

# **Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation**

**Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B  
im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß  
Mutterschafts-Richtlinien**

Stand: 30.06.2023

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## **Inhaltsverzeichnis**

- 1. Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger**
- 2. Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
- 3. Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**
- 4. Wortprotokoll der Anhörung zum Einschätzungsverfahren**
- 5. Stellungnahme Abt. Fachberatung Medizin „Antivirale Therapie von Schwangeren mit positivem HBsAg (Hepatitis B surface antigen)“, Stand: 19.12.2019**
- 6. Stellungnahme Abt. Fachberatung Medizin „HBsAg (Hepatitis B surface antigen) in der Schwangerschaft: Screening und antivirale Therapie bei positivem HBsAg – Update zweier Stellungnahmen aus dem Jahr 2019“, Stand: 8.07.2022**
- 7. Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
- 8. Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
- 9. Darstellung der Änderungen im Richtlinien-Fließtext**
- 10. Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen**
- 11. Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren**
- 12. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V**



## Bundesministerium für Gesundheit

### Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses über ein weiteres Beratungsthema: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend des Beschlusses des G-BA vom 19. November 2021 wird das folgende Thema beraten:

„Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Verbänden von Leistungserbringern und Medizinprodukteherstellern und den jeweils betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine Ersteinschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in deutscher Sprache anhand des Fragebogens **bis zum 30. Dezember 2021** möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

[mu-rl@g-ba.de](mailto:mu-rl@g-ba.de)

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter:

<https://www.g-ba.de/beschluesse/4594/>

Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V (Bundesärztekammer) und § 92 Absatz 7d SGB V (einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften; Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller; betroffene Medizinproduktehersteller), die eine Ersteinschätzung abgegeben haben, erhalten zudem die Gelegenheit zur Abgabe einer mündlichen Einschätzung im Rahmen einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren. Die Terminierung der Anhörung und die Einladung übermitteln wir Ihnen in einem gesonderten Schreiben.

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende  
Dr. Lelgemann



# Fragebogen

## Gemeinsamer Bundesausschuss

### Unterausschuss Methodenbewertung

#### **Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien**

In Deutschland wurde 1994 ein generelles HBsAg-Screening aller Schwangeren in die Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL) aufgenommen. Gemäß Mu-RL ist bei allen Schwangeren nach der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) und möglichst nahe am Geburtstermin das Blut auf HBsAg zu untersuchen. Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission sollen alle Neugeborene von Müttern, deren HBsAg-Status bei der Geburt unbekannt ist, innerhalb der ersten zwölf Lebensstunden gegen Hepatitis B geimpft werden. Die Mutter sollte zudem auf eine HBs-Antigenämie getestet werden. Bei positivem Ergebnis, sollte das Neugeborene innerhalb der ersten sieben Lebenstage HB-Immunglobulin erhalten.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Prüfung des Zeitpunktes des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorge gemäß Mutterschafts-Richtlinien.

Analog 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte zur Beurteilung des o. g. Beratungsgegenstandes in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an „[mu-rl@g-ba.de](mailto:mu-rl@g-ba.de)“ zu übersenden. **Die Frist zur Abgabe einer ersten Einschätzung endet am 30. Dezember 2021.**

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

### **Funktion des Einschätzenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

# Fragebogen zur Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

## Abkürzungsverzeichnis:

HBsAG: Hepatitis-B-Virus-Oberflächen-Antigen

Mu-RL: Mutterschafts-Richtlinien des G-BA

SSW: Schwangerschaftswoche

Zeitpunkt des HBsAG-Screenings	
<p>1. Gemäß Mu-RL ist bei allen Schwangeren nach der 32. SSW und möglichst nahe am Geburtstermin das Blut auf HBsAG zu untersuchen. Bitte benennen Sie - falls möglich - Aspekte, die für den aktuell in den Mu-RL geregelten Zeitpunkt sprechen. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
<p>2. Welche Faktoren sprechen <u>für</u> einen früheren Zeitpunkt des HBsAG-Screenings (vor der 32. SSW) und welche <u>dagegen</u>? Welcher Zeitpunkt (ggf. welche Zeitpunkte) wäre nach Ihrer Einschätzung ideal? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
Zeitpunkt und Indikationsstellung der antiviralen Therapie	
<p>3. Bitte benennen Sie wesentliche Aspekte der Indikationsstellung für eine antivirale Therapie der Schwangeren zum Schutz des noch ungeborenen Kindes (ggf. auch bezogen auf bestimmte Gruppen von Schwangeren insbesondere bei HBsAg-positiven, hochvirämischen Schwangeren).</p>	
<p>4. Welcher Zeitpunkt für eine antivirale Therapie der Schwangeren zum Schutz des</p>	

<p>noch ungeborenen Kindes wäre Ihrer Einschätzung nach ideal? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	
<p>5. Welche Vorteile bzw. Nachteile einer früh eingeleiteten Therapie gegenüber der alleinigen Impfung des Neugeborenen wären zu erwarten (insbesondere hinsichtlich der Prophylaxe der vertikalen Transmission der Hepatitis-B-Viren auf das Neugeborene)?</p>	
<p><b>Wirtschaftlichkeit</b></p>	
<p>6. Hepatitis-B-Erkrankungen führen zu hohen Versorgungskosten. Das Screening von Schwangeren hilft, die Infektion zu diagnostizieren und die Progression von Lebererkrankungen kosteneffizient zu vermindern.</p> <p>Welche (Folge-)Kosten können durch ein Screening vor der 32. SSW vermieden werden? Fügen Sie - soweit möglich - Berechnungen zu den Kostenaspekten bei.</p>	
<p><b>Ergänzung</b></p>	
<p>7. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	



# Übersicht eingegangener Ersteinschätzungen zum Thema „Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“

Stand: 3. Januar 2022

## Inhalt

<b>I</b>	<b>Eingegangene Einschätzungen.....</b>	<b>3</b>
<b>II</b>	<b>Antworten zum Fragebogen.....</b>	<b>4</b>
<b>A</b>	<b><i>Zeitpunkt des HBsAG-Screenings</i>.....</b>	<b>4</b>
1.	Gemäß Mu-RL ist bei allen Schwangeren nach der 32. SSW und möglichst nahe am Geburtstermin das Blut auf HbsAG zu untersuchen. Bitte benennen Sie – falls möglich – Aspekte, die für den aktuell in den Mu-RL geregelten Zeitpunkt sprechen. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.....	4
2.	Welche Faktoren sprechen für einen früheren Zeitpunkt des HBsAG-Screenings (vor der 32. SSW) und welche dagegen? Welcher Zeitpunkt (ggf. welche Zeitpunkte) wäre nach Ihrer Einschätzung ideal? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.....	7
<b>B</b>	<b><i>Zeitpunkt und Indikationsstellung der antiviralen Therapie</i>.....</b>	<b>12</b>
3.	Bitte benennen Sie wesentliche Aspekte der Indikationsstellung für eine antivirale Therapie der Schwangeren zum Schutz des noch ungeborenen Kindes (ggf. auch bezogen auf bestimmte Gruppen von Schwangeren insbesondere bei HBsAg-positiven, hochvirämischen chwangeren).....	12
4.	Welcher Zeitpunkt für eine antivirale Therapie der Schwangeren zum Schutz des noch ungeborenen Kindes wäre Ihrer Einschätzung nach ideal? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.....	15
5.	Welche Vorteile bzw. Nachteile einer früh eingeleiteten Therapie gegenüber der alleinigen Impfung des Neugeborenen wären zu erwarten (insbesondere hinsichtlich der Prophylaxe der vertikalen Transmission der Hepatitis-B-Viren auf das Neugeborene)? .....	18
<b>C</b>	<b><i>Wirtschaftlichkeit</i>.....</b>	<b>21</b>
6.	Hepatitis-B-Erkrankungen führen zu hohen Versorgungskosten. Das Screening von Schwangeren hilft, die Infektion zu diagnostizieren und die Progression von Lebererkrankungen kosteneffizient zu vermindern. Welche (Folge-)Kosten können durch ein Screening vor der 32. SSW vermieden werden? Fügen Sie - soweit möglich – Berechnungen zu den Kostenaspekten bei.....	21

Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

**D Ergänzung ..... 23**

7. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten..... 23

**III Literaturlisten ..... 25**

1. GfV ..... 25  
2. DGVS, Dt. Leberstiftung, DGIM ..... 27  
3. DGPI, GPGE, DGKJ ..... 29

Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

## I Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	<b>Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)</b> , vertreten durch Prof. Dr. Christoph Bühner (GNPI-Präsident), Chausseestr. 128/129, 10115 Berlin	26.11.2021	ja	ja
2	<b>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)</b> , vertreten durch Prof. Dr. med. Maritta Kühnert (Vorstandsmitglied der AGG in der DGGG für die Sektion maternale Erkrankungen)	16.12.2021	ja	nein
3	<b>Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)</b>	18.12.2021	ja	nein
4	<b>Gesellschaft für Virologie (GfV e.V.):</b> Nationales Referenzzentrum für Hepatitis-B-Viren und Hepatitis-D-Viren (Prof. Dr. Dieter Glebe) Kommission „Virusinfektion und Schwangerschaft“ der GfV e.V./DVV e.V. (Prof. Dr. Susanne Modrow)	18.12.2021	ja	nein
5	<b>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</b> gemeinsam mit der <b>Deutschen Leberstiftung</b> (vertreten durch Prof. Dr. med. Markus Cornberg, Hannover sowie Vertretung für DGVS) und der <b>Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</b> , vertreten durch Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch, Bonn)	20.12.2021	ja	nein
6	<b>VDGH e.V. - Verband der Diagnostika-Industrie e.V.</b>	21.12.2021	ja	nein
7	<b>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)</b> mit Unterstützung der <b>Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)</b>	22.12.2021	ja	ja
8	<b>Deutsche Leberhilfe e.V.</b> , vertreten durch Prof. Dr. med. Christoph Sarrazin, Vorstandsvorsitzender, Ingo van Thiel, Geschäftsstelle	22.12.2021	ja	nein

## II Antworten zum Fragebogen

### A Zeitpunkt des HBsAG-Screenings

1. Gemäß Mu-RL ist bei allen Schwangeren nach der 32. SSW und möglichst nahe am Geburtstermin das Blut auf HbsAG zu untersuchen. Bitte benennen Sie – falls möglich – Aspekte, die für den aktuell in den Mu-RL geregelten Zeitpunkt sprechen. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

Einschätzende	Antwort
GNPI	<p>Erfassung auch spät in der Schwangerschaft stattgehabter mütterlicher Infektionen mit Hepatitis B. Unter der aktuell empfohlenen Prophylaxe mit aktiver und passiver Immunisierung des Kindes zügig nach der Geburt vermutlich niedrige Transmissionsrate, ohne dass dazu Zahlen aus Deutschland publiziert sind (USA: Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women: An Updated Systematic Review 4ort he U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Jul. Report No.: 19-05248-EF-1.)</p>
DGGG	<p><b>Wenn keine Risikofaktoren vorliegen, sollte das Screening nach der 32. SSW erfolgen.</b></p> <p><b>Bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Hepatitis B-Infektion sollte das HBs-Antigen (HbsAg) zu Beginn der Schwangerschaft bestimmt werden (incl. Des Ausschlusses von anderen sexuell übertragbaren Infektionen); Risikofaktoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• multiple Sexualpartner</li> <li>• i.v. Drogenkonsum (Z.n. oder aktuell)</li> <li>• familiärer oder sexueller Kontakt mit HBV-Trägern (Impfung empfohlen)</li> <li>• Kinder von HBV-infizierten Müttern</li> <li>• Patienten oder Personal, die in stationären Einrichtungen arbeiten oder leben</li> <li>• Hämolysen Patienten</li> <li>• Medizinisches Personal mit Kontakt zu Patientenblut</li> <li>• Menschen, die in Ländern mit hoher HBV-Sero-Prävalenz geboren wurden</li> <li>• Z.n. Bluttransfusion</li> </ul> <p><b>Literatur:</b> Kühnert M et al. Empfehlungen der AGG zur maternalen Hepatitis-B, -C und</p>

Einschätzende	Antwort
	–D- Infektion in der Schwangerschaft. Geburtsh Frauenheilk. 2021;81: 390-97
DGPM	<p>Die aktuelle Regelung ermöglicht auch die Erfassung spät in der Schwangerschaft aufgetretener mütterlicher Infektionen mit Hepatitis_B.</p> <p>Die Transmissionsraten der derzeit empfohlenen Prophylaxe mit aktiver und passiver Immunisierung des Kindes direkt nach der Geburt sind niedrig. (USA: Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women: An Updated Systematic Review 5ort he U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Jul. Report No.: 19-05248-EF-1.)</p>
GfV	<p>Ein HbsAg-Test nach der 32.SSW dient zur Abklärung einer akuten oder chronischen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion der Mutter nahe am Geburtstermin. HBV wird überwiegend perinatal über HBV-haltiges Blut auf das Neugeborene übertragen. Bei einem positiven Testergebnis können bei der Schwangeren Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung einer HBV-Übertragung eingeleitet werden.</p> <p>(1) Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung durch aktive und passive HBV-Impfung des Neugeborenen innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt.</p> <p>(2) Einleitung spezieller Hygienemaßnahmen zum Schutz von ungeimpften Kontaktpersonen der HbsAg-positiven Schwangeren vor einer HBV-Übertragung (z.B. Familienmitglieder; medizinisches Personal bei Routineuntersuchungen und Begleitung des Geburtsvorgangs). Unmittelbare, ungeimpfte Kontaktpersonen sollten geimpft werden. Bei medizinischem Personal sollte der HBV-Impfstatus überprüft werden.</p>
DGVS, Dt. Leberstiftung, DGIM	<p>Die Testung auf HbsAg nach der 32. SSW, also nahe zum Geburtstermin, ermöglicht die Diagnose einer potenziell übertragbaren Infektionskrankheit durch parenteralen Kontakt mit Körperflüssigkeiten. Sollte eine Schwangere positiv getestet werden, können entsprechende präventive Maßnahmen ergriffen werden. Dazu gehören:</p> <p>(1) Schutz der vertikalen Transmission (Mutter-Kind-Übertragung) durch eine aktive und passive Immunisierung des Neugeborenen innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Geburt.</p> <p>(2) Schutz einer möglichen Übertragung an das medizinische Personal (z.B. Hebamme). Besondere Vorsichtsmaßnahmen könnten ergriffen werden. Da das medizinische Personal gegen Hepatitis</p>

Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

Einschätzende	Antwort
	B geimpft sein sollte, ist dieser Aspekt allerdings weniger relevant.
DGPI, GPGE, DGKJ	Für die grundsätzliche Bestimmung des HBsAg spricht die sich daraus entwickelnde Option, eine Therapie der chronischen Hepatitis der Mutter noch in der Schwangerschaft zu therapieren, um das Risiko einer vertikalen Transmission der Hepatitis-B-Virusinfektion zu verringern. Unbehandelt beträgt das Risiko bei HBeAg-positiven Müttern mit hoher Virusreplikation über 90% für das nicht aktiv und passiv immunisierte Neugeborene. Bei konsequenter zeitgerechter Immunisierung beträgt das Risiko noch zwischen 5-10% (Chilaka, Bayu, Veronese).
Deutsche Leberhilfe	Es gibt aus unserer Sicht keinen Aspekt, der heute noch für diesen späten Zeitpunkt spricht.

**2. Welche Faktoren sprechen für einen früheren Zeitpunkt des HBsAG-Screenings (vor der 32. SSW) und welche dagegen? Welcher Zeitpunkt (ggf. welche Zeitpunkte) wäre nach Ihrer Einschätzung ideal? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.**

Einschätzende(r)	Antwort
GNPI	<p>Möglichkeit einer medikamentösen Senkung der Viruslast durch nukleosidische oder nukleotidische Inhibitoren der Reversen Transkriptase und damit Verringerung der vertikalen Übertragung einer Hepatitis B von der Mutter auf das ungeborene Kind</p> <p>Studienübersicht: Sali S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Akhlaghdoust M, Mirzazadeh A, Behjati SE, Sheikh-Zeinolabedini H, Shokouhi S, Tavakolpour S. Comparing the Efficacy and Safety of Treating Chronic Hepatitis B Infection during Pregnancy with Lamivudine, Telbivudine, and Tenofovir: A Meta-analysis. J Clin Transl Hepatol. 2019;7(3):197-212. doi: 10.14218/JCTH.2019.00021.</p>
DGGG	siehe Frage 1
DGPM	<p><u>Für</u> einen früheren Zeitpunkt spricht: Möglichkeit der Senkung der Viruslast durch Inhibitoren der Reversen Transkriptase. Dadurch Reduktion der vertikalen Übertragung einer Hepatitis B von der Mutter auf den Feten.</p> <p><i>Studien zum Thema:</i> Sali S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Akhlaghdoust M, Mirzazadeh A, Behjati SE, Sheikh-Zeinolabedini H, Shokouhi S, Tavakolpour S. Comparing the Efficacy and Safety of Treating Chronic Hepatitis B Infection during Pregnancy with Lamivudine, Telbivudine, and Tenofovir: A Meta-analysis. Clin Transl Hepatol. 2019;7(3):197-212 doi:10.14218/JCTH.2019.00021</p> <p><u>Gegen</u> einen früheren Zeitpunkt spricht: Nicht Erfassung von Infektionen nach vorverlegtem Screening, damit keine aktive Impfung und passive Immunisierung des Neugeborenen nach der Geburt bei spät infizierten Schwangeren und hohem Risiko einer (chronischen) Infektion des Kindes. Für Deutschland sind uns keine Zahlen bekannt, wie viele Kinder das betraf.</p>
GfV	<p><b>Vorteil:</b> (1) Der frühere Zeitpunkt der HBsAg-Testung (vor der 32. SSW) und der damit verbundene frühe Nachweis einer akuten oder persistierenden HBV-Infektion bei der Schwangeren ermöglicht eine rechtzeitige und damit erfolgreiche Planung und Einleitung einer antiviralen HBV-Therapie zur Senkung einer hohen HBV-Konzentration der infizierten Schwangeren vor der Geburt des Kindes und senkt somit das Risiko für</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>eine perinatale HBV-Übertragung.</p> <p>(2) bei einem negativem HBsAg-Test besteht die Möglichkeit, bisher nicht HBV-geimpfte Schwangere mit persönlichem Risiko für eine HBV-Infektion zu impfen.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>zu (1): Auch mit einer erfolgten aktiven und passiven HBV-Impfung des Neugeborenen (innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt) lässt sich eine vertikale HBV-Übertragung (Mutter-Kind-Übertragung) durch die HBV-infizierte Schwangere nicht in allen Fällen erreichen [1, 2, 3, 4].</p> <p>Grund hierfür ist, dass das Risiko für eine vertikale HBV-Transmission mit der HBV-Viruskonzentration im Blut der Schwangeren steigt [5]. Während das HBV-Übertragungsrisiko bei Schwangeren mit hohen Viruskonzentrationen (HBV-DNA größer <math>10^7</math> IU/ml Blut) bei der Geburt bis zu 32% betragen kann, gibt es keine Evidenz, dass eine Übertragung bei HBV-DNA-Last von unter <math>2 \times 10^5</math> IU/ml erfolgt. Durch eine Senkung der HBV-DNA-Konzentrationen unter die Schwelle von <math>2 \times 10^5</math> IU/ml mittels antiviraler Therapie (z. B. mit dem Wirkstoff Tenofovir, TDF) lässt sich das Übertragungsrisiko daher deutlich reduzieren [4, 1, 2].</p> <p>Aktuelle internationale Leitlinien (EASL, AASLD, WHO), empfehlen, dass bei Vorliegen einer HBV-DNA-Konzentration von über <math>2 \times 10^5</math> IU/ml eine antivirale Therapie mit Tenofovir (TDF) erfolgen sollte, um das Risiko einer vertikalen Transmission (Mutter-Kind-Übertragung) zu reduzieren [6, 7, 8].</p> <p>Eine antivirale Therapie mit Tenofovir führt jedoch in den ersten 28 Tagen maximal zur Reduktion der HBV-DNA Konzentration über <math>3 \log_{10}</math>-Stufen (Faktor 1.000) [9]. Bei hohen Viruskonzentrationen von über <math>2 \times 10^8</math> IU/ml im Blut der Schwangeren reicht bei Beginn der Therapie nach der 32. SSW der bis zur Geburt zur Verfügung stehende Zeitraum nicht aus, um unter die Schwelle von <math>2 \times 10^5</math> IU/ml HBV-DNA zu kommen.</p> <p>Zu (2) Eine Schwangerschaft ist keine Kontraindikation für die aktuell zugelassenen Hepatitis-B-Impfstoffe [10]. Eine HBV-Impfung während der Schwangerschaft sollte dennoch nach individueller Beratung insbesondere dann erwogen werden, wenn für die Schwangere ein erhöhtes Risiko für den Erwerb einer HBV-Infektion besteht (entsprechend der Indikationsliste der STIKO) [11].</p> <p><b>Nachteil:</b> Akute HBV-Infektionen der Schwangeren, die sich nach dem frühen Zeitpunkt der HBsAg-Testung ereignen, werden unter Umständen nicht mehr erfasst. Dies gilt insbesondere, wenn eine Impfung von der Schwangeren nicht akzeptiert wird.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
<p>DGVS, Dt. Leberstiftung, DGIM</p>	<p>Das Ziel des Schutzes vor einer HBV-Übertragung von der HBV-infizierten Mutter auf das Kind (siehe 1), das durch das HBsAg-Screening verfolgt werden soll, kann nicht zu 100 % erreicht werden, wenn der Test nach der 32. SSW bzw. möglichst nahe am Geburtstermin durchgeführt wird:</p> <p>Eine vertikale HBV-Transmission (Mutter-Kind Übertragung) kann trotz adäquater durchgeführter aktiv-passiver Impfung des Neugeborenen nicht immer komplett verhindert werden. [1–4] In verschiedenen Kohorten betrug das Übertragungsrisiko bis zu 32%, wenn die Mütter eine sehr hohe HBV-Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt hatten (<math>\geq 10^7</math>–<math>10^8</math> IU/ml). Durch eine deutliche Reduktion der Viruslast (<math>&lt;200.000</math> IU/ml) mittels antiviraler Therapie (z.B. Tenofovir) lässt sich dieses Risiko deutlich reduzieren. Bislang gibt es keine Evidenz, dass bei einer HBV-DNA <math>&lt; 200.000</math> IU/ml eine vertikale Transmission auftritt. [1,2,4]</p> <p>Daher empfehlen aktuelle internationale Leitlinien (EASL, AASLD, WHO), dass bei Vorliegen einer HBV-DNA-Konzentration <math>&gt;200.000</math> IU/mL eine antivirale Therapie mit Tenofovir (TDF) erfolgen sollte, um das Risiko einer vertikalen Transmission (Mutter-Kind Übertragung) zu reduzieren bzw. eine Transmission zu verhindern. [5–7]</p> <p>Erfolgt das Screening auf HBsAg gemäß der Mutterschaftsrichtlinie erst nach der 32. SSW, werden Mütter mit einer Indikation für eine antivirale Therapie jedoch viel zu spät diagnostiziert. Nach einem positiven HBsAg Testergebnis muss erst noch die HBV-DNA getestet werden. Dann erfolgt die Überweisung an den Facharzt, der die Behandlung durchführt. Dementsprechend kann die Behandlung nicht früh genug erfolgen. Die Therapie mit Tenofovir führt zur Reduktion der HBV-DNA Viruslast von maximal 3log in den ersten 28 Tagen [8]. Das reicht bei hoher Ausgangsviruslast (<math>\geq 10^8</math>) nicht aus, wenn die Therapie nach der 32. SSW bzw. nahe dem Geburtstermin begonnen wird.</p> <p>Ein Nachteil des frühen Screenings kann darin bestehen, dass eine Neuinfektion mit HBV während der Schwangerschaft übersehen werden kann und das Neugeborene dann nicht aktiv und passiv immunisiert wird. Das Risiko einer Neuinfektion während der Schwangerschaft ist jedoch sehr unwahrscheinlich und nur theoretisch. In Risikokonstellationen (z. B. Sexarbeiterinnen, Drogenkonsumentinnen) sollte ein HBsAg-Test ggf. vor der Geburt des Kindes wiederholt werden. Alternativ kann eine bisher nicht geimpfte Schwangere mit einer Risikokonstellation (entsprechend der aktuellen Indikationsliste der STIKO [9]) geimpft werden. Eine Schwan-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>gerschaft ist keine Kontraindikation für einen inaktivierten Protein-Impfstoff wie den Hepatitis-B-Impfstoff. Der Hepatitis-B-Impfstoff sollte jedoch nur dann während der Schwangerschaft verabreicht werden, wenn die Impfung erforderlich ist und wenn der Nutzen der Impfung die potenziellen Risiken für den Embryo/Fötus überwiegt.</p>
VDGH	<p>Die 32. SSW ist für Frühgeburten (8,6%) [<i>Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 509; DOI: 10.3238/arztebl.2020.0509a</i>] zu spät gewählt. Um diese Gruppe ebenfalls in einem Routinescreeningangebot zu erfassen, ist ein früher Zeitpunkt vor dem berechneten Geburtstermin sinnvoll. In einem positiven Fall lassen sich dadurch mögliche Therapieoptionen wählen.</p> <p>“[Das] Screening sollte so früh wie möglich durchgeführt werden, um – falls erforderlich – mit der Therapie nach dem ersten Trimester, aber idealerweise vor der 28. SSW beginnen zu können.“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S3-Leitlinie Hepatitis B, 2021</i></li> </ul> <p>Auch die WHO- Leitlinie stimmt damit über ein und empfiehlt einen Therapiebeginn vor der 28.SSW, wodurch gleichzeitig ein Screening vor der 28. SSW nötig wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Geneva World Health Organ. 2020</i></li> </ul>
DGPI, GPGE, DGKJ	<p>Da eine antivirale Therapie in der Schwangerschaft möglich ist, sollte diese auch durchgeführt werden. Der optimale Zeitpunkt des Therapiestarts wird aktuell noch diskutiert und liegt sicher spätestens bei der 28. Schwangerschaftswoche. Ein guter Zeitpunkt für das HBsAg-Screening wäre somit zwischen der 16. und 24. Schwangerschaftswoche (Funk).</p>
Deutsche Leberhilfe	<p>Das HBsAg-Screening sollte <i>spätestens</i> bis zur 20. SSW erfolgen.</p> <p>Es spricht kein Faktor <u>gegen</u> eine solche frühe Messung.</p> <p><u>Dafür</u> spricht: Wenn HBV-Infektionen von Neugeborenen sicher verhindert werden sollen, ist ein früherer Diagnosezeitpunkt wichtig. Schutzmaßnahmen nach der Geburt (aktive und passive Immunisierung) sind wichtig, aber reichen bei einer Untergruppe von besonders hoch ansteckenden Schwangeren nicht aus: Bei hoher Viruslast kann trotzdem eine HBV-Infektion der Neugeborenen während oder bereits vor der Geburt erfolgen, welche in diesem Kontext in ca. 90% chronisch verläuft. Antivirale, frühzeitige Therapien können dieses Risiko auch für hoch ansteckende Schwangere erheblich senken und sind inzwischen in solchen Fällen etab-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>liert und sicher. Ein rechtzeitiger Beginn solcher Therapien ist jedoch essenziell wichtig, und hierfür muss die Diagnose deutlich früher erfolgen. Nach der Diagnose muss genügend Zeitpuffer vorhanden sein, dass HBsAg-positive Schwangere rechtzeitig an ein hepatologisches/ infektiologisches Zentrum überwiesen und beraten werden können. Hier ist zu berücksichtigen, dass Hepatologen-Termine z.T. erst einige Wochen später verfügbar sind.</p> <p>Wir verweisen auf die aktuelle Hepatitis-B-Leitlinie von 2021, die dies auf Seite 699 wie folgt kommentiert:</p> <p><i>„Daher empfehlen aktuelle internationale Leitlinien (EASL, AASLD, WHO), dass bei Vorliegen einer HBV-DNA-Konzentration &gt; 200 000 IU/ml eine antivirale Therapie mit Tenofovir (TDF) erfolgen sollte, um das Risiko einer vertikalen Transmission (Mutter-Kind-Übertragung) zu reduzieren. [6, 7, 23] (siehe 3.12).</i></p> <p><i>Wird eine Therapie zur Reduzierung des vertikalen Transmissionsrisikos durchgeführt, sollte die Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden, um die HBV-DNA zum Zeitpunkt der Geburt auf &lt; 200 000 IU/ml zu reduzieren. In den meisten Studien wurde die Therapie vor der 28. bis 32. Schwangerschaftswoche gestartet. [19–22, 24, 25] Die WHO-Leitlinie empfiehlt, die Therapie – wenn erforderlich – vor der 28. Schwangerschaftswoche zu beginnen [23].</i></p> <p><i>Erfolgt das Screening auf HBsAg gemäß der Mutterschaftsrichtlinie erst nach der 32. Schwangerschaftswoche, werden Mütter mit einer Indikation für eine antivirale Therapie jedoch viel zu spät diagnostiziert. Deshalb wird ein früheres Screening empfohlen. Durch eine Bestimmung des HBsAg zu Beginn der Schwangerschaft kann die infizierte Mutter rechtzeitig einem Experten zugewiesen, therapiert und eine Infektion des Neugeborenen verhindert werden.“</i></p> <p><i>Quelle: Cornberg M et al.: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11). Z Gastroenterol 2021; 59: 691–776</i></p> <p><a href="https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/07/ZfG_Leitlinie-Hepatitis-B_15.07.21.pdf">https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/07/ZfG_Leitlinie-Hepatitis-B_15.07.21.pdf</a></p>

**B Zeitpunkt und Indikationsstellung der antiviralen Therapie**

**3. Bitte benennen Sie wesentliche Aspekte der Indikationsstellung für eine antivirale Therapie der Schwangeren zum Schutz des noch ungeborenen Kindes (ggf. auch bezogen auf bestimmte Gruppen von Schwangeren insbesondere bei HBsAg-positiven, hochvirämischen Schwangeren).**

Einschätzende(r)	Antwort
GNPI	Nach einer Analyse von 36 klinischen Studien mit zusammen 7,717 HBsAg-positiven Schwangeren reduziert eine antivirale Therapie mit nukleosidischen oder nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, begonnen im zweiten oder zu Beginn des dritten Trimesters, das Risiko einer konnatalen Hepatitis-B-Infektion des Kindes substantiell (OR [95% KI] = 0.15 [0.11-0.19], p<0.00001)
DGGG	Bei Schwangeren mit Hepatitis B-Infektion sollte im 3. Trimenon (> 24 + 0 SSW) die HBV-Viruslast bestimmt werden (HBV-DNA). Bei einer hohen Viruslast (> 6-8 log <sub>10</sub> Kopien/ml) steigt das Risiko einer maternofetalen Transmission.
DGPM	Eine Analyse von 36 klinischen Studien mit zusammen 7,717 HBsAg-positiven Schwangeren führt die antivirale Therapie mit Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, begonnen im zweiten oder zu Beginn des dritten Trimesters, zu einer signifikanten Reduktion des Risikos einer konnatalen Hepatitis-B-Infektion des Kindes (OR [95% KI] = 0.15 [0.11-0.19], p<0.00001) Sali et al 2019 s.o.
GfV	Zur antiviralen Therapie von HBV-infizierten Schwangeren empfiehlt die S3-Leitlinie folgendes: „Eine Therapieindikation bei Schwangeren zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung soll geprüft werden, da eine antivirale Therapie mit Tenofovir (TDF) Telbivudin oder Lamivudin bei Schwangeren mit hoher Viruslast (>200.000 IU/ml) das Risiko der vertikalen Übertragung senkt“ [12]. Es zeigte sich in klinischen Studien für Telbivudin, Lamivudin oder Tenofovir (TDF) kein erhöhtes Risiko für fetale Missbildungen, auch nicht bei Therapiebeginn im ersten Trimenon [1].
DGVS, Dt. Leberstiftung, DGIM	Die aktuelle Deutsche S3-Leitlinie hat folgende Empfehlung zur antiviralen Therapie der Schwangeren zum Schutz des noch ungeborenen Kindes gegeben: Eine Therapieindikation bei Schwangeren zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung soll geprüft werden, da eine antivirale Therapie mit Tenofovir (TDF) bei Schwangeren mit hoher Viruslast (>200.000 IU/ml)

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>das Risiko der vertikalen Übertragung senkt. [1–4,10–12]</p> <p>Aus Tierversuchen lässt sich kein Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Fötus durch Tenofovir ableiten. Ausreichende klinische Daten aus großen Schwangerschaftsregistern liegen vor. Hierbei zeigte sich für Tenofovir (TDF) kein erhöhtes Risiko für fötale Missbildungen, auch wenn die Substanz bereits im ersten Trimenon eingesetzt wird. [1]</p> <p>Die Empfehlungen entsprechen auch den internationalen Leitlinien der AASLD, EASL und WHO. [5–7]</p>
VDGH	<p>Da bei HBsAg-positiven Müttern eine vertikale HBV-Transmission – auch trotz aktiv-passiver Impfung direkt nach Geburt des Neugeborenen - nicht komplett ausgeschlossen werden kann. Sollte die Viruslast im Idealfall auf &lt; 200.000 IU/ml reduziert werden, da es unterhalb dieser Viruslast keine Evidenz für eine vertikale Transmission gibt.</p> <p>Die Empfehlung bei HBV-DNA Konzentrationen &gt; 200.000 IU/ml eine antivirale Therapie einzuleiten, ist in verschiedensten internationalen Guidelines und Publikationen genannt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Brown RS, McMahon BJ, Lok ASF et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and metaanalysis. Hepatology 2016; 63: 319–333</i></li> <li>• <i>Li W, Jia L, Zhao X et al. Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: A meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. BMC Gastroenterol 2018; 18: 121</i></li> <li>• <i>Hyun MH, Lee YS, Kim JH et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 1493–1505</i></li> <li>• <i>Pan CQ, Duan Z, Dai E et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. N Engl J Med 2016; 374: 2324–2334</i></li> <li>• <i>World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in preg-</i></li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p><i>nancy. Geneva World Health Organ. 2020.</i>  <i>Im Internet:</i>  <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67: 370–398</i></li> <li>• <i>Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM et al. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology 2016; 63: 261–283D</i></li> </ul>
DGPI, GPGE, DGKJ	Die Indikation nach internationaler Vereinbarung besteht bei HBsAg-positiven Patientinnen mit einer Viruslast von $> 2 \times 10^5$ IU/ml (Veronese). Diese sind in der Regel HBeAg-positiv.
Deutsche Leberhilfe	Vgl. Anmerkungen zu Punkt 2.

Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

**4. Welcher Zeitpunkt für eine antivirale Therapie der Schwangeren zum Schutz des noch ungeborenen Kindes wäre Ihrer Einschätzung nach ideal? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.**

Einschätzende(r)	Antwort
GNPI	Nach der oben zitierten Studienlage ist ein Behandlungsbeginn im mittleren Trimester anzustreben, der Beginn der Therapie ist jedoch nicht Gegenstand prospektiv randomisierter Studien gewesen.
DGGG	Bei Schwangeren mit Hepatitis B-Infektion (hohe Viruslast, fulminantem oder akutem Verlauf) wird zur antiviralen Therapie Tenofovir als First-Line-Präparat durch einen Hepatologen empfohlen. Tenofovir kann eine Virussuppression unter die Detektionsgrenze bei geringer Resistenzentwicklung bewirken. <b>Der Beginn der Therapie mit Tenofovir zwischen 24-32 SSW bis 4 Wochen postpartum resultierte in einer signifikanten Reduktion der Mutter-zu-Kind-Transmission des Hepatitis-B-Virus von 80%.</b>
DGPM	Nach der oben zitierten Studienlage ist ein Behandlungsbeginn im mittleren Trimester anzustreben. Der Beginn der Therapie war allerdings nicht Gegenstand prospektiv randomisierter Studien.
GfV	<p><b>Das Screening auf HBsAg in der Schwangerschaft sollte idealerweise bis zur 12. SSW erfolgen.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Eine antivirale Therapie mit Tenofovir führt in den ersten 28 Tagen zur Reduktion der HBV-DNA Konzentration um maximal 3log<sub>10</sub>-Stufen (Faktor 1.000) [9].</p> <p>Wird die Schwangere zur Reduzierung des vertikalen HBV-Transmissionsrisikos antiviral therapiert, sollte diese Maßnahme möglichst frühzeitig begonnen werden, um die HBV-DNA bis zum Zeitpunkt der Geburt auf unter 2x10<sup>5</sup> IU/ml zu senken. In den meisten Studien wurde die Therapie zwischen SSW 28.-32. gestartet [1, 2, 4, 13]. Die aktuelle WHO-Leitlinie empfiehlt, die Therapie ab der 28. Schwangerschaftswoche zu beginnen [8]. Die S3-AWMF-Leitlinie 021-011 empfiehlt den Beginn der Therapie möglichst früh nach dem 1. Trimenon, idealerweise vor der 32. SSW (Empfehlung 3.12.4) [12].</p>
DGVS, Dt. Leberstiftung, DGIM	<p>Wird eine Therapie zur Reduzierung des vertikalen Transmissionsrisikos durchgeführt, sollte die Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden, um die HBV-DNA zum Zeitpunkt der Geburt auf &lt;200.000 IU/ml zu reduzieren. In den meisten Studien wurde die Therapie vor der 28. bis 32. Schwangerschaftswoche gestartet. [1–4,10,12]</p> <p>Daher sollte das Screening auf HBsAg (Mu-RL) möglichst weit vor der 28. SSW erfolgen. Ein idealer Zeitpunkt wäre bis zur 12. SSW.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
VDGH	<p>Die meisten Studien wurden bisher mit Beginn in den SSW 28 – 32 durchgeführt.</p> <p>Die WHO-Leitlinie empfiehlt einen Therapiebeginn vor der 28. SSW.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Brown RS, McMahon BJ, Lok ASF et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and metaanalysis. Hepatology 2016; 63: 319–333</i></li> <li>• <i>Li W, Jia L, Zhao X et al. Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: A meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. BMC Gastroenterol 2018; 18: 121</i></li> <li>• <i>Hyun MH, Lee YS, Kim JH et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 1493–1505</i></li> <li>• <i>Pan CQ, Duan Z, Dai E et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. N Engl J Med 2016; 374: 2324–2334</i></li> <li>• <i>World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Geneva World Health Organ. 2020. Im Internet: <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y</a></i></li> <li>• <i>Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. N Engl J Med 2018; 378: 911–923</i></li> <li>• <i>Lin Y, Liu Y, Ding G et al. Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads. Sci Rep 8, 15514 (2018)</i></li> </ul>
DGPI, GPGE, DGKJ	<p>Der optimale Zeitpunkt für den Therapiestart wird noch diskutiert, liegt aber sicher spätestens bei der 28. Schwangerschaftswoche (Funk, Liu, Wong, WHO).</p>

Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

<b>Einschätzende(r)</b>	<b>Antwort</b>
Deutsche Leberhilfe	Spätestens zur 28. Woche sollte eine antivirale Therapie bei hoch virämischen Schwangeren eingeleitet werden. Zitat aus der HBV-Leitlinie S. 699: <i>„Dieses Screening sollte so früh wie möglich durchgeführt werden, um mit der Therapie – falls erforderlich – nach dem ersten Trimester, aber idealerweise vor der 28. Schwangerschaftswoche beginnen zu können.“</i>

**5. Welche Vorteile bzw. Nachteile einer früh eingeleiteten Therapie gegenüber der alleinigen Impfung des Neugeborenen wären zu erwarten (insbesondere hinsichtlich der Prophylaxe der vertikalen Transmission der Hepatitis-B-Viren auf das Neugeborene)?**

Einschätzende(r)	Antwort
GNPI	s.o.
DGGG	<p><b>Vorteil der Therapie:</b> Das Risiko der intrauterinen fetalen Infektion zu vermindern (Viruslast bei Geburt mit Therapie 3%, ohne Therapie 18%).</p> <p><b>Alternative bei hoher Viruslast ohne Therapie:</b> elektive Sectio, um das Risiko der intrauterinen fetalen Infektion zu vermindern (nicht routinemäßig, da nicht evidenzbasiert).</p>
DGPM	Bei hoher Viruslast der Mutter wird die Transmissionsrate gegenüber einer alleinigen Impfung (plus passiver Immunisierung) gesenkt.
GfV	<p><b>Vorteile</b> einer früh eingeleiteten Therapie einer HBsAg positiven Schwangeren: Bei HBV-DNA-Konzentrationen von größer <math>2 \times 10^5</math> IU/ml im Blut der Schwangeren kann durch die früh eingeleitete antivirale Therapie die Reduktion der HBV-DNA-Last auch bei hohen Viruskonzentrationen unter <math>2 \times 10^5</math> IU/ml (&lt;200.000 IU/mL) gesenkt werden. Damit kann einer Mutter-Kind-Übertragung vorgebeugt bzw. das Risiko für eine solche deutlich verringert werden.</p> <p><b>Nachteile</b> einer früh eingeleiteten Therapie einer HBsAg-positiven Schwangeren: Die Schwangere nimmt oral applizierte antivirale Substanzen zu sich. Mögliche Nebenwirkungen für die Schwangere und den Fetus/Neugeborene müssen abgewogen werden. Die Sicherheit von antiviralen Wirkstoffen (z.B. TDF) wurde in Meta-Analysen untersucht; es zeigte sich kein signifikanter Anstieg von unerwünschten Nebenwirkungen bei Schwangeren, Feten oder Neugeborenen [1, 14]. Kinder von HBV-infizierten Müttern, die während der Spätschwangerschaft (30.-32. SSW) mit oder ohne Tenofovir behandelt wurden, wiesen im Alter von sechs bis sieben Jahren vergleichbare Nierenfunktionen und Knochenentwicklung auf [15].</p>
DGVS, Dt. Leberstiftung, DGIM	Vorteile einer frühen Therapie einer HBsAg positiven Schwangeren mit einer HBV-DNA $\geq 200.000$ IU/ml: Reduktion der HBV-DNA (<200.000 IU/mL) und damit Verringerung des Risikos bzw. Verhinderung einer Mutter-Kind-Übertragung.

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Nachteile einer frühen Therapie einer HBsAg positiven Schwangeren mit einer HBV-DNA <math>\geq 200.000</math> IU/ml: Einnahme eines antiviralen Medikaments (Tenofovir) mit potenziellen Nebenwirkungen und Sorge einer Medikamentenexposition des Neugeborenen (siehe Ergänzungen).</p>
VDGH	<p>Das Risiko einer vertikalen Übertragung nur durch Impfung bei hochvirämischen Patienten wird in verschiedenen Kohorten mit bis zu 32 % beschrieben. Bei einer HDV-DNA Konzentration von <math>&lt; 200.000</math> IU/ml liegt keine Evidenz für eine vertikale Transmission vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Brown RS, McMahon BJ, Lok ASF et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and metaanalysis. Hepatology 2016; 63: 319–333</i></li> <li>• <i>Li W, Jia L, Zhao X et al. Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: A meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. BMC Gastroenterol 2018; 18: 121</i></li> <li>• <i>Pan CQ, Duan Z, Dai E et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. N Engl J Med 2016; 374: 2324–2334</i></li> </ul>
DGPI, GPGE, DGKJ	<p>Vorteile: Das vertikale Übertragungsrisiko korreliert mit der Höhe der Viruslast. Dies bezieht sich auf den intrauterinen und peripartalen Übertragungsweg. Trotz aktiver und passiver Immunisierung können 5 – 15% der Infektionen der Neugeborenen bei hochvirämischen Schwangeren nicht verhindert werden. Wenn mit der antiviralen Therapie die Viruslast signifikant gesenkt wird oder die HBV DNA sogar unter der Nachweisgrenze liegt, wird das Übertragungsrisiko minimiert (Funk, Veronese).</p> <p>Nachteile: keine erkennbar, eine Schädigung des Fetus tritt nicht ein.</p>
Deutsche Leberhilfe	<p><u>Vorteile:</u> Eine früh eingeleitete antivirale Therapie kann das Risiko einer vertikalen Transmission nahe Null senken. Eine spätere Therapie kann dieses Ziel ggf. verfehlen.</p> <p><u>Nachteile:</u> keine bekannt. Die in der Schwangerschaft etablierten Hepatitis-B-Medikamente (Tenofovir TDF gängigste Therapie, Lamivudin und Telbivudin aufgrund Resistenzen kaum noch eingesetzt) sind für Mütter und Ungeborene sicher. Vlg. Hierzu das Statement 2.2.5 und der dazugehörige Kommentar in der <a href="#">HBV-Leitlinie</a> auf Seite 711, welche weiterführende Literatur verlinkt:</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p><b>„Statement 2.2.5</b></p> <p><i>Eine Schwangerschaft stellt keine Kontraindikation für eine Therapie mit Tenofovir (TDF), Lamivudin oder Telbivudin dar. Die medizinische Indikation sowie die Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung sollen berücksichtigt werden.</i></p> <p><b>Kommentar</b></p> <p><i>Aus Tierversuchen lässt sich kein Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Fötus durch Tenofovir oder Telbivudin ableiten. Ausreichende klinische Daten aus großen Schwangerschaftsregistern liegen aktuell für Lamivudin, Tenofovir (TDF) und Telbivudin vor. Hierbei zeigte sich für diese Substanzen kein erhöhtes Risiko für fötale Missbildungen, auch wenn die Substanzen bereits im ersten Trimenon eingesetzt wurden (Evidenz 2a) [19].</i></p> <p><i>Die Empfehlungen zum Behandlungsbeginn richten sich nach den allgemeinen Therapieempfehlungen (siehe 3.12). Eine Therapieindikation zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung soll geprüft werden, da eine antivirale Therapie mit Tenofovir (TDF), Telbivudin oder Lamivudin bei Schwangeren mit hoher Viruslast (&gt; 200 000 IU/ml) das Risiko der vertikalen Übertragung senkt (siehe 3.12) (Evidenz 1b) [19–22, 24, 25, 88]. Die Empfehlungen entsprechen den internationalen Leitlinien von AASLD, EASL und WHO [6, 7, 23].“</i></p> <p>-----</p> <p>Die Deutsche Leberhilfe e.V. verweist an dieser Stelle auf die im Text der DGVS-Leitlinie erwähnten internationalen Leitlinien:</p> <p><b>EASL-Leitlinie Hepatitis B (2017), S. 388:</b> <i>„In all pregnant women with high HBV DNA levels ([200,000 IU/ml) or HBsAg levels [4 log<sub>10</sub> IU/ml, antiviral prophylaxis with TDF should start at week 24–28 of gestation and continue for up to 12 weeks after delivery (Evidence level 1, grade of recommendation 1).“</i> <a href="https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepB-English-report.pdf">https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepB-English-report.pdf</a></p> <p><b>AASLD-Leitlinie Hepatitis B (2018), S. 1567:</b> <i>„Antiviral therapy in the third trimester is recommended for pregnant women with serum HBV DNA &gt;200,000 IU/mL.“</i> <a href="https://www.aasld.org/sites/default/files/2019-06/HBVGuidance_Terrault_et_al-2018-Hepatology.pdf">https://www.aasld.org/sites/default/files/2019-06/HBVGuidance_Terrault_et_al-2018-Hepatology.pdf</a></p> <p><b>WHO-Leitlinie zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung von HBV (2020), Seite XII:</b> <i>„WHO recommends that pregnant women testing positive for HBV infection (HBsAg positive) with an HBV DNA ≥ 5.3 log<sub>10</sub> IU/mL (≥ 200,000 IU/mL) receive tenofovir prophylaxis from the 28th week of pregnancy until at least birth, to prevent mother-to-child transmission of HBV. This is in addition to three-dose hepatitis B vaccination in all infants, including timely birth dose.“</i> <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y</a></p>

**C Wirtschaftlichkeit**

**6. Hepatitis-B-Erkrankungen führen zu hohen Versorgungskosten. Das Screening von Schwangeren hilft, die Infektion zu diagnostizieren und die Progression von Lebererkrankungen kosteneffizient zu vermindern. Welche (Folge-)Kosten können durch ein Screening vor der 32. SSW vermieden werden? Fügen Sie - soweit möglich – Berechnungen zu den Kostenaspekten bei.**

Einschätzende(r)	Antwort
GNPI	Für eine exakte Berechnung der Folgekosten einer konnatalen Hepatitis-B-Infektion wird eine Anfrage beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), Auf dem Seidenberg 3, 53721 Siegburg und beim Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO), Rosenthaler Str. 31, 10178 Berlin, empfohlen.
DGGG	<p>Eine aktive und passive postnatale HBV-Impfung in den ersten 12h postnatal hat die Rate der perinatalen Transmission in den letzten 20 Jahren signifikant gesenkt: die Rate an chronischen HBV-Infektionen konnte von 10 auf 1% binnen 10 Jahren vermindert werden, die Rate an kindlichen hepatozellulären Karzinomem von 0,7 auf 0,36 per 100.000.</p> <p><b>Literatur zu den Punkten 2-7 in:</b>                  Kühnert M et al. Empfehlungen der AGG zur maternalen Hepatitis-B, -C und -D- Infektion in der Schwangerschaft. Geburtsh Frauenheilk: 2021;81: 390-970.</p>
DGPM	Frage nach Folgekosten werden andere Institutionen beantworten können.
GfV	<p>Der Zeitpunkt, an dem das HBsAg-Screening bei der Schwangeren durchgeführt wird, hat keinen Einfluss auf die Kosten, die für die Testung anfallen. In Bezug darauf ist die diskutierte Änderung der Mu-RL kostenneutral.</p> <p>Ein Screening vor der 32. SSW kann bei HBV-infizierten Schwangeren mit hoher Virämie jedoch durch den rechtzeitigen Start einer antiviralen Therapie die Mutter-Kind-Übertragung und damit die medizinischen und wirtschaftlichen Folgen einer oftmals chronischen HBV-Infektion des Kindes verhindern.</p> <p>In einer in den USA im Jahr 2016 durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass ein frühes HBsAg-Screening verbunden mit einer früh begonnenen antiviralen Therapie von HBV-infizierten Schwangeren mit hoher Virämie und aktiv/passiver Impfung der Neugeborenen kurz nach der Geburt verglichen mit dem Verzicht auf eine antivirale Therapie kosteneffektiver ist [16].</p>

Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

Einschätzende(r)	Antwort
DGVS, Dt. Leberstiftung, DGIM	Ein Screening vor der 32. Schwangerschaftswoche kann bei hochvirämischen Müttern eine Mutter-Kind-Übertragung und damit die Folgen einer chronischen HBV-Infektion des Kindes verhindern. Dazu gehören regelmäßige Untersuchungen des Kindes, eine mögliche Therapie mit antiviralen Medikamenten und die mit der Infektion verbundene Stigmatisierung. Uns sind keine Modellberechnungen bekannt, die die Einsparungen eines vorgezogenen HBsAg-Screenings berechnet haben.
DGPI, GPGE, DGKJ	Dazu kann seitens der Pädiatrie keine berechnete Aussage gemacht werden; man kann davon ausgehen, dass die vertikale HBV-Übertragungsrate bei sachgerechter Therapie mit Suppression der Virusreplikation auf unter 1% gesenkt werden kann.
Deutsche Leberhilfe	<p>Hierzu liegen uns für Deutschland keine Berechnungen vor.</p> <p>Die geringen Kosten des HBsAg-Screenings ändern sich nicht durch einen früheren Zeitpunkt vor der SSW20. Es entstehen also keine Zusatzkosten (0 €), die bezüglich Kosteneffizienz mit zu erwartenden, aber derzeit ggf. nicht klar bezifferbaren künftigen Einsparungen aufgewogen werden müssten.</p>

**D Ergänzung**

**7. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.**

Einschätzende(r)	Antwort
GNPI	Für quantitative Fragen zu Prävalenz und Folgeerkrankungen der vertikal übertragenen Hepatitis wird unter Angabe der ICD10-Ziffer P35.3 eine entsprechende Anfrage an die o.g. Institute angeraten.
DGVS, Dt. Leberstiftung, DGIM	<p><i>Nicht alle Daten sind signifikant aber dennoch eindeutig (Alles-oder-Nichts Prinzip):</i></p> <p>Nicht alle Studien zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung haben ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt. Eine Plazebo-kontrollierte Studie mit jeweils 147 Patienten in jeder Gruppe (Plazebo versus Tenofovir (TDF) zeigte keinen signifikanten Unterschied bzgl. des Transmissionsrisikos. Allerdings ist bei keiner der mit Tenofovir (TDF) behandelten Mütter eine Infektion des Kindes aufgetreten. Alle (drei) Mutter-zu-Kind-Übertragungen traten in der Plazebo Gruppe auf. [12]. Für den Nachweis eines möglichen signifikanten Effektes hatte die Studie eine zu niedrige Fallzahl.</p> <p><i>Sectio als Alternative zur Therapie bei hoher Viruslast?</i></p> <p>Kontrovers ist die Antwort auf die Frage, ob eine Sectio das Risiko einer vertikalen Transmission reduzieren kann, wenn z.B. keine Therapie erfolgt ist. Ein systematisches Review von 30 Datensätzen (9.906 Fälle), mit allerdings sehr heterogener Datenlage, kam zum Schluss, dass das relative Risiko für die Entwicklung einer HBV-Infektion nach (elektiver) Sectio gegenüber einer vaginalen Geburt verringert ist (OR 0,51). [13] Ein anderes systematisches Review (18 Studien, 11.446 Fälle) konnte die Ergebnisse nicht bestätigen, wobei die Autoren darauf hinweisen, dass bei einer hohen HBV-DNA (&gt;200.000 IU/ml) die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren sind. [14] In der Tat deutet eine Studie mit 1409 Fällen darauf hin, dass die Sectio bei einer HBV-DNA &gt;200.000 IU/ml einen Nutzen hat. [15] Die Sectio ist sicherlich aber keine Alternative zur antiviralen Therapie in dieser Situation.</p> <p><i>Therapiedauer nach der Schwangerschaft und Stillen:</i></p> <p>Eine klare Empfehlung zur Therapiedauer kann nicht ausgesprochen werden. Eine Beendigung kurz nach der Geburt kann erfolgen, wenn engmaschige Kontrollen gewährleistet sind. Das wird z.B. von der „Chinese Medical Association“ empfohlen. [16] In den Studien wurde die Therapie meist bis 4 bis 12 Wochen post-partum fortgeführt. Nach Abbruch der Therapie</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>kam es in einigen Fällen zu ALT-Flares. Die Rate der Flares war etwas höher in den Behandlungsgruppen als in den unbehandelten Kontrollen. Die Flares waren meist mild und haben nicht zu einer fulminanten Hepatitis geführt (Evidenz 2a). [1,2,17] Argumente für einen schnellen Abbruch der Therapie nach der Schwangerschaft kann die zuvor fehlende medizinische Indikation sein oder die Sorge der Mutter, dass beim Stillen potenziell für das Kind toxische Medikamente übertragen werden.</p> <p>Die Konzentrationen von Tenofovir (TDF) scheinen in der Muttermilch aber sehr gering zu sein. Die TDF-Exposition des Kindes beim Stillen wird als niedriger erachtet im Vergleich zur Exposition in utero. [18,19] Es gibt mittlerweile Daten zum Einsatz von TDF als HIV-Therapie bzw. Präexposition prophylaxe bei stillenden Frauen. Bislang gibt es keine Sicherheitsbedenken [20,21] Eine kürzlich durchgeführte Studie konnte zeigen, dass Kinder HBV-infizierter Mütter, die während der späten Schwangerschaft mit oder ohne Tenofovir-Disoproxilfumarat behandelt wurden, bis zu 6-7 Jahre nach der Geburt ein vergleichbares Langzeitwachstum, eine vergleichbare Nierenfunktion und eine vergleichbare Knochenentwicklung aufwiesen. [22]</p> <p>Aufgrund der Datenlage sollte im Falle einer Fortführung der TDF-Therapie nicht vom Stillen abgeraten werden.</p> <p>Sollte die Therapie direkt nach der Geburt dennoch abgesetzt werden, besteht vermutlich kein erhöhtes Risiko der Übertragung des HBV auf das Neugeborene durch das Stillen, sofern die Simultanimpfung des Neugeborenen lege artis erfolgt ist. [23] Unterstützt werden diese Daten durch die Ergebnisse eines systematischen Reviews. Die Auswertung von 10 Studien konnte bei direkt nach der Geburt geimpften Kindern keine Unterschiede hinsichtlich des HBsAg-Status der Kinder von HBsAg-positiven Müttern feststellen, unabhängig ob sie gestillt wurden oder nicht.</p>
Deutsche Leberhilfe	Wir begrüßen die Prüfung des Screening-Zeitpunkts sehr.

### III Literaturlisten

#### 1. GfV

1. Brown RS, Jr., McMahon BJ, Lok AS et al. (2016) Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 63:319-333.
2. Li W, Jia L, Zhao X, Wu X, Tang H (2018) Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. *BMC Gastroenterol* 18:121.
3. Hyun MH, Lee YS, Kim JH et al. (2017) Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther* 45:1493-1505.
4. Pan CQ, Duan Z, Dai E et al. (2016) Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 374:2324-2334.
5. Wen WH, Chang MH, Zhao LL et al. (2013) Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *Journal of hepatology* 59:24-30.
6. European Association for the Study of the Liver. Electronic Address EEE, European Association for the Study of The L (2017) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 67:370-398.
7. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM et al. (2016) AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 63:261-283.
8. WHO (2020) Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Licence: CCBY-NC-SA 3.0 IGO. In: World Health Organization, Geneva - Im Internet: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, (abgerufen 12/2021).
9. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M et al. (2008) Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 359:2442-2455.
10. Sheffield JS, Hickman A, Tang J et al. (2011) Efficacy of an Accelerated Hepatitis B Vaccination Program During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 117:1130-1135.
11. Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 34:3-63, (2021).
12. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U et al. (2021) S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11). *Z Gastroenterol* 59:691-776.
13. Lin Y, Liu Y, Ding G et al. (2018) Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads. *Sci Rep* 8:15514.

Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

14. Funk AL, Lu Y, Yoshida K et al. (2021) Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 21:70-84.
15. Wen WH, Chen HL, Shih TT et al. (2020) Long-term growth and bone development in children of HBV-infected mothers with and without fetal exposure to tenofovir disoproxil fumarate. *Journal of Hepatology* 72:1082-1087.
16. Fan L, Owusu-Edusei K, Schillie SF, Murphy TV (2016) Cost-effectiveness of active-passive prophylaxis and antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent perinatal hepatitis B virus infection. *Hepatology* 63:1471-1480.

## 2. DGVS, Dt. Leberstiftung, DGIM

- 1 Brown RS, McMahon BJ, Lok ASF, *et al.* Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;**63**:319–33. doi:10.1002/hep.28302
- 2 Li W, Jia L, Zhao X, *et al.* Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: A meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. *BMC Gastroenterology* 2018;**18**. doi:10.1186/s12876-018-0847-2
- 3 Hyun MH, Lee YS, Kim JH, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017;**45**:1493–505. doi:10.1111/apt.14068
- 4 Pan CQ, Duan Z, Dai E, *et al.* Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *New England Journal of Medicine* 2016;**374**:2324–34. doi:10.1056/NEJMoa1508660
- 5 European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017;**67**:370–98. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
- 6 Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, *et al.* AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2016;**63**:261–83. doi:10.1002/hep.28156/supinfo
- 7 World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. *Geneva: World Health Organization* 2020;:Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 8 Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;**359**:2442–55. doi:10.1056/NEJMoa0802878
- 9 Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2021. *Epid Bull* 2021;**34**:3- 63 | DOI 10.25646/8824
- 10 Lin Y, Liu Y, Ding G, *et al.* Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads. *Scientific Reports* 2018;**8**. doi:10.1038/s41598-018-33833-w
- 11 Chen JZJQ, Liao ZW, Huang FL, *et al.* Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in preventing vertical transmission of hepatitis B in pregnancies with high viral load. *Scientific Reports* 2017;**7**. doi:10.1038/s41598-017-04479-x

- 12 Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, *et al.* Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 2018;**378**:911–23. doi:10.1056/nejmoa1708131
- 13 Yang M, Qin Q, Fang Q, *et al.* Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017;**17**:303. doi:10.1186/s12884-017-1487-1
- 14 Chen HL, Cai JY, Song YP, *et al.* Vaginal delivery and HBV mother to child transmission risk after immunoprophylaxis: A systematic review and a meta-analysis. *Midwifery* 2019;**74**:116–25. doi:10.1016/j.midw.2019.03.024
- 15 Pan CQ, Zou H Bin, Chen Y, *et al.* Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis b surface antigen-positive women to their infants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;**11**:1349–55. doi:10.1016/j.cgh.2013.04.026
- 16 Hou J, Wang G, Wang F, *et al.* Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B (2015 Update). *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2017;**5**:297–318. doi:10.14218/JCTH.2016.00019
- 17 Hou J, Cui F, Ding Y, *et al.* Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;**17**:1929-1936.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.10.007
- 18 Ehrhardt S, Xie C, Guo N, *et al.* Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: A review of the evidence. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;**60**:275–8. doi:10.1093/cid/ciu798
- 19 Hu X, Wang L, Xu F. Guides concerning tenofovir exposure via breastfeeding: A comparison of drug dosages by developmental stage. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;**87**:8–12. doi:10.1016/j.ijid.2019.07.023
- 20 Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *Aids* 2017;**31**:213–32. doi:10.1097/QAD.0000000000001313
- 21 Mugwanya KK, John-Stewart G, Baeten J. Safety of oral tenofovir disoproxil fumarate-based HIV pre-exposure prophylaxis use in lactating HIV-uninfected women. *Expert Opinion on Drug Safety* 2017;**16**:867–71. doi:10.1080/14740338.2017.1338271
- 22 Wen W-H, Chen H-L, Shih TT-F, *et al.* Long-term growth and bone development in children of HBV-infected mothers with and without fetal exposure to tenofovir disoproxil fumarate. *J Hepatol* 2020;**72**:1082–7. doi:10.1016/j.jhep.2020.01.021
- 23 Wang M, Bian Q, Zhu Y, *et al.* Real-world study of tenofovir disoproxil fumarate to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2019;**49**:211–7. doi:10.1111/apt.15064

### 3. DGPI, GPGE, DGKJ

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	WHO
	TI:	Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy
	SO:	July 2020
	AU:	Chilaka VN et al.
	TI:	Viral hepatitis in pregnancy
	SO:	Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.2021;256:287-296
	AU:	Liu M-H et al.
	TI:	Efficacy of telbivudine on interruption of hepatitis B virus vertical transmission: a meta-analysis
	SO:	Ann Saudi Med 2013;33:169-175
	AU:	Bayu H et al.
	TI:	Post exposure prophylaxis coverage, vertical transmission and associated factors among hepatitis B exposed newborns delivered at Arsi zone health institutions, 2019
	SO:	Plos One 2019;15:e0238987
	AU:	Veronese P et al.
	TI:	Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection
	SO:	World J Gastroenterol 2021;27:4182-4193
	AU:	Wong F et al.
	TI:	Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis.
	SO:	Ann of hepatol 2014;13:187-195
	AU:	Funk AL et al.
	TI:	Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systemic review and meta-analysis
	SO:	Lancet Infect Dis 2021;21:70-84

# Wortprotokoll



## **einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien**

Vom 10. Februar 2022

<b>Vorsitzende:</b>	<b>Frau Dr. Leigemann</b>
<b>Beginn:</b>	11:00 Uhr
<b>Ende:</b>	11:37 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

## **Teilnehmende der Anhörung**

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):  
Frau Prof. Dr. Kühnert

Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM):  
Frau Prof. Dr. Roll

Gesellschaft für Virologie (GfV):  
Frau Prof. Dr. Modrow  
Herr Prof. Dr. Glebe

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und  
Stoffwechselkrankheiten, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin,  
Deutsche Leberstiftung (DGVS, DGIM, Leberstiftung):  
Herr Prof. Dr. Cornberg  
Herr Dr. Bremer

Verband der Diagnostika-Industrie e. V. (VDGH):  
Frau Baluch

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder-  
und Jugendmedizin, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V.  
(DGPI, DGKJ, GPGE):  
Herr Prof. Dr. Gerner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmenden sind der Videokonferenz beigetreten.)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Zunächst einmal guten Morgen beziehungsweise guten Tag! – Ich begrüße Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer mündlichen Anhörung zum Thema „Prüfung des Zeitpunktes des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien. – Mein Name ist Monika Lelgemann und ich leite den Unterausschuss Methodenbewertung.

Ich werde zunächst schauen, wer von unseren angemeldeten Gästen schon da ist: Für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ist Frau Professor Kühnert anwesend; für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin ist Frau Professor Roll da; für die Gesellschaft für Virologie sind Frau Professor Modrow und Herr Professor Glebe anwesend; für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin sowie die Deutsche Leberstiftung sind Herr Professor Cornberg und Herr Dr. Bremer da; für den Verband der Diagnostica Industrie ist Frau Baluch anwesend und für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie ist Herr Professor Gerner da. – Einen schönen guten Morgen!

Ich habe noch ein paar kleine Vorbemerkungen: Wir erzeugen von dieser mündlichen Anhörung eine Aufzeichnung und hinterher ein Wortprotokoll. Ich gehe jetzt davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. – Ich mache noch einmal auf folgendes aufmerksam: Sie haben ja gesehen, dass wir noch keinen Richtlinienentwurf vorgelegt haben. Wir sind aber gesetzlich dazu verpflichtet, auch ein erstes Einschätzungsverfahren zu Beginn der Beratungen durchzuführen, und das ist die mündliche Anhörung dazu.

Wir haben Ihre schriftlichen Eingaben, Stellungnahmen gelesen. Ich würde Sie also bitten, sich auf die ganz wesentlichen Punkte zu konzentrieren, damit gegebenenfalls noch Platz für Fragen seitens des Unterausschusses ist.

*[Technische Vorbemerkungen.]*

In dem Sinne können wir starten, und ich würde gleich mit Frau Professor Kühnert für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe beginnen wollen. – Bitte Frau Kühnert, Sie haben das Wort.

**Frau Prof. Dr. Kühnert (DGGG):** Ich gehe davon aus, dass wir uns anhand des Fragenkataloges entlang abarbeiten. Ist das korrekt?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Abarbeiten sollen Sie sich eigentlich gar nicht. Sondern Sie sollen uns nur noch Ihre wichtigsten Botschaften senden.

**Frau Prof. Dr. Kühnert (DGGG):** Es war auch nur spaßig gemeint. – Wie Sie schon sagten, ist es bis dato so, dass wir inzwischen seit 1994 ein Routinescreening auf Hepatitis B bei Schwangeren im dritten Trimenon – gemäß Mutterschafts-Richtlinien nach der 32. Schwangerschaftswoche – machen. Dahinter steckt für den Routineverlauf, dass man zum Endbindungszeitpunkt dann entsprechend frische Ergebnisse hat. Das allein reicht aber nicht.

Ich arbeite in einer großen Klinik in Marburg, war zuvor in Frankfurt und kenne also die Risikokollektiven bis zum TZ. Natürlich hat sich durch die Zuwanderungen aus anderen Ländern auch noch einmal einiges ergeben, sodass wir gut beraten sind, es alleine bei dieser Vorstellung, nach der 32. Woche HBV zu bestimmen, nicht zu belassen.

Das heißt konkret: Haben wir Risikofaktoren für eine Hepatitis-B-Infektion, dann sollte das HBs-Antigen zu Beginn der Schwangerschaft bestimmt werden und durchaus auch inklusive von anderen sexuell übertragbaren Infektionen. Das ist inzwischen ein buntes Treiben. Solche Risikofaktoren sind multiple Sexualpartner in Verbindung mit Drogenkonsum, und zwar Zustand nach oder auch aktuell noch bestehend; dann familiärer oder sexueller Kontakt mit HBV-Trägern, wobei dann die Impfung empfohlen werden muss; Kinder von HBV-infizierten Müttern; Patienten oder Personal, die in stationären Einrichtungen arbeiten oder leben; Hämolysenpatienten – auch solche Schwangere haben wir –; medizinisches Personal mit Kontakt zu Patientenblut und Menschen, die in Ländern mit hoher HBV-Sero-Prävalenz geboren wurden und der Zustand nach Bluttransfusion.

Das wären also die, die wir im Rahmen unserer Anamnese herausfiltern müssen, die dann als Risikopatientinnen eingestuft werden. Deswegen brauchen sie schon zu Anbeginn der Schwangerschaft ein Screening. Da reicht es nicht, bis zur 32. Woche abzuwarten.

Was sind dann später die wesentlichen Aspekte? Zeitpunkt der Indikationsstellung der antiviralen Therapie, was wir jetzt ja im konkreten Fall haben; dann würden wir bei Schwangeren mit einer Hepatitis-B-Infektion im dritten Trimenon, also bei 24+0 Schwangerschaftswochen – das trifft in etwa die vorgegebene Grenze der Lebensfähigkeit, darunter sind das Grauzonen und Kann-Regelungen, die jetzt aber hier primär nicht zur Sprache kommen müssen –, die HBV-Viruslast nach der 24+0-Schwangerschaftswoche bestimmen, die HBV-DNA. Und bei einer hohen Viruslast, die mit mehr als 6 bis 8 log<sub>10</sub> Kopien pro Milliliter angegeben wird, steigt deutlich das Risiko einer maternofetalen Transfusion. Transfusionen, die wir zu verhindern versuchen wollen.

Schwangeren mit einer Hepatitis-B-Infektion mit hoher Viruslast, fulminantem oder akutem Verlauf werden zur antiviralen Therapie Tenofovir als First-Line-Präparat durch einen Hepatologen empfohlen. Das machen nicht die Geburtshelfer. Da ist multidisziplinäre Zusammenarbeit deutlichst gefragt.

Tenofovir kann eine Virussuppression unter die Detektionsgrenze bei geringer Resistenzentwicklung bewirken. Der Beginn der Therapie mit Tenofovir zwischen 24 bis 32 Schwangerschaftswochen, bis durchaus vier Wochen postpartum, resultierte in einer signifikanten Reduktion der Mutter-zu-Kind-Transmission des Hepatitis-B-Virus von 80 Prozent. Das ist ein Quantensprung.

Der Vorteil der Therapie ist, das Risiko der intrauterinen fetalen Infektion zu vermindern. Das heißt also, eine Viruslast bei Geburt des Kindes mit Therapie liegt in etwa bei drei Prozent, ohne Therapie bei 18 Prozent.

Die Alternative bei hoher Viruslast ohne Therapie – das muss man ganz klar sagen – muss man definieren als die elektive Sectio, um das Risiko der intrauterinen fetalen Infektion zu vermindern. Das ist aber nicht routinemäßig anzusetzen, und das ist auch nicht evidenzbasiert. Das ist eigentlich eine Hilfslösung, die wir durch bessere Vorgehensweisen, so wie eben beschrieben, zu verhindern versuchen sollten.

Eine aktive und passive postnatale HBV-Impfung in den ersten 12 Stunden nach der Geburt hat die Rate der perinatalen Transmission in den letzten 20 Jahren signifikant gesenkt – das ist eine ganz strenge Aufgabe, der wir uns stellen müssen –, und zwar konnte die Rate an chronischen HBV-Infektionen von zehn auf ein Prozent binnen zehn Jahren vermindert werden, die Rate an kindlichen hepatozellulären Karzinomen von 0,7 auf 0,36 per 100 000.

Ich denke, diese Dinge sind Argumente genug, um zu sagen: Es reicht nicht alleine, nach der 32. Woche oder bei Vorliegen von Frühgeburtslichkeit eine Hepatitis-B-Serologie abzunehmen. Wir müssen auch das Risikokollektiv im Auge haben, dass wir bereits im ersten Trimenon vorselektieren, um damit gemeinsam mit den Hepatologen, auch gemeinsam mit unseren Kinderärzten maßgeblich wegweisend für den weiteren Schwangerschaftsverlauf für Mutter und Kind wirklich gute Arbeit leisten zu können. – Vielen Dank!

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für diese ausführliche Stellungnahme.  
– Vielleicht für alle nachfolgenden Wortbeiträge: Wie gesagt, wir haben Ihre Einschätzungen gelesen. Von daher bitte ich Sie, sich auf die ganz wesentlichen Punkte zu konzentrieren.  
– Jetzt Frau Professor Roll für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin.

**Frau Prof. Dr. Roll (DGPM):** Ich denke, die Argumente, die wir gerade gehört haben, sind gut.  
– Ich hatte das jetzt so verstanden, dass wir uns im Prinzip entscheiden wollen, ob wir das generelle Screening vorverlegen. Wenn wir das machen würden, dann haben wir natürlich – und wir machen das bei 20, 22 oder 24 Wochen – die Option, eben nach der Viruslast zu gucken und die Frauen zu behandeln. Wenn wir das aber vorverlegen und nicht später in der Schwangerschaft noch einmal kontrollieren, entgehen uns natürlich die Fälle, die sich erst nach 24 Wochen infizieren. Wenn sie so eine frische Infektion haben, ist natürlich das Transmissionsrisiko auch ziemlich hoch. Die gehen uns ganz durch.

Das heißt, im Grunde genommen bräuchten wir unbedingt Zahlen, um gut zu beurteilen, wenn man sich zwischen frühem Screening entscheiden müsste, um dann die mit hohem Risiko herauszufiltern, versus spätem Screening, um zu wissen, wie viele Patienten sind das denn in Deutschland, die tatsächlich so eine hohe Viruslast haben, damit die Kinder profitieren, versus die, die sich nach 24 Wochen noch anstecken und dann das Kind mit einer Infektion, die man gar nicht detektiert, erst einmal geboren ist.

Ich denke, diese Zahlen – ich habe sie nicht gefunden – wären aber relevant, wenn man jetzt eine Entscheidung treffen soll, ob frühes Screening oder spätes Screening. Und ich weiß nicht, ob überhaupt die Bereitschaft besteht, quasi bei allen ein frühes und ein spätes Screening zu machen. Das wäre sicher sehr viel. Ich denke, dann ist schon das selektive frühe Screening sicher die richtige Variante. Die Frage ist dann, ob man das direkt – das hatte ich gar nicht so auf dem Schirm – bei den ersten Schwangerschaftsuntersuchungen macht oder ob man das dann auch mit 20 oder 24 Wochen macht.

Ich habe ein bisschen schlechtes Gefühl dabei, das 32-Wochen-Screening wegzulassen, weil wir auch bereits Patienten hatten – also ich erinnere mich an eine, ehrlich gesagt –, die mit 32 Wochen negativ war und dann aber doch später positiv geworden ist. Und das verschiebt sich natürlich, wenn wir noch früher screenen, noch mehr, also das sind dann noch mehr Kinder. Also man muss gucken, wo es mehr Patienten gibt, wo man mehr rettet oder was das Ziel ist. Oder will man ein Doppelscreening für alle einführen, was wahrscheinlich schwierig wäre.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Professor Roll. Vielen Dank auch, dass Sie unsere tatsächlich bestehenden Fragen so perfekt auf den Punkt gebracht haben. Das ist genau die Frage. Natürlich würde man sich aufgrund von Einzelfällen schwertun, jetzt für alle ein mehrfaches Screening einzuführen. – Vielleicht auch gleich mit der Antwort auf die Frage übergebe ich an Herrn Professor Cornberg für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.

**Herr Prof. Dr. Cornberg (DGVS, DGIM, Leberstiftung):** Vielen Dank! – Ganz kurz etwas zu der Situation einer akuten Infektion zwischen der 12. und 32. Schwangerschaftswoche, wenn man das vorzieht: Es ist natürlich extrem unwahrscheinlich. Dann müsste man auch quasi wöchentlich bis zur Geburt ab der 32. Woche screenen. Denn man wird nie 100 Prozent erreichen.

Es geht doch hier darum, die Fälle zu finden, die eine chronische Infektion haben mit hoher Viruslast, wie Sie das richtig gesagt haben. Und da bringt es uns überhaupt nichts, wenn wir das in der 32. Schwangerschaftswoche machen. Dann sind wir viel zu spät, diese antiviralen Therapien durchzuführen. Ich habe mehrere Fälle erlebt, wo das passiert ist. Die Schwangeren sind dann alle nach der Geburt gekommen und das Kind ist infiziert worden. Das müssen wir verhindern, darum geht es.

Akute Infektionen zu identifizieren zwischen der 12., wenn man das in der 12. bis zur 32. Schwangerschaftswoche einführt, das wird immer wieder passieren. Das kann man gar nicht ausschließen. Das können Sie durch ein allgemeines Screening überhaupt nicht ausschließen. Das ist eigentlich Unsinn. – Das ist mein ganz klares Plädoyer.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die klaren Worte, Herr Professor Cornberg. – Ich habe für Ihre Fachgesellschaft beziehungsweise die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Leberstiftung hier noch auf der Liste, Herrn Dr. Bremer. Möchten Sie ergänzen?

**Herr Dr. Bremer (DGVS, DGIM, Leberstiftung):** Ich kann das nur genauso unterstützen. – Ich sehe auch, dass der Fokus eben genau darin liegt, die Patientinnen so früh zu identifizieren, dass wir eben durch die antivirale Therapie mit beispielsweise Tenofovir als Mittel der Wahl die Viruslast soweit supprimieren können, dass die Übertragung weitgehend ausgeschlossen werden kann. Und das braucht einfach etwas Zeit. Das Screening, wie es jetzt gemacht wird, ist einfach so spät, dass wir durch Tenofovir dieses Ziel dann in der Regel nicht mehr erreichen werden. Genau das sehe ich als Kernpunkt. Wir müssen das Screening deswegen früher machen, damit wir effektiv und nebenwirkungsarm genau die Transmission effektiv verhindern können.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank auch Ihnen, Herr Dr. Bremer. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung, und ich glaube, die Gesellschaft für Virologie wäre eh dran, Frau Professor Modrow.

**Frau Prof. Dr. Modrow (GfV):** Ich fange natürlich gerne an. – Das heißt, wir haben auch dafür plädiert, die Testung vorzuziehen. Einmal, weil man dadurch mehr Zeit bekommt, um zu therapieren. Zweitens besteht dann auch die Möglichkeit, dass ich Risikoschwangere, die ich als negativ einschätze, dann noch einmal auf Marker einer zurückliegende Impfung teste. Ich kann sie ja in der 12. Woche impfen. Es ist ein gut verträglicher Totimpfstoff, der dann das Risiko einer akuten Infektion in dem restlichen Zeitraum der Schwangerschaft auch noch einmal deutlich reduzieren würde.

Das heißt, die frühe Testung macht nach unserer Einschätzung nur Vorteile. Das heißt, die Testung selber ist ja kostenneutral. Das heißt, ob ich sie in der 12. oder in der 32. Woche durchführe, ist erst einmal egal. Aber sie bringt deutliche Vorteile für das weitere Management in der Schwangerschaft und ermöglicht auch bei den Risikopersonen eine potenzielle Impfung, um das Risiko einer akuten Infektion weiter zu reduzieren.

Ich hatte schon darauf hingewiesen, dass ich gestern die Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ bei der AWMF eingereicht habe. Sie sollte auf der Homepage in den nächsten Tagen dann auch einsehbar sein. In dieser Leitlinie haben wir darauf hingewiesen, dass wir im Grunde genommen bei einer früheren Testung durchaus Vorteile sehen würden und dass im Augenblick die Mutterschafts-Richtlinien die 32. Woche vorgeben. Aber wir würden, sagen wir mal, wenn es im Laufe dieses Jahre entsprechend geändert wird, dann ein Addendum einfügen und uns auch natürlich dieser früheren Testung anschließen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Modrow. – Möchten Sie ergänzen, Herr Professor Glebe?

**Herr Prof. Dr. Glebe (GfV):** Ja, herzlichen Dank! – Ich möchte erst einmal dem zustimmen, was Herr Cornberg und Frau Modrow gesagt haben und das auf alle Fälle unterstützen. Ich will das nicht alles wiederholen, aber einen zusätzlichen Aspekt möchte ich noch einmal betonen, dass wir hier in unserer Einschätzung nicht alleine sind. Sondern es gibt entsprechende Empfehlungen der WHO und der entsprechenden hepatologischen internationalen Gemeinschaften, die auch dieses Vorgehen so empfehlen.

Ein zweiter Aspekt ist, der schon einmal angesprochen wurde, dass wir natürlich auch vermehrt chronisch HBV-infizierte Mütter sehen, die durch die Zuwanderung aus Risikogebieten zu uns kommen. Und wir wissen alle, dass diese Patientinnen oft keine Symptome haben und noch nicht einmal von ihrer chronischen HBV-Infektion wissen. Gerade dieser hohe Anteil an chronisch HBV-infizierten Müttern, müssen wir hier frühzeitig diagnostizieren, um dann die Therapie in der Weise einleiten zu können, wie es eben schon von den Kolleginnen und Kollegen gesagt wurde. – Das von meiner Seite dazu. Vielen Dank!

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ganz herzlichen Dank dafür!

Ich würde jetzt an Herrn Professor Gerner für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung weitergeben wollen. – Herr Professor Gerner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Gerner (DGPI, DGKJ, GPGE):** Vielen Dank! – Ich glaube, die Argumente liegen schon alle auf dem Tisch, ehrlich gesagt.

Ich wäre auch froh, wenn die HBV-Infektion in der Schwangerschaft etwas früher erkannt wird, weil dann eben die Chemoprophylaxe mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga früher starten kann.

Allerdings muss man zugeben, dass die intrauterine Übertragung auf das Neugeborene oder auf Ungeborene selten ist. Also die vorhin zitierten 18 Prozent kann ich nicht nachvollziehen. Wir gehen eigentlich immer von einer intrauterinen Übertragung von maximal fünf Prozent aus, in Deutschland wahrscheinlich sogar geringer. Also das sind jetzt keine großen Zahlen, die da infiziert werden. Aber natürlich wäre ich aus kinderärztlicher Sicht sehr froh, wenn auch die wenigen Fälle entsprechend schon verhindert werden können. – Danke schön.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Dann übergebe ich an Frau Baluch für den Verband der Diagnostika-Industrie.

**Frau Baluch (VDGH):** Der Verband der Diagnostika-Industrie möchte die Wichtigkeit der Überprüfung des Zeitpunktes des Hepatitis-B-Screening im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge unterstreichen. Wir können uns dem Vorgesagten nur anschließen und plädieren für einen früheren Zeitpunkt als die 32. Schwangerschaftswoche.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! Vielen Dank auch für die Kürze – in der Kürze liegt die Würze.

Gut, dann wissen wir ja im Prinzip, was wir zu tun haben. Ich eröffne jetzt die Runde für Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses. – Die Patientenvertretung, bitte.

**PatV:** Meine Frage ist, ob das ein Screening für eine Risikogruppe oder ein Screening für die Allgemeinheit ist. Denn, was ich herausgehört habe, geht es eher um die Risikogruppe.

Die zweite Frage, die ich habe, betrifft die Therapie: Es geht ja in der Therapie um die Viruslast. Das heißt, die Viruslast zu drücken.

Und eine Frage geht an all die Praktiker und Praktikerinnen, und zwar inwieweit die therapeutischen Maßnahmen in der Schwangerschaft der Viruslast angepasst werden und wie die Nebenwirkungen für die Schwangere im Laufe der Schwangerschaft sind. Das wäre für mich noch eine Frage, die aus der Anfrage noch übriggeblieben ist. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Herr Professor Cornberg hat sich sofort gemeldet. – Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Cornberg (DGVS, DEGIM, Leberstiftung):** Das ist eine wichtige Frage. – Erst einmal zur Therapie:

Die Effektivität, aber auch die Sicherheit der Therapie ist im Prinzip in vielen Studien nachgewiesen. Es besteht beim Tenofovir immer so ein bisschen eine Sorge, dass, wenn die Therapie beim Stillen des Kindes weitergeführt wird, es zu Veränderungen des Knochenstoffwechsels kommt. Das wurde aber jetzt in kürzlichen Studien auch nicht widerlegt, aber entkräftet.

Es gibt dazu natürlich vorwiegend aus Asien Daten, weil diese 18 Prozent der Übertragung aus Asien kommt. Dazu gibt es enorm viele Daten und mehrere Tausende von Patientinnen sind damit behandelt worden. Also wir sehen die Therapie als sehr sicher an. Die Viruslast wird entsprechend gesenkt. Man wird das an die Viruslast anpassen, und zwar würden wir eine Indikation sehen, wenn die Viruslast über 200 000 liegt. Unter 200 000 gibt es bisher keine Fälle einer Übertragung von der Mutter auf das Kind bei adäquat durchgeführter aktiv und passiver Immunisierung. Also Anpassung an die Viruslast.

Deswegen ist es so wichtig, nach dem HBs-Antigen positiven Befund die HBV-DNA zu bestimmen. Das muss zeitnah erfolgen. Das ist mit der 32. Schwangerschaftswoche zu spät. Es dauert zu lange bis die Werte vorliegen. Dann reicht die Zeit nicht mehr aus, um die Viruslast adäquat zu senken, weil teilweise bei den jüngeren Frauen, die asymptomatisch sind, die Viruslast im Millionen-, Milliardenbereich liegt und wir da schon ein, zwei Monate brauchen, bis das adäquat gesenkt wird. Die Studienlage war immer so, dass die 28. Woche spätester Beginn ist, das wäre noch okay, wenn man dann beginnt. Deswegen wäre ein Test in der 12. Schwangerschaftswoche ideal.

Auch noch einmal zu den Bedenken der Infektionen: Da ist natürlich der Einwand absolut richtig, wenn das HBs-Antigen negativ ist, kann man den Impfstatus abfragen. Und wer noch nicht geimpft ist, kann geimpft werden, gerade die Risikogruppen. Dann ist auch die akute Infektion damit ausgeschlossen. Also dann braucht man das alles gar nicht.

Die Frage war auch: Entweder Risikogruppen oder allgemein? Natürlich allgemein. Denn, was wollen Sie denn gucken? Sollen Sie dem Arzt jetzt erzählen, dass er die Landkarte von Mittelasien auf dem Tisch hat, wo ein Hoch-Endemiegebiet ist. Das ist unpraktisch und wird zu keinem Erfolg führen. Wir brauchen ein generelles Screening für alle Schwangeren.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Professor Cornberg! – An dem anderen Thema, nämlich bei den nicht-schwangeren Menschen auf dieser Welt, hatten wir uns ja schon die Zähne ausgebissen und sind schon zu dem Schluss gekommen, dass es diskriminierungsfrei nicht möglich ist, eine Risikogruppe zu beschreiben. Also von daher wären wir da, glaube ich, etwas vorsichtig, das hier zu versuchen. – Jetzt habe ich hier eine Anfrage von der KBV.

**KBV:** Vielen Dank! – Wir haben aus Ihren schriftlichen und auch jetzt den mündlichen Erläuterungen noch einmal wahrgenommen, dass die Mehrzahl uns empfiehlt, den Screening-Zeitpunkt in der Schwangerschaft nach vorne zu verschieben. Sie haben Ihre Argumente dazu gebracht, vor allen Dingen, weil eine Therapie in bestimmten Fällen möglich ist, in denen das notwendig erscheint.

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die ja nun die Ärztinnen und Ärzte vertritt, die das Screening in der ambulanten Versorgung durchführen, votiert klar dagegen und hat uns die klare Empfehlung gegeben, bei der 32. Woche zu bleiben. Und diese Empfehlung ist nach meiner Kenntnis auch in 2021 noch einmal von der entsprechenden AG der DGGG veröffentlicht worden.

Wir haben jetzt ein Trade-Off zwischen, wie viele Schwangere wir übersehen könnten, die sich während der Schwangerschaft, also während zweitem und drittem Trimenon bis zur Geburt, infizieren, deren Kinder dann auch keine Aktiv-, Passivprophylaxe bekommen und die gar nicht geschützt werden, versus die Schwangeren, die eine hohe Viruslast haben und die bei einer späten Testung gegebenenfalls nicht therapiert werden können, weil es zu spät ist, dass man diese Viruslastbestimmung dann durchführen kann.

Frau Professor Roll hat diese Frage auch schon an die Gastroenterologen gestellt. Kann man irgendwie einschätzen, wie viele Schwangere eine solche hohe Viruslast hätten, wie dann der Trade-Off wäre? Denn wir haben im Moment gute Ergebnisse mit dem Screening. Wir haben eine ganz niedrige Transmissionsrate. Das haben Sie ja alle geschrieben.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, KBV. – Herr Professor Cornberg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Cornberg (DGVS, DGIM, Leberstiftung):** Noch einmal: Also, wie viele es sind, können wir nicht sagen. Die epidemiologische Situation in Deutschland ist extrem schwierig. Und leider gibt es keine vernünftigen Zahlen. Das ist leider so, das können wir nicht ändern. Man kann jetzt würfeln oder schätzen oder sonst was.

Aber noch einmal: Wenn man das Screening in der 12. Woche macht und nach dem Impfstatus fragt, wird es danach keine Infektionen geben. Weil wir doch dann den Impfstatus wissen und impfen können. Also ich muss sagen, dass ich die Diskussion überhaupt nicht verstehe. Überhaupt nicht!

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Die KBV hat, glaube ich, noch eine Rückfrage.

**KBV:** Aber eine allgemeine Impfempfehlung für noch nicht geimpfte Schwangere zur Hepatitis B gibt es so nicht. Sondern es gibt die Empfehlung, das sorgfältig zu prüfen. Also die Frage ist, wie da die Akzeptanz wäre.

**Herr Prof. Dr. Cornberg (DGVS, DGIM, Leberstiftung):** Erst einmal ist, das natürlich bei Risikopatienten dann zu prüfen. Und die Infektion in der Schwangerschaft – das kann man jetzt natürlich auch nur schätzen, einhundert Prozent gibt es nie –, ist bei Nicht-Risikogruppen extremst selten.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich habe jetzt diverse Meldungen. Ich versuche einmal, ob ich eine Reihenfolge hinbekomme, die gerecht ist. Ich habe Herrn Professor Gerner; ich habe Frau Professor Kühnert und dann Frau Professor Roll, in dieser Reihenfolge. Wen habe ich jetzt übersehen? Keiner protestiert. Und bitte keine Debatte um die allgemeine Impfpflicht. – Also, Herr Professor Gerner.

**Herr Prof. Dr. Gerner (DGPI, DGKJ, GPGE):** Ich schließe mich Herrn Cornberg durchaus an. Das ist gar keine Frage. – Ich glaube, dass die Kinder davon profitieren. Aber noch einmal: Es handelt sich da um ganz kleine Zahlen. Die intrauterine Transmissionsrate beträgt in Deutschland etwa fünf Prozent. Und das ist vor der Zeit, in der wir ab der 32. Woche mit Nukleosidanaloga therapiert haben. Von daher dürfte das noch einmal um einiges niedriger sein. Es gibt dazu auch Studien, dass es eher in der späteren Schwangerschaft – – [Tonstörung].

Also ich plädiere schon dafür. Allerdings bleibt dieses Gap, und ich verstehe dieses Dilemma. Denn diejenigen, die sich dann eben zwischen der 12. und sagen wir mal, der 32. Schwangerschaftswoche infizieren, deren Kinder sind natürlich tatsächlich überhaupt gar nicht geschützt. Ob es dann auf Null herauskommt, das weiß ich auch nicht. Das kann, glaube ich, keiner beantworten. Ich plädiere auch dafür, dass man das vorverlegt. Aber ich denke schon, dass diese Rechnung jetzt nicht einfach ist, ganz klar zu beantworten.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Gut. – Ich mache noch einmal darauf aufmerksam, dass alle, die nicht sprechen, bitte ihr Mikrofon ausstellen. Aktuell gilt das für Sie, Frau Professor Roll. Sie sind nämlich noch nicht dran. Denn jetzt ist erst einmal Frau Professor Kühnert dran.

**Frau Prof. Dr. Kühnert (DGGG):** Danke schön! – Ich hätte noch eine Frage an die KBV: Auf welche AG der DGGG fußen Sie diese Aussage, die Sie eben getätigt haben, die wir gemacht haben sollen, dass wir da keine Veränderungen drin haben wollen vor der 32. Woche? Darf ich das einmal fragen?

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** – Die KBV.

**KBV:** Das ist in der „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“ publiziert in 2021 von der AGG Maternale Erkrankungen – meine ich, ist das – der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Sie haben es aber auch in die Einschätzung an uns geschrieben, dass Sie dafür plädieren, den Screening-Zeitpunkt 32. Schwangerschaftswoche zu erhalten. Wie Sie auch schon mündlich erläutert haben, haben Sie zusätzlich gesagt: bei Risikofrauen dann auch im ersten Trimenon. Aber der grundsätzliche Routine-Screening-Zeitpunkt – so ist Ihre Stellungnahme zu verstehen gewesen – soll die 32. Woche bleiben. Aber vielleicht haben wir das falsch verstanden.

**Frau Prof. Dr. Kühnert (DGGG):** Ich bin der Autor dieses Artikels und bin auch Mitglied dieser Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe, dort spezielle Sektion Maternale Erkrankungen.

Wir haben also ausdrücklich gesagt, dass das Risikofiltern erfolgen muss. Wir sehen es jetzt gerade auch – das steht auch so drin: bei Vorliegen von Risikofaktoren und so weiter. Das müssen wir von Anfang an immer im Auge behalten. Und da sind wir in der Pflicht. Da würde man auch nicht so viel durch die Lappen gehen lassen, wenn man weiter bei Frauen, die sonst nichts haben, mit 32. Wochen screenen. Also ich bitte, es so zu verstehen, dass immer die Risikoselektion von Anfang an mit Auge behalten werden muss.

Wir sehen hier – Gießen/Marburg ist mit diesen Erstaufnahmehäusern besonders gut dran –, was wir da an einem bunten Treiben zu sehen bekommen; was da alles positiv ist und was die Damen alles an Erkrankungen haben. Da staunt man manchmal ganz schön. Es geht unseren deutschen Frauen in dieser Hinsicht gut. Aber wir müssen halt auch auf unsere neuen Mitbürgerinnen ein Auge werfen, damit wir deren Kinder auch adäquat versorgen.

Also ich möchte nur einmal sagen: Wir halten an der 32. Woche nicht stur fest. Sondern wir möchten ausdrücklich sagen, dass hier die Risikoselektion auf jeden Fall erfolgen muss. Das ist mir wichtig.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Professor Kühnert, für diese Klarstellung. Ich glaube, das macht noch einmal deutlich, wie Ihr Konzept im Verhältnis zu den anderen ist. – Jetzt Frau Professor Roll, bitte.

**Frau Prof. Dr. Roll (DGPM):** Ich denke, wir wissen nicht, wie viele sich später infizieren. Herr Cornberg, Sie sagen, das sind wahrscheinlich weniger, aber wir brauchen Zahlen, um das wirklich sehr gut zu entscheiden. Ich bin jetzt überhaupt nicht gegen das Frühe. Ich weiß nicht, was besser ist. Aber ich finde, dass die Datenlage nicht ganz ausreicht, zu sagen: Wir machen nur das frühe Screening.

**Herr Prof. Dr. Cornberg (DGVS, DGIM, Leberstiftung):** Ja, aber dann müssten Sie ja nach der 32. Schwangerschaftswoche jede Woche weiter testen.

**Frau Prof. Dr. Roll (DGPM):** Ja, aber das ist ja grundsätzlich auch die Frage in der Frühschwangerschaft oder nach der 32. Woche. Das ist ja die Frage – –

**Herr Prof. Dr. Cornberg (DGVS, DGIM, Leberstiftung):** Nein! – Dieter [*Anm.: Herr Professor Glebe*], sage auch mal was. Dieter, jetzt komm, sag mal was! Ich werde verrückt hier, ehrlich!

**Herr Prof. Dr. Glebe (GfV):** Das kann ich nur unterstützen – wenn ich mich einfach einmal über die Moderatorin-Leitung hinwegsetze, Frau Lelgemann.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Die Wogen schlagen hoch wie immer.

**Herr Prof. Dr. Glebe (GfV):** Ich kann mit allem, was Herr Cornberg hier gesagt hat, übereinstimmen. – Ich möchte noch einmal auf folgendes hinweisen: Wir verlieren diese Frauen, wenn wir sie nicht frühzeitig testen, sodass wir sie nicht mehr therapieren können.

Wenn – wie Herr Cornberg es beschrieben hat – wir es schon überhaupt so machen wollen, nämlich generelles Screening in der Schwangerschaftswoche zwölf, wenn dann tatsächlich noch ein Risiko besteht, wenn der Arzt, die Ärztin entdeckt, dass man hier vielleicht aus dem Umfeld ein Risiko für eine HBV-Infektion hat, und die Dame möchte sich nicht impfen lassen, dann kann man noch einmal sagen, dass man hier in diesem seltenen Fall tatsächlich noch einmal vor der Geburt einen Test macht.

Aber das wird die absolute Ausnahme sein, weil wir – wie Herr Cornberg schon gesagt hatte – das erste Screening in der Schwangerschaftswoche zwölf haben und haben dann die Impfung, die wir nahelegen, wenn es negativ ist. Dann treten quasi keine akuten HBV-Infektionen mehr auf. Das kann man sagen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ganz herzlichen Dank! – Ich glaube, die Botschaft ist klar angekommen. Ich glaube, wir haben es verstanden. Vielleicht auch noch einmal die Botschaft für uns: Hier geht es ja um das Screening. Anlassbezogene Untersuchungen regeln wir hier ja nicht.

Ich würde versuchen, vielleicht auch zum Ende zu kommen. – Frau Modrow, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Modrow (GfV):** Auch von meiner Seite als Virologin: Ich will das nur unterstützen. Das heißt, die frühe Testung macht wesentlich mehr Sinn als die Testung in der Spätschwangerschaft, also unter Umständen nur kurz vor der Entbindung bei Frühschwangeren oder bei Frühgeburten. Wir haben wesentlich mehr Möglichkeiten, dann therapeutisch einzugreifen, zu impfen. Es ist in meinen Augen kostenneutral; und es macht von allen Seiten her eigentlich Sinn, früh zu testen und dann nicht mehr oder nur in bestimmten Fällen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Gibt es noch drängende Fragen aus dem Kreis der Mitglieder des Unterausschusses? – Das sehe ich jetzt an dieser Stelle nicht.

Wir werden uns ja alle bei der Diskussion des Richtlinienentwurfes wiedersehen. Aber ganz herzlichen Dank für Ihre Teilnahme hier. Und ich meine das so: Vielen Dank auch für Ihre engagierte Teilnahme. Das ist klasse, und das motiviert uns auch, jetzt hier möglichst zügig voranzuschreiten. – Ganz herzlichen Dank! Ganz herzlichen Dank auch für die offene Diskussion und Auseinandersetzung. Ich wünsche Ihnen allen einen guten Tag und bleiben Sie gesund. Bis bald!

Schluss der Anhörung: 11:37 Uhr

# Stellungnahme



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

## **Antivirale Therapie von Schwangeren mit positivem HBsAg (Hepatitis B surface antigen)**

Auftrag / Anfrage von: [REDACTED] (Abteilung MVL)

Bearbeitet von: [REDACTED]

Datum: 19. Dezember 2019

Letzte Aktualisierung: 19. Dezember 2019

Dateiname: HepB\_avTh\_20191219.docx

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Sachverhalt.....	5
2 Methodisches Vorgehen.....	6
2.1 Ableitung der Fragestellung .....	6
2.2 Systematische Literaturrecherche.....	6
2.3 Kritische Bewertung.....	6
3 Ergebnisse.....	9
4 Fazit .....	15
Referenzen .....	16
Anhang .....	17

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: kritische Bewertung der thematisch relevanten Leitlinien (sortiert nach Gültigkeitsdatum: jüngste oben) .....	7
Tabelle 2: Synopse der Leitlinienempfehlungen .....	10

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Characteristics of the Included Studies aus Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1].....	18
Abbildung 2: Risk of Bias Assessment for the Included RCTs aus Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1].....	19
Abbildung 3: Risk of Bias Assessment for the Observational Studies aus Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1].....	20
Abbildung 4: Forest plots of infant outcomes for RCTs comparing any antiviral therapy versus control at 6-12 months follow-up aus Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1].....	21
Abbildung 5: Forest plot of congenital malformation and prematurity rates reported for studies comparing any antiviral therapy versus control aus Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1].....	22

## **Abkürzungsverzeichnis**

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	alanine aminotransferase
CHB	chronic hepatitis B
CI	confidence interval
HBeAg	hepatitis B e antigen
HBsAg	hepatitis B surface antigen
HBV	hepatitis B virus
HIV	human immunodeficiency virus
MTCT	mother-to-child transmission
RCT	randomized controlled trial
RR	risk ratio

## 1 Sachverhalt

Aufgrund der Festlegung der Mutterschafts-Richtlinien:

„3. Bei allen Schwangeren ist nach der 32. Schwangerschaftswoche, möglichst nahe am Geburtstermin, das Blut auf HBsAg<sup>1)</sup> zu untersuchen. Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden.

Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist.“

werden Schwangere mit einer Indikation für eine antivirale Therapie evtl. zu spät diagnostiziert.

Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2019 beschlossen, die Abteilung Fachberatung Medizin (FBMed) mit einer Leitlinienrecherche zum Thema „Hepatitis-B-Virusinfektionen bei Schwangeren“ im Hinblick auf geeignete Zeitpunkte der Testung zu beauftragen. Die AG Familienplanung soll dem UA MB nachfolgend über die Ergebnisse der Recherche berichten. Auf dieser Grundlage soll im UA MB eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Mutterschafts-Richtlinien zu überprüfen sind.

Die FBMed hat in der Sitzung der AG Familienplanung am 11. November 2019 die Stellungnahme „Untersuchung auf HBsAg (Hepatitis B surface antigen) bei Schwangeren“ Stand: 31.10.2019 vorgestellt. Die AG hat die Beratungen auf Grundlage dieser Stellungnahme fortgesetzt und festgestellt, dass weiterer Informationsbedarf besteht.

**Vor diesem Hintergrund wird die FBMed mit einer Leitlinienrecherche zum Thema „Hepatitis-B-Virusinfektionen bei Schwangeren“ im Hinblick auf die antivirale Therapie der Schwangeren zur Prävention vertikaler Transmission auf das Neugeborene beauftragt.**

---

<sup>1</sup> HBsAg - Hepatitis B surface antigen

## 2 Methodisches Vorgehen

Nachfolgend wird das methodische Vorgehen inklusive der jeweiligen Zwischenergebnisse zur systematischen Suche und Auswahl der Literatur für die Bearbeitung des Auftrages dargestellt.

### 2.1 Ableitung der Fragestellung

Die Suche nach internationalen Leitlinien/Empfehlungen soll die Frage „Soll die antivirale Therapie der Schwangeren zur Prävention vertikaler Transmission auf das Neugeborene durchgeführt werden?“ beantworten.

Die Fragestellung der AG wurde wie folgt in das PICO-Schema übertragen:

<b>P (Personen)</b>	<b>I (Intervention)</b>	<b>C (Vergleichs- intervention)</b>	<b>O (Endpunkte)</b>	<b>S (Studiendesign)</b>
schwängere Frauen mit positivem HBsAG	antivirale Therapie	nicht definiert	vertikale Transmission auf das Neugeborene	klinische Leitlinien

### 2.2 Systematische Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach Leitlinien zum Thema Hepatitis B in der Schwangerschaft durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche wurde am 20.11.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte auf den Seiten von Fachgesellschaften und Organisationen sowie in folgenden Datenbanken: MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN und TRIP. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Stellungnahme aufgeführt.

Die Recherche ergab 327 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Verfahren zuerst nach Themenrelevanz und dann nach methodischer Qualität ausgewählt wurden. Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich aus der PICO-Frage. Insgesamt ergab dies 5 Leitlinien und 1 ergänzende Metaanalyse, die in die Stellungnahme aufgenommen wurden.

### 2.3 Kritische Bewertung

Für die ausgewählten Leitlinien wurden folgende Aussagen über Kriterien für die Vertrauenswürdigkeit ihrer Empfehlungen überprüft:

1. Repräsentatives Gremium;
2. Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
3. Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
4. Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
5. Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
6. Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Tabelle 1: kritische Bewertung der thematisch relevanten Leitlinien (sortiert nach Gültigkeitsdatum: jüngste oben)

Publikation (Herausgeber)	Gremium	Unabhängigkeit	Systematik	Konsens	Klarheit	Aktualität
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Hepatitis B (chronic): diagnosis and management Clinical guideline; 2013 [4]</b>	Trifft zu: multidisziplinäres Expertengremium mit Methodikberatung und Patientenvertretung	Trifft zu: potentielle Interessenkonflikte standardisiert erfasst, bewertet und dargelegt; Angaben zur Finanzierung liegen vor; Unabhängigkeit erklärt	trifft zu: systematische Suche zuletzt am 10.10.2012, Überwachungsrecherche am 9.3.2017, Systematik der Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur dargelegt	Trifft zu: Konsensfindung (formal und informell) und Begutachtungsverfahren beschrieben	Trifft zu: Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung verknüpft	Trifft zu: gültige Version, regelmäßige Überwachung und Aktualisierungen gewährleistet [We checked this guideline in October 2017. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.]
<b>Castillo E, et al. No. 342-Hepatitis B and Pregnancy; 2017 [2] (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: SOGC)</b>	Trifft teilweise zu: Leitliniengruppe aus Ausschuss für Infektionskrankheiten, Allgemeinmedizin und Gynäkologie (ohne Patientenvertretung)	Trifft teilweise zu: Erfassung und Bewertung der potentiellen Interessenkonflikte nicht beschrieben; Erklärung, dass keine vorliegen, Angaben zur Finanzierung liegen vor	Trifft teilweise zu: Systematische Suche von 1966 bis 03/2016; Systematik der Auswahl wegen fehlender Fragen unklar, Methode der kritischen Bewertung dargelegt	Trifft nicht zu: Konsensfindung nicht beschrieben	trifft teilweise zu: Empfehlungen mit Graduierung und Evidenzbewertung identifizierbar, indirekte Verknüpfung mit der Evidenz im Hintergrundtext möglich	Trifft zu: gültige Version, regelhafte Überprüfung alle 5 Jahre, bei Bedarf schnellere Aktualisierung möglich
<b>Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) Management of Hepatitis B in pregnancy; 1990 [5]</b>	Unklar: nur Namen und Gruppenfunktion angegeben (mit „Community representative“)	Trifft teilweise zu: potentielle Interessenkonflikte nicht erwähnt, Angaben zur Finanzierung liegen vor	unklar: Suche bis 2016 beschrieben, Systematik der Suche, Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur unklar	unklar: Konsensfindung nicht beschrieben, Begutachtung durch Vorstand und Rat	trifft teilweise zu: Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, Literatur direkt verknüpft, Evidenzaussagen mit Evidenzbewertung fehlen	Trifft zu: gültige Version, regelmäßige Aktualisierungen dokumentiert [Current: July 2016; Review due: July 2019]

Publikation (Herausgeber)	Gremium	Unabhängigkeit	Systematik	Konsens	Klarheit	Aktualität
<b>Terrault NA, et al. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines for treatment of chronic hepatitis B; 2016 [6]</b>	Unklar: nur Namen und Titel angegeben	Trifft teilweise zu: Finanzierung durch die Fachgesellschaft, Unabhängigkeit unklar, Erfassung der Interessenkonflikte unklar, Ergebnis abgebildet	Trifft zu: nach Formulierung von PICO-Fragen wurden systematische Reviews nach GRADE-Systematik durch externe Arbeitsgruppe erstellt, Recherchedatum 07.-08.2014	Unklar: Verfahren nicht berichtet	Trifft zu: Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung verknüpft	Unklar: Angaben zu Gültigkeit und Aktualisierung fehlen
<b>Clinical Effectiveness Group (CEG) British Association for Sexual Health and HIV. United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B &amp; C 2015 [3]</b>	Trifft teilweise zu: interdisziplinäres Gremium ohne Betroffenenvertretun g, Vollständigkeit unklar	Trifft teilweise zu: Finanzierung und Unabhängigkeit unklar, Erfassung der Interessenkonflikte unklar, Ergebnis abgebildet	Trifft zu: systematische Suche 2008-2014, Auswahl nicht detailliert beschrieben, kritische Bewertung nach GRADE	Trifft teilweise zu: Konsensusprozess nicht beschrieben, öffentliche Konsultation und Expertenbegutachtun g beschrieben	Trifft zu: Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, mit Literatur und Evidenzbewertung eindeutig verknüpft	Trifft teilweise zu: update of a previous version published in 2008,

### 3 Ergebnisse

Für diese Stellungnahme konnten fünf Leitlinien eingeschlossen werden, die Empfehlungen zur Beantwortung der Fragestellung der AG geben. Die Leitlinien wurden zunächst einer Überprüfung der Vertrauenswürdigkeit der Empfehlungen unterzogen (siehe Tabelle 1). Die relevanten Empfehlungen der Leitlinien sind in Tabelle 2 dargestellt. Konkrete Angaben zur antiviralen Therapie der Schwangeren zur Prävention vertikaler Transmission auf das Neugeborene in Empfehlungen oder im Hintergrundtext sind durch fette Schriftart hervorgehoben.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur antiviralen Therapie während der Schwangerschaft (Brown Jr RS, et al. 2016 [1]) wurde in den eingeschlossenen Leitlinien häufig als Evidenzbasis verwendet. Um einen Eindruck von der Evidenzlage zu vermitteln, sind die wesentlichen Inhalte dieser Arbeit ergänzend im Anhang 1 dieser Stellungnahme extrahiert. Eine Bewertung dieser Metaanalyse durch die Fachberatung Medizin ist nicht erfolgt. Die Autorengruppe kommt zu dem Schluss, „dass die antivirale Therapie die Unterdrückung der HB-Viren verbessert und MTCT bei Frauen mit chronischer HBV-Infektion und hoher Viruslast im Vergleich zum Einsatz von Hepatitis-B-Immunglobulin und der Impfung allein reduziert; der Einsatz von Telbivudin, Lamivudin und Tenofovir scheint in der Schwangerschaft sicher zu sein, ohne dass ein erhöhtes negatives mütterliches oder fötales Ereignis auftritt.“

Tabelle 2: Synopse der Leitlinienempfehlungen

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
<b>NICE, 2013 [4].</b>	<i>Offer tenofovir disoproxil to women with HBV DNA greater than 10<sup>7</sup> IU/ml in the third trimester <b>to reduce the risk of transmission</b> of HBV to the baby.</i>	“Offer”/The recommendations are based on clinical expert opinion.	104. Xu WM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> . 2009; 16(2):94-103 58. Li XM, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. <i>World Journal of Gastroenterology</i> . 2003; 9(7):1501-1503 Yu M, et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> . 2012 Han, et al. A prospective and open-label study for the efficacy of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. <i>Journal of Hepatology</i> 2011;55; 1215-1221. Pan, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HbeAg positive women with chronic hepatitis B. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2012;10; 520-526.
<p><b>Hintergrundtext der NICE-Leitlinie:</b></p> <p>We searched for randomised and observational studies comparing the clinical efficacy of different antiviral treatments in pregnant or lactating women with chronic hepatitis B. A total of five studies have been identified and included in this review, of which two are randomised controlled trials and three are prospective open-label studies. Three studies compared lamivudine versus no therapy (with or without hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and/or vaccine) during the third trimester. Two studies compared telbivudine versus no therapy (with or without HBIG and/or vaccine) during the second or third trimester. All studies included HBeAg positive pregnant women and were conducted in the Asia Pacific regions (China and Philippines).</p> <p>...</p> <p>No controlled studies have been identified for other nucleos(t)ide analogues, including tenofovir. Lamivudine and telbivudine are not currently used in clinical practice. The GDG recognised that short-term antiviral therapy works effectively in the HIV population and agreed the same should apply to the hepatitis B population. The GDG considered that tenofovir is a drug that is highly potent, and would be permissible for use in pregnancy as used in the HIV field, and has a high barrier to resistance and therefore should be recommended. The GDG agreed that entecavir is not currently used. The GDG were aware of data on post partum flares in hepatitis B which indicated a possible benefit in treating beyond 4 weeks to provide additional protection for the mother.</p> <p>...</p> <p>The GDG agreed that studies on the long term effects of tenofovir in pregnant women were needed.</p>			
<b>AASLD, 2016 [6].</b>	<i>The AASLD suggests <b>antiviral therapy to reduce the risk of perinatal transmission</b> of hepatitis B in HBsAg-</i>	Conditional/Low	115. Wiseman E, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. <i>Med J Aust</i> . 2009; 190:489–492.

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
	<p><i>positive pregnant women with an HBV DNA level &gt;200,000 IU/mL</i></p>		<p>116. Sun KX, et al. A predictive value of quantitative HBsAg for serum HBV DNA level among HBeAg-positive pregnant women. <i>Vaccine</i>. 2012; 30:5335–40.</p> <p>117. Zou H, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. <i>J Viral Hepat</i>. 2012; 19:e18–25.</p> <p>118. Kubo A, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. <i>Ann Intern Med</i>. 2014; 160:828–835.</p> <p>119. Brown RS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B virus infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. <i>Hepatology</i>. 2016; 63:319–333.</p> <p>120. Siberry GK, et al. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy. <i>Clin Infect Dis</i>. 2015; 61:996–1003.</p> <p>121. Han L, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. <i>World J Gastroenterol</i>. 2011; 17:4321–4333.</p> <p>122. Shapiro RL, et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. <i>J Infect Dis</i>. 2005; 192:720–727.</p> <p>123. Corbett AH, et al. Antiretroviral pharmacokinetics in mothers and breastfeeding infants from 6 to 24 weeks post-partum: results of the BAN Study. <i>Antivir Ther</i>. 2014; 19:587–595.</p> <p>124. Mirochnick M, et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of mothers receiving highly active antiretroviral therapy. <i>Antimicrob Agents Chemother</i>. 2009; 53:1170–1176.</p> <p>125. Benaboud S, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. <i>Antimicrob Agents Chemother</i>. 2011; 55:1315–1317.</p> <p>126. Mirochnick M, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir in HIV-infected women during labor and their infants during the first week of life. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i>. 2014; 65:33–41.</p> <p>127. Hu Y, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. <i>BMC Pregnancy Childbirth</i>. 2013; 13:119.</p> <p>128. [Accessed August 1, 2015] The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. <a href="http://apregistry.com/forms/exec-summary.pdf">http://apregistry.com/forms/exec-summary.pdf</a></p>

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
	<i>The AASLD recommends against the use of antiviral therapy <b>to reduce the risk of perinatal transmission of hepatitis B in the HBsAg-positive pregnant woman with an HBV DNA ≤200,000 IU/mL.</b></i>	Strong/Low	siehe oben
<p><b>Hintergrundtext der AASLD-Leitlinie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The infants of all HBsAg-positive women should receive immunoprophylaxis (HBV vaccination ± hepatitis B immunoglobulin, per WHO/Centers for Disease Control and Prevention recommendations).</li> <li>2. The only antivirals studied in pregnant women are lamivudine, telbivudine, and tenofovir.</li> <li>3. Antiviral therapy was started at 28–32 weeks of gestation in most of the studies.</li> <li>4. Antiviral therapy was discontinued at birth to 3 months postpartum in most of the studies. With discontinuation of treatment, women should be monitored for ALT flares every 3 months for 6 months.</li> <li>5. There are limited data on level of HBV DNA for which antiviral therapy is routinely recommended. The level of &gt;200,000 IU/mL (1 million copies/mL) is a conservative recommendation.</li> <li>6. For pregnant women with immune-active hepatitis B, treatment should be based on recommendations for non-pregnant women.</li> <li>7. Breastfeeding is not contraindicated. These antivirals are minimally excreted in breast milk and are unlikely to cause significant toxicity. The unknown risk of low-level exposure to the infant should be discussed with mothers.</li> <li>8. There are insufficient long-term safety data in infants born to mothers who took antiviral agents during pregnancy and while breastfeeding.</li> <li>9. C-section is not indicated owing to insufficient data to support benefit.</li> </ol>			
<b>CEG, 2015 [3]</b>	<i>Consider Tenofovir monotherapy for pregnant women with HBV DNA &gt;10<sup>7</sup> IU/ml in the third trimester <b>to reduce the risk of transmission of HBV to the baby.</b></i>	1 <sup>1</sup> /A <sup>2</sup>	[78] National Institute for Health and Care Excellence. Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. <a href="http://www.nice.org.uk/Guidance/CG165">http://www.nice.org.uk/Guidance/CG165</a> Accessed August 2014.

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
<b>SOGC, 2017 [2].</b>	<i>In collaboration with an adult infectious diseases/gastroenterology or hepatology specialist, consider antiviral treatment for viral suppression <b>for prevention of perinatal transmission</b> in women with hepatitis B DNA viral loads level &gt;200 000 IU/mL (&gt;10<sup>6</sup> copies/mL), starting at 28 to 32 weeks' GA and continuing until delivery.</i>	B <sup>3</sup> /II <sup>4</sup>	21. Zou H, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepat 2012;19:e18e25. 22. Wiseman E, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. Med J Aust 2009;190:489e92. 26. Han L, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2011;17:4321e33. 36. Terrault NA, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63:261e83. 40. Brown Jr RS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016;63:319e33.
<p><b>Hintergrundtext der SOGC-Leitlinie:</b></p> <p><u>Treatment for the Prevention of Perinatal Transmission</u></p> <p>Antiviral therapy with a nucleoside reverse transcriptase inhibitors, starting between 28 to 32 weeks' GA, is recommended to reduce the risk of HBV perinatal transmission among HBsAg-positive pregnant women with an HBV DNA level &gt;200 000 IU/mL (&gt;10<sup>6</sup> copies/mL).<sup>36</sup></p> <p>Several studies done in settings where post exposure prophylaxis is routine showed no perinatal transmission where mothers viral loads were &lt;10<sup>6</sup> copies/mL (&lt;200 000 IU/mL).<sup>21,22,26</sup></p> <p>The same threshold was found in a meta-analysis of lamivudine for the prevention of perinatal transmission.<sup>26</sup></p> <p>Perinatal transmission has been documented at higher HBV DNA viral load levels (see section above on perinatal transmission). A recent meta-analysis of 26 studies that incorporated data from 3 622 women, demonstrated a 70% reduction in perinatal transmission (infant HBsAg at 6 to 12 months, relative risk 0.3; 95% CI 0.2 to 0.4 or infant HBV DNA seropositivity at 6 to 12 months, relative risk 0.3; 95% CI 0.2 to 0.5) with any antiretroviral use (lamivudine, tenofovir, and telbivudine) in the third trimester among infants who received neonatal PEP.<sup>40</sup></p>			
<b>RANZCOG, 1990 [5].</b>	<i>Women with a high viral load in the third trimester (&gt;200,000IU/ml, equivalent to 6 log copies/ml) should be offered antiviral therapy during late pregnancy <b>to reduce viral load prior to delivery, and the risk of mother-to child transmission</b> of Hepatitis B.</i>	Grade B/consensus-based	14. Calvin Q. et al, for the China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. The New England journal of medicine. 2016(374):2324-34. 15. Brown RS Jr MB, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2016;63(1):319-33.

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
<p><b>Hintergrundtext der RANZCOG-Leitlinie:</b></p> <p>Pregnancies of women with high viral load are at greatest risk of post exposure prophylaxis failure, with studies confirming a linear association between vertical transmission and viral load. A recently published randomised controlled trial<sup>14</sup> has confirmed the previous non randomised data, demonstrating the effectiveness of antiviral therapy in late pregnancy to reduce viral load and mother-to-child transmission of Hepatitis B.<sup>15</sup> The trial of Pan et al randomised 200 women with a viral load of &gt;200,000 IU/ml to Tenofovir 300mg/ day from 30-32 weeks until the fourth postnatal week. At delivery, the maternal viral load was &lt;200,000 IU/ml in 68% of mothers receiving Tenofovir, compared to 2% of controls. Perinatal infection (at 28 weeks postnatal age) was 5% among infants of mothers receiving Tenofovir, compared to 18% of controls using intention-to-treat analysis. Reassuringly, per-protocol analysis confirmed 0% transmission in the treated group, compared to 7% in the control group.</p> <p>...</p> <p>HBsAg-positive women should be tested for HBeAg and anti-HBe, HBV DNA level, to identify pregnancies at increased risk of post-exposure prophylaxis failure. Women should also have an assessment of liver function. Women with a high viral load in the third trimester (&gt;200,000IU/ml, equivalent to 6 log copies/ml) should be offered antiviral therapy during late pregnancy to reduce viral load prior to delivery, and the risk of mother-to child transmission of Hepatitis B.</p> <p>...</p> <p>It is recommended that antiviral therapy be commenced in the third trimester (generally between 30-32 weeks) and continued for the first 6 weeks postpartum. The use of antivirals during pregnancy is associated with an increased risk of postpartum flare when treatment is withdrawn, and immunocompetence returns in the puerperium. HBsAg-positive women should be monitored closely for several months post-partum for hepatitis flares, which are usually self-limiting. Lifelong follow up should be offered to HBsAg-positive women for monitoring of complications such as liver disease and hepatocellular carcinoma.</p>			

<sup>1)</sup> A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where benefits clearly outweigh risks (or vice versa) for most, if not all, patients. Most clinicians and patients would want to follow a strong recommendation unless there is a clear rationale for an alternative approach. A strong recommendation usually starts with the standard wording 'We recommend'.

<sup>2)</sup> Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed randomised controlled trials (RCTs), or overwhelming evidence from another source (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.

<sup>3)</sup> B. There is fair evidence to recommend the clinical preventive action.

<sup>4)</sup> II-1: Evidence from well-designed controlled trials without randomization. II-2: Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective) or case-control studies, preferably from more than one centre or research group. II-3: Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in the category.

Abkürzungen: GoR – Grade of Recommendation; LoE – Level of Evidence; MTCT – mother to child transmission; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; RANZOG - Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; WHO – World Health Organisation

## 4 Fazit

Es konnten fünf evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die sich mit der Frage „Wird die antivirale Therapie der Schwangeren mit Hepatitis-B-Virusinfektionen zur Prävention vertikaler Transmission auf das Neugeborene durchgeführt?“ beschäftigen. Alle Leitliniengruppen empfehlen die antivirale Therapie für HBsAg-positive Schwangere um das Risiko einer Übertragung von Hepatitis-B-Virus (HBV) auf das Baby zu reduzieren. Alle empfehlen die Therapie im dritten Trimester oder während der späten Schwangerschaft bei Frauen mit einer hohen Viruslast gekennzeichnet durch den HBV-DNA-Spiegel von größer als 200 000 IE beziehungsweise  $10^6$  Kopien pro Milliliter.

Zwei Leitliniengruppen vergeben einen hohen Empfehlungsgrad für die Therapie [3,4], drei vergeben einen mittleren Empfehlungsgrad [3,5,6]. Eine Leitliniengruppe vergibt einen hohen Empfehlungsgrad gegen die Therapie bei geringer Viruslast [6]. Eine Gruppe legt sich auf einen mittleren Empfehlungsgrad für die antivirale Therapie fest [2].

Die Leitliniengruppe der CEG bewertet die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz hoch, hier wurde die Empfehlung des NICE adaptiert. Zwei Leitliniengruppen haben die Evidenzbasis als Expertenmeinungen deklariert [4,5]. Eine Gruppe bewertet die Evidenzqualität als niedrig [6]. Die Gruppe der SOGC bewertet die Evidenzqualität mittelmäßig [2].

## Referenzen

1. **Brown RS, Jr., McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al.** Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63(1):319-333.
2. **Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J.** No. 342-Hepatitis B and Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(3):181-190.
3. **HIV CEGAfHa.** United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B & C [online]. 2015. [Zugriff: 13.09.2019]. URL: [https://www.bashh.org/documents/United%20Kingdom%20National%20Guideline%20on%20the%20Management%20of%20the%20Viral%20Hepatitides%202015\\_NICE.pdf](https://www.bashh.org/documents/United%20Kingdom%20National%20Guideline%20on%20the%20Management%20of%20the%20Viral%20Hepatitides%202015_NICE.pdf).
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Hepatitis B (chronic): diagnosis and management [online]. CG165. 10.2017. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 13.09.2019]. (Clinical guideline). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/>.
5. **Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG).** Management of Hepatitis B in pregnancy [online]. Melbourne (AUS): RANZCOG; 1990. [Zugriff: 13.09.2019]. URL: [https://ranzcof.edu.au/RANZCOG\\_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-Hepatitis-B-in-Pregnancy-\(C-Obs-50\)-Review-July-2016.pdf?ext=.pdf](https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-Hepatitis-B-in-Pregnancy-(C-Obs-50)-Review-July-2016.pdf?ext=.pdf).
6. **Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al.** AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63(1):261-283.

## Anhang

### Extraktion der systematischen Übersichtsarbeit von Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1].

Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

We performed a systematic review and meta-analysis to compare the effect of oral HBV therapy (lamivudine, entecavir, telbivudine, or tenofovir) on MTCT prevention, HBV DNA suppression, and maternal and fetal safety including major birth defect rates.

#### Methodik

##### Population:

- pregnant women diagnosed with chronic HBV infection (characterized by the presence of HBsAg for more than 6 months)

##### Intervention:

- antiviral therapy during pregnancy

##### Komparator:

- keine Angabe

##### Endpunkte:

- infant outcomes: risk of MTCT (defined by HBsAg seropositivity at 6-12months or HBV DNA positivity at 6-12 months); Apgar score (1 minute); prematurity rate; congenital malformation rate
- maternal outcomes: HBV DNA suppression, alanine aminotransferase (ALT) normalization, HBeAg loss, HBeAg seroconversion, cesarean section rate, postpartum hemorrhage rate, elevated creatine kinase

We excluded studies that enrolled infants who did not receive immunization during the first week postpartum; studies of patients coinfecting with hepatitis C, hepatitis D, or HIV; patients receiving steroids, chemotherapy/immunotherapy, liver transplantation, and hemodialysis; and uncontrolled studies or studies published as abstracts only.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- from early 1988 to September 11, 2014

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias assessment tool and the Newcastle-Ottawa Scale for randomized controlled trials (RCTs) and observational studies, respectively

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien (siehe auch Abbildung 1 bis 2):

- 26 studies included in systematic review (10 RCTs, 16 non-randomized studies)
- 3 622 pregnant women

Table 1. Characteristics of the Included Studies

Author, Year	Interventions	Participants (Mothers) (N)	Country	Age (Years)	Baseline HBV DNA Level (Log <sub>10</sub> IU/mL)	Baseline ALT Level (U/L)	Treatment Start (Gestational Weeks)	Treatment Discontinuation (Postpartum Weeks)	HBIG + Vaccine (Infants)	Study Design
Zhang and Wang, 2009 <sup>26</sup>	Telbivudine	31	China	20-40	7.4 ± 0.8	NR	32-36	NR	All	RCT
	Control group	30		20-40	7.5 ± 0.5	NR	NA	NA		
Xu et al., 2009 <sup>27</sup>	Lamivudine	89	China	26 (19-32)	8.6 ± 0.2	0.4 (0.1-5.3) × ULN	32	4	HBV vaccine with or without HBIG	RCT
	Control group	61		25 (20-36)	8.7 ± 0.2	0.4 (0.1-6) × ULN	NA	NA		
Yang et al., 2008 <sup>28</sup>	Lamivudine	20	China	20-40	NR	NR	28	4	All	RCT
	Control group	20		20-40	NR	NR	NA	NA		
Li et al., 2003 <sup>29</sup>	Lamivudine	43	China	20-40	7.5 ± 0.5	NR	28	4	All	RCT
	Control group	52		20-40	7.1 ± 1.3	NR	NA	NA		
Zhang, 2010 <sup>30</sup>	Lamivudine	50	China	NR	6.8 ± 0.9	NR	28	4	All	RCT
	Control group	50		NR	6.9 ± 1.7	NR	NA	NA		
Shi et al., 2009 <sup>31</sup>	Lamivudine	49	China	NR	7.2 ± 1.9	NR	28	4	All	RCT
	Control group	43		NR	6.4 ± 2.1	NR	NA	NA		
Guo et al., 2008 <sup>32</sup>	Lamivudine	70	China	NR	NR	NR	28	4	All	RCT
	Control group	40		NR	NR	NR	NA	NA		
Xiang et al., 2007 <sup>33</sup>	Lamivudine	21	China	NR	8.0 ± 1.2	NR	28	4	All	RCT
	Control group	18		NR	7.2 ± 0.8	NR	NA	NA		
Shi et al., 2005 <sup>34</sup>	Lamivudine	21	China	NR	8.7 ± 0.7	NR	28	4	All	RCT
	Control group	18		NR	8.9 ± 1.1	NR	NA	NA		
Guo et al., 2011 <sup>35</sup>	Telbivudine	28	China	NR	7.7 ± 4.6	NR	28	4	All	RCT
	Control group	26		NR	7.9 ± 3.5	NR	NA	NA		
Zhang et al., 2014 <sup>36</sup>	Telbivudine	252	China	29.8 ± 6.3	6.9 ± 0.4	30.1 ± 27.9	28-30	4	All	Prospective, open-label, interventional trial
	Lamivudine	51		28.4 ± 7.1	6.9 ± 0.4	39.7 ± 26.4	28-30	4		
	Control group	352		28.9 ± 4.6	6.8 ± 0.5	29.5 ± 20.7	NA	NA		
Greenup et al., 2014 <sup>37</sup>	Tenofovir	58	Australia	30.0 ± 8.5	7.9 ± 0.8	28 (22-36)	32	12	All	Cohort study
	Lamivudine	52		28.0 ± 5.3	7.7 ± 0.6	22 (18-30)	32	4		
	Control group	20		28.0 ± 5.0	8 ± 0.04	25 (17-31)	NA	NA		
Celen et al., 2013 <sup>38</sup>	Tenofovir	21	Turkey	28.2 ± 4.1	8.3	56 (22-71)	18-27	4	All	Retrospective study
	Control group	24		26.9 ± 2.9	8.3	52 (19-77)	NA	NA		
Jiang et al., 2012 <sup>39</sup>	Lamivudine	164	China	27.3 ± 4.4	7.8 ± 0.8	39.6 ± 26.0	24-32	At delivery	All	Cohort study
	Control group	92		26.4 ± 3.2	7.9 ± 0.6	42.2 ± 0.4	NA	NA		
Chen et al., 2012 <sup>40</sup>	Lamivudine	75	China	NR	7.7 ± 0.5	NR	24-32	4	All	Cohort study
	Control group	28		NR	7.3 ± 0.4	NR	NA	NA		
Yu et al., 2012 <sup>41</sup>	Lamivudine	94	China	26.4 ± 4.2	6.9 ± 0.4	45.0	24-32	Continued for variable duration after delivery	All	Cohort study
	Control group	91		25.8	7.0 ± 0.6	45.0	NA	NA		
Pan et al., 2012 <sup>42</sup>	Telbivudine	53	China	27 (21-34)	8.08 (6.6-9.4)	60.4 (41.4-422)	12-30	Continued for variable duration after delivery	All	Prospective, non-randomized open-label trial
	Control group	35		27 (21-33)	8.1 (6.8-9.1)	63.2 (42.4-262.5)	NA	NA		
Han et al., 2012 <sup>43</sup>	Telbivudine	120	China	26.0 ± 3.5	7.3 ± 0.5	31.0 ± 32.2	20-32	4	All	Cohort study
	Control group	100		26.4 ± 3.2	7.3 ± 0.6	31.5 ± 35.1	NA	NA		
Han et al., 2011 <sup>44</sup>	Telbivudine	135	China	27 (20-38)	7.4 ± 0.6	35.7 ± 43.4	20-32	4	All	Cohort study

Abbildung 1: Characteristics of the Included Studies aus Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1]

Table 1. Continued

Author, Year	Interventions	Participants (Mothers) (N)	Country	Age (Years)	Baseline HBV DNA Level (Log <sub>10</sub> IU/mL)	Baseline ALT Level (U/L)	Treatment Start (Gestational Weeks)	Treatment Discontinuation (Postpartum Weeks)	HBIG + Vaccine (Infants)	Study Design
Feng, 2007 <sup>45</sup>	Control group	94	China	26 (20-35)	7.3 ± 0.6	42.5 ± 40.1	NA	NA	All	RCT
	Lamivudine	48		NR	8.3 ± 1.2	NR	28	4		
Li et al., 2006 <sup>46</sup>	Control group	42	China	NR	8.3 ± 1.9	NR	NA	NA	All	RCT
	Lamivudine	36		NR	6.9 ± 0.8	NR	28	4		
Han et al., 2005 <sup>47</sup>	Control group	44	China	NR	> 5.00	NR	NA	NA	All	RCT
	Lamivudine	43		NR	7.2 ± 0.9	NR	28	4		
Zhang, 2010 <sup>49</sup>	Control group	35	China	NR	> 5.6	NR	NA	NA	All	RCT
	Telbivudine	60		NR	NR	NR	28	4		
Yao et al., 2011 <sup>48</sup>	Control group	60	China	NR	NR	NR	NA	NA	All	RCT
	Telbivudine	28		NR	7.5 ± 0.6	NR	28	4		
Chen et al., 2015 <sup>50</sup>	Control group	30	Taiwan	NR	7.5 ± 0.7	NR	NA	NA	All	Open-labeled, nonrandomized controlled trial
	Tenofovir	62		32.5 ± 3.2	8.2 ± 0.5	16.6 ± 14.4	28	4		
Yu et al., 2014 <sup>51</sup>	Control group	56	China	32.4 ± 3.1	8.2 ± 0.4	23.3 ± 36.2	NA	NA	All	Cohort study
	Telbivudine	233		26.8 ± 3.9	7.8 ± 0.8	57.6 ± 83.5	8-32	At delivery		
	Lamivudine	154		26.7 ± 3.5	7.7 ± 0.7	56.3 ± 82.7	NA	NA		

Abbreviation: HBIG, hepatitis B immunoglobulin

Table 2. Risk of Bias Assessment for the Included RCTs

Author, Year	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants, Personnel, and Assessors	Incomplete Outcome Data	Selective Outcome Reporting	Other Sources of Bias	Risk of Bias
Zhang and Wang, 2009 <sup>26</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	No missing outcome	All prespecified outcomes reported	No	Unclear
Xu et al., 2009 <sup>27</sup>	Unclear	Sequentially numbered drug containers of identical appearance	Adequate blinding	One arm of data missing for ethics	All prespecified outcomes reported	No	Low
Yang et al., 2008 <sup>28</sup>	Random number table	Sequentially numbered drug containers of identical appearance	Adequate blinding	No missing outcome data	All prespecified	No	Low
Li et al., 2003 <sup>29</sup>	Computer random number generator	Unclear	Measurement not influenced by lack of blinding	No missing outcome data	All prespecified outcomes reported	No	Low
Zhang, 2010 <sup>30</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	None	None	Unclear
Shi et al., 2009 <sup>31</sup>	Computer random number generator	Sequentially numbered drug containers of identical appearance	Adequate blinding	Missing outcomes have no impact on effect size	All prespecified outcomes reported	No	Low
Guo et al., 2008 <sup>32</sup>	Adequate	Unclear	Unclear	No missing outcome	All prespecified outcomes reported	No	Unclear
Xiang et al., 2007 <sup>33</sup>	Adequate	Unclear	Unclear	No missing outcome	All prespecified outcomes reported	No	Unclear
Shi et al., 2005 <sup>34</sup>	Random table	Unclear	Measurement not influenced by lack of blinding	No missing outcome data	All prespecified outcomes reported	No	Low
Guo et al., 2011 <sup>35</sup>	Unclear	Unclear	No blinding	No missing outcome data	All prespecified outcomes reported	No	High/unclear

Abbildung 2: Risk of Bias Assessment for the Included RCTs aus Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1]

**Table 3. Risk of Bias Assessment for the Observational Studies**

Author, Year	Selection		Comparability		Outcome	
	Representativeness of the Exposed Cohort	Selection of the Nonexposed Cohort	Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis	Assessment of Outcome	Was Follow-Up Long Enough for Outcomes to Occur	Adequacy of Follow-Up of Cohorts
Zhang et al., 2014 <sup>36</sup>	Somewhat representative of the community or population	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for any additional factors	Record linkage	Yes	Adequate
Greenup et al., 2014 <sup>37</sup>	Somewhat representative of the community or population	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for any additional factors	Record linkage	Yes	Adequate
Celen et al., 2013 <sup>38</sup>	Somewhat representative of the community or population	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for most important factor	Record linkage	Yes	Adequate
Jiang et al., 2012 <sup>39</sup>	No description	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for most important factor	No description	Yes	Adequate
Chen et al., 2012 <sup>40</sup>	No description	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for most important factor	No description	No	Unclear
Yu et al., 2012 <sup>41</sup>	Somewhat representative of the community or population	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for most important factor	Record linkage	Yes	Adequate
Pan et al., 2012 <sup>42</sup>	Somewhat representative of the community or population	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for most important factor	Record linkage	Yes	Adequate
Han et al., 2012 <sup>43</sup>	No description	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for most important factor	No description	Unclear	unclear
Han et al., 2011 <sup>44</sup>	Somewhat representative of the community or population	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for most important factor	Record linkage	Yes	Adequate
Feng, 2007 <sup>45</sup>	No description	No description	No description	No description	No description	No description
Li et al., 2006 <sup>46</sup>	No description	No description	No description	No description	No description	No description
Han et al., 2005 <sup>47</sup>	No description	No description	No description	No description	No description	No description
Yao et al., 2011 <sup>48</sup>	No description	No description	No description	No description	No description	No description
Zhang, 2010 <sup>49</sup>	No description	No description	No description	No description	No description	No description
Chen et al., 2015 <sup>50</sup>	Somewhat representative of the community or population	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for any additional factors	Record linkage	Yes	Adequate
Yu et al., 2014 <sup>51</sup>	Somewhat representative of the community or population	Drawn from the same community as the exposed cohort	Study controls for most important factor	Independent blind assessment	Yes	Adequate

Abbildung 3: Risk of Bias Assessment for the Observational Studies aus Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1]

Qualität der Studien (siehe auch Abbildungen 2 bis 3):

- 5 RCTs have low risk of bias, 5 studies have a high risk of bias due to unclear/unreported methods of randomization, allocation concealment, blinding, or incomplete outcome data reporting
- nonrandomized studies: overall methodological quality and features adequate or appropriate as 60% of the studies reported adequate patient selection methods, comparable study groups, and adequate outcome measures and follow-up data

Studienergebnisse:

- MTCT at 6-12 months
  - hepatitis B surface antigen seropositivity (risk ratio = 0.3, 95% confidence interval 0.2-0.4)
  - infant HBV DNA seropositivity (risk ratio = 0.3, 95% confidence interval 0.2-0.5)

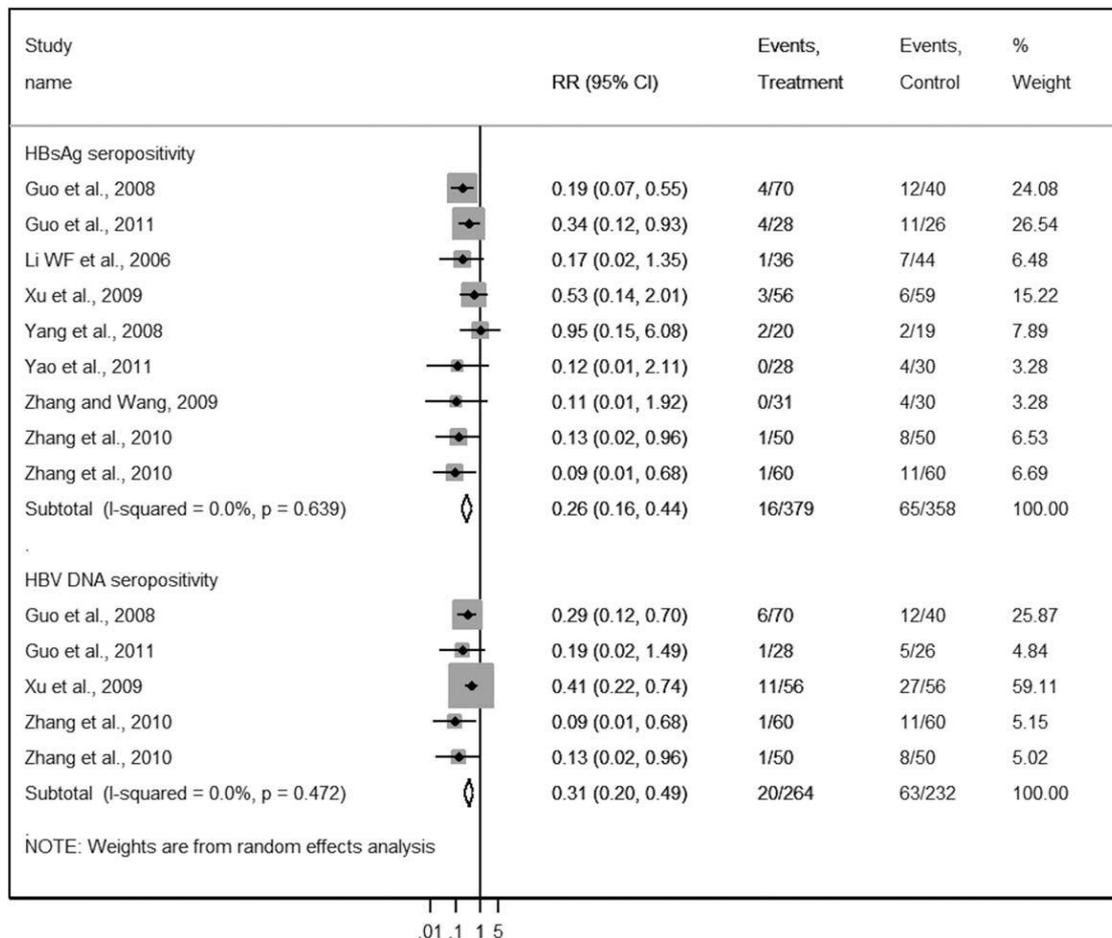


Abbildung 4: Forest plots of infant outcomes for RCTs comparing any antiviral therapy versus control at 6-12 months follow-up aus Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1].

- further infant outcomes:
  - no significant differences in congenital malformation rate, prematurity rate, Apgar scores

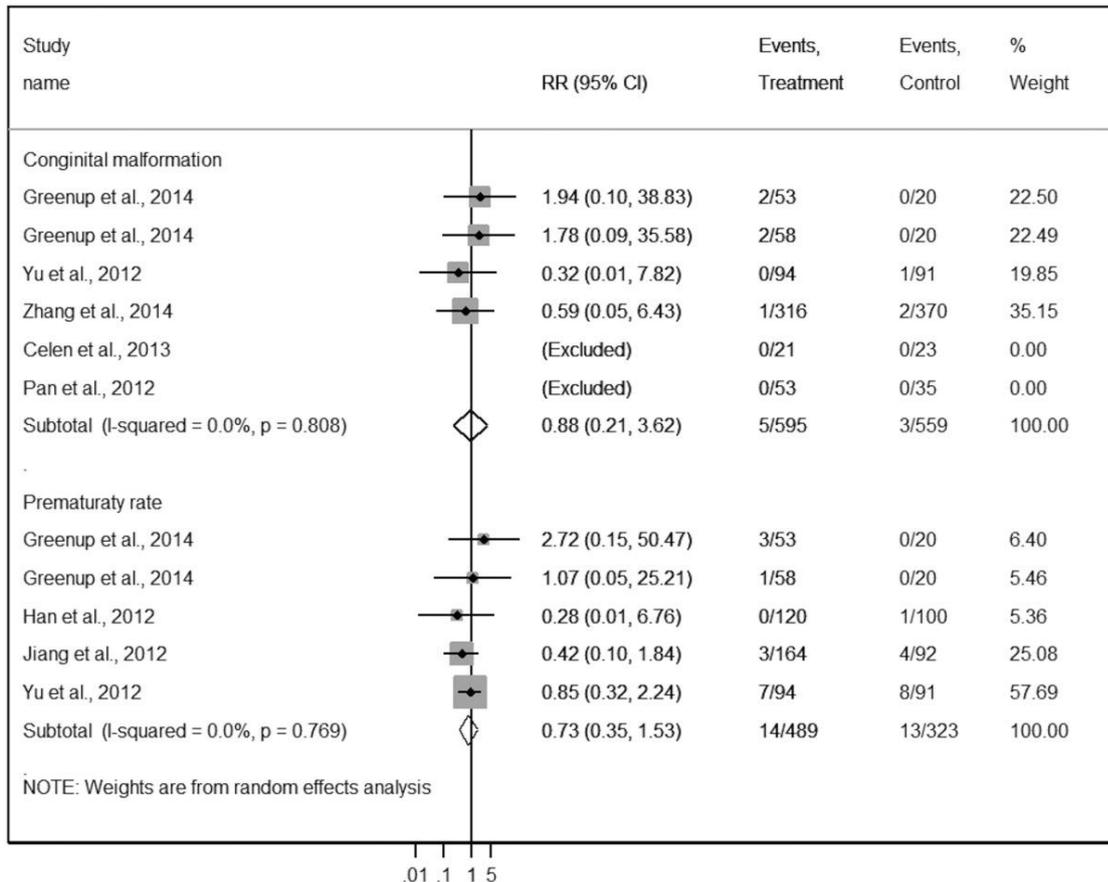


Abbildung 5: Forest plot of congenital malformation and prematurity rates reported for studies comparing any antiviral therapy versus control aus Brown RS Jr MB, et al. 2016 [1].

- maternal outcomes:
  - Lamivudine or telbivudine improved maternal HBV DNA suppression at delivery and during 4-8 weeks' postpartum follow-up compared to control.
  - Tenofovir showed improvement in HBV DNA suppression at delivery.
  - No significant differences were found in postpartum hemorrhage, cesarean section, and elevated creatinine kinase rates.

### Anmerkung / Fazit der Autoren

Antiviral therapy improves HBV suppression and reduces MTCT in women with chronic HBV infection with high viral load compared to the use of hepatitis B immunoglobulin and vaccination alone; the use of telbivudine, lamivudine, and tenofovir appears to be safe in pregnancy with no increased adverse maternal or fetal outcome.

### Kommentare zum Review

- *Funding Information: American Association for the Study of Liver Diseases (to M.M.)*
- *Potential conflict of interest: Dr. Lok advises and received grants from Gilead. She consults for GlaxoSmithKline and Merck and received grants from Bristol-Myers Squibb. Dr. Brown consults for Gilead and Bristol-Myers Squibb.*
- *Unklar, welche der Wirkstoffe in Deutschland für die Anwendung in der Schwangerschaft zugelassen sind.*

## Recherchestrategie

#	Suchfrage
1	hepatitis b[MeSH Terms]
2	((((hepatitis[tiab]) OR hepatitides[tiab])) AND b[tiab]
3	(hbv[tiab]) OR chb[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	"prenatal care"[MeSH Terms]
6	pregnancy[MeSH Terms]
7	(((((prenatal[tiab]) OR intrapartum[tiab]) OR perinatal[tiab]) OR antenatal[tiab]) AND care[tiab]
8	(pregnan*[tiab]) AND gravidit*[tiab]) AND gestation*[tiab] OR maternity[tiab])
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#4 AND #9
11	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
12	#10 AND #11
13	(#12) AND ("2014/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(((((hepatitis[ti]) OR hepatitides[ti])) AND b[ti]))
15	#14 AND #11
16	#15 AND ("2014/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(((((prenatal[ti]) OR intrapartum[ti]) OR perinatal[ti]) OR antenatal[ti]) AND care[ti]))
18	(#5 OR #17) AND #11
19	#18 AND ("2014/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	#13 OR #16 OR #19

# Stellungnahme

Abteilung Fachberatung Medizin



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **HBsAg (Hepatitis B surface antigen) in der Schwangerschaft: Screening und antivirale Therapie bei positivem HBsAg – Update zweier Stellungnahmen aus dem Jahr 2019**

Auftrag / Anfrage von: [REDACTED] (Abteilung MVL)

Bearbeitet von: [REDACTED]

Datum: 8. Juli 2022

Letzte Aktualisierung: 8. Juli 2022

Dateiname: SN\_Update\_Screening\_Therapie\_08072022\_final.docx

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Sachverhalt .....	5
2 Methodisches Vorgehen.....	6
2.1 Konkretisierung der Fragestellungen.....	6
2.2 Literaturrecherchen .....	6
2.3 Auswahl der Fundstellen .....	7
2.4 Extraktion und Bewertung der Fundstellen.....	7
3 Ergebnisse.....	9
3.1 Übersicht der Fundstellen .....	9
3.2 Fragestellung zum Screening .....	9
3.2.1 Evidenzbasierte Leitlinien .....	9
3.2.2 Übersichtsarbeiten .....	16
3.3 Fragestellung zur Therapie .....	16
3.3.1 Evidenzbasierte Leitlinien .....	16
3.3.2 Übersichtsarbeiten .....	24
3.3.3 Primärstudien .....	25
4 Zusammenfassung und Diskussion.....	26
Referenzen .....	28
Anhang .....	31
Recherchestrategie .....	31
Leitlinien-Bewertung.....	33
Detaillierte Extraktion eines systematischen Reviews .....	37
Extraktion systematischer Reviews .....	43
Extraktion der Primärstudien.....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Schema der Fragestellung zum Screening .....	6
Tabelle 2: PICO-Schema der Fragestellung zur Therapie.....	6
Tabelle 3: Ausschlusskriterien .....	7
Tabelle 4: Synopse der Leitlinienempfehlungen zum Screening auf HBsAG bei schwangeren Frauen.....	10
Tabelle 5: Synopse der Leitlinienempfehlungen zur antiviralen Therapie der Schwangeren .....	17
Tabelle 6: Kritische Bewertung der thematisch relevanten Leitlinien (sortiert nach Jahr der Veröffentlichung).....	33
Tabelle 7: Ergebnisse Meta-Analysen Odds Ratios für den Endpunkt HBsAg (positivity) detected at 6–12 months of life. ....	39
Tabelle 8: Übersicht der eingeschlossenen systematischen Reviews (alphabetische Sortierung). ....	43
Tabelle 9: Übersicht der Primärstudien, die in den Leitlinien zitiert wurden (alphabetische Sortierung). ....	51

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse zum primären Endpunkt HBsAg (positivity) detected at 6–12 months of life des Medikaments Tenofovir Disoproxil Fumarate. ....	39
Abbildung 2: Ergebnisse zum primären Endpunkt HBsAg (positivity) detected at 6–12 months of life des Medikaments Lamivudin.....	40

## Abkürzungsverzeichnis

ALT	alanine aminotransferase
CHB	chronic hepatitis B
CI	confidence interval
HBeAg	hepatitis B e antigen
HBsAg	hepatitis B surface antigen
HBV	hepatitis B virus
HIV	human immunodeficiency virus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
LL	Leitlinie
MA	Metaanalyse/n
MTCT	mother-to-child transmission
N	Anzahl
PICO	Population, Intervention, Kontrollintervention, Endpunkte
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
SR	Systematischer Review
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
WHO	World Health Organisation

# 1 Sachverhalt

Aufgrund der Festlegung der Mutterschafts-Richtlinien [11]:

„4. Bei allen Schwangeren ist nach der 32. Schwangerschaftswoche, möglichst nahe am Geburtstermin, das Blut auf HBsAg<sup>1</sup> zu untersuchen. Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden.

Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist.“

werden Schwangere mit einer Indikation für eine antivirale Therapie evtl. zu spät diagnostiziert.

Die Mitglieder des UA MB hatten sich am 27. August 2020 bezüglich der weiteren Beratungen zu diesem Sachverhalt verständigt, zunächst die Aktualisierung der S3-Leitlinie „Hepatitis-B-Virusinfektion – Prophylaxe, Diagnostik und Therapie“ abzuwarten. Am 28. Juni 2021 wurde die aktualisierte Leitlinie [6] veröffentlicht, in der empfohlen wird, dass das Screening auf Hepatitis B während der Schwangerschaft „so früh wie möglich durchgeführt werden [sollte], um mit der Therapie – falls erforderlich – nach dem ersten Trimester, aber idealerweise vor der 28. Schwangerschaftswoche beginnen zu können“. [6]

Aufgrund dieses Sachverhalts wurde im Plenum am 19. November 2021 beschlossen [10], das Beratungsverfahren zur „Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“ einzuleiten. Im Zuge dessen hat der UA MB die Abteilung Fachberatung Medizin mit einer Aktualisierung zweier Stellungnahmen beauftragt: Zum einen die am 12. September 2019 beauftragte Leitlinienrecherche zum Thema der Untersuchung auf Hepatitis-B-Virusinfektion bei Schwangeren [13] sowie die am 13. November 2019 beauftragte ergänzende Stellungnahme im Hinblick auf die antivirale Therapie der Schwangeren zur Prävention vertikaler Transmission auf das Neugeborene [12].

Der Auftrag an die Fachberatung Medizin zur Aktualisierung beider Stellungnahmen aus dem Jahr 2019, soll nicht nur die aktuellen Erkenntnisse aus der Leitlinien-Recherche umfassen, sondern auch die Erkenntnisse aus den beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen schriftlichen und mündlichen Ersteinschätzungen.

---

<sup>1</sup> HBsAg - Hepatitis B surface antigen

## 2 Methodisches Vorgehen

In der Stellungnahme werden zwei Fragestellungen aus bereits vorliegenden Stellungnahmen aus dem Jahr 2019 zusammengefasst und aktualisiert. Nachfolgend wird das methodische Vorgehen inklusive der jeweiligen Ergebnisse zur systematischen Suche und Auswahl der Literatur für die Bearbeitung des Auftrages dargestellt.

### 2.1 Konkretisierung der Fragestellungen

Die Suche nach internationalen Leitlinien/Empfehlungen soll die Frage „Wann soll das Screening auf HBsAG bei schwangeren Frauen durchgeführt werden?“ beantworten (siehe Tabelle 1).

*Tabelle 1: PICO-Schema der Fragestellung zum Screening.*

<b>Population</b>	Schwangere Frauen
<b>Intervention / Kontrolle</b>	Screening auf HBsAG / Kontrollintervention nicht festgelegt
<b>Endpunkte</b>	Nicht festgelegt
<b>Studientypen</b>	Evidenzbasierte klinische Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten (aus dem Einschätzungsverfahren)

Die Suche nach internationalen Leitlinien/Empfehlungen soll die Frage „Soll die antivirale Therapie der Schwangeren zur Prävention vertikaler Transmission auf das Neugeborene durchgeführt werden?“ beantworten (siehe Tabelle 2). Von besonderem Interesse ist dabei der Zeitpunkt des Beginns der antiviralen Therapie.

*Tabelle 2: PICO-Schema der Fragestellung zur Therapie.*

<b>Population</b>	Schwangere Frauen mit positivem HBsAG
<b>Intervention / Kontrolle</b>	Antivirale Therapie / Kontrollintervention nicht festgelegt
<b>Endpunkte</b>	vertikale Transmission auf das Neugeborene
<b>Studientypen</b>	Evidenzbasierte klinische Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten (aus dem Einschätzungsverfahren) und ggf. Studien (Primärstudien und Übersichtsarbeiten), die in den Leitlinien zitiert wurden.

### 2.2 Literaturrecherchen

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach Leitlinien zu zuvor genannten Fragestellungen durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Folgende Datenbank wurden ohne Sprachrestriktion dafür durchsucht: PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen und Fachgesellschaften. Ergänzend fand eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) mit englischen und deutschen Suchbegriffen statt, unter Verwendung des privaten Modus.

Die Erstrecherche wurde am 13.09.2019 durchgeführt und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt.

Für die Updaterecherche wurde die Recherchestrategie der Erstrecherchen unverändert übernommen. Der Suchzeitraum wurde auf den 01.09.2019 bis 09.02.2022 eingeschränkt und die Recherche am 07.03.2022 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab insgesamt 552 Referenzen.

Zusätzlich wurden 38 Referenzen aus Einschätzungen übermittelt sowie 15 Referenzen als Hintergrundliteratur/sonstige identifizierte Literatur aufgenommen.

Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen und Fachgesellschaften ist im Anhang der Stellungnahme aufgeführt.

Die Recherche ergab eine Gesamtmenge von 605 Referenzen.

### 2.3 Auswahl der Fundstellen

Die durch die Recherche ermittelten Treffer wurden einem zweistufigen Auswahlprozess (Screening) im 4-Augen-Prinzip unterzogen. Im 1. Screening erfolgte eine Prüfung nach Titel und Abstract. Die hierbei eingeschlossenen 69 Treffer wurden im Volltext auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung geprüft (2.Screening). Insgesamt konnten 18 Referenzen in die vorliegende Stellungnahme aufgenommen werden. Dissense im Screeningprozess wurden per Diskussion aufgelöst. In Tabelle 3 sind die im 1. und 2. Screening verwendeten Ausschlusskriterien dargestellt.

*Tabelle 3: Ausschlusskriterien*

Abkürzung	Bezeichnung	Präzisierung
a1	Population nicht relevant	andere Indikation z.B. keine schwangeren Frauen
a2	Intervention nicht relevant	andere Intervention z.B. Kaiserschnitt
a3	Methodische Mängel	Leitlinie oder Übersichtsarbeit (Review) ohne Hinweise auf die Anwendung systematischer, reproduzierbarer Methoden.
a4	Andere Gründe	z.B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Versorgungskontext nicht übertragbar</li> <li>• abweichendes Studiendesign (z.B. Primärstudie)</li> <li>• Dublette</li> <li>• Sprache</li> <li>• Tierstudie</li> </ul>

### 2.4 Extraktion und Bewertung der Fundstellen

Die relevanten Informationen wurden von zwei MethodikerInnen aus den identifizierten Fundstellen in Tabellen extrahiert. Entsprechend der PICO-Fragestellungen der vorliegenden Stellungnahme wurden aus den Leitlinien Empfehlungen inklusive der verknüpften Empfehlungsstärke, des Evidenzlevels und den Literaturverweisen extrahiert. Darüber hinaus wurden für die ausgewählten Leitlinien folgende Aussagen über Kriterien für die Vertrauenswürdigkeit ihrer Empfehlungen überprüft:

1. Repräsentatives Gremium;
2. Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

3. Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
4. Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
5. Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
6. Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Neben den Leitlinien wurden auch Übersichtsarbeiten extrahiert, die im Rahmen des Einschätzungsverfahrens eingegangen sind. Es wurden nur Übersichtsarbeiten extrahiert, die einen systematischen Ansatz verfolgt haben, d.h. bei denen eine klare PICO-Fragestellung formuliert wurde und mindestens eine Datenbank durchsucht wurde. Übersichtsarbeiten, die einen nicht-systematischen Ansatz verfolgten (z.B. narrativer Review), wurden nicht berücksichtigt. Es wurden die relevanten PICO-Fragestellungen und das Hauptergebnis extrahiert. Weiterhin wurde aus inhaltlichen Gründen eine besonders relevante Übersichtsarbeit detailliert extrahiert (inklusive ausführlicher Darstellung der wichtigsten Ergebnisse).

Für die zweite Fragestellung (Zeitpunkt der antiviralen Therapie) ist insbesondere der Zeitpunkt des Beginns der Therapie relevant. Für die Beantwortung dieser Fragestellung sollte ggf. die zitierte Literatur aus den Leitlinien herangezogen werden. Entsprechend wurde die zitierte Literatur nach Studientypen klassifiziert und Übersichtsarbeiten mit einem systematischen Ansatz sowie kontrollierte Primärstudien berücksichtigt. Für die relevanten Studien wurden die PICO-Schemata extrahiert. Da eine kritische Bewertung der Übersichtsarbeiten bzw. der Studien bereits im Rahmen der Erstellung der Leitlinien erfolgte, wurde keine erneute Bewertung der methodischen Qualität dieser Studientypen vorgenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Übersicht der Fundstellen

Für diese Stellungnahme konnten neun Leitlinien eingeschlossen werden, die Empfehlungen zu den beiden Fragestellungen geben. Zudem wurden insgesamt neun Übersichtsarbeiten eingeschlossen. Die Darstellung der Ergebnisse folgt entsprechend der beiden Fragestellungen.

Zunächst erfolgt eine Darstellung zur Überprüfung der Vertrauenswürdigkeit der Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien in Tabelle 6 im Anhang. Alle ausgewählten Leitlinien wenden systematische, reproduzierbare Methoden an. Dennoch liegt für einige Leitlinien ein hohes Verzerrungspotential in den unklaren oder negativen Beschreibungen der Methoden zu Konsensfindungen (USPSTF [8], RANZCOG [29], AASLD [33], CDC [31], SOGC [4]), zur Zusammensetzung der Gremien (RANZCOG [29], AASLD [33]) und zur Systematik (RANZCOG [29], AASLD [33]) vor. Die zugrundeliegende Evidenz wird von allen Leitliniengruppen im Sinne eines Evidenzkörpers bewertet, sodass häufig nicht eindeutig nachvollziehbar ist, welche Quelle im Einzelnen wie bewertet wurde.

Für die Fragestellung nach der antiviralen Therapie ist insbesondere der Zeitpunkt des Beginns der Therapie relevant; dafür wurde die zitierte Literatur aus den Leitlinien herangezogen. Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die nicht bereits im Einschätzungsverfahren dem G-BA übermittelt wurde. Zudem wurden neun Primärstudien identifiziert.

### 3.2 Fragestellung zum Screening

#### 3.2.1 Evidenzbasierte Leitlinien

Die relevanten Empfehlungen der Leitlinien sind in Tabelle 4 dargestellt. In Empfehlungen oder Hintergrundtext mit konkreten Angaben zum Zeitpunkt der Testung sind die entsprechenden Textstellen durch fette Schriftart hervorgehoben.

Es konnten acht evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die sich mit der Frage „Wann soll das Screening auf HBsAG bei schwangeren Frauen durchgeführt werden?“ beschäftigen. In drei Leitlinien gibt es Empfehlungen zur Testung, ohne dass Angaben zum Zeitpunkt gemacht werden (DGVS [6], RANZCOG [29], AASLD [33]). In fünf Leitlinien werden Empfehlungen zur Testung mit folgenden konkreten Angaben zum Zeitpunkt gemacht:

- beim ersten pränatalen Besuch (NICE [24], USPSTF [1,8])
- während eines frühen pränatalen Besuchs (z. B. im ersten Trimester) und, falls nicht pränatal getestet, zum Zeitpunkt der Entbindung (CDC [31])
- in der frühen Schwangerschaft, bei erhöhtem Infektionsrisiko in der späten Schwangerschaft erneut, zum Zeitpunkt der Entbindung falls Ergebnis nicht bekannt (SOGC [4])
- so früh wie möglich während der Schwangerschaft (WHO [35]).

Alle Empfehlungen haben den höchsten Empfehlungsgrad oder keine Angabe zum Empfehlungsgrad. Zur Frage des geeigneten Zeitpunktes für den Test sind keine Studien zitiert. Diese Angaben basieren auf Fachmeinungen der Leitliniengruppen und gegenseitigen Empfehlungsadaptationen. Sie ergeben sich offensichtlich aus dem Bedarf für Folgemaßnahmen als Konsequenzen des positiven Testbefundes. Empfehlungsformulierungen, die mit dem aktuell gültigen Text der Mutterschafts-Richtlinien vergleichbar sind, gibt es in den internationalen Leitlinien nicht.

Tabelle 4: Synopse der Leitlinienempfehlungen zum Screening auf HBsAG bei schwangeren Frauen.

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
<b>NICE, 2021 [24].</b>	<p>1.2.13: <b>At the first antenatal (booking) appointment</b>, discuss and share information about, and then offer, the following screening programmes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NHS infectious diseases in pregnancy screening programme (HIV, syphilis and hepatitis B) [28]</li> </ul> <p>.... Inform the woman that she can accept or decline any part of any of the screening programmes offered.</p>	Stark/-	Verknüpfung zum “infectious diseases in pregnancy screening” (IPDS) Programm
	IPDS: Screening for this condition [Hepatitis B] is recommended.	Stark/-	<p><u>BASHH 2015</u>: British Association of Sexual Health and HIV 2015, United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B &amp; C 2008 Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV, British Association of Sexual Health and HIV, London available at: <a href="http://www.bashh.org/documents/1927.pdf">http://www.bashh.org/documents/1927.pdf</a></p> <p><u>Department of Health 2011</u>: Department of Health 2011, Hepatitis B antenatal screening and newborn immunisation programme Best practice guidance (2011), Department of Health, London, <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215622/dh_132637.pdf">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215622/dh_132637.pdf</a></p> <p><u>Lin et al., 2009</u>: Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2009;150(12):874-6</p> <p><u>NICE 2013</u>: National Institute for Health and Social Care Excellence 2013, NICE Clinical Guideline: Hepatitis B (chronic): diagnosis and management, National Institute for Health and Social Care Excellence, London</p> <p><u>NICE 2014</u>: National Institute for Health and Social Care Excellence 2014, Hepatitis B: NICE quality standard, National Institute for Health and Social Care Excellence, London</p>

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
			<p><u>NHS England 2016</u>: NHS England 2016, NHS public health functions agreement 2016-17 - Service specification no.15 NHS Infectious Diseases in Pregnancy Screening Programme, NHS England, London, available at <a href="https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2016/02/serv-spec-15.pdf">https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2016/02/serv-spec-15.pdf</a></p> <p><u>PHE 2013</u>: Public Health England 2013, Hepatitis B: the green book, chapter 18, Public Health England, London available at: <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/503768/2905115_Green_Book_Chapter_18_v3_0W.PDF">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/503768/2905115_Green_Book_Chapter_18_v3_0W.PDF</a></p> <p><u>PHE 2013a</u>: Public Health England 2013, The national dried blood spot (DBS) testing service for infants of hepatitis B positive mothers, Public Health England, London, available at <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/343748/The_national_DBS_service_for_infants_of_hepatitis_B_positive_mothers.pdf">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/343748/The_national_DBS_service_for_infants_of_hepatitis_B_positive_mothers.pdf</a></p> <p><u>PHE 2015</u>: Public Health England 2015, Acute hepatitis B (England): annual report for 2014, Public Health England, London, available at: <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457408/hpr3015_hbv-ann.pdf">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457408/hpr3015_hbv-ann.pdf</a></p> <p><u>PHE 2015a</u>: Public Health England 2015, Antenatal screening for infectious diseases in England: summary report for 2014, Public Health England, London, available at: <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/482642/hpr4315_ntntlscrng.pdf">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/482642/hpr4315_ntntlscrng.pdf</a></p> <p><u>PHE 2016</u>: Public Health England 2016, NHS Infectious Diseases in Pregnancy Screening Programme Laboratory Handbook 2016 to 2017, Public Health England, London available at <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/539828/NHS_Infectious_Diseases_in_Pregnancy_Screening_Programme_Laboratory_Handbook_2016_2017_with_gateway_number.pdf">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/539828/NHS_Infectious_Diseases_in_Pregnancy_Screening_Programme_Laboratory_Handbook_2016_2017_with_gateway_number.pdf</a></p>

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
			<p><u>PHE 2016a</u>: Public Health England 2016, NHS Infectious Diseases in Pregnancy Screening Programme Standards 2016 to 2017, Public Health England, London, available: <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/529070/IDPS_Programmeme_Standards_2016_to_2017.pdf">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/529070/IDPS_Programmeme_Standards_2016_to_2017.pdf</a></p> <p><u>PHE 2016b</u>: Public Health England 2016, Professional Briefing for PHE and NHS England Screening KPIs (Q3 2015 to 2016), Public Health England, London, available at <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/544000/Professional_Briefing_Screening_KPIs_Q3_2015_to_2016pdf.pdf">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/544000/Professional_Briefing_Screening_KPIs_Q3_2015_to_2016pdf.pdf</a></p> <p><u>USPSTF 2009</u>: US Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement.[Summary for patients in Annals of Internal Med. 2009 Jun 16;150(12):I36; PMID: 19528547]. Annals of Internal Medicine 2009;150(12):869-73, W154</p>
<b>DGVS, 2021 [6].</b>	EMPFEHLUNG 1.1.2: Bei allen Schwangeren soll ein HBsAg-Screening erfolgen. (Konsens: 100 %, Modifiziert 2020)	A/2 <sup>1</sup>	Zur Empfehlung konnten keine Literaturverweise identifiziert werden.
<b>WHO, 2020 [35].</b>	All pregnant women should be tested for HIV, syphilis and hepatitis B surface antigen (HBsAg)* at least once and <b>as early as possible in the pregnancy.</b> * Insbesondere in Umgebungen mit einer Seroprävalenz von $\geq 2\%$ in der Allgemeinbevölkerung.	HBsAg: strong recommendation/low-quality evidence	Bestehende Empfehlung zum Testen von Schwangeren auf HIV und Syphilis aus den konsolidierten Leitlinien für HIV-Tests von 2019, und für Hepatitis B aus den WHO-Leitlinien für Hepatitis-B- und -C-Tests [36].
<b>USPSTF, 2019 [1,8].</b>	The USPSTF recommends screening for hepatitis B virus (HBV) infection in pregnant women <b>at their first prenatal visit.</b>	A <sup>2</sup> /-	Die USPSTF hat beschlossen, ihre Empfehlung aus dem Jahr 2009 zu aktualisieren. [2] Die Evidenz zum Nutzen (Schlüsselfrage [KQ] 1) und Schaden (KQ 2) universeller Screening-Programme für HBV-Infektionen bei Schwangeren sowie zum Nutzen (KQ 3) und Schaden (KQ 4) von Case-Management-Programmen zur Verhinderung der perinatalen Übertragung wurde systematisch überprüft. Es wurden keine Studien identifiziert, die sich mit den Auswirkungen von

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
			Screening-Programmen auf die perinatale HBV-Übertragung oder mit den möglichen Schäden des Screenings befassten. Der Evidenzbericht wurde auch im Rahmen der Übersichtsarbeiten dargestellt (siehe Kapitel 3.2.2, Henderson et al., 2019 [17])
<b>RANZCOG, 1990 [29].</b>	Universal screening for Hepatitis B is recommended for all pregnant women, regardless of previous testing or vaccination.	Grade A/Evidence-based recommendation <sup>3</sup>	5. GESA Digestive Health Foundation. Australia and New Zealand Chronic Hepatitis B (CHB) recommendations. 2nd edition. 2009/2010. 9. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian Immunisation Handbook. In: Australian Government Department of Health, editor. Canberra 2018. 10. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue, Liver Int. 2009;29 Suppl 1:133-9.
	All HBsAg-positive women should be tested for HBeAg anti-HBe, and HBV DNA level, to identify pregnancies at increased risk of post-exposure prophylaxis failure. Women should also have an assessment of liver function.	Grade A/Evidence-based recommendation <sup>3</sup>	1. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. 2012. p. 167-85. 10. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue, Liver Int. 2009;29 Suppl 1:133-9. 11. Lopez M, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations, Fetal Diagn Ther. 2010;28(1):1-8. 14. Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus, Eur J Pediatr. 2007;166(8):813-8.
<b>AASLD, 2018 [33].</b>	All pregnant women should be screened for HBsAg.	k.A./k.A.	Zur Empfehlung konnten keine Literaturverweise identifiziert werden.
	Women identified as HBsAg positive during pregnancy should be linked to care for additional testing (ALT, HBV DNA, or imaging for HCC surveillance if indicated) and determination of need for antiviral therapy.	k.A./k.A.	Zur Empfehlung konnten keine Literaturverweise identifiziert werden.

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
<b>CDC, 2018 [31].</b>	All pregnant women should be tested for HBsAg <b>during an early prenatal visit (e.g., first trimester)</b> in each pregnancy, even if they have been vaccinated or tested previously. Testing those pregnant women known to be chronically infected with HBV provides documentation of the positive HBsAg test result obtained during pregnancy and helps to ensure that their infants will be identified for timely prophylaxis. - All HBsAg-positive pregnant women should be tested for HBV DNA to guide the use of maternal antiviral therapy during pregnancy for the prevention of perinatal HBV transmission (new recommendation).	k.A./k.A.	Zur Empfehlung konnten keine Literaturverweise identifiziert werden.
	<b>Women not tested prenatally</b> , those with clinical hepatitis, and those whose behaviors place them at high risk for HBV infection (e.g., recent or current injection-drug use, having had more than one sex partner in the previous 6 months or an HBsAg-positive sex partner, having been evaluated or treated for a STI) <b>should be tested at the time of admission to the hospital or birthing facility for delivery.</b>	k.A./k.A.	Zur Empfehlung konnten keine Literaturverweise identifiziert werden.
<b>SOGC, 2017 [4].</b>	Pregnant women should be offered screening for hepatitis B virus infection <b>in early pregnancy</b> by determination of their hepatitis B surface antigen.	A <sup>4</sup> /I <sup>5</sup>	Zur Empfehlung konnten keine Literaturverweise identifiziert werden.
	If status of hepatitis B surface antigen is unknown at time of maternal admission to hospital, this <b>should be done immediately</b> to inform infant management.	A <sup>4</sup> /III <sup>5</sup>	1. Mast E, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep 2005;54:1e31. 2. USPSTF. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2009;150:869e73. W154.

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
	<p>Hepatitis B surface antigen-positive pregnant women require testing for</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hepatitis B envelope antigen,</li> <li>• hepatitis B virus (HBV) DNA level,</li> <li>• alanine aminotransferase (I-A) and</li> <li>• ultrasound of the liver (III-B) during pregnancy for the purposes of maternal health and perinatal HBV transmission risk stratification.</li> </ul> <p>A specialist referral is recommended (III-L).</p>	<p>A<sup>4</sup>/I<sup>5</sup></p> <p>B<sup>4</sup>/III<sup>5</sup></p> <p>L<sup>4</sup>/III<sup>5</sup></p>	<p>Zur Empfehlung konnten keine Literaturverweise identifiziert werden.</p>
	<p>If hepatitis B surface antigen is negative but there is an ongoing risk of infection (e.g., born in country where hepatitis B virus is endemic, illicit drug use, multiple sexual partners, multiple transfusions, immunosuppression, hepatitis B positive partner, health care workers, incarceration, or abnormal alanine aminotransferase), <b>screening should be repeated in late pregnancy.</b></p>	<p>A<sup>4</sup>/II-3<sup>5</sup></p>	<p>3. Dionne-Odom J, et al. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jan;214:6e14. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.100">http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.100</a>. Epub 2015 Oct 8.</p>

<sup>1)</sup> A: starke Empfehlung; 2 [Anmerkung: Laut Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 gibt es für Diagnostikempfehlungen die Evidenzstufen 2a und 2b. Da keine Literatur zum Screening gesucht wurde, ist die angegebene Evidenzstufe 2 unklar.]

<sup>2)</sup> The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.

<sup>3)</sup> Recommendation based on clinical opinion and expertise as insufficient evidence available.

<sup>4)</sup> A. There is good evidence to recommend the clinical preventive action.; B. There is fair evidence to recommend the clinical preventive action.; L. There is insufficient evidence (in quantity or quality) to make a recommendation; however, other factors may influence decision-making.

<sup>5)</sup> I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial.; II-3: Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in the category.; III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

Abkürzungen: AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases; CDC – Centers for Disease Control; DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; GoR – Grade of Recommendation; k.A. – keine Angabe; LoE – Level of Evidence; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; RANZOG - Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; USPSTF - U.S. Preventive Services Task Force; WHO – World Health Organisation

### 3.2.2 Übersichtsarbeiten

Zur Fragestellung zum Screening wurde eine Übersichtsarbeit von Henderson et al (2019) [17] identifiziert. Die USPSTF-Leitlinie [8] bezieht sich in der Darstellung der Evidenz auf diese Übersichtsarbeit. Allerdings wurden zu der Fragestellung des Screenings in dem systematischen Review keine relevanten Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 8 im Anhang).

## 3.3 Fragestellung zur Therapie

### 3.3.1 Evidenzbasierte Leitlinien

Die relevanten Empfehlungen der Leitlinien sind in Tabelle 5 dargestellt. In Empfehlungen oder Hintergrundtext mit konkreten Angaben zum Zeitpunkt der Therapie sind die entsprechenden Textstellen durch fette Schriftart hervorgehoben.

Es konnten sieben evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die sich mit der Frage „Soll die antivirale Therapie der Schwangeren zur Prävention vertikaler Transmission auf das Neugeborene durchgeführt werden?“ beschäftigen. Alle Leitliniengruppen empfehlen die antivirale Therapie für HBsAg-positive Schwangere, um das Risiko einer Übertragung von Hepatitis-B-Virus (HBV) auf das Baby zu reduzieren. Alle empfehlen die Therapie bei Frauen mit einer hohen Viruslast, gekennzeichnet durch den HBV-DNA-Spiegel von größer als 200 000 IE beziehungsweise  $10^6$  Kopien pro Milliliter. Fünf Leitlinien empfehlen den Beginn der Therapie im dritten Trimester (RANZOG [29], NICE [25]) oder ab der 28. Schwangerschaftswoche (WHO [35], AASLD [33], SOGC [4]). In der CDC [31] gibt es keine Empfehlung zum Zeitpunkt der Therapie. Von der DGVS [6] wird „idealerweise vor der 32. Schwangerschaftswoche, aber nach dem 1. Trimenon“ formuliert.

Konkret wird der Wirkstoff Tenofovir (TDF) als geeignetes Mittel der ersten Wahl von vier Leitliniengruppen empfohlen (DGVS [6], WHO [35], RANZOG [29], NICE [25]).

Die Empfehlungsgrade für die Therapie sind überwiegend hoch. In einigen Leitlinien wurden mittlere Empfehlungsgrade vergeben. Eine Leitliniengruppe vergibt einen hohen Empfehlungsgrad gegen die Therapie bei geringer Viruslast. Die Evidenzlevel werden überwiegend hoch und moderat, aber von einer Gruppe auch als niedrig bewertet.

Tabelle 5: Synopse der Leitlinienempfehlungen zur antiviralen Therapie der Schwangeren

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
<b>DGVS, 2021 [6].</b>	<p>EMPFEHLUNG 3.12.3: Wurde bisher keine antivirale Therapie durchgeführt, soll eine Therapie während der Schwangerschaft angeboten werden bei:</p> <p>a) aktiver Hepatitis, gemäß den Empfehlungen für nicht schwangere Frauen,</p> <p>b) Vorliegen einer HBV-DNA-Konzentration &gt; 200 000 IU/ml, um das Risiko einer vertikalen Transmission (Mutter-Kind-Übertragung) zu reduzieren. (Konsens: 77,4 %*, Modifiziert 2020)</p> <p>* Die Gegenstimmen kritisierten die Formulierung „soll eine Therapie während der Schwangerschaft angeboten werden“. Die Formulierung wurde als zu schwach interpretiert. Die Formulierung „soll eine Therapie während der Schwangerschaft durchgeführt werden“ wurde vorgeschlagen. Die Formulierung „angeboten werden“ wurde mehrheitlich beschlossen und soll auf die besondere Aufklärungspflicht einer medikamentösen Therapie bei Schwangeren hinweisen.</p>	<p>EK<sup>1</sup>/-</p> <p>A<sup>1</sup>/1<sup>2</sup></p>	<p>SR/MA: Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. <i>Hepatology</i>. 2016 Jan;63(1):319–33. doi: 10.1002/hep.28 302</p> <p>Li W, Jia L, Zhao X, Wu X, Tang H; Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. <i>BMC Gastroenterol</i>. 2018 Aug 2;18(1):121. doi: 10.1186/s12 876–018–0847–2.</p> <p>Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Je JH, Yoo YJ, Yeon JE, Byun KS. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 2017 Jun;45(12):1493–1505. doi: 10.1111/apt.14 068. Epub 2017 Apr 24. Review. PubMed [citation] PMID: 28 436 552</p> <p>Primärstudien: Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, Zhang H, Zou H, Zhu B, Zhao W, Jiang H; China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. <i>N Engl J Med</i>. 2016 Jun 16;374(24):2324–34. doi: 10.1056/NEJMoa1508 660.</p> <p>Jourdain, N, Ngo-Giang-Huong, L, Harrison, L, Decker, W, Khamduang, C, Tierney, N., et al.. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. <i>N Engl J Med</i>. 2018 Mar 8; 378(10): 911–923.</p> <p>Lin Y, Liu Y, Ding G, Touqui L, Wang W, Xu N, Liu K, Zhang L, Chen D, Wu Y, Bai G. Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads. <i>Sci Rep</i>. 2018 Oct 19;8(1):15 514. doi: 10.1038/s41 598–018–33 833-w. PubMed [citation] PMID: 30 341 345, PMCID: PMC6195 597</p>
	EMPFEHLUNG 3.12.4: Eine Therapie zur Verhinderung der Mutter-Kind-	B <sup>1</sup> /2 <sup>2</sup>	<p><u>SR/MA</u> Brown et al. 2016 (siehe oben)</p>

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
	Übertragung sollte <b>möglichst früh, idealerweise vor der 32. Schwangerschaftswoche, aber nach dem 1. Trimenon</b> begonnen werden. (Konsens: 100 %, Modifiziert 2020)		Li et al. 2018 (siehe oben) Hyun et al. 2017 (siehe oben) <u>Primärstudien:</u> Lin et al. 2018 (siehe oben) Pan et al. 2016 (siehe oben) Jourdain et al. 2018 (siehe oben)
	EMPFEHLUNG 3.12.4 (Fortsetzung): Die Nukleos(t)idanaloga, die bei Schwangeren untersucht wurden, sind Lamivudin, Telbivudin und Tenofovir (TDF). Tenofovir (TDF) sollte bevorzugt eingesetzt werden. (Konsens: 100 %, Modifiziert 2020)	B <sup>1</sup> /1b <sup>2</sup>	
	Die Schwangere soll über die Vorteile und möglichen Risiken der NA-Therapie aufgeklärt werden. (Konsens: 100 %, Modifiziert 2020)	EK <sup>1</sup> /-	
<b>WHO, 2020 [35].</b>	WHO recommends that pregnant women testing positive for HBV infection (HBsAg positive) with an HBV DNA $\geq 5.3 \log_{10}$ IU/mL ( $\geq 200,000$ IU/mL*) receive tenofovir prophylaxis <b>from the 28th week of pregnancy</b> until at least birth, to prevent mother-to-child transmission of HBV. This is in addition to three-dose hepatitis B vaccination in all infants, including timely birth dose.  * HBV DNA $\geq 5.3 \log_{10}$ IU/mL is equivalent to $\geq 200\,000$ IU/mL.	conditional recommendation, moderate quality of evidence	Die WHO beauftragte eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der antiviralen Prophylaxe bei HBV-infizierten schwangeren Frauen um die Mutter-Kind-Übertragung zu verhindern. Die ist im Anhang der WHO-Leitlinie dargestellt. Die Autorengruppe der Übersichtsarbeit hat den systematischen Review zudem in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht: Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, Holten JV, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2021 Vol. 21 Issue 1 Pages 70-84 [9] Dieser systematische Review wird auch unter Kapitel 3.3.2 dargestellt sowie als detaillierte Datenextraktion im Anhang.

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
RANZCOG, 1990 [29].	Women with a high viral load in the third trimester (>200,000IU/ml, equivalent to 6 log copies/ml) should be offered antiviral therapy <b>during late pregnancy</b> to reduce viral load prior to delivery, and the risk of mother-to child transmission of Hepatitis B.	Grade B <sup>3</sup> / Evidence-based recommendation	1. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. 2012. p. 167-85. 9. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian Immunisation Handbook. In: Australian Government Department of Health, editor. Canberra2018. 10. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue, Liver Int. 2009;29 Suppl 1:133-9. 13. Buchanan C, Tran TT. Management of chronic hepatitis B in pregnancy, Clin Liver Dis. 2010;14(3):495-504.
	In women who are candidates for antiviral therapy, tenofovir is recommended as a suitable first-line agent. There is good evidence supporting the use of tenofovir to reduce perinatal transmission of Hepatitis B in pregnant women with a high viral load.	Grade B <sup>3</sup> / Evidence-based recommendation	
AASLD, 2018 [33]	Women who meet standard indications for HBV therapy should be treated. Women without standard indications but who have HBV DNA >200,000 IU/mL <b>in the second trimester</b> should consider treatment to prevent mother-to-child transmission.	k.A./k.A.	1) Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2016;63:261-283.  115. Wiseman E, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. Med J Aust. 2009; 190:489–492. 116. Sun KX, et al. A predictive value of quantitative HBsAg for serum HBV DNA level among HBeAg-positive pregnant women. Vaccine. 2012; 30:5335–40. 117. Zou H, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepat. 2012; 19:e18–25.
	The 2016 HBV treatment guideline recommendations and technical remarks are reproduced here, with the new Guidance statements added in italics: The AASLD suggests antiviral therapy to reduce the risk of perinatal transmission of hepatitis B in HBsAg-positive pregnant women with an HBV DNA level >200,000 IU/mL	Conditional/Low	

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
	<p>The AASLD recommends against the use of antiviral therapy to reduce the risk of perinatal transmission of hepatitis B in the HBsAg-positive pregnant woman with an HBV DNA <math>\leq 200,000</math> IU/mL.</p>	<p>Strong/Low</p>	<p>118. Kubo A, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. <i>Ann Intern Med.</i> 2014; 160:828–835.  119. Brown RS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B virus infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. <i>Hepatology.</i> 2016; 63:319–333.  120. Siberry GK, et al. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy. <i>Clin Infect Dis.</i> 2015; 61:996–1003.  121. Han L, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. <i>World J Gastroenterol.</i> 2011; 17:4321–4333.  122. Shapiro RL, et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. <i>J Infect Dis.</i> 2005; 192:720–727.  123. Corbett AH, et al. Antiretroviral pharmacokinetics in mothers and breastfeeding infants from 6 to 24 weeks post-partum: results of the BAN Study. <i>Antivir Ther.</i> 2014; 19:587–595.  124. Mirochnick M, et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of mothers receiving highly active antiretroviral therapy. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2009; 53:1170–1176.  125. Benaboud S, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d’Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2011; 55:1315–1317.  126. Mirochnick M, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir in HIV-infected women during labor and their infants during the first week of life. <i>J Acquir Immune Defic Syndr.</i> 2014; 65:33–41.  127. Hu Y, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. <i>BMC Pregnancy Childbirth.</i> 2013; 13:119.</p>

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
			128. [Accessed August 1, 2015] The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. <a href="http://apregistry.com/forms/exec-summary.pdf">http://apregistry.com/forms/exec-summary.pdf</a>
<p><i>Hintergrundtext der AASLD-Leitlinie:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The infants of all HBsAg-positive women should receive immunoprophylaxis (HBV vaccination ± hepatitis B immunoglobulin, per WHO/Centers for Disease Control and Prevention recommendations).</li> <li>2. The only antivirals studied in pregnant women are lamivudine, telbivudine, and tenofovir. <b>Guidance:</b> TAF (tenofovir alafenamide) has not been studied in pregnant women and no data have been reported to the antiretroviral registry regarding the safety of TAF in pregnancy. Thus, there are insufficient data to recommend use of TAF in pregnancy.</li> <li>3. Antiviral therapy was <b>started at 28–32 weeks of gestation</b> in most of the studies.</li> <li>4. Antiviral therapy was discontinued at birth to 3 months postpartum in most of the studies. With discontinuation of treatment, women should be monitored for ALT flares every 3 months for 6 months.</li> <li>5. There are limited data on level of HBV DNA for which antiviral therapy is routinely recommended. The level of &gt;200,000 IU/mL (1 million copies/mL) is a conservative recommendation.</li> <li>6. For pregnant women with immune-active hepatitis B, treatment should be based on recommendations for non-pregnant women.</li> <li>7. Breastfeeding is not contraindicated. These antivirals are minimally excreted in breast milk and are unlikely to cause significant toxicity. The unknown risk of low-level exposure to the infant should be discussed with mothers.</li> <li>8. There are insufficient long-term safety data in infants born to mothers who took antiviral agents during pregnancy and while breastfeeding.</li> <li>9. C-section is not indicated owing to insufficient data to support benefit.</li> </ol>			
<b>CDC, 2018 [31]</b>	AASLD suggests maternal antiviral therapy when the maternal HBV DNA is >200,000 IU/mL (new recommendation).	k.A./k.A.	<p>5. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. <i>Hepatology</i> 2016;63:261–83. <a href="https://doi.org/10.1002/hep.28156">https://doi.org/10.1002/hep.28156</a></p> <p>39. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2012;10:520–6. <a href="https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.019">https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.019</a></p> <p>63. Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. <i>J Pediatric Infect Dis Soc</i> 2014;3(Suppl1):S7–12. <a href="https://doi.org/10.1093/jpids/piu064">https://doi.org/10.1093/jpids/piu064</a></p> <p>144. Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and</p>

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
			<p>metaanalysis. Hepatology 2016;63:319–33. <a href="https://doi.org/10.1002/hep.28302">https://doi.org/10.1002/hep.28302</a></p> <p>145. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Cressey TR, et al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a phase III, placebocontrolled, 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. <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-016-1734-5">https://doi.org/10.1186/s12879-016-1734-5</a></p> <p>146. Han GR, Jiang HX, Yue X, et al. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Viral Hepat 2015;22:754–62. <a href="https://doi.org/10.1111/jvh.12379">https://doi.org/10.1111/jvh.12379</a></p>
<b>NICE, 2013 [25].</b>	1.2.4 Refer pregnant women who are HBsAg positive to a hepatologist, or to a gastroenterologist or infectious disease specialist with an interest in hepatology, for assessment within 6 weeks of receiving the screening test result and to allow treatment in the third trimester (see recommendation 1.5.39).	stark	Diese Empfehlungen beruhen auf den Erfahrungen und der Meinung der der Leitlinienentwicklungsgruppe.
	<p>1.5.39 Offer tenofovir disoproxil to women with HBV DNA greater than 107 IU/ml <b>in the third trimester</b> to reduce the risk of transmission of HBV to the baby*.</p> <p>* At the time of publication (June 2013), tenofovir disoproxil did not have a UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision.</p>	stark	<p>104. Xu WM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of Viral Hepatitis. 2009; 16(2):94-103</p> <p>58. Li XM, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. World Journal of Gastroenterology. 2003; 9(7):1501-1503</p> <p>Yu 2012</p> <p>Yu M, et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012</p> <p>Han, et al. A prospective and open-label study for the efficacy of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2011;55; 1215-1221.</p>

Publikation	Empfehlung	GoR/LoE	Literaturverweise
	Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.		Pan, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HbeAg positive women with chronic hepatitis B. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2012;10; 520-526.
<b>SOGC, 2017 [4].</b>	In collaboration with an adult infectious diseases/gastroenterology or hepatology specialist, consider antiviral treatment for viral suppression for prevention of perinatal transmission in women with hepatitis B DNA viral loads level >200 000 IU/mL (>10 <sup>6</sup> copies/mL), <b>starting at 28 to 32 weeks' GA</b> and continuing until delivery.	B <sup>4</sup> /II <sup>5</sup>	21. Zou H, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. <i>J Viral Hepat</i> 2012;19:e18e25. 22. Wiseman E, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. <i>Med J Aust</i> 2009;190:489e92. 26. Han L, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. <i>World J Gastroenterol</i> 2011;17:4321e33. 36. Terrault NA, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. <i>Hepatology</i> 2016;63:261e83. 40. Brown Jr RS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. <i>Hepatology</i> 2016;63:319e33.

<sup>1</sup>) A starke Empfehlung "soll"; B Empfehlung "sollte"; EK Expertenkonsens „Empfehlungen, zu denen keine systematische Recherche nach Literatur durchgeführt wurde oder, wenn nach ausführlicher Recherche keine Literatur vorlag

<sup>2</sup>) (Therapie) 1a: Systematische Übersicht (SR) mit Homogenität von randomisierten klinischen Studien (RCTs); 1b: Einzelne RCTs; 1c: Alles oder nichts; 2a: SR mit Homogenität von Kohortenstudien; 2b: Einzelne Kohortenstudie oder RCTs minderer Qualität; 2c: Outcome-Studien, Ökologische Studien

<sup>3</sup>) Grade B "Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations".

<sup>4</sup>) B. There is fair evidence to recommend the clinical preventive action.

<sup>5</sup>) II-1: Evidence from well-designed controlled trials without randomization. II-2: Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective) or case-control studies, preferably from more than one centre or research group. II-3: Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in the category.

Abkürzungen: AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases; CDD – Centers for Disease Control; DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; GoR – Grade of Recommendation; k.A. – keine Angabe; LoE – Level of Evidence; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; RANZOG – Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; SOGC - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; WHO – World Health Organisation

### 3.3.2 Übersichtsarbeiten

Im Rahmen des Einschätzungsverfahrens wurden sieben relevante systematische Reviews übermittelt. Darüber hinaus wurde ein systematisches Review [16] über die Prüfung der zitierten Literatur der Leitlinien identifiziert, so dass insgesamt acht systematische Reviews zur antiviralen Therapie in Tabelle 8 im Anhang extrahiert wurden.

In die Reviews wurden Primärstudien eingeschlossen, in denen schwangere Frauen untersucht wurden, die entweder an einer chronischen Hepatitis B Infektion litten [3,5,9,18,20,30] oder an einer Infektion in der späten Schwangerschaft [16,23]. In die Reviews wurden Studien mit verschiedenen antiviralen Arzneimitteln eingeschlossen. Am häufigsten wurden dabei Studien mit Tenofovir (meist in Form von Tenofoviridisoproxilfumarat, TDF), Lamivudin und Telbivudin berücksichtigt. Überwiegend wurde gegen Placebo oder keine antivirale Therapie verglichen. Als Endpunkte wurden häufig die vertikale Transmission (MTCT: mother-to-child transmission) sowie Sicherheitsendpunkte (u.a. Mortalität des Kindes) untersucht. In die meisten systematischen Reviews wurden neben RCTs auch non-RCTs eingeschlossen (in der Regel kontrollierte Studien). Die Anzahl der eingeschlossenen Studien variierte stark zwischen den Reviews (zwischen 5 [5] und 129 Studien [9]). Das lag an unterschiedlichen Fragestellungen (z.B. wurde in manchen Reviews nur ein Medikament untersucht) und unterschiedlichen Zeiträumen der Recherche (z.B. bei Han et al. [16] wurde nur Literatur bis zum Jahr 2011 berücksichtigt).

Der Review von Funk et al. [9] aus dem Jahr 2021 stellt den aktuellsten Review mit dem umfangreichsten Studienpool und der umfassendsten Recherche dar (neben englischen wurden auch chinesische Datenbanken durchsucht). Der Review wurde von der WHO im Rahmen der Erstellung der WHO-Leitlinie „Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy“ [35] beauftragt und wurde detailliert im Anhang der WHO-Leitlinie dargestellt. Zudem wurde der Review im Jahr 2021 in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht [9]. Da dieser Review die Fragestellung am umfassendsten behandelt, wurden die relevanten Informationen mit Bezug zur vorliegenden Fragestellung aus den beiden Quellen (WHO-Leitlinie und Publikation) extrahiert und im Anhang dargestellt.

Die wesentlichen Informationen zur Fragestellung aus dem Review sind folgende:

- 121 der 129 Studien wurden in China durchgeführt.
- Der Review zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit der drei Medikamente Tenofovir (19 Studien, Odds Ratio: 0,16, 95%-KI [0,10; 0,26]), Lamivudin (40 Studien, Odds Ratio: 0,17, 95%-KI [0,13; 0,22]) und Telbivudin (83 Studien, Odds Ratio: 0,10, 95%-KI [0,08; 0,13]) gegenüber keiner Behandlung oder Placebo zur Verhinderung der vertikalen Transmission.
- Die Resistenzbarriere (Resistenz aufgrund von Mutationen im HBV-Polymerase-Gen) ist für Nukleosid- und Nukleotidanaloga der ersten Generation (Lamivudin und Telbivudin) niedriger als für Tenofovir; die Autoren empfehlen daher die Verwendung von Tenofovir.
- Der Zeitpunkt des Beginns der Therapie variiert zwischen den Studien. Eine Übersicht der Effekte der Einzelstudien für Tenofovir inklusive des Beginns der Therapie findet sich im Forest-Plot im Anhang. In der überwiegenden Anzahl der Studien ist der Therapiebeginn in den Wochen 24 bis 28 (Gestationsalter).
- In dem Review wurde der Zeitpunkt des Beginns der Therapie in Subgruppenanalysen genauer untersucht. Eine Analyse, die den Unterschied zwischen dem Therapiebeginn im zweiten Trimester (Schwangerschaftswoche 13 bis 26) gegenüber dem dritten Trimester (ab Schwangerschaftswoche 27) der Schwangerschaft untersucht hat, zeigt

einen signifikanten Unterschied zu Gunsten des früheren Therapiebeginns hinsichtlich der vertikalen Transmission. Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da es auf wenigen Studien (n=4) beruht und in nur einer der vier Studien Tenofovir verwendet wurde.

### 3.3.3 Primärstudien

Aus der zitierten Literatur der relevanten Leitlinien wurden neun Publikationen identifiziert. Zwei Publikationen [14,15] bezogen sich dabei auf eine Studie, wobei für diese Stellungnahme nur die aktuellere Publikation (mit einer größeren Stichprobe) berücksichtigt wurde [15]. Fünf der acht Primärstudien waren RCTs [19,21,22,26,37] und die übrigen drei Studien [15,27,38] waren vergleichende Kohortenstudien. Die extrahierten PICO-Schemata der Studien finden sich in Tabelle 9 im Anhang.

Im Fokus der Extraktion der Primärstudien lag der Zeitpunkt des Beginns der antiviralen Therapie:

- **Tenofovir** wurde in drei RCTs verwendet; der Beginn der Therapie war bei allen Studien unterschiedlich: Woche 24 [22], 28 [19] oder 30-32 [26]
- **Lamivudin** wurde in zwei RCTs und einer Kohortenstudie verwendet; der Beginn der Therapie war bei allen Studien unterschiedlich: Woche 28 [21], 32 [37] oder in einem Zeitraum vom Woche 24 bis 32 [38]
- **Telbivudin** wurde in zwei Kohortenstudien verwendet, wobei der Beginn der Therapie in beiden Studien auf einen Zeitraum bezogen angegeben war: Woche 20 bis 32 [15] bzw. 12 bis 30 [27]. Dabei wurde in einer Studie auch eine Subgruppenanalyse mit dem Faktor des Timings des Therapiebeginns (Beginn der Therapie im zweiten Trimester gegenüber dem dritten Trimester der Schwangerschaft) gerechnet. Diese Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied.

Insgesamt variierte der Beginn der antiviralen Therapie über die Studien hinweg. In allen Studien wurde der Beginn der Therapie nicht später als zum Zeitpunkt der Woche 32 der Schwangerschaft festgelegt, sondern eher früher (Woche 24 oder 28). Teilweise wurden auch Zeiträume definiert (z.B. Woche 20 bis 32). Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass die Viruslast der Studienpopulationen über die Studien hinweg variierte. Teilweise war eine hohe Viruslast ein Einschlusskriterium bei den Studien.

## 4 Zusammenfassung und Diskussion

Ziel dieser Stellungnahme war die Aktualisierung zweier vorangehender Stellungnahmen zum Zeitpunkt des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien sowie zur antiviralen Therapie von Schwangeren mit Hepatitis B zur Prävention vertikaler Transmission auf das Neugeborene. Dabei sollte zum einen nach internationalen evidenzbasierten Leitlinien recherchiert und zum anderen die Literatur (systematische Übersichtsarbeiten und Primärstudien im kontrollierten Studiendesign) aus dem Einschätzungsverfahren berücksichtigt werden.

Zur Fragestellung des Screenings wurden insgesamt acht Leitlinien und eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert. Die Leitlinienempfehlungen zum Zeitpunkt lauten zusammengefasst, dass das Screening auf HBsAG bei schwangeren Frauen so früh wie möglich während der Schwangerschaft erfolgen soll. Bei der systematischen Übersichtsarbeit konnte keine relevante Studie identifiziert werden.

Zur Fragestellung der antiviralen Therapie wurden insgesamt sieben Leitlinien und acht systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Leitlinienempfehlungen zum Zeitpunkt lauten zusammengefasst, dass die Therapie der schwangeren Frauen im zweiten Trimenon idealerweise vor der Schwangerschaftswoche 32 begonnen werden soll.

Eine besondere Rolle nimmt die WHO-Leitlinie [35] ein. Im Rahmen der Erstellung der Leitlinie hat die WHO eine Forschergruppe beauftragt, einen systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der antiviralen Therapie bei schwangeren Frauen mit einer chronischen Hepatitis B Infektion durchzuführen. Der Review wurde sowohl in der WHO-Leitlinie als Anhang als auch in einer separaten Publikation [9] veröffentlicht. Der Review ist methodisch gut durchgeführt und hat die Evidenz umfassend aufbereitet. Besonders hervorzuheben ist, dass neben der englisch-sprachigen Literatur auch die chinesisch-sprachige Literatur aufgearbeitet wurde, da der überwiegende Teil der Studien zu dieser Fragestellung in China durchgeführt wurde. Insgesamt konnte für die drei Medikamente Tenofovir, Lamivudin und Telbivudin eine Wirksamkeit gegenüber keiner Behandlung oder Placebo zur Verhinderung der vertikalen Transmission gezeigt werden. Subgruppenanalysen deuten darauf hin, dass ein früherer Beginn der Therapie (zweites gegenüber drittem Trimenon) zur Verhinderung der vertikalen Transmission von Vorteil sein kann. Die Autoren empfehlen die Verwendung von Tenofovir aufgrund einer höheren Resistenzbarriere im Vergleich zu den anderen beiden Medikamenten. Der Beginn der Therapie in den Studien mit Tenofovir war meist zwischen der 24 und 28 Woche der Schwangerschaft festgelegt.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass das Medikament Telbivudin unter dem Handelsnamen Sebivo® (Novartis) vertrieben wird, und dass Novartis die Vermarktung des Medikaments eingestellt hat [7].

Da der Zeitpunkt des Beginns der antiviralen Therapie von besonderem Interesse ist, wurde die Literatur, die in den Leitlinien zitiert wurde, diesbezüglich genauer betrachtet. Es wurden insgesamt acht Primärstudien berücksichtigt, die durch ein Kontrollgruppendesign charakterisiert waren. Der Beginn der antiviralen Therapie variierte über die Studien hinweg, wobei in keiner der Studien der Beginn der Therapie nach der Woche 32 der Schwangerschaft festgelegt war. In den Studien zu Tenofovir war der Beginn der Therapie entweder in der Woche 24, 28 oder 30-32.

In der Gesamtschau zeigen die Leitlinienempfehlungen zur Fragestellung des Screeningzeitpunktes überwiegend, dass das Screening auf HBsAG bei schwangeren Frauen so früh wie möglich während der Schwangerschaft erfolgen soll.

Zur Fragestellung der antiviralen Therapie wird in den Leitlinien überwiegend die Therapie mit Tenofovir (TDF) empfohlen. Zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie deuten die Leitlinienempfehlungen überwiegend auf einen Beginn im zweiten Trimenon und vor der Schwangerschaftswoche 32 hin. Aus den systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien geht keine eindeutige Evidenz für einen Zeitpunkt des Beginns der Therapie hervor. Allerdings wurde in den Studien zum einen mit der antiviralen Therapie in der Regel vor der Schwangerschaftswoche 32 begonnen und zum anderen deuten die Ergebnisse von Funk et al. [9,35] darauf hin, dass ein früherer Beginn der Therapie (zweites gegenüber drittem Trimenon) von Vorteil sein könnte.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass die Evidenz bezüglich der Fragestellung zur antiviralen Therapie zum größten Teil aus dem asiatischen Raum, insbesondere aus China, stammt. Im Rahmen dieser Stellungnahme kann nicht abschließend geklärt werden, inwiefern die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

## Referenzen

1. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: recommendation statement. *Am Fam Physician* 2020;101(2):112-114.
2. **Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)**. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: an updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. Rockville (USA): AHRQ; 2019. [Zugriff: 03.03.2022]. (Evidence Synthesis; Band 179). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381276/>.
3. **Brown RS, Jr., McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al.** Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63(1):319-333.
4. **Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J.** No. 342-hepatitis B and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(3):181-190.
5. **Chen JZ, Liao ZW, Huang FL, Su RK, Wang WB, Cheng XY, et al.** Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in preventing vertical transmission of hepatitis B in pregnancies with high viral load. *Sci Rep* 2017;7(1):4132.
6. **Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al.** S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11). *Z Gastroenterol* 2021;59(7):691-776.
7. **European Medicines Agency (EMA)**. Public statement on Sebivo: withdrawal of the marketing authorisation in the European Union; EMEA/H/C/000713 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 14.01.2021. [Zugriff: 21.06.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-sebivo-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-sebivo-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf).
8. **Force USPST, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al.** Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* 2019;322(4):349-354.
9. **Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, Holten JV, et al.** Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21(1):70-84.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien vom 19. November 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 21.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5140/2021-11-19\\_Einleitung-Hepatitis-B-Vorsorgeuntersuchung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5140/2021-11-19_Einleitung-Hepatitis-B-Vorsorgeuntersuchung.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien); zuletzt geändert am 16. September 2021, in Kraft getreten am 1. Januar 2022 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 21.06.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2676/Mu-RL\\_2021-09-16\\_iK-2022-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2676/Mu-RL_2021-09-16_iK-2022-01-01.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Stellungnahme: Antivirale Therapie von Schwangeren mit positivem HBsAg (Hepatitis B surface antigen) [unveröffentlicht]. 19.12.2019.

13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Stellungnahme: Untersuchung auf HBsAg (Hepatitis B surface antigen) bei Schwangeren [unveröffentlicht]. 31.10.2019.
14. **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.
15. **Han GR, Jiang HX, Yue X, Ding Y, Wang CM, Wang GJ, et al.** Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2015;22(9):754-762.
16. **Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW.** A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011;17(38):4321-4333.
17. **Henderson JT, Webber EM, Bean SI.** Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: an updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2019. [Zugriff: 07.01.2022]. (Evidence Synthesis; Band 179). URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544661/pdf/Bookshelf\\_NBK544661.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544661/pdf/Bookshelf_NBK544661.pdf).
18. **Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Je JH, Yoo YJ, Yeon JE, et al.** Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(12):1493-1505.
19. **Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al.** Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med* 2018;378(10):911-923.
20. **Li W, Jia L, Zhao X, Wu X, Tang H.** Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):121.
21. **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.
22. **Lin Y, Liu Y, Ding G, Touqui L, Wang W, Xu N, et al.** Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads. *Sci Rep* 2018;8(1):15514.
23. **Liu MH, Sheng YJ, Liu JY, Hu HD, Zhang QF, Ren H.** Efficacy of telbivudine on interruption of hepatitis B virus vertical transmission: a meta-analysis. *Ann Saudi Med* 2013;33(2):169-176.
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Antenatal care [online]. 08.2021. London (GBR): NICE; 2021. [Zugriff: 18.02.2022]. (NICE guideline; Band NG201). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng201>.
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Hepatitis B (chronic): diagnosis and management [online]. 10.2017. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 18.02.2022]. (Clinical guideline; Band CG165). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/>.
26. **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.
27. **Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, et al.** Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(5):520-526.

28. **Public Health England (PHE).** NHS infectious diseases in pregnancy screening (IDPS) programme [online]. 04.2021. Government United Kingdom; 2016. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: <https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes/infectious-diseases-in-pregnancy>.
29. **Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG).** Management of hepatitis B in pregnancy [online]. 11.2019. Melbourne (AUS): RANZCOG; 1990. [Zugriff: 03.03.2022]. URL: [https://ranzcof.edu.au/RANZCOG\\_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-Hepatitis-B-in-Pregnancy-\(C-Obs-50\).pdf](https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-Hepatitis-B-in-Pregnancy-(C-Obs-50).pdf).
30. **Sali S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Akhlaghdoust M, Mirzazadeh A, Behjati SE, et al.** Comparing the efficacy and safety of treating chronic hepatitis B infection during pregnancy with lamivudine, telbivudine, and tenofovir: a meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol* 2019;7(3):197-212.
31. **Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al.** Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep* 2018;67(1):1-31.
32. **Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al.** AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63(1):261-283.
33. **Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al.** Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560-1599.
34. **Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al.** Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(4):1-187.
35. **World Health Organization (WHO).** Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy [online]. Genf (SUI): WHO; 2020. [Zugriff: 18.02.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
36. **World Health Organization (WHO).** WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing [online]. Genf (SUI): WHO; 2017. [Zugriff: 18.02.2022]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1>.
37. **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.
38. **Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L, et al.** The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(9):2211-2218.

---

[A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39.

[B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016; 75:40-6. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(16\)00058-5/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(16)00058-5/fulltext)

# Anhang

## Recherchestrategie

Für die aktuelle Recherchestrategie (RS) wurden die RS der Stellungnahmen zur Untersuchung auf HBsAg (Hepatitis B surface antigen) und antivirale Therapie bei positiven HBsAg bei Schwangeren vom 31.10.2019 und 19.12.2019 ohne Änderungen wiederverwendet.

### PubMed am 09.02.2022

#	Suchfrage
1	hepatitis b[MeSH Terms]
2	((((hepatitis[tiab]) OR hepatitis[tiab])) AND b[tiab])
3	(hbs[tiab]) OR hbs[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	"prenatal care"[MeSH Terms]
6	pregnancy[MeSH Terms]
7	(((((prenatal[tiab]) OR intrapartum[tiab]) OR perinatal[tiab]) OR antenatal[tiab]) AND care[tiab])
8	pregnan*[tiab] OR gravidit*[tiab] OR gestation*[tiab] OR maternity[tiab]
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#4 AND #9
11	(Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	#10 AND #11
13	(#12) AND ("2019/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#12) AND ("2019/09/01"[CRDT] : "3000"[CRDT])
15	#13 OR #14
16	(((((hepatitis[ti]) OR hepatitis[ti])) AND b[ti]))
17	#16 AND #11
18	(#17) AND ("2019/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	(#17) AND ("2019/09/01"[CRDT] : "3000"[CRDT])
20	#18 OR #19
21	(((((prenatal[ti]) OR intrapartum[ti]) OR perinatal[ti]) OR antenatal[ti]) AND care[ti]))
22	(#5 OR #21) AND #11
23	(#22) AND ("2019/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
24	(#22) AND ("2019/09/01"[CRDT] : "3000"[CRDT])
25	#23 OR #24
26	#15 OR #20 OR #25
27	(#26) NOT ((retracted publication [pt]) OR retraction of publication [pt])

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.03.2022**

- Medizinischer Dienst Bund
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Dynamed / EBSCO
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Guidelines International Network (GIN)
- GuidelineCentral
- Trip Medical Database

## Leitlinien-Bewertung

Tabelle 6: Kritische Bewertung der thematisch relevanten Leitlinien (sortiert nach Jahr der Veröffentlichung)

Titel (Herausgeber)	Gremium	Unabhängigkeit	Systematik	Konsens	Klarheit	Aktualität
<b>Antenatal care (NICE guideline); 2021 [24].  siehe auch [28] als zugehöriges Screeningprogramm</b>	Trifft zu: multidisziplinäres Expertengremium mit Methodikberatung und Patientenvertretung	Trifft zu: potentielle Interessenkonflikte standardisiert erfasst, bewertet und dargelegt; Angaben zur Finanzierung liegen vor; Unabhängigkeit erklärt	trifft zu: systematische Suche September 2020, Systematik der Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur dargelegt	Trifft zu: Konsensfindung und Begutachtungsverfahren beschrieben	Trifft zu: Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung verknüpft	Trifft zu: gültige Version, regelmäßige Überwachung und Aktualisierungen durch NICE gewährleistet [This guideline updates and replaces NICE guideline CG62 (published March 2008)]
<b>Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (DGVS); 2021 [6].</b>	Trifft zu: multidisziplinäres Expertengremium, mit Patientenvertretung	Trifft zu: potentielle Interessenkonflikte standardisiert erfasst, bewertet und dargelegt, Angaben zur Finanzierung liegen vor	trifft zu: Leitlinienadaptation mit ergänzenden Recherchen, systematische Suche Datum unklar, Systematik der Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur dargelegt	Trifft zu: formale Konsensfindung und Begutachtungsverfahren beschrieben	Trifft zu: Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung verknüpft	Trifft zu: gültige Version, Steuergruppe der Leitlinie prüft Aktualisierungsbedarf jährlich
<b>Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy (WHO); 2020 [35].</b>	Trifft zu: multidisziplinäres und internationales Expertengremium, mit Patientenvertretung und Methodikberatung	Trifft zu: potentielle Interessenkonflikte standardisiert erfasst, bewertet und dargelegt, Angaben zur	trifft zu: systematische Suche März/April 2019, Systematik der Auswahl und kritischen	Trifft zu: Konsensfindung und Begutachtungsverfahren beschrieben	trifft zu: Empfehlungen und Empfehlungsgrade identifizierbar, direkte Verknüpfung mit der Evidenz und	Trifft zu: gültige Version, regelmäßige Überwachung und Aktualisierungen durch WHO gewährleistet

<b>Titel (Herausgeber)</b>	<b>Gremium</b>	<b>Unabhängigkeit</b>	<b>Systematik</b>	<b>Konsens</b>	<b>Klarheit</b>	<b>Aktualität</b>
<b>siehe auch [36] als zugehörige Leitlinie</b>		Finanzierung liegen vor	Bewertung der Literatur dargelegt		Evidenzbewertung möglich	
<b>Screening for Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women (U. S. P. S. T. Force); 2019 [8].  siehe auch [1,2] als zugehörige Dokumente</b>	Trifft teilweise zu: Namen, Berufsbezeichnung und Institutszugehörigkeit angegeben (ohne Patientenvertretung)	Trifft zu: potentielle Interessenkonflikte standardisiert erfasst, bewertet und dargelegt; Angaben zur Finanzierung liegen vor; Unabhängigkeit erklärt	Trifft zu: Systematische Suche von 01/1986 bis 05/2018, Systematik der Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur dargelegt	Trifft nicht zu: Konsensfindung nicht beschrieben, externe Begutachtung nicht beschrieben	Trifft zu: Empfehlungen und Empfehlungsgrade identifizierbar, direkte Verknüpfung mit der Evidenz und Evidenzbewertung möglich	Trifft teilweise zu: gültige Aktualisierung der Empfehlung von 2009, ohne Angaben zu Methoden der Überwachung
<b>Management of Hepatitis B in pregnancy (RANZCOG); 1990 [29].</b>	Unklar: nur Namen und Gruppenfunktion angegeben (mit „Community representative“)	Trifft teilweise zu: potentielle Interessenkonflikte nicht erwähnt, Angaben zur Finanzierung liegen vor	Unklar: Suche bis 2016 beschrieben, Systematik der Suche, Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur unklar	Unklar: Konsensfindung nicht beschrieben, Begutachtung durch Vorstand und Rat	Trifft teilweise zu: Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, Literatur direkt verknüpft, Evidenzaussagen mit Evidenzbewertung fehlen	Trifft zu: gültige Version von November 2019, nächste Aktualisierung im November 2022
<b>Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B (AASLD); 2018 [33].</b>	Unklar: nur Namen und Funktion in der Leitliniengruppe angegeben (Patientenvertretung nicht erkennbar)	Trifft teilweise zu: Finanzierung durch die Fachgesellschaft, Unabhängigkeit unklar, Interessenkonflikte nicht dargelegt	Unklar: formale Überprüfung und Analyse der veröffentlichten Literatur und Leitlinienadaptation der „Guidelines for the prevention, care and treatment of	Unklar: Konsensusverfahren angegeben aber Methoden nicht beschrieben, externe Begutachtung durch das Leitlinienkomitee der AASLD	Trifft zu: aktualisierte Empfehlungen in kursiver Schrift gekennzeichnet, übernommene Empfehlungen in Version von 2016 mit Graduierung identifizierbar,	Trifft zu: gültige Aktualisierung der Version von 2016 [32], ohne Angaben zu Methoden der Überwachung

Titel (Herausgeber)	Gremium	Unabhängigkeit	Systematik	Konsens	Klarheit	Aktualität
			persons with chronic hepatitis B infection (WHO); 2015“ angegeben aber Methoden nicht beschrieben		Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung verknüpft	
<p><b>Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (CDC); 2018 [31].</b></p> <p>siehe auch [34] als zugehörige Leitlinie</p>	Trifft teilweise zu: Namen, Berufsbezeichnung und Institutszugehörigkeit angegeben (ohne Patientenvertretung)	Trifft teilweise zu: Finanzierung unklar, Unabhängigkeit unklar, Fehlen finanzieller oder konkurrierender Interessen mit den Herstellern kommerzieller Produkte oder Anbietern kommerzieller Dienstleistungen erklärt	Trifft teilweise zu: Adaptation der AASLD [33] ohne Beschreibung der Methodik, ergänzende systematische Suche, Auswahl und Bewertung von Literatur nur zum Thema Dialyse	Unklar: Gruppendiskussionen beschrieben ohne Angaben zur Methodik, externe Begutachtung nicht beschrieben	Trifft teilweise zu: Empfehlungen ohne Evidenzlevel oder Empfehlungsgrad, Literatur indirekt durch Hintergrundtext mit Empfehlung verknüpft	Trifft zu: aktualisierte und gültige Version, ohne Angaben zu Methoden der Überwachung
<p><b>Hepatitis B (chronic): diagnosis and management Clinical guideline (NICE); 2013 [25].</b></p>	Trifft zu: multidisziplinäres Expertengremium mit Methodikberatung und Patientenvertretung	Trifft zu: potentielle Interessenkonflikte standardisiert erfasst, bewertet und dargelegt; Angaben zur Finanzierung liegen vor; Unabhängigkeit erklärt	Trifft zu: systematische Suche zuletzt am 10.10.2012, Überwachungsrecherche am 9.3.2017, Systematik der Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur dargelegt	Trifft zu: Konsensfindung (formal und informell) und Begutachtungsverfahren beschrieben	Trifft zu: Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung verknüpft	Trifft zu: gültige Version, regelmäßige Überwachung und Aktualisierungen gewährleistet [We checked this guideline in October 2017. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.]

<b>Titel (Herausgeber)</b>	<b>Gremium</b>	<b>Unabhängigkeit</b>	<b>Systematik</b>	<b>Konsens</b>	<b>Klarheit</b>	<b>Aktualität</b>
<b>No. 342-Hepatitis B and Pregnancy (SOGC); 2017 [4].</b>	Trifft teilweise zu: Leitliniengruppe aus Ausschuss für Infektionskrankheiten, Allgemeinmedizin und Gynäkologie (ohne Patientenvertretung)	Trifft teilweise zu: Erfassung und Bewertung der potentiellen Interessenkonflikte nicht beschrieben; Erklärung, dass keine vorliegen, Angaben zur Finanzierung liegen vor	Trifft teilweise zu: Systematische Suche von 1966 bis 03/2016; Systematik der Auswahl wegen fehlender Fragen unklar, Methode der kritischen Bewertung dargelegt	Trifft nicht zu: Konsensfindung nicht beschrieben	trifft teilweise zu: Empfehlungen mit Graduierung und Evidenzbewertung identifizierbar, indirekte Verknüpfung mit der Evidenz im Hintergrundtext möglich	Trifft zu: gültige Version, regelhafte Überprüfung alle 5 Jahre, bei Bedarf schnellere Aktualisierung möglich

## Detallierte Extraktion eines systematischen Reviews

### Anhang der WHO-Leitlinie (2020) [35] und Funk et al. 2021 [9]

**Funk, A. L., et al. (2021).** Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 21(1): 70-84.

### Fragestellung

Are antiviral therapies efficacious and safe at reducing MTCT of HBV if administered during pregnancy in women with chronic HBV infection?

### Methodik

#### Population:

- Pregnant women with chronic HBV infection (HBsAg seropositivity on two occasions at least 6 months apart; HBsAg positivity on only one in women living in highly prevalent countries was assumed to reflect chronic HBV infection)

#### Intervention:

- Adefovir dipivoxil (ADV), emtricitabine (FTC), entecavir (ETV), lamivudine (3TC/LAM), telbivudine (LdT), tenofovir alafenamide fumarate (TAF), tenofovir disoproxil fumarate (TDF).

#### Komparator:

- None or placebo

#### Endpunkte:

- Primary: The primary outcome of interest will be MTCT of HBV, as indicated by infant HBsAg positivity at 6–12 months of life.
- Secondary: infant HBV DNA positivity at 6–12 months of life, any infant adverse event (such as neonatal death, preterm birth, congenital abnormality, Apgar score at 1 minute of life, measurement of bone density of infants), any maternal adverse event (including miscarriage, stillbirth, HBV flare after discontinuation of treatment, postpartum haemorrhage), antiviral resistance.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The search terms employed covered hepatitis B infection AND antiviral therapy, AND pregnancy. The databases searched included: four English-language databases (PubMed, EMBASE, Scopus, and CENTRAL [the Cochrane Library]); and two Chinese-language databases (the China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and the Wanfang database). Date search: 28 March 2019.
- Randomized controlled trials (RCTs) and non-randomized comparative studies were considered for this analysis. Case series without a comparison group were excluded. Studies published in any language were considered. Non-RCTs with a high risk of bias (i.e. a score on the Newcastle-Ottawa scale of  $\leq 5$  were excluded from analysis. Studies published till 28 March 2019 were included. Studies reported as conference abstracts only were not considered.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs were assessed using the Cochrane Collaboration risk of bias tool (Higgins et al., 2011)

- Observational comparative studies that are included were evaluated using the Newcastle–Ottawa Scale (Wells et al., 2014)
- For each examined treatment comparison, the quality of the evidence studied was evaluated using the GRADE methodology (The GRADE Working Group, 2004).

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 136 original studies were potentially eligible; however, seven of these were deemed at a very high risk of bias and were excluded from the quantitative analysis in this review  
→ 129 studies: 33 randomised controlled trials and 96 non-randomised studies.

### Charakteristika der Population:

- Although the objectives of this meta-analysis as well as its search strategy included seven different treatments of interest, only studies including TDF 300 mg, LAM 100–150 mg, LdT 100 mg and 600 mg, and ADV 10 mg and 500 mg were found eligible. No studies that investigated any regimens with FTC, ETV, TAF were included.
- Eligible articles were published in English (n=22) or Chinese (n=107). Most studies (121 [94%] of 129) took place in China.

### Qualität der Studien:

- Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg versus no treatment or placebo
  - Five randomised controlled trials assessed tenofovir disoproxil fumarate, of which two had a low risk of bias for most of the main criteria of the Cochrane RoB tool for randomised controlled trials and the remaining three had a high or unclear risk of bias for most of these criteria.
  - The majority of studies (73.3%) were ranked at a score of 6 (high) to 7 (low) on the Newcastle Risk of Bias scale, and only three studies achieved scores of 8–9 on the scale (signifying very low risk of bias).
- Lamivudine (LAM) 100–150 mg versus no treatment or placebo
  - Of the eight RCTs included that investigated LAM, none achieved a “low risk of bias” rating on the majority of the main criteria in the Cochrane RoB Assessment Tool.
  - Of the original 34 non-RCTs, the majority of studies (67.6%) had low risk of bias scores (i.e. scores of 7, 8, 9) on the Newcastle Risk of Bias scale.
- Telbivudine (LdT) 600 mg versus no treatment or placebo
  - Of the 21 RCTs included that investigated LdT, none achieved a “low risk of bias” rating on the majority of the main criteria in the Cochrane RoB Tool.
  - Of the original 66 non-RCTs, the majority of studies (70.0%) had low risk of bias scores (i.e. scores of 7, 8, 9) on the Newcastle Risk of Bias scale.

### Studienergebnisse:

#### *Hauptergebnis primärer Endpunkt*

- This meta-analysis shows that certain antiviral therapies may be efficacious if used during pregnancy for the PMTCT of HBV, as indicated by the proportion of infants with HBsAg detected at 6–12 months of life. Specifically, meta-analysis of RCTs investigating TDF 300 mg had a protective, pooled OR of 0.10 (95% CI: 0.03–0.35), those investigating LAM 100–150 mg had a protective pooled OR of 0.16 (95% CI: 0.10–0.26), and those investigating LdT 600 mg had a protective pooled OR of 0.14 (95% CI: 0.09–0.21). The GRADE evidence quality for each of these three treatment regimens was “moderate” for RCTs, and “low” for non-RCTs; however, the results for RCTs and non-RCTs were concordant.

Tabelle 7: Ergebnisse Meta-Analysen Odds Ratios für den Endpunkt HBsAg (positivity) detected at 6–12 months of life.

Funk et al., 2020.	All (RCT + Non-RCT)		RCT			Non-RCT		
	# Studies	OR [95% CI]	# Studies	OR [95% CI]	GRADE	# Studies	OR [95% CI]	GRADE
TDF 300 mg	19	0,16 [0,10; 0,26]	5	0,10 [0,03; 0,35]	moderate /high <sup>1)</sup>	14	0,17 [0,10; 0,29]	low
LAM 100 – 150 mg	40	0,17 [0,13; 0,22]	8	0,16 [0,10; 0,26]	moderate	32	0,17 [0,12; 0,24]	low
LdT 600 mg	83	0,10 [0,08; 0,13]	21	0,14 [0,09; 0,21]	moderate	62	0,09 [0,06; 0,12]	low

<sup>1)</sup> Die GRADE Bewertung unterscheidet sich zwischen der WHO-Leitlinie und dem publizierten systematischen Review: In der WHO-Leitlinie wurde die Qualität mit „moderate“ bewertet, während in dem publizierten systematischen Review die Qualität mit „high“ bewertet wurde.

Abkürzungen: GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, LAM: Lamivudin, LdT: Telbivudin, OR: Odds Ratio, TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarate.

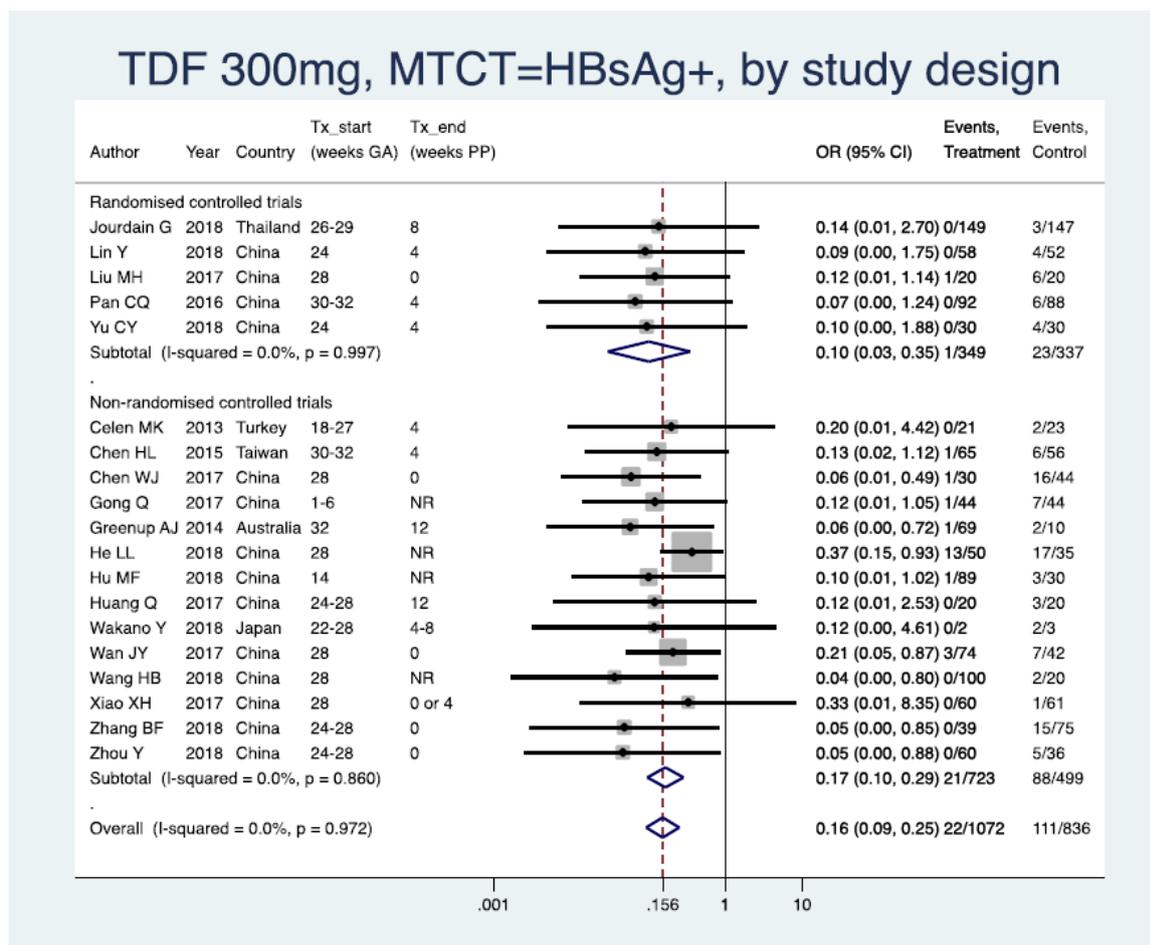


Abbildung 1: Ergebnisse zum primären Endpunkt HBsAg (positivity) detected at 6–12 months of life des Medikaments Tenofovir Disoproxil Fumarate.

## LAM 100mg, MTCT=HBsAg+, by study design

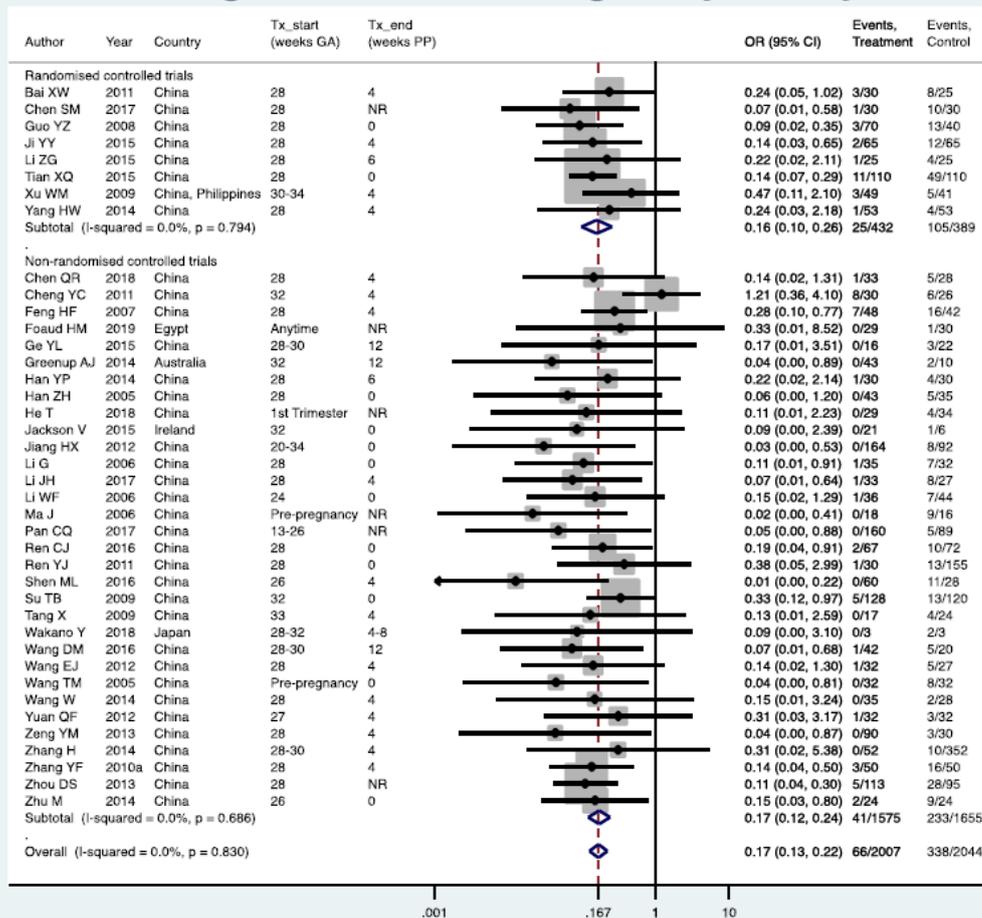


Abbildung 2: Ergebnisse zum primären Endpunkt HBsAg (positivity) detected at 6–12 months of life des Medikaments Lamivudin.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird auf eine Abbildung zu Telbivudin verzichtet; die Abbildung ist im Anhang der WHO-Leitlinie („Web Annex A“, Seite 79) zu finden [35].

### Sekundäre Endpunkte

- There was moderate- to low-grade evidence that taking antiviral therapies for PMTCT did not increase the risk of certain infant and maternal safety outcomes, such as neonatal death, congenital abnormalities, fetal demise (miscarriage or stillbirth). However, it is important to note that for some of these outcomes, notably neonatal death and fetal demise, there are important concerns regarding data quality in this review. There was always very low evidence with regards to maternal antiviral therapy and the occurrence of HBV flare; few studies presented this information and where it was presented, definitions and time-points varied considerably, limiting our ability to combine these findings in a meaningful way. Across all treatment types, there was very little or no information on antiviral resistance in mothers, and bone mineral density changes in infants; other study designs and evidence should be considered by policy-makers for a better understanding of these risks.

### Subgruppenanalysen zum Timing der antiviralen Therapie

- For timing of peripartum antiviral prophylaxis initiation, efficacy did not vary by gestational age at the time of treatment initiation for tenofovir disoproxil fumarate 300 mg or telbivudine 600 mg. Lamivudine 100–150 mg was associated with greater efficacy with earlier initiation, but compared with later initiation the association was not significant ( $p=0.06$ ). 14 studies were eligible for our post-hoc metaanalyses of studies that directly compared different treatment starting times ( $n=2$  of tenofovir disoproxil fumarate,  $n=10$  of telbivudine, and  $n=2$  of lamivudine). Our analysis of those starting in the second versus third trimester suggested that starting treatment in the second trimester might be more effective at reducing MTCT risk (OR 0.23, 95% CI 0.09 to 0.59; figure 3). In this post-hoc meta-analysis dataset, although baseline viral load ( $\log_{10}$  IU/mL) did not differ between women in these two treatment timing groups before treatment (SMD 0.01, 95% CI  $-0.16$  to  $0.19$ ), women who started treatment earlier (in the second trimester) had significantly reduced viral load before delivery compared with those who started treatment later (i.e., in the third trimester; SMD  $-0.62$ ,  $-0.77$  to  $-0.46$ ).

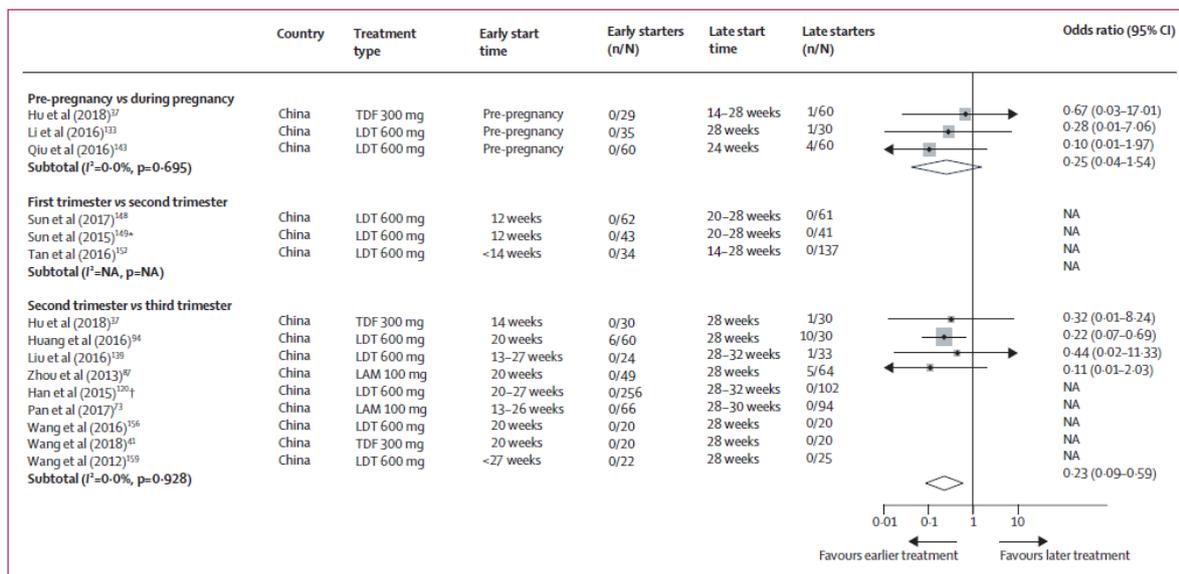


Figure 3: Post-hoc analysis of efficacy of earlier versus later initiation of peripartum antiviral prophylaxis in the prevention of MTCT

MTCT is defined as HBsAg positivity in infants aged 6–12 months. LAM=lamivudine. LDT=telbivudine. MTCT=mother-to-child transmission. NA=not applicable. TDF=tenofovir disoproxil fumarate. \*Study population is also reported in Sun et al (2013).<sup>39</sup> †Study population is also reported in Han et al (2011).<sup>120</sup> ‡Han et al (2012).<sup>121</sup> §Pan et al (2012).<sup>73</sup> ¶Wang et al (2017).<sup>156</sup> and Yu et al (2014).<sup>159</sup>

### Stärken und Limitationen

- The major limitation of this review is the high risk of bias that defined many of the studies included; only two of 33 (6%) included RCTs could be considered to have a low risk of bias, only seven of 33 (21%) RCTs reported loss to follow up adequately.
- Another limitation of this review is that very few studies outside of the Western Pacific Region were included – this limits the ability to generalize our findings to other important regions in terms of prevalence of HBV, such as the African Region.
- An important strength of our systematic review was our comprehensive search of the scientific literature, which covered both predominantly English-language databases and Chinese-language databases.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

- We found evidence to support the efficacy and safety of peripartum antiviral prophylaxis using three different types of nucleoside and nucleotide analogues—namely, tenofovir

disoproxil fumarate, lamivudine, and telbivudine. Our meta-analysis of randomised controlled trials showed that these antivirals were associated with similar reductions in the likelihood of MTCT. For safety outcomes, we found no evidence for an increased risk associated with any of the antivirals examined, although some findings were based on few events. However, our systematic review also suggested the low barrier to resistance of early generation nucleoside and nucleotide analogues (lamivudine and telbivudine). Consequently, WHO recommends tenofovir disoproxil fumarate for HBV-infected women with high viral load to prevent MTCT.

- The optimal timing to start and stop peripartum antiviral prophylaxis has not been well established. Different guidelines recommend varying schedules, ranging from starting at 24–28 to 28–32 weeks of gestation, and from stopping at childbirth to 12 weeks post partum. Our post-hoc analyses suggest that starting in the second trimester might be more efficacious than in the third trimester, and that this earlier start might be linked to increased viral load reduction in women who are treated earlier. However, this finding should be cautiously interpreted as it is based on only a few studies (n=4) and events (23 total). Moreover, only two of the studies included in this post-hoc analysis used tenofovir disoproxil fumarate 300 mg; hence more research is needed on this topic before any conclusion can be made.

#### *Kommentar zum Review*

- Umfangreichstes Review zu der Fragestellung (es wurden englische und chinesische Datenbanken durchsucht)
- Von der WHO in Auftrag gegeben
- Review liefert neben der Wirksamkeit der drei Medikamente Tenofovir, Lamivudin und Telbivudin auch Hinweise auf den Zeitpunkt zum Beginn der antiviralen Therapie.
- Das Review ist insgesamt qualitativ hochwertig: Zum Review wurde ein Protokoll veröffentlicht, es wurde eine Qualitätsbewertung der Studien vorgenommen, die einzelnen Schritte im Review erfolgten im 4-Augen-Prinzip, es wurden adäquate Methoden eingesetzt und die Ergebnisse auf Publikations Bias überprüft. Es fehlte jedoch eine Liste mit ausgeschlossenen Studien und Angaben zur Finanzierung der Primärstudien.

## Extraktion systematischer Reviews

Tabelle 8: Übersicht der eingeschlossenen systematischen Reviews (alphabetische Sortierung).

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Studienpool / relevante Studien / Hauptergebnis	Anmerkungen
<b>Fragestellung zum Screening</b>					
<b>Henderson, 2019 [17]</b>	<p>KQs 1, 2: <b>Pregnant women</b> at any gestation who are <u>not known</u> to have an acute or chronic hepatitis B virus infection.</p> <p>KQs 3, 4<sup>1)</sup>: Pregnant women with <b>acute or chronic</b> hepatitis B virus infection</p>	<p>KQs 1, 2: Universal <b>screening</b> for hepatitis B surface antigen / No screening; targeted screening</p> <p>KQs 3, 4: <b>Organized programs</b> aimed at preventing vertical transmission of hepatitis B virus infection among pregnant women; / other programs</p>	<p>KQs 1, 3: Mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection; infant morbidity and mortality from perinatal hepatitis B virus infection</p> <p>KQ 2: Harms from the screening test or receipt of test results</p> <p>KQ 4: Harms from management of screen-detected hepatitis B virus infection; negative effects on maternal and infant health</p>	<p>KQs 1, 2: <b>no</b> studies</p> <p>KQs 3, 4: After reviewing the full-text articles and conducting critical appraisal, we included <b>two</b> fair-quality studies for KQ 3. KQ 4 <b>no</b> studies.</p> <p>No studies were identified for KQs 1 or 2 that addressed either the effects of screening programs on perinatal HBV transmission or the potential harms of screening.</p> <p>Perinatal transmission would be observed in more than one third of infants born to HBV-positive mothers in the absence of prophylaxis. Very low and declining rates of perinatal transmission have been documented for infants in case management programs that track and coordinate the delivery of preventive interventions.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs und non-RCTs</li> <li>• Qualitätsbewertung</li> <li>• Evidence Review für USPST-LL</li> </ul>

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Studienpool / relevante Studien / Hauptergebnis	Anmerkungen
<b>Fragestellung zur antiviralen Therapie</b>					
<b>Brown, 2016 [3]</b>	pregnant women diagnosed with <b>chronic</b> HBV infection (characterized by the presence of HBsAg for more than 6 months), who received antiviral therapy	<b>antiviral</b> therapy / control group (unklar)	prevention of MTCT of HBV, clinical efficacy, and adverse outcomes from antiviral therapy to both mothers and newborns	<p><b>Twenty-six studies</b> that enrolled a total of 3622 pregnant women were included in the analysis: 10 studies were RCTs and 16 studies were nonrandomized studies. Most of the studies (92%) were conducted in China, and none were conducted in the United States.</p> <p>Among the included studies, 11 compared <b>lamivudine</b> versus control, nine compared <b>telbivudine</b> versus control, two compared <b>lamivudine</b> versus telbivudine, three compared tenofovir versus control, and another compared tenofovir versus lamivudine.</p> <p>Among infants who received hepatitis B vaccine starting at birth, this meta-analysis found that antiviral therapy with lamivudine, telbivudine, or tenofovir in pregnant women with high levels of HBV DNA reduced MTCT rates, with over 70% reductions in the rates of infant HBsAg and HBV DNA positivity at 6-12 months postpartum.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs und non-RCTs</li> <li>• Qualitätsbewertung</li> <li>• Viele verschiedene Endpunkte</li> </ul>

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Studienpool / relevante Studien / Hauptergebnis	Anmerkungen
<b>Chen, 2017 [5].</b>	pregnant women monoinfected with <b>chronic</b> HBV (characterized by the presence of HBsAg for more than 6 months), with high serum HBV-DNA levels > 6 log copies/ml before antiviral therapy	<b>Tenofovir</b> disoproxil fumarate (TDF) with placebo or other NAs	HBV DNA suppression, HBeAg seroconversion, alanine aminotransferase (ALT) normalization, severe flares of ALT levels (defined as an elevated ALT level > 5 times the upper limit of the normal range) <sup>8</sup> ; rates of cesarean section, emergent cesarean section, postpartum hemorrhage, and adverse events; and elevated levels of creatine kinase (CK). Infant outcomes included vertical transmission (defined as HBsAg seropositivity at 6–12 months or HBV DNA positivity at 6–12 months), prematurity, congenital malformations, and infant death	<p><b>Five</b> studies, including 4 observational studies and 1 RCT, involving 585 pregnant women and 595 newborns, were included in the present meta-analysis.</p> <p>The pregnant women in the control group in all studies did not receive antiviral therapy. In 4 studies the investigators compared TDF versus control, while in 1 study researchers compared TDF versus LAM or control.</p> <p>The available evidence suggests that TDF is effective and safe in preventing vertical transmission of hepatitis B in pregnancies exhibiting a high viral load.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs und non-RCTs</li> <li>• Qualitätsbewertung</li> <li>• Viele verschiedene Endpunkte</li> </ul>

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Studienpool / relevante Studien / Hauptergebnis	Anmerkungen
<b>Funk, 2021<sup>2)</sup></b> <b>[9].</b>	pregnant women with <b>chronic</b> HBV infection who received antiviral prophylaxis anytime during pregnancy	adefovir, emtricitabine, entecavir, <b>lamivudine</b> , <b>telbivudine</b> , <b>tenofovir</b> alafenamide fumarate, and tenofovir disoproxil fumarate. / Eligible control groups received no intervention or placebo.	MTCT, indicated by infant HBsAg positivity or HBV DNA positivity, or both, at age 6–12 months, and any infant or maternal adverse events	<b>129</b> original studies (reported in 157 articles) ultimately met eligibility criteria: 33 randomised controlled trials and 96 non-randomised studies.  <b>tenofovir</b> disoproxil fumarate 300 mg (19 studies, with 1092 mothers and 1072 infants), <b>lamivudine</b> 100–150 mg (40 studies, with 2080 mothers and 2007 infants), and <b>telbivudine</b> 600 mg (83 studies, with 6036 mothers and 5971 infants).  Peripartum antiviral prophylaxis is highly effective at reducing the risk of HBV MTCT. Our findings support the 2020 WHO recommendation of administering antivirals during pregnancy, specifically tenofovir disoproxil fumarate, for the prevention of HBV MTCT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs und non-RCTs</li> <li>• Qualitätsbewertung</li> <li>• Neuestes SR, umfangreichster Studienpool und umfassendste Recherchestrategie</li> <li>• Explorative Analyse hinsichtlich des Beginns der Therapie</li> </ul>
<b>Han, 2011<sup>3)</sup></b> <b>[16]</b>	HBV-carrier mothers with lamivudine treatment in late pregnancy	<b>Lamivudine</b> in late pregnancy / placebo or no treatment	MTCT	<b>15</b> RCTs were included eventually. Of the 15 RCTs, 2 were from PubMed, 12 from China Biological Medicine Database published in Chinese, and 1 from reference lists. 2 trials were classified as of high quality and the remaining 13 trials were of low quality.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur RCTs</li> <li>• Qualitätsbewertung</li> </ul>

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Studienpool / relevante Studien / Hauptergebnis	Anmerkungen
				In this study, we confirmed that lamivudine treatment from week 28 of gestation was efficient in interrupting MTCT as indicated by serum HBsAg or HBV DNA of newborns within 24 h after birth. However, only one study reported that lamivudine treatment from week 32 of gestation was inefficient in interrupting MTCT as indicated by serum HBsAg, although newborn HBV DNA could be significantly decreased. Thus, we suggest that lamivudine treatment should be initiated from week 28 of gestation.	
<b>Hyun, 2017 [18].</b>	patients with <b>chronic</b> HBV infection	<b>second or third trimester tenofovir</b> administration vs control (e.g. immunoprophylaxis only)	objective evaluations of maternal (efficacy: maternal efficacy outcomes included HBV DNA suppression, ALT normalisation, and HBeAg seroconversion, MTCT rates; safety: creatinine kinase elevation, serum creatinine elevation, ALT flare, caesarean section and post-partum haemorrhage rate) and/or foetal	<b>10</b> studies (one RCT, four NRCT, and five case series) with a total of 733 pregnant women were included. Among them, five comparative trials (one RCT, four NRCT) with 599 pregnant women were pooled for analysis.  For pregnant women with high hepatitis B virus DNA levels, tenofovir administration in the second or third trimester can prevent mother to child transmission when combined with hepatitis B immunoglobulin and the hepatitis B vaccine. Tenofovir is safe and tolerable for both the mother and foetus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs und non-RCTs</li> <li>• Qualitätsbewertung</li> <li>• Viele verschiedene Endpunkte</li> </ul>

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Studienpool / relevante Studien / Hauptergebnis	Anmerkungen
			safety outcomes (congenital malformation, pre-term birth rate, low birth weight (<2500 g), and foetal death)		
<b>Li, 2018 [20].</b>	Pregnant women 20 to 35 years of age who had <b>chronic</b> HBV infection, were HBeAg-positive	<b>Tenofovir</b> / other treatments	mother to child transmission rate, maternal HBV DNA levels, maternal and infant safety outcomes	<p><b>Nine</b> studies that met the inclusion criteria were included in this meta-analysis. Of the included studies, eight were cohort studies, and one was RCT. The tenofovir was administered with a dosage of 300 daily. The timing of pregnancy when tenofovir was started varied greatly across the included studies, with 18–32 weeks of gestation in seven studies, and 6 or 8 weeks in two studies.</p> <p>All the studies compared tenofovir with no medication or usual medical care without antiviral therapy, and two studies compared it with lamivudine and telbivudine additionally.</p> <p>Based on the current evidence, our study suggested that tenofovir significantly reduced the rate of vertical transmission of HBV, as well as the HBV DNA levels in HBV-infected mothers.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs und non-RCTs</li> <li>• Qualitätsbewertung</li> <li>• Viele verschiedene Endpunkte</li> </ul>

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Studienpool / relevante Studien / Hauptergebnis	Anmerkungen
				Moreover, tenofovir was safe and tolerable for both mothers and their infants.	
<b>Liu, 2013 [23].</b>	women infected by <b>HBV in late pregnancy</b> ; maternal viral load higher than $10^6$ copies/mL at baseline	<b>Telbivudine</b> treatment / control group (no treatment)	The primary end points of interruption of MTCT were indicated by serum HBsAg, HBeAg and HBV DNA of newborns or infants aged 6-12 months. Secondary end point was serum antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) of infants aged 6-12 months. The primary end point of maternal virological response and biochemical response were proportion of patients with undetectable HBV DNA and proportion of ALT normalization, respectively	<b>Seven</b> clinical trials involving 644 pregnant women infected by HBV fulfilled our inclusion criteria. Only one of the included trials was a randomized, controlled clinical trial.  Telbivudine was given to 350 patients in treatment group at an oral dose of 600 mg once daily mainly starting at 28 weeks gestational age in late pregnancy.  Telbivudine treatment has efficacy and safety on MTCT interruption during late pregnancy. In addition, we demonstrated benefit of telbivudine for mothers in terms of HBV DNA negative conversion and ALT normalization. Telbivudine treatment at the end of pregnancy should be considered in women with high viral load.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs und non-RCTs</li> <li>• Keine Qualitätsbewertung</li> <li>• Viele verschiedene Endpunkte</li> </ul>
<b>Sali, 2019 [30].</b>	enrolled pregnant women diagnosed with <b>chronic HBV</b>	<b>Lamivudine (LAM), telbivudine (LdT), or Tenofovir (TDF)</b>	Infant: risk of MTCT, HBV DNA and HBsAg positivity at birth and	<b>Thirty-six</b> studies, containing 7,717 pregnant women (4,468 treated; 3,249 untreated) with CHB and 7,467 infants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs und non-RCTs</li> </ul>

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Studienpool / relevante Studien / Hauptergebnis	Anmerkungen
	infection (a persistence of HBsAg for more than 6 months)  studies that contained only patients treated before week 24 were excluded	/ no type of oral HBV therapy during the pregnancy	at the age of 6–12 months, congenital malformation, low birth weight rate, premature/preterm birth rate, abortion rate, and infant/ fetus fetal rate were considered. MTCT was defined by HBsAg seropositivity and/or HBV DNA positivity at 6–12 months  Mother: HBV DNA suppression, alanine aminotransferase normalization, HBeAg loss/seroconversion, postpartum hemorrhage rate, and elevated creatine kinase.	(4,317 from treated mothers; 3,150 from untreated mothers), were included. From these studies, there were 15 groups treated with LAM, 17 groups treated with LdT, and 12 groups treated with TDF.  Although using either lamivudine, LdT, or TDF could lead to more favorable maternal/fetal outcomes, LdT seemed to show more potential in resolving certain infant- and maternal-related outcomes. LdT therapy is more effective than others, while more studies on TDF, which has a high barrier to resistance, are needed to clarify TDF efficacy and safety.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Qualitätsbewertung</li> <li>• Viele verschiedene Endpunkte</li> </ul>

<sup>1)</sup> Bei dem Review von Henderson et al. (2019) sind die Key Questions 3 und 4 keine relevanten Fragen zum Screening. Zum Zwecke der Vollständigkeit wurden diese zusätzlich extrahiert.

<sup>2)</sup> Eine ausführliche Extraktion des systematischen Reviews von Funk et al. (2021) findet sich separat im Anhang.

<sup>3)</sup> Das systematische Review von Han et al. (2011) wurde über die Prüfung der zitierten Literatur der Leitlinien identifiziert (und stammt nicht aus dem Einschätzungsverfahren)

Abkürzungen: ALT: alanine transaminase; CHB: Chronic hepatitis B; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen; KQ: Key Question; LAM: Lamivudin, LdT: Telbivudin; MTCT: mother-to-child transmission; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

## Extraktion der Primärstudien

Tabelle 9: Übersicht der Primärstudien, die in den Leitlinien zitiert wurden (alphabetische Sortierung).

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Hauptergebnis
<b>Randomisierte kontrollierte Studien</b>				
<b>Jourdain,2018 [19].</b>	331 HBeAg-positive pregnant women with an alanine aminotransferase level of 60 IU or less per liter	<b>Tenofovir</b> disoproxil fumarate (TDF) from 28 weeks of gestation to 2 months post partum / placebo	The primary end point was a hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive status in the infant, confirmed by the HBV DNA level at 6 months of age	In a setting in which the rate of mother-to-child HBV transmission was low with the administration of hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive mothers, the additional maternal use of TDF did not result in a significantly lower rate of transmission.
<b>Li, 2003 [21].</b>	151 pregnant women HBsAg positive	<b>Lamivudine</b> group (43 cases) received 100 mg lamivudine orally every day from 28-wk of gestation until the 30th day after labor / Hepatitis B virus (HBV) specific immunoglobulin (HBIG, 56 cases) / no treatment (52 cases)	HBV intrauterine infection	The risk of HBV intrauterine infection can be effectively reduced by administration of HBIG or Lamivudine in the 3rd trimester of HBsAg positive pregnant women.
<b>Lin, 2018 [22].</b>	120 pregnant women who were HBsAg/HBeAg-positive with a HBV DNA titer $\geq 2 \times 10^6$ IU/mL	<b>Tenofovir</b> disoproxil fumarate (TDF) TDF treatment (oral dose 300 mg/day) was initiated at 24 weeks of gestation and continued to 4 weeks after delivery / no anti-viral treatment	vertical transmission, outcomes of the mothers and infants and virological changes were monitored	We conclude that TDF treatment initiated at 24 weeks of gestation in high-viremia, HBsAg/HBeAg-positive mothers efficiently prevents mother-to-child HBV transmission without adverse events in mothers and infants
<b>Pan, 2016 [26].</b>	200 mothers who were positive for hepatitis B e antigen (HBeAg) and who had an HBV DNA level higher than 200,000 IU per milliliter	<b>Tenofovir</b> disoproxil fumarate (30 to 32 weeks of gestation until postpartum week 4) / usual care	primary outcomes were the rates of mother-to-child transmission and birth defects	In a cohort of HBeAg-positive mothers with an HBV DNA level of more than 200,000 IU per milliliter during the third trimester, the rate of mother-to-child transmission was lower among those who received TDF therapy than among those who received usual care without antiviral therapy

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Hauptergebnis
<b>Xu, 2009 [37],</b>	<b>150</b> mothers with a gestational age of 26–30 weeks and serum HBV DNA >1000 MEq/mL (bDNA assay)	<b>Lamivudine</b> 100 mg (n = 89; two subgroups: infants receiving recombinant HBV vaccine and HBIg or infants receiving recombinant HBV vaccine only) / placebo (n = 61; all infants received recombinant HBV vaccine and HBIg) from week <b>32</b> of gestation to week 4 postpartum	Hepatitis B serology and HBV DNA at birth (week 0, within 24 h of delivery) and then at weeks 12, 28, 36 (optional visit) and 52. Safety	Hepatitis B virus transmission, as measured by the rate of HBsAg positivity in infants at 1 year of age, was significantly lower in the lamivudine + vaccine + HBIg treatment group (18%) as compared with the placebo + vaccine + HBIg group (39%). Similarly, the proportion of infants with detectable HBV DNA at birth was significantly lower in the infants of lamivudine-treated mothers as compared with the placebo group, a trend that was maintained throughout the infant follow-up period. Comparison of developmental assessments during the 52-week study period revealed no differences in the development of the infants.
<b>Kohortenstudien</b>				
<b>Han, 2015 [14,15].</b>	<b>454</b> HBeAg-positive mothers (HBV DNA >6log <sub>10</sub> copies/mL).	<b>Telbivudine</b> 600 mg/day (second trimester, weeks <b>20–27</b> , n = 257; third trimester, weeks <b>28–32</b> , n = 105) / control patients (no treatment, n = 92)	rate of perinatal transmission, defined by both PCR-detectable HBV DNA (<500 copies/mL) and positive HBsAg in the peripheral blood of infants at month 7; safety	At month 7, none of the LdT-treated infant had detectable HBVDNA, while eight infants from control mothers were HBsAg positive. Vertical transmission was 0% in LdT treated and 9.3% (8/86) in the control groups (P < 0.001). No difference in the vertical transmission rate was found in mothers treated in the second or third trimester. LdT treatment was safe for mothers and infants, and no congenital deformities were reported.
<b>Pan, 2012 [27].</b>	<b>88</b> HBeAg-positive pregnant women with CHB, levels of HBV DNA >6 log <sub>10</sub> copies/mL, and increased levels of ALT	<b>Telbivudine</b> (n = 53) starting in the <b>2nd or 3rd trimester</b> (gestational weeks <b>12 to 30</b> ) / no treatment (controls, n = 35) and followed until postpartum week 28	MTCT rates, which was defined as detectable levels of HBV DNA or HBsAg in the peripheral serum samples of infants at age 28 weeks; the safety and tolerability of LdT in mothers and infants	At 28 weeks, none of the infants whose mothers received telbivudine had immunoprophylaxis failure, whereas 8.6% of the infants of control mothers did (p = .029). There were no differences between groups in mothers' adverse events or infants' congenital deformities, gestational age, height, and weight, or Apgar scores.

Studie	Indikation	Intervention / Komparator	Endpunkte	Hauptergebnis
<b>Yu, 2012 [38].</b>	<b>200</b> Pregnant women with normal alanine transaminase (ALT) (n=100) and with abnormal ALT (n=100) who were positive for hepatitis B e antigen (HBeAg), and with HBV DNA levels $\geq 1.0 \times 10^7$ copies/ml	<b>Lamivudine</b> 100 mg daily from the <b>24<sup>th</sup> to 32<sup>nd</sup></b> week of gestation (n=100) / 100 volunteers served as controls.	vertical transmission of HBV	LAM treatment can effectively and safely stop vertical transmission of HBV and normalize the ALT levels of pregnant women

Abkürzungen: ALT: alanine transaminase; CHB: Chronic hepatitis B; DNA: Desoxyribonukleinsäure; HBIG: Hepatitis B immune globulin; HBV: Hepatitis B Virus; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen; LAM: Lamivudin, LdT: Telbivudin; MTCT: mother-to-child transmission; TDF: tenofovir disoproxil fumarate

# Beschlussentwurf

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts- Richtlinien

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Mutterschafts-Richtlinien in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (BAnz. Nr. 60a vom 27. März 1986), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. September 2021 (BAnz AT 26.11.2021 B4) geändert worden sind, wie folgt zu ändern:

- I. Abschnitt „C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft“ wird wie folgt geändert:
  1. Nummer 1 wird wie folgt geändert:
    - a) Im ersten Satz wird vor den Wörtern „durchgeführt werden“ die Angabe „e) eine Untersuchung auf Hepatitis B-Virus-Antigen (HBsAg)“ eingefügt.
    - b) Am Ende nach den Wörtern „für die Schwangere wichtig sein können.“ wird folgender Absatz eingefügt:

„Zu e): Jeder Schwangeren soll ein Screening auf HBsAg empfohlen werden, da die Wahrscheinlichkeit einer Hepatitis B-Übertragung auf das Kind durch wirksame therapeutische Maßnahmen erheblich gesenkt werden kann. Ist das Ergebnis positiv, soll bei der Schwangeren erforderlichenfalls eine Mitbehandlung durch Ärztinnen und Ärzte mit Fachkenntnissen in Bezug auf die Behandlung dieser Patientinnengruppe erfolgen. Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden. Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist. Nicht geimpften gesunden Schwangeren mit erhöhtem Expositionsrisiko sollte eine Impfung entsprechend der Vorgaben der Ständigen Impfkommision (STIKO) sowie der Schutzimpfungs-RL empfohlen werden.“
  2. Die Nummer 4 wird gestrichen.
- II. In Anlage 3 (Mutterpass) wird auf Seite 8 und Seite 24 jeweils die Angabe „ (32.-40. SSW):“ hinter den Wörtern „Untersuchung auf Hepatitis B“ gestrichen.

III. Die Änderungen der Mutterschafts-Richtlinien treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien:  
Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im  
Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-  
Richtlinien

Vom T. Monat JJJJ

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Ergebnisse der Leitlinienrecherche</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Bewertung durch den G-BA</b> .....	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Stellungnahmeverfahren</b> .....	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>5</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>6</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>6</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der gesetzlich Versicherten.

Die vom G-BA gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 4 SGB V beschlossenen Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien [Mu-RL]) regeln die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung einschließlich der Indikationen für die einzelnen Maßnahmen sowie Art, Umfang und Durchführung der Maßnahmen einschließlich der Dokumentation relevanter Untersuchungsergebnisse, die in der Anlage 3 der Mu-RL (Mutterpass) eingetragen werden.

Der Beschluss dient der Anpassung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mu-RL.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Mu-RL regeln in Abschnitt C Nummer 4 zum Zeitpunkt des Screenings auf Hepatitis B: *„Bei allen Schwangeren ist nach der 32. Schwangerschaftswoche, möglichst nahe am Geburtstermin, das Blut auf HBsAg\*) zu untersuchen. Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden.“*

Nach Hinweisen aus der Versorgung hat sich der G-BA bereits 2019 mit der Fragestellung der Verschiebung des Screeningzeitpunkts auseinandergesetzt. Die Abteilung Fachberatung Medizin (FBMed) der Geschäftsstelle des G-BA hat in der Folge zwei Leitlinienrecherchen durchgeführt. (s. Zusammenfassende Dokumentation: Anhang A-7.2).

Aus den in den Leitlinien divergierenden Empfehlungen zum Zeitpunkt des Screenings im Vergleich zum Zeitpunkt der Therapie konnte der G-BA keine eindeutigen evidenzbasierten Überarbeitungsinhalte für die Mu-RL entnehmen. Es gab zum Zeitpunkt der Leitlinienrecherchen keine nationalen Leitlinien, deren Inhalt von den Empfehlungen der Mu-RL abwichen und in Bezug auf einen konkreten Änderungsbedarf der Mu-RL berücksichtigt werden konnten.

Am 28. Juni 2021 wurde die aktualisierte S3-Leitlinie „Hepatitis-B-Virusinfektion – Prophylaxe, Diagnostik und Therapie“<sup>1</sup> veröffentlicht und empfiehlt u. a.: *„Da auch in Niedrig-Endemie-Gebieten 0,4 bis 1,5 % der Schwangeren HBsAg-Träger sind und damit ein Risiko der Übertragung der HBV-Infektion auf das Kind besteht, ist ein generelles HBsAg-Screening in der Schwangerschaft in Deutschland seit 1994 vorgeschrieben. Dieses Screening sollte so früh wie möglich durchgeführt werden, um mit der Therapie – falls erforderlich – nach dem ersten Trimester, aber idealerweise vor der 28. Schwangerschaftswoche beginnen zu können (siehe 3.12). Die aktuelle Mutterschaftsrichtlinie sieht abweichend hiervon vor, bei allen Schwangeren nach der 32. Schwangerschaftswoche, möglichst nahe am Geburtstermin, einen Test auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion der Mutter durchzuführen.“*

Das Beratungsverfahren zur Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mu-RL wurde mit Beschluss des G-BA am

---

<sup>1</sup> Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11). Z Gastroenterol 2021;59(7):691-776.

19. November 2021 eingeleitet<sup>2</sup>. Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung wurde mit der Durchführung des Beratungsverfahrens und mit der Ankündigung der Bewertung analog dem 2. Kapitel § 6 Verfahrensordnung des G-BA beauftragt.

Die Bekanntmachung des Beratungsverfahrens erfolgte am 25. November 2021. Mit dieser Veröffentlichung wurde insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Verbänden von Leistungserbringern und Medizinprodukteherstellern und den jeweils betroffenen Herstellern von Medizinprodukten die Gelegenheit gegeben, durch Beantwortung eines Fragebogens eine Ersteinschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Aufgrund der Aktualisierung der o. g. Leitlinie sowie der Erkenntnisse aus dem Einschätzungsverfahren zum o. g. Beratungsverfahren hat der G-BA analog dem 2. Kapitel § 9 Absatz 1a der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA die Geschäftsstelle am 10. Februar 2022 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Standes wissenschaftlicher Erkenntnisse zum Zeitpunkt des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gem. Mu-RL beauftragt. Die Abteilung FBMed hat in der Folge eine Updaterecherche zu einer bereits am 12. September 2019 beauftragten Leitlinienrecherche zum Thema „Hepatitis-B-Virusinfektion bei Schwangeren“ (s. Zusammenfassende Dokumentation: Anhang A-7.2) sowie zu der am 13. November 2019 erfolgten Ergänzung der o. g. Leitlinienrecherche in Hinblick auf die antivirale Therapie der Schwangeren zur Prävention vertikaler Transmission auf das Neugeborene durchgeführt (s. Zusammenfassende Dokumentation: Anhang A-7.2).

Zur Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mu-RL wurden die o. g. Leitlinienrecherche der Abteilung FBMed (s. Zusammenfassende Dokumentation: Anhang A-7.2), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden, berücksichtigt.

## 2.1 Ergebnisse der Leitlinienrecherche

In der Gesamtschau zeigen die Leitlinienempfehlungen zur Fragestellung des Screeningzeitpunkts überwiegend, dass das Screening auf Hepatitis B-Virus-Antigen (HBsAg = Hepatitis B surface antigen) bei schwangeren Frauen so früh wie möglich während der Schwangerschaft erfolgen soll. Zur Fragestellung der antiviralen Therapie wird in den Leitlinien überwiegend die Therapie mit Tenofovir (TDF) empfohlen. Zum Zeitpunkt des Beginns der antiviralen Therapie deuten die Leitlinienempfehlungen überwiegend auf einen Beginn im zweiten Trimenon und vor der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) hin. Darüber hinaus wurde von der FBMed der aktuelle Wissensstand auch aus den in den Leitlinien zitierten bzw. im Einschätzungsverfahren an den G-BA übermittelten systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien zusammengefasst. Aus diesen geht keine eindeutige Evidenz für einen Zeitpunkt des Beginns der antiviralen Therapie hervor. Allerdings wurde in den Studien zum einen mit der antiviralen Therapie in der Regel vor der 32. SSW begonnen und zum anderen

---

<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zur Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien vom 19. November 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021 [Zugriff: 8.11.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5140/2021-11-19\\_Einleitung-Hepatitis-B-Vorsorgeuntersuchung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5140/2021-11-19_Einleitung-Hepatitis-B-Vorsorgeuntersuchung.pdf)

deuten die Ergebnisse eines aktuellen systematischen Reviews mit Metaanalyse (Funk et al.<sup>3</sup>) darauf hin, dass ein früherer Beginn der Therapie (zweites gegenüber drittem Trimenon) von Vorteil sein könnte.

## 2.2 Bewertung durch den G-BA

Der G-BA hat die im Ersteinschätzungsverfahren genannten Vor- und Nachteile einer Verschiebung des Screeningzeitpunkts intensiv diskutiert.

Aktuell nehmen 94 % der gesetzlich versicherten Schwangeren das Screening auf HBsAg wahr.<sup>4</sup> Eine Hochrechnung auf die Geburtenstatistik (DESTATIS) zeigt, dass 2019 bei circa 587 Schwangeren aufgrund dieses Screenings erstmals eine Hepatitis B-Diagnose gestellt wurde.<sup>5</sup> Das ist ein Anteil von 0,08 % an allen getesteten Schwangeren.

Ein Nachteil, der aufgrund der Vorverlegung des Screeningzeitpunkts besteht und ausführlich diskutiert wurde, ist das Übersehen einer Neuinfektion mit dem Hepatitis B Virus während des weiteren Verlaufs der Schwangerschaft und die daraus resultierende fehlende aktiv und passiv Immunisierung des Neugeborenen nach der Geburt.

In den ersten Einschätzungen sowie der dazugehörigen Anhörung wurde das Risiko einer Neuinfektion während der Schwangerschaft von den Expertinnen und Experten als sehr „unwahrscheinlich“ und „nur theoretisch“ beschrieben (s. Zusammenfassende Dokumentation: Anhang A-7.1.3). Dennoch kann ein solches Ereignis nicht ausgeschlossen werden.

In der Zusammenschau der Auswertung der Leitlinienrecherche und der ersten Einschätzungen kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die aktuellen Mu-RL nicht dem Stand der internationalen sowie nationalen Leitlinienempfehlungen entsprechen.

Aktuell erfolgt das Screening auf HBsAg nach der 32. SSW. Entsprechend wird die Indikation für eine antivirale Therapie spät in der Schwangerschaft gestellt. Nach einem positiven HBsAg Testergebnis soll bei der Schwangeren erforderlichenfalls eine Mitbehandlung durch Ärztinnen und Ärzte mit Fachkenntnissen zur Behandlung dieser Patientinnengruppe erfolgen. In der Regel sind das Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Infektiologie oder Fachärztinnen und Fachärzte mit der Zusatz-Weiterbildung Infektiologie. Die Anforderung "erforderlichenfalls" verdeutlicht, dass eine Weiterleitung der Patientinnen nicht erfolgen muss, wenn die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt selbst die betroffenen Patientinnen behandeln kann.

Entsprechend der S3-Leitlinie, die sich hinsichtlich der Diagnostik und Therapie insbesondere an Gastroenterologen, Internisten, Infektiologen richtet, soll dieses Vorgehen - auch bei Verschiebung des Screeningzeitpunkts auf einen möglichst frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft - beibehalten werden.

Dort wird im Rahmen der weiteren Abklärung die HBV DNA Konzentration (Höhe der Viruskonzentration) bestimmt. Erst anschließend kann die Indikation zu einer antiviralen Therapie gestellt werden. Zur antiviralen Therapie von HBV-infizierten Schwangeren führt die S3-Leitlinie aus: „eine Therapieindikation bei Schwangeren zur Verhinderung der Mutter-Kind-

---

<sup>3</sup>Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, Holten JV, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21(1):70-84.

<sup>4</sup>Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Mutterschaftsvorsorge – Ergebnisse der Mutterschaftsvorsorge. Berlin (GER): KBV. [Zugriff: 9.11.2022]. URL: <https://www.kbv.de/html/mutterschaftsvorsorge.php>

<sup>5</sup>Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Screening und Erkrankungsraten in der Schwangerschaft – Methodenpapier [online]. 4. 01. 2022. Berlin (GER): KBV. [Zugriff: 9.11.2022]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/Website\\_FamPlan\\_Methodenpapier\\_1.0.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/Website_FamPlan_Methodenpapier_1.0.pdf)

Übertragung soll geprüft werden, da eine antivirale Therapie mit Tenofovir (TDF), Telbivudin oder Lamivudin bei Schwangeren mit hoher Viruslast (>200.000 IU/ml) das Risiko der vertikalen Übertragung senkt“.

Aufgrund des späten Screenings ab der 32. SSW lässt sich bei Patientinnen mit hoher Viruslast eine vertikale HBV-Transmission (Mutter-Kind Übertragung) nicht vollständig vermeiden. Dies kann am Beispiel Tenofovir (TDF) verdeutlicht werden: Eine antivirale Therapie mit TDF führt in den ersten 28 Tagen nach Beginn der Einnahme maximal zur Reduktion der HBV-DNA Konzentration über 3log<sub>10</sub>-Stufen (Faktor 1.000).<sup>6</sup> Bei hohen Viruskonzentrationen von beispielsweise über 2x10<sup>8</sup> IU/ml im Blut der Schwangeren reicht der zur Verfügung stehende Zeitraum nicht aus (Beginn der Therapie nach der 32. SSW), um bis zum Geburtszeitpunkt unter die Schwelle von 2x10<sup>5</sup> IU/ml HBV-DNA zu kommen.

Eine antivirale Therapie kann also, je nach Viruslast, bei einem späten Einsatz die Wirksamkeit nicht ausreichend entfalten, so dass das Risiko einer vertikalen Transmission zum Zeitpunkt der Geburt nicht ausreichend gesenkt ist.

Die Leitlinienrecherche der Abt. FBMed zur antiviralen Therapie legt dar, dass die Wahrscheinlichkeit einer Hepatitis B-Übertragung auf das Kind durch wirksame therapeutische Maßnahmen erheblich gesenkt werden kann.

Der G-BA schließt sich vor diesem Hintergrund der Empfehlung der S3-Leitlinie an: Die Untersuchung auf HBsAg sollte bei einer Schwangeren im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge zu einem möglichst frühen Zeitpunkt erfolgen.

Vor dem Hintergrund, dass die Schwangere im Rahmen der Mu-RL in ausreichendem Maße ärztlich untersucht und beraten werden soll, thematisiert diese Beratung die Risiken einer Hepatitis-B-Infektion und deren Folgen. Jeder Schwangeren soll ein Screening auf HBsAg empfohlen werden, da die Wahrscheinlichkeit einer Hepatitis B-Übertragung auf das Kind durch wirksame therapeutische Maßnahmen erheblich gesenkt werden kann. Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist. Bei negativem HBsAg kann eine bisher nicht geimpfte Schwangere mit erhöhtem Expositionsrisiko (entsprechend der aktuellen Indikationsliste der STIKO<sup>7</sup> sowie der Schutzimpfungsrichtlinie (SI-RL)<sup>8</sup> geimpft werden.

Die Postexpositionsprophylaxe bei Neugeborenen bleibt durch die Verschiebung des Screeningszeitpunkts auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mu-RL unberührt: Entsprechend der S3-Leitlinie sollen Neugeborene HBsAg-positiver Mütter innerhalb von 12 Stunden nach Geburt aktiv-passiv (aktive Impfung plus Hepatitis-B-Immunglobulin) immunisiert werden.

### **3. Stellungnahmeverfahren**

*[wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]*

### **4. Bürokratiekostenermittlung**

*[wird nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]*

---

<sup>6</sup>Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008; 359:2442-2455.

<sup>7</sup>Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut. Epid Bull 2021;34:3- 63. DOI 10.25646/8824

<sup>8</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie über Schutzimpfungen nach § 20i Absatz 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie); zuletzt geändert am 20.10.2022 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022 [Zugriff: 9.11.2022] URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/60/>

## 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
19.11.2021	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mu-RL
25.11.2021		Bekanntmachung des Beratungsthemas „Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mu-RL“
10.02.2022	UA MB	Beauftragung der Abt. Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA mit einer Leitlinien-Update-recherche
08.07.2022		Vorlage der Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin „HBsAg (Hepatitis B surface antigen) in der Schwangerschaft: Screening und antivirale Therapie bei positivem HBsAg – Update zweier Stellungnahmen aus dem Jahr 2019“
26.01.2023	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungsnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungsnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5 sowie 92 Absatz 1b, 7d SGB V
TT. Monat JJJJ	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
TT. Monat JJJJ	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen, Abschluss der vorbereitenden Beratungen, Beschlussempfehlung
TT. Monat JJJJ	Plenum	Beschlussfassung
		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT. Monat JJJJ		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
TT. Monat JJJJ		Inkrafttreten des Beschlusses

## 6. Fazit

Der G-BA schließt sich vor diesem Hintergrund der Empfehlung der S3-Leitlinie an: Die Untersuchung auf HBsAg sollte bei einer Schwangeren im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge zu einem möglichst frühen Zeitpunkt erfolgen.

Die Mu-RL einschließlich der Anlage III (Mutterpass) werden dahingehend angepasst.

Berlin, den T. Monat JJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## Auszüge aus den Mutterschafts-Richtlinien, Fassung vom 16.09.2021

### Anlage zu den Beschlussunterlagen: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

#### Mutterschafts-Richtlinien

#### Abschnitt „C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft“

1. Bei jeder Schwangeren sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt aus einer Blutprobe

- a) der TPHA (Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest) oder ELISA (Enzyme-linked-immunosorbent-assay) oder TPPA (Treponema pallidum-Partikelagglutinationstest) als Lues-Suchreaktion (LSR),
- b) gegebenenfalls ein HIV-Test,
- c) die Bestimmung der Blutgruppe und des Rh-Faktors D der Mutter,
- d) ein Antikörper-Suchtest (AK)

e) eine Untersuchung auf Hepatitis B-Virus-Antigen (HBsAg)

durchgeführt werden.

[...]

Zu d): [...]

Zu e) Jeder Schwangeren soll ein Screening auf HBsAg empfohlen werden, da die Wahrscheinlichkeit einer Hepatitis B-Übertragung auf das Kind durch wirksame therapeutische Maßnahmen erheblich gesenkt werden kann.

Ist das Ergebnis positiv, soll bei der Schwangeren erforderlichenfalls eine Mitbehandlung durch Ärztinnen und Ärzte mit Fachkenntnissen in Bezug auf die Behandlung dieser Patientinnengruppe erfolgen.

Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden.

Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist.

Nicht geimpften gesunden Schwangeren mit erhöhtem Expositionsrisiko sollte eine Impfung entsprechend der Vorgaben der Ständigen Impfkommission (STIKO) sowie der Schutzimpfungs-RL empfohlen werden.

2. [...]

3. [...]

~~4. Bei allen Schwangeren ist nach der 32. Schwangerschaftswoche, möglichst nahe am Geburtstermin, das Blut auf HBsAg\*) zu untersuchen. Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden.~~

~~Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist.~~

[...]

### **Anlage 3 Mutterpass**

Seite 8 und Seite 24

„Untersuchung auf Hepatitis B (~~32. 40.SSW~~) am:“

---

<sup>\*)</sup>HBsAg = Hepatitis B surface antigen

**Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Postfach 12 06 06,  
10596 Berlin  
mu-rl@g-ba.de**

**na: st-gba@awmf.org**

**Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V**

**Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschaftsrichtlinien**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Wir danken für die Möglichkeit einer Stellungnahme, die wir hiermit für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) abgeben.

Bereits in der Beantwortung Ihres Fragebogens zu diesem Thema vom 10.12.2021 haben wir uns an Hand der aktuellen Studienlage für ein Vorziehen des Hepatitis B Screenings in den Mutterschafts-Richtlinien ausgesprochen.

Von daher begrüßen wir nun die Umsetzung in einer Änderung der Mutterschafts-Richtlinien.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGPM



Prof. Dr. Ekkehard Schleußner  
Präsident der DGPM

Klinik für Geburtsmedizin  
Universitätsklinikum Jena  
Friedrich Schiller Universität  
07740 JENA  
Tel.: +49-3641-9329201  
Fax: +49-3641-9329202



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PERINATALE MEDIZIN**

**Vorstand  
der Deutschen Gesellschaft für Perinatale  
Medizin (DGPM) e.V.**

**Präsident**

Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner  
Universitätsklinikum Jena  
Klinik für Geburtsmedizin  
Am Klinikum 1  
07747 Jena

E-Mail

ekkehard.schleussner@med.uni-jena.de

**Vizepräsident**

Prof. Dr. med. Mario Rüdiger

**1. Schriftführer**

Prof. Dr. med. Sven Kehl

**2. Schriftführer**

Prof. Dr. med. Claudia Roll

**Schatzmeister**

Prof. Dr. med. Eva Mildenerger

**Geschäftsstelle**

**Deutsche Gesellschaft für  
Perinatale Medizin (DGPM) e.V.**

c/o Conventus Congress-management  
& Marketing GmbH  
Carl-Pulfrich-Straße 1  
07745 Jena

Ihr Ansprechpartner:

Herr Sebastian Langner

Geschäftsstellenleitung

Telefon 03641 31 16-475

Telefax 03641 31 16-244

E-Mail gs@dgpm-online.org

Internet www.dgpm-online.org

Sparkasse Marburg-Biedenkopf

IBAN DE35 5335 0000 0013 0018 98

BIC HELADEF1MAR



Institut für Medizinische Virologie, Schubertstraße 81, 35392 Gießen

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)  
Abteilung Methodenbewertung &  
veranlasste Leistungen

████████████████████  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

per E-Mail (mu-rl@g-ba.de) am 02. Februar 2023

**nachrichtlich per E-Mail an:**

AWMF-Geschäftsstelle (st-gba@awmf.org)  
GfV-Geschäftsstelle (GfV-Heidelberg@med.uni-  
heidelberg.de)

**Institut für Medizinische Virologie**

Fachbereich Medizin  
Leiter: Prof. Dr. John Ziebuhr

Nationales Referenzzentrum für Hepatitis-B-Viren  
und Hepatitis-D-Viren

Leiter: Prof. Dr. Dieter Glebe

Schubertstr. 81, 35392 Gießen

Tel.: 0641-99-41-246/201

Fax: 0641-99-41209

Email: [dieter.glebe@viro.med.uni-giessen.de](mailto:dieter.glebe@viro.med.uni-giessen.de)

Az.: GBA\_HBsAg\_Schwangere\_2023  
Gießen, 02.02.2023

**Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie (GfV e.V.)**

vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zur „*Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien*“.

**Sehr geehrte Damen und Herren,**

im Auftrag der Gesellschaft für Virologie e.V. nehmen wir nachfolgend vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zur „*Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien*“ wie folgt Stellung:

Wir danken den Mitgliedern des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), unseren Empfehlungen zur Testung der Schwangeren auf HBsAg gefolgt zu sein.

Der frühe Zeitpunkt der HBsAg-Testung ermöglicht es, bei nachgewiesener Hepatitis-B-Virus-Infektion eine antivirale Therapie der Schwangeren vor der Geburt des Kindes durchzuführen und dies vor perinataler Infektion mit HBV zu schützen.

Da die therapeutische Vorgehensweise stets an den aktuellen Wissensstand angepasst wird, wäre ein zusätzlicher Verweis auf die jeweils gültige AWMF S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11) sinnvoll.

**Ursprünglicher Textvorschlag:**

*Ist das Ergebnis positiv, soll bei der Schwangeren erforderlichenfalls eine Mitbehandlung durch Ärztinnen und Ärzte mit Fachkenntnissen in Bezug auf die Behandlung dieser Patientinnengruppe erfolgen.*

**Aktueller Textvorschlag (Textänderung in Rot unterlegt).**

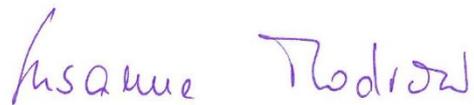
*Ist das Ergebnis positiv, soll bei der Schwangeren **entsprechend der aktuellen AWMF S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11)** vorgegangen werden. Eine **Hinzuziehung gastroenterologischer Fachexpertise wird empfohlen.***

Über die Gelegenheit zur Abgabe einer mündlichen Einschätzung im Rahmen einer Anhörung vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zu dem oben genannten Thema würden wir uns freuen.

Mit freundlichen Grüßen



**Prof. Dr. Dieter Glebe**  
Nationales Referenzzentrum für  
Hepatitis-B-Viren und Hepatitis-D-Viren



**Prof. Dr. Susanne Modrow**  
Kommission „Virusinfektion und  
Schwangerschaft“ der GfV e.V./  
DVV e.V.



DGGG e. V. • Jägerstr. 58-60 • 10117 Berlin

An den G-BA  
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

per E-Mail

**Präsidentin**  
Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt

Repräsentanz der DGGG und  
Fachgesellschaften  
Jägerstr. 58-60  
D – 10117 Berlin  
Telefon: +49 (0) 30 514883333  
Telefax: +49 (0) 30 51488344  
[stellungen@dggg.de](mailto:stellungen@dggg.de)  
[www.dggg.de](http://www.dggg.de)

10.02.2023

## **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)**

zum Beratungsthema

### **Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien**

im Einklang mit

- der **Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG e.V. (AGG)**
- dem **Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)**



████████████████████,

zu dem geplanten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Mutterschaftsrichtlinien: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien, nehmen wir wie folgt Stellung:

**Wir stimmen der übermittelten Vorlage zu und halten ein frühzeitiges Screening auf Hepatitis B beim Anlegen des Mutterpasses für sehr sinnvoll.**

Wir gehen davon aus, dass in den Fällen ohne Schutz vor einer Hepatitisinfektion eine erneute Kontrolluntersuchung zum Ende der Schwangerschaft erfolgt. Insbesondere im Falle einer möglichen Symptomatik ist eine erneute Untersuchung dringend anzuraten. Auf diese Weise wird ein frühzeitiges Impfen der Kinder unmittelbar nach der Geburt ermöglicht.

*Prof. Dr. Michael Abou-Dakn, Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG e.V.*

*Dr. Klaus Doubek, Präsident des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V.*

*Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt,  
DGGG-Präsidentin*

## Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnahme | hier: Änderung der Mutterschafts-Richtlinien

### Änderung der Mutterschafts-Richtlinien: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien

Wir danken den Mitgliedern des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), dass sie den Empfehlungen zum HBsAg-Screening bei Schwangeren gefolgt sind.

Der frühe Zeitpunkt der HBsAg-Testung ermöglicht bei nachgewiesener Hepatitis-B-Virusinfektion mit hoher Viruslast ( $>200.000$  IU/mL) eine rechtzeitige antivirale Therapie der Schwangeren vor der Geburt des Kindes und schützt dieses vor einer möglichen perinatalen HBV-Infektion.

Da das therapeutische Vorgehen stets dem aktuellen Wissensstand angepasst wird, wäre ein ergänzender Hinweis auf die jeweils gültige AWMF-S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11) sinnvoll, siehe nachfolgend eingefügte Änderungsvorschläge.

Prof. Dr. Markus Cornberg, 20. Februar 2023

I. Abschnitt „C. Serologische Untersuchungen und Maßnahmen während der Schwangerschaft“ wird wie folgt geändert:

1. Nummer 1 wird wie folgt geändert:

a) Im ersten Satz wird vor den Wörtern „durchgeführt werden“ die Angabe „e) eine Untersuchung auf Hepatitis B-Virus-Antigen (HBsAg)“ eingefügt.

b) Am Ende nach den Wörtern „für die Schwangere wichtig sein können.“ wird folgender Absatz eingefügt:

„Zu e): Jeder Schwangeren soll ein Screening auf HBsAg empfohlen werden, da die Wahrscheinlichkeit einer Hepatitis B-Übertragung auf das Kind durch wirksame therapeutische Maßnahmen erheblich gesenkt werden kann. Bei positivem Ergebnis soll die Schwangere entsprechend der aktuellen AWMF-S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion (AWMF-Register-Nr. 021-11) behandelt werden. Eine Mitbetreuung durch Ärztinnen und Ärzte mit Fachkenntnissen in Bezug auf die Behandlung dieser Patientinnengruppe wird empfohlen. Ist das Ergebnis positiv, soll das Neugeborene unmittelbar post partum gegen Hepatitis B aktiv/passiv immunisiert werden. Die Untersuchung auf HBsAg entfällt, wenn Immunität (z. B. nach Schutzimpfung) nachgewiesen ist. Nicht geimpften gesunden Schwangeren mit erhöhtem Expositionsrisiko sollte eine Impfung entsprechend der Vorgaben der Ständigen Impfkommission (STIKO) sowie der Schutzimpfungs-RL empfohlen werden.“

2. Die Nummer 4 wird gestrichen.

Gelöscht: Ist das

Gelöscht: positiv,

Gelöscht: bei der

Gelöscht: erforderlichenfalls e

Gelöscht: Mitbehandlung

Gelöscht: erfolgen

**Von:** DGVS PD Dr. Petra Lynen Jansen <lynen@dgvs.de>  
**Gesendet:** Dienstag, 21. Februar 2023 10:50  
**An:** MU-RL  
**Betreff:** WG: Stellungnahmerechte einschlägige FG AWMF nach § 92 Abs. 7d S. 1 HS 1 SGB V | Mu-RL | Prüfung Zeitpunkt Screening HepB  
**Anlagen:** 2023-01-26\_Anschreiben AWMF\_StellnV\_Prüfung Zeitpunkt Screening HepB.pdf; Anlage 1 \_Beschlussentwurf\_Mu-RL\_Prüfung Zeitpunkt Screening HepB\_2023-01-26.pdf; Anlage 2 \_Tragende Gründe\_Prüfung Zeitpunkt Screening HepB\_2023-01-26.pdf; Anlage 3 \_Fließtext\_Auszug\_Mu-RL\_Prüfung Zeitpunkt Screening HepB\_2023-01-26.pdf; Anlage 4 \_Auswahl\_UA MB AWMF-FG\_Mu-RL\_Prüfung Zeitpunkt Screening HepB.pdf

**Kennzeichnung:** Zur Nachverfolgung  
**Kennzeichnungsstatus:** Gekennzeichnet

**ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen. Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter [it@g-ba.de](mailto:it@g-ba.de).**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Gelegenheit zur Stellungnahme. Wir halten die Änderung der Mutterschutzrichtlinie für äußerst wichtig, unterstützen Ihren Entwurf in Gänze und halten eine schnelle Umsetzung für erforderlich.

Mit besten Grüßen,  
Petra Lynen

---

**Von:** DGVS <info@dgvs.de>  
**Gesendet:** Freitag, 27. Januar 2023 08:19  
**An:** DGVS PD Dr. Petra Lynen Jansen <lynen@dgvs.de>  
**Betreff:** WG: Stellungnahmerechte einschlägige FG AWMF nach § 92 Abs. 7d S. 1 HS 1 SGB V | Mu-RL | Prüfung Zeitpunkt Screening HepB

---

**Von:** AWMF | Geschäftsstelle <[office@awmf.org](mailto:office@awmf.org)>  
**Gesendet:** Donnerstag, 26. Januar 2023 16:27  
**An:** [st-gba@awmf.org](mailto:st-gba@awmf.org)  
**Cc:** [mu-rl@g-ba.de](mailto:mu-rl@g-ba.de)  
**Betreff:** WG: Stellungnahmerechte einschlägige FG AWMF nach § 92 Abs. 7d S. 1 HS 1 SGB V | Mu-RL | Prüfung Zeitpunkt Screening HepB

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir leiten Ihnen die Unterlagen des G-BA (5 pdf-Dokumente) für eine mögliche Stellungnahme weiter, über Änderungen der Mutterschafts-Richtlinien: „Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“.

Die vollständigen Mutterschafts-Richtlinien sowie weitere Informationen dazu können Sie auf der Webseite des G-BA unter <https://www.g-ba.de/richtlinien/19/> abrufen.

Wir bitten Sie, Ihre Einschätzung bis **23. Februar 2023** an den G-BA ([mu-rl@g-ba.de](mailto:mu-rl@g-ba.de)) und in Kopie auch an die AWMF ([st-gba@awmf.org](mailto:st-gba@awmf.org)) zu senden.

Danke!

**Prof. Dr. med.  
Carsten Posovszky**

1. Vorsitzender

**Prof. Dr. med.  
Patrick Gerner**

2. Vorsitzender

**GPGE-Geschäftsstelle**

Chausseestraße 128–129  
10115 Berlin

+49 (0)176 73 53 47 57  
info@gpge.eu

[www.gpge.eu](http://www.gpge.eu)

Berlin, 8.2.2023

## **Stellungnahme der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)**

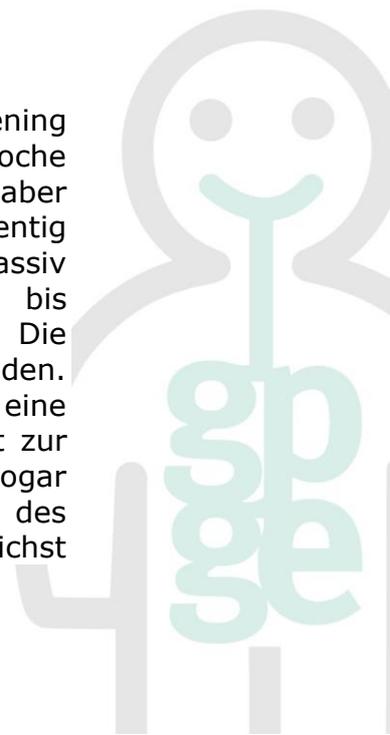
zu dem Vorschlag des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Mutterschaftsrichtlinien: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschaftsrichtlinien

### **Beurteilung der Anfrage:**

Die GPGE begrüßt ausdrücklich das Vorhaben des Gemeinsamen Bundesausschusses und schließt sich den formulierten Empfehlungen ohne Einschränkungen an.

### **Begründung:**

Bisher wird jeder Schwangeren empfohlen, ein Hepatitis-B-Screening während der Schwangerschaft nach der 32. Schwangerschaftswoche durchzuführen. Damit wird die Hepatitis B dann zwar bekannt, aber peri- und postpartal beim Neugeborenen nicht hundertprozentig vermeidbar sein. Das Neugeborene kann zwar aktiv und passiv immunisiert werden, hat aber immer noch etwa ein fünf- bis zehnpromtentes Risiko, eine chronische Hepatitis B zu entwickeln. Die Infektion kann bei hoher Viruslast auch bereits intrauterin stattfinden. Mittlerweile besteht die Möglichkeit, bereits in der Schwangerschaft eine anti-replikative medikamentöse Therapie durchzuführen. Diese hat zur Folge, dass die Viruslast bei der Mutter sehr stark, idealerweise sogar unter die Nachweisgrenze, gesenkt werden kann. Die Wirkung des Medikaments benötigt aber eine gewisse Zeit, so dass man möglichst



früh in der Schwangerschaft damit beginnen sollte. Mit geringer Viruslast ist das vertikale Übertragungsrisiko von der Mutter auf das Kind während und nach der Geburt wesentlich reduziert. Unverändert bleibt die aktive und passive Immunisierung, so dass man davon ausgehen kann, dass das Risiko bei Kindern von in der Schwangerschaft behandelten Müttern auf deutlich unter fünf Prozent gesenkt werden kann.

Um keine Zeit zu verlieren ist es daher notwendig, dass das Hepatitis-B-Screening in der Früh-Schwangerschaft erfolgt, damit die Therapie im Indikationsfall rechtzeitig begonnen werden kann. Es ist somit medizinisch äußerst sinnvoll, die Mutterschaftsrichtlinie im Sinne einer früheren Screening Untersuchung auf das Hepatitis-B-Virus anzupassen.

Verfasst von:

**Prof. Dr. med. Stefan Wirth**

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Helios Universitätsklinik Wuppertal – Universität Witten/Herdecke

Heusnerstr. 40

42283 Wuppertal



---

Prof. Dr. Carsten Posovszky  
*1. Vorsitzener der GPGE e.V.*





**Bundesärztekammer**  
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 23.02.2023

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
www.baek.de

**Dezernat 3**  
**Qualitätsmanagement,**  
**Qualitätssicherung und**  
**Patientensicherheit**

Fon +49 30 400 456-430  
Fax +49 30 400 456-455  
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd/Gr  
Aktenzeichen: 872.010

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

**per E-Mail**

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und  
veranlasste Leistungen

[REDACTED]  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der  
Mutterschafts-Richtlinien: Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im  
Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien**

*Ihr Schreiben vom 26.01.2023*

[REDACTED]

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 26.01.2023, in welchem der Bundesärztekammer  
Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Prüfung des Zeitpunkts  
des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß  
Mutterschafts-Richtlinien“ (Mu-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht  
keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH  
Leiter Dezernat 3



Geschäftsstelle der  
Bundesärztekammer  
in Berlin

# Wortprotokoll



## **einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL): Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mu-RL**

Vom 23. März 2023

<b>Vorsitzende/r:</b>	Frau Dr. Leigemann, Herr Dr. Vogel
<b>Beginn</b>	11:50 Uhr
<b>Ende:</b>	12:09 Uhr

## **Teilnehmer der Anhörung**

Gesellschaft für Virologie (GfV):

Frau Prof. Dr. Susanne Modrow, Kommission Virusinfektion und Schwangerschaft

Herr Prof. Dr. Dieter Glebe

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):

Herr Dr. Klaus J. Doubek, Frauenarzt/Sachverständiger

Herr Prof. Dr. Michael Abou-Dakn, Frauenarzt/Sachverständiger

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

Herr Prof. Dr. Markus Cornberg, Medizinischer Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung

Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE):

Herr Prof. Dr. Steffen Wirth, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Helios Klinikum Niederberg

Beginn der Anhörung: 11:50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich begrüße Sie jetzt nur ganz kurz. Ich bin virtuell zugeschaltet, weil mich Corona erwischt hat. Ich gebe für die weitere Moderation an meinen Vertreter, Herrn Dr. Vogel, ab. Er wird Sie durch diese Anhörung führen. Ich habe das Privileg, einfach nur zuhören zu dürfen. Jetzt übergebe ich an Sie, Herr Dr. Vogel.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Einen wunderschönen guten Morgen! Ich bin der Vertreter von Frau Dr. Lelgemann im Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA. Sie haben von Frau Dr. Lelgemann schon gehört, dass sie krankheitsbedingt heute leider nur per Video bei uns teilnehmen kann. Sie wird sich gegebenenfalls an der Diskussion beteiligen.

Ich darf, ehe wir zum Thema kommen, die Teilnehmerliste abfragen. Von der Gesellschaft für Virologie sind Frau Professor Dr. Modrow und Herr Professor Dr. Glebe zugeschaltet, von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Dr. Doubek und Herr Professor Dr. Abou-Dakn, von der Deutschen Leberstiftung und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Cornberg sowie von der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung Herr Professor Dr. Wirth.

Es geht heute um das Thema „Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien“. Im Vorfeld möchte ich vier kleine Bemerkungen machen.

Sie können versichert sein, dass wir Ihre schriftlichen Stellungnahmen ausführlich gelesen und auch gewürdigt haben. Somit bitten wir Sie, in der jetzigen mündlichen Anhörung nur noch auf die wesentlichen Punkte einzugehen oder darzulegen, was sich seit der schriftlichen Stellungnahme bis zum heutigen Tag an wesentlichen Änderungen ergeben hat.

Zum Zweiten führen wir eine Aufzeichnung der Sitzung durch, um das Protokoll erstellen zu können. Dazu ist Ihr Einverständnis nötig. Wenn Sie nicht damit einverstanden sind, müssten Sie sich vehement dagegen wehren. – Das sehe ich nicht. Ich gehe davon aus, dass Sie einverstanden sind.

Wir bitten darum, dass Sie sich über den Chat zu Wort melden. So können wir das am besten nachverfolgen.

Nun können wir in das Thema einsteigen. Ich schlage vor, dass wir in der Liste der Reihe nach vorgehen. Frau Professor Modrow, ist das so recht?

**Frau Prof. Dr. Modrow (GfV):** Das mache ich gerne. – Grundsätzlich begrüßt die Gesellschaft für Virologie die Änderung. Wir haben nachdrücklich unterstützt, dass die Testung auf HBs-Antigen in die Frühschwangerschaft verlegt wird. Wir regen eine Ergänzung des Textes an, weil die Therapiemöglichkeit im Falle der Serumpositivität besteht. Das heißt, wenn HBs-Antigen nachgewiesen wird, kann man aufgrund der aktuellen Datenlage und der Leitlinien eine antivirale Therapie empfehlen. Wir schlagen vor, dass dezidiert angegeben werden soll, dass auf die jeweils aktuelle Leitlinie für Therapie der Hepatitis-B-Virus-Infektion, die diesen Teil umfasst, Bezug genommen wird, nicht zuletzt deswegen, weil sich aufgrund der Neuentwicklung von antiviralen Chemotherapeutika die Situation immer wieder ändern kann. Es sollte auf jeden Fall auf die jeweils aktuelle Vorgehensweise Bezug genommen werden. – Das ist alles, was ich dazu sagen will.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Professor Modrow. – Herr Professor Glebe, möchten Sie fortsetzen?

**Herr Prof. Dr. Glebe (GfV):** Ja. – Ich bedanke mich bei meiner Kollegin. Ich kann das alles befürworten. Ich möchte hinzufügen, dass unser vorgeschlagener Verweis auf die aktuelle

AWMF-Leitlinie in dieselbe Richtung geht, wie Sie das in Ihrem Originaltext machen. Dort verweisen Sie in dem Abschnitt „Nicht geimpfte gesunde Schwangere ...“ auf die entsprechenden Vorgaben der Ständigen Impfkommission, der STIKO, um Ihr Dokument aktuell zu halten. Genauso schlagen wir das als Gesellschaft für Virologie in dem Passus vor, den eben Frau Modrow dargestellt hat. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Wir danken Ihnen. – Herr Dr. Doubek, haben Sie etwas zu ergänzen oder auszuführen?

**Herr Dr. Doubek (DGGG):** Nur die Betonung der Praktikabilität, die für die Praxen durch das Vorziehen der Blutentnahme mit anderen zu Beginn der Schwangerenvorsorge ersichtlich ist. Das wird die Untersuchungsfrequenz ein wenig anheben, zu den bisherigen erhobenen Frequenzen in der späten Schwangerschaft, und im Blick der Neonat, der dann versorgt werden kann. Von dieser Seite her fehlt mir in dem Absatz möglicherweise nur der Hinweis, dass diese Mitbehandlung durch die Kolleginnen und Kollegen der anderen Fachgebiete kurativer Natur sein wird. Ansonsten voll und ganz einverstanden.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Abou-Dakn.

**Herr Prof. Abou-Dakn (DGGG):** Für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe kann ich das nur bestätigen. Letztendlich passen wir uns damit den internationalen Empfehlungen an. Auch die WHO empfiehlt, in der Schwangerschaft möglichst früh diesen Test durchzuführen. Die Begründung haben uns gerade die Mikrobiologen und -virologen gegeben. Ich denke, der Unterschied zu früher ist, dass wir nicht nur das Kind direkt nach der Geburt schützen wollen, so wie es bis jetzt gedacht war, sondern die Therapiemöglichkeit während der Schwangerschaft sehen. Dass man dieses Wissen gleichzeitig mit verbreitet, ist sicherlich empfehlenswert. Von daher sind die zusätzlichen Hinweise auf die AWMF-Leitlinien sinnvoll. Wir wollen darauf verweisen, dass man bei negativen Frauen, die keine Impfung hatten, weiterhin auf Symptome achten sollte, falls in der Schwangerschaft entsprechende Themen zusätzlich auftreten, nicht dass man am Ende der Schwangerschaft eine eventuell akute Hepatitis übersieht, was eher selten der Fall ist. Wir freuen uns sehr über die vorgeschlagenen Änderungen.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Cornberg, möchten Sie etwas dazu ausführen?

**Herr Prof. Dr. Cornberg (Dt. Leberstiftung, DGVS):** Vielen Dank. – Ich begrüße natürlich auch diese längst überfällige Änderung. Wir waren der Initiator dieses Vorschlags. Den Verweis auf die Leitlinien, deren Erstautor ich sein darf, werde ich natürlich extremst begrüßen.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Wirth.

**Herr Prof. Dr. Wirth (GPGE):** Aus pädiatrischer Sicht umfängliche Zustimmung. Wir haben keine weiteren Ergänzungen, schließen uns dem Votum an und begrüßen das natürlich für die Neugeborenen und kleinen Säuglinge.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Gibt es von den Mitgliedern des Unterausschusses Fragen? – Die KBV.

**KBV:** Meine Frage hat nichts direkt mit dem Beschlussentwurf zu tun. Ich habe eine Frage an Herrn Professor Cornberg und Herrn Professor Wirth. Liegen Ihnen gegenwärtig irgendwelche Daten vor, wie häufig Hepatitis-B-Infektionen bei Neugeborenen sind, oder wissen Sie, wo man solche Daten finden könnte?

**Herr Prof. Dr. Cornberg (Dt. Leberstiftung, DGVS):** Das ist natürlich schwierig. Ich darf kurz einen Fall skizzieren. Wir hatten einen 18-jährigen Patienten mit Gelbsucht, wo die Erstdiagnose einer Hepatitis B aufgetaucht ist. Er ist nach der Geburt geimpft worden, die Mutter ist positiv. Es könnte ein Impfdurchbruch sein, was ich aber nicht glaube. Er ist in seinem jungen Leben viermal geimpft worden, aber er ist nie getestet worden. Ich vermute, dass genau die Problematik aufgetreten ist, dass er trotz der Impfung die Infektion von der Mutter erhalten

hat. Das wollen wir durch die frühe Therapie verhindern. Herr Wirth weiß vielleicht mehr über Daten. Aber es ist extrem schwierig. Die Epidemiologie der Hepatitis B ist nicht gut untersucht. Die Dunkelziffer ist wahrscheinlich hoch, weil nicht getestet wird.

**Herr Prof. Dr. Wirth (GPGE):** Man kann das nur anhand der positiven Schwangeren hochrechnen, die man wahrscheinlich noch einigermaßen kennt. Epidemiologische Studien für Kinder in der jetzigen Bundesrepublik gibt es nicht. Man weiß aber, wie viel Prozent Impfversager/Vertikalübertragene sind, auch mit Impfungen. Ein Teil wird intrauterin übertragen. Deshalb ist es so sinnvoll, diese Maßnahme jetzt durchzuführen. Es werden nicht sehr viele Fälle sein. Wir schätzen 30 bis 80 Neuerkrankungen im Jahr bei den Säuglingen. Die muss man identifizieren. Das ist auch noch ein Problem. Grundsätzlich geht es um die Reduktion, die Ausrottung der Erkrankung. Insofern spielt die Zahl wahrscheinlich keine große Rolle, aber als Gesamtpaket ist es doch wichtig.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Ist die Frage ausreichend beantwortet?

(KBV: Ja, vielen Dank!)

Von der KBV kommt eine weitere Frage.

**KBV:** Ich habe eine Frage, was unsere Nachbetrachtung angeht. Ich würde sie gerne Frau Modrow oder Herrn Glebe oder Herrn Wirth oder allen dreien stellen. Sie betrifft die antivirale Therapie in der Schwangerschaft. Welche Möglichkeit sehen Sie in unserem System, die Frauen nachzuverfolgen, die tatsächlich eine antivirale Therapie in der Schwangerschaft erhalten? Wir wissen, das NICE veröffentlicht regelmäßig Daten. Wir sind einer der Letzten, die sich dem Screening im ersten Trimenon angleichen. Die Infektionszahlen in England sind mit unseren vergleichbar. 2019 waren es ungefähr 2.630 Schwangere, die HBsAg-positiv getestet wurden. Von denen hat ein Anteil von 8 Prozent, also 217 Schwangere, eine antivirale Therapie in der Schwangerschaft erhalten. Wie können wir das für unser System erheben? Haben Sie dazu eine Idee? – Danke.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, KBV. – Ich darf die Frage weitergeben.

**Herr Prof. Dr. Cornberg (Dt. Leberstiftung, DGVS):** Vielleicht kann ich antworten; ich bin zwar nicht angesprochen worden. Prinzipiell landen die Patienten bei uns, bei den Gastroenterologen, Hepatologen oder Infektiologen, und wir behandeln die Patientinnen, die Schwangeren. Die werden bei uns nachverfolgt. Ideal wäre, wenn wir ein Register hätten. Es wäre schön, wenn es so etwas gäbe. Ich bin auch der Medizinische Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung. Es wäre eine Idee, so etwas einzuführen. Dieter Glebe kann vielleicht noch etwas dazu sagen – er ist Leiter des Referenzzentrums Hepatitis-B-Viren –, ob man in Kooperation mit dem RKI so etwas melden oder wie man so etwas angehen könnte. Dieter, hast du vielleicht noch eine Idee?

**Herr Prof. Dr. Glebe (GfV):** Ja, das könnte man tatsächlich machen. Es gibt nur die normale Meldung, die an das RKI geht. Es ist schwierig, dass das RKI die Begleitdaten bekommt. Man müsste entsprechend forcieren, dass mit der normalen Meldung der Zugriff auf die Begleitdaten gemacht wird. Wenn Sie diese Anregung an die entsprechende Abteilung des Robert-Koch-Instituts geben würden, wäre ich Ihnen sehr dankbar.

**Frau Prof. Dr. Modrow (GfV):** Ich kann das nur unterstützen. Solche Daten wären extrem sinnvoll und wertvoll. Alle, die hier sitzen, wissen, dass das in Deutschland schwierig zu erheben ist. Ein Register wäre auch in anderen Fällen sinnvoll. Ich muss nicht darauf hinweisen, dass es neben der Hepatitis B auch noch andere Infektionen gibt, die während der Schwangerschaft Probleme machen. Ein Register zur Nachverfolgung wäre extrem hilfreich. Ich befürchte jedoch, dass in Deutschland der Datenschutz oder die nicht existierende digitale Erfassung von solchen Sachen dem deutlich im Wege steht und Schwierigkeiten macht. Das ist meine Vermutung.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Recht schönen Dank. Ein Register ist sicher immer gut. Wie Sie schon sagten, ist es schwierig. Es ist jetzt nicht unbedingt Tatbestand unserer Anhörung. – Herr Professor Abou-Dakn hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Abou-Dakn (DGGG):** Sie haben recht, es ist natürlich nicht das Thema dieser Anhörung. Aber es ist insgesamt die Fragestellung, wie man mit solchen Daten in Deutschland umgeht. Wir haben immer wieder gesehen, dass man meistens an der Basis, nämlich an den Krankenkassen, solche Daten am besten erheben kann. Es gibt sowohl von der AOK als auch von der Barmer und sicher auch von den anderen Wissenschaftlichen Diensten. In diesem Rahmen haben wir leichter die Überführung zwischen Mutter und Kind hinbekommen. Eventuell könnte man dort nachhaken, ob die in ihrem jeweiligen Klientel schauen wollen, wie viele Mütter behandelt worden sind und was mit den Kindern gewesen ist. Von dort bekommt man solche Daten. Die wissenschaftliche Aufarbeitung von vielen unserer deutschen Daten wäre sehr schön, Stichwort: Müttersterblichkeit. Es beschäftigt uns seit Jahren, dass wir keine gute Datenlage haben. Von daher danke ich für die Anregung.

**Herr Dr. Vogel (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreise des Unterausschusses? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann bedanke ich mich ganz herzlich für die Zeit, die Sie sich genommen haben, und für die guten Diskussionsbeiträge. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Auf Wiedersehen!

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:09 Uhr



Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV"

HAUSANSCHRIFT	Glinkastr. 35, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT	11055 Berlin
TEL	+49 (0)30 18 441-4514
FAX	+49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL	213@bmg.bund.de
INTERNET	www.bundesgesundheitsministerium.de

**Ausschließlich per Fax: 030 - 275838105**

Berlin, 6. Juni 2023  
AZ 213 – 21432 – 05

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. April 2023  
hier: Änderung der Mutterschafts-Richtlinien:  
Prüfung des Zeitpunkts des Screenings auf Hepatitis B im Rahmen der  
Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 20. April 2023 über eine  
Änderung der Mutterschafts-Richtlinien wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz