and safety of prolonged therapy compared to standard treatment of pegylated interferon alfa-2A to HBeAg positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2011; 54(Suppl S1): 1034A.
21. Heathcote E, Gane E, De Man R, Lee S, Flisiak R, Manns MP et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0103. *Hepatology* 2007; 46(Suppl S1): 861A.
22. Heathcote E, Gane EJ, De Man RA, Chan S, George J, Tsai NC et al. Long term (4 year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (study 103): preliminary analysis. *Hepatology* 2010; 52(Suppl S1): 556A.
23. Heathcote E, Gane EJ, De Man RA, Lee SS, Flisiak R, Manns MP et al. Three years of tenofovir disoproxil (TDF) treatment in HBEAG-positive patients (HBEAG +) with chronic hepatitis B (study 103): preliminary analysis. *Hepatology* 2009; 50(Suppl S4): 533A-534A.
24. Heathcote EJ, Gane AJ, De Man RA, Chan S, Sievert W, Mauss S et al. Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-positive patients with hepatitis B (study 103): preliminary analysis. *Hepatology* 2008; 48(Suppl S4): 376A.
25. Heathcote EJ, Germanidis G, Dusheiko G, Jacobson I, De Man R, Nikolaidis P et al. Characteristics of HBeAg-positive patients with HbsAg loss/seroconversion following treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *J Hepatol* 2009; 50(Suppl 1): S330.
26. Heathcote J, George J, Gordon S, Bronowicki JP, Sper J, Williams R et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 103). *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2): S32.
27. Humayun M, Rehman F, Alam I, Haq N. Seroconversion of HBeAg in chronic hepatitis B lamivudine vs placebo. *J Med Sci* 2003; 11(1): 17-20.
28. Janssen HL, Flink HJ, Van Zonneveld M, Niesters HG, De Man RA, Schalm SW. HBsAG seroconversion in chronic HBV patients treated with pegylated interferon alpha-2B alone or in combination with lamivudine: the role of HBV genotype. *Hepatology* 2004; 40(Suppl S4): 660A.
29. Jiang Y, Wang F, Liu Y, Xin G, Liu J, Tang T et al. The host immunity response of hepatitis B patients after adefovir dipivoxil and entecavir therapy. *Hepatology* 2008; 48(Suppl S4): 1020A-1021A.

30. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Cressey TR, Hua L, Harrison L, Tierney C et al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a phase III, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of a short course of tenofovir disoproxil fumarate in women with hepatitis B virus e-antigen. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 393.
31. Jung MC, Zachoval R, Sackmann M. Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion mit dem Nukleosidanalogen Lamivudin. *Z Gastroenterol* 1996; 34(12): 827-828.
32. Kim B, Kim W, Song E, Park M, Yoon J, Lee Y et al. Serum HbsAG levels during peginterferon alfa-2a treatment in HBeAG-positive chronic hepatitis B: a prospective randomized controlled trial. *Hepatology* 2010; 52(Suppl S1): 514A.
33. Lai CL, Elion R, Sherman M, Hann HW, Tyrell DL, Hsu CW et al. Entecavir (ETV) therapy in chronic hepatitis B patients previously treated with adefovir (ADV) with incomplete response on treatment or relapse off-treatment. *J Hepatol* 2009; 50(Suppl 1): S334.
34. Lampertico P, Rumi MG, Donato MF, Lunghi G, Manzin A, Ninno E et al. A randomized, controlled study of long-term treatment with recombinant interferon (IFN) alpha 2b of ANTI-HBE positive chronic hepatitis B. *FASEB J* 1996; 10(6): A1004.
35. Lee SS, Heathcote E, Sievert W, Trinh HN, Kaita KD, Younossi ZM et al. Three years efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in Asians with HBeAG-positive and HBeAG-negative chronic hepatitis B: preliminary analysis. *Hepatology* 2009; 50(Suppl S4): 538A-539A.
36. Lee SS, Heathcote EJ, Sievert W, Trinh HN, Kaita KD, Younossi ZM et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) in Asians with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B participating in studies 102 and 103. *Hepatology* 2008; 48(Suppl S4): 746A-747A.
37. Leung N, Peng CY, Sollano J, Lesmana L, Yuen MF, Jeffers L et al. Entecavir (ETV) results in higher HBV DNA reduction versus adefovir (ADV) in antiviral-naive HBeAg(+) adults with high HBV DNA: week 96 results. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2): S373-S374.
38. Leung N, Peng CY, Yuen MF, Hann HW, Lesmana L, Sollano J et al. Entecavir (ETV) therapy for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir (ADV). *Hepatol Int* 2009; 4(3): 130.
39. Li X, Lin G, Wu Y, Yang L, Zhang X, Lu C et al. Efficacy of combination therapy of adefovir and telbivudine in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to adefovir monotherapy: a 48-week, open-label, prospective, single center study. *J Hepatol* 2011; 54(Suppl 1): S295.

40. Liaw Y, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation. *Hepatology* 2009; 50(Suppl S4): 505A.
41. Liaw YF, Farrell G, Sung JJY, Chow WC, Shue K, Keene ON et al. Disease progression in chronic hepatitis B with advanced fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl 2): 183.
42. Lin B, Pan CQ, Xie D, Xie J, Xie S, Zhang X et al. Entecavir improves the outcome of acute-on-chronic liver failure due to the acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2013; 7(2): 460-467.
43. Lin B, Xie D, Huang Y, Xie J, Zhang X, Gao Z. Study on entecavir regulating cellular immune of patients with acute on chronic hepatitis B liver failure: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2010; 52(Suppl S1): 1086A.
44. Lu W, Oo AM, Dan YY, Lee YM, Lim KB, Gowans M et al. Efficacy and safety of entecavir monotherapy versus standard of care in chronic hepatitis B: 2-year interim single centre report of the REALM study. *Hepatology* 2011; 54(Suppl S1): 1043A-1044A.
45. Ma XJ, P. CX, Chen XF, Chen WL, Huang J, Chen R et al. Efficacy of de-novo lamivudine plus adefovir combination therapy versus lamivudine or adefovir optimal therapy at week 48 in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2011; 54(Suppl S1): 1061A-1062A.
46. Manns M, Jeffers L, Dalekos G, Berg T, Trepo C, Roberts S et al. The antiviral response to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is comparable in lamivudine (LAM)-naive and lam-experienced subjects treated for chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2): S33.
47. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54(Suppl S1): 1011A-1012A.
48. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita KD, Kotzev I et al. Three years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102): preliminary analysis. *Hepatology* 2009; 50(Suppl S4): 532A-533A.
49. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita KD, Kotzev I et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0102. *Hepatology* 2007; 46(Suppl S4): 290A-291A.
50. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Gurel S, Bisceglie AM, Odin JA et al. Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102): preliminary analysis. *Hepatology* 2010; 52(Suppl S1): 555A.
51. Marcellin P, Chan HLY, Lai CL, Cho M, Heathcote J, Moon YM et al. In hepatitis B patients treated with either adefovir or telbivudine, maximal early HBV suppression at 24 weeks predicts optimal one-year efficacy. *J Hepatol* 2007; 46(Suppl 1): S193.

52. Marcellin P, Chan HLY, Lai CL, Cho M, Moon YM, Chao YC et al. 76 week follow up of HBeAg-positive chronic hepatitis B patients treated with telbivudine, adefovir or switched from adefovir to telbivudine. *J Hepatol* 2007; 46(Suppl 1): S55.
53. Marcellin P, Jacobson I, Habersetzer F, Senturk H, Andreone P, Moyes C et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 102). *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2): S26.
54. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Piratvisuth T et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 KDA) (Pegasys) in HBeAg-negative chronic hepatitis B: 1-year follow-up data from a large, randomised multinational study. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl 2): 185-186.
55. Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, Bonino F, Lau GKK, Farci P et al. Virological and biochemical response in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B treated with peginterferon alfa-2a (40KD) with or without lamivudine: results of 4-year follow-up. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl 2): S46.
56. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Goodman Z, Chen L et al. Entecavir is superior to continued lamivudine for the treatment of lamivudine-refractory, HBEAG(+) chronic hepatitis B: results of phase III study ETV-026. *Hepatology* 2004; 40(Suppl S4): 664A.
57. Snow-Lampart A, Chappell BJ, Curtis M, Zhu Y, Heathcote E, Marcellin P et al. Resistance surveillance for up to 144 weeks in HBeAg+ and HBeAg-hepatitis B patients treated with tenofovir DF showed no relationship between virologic breakthrough and emergence of genotypic changes in HBV polymerase. *Hepatology* 2009; 50(Suppl S4): 532A.
58. Van Bömmel F, Mauss S, Wünsche T, Schürmann D, Wiedenmann B, Bergk A et al. Langzeittherapie der chronischen HBe-Ag positiven Hepatitis B mit Adefovir oder Tenofovir und Vergleich mit der antiviralen Wirksamkeit von Lamivudin. *Z Gastroenterol* 2005; 43: P202.
59. Woo HY, Heo J, Yoon KT, Cho M, Song GA. A prospective randomized comparison of 96 weeks treatment efficacy between entecavir and adefovir in treatment naïve patients with chronic hepatitis B: association with change in serum hepatitis B surface antigen level. *Hepatology* 2010; 52(Suppl S1): 521A.
60. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li M et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 2004; 40(Suppl S4): 272A-273A.
61. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L. A study of antiviral therapy with lamivudine beginning in the second or last trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2011; 54(Suppl 1): S304-S305.

62. Zhang JC, Weng XD, Zhang JH, Zhu P. The effect of the sequence combination therapy of lamivudine and alpha-interferon on chronic hepatitis B: clinical observation [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Hepatology 2008; 11(5): 321-323.
63. Zhao H, Si CW, Wei L, Wan MB, Ying YK, Hou JL et al. Comparison viral dynamics between peginterferon alfa-2b and interferon alfa 2-b treatment in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus. Liver Int 2005; 25(6): 1333.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 07, 2016
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 4 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 07, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print November 07, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Wong [81] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Hepatitis B/
2	(hepatitis adj1 b).ti,ab.
3	or/1-2
4	(screening* or testing* or detection*).ti,ab.
5	exp Antiviral Agents/
6	antiviral*.ti,ab.
7	or/4-6
8	cochrane database of systematic reviews.jn.
9	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
10	meta analysis.pt.
11	or/8-10
12	and/3,7,11
13	limit 12 to (yr="2011 -Current" and (english or german))
14	exp animals/ not humans.sh.
15	13 not 14

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search hepatitis B[TIAB]
#2	Search (screening* [TIAB] OR testing* [TIAB] OR detection* [TIAB])
#3	Search antiviral* [TIAB]
#4	Search (#2 OR #3)
#5	Search (search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab])
#6	Search (#1 AND #4 AND #5)
#7	Search (#6 NOT Medline[SB])
#8	Search (#6 NOT Medline[SB]) Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2016/12/31; English; German

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 11 of 12, November 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effects: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees
#2	(hepatitis near/1 b):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	(screening* or testing* or detection*):ti,ab
#5	MeSH descriptor: [Antiviral Agents] explode all trees
#6	antiviral*:ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	#3 and #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#9	hepatitis near/1 b
#10	#1 or #9
#11	screening* or testing* or detection*

ID	Search
#12	antiviral*
#13	#5 or #11 or #12
#14	#10 and #13 Publication Year from 2011 to 2016, in Other Reviews and Technology Assessments

Suche nach Primärstudien

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2016 December 19

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Wong [81] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp hepatitis B/
2	(hepatitis adj1 b).ti,ab.
3	or/1-2
4	(screening* or testing* or detection*).ti,ab.
5	(interferon* or peginterferon* or lamivudin* or entecavir* or telbivudin* or adefovir* or tenofovir*).mp.
6	or/4-5
7	(random* or double-blind*).tw.
8	placebo*.mp.
9	or/7-8
10	and/3,6,9
11	10 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
12	11 not medline*.cr.
13	limit 12 to yr="2014 -Current"

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations December 09, 2016
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 1 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 07, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print December 12, 2016

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Lefebvre [82] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Hepatitis B/
2	(hepatitis adj1 b).ti,ab.
3	or/1-2
4	(screening* or testing* or detection*).ti,ab.
5	(interferon* or peginterferon* or lamivudin* or entecavir* or telbivudin* or adefovir* or tenofovir*).mp.
6	or/4-5
7	randomized controlled trial.pt.
8	controlled clinical trial.pt.
9	(randomized or placebo or randomly).ab.
10	trial.ti.
11	clinical trials as topic.sh.
12	or/7-11
13	exp animals/ not humans.sh.
14	12 not 13
15	and/3,6,14
16	15 not (comment or editorial).pt.
17	limit 16 to yr="2014 -Current"

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search hepatitis b[TIAB]
#2	Search (screening*[TIAB] OR testing*[TIAB] OR detection*[TIAB])
#3	Search ((interferon*OR peginterferon* OR lamivudin* OR entecavir* OR telbivudin* OR adefovir* OR tenofovir*))
#4	Search (#2 OR #3)
#5	Search (#1 AND #4)
#6	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#7	Search (#5 AND #6)
#8	Search (#7 NOT medline[SB])
#9	Search (#7 NOT medline[SB]) Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2016/12/31

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2016

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees
#2	(hepatitis near/1 b):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	(screening* or testing* or detection*):ti,ab
#5	interferon* or peginterferon* or lamivudin* or entecavir* or telbivudin* or adefovir* or tenofovir*
#6	#4 or #5
#7	#3 and #6 Publication Year from 2014 to 2016, in Trials

Suche nach Primärstudien (Ergänzungsrecherche)

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 March 31

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Wong [81] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp hepatitis B/
2	(hepatitis adj1 b).ti,ab.
3	or/1-2
4	(interferon* or peginterferon* or lamivudin* or entecavir* or telbivudin* or adefovir* or tenofovir*).mp.
5	3 and 4
6	(random* or double-blind*).tw.
7	placebo*.mp.
8	or/6-7
9	5 and 8
10	9 not (conference abstract or conference review or editorial).pt.
11	10 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 31, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 4 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 31, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 31, 2017

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Lefebvre [82] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Hepatitis B/
2	(hepatitis adj1 b).ti,ab.

#	Searches
3	or/1-2
4	(interferon* or peginterferon* or lamivudin* or entecavir* or telbivudin* or adefovir* or tenofovir*).mp.
5	3 and 4
6	randomized controlled trial.pt.
7	controlled clinical trial.pt.
8	(randomized or placebo or randomly).ab.
9	trial.ti.
10	clinical trials as topic.sh.
11	or/6-10
12	exp animals/ not humans.sh.
13	11 not 12
14	5 and 13
15	14 not (comment or editorial).pt.

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search hepatitis b[TIAB]
#2	Search (interferon*OR peginterferon* OR lamivudin* OR entecavir* OR telbivudin* OR adefovir* OR tenofovir*)
#3	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#4	Search (#1 AND #2 AND #3)
#5	Search (#4 NOT medline[SB])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2017

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees
#2	(hepatitis near/1 b):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	interferon* or peginterferon* or lamivudin* or entecavir* or telbivudin* or adefovir* or tenofovir*
#5	#3 and #4 in Trials

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
hepatitis B [DISEASE] AND (screening OR testing OR detection OR interferon OR peginterferon OR lamivudine OR entecavir or telbivudine OR adefovir OR tenofovir) [TREATMENT]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
"hepatitis B" AND (screening OR testing OR detection OR interferon OR peginterferon OR lamivudine OR entecavir or telbivudine OR adefovir OR tenofovir)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
hepatitis b [condition] AND screening or testing or detection or interferon OR peginterferon OR lamivudine OR entecavir OR telbivudine OR adefovir OR tenofovir OR IFN OR PEG OR ADV OR TDF OR ETV [Intervention] [Recruitment status is ALL]

A8 Die Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche¹

Publikation	Bewertungskriterium	Ja / Nein / k.A
Chou et al. 2014 [20]	1. Wurden mindestens 2 verschiedene Suchquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)? - Bitte alle genannten benennen	Ja, 1. Suchquelle: Bibliografische Datenbanken Central, CDSR, MEDLINE, PsycINFO 2. Suchquelle: Sichtung von Referenzlisten
	2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht? - Bitte alle genannten benennen	Ja, Central, CDSR, MEDLINE, PsycINFO
	3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt? Bitte benennen	Ja, CENTRAL: bis Januar 2014, CDSR: 2005-Januar 2014 , MEDLINE: 1946 bis Januar 2014, PsycINFO: 1806 bis Januar 2014
	4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	Ja, ausführliche Darstellung der Suchstrategien im Anhang
	Bewertung (1.-4. Fragen mit ja: umfassend; mindestens eine Frage mit nein: fraglich)	Umfassend
k. A.: keine Angabe		

¹ Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [83]