

Leitlinienreport „Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen“

AWMF Register-Nr. 055-002, Überarbeitung Sept. 2020

Schlüsselwörter: HIV-Infektion, Schwangerschaft, HIV-exponierte Neugeborene, antiretrovirale Therapie

Keywords: HIV infection, pregnancy, HIV-exposed newborn, antiretroviral therapy

1. Geltungsbereich und Zweck

a) Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Trotz der niedriger Prävalenz von HIV-Infektionen (Humanes Immundefizienz-Virus, Angaben beziehen sich immer auf HIV Typ 1) in Deutschland (lt. Robert-Koch-Institut ca. 88.000 HIV-Infizierte Ende 2019 in Deutschland), erweist sich die Reduktion der vertikalen HIV-Transmission auch in Regionen mit einer niedrigen Prävalenz als kosteneffektiv, da die lebenslange antiretrovirale Therapie und notwendige Diagnostik sehr kostenintensiv ist. Die medizinischen Maßnahmen zur Verhinderung der Mutter-Kind-Transmission von HIV hingegen erfordern interdisziplinäres Handeln, sind komplex, hocheffektiv und können eine HIV-Infektion des Kindes bei Kenntnis des HIV-Status der Schwangeren und fachgerechter Durchführung der erforderlichen Maßnahmen in über 99% der Fälle verhindern. Für dieses spezifische Thema sollen die Leitlinien als Instrument des Qualitätsmanagements dienen.

b) Zielorientierung der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist, auf aktueller Literatur sowie Expertenmeinung basierende Empfehlungen zu geben, die eine bestmögliche Betreuung HIV-positiver Schwangerer und ihrer Neugeborener ermöglicht. Einerseits soll eine maximale Reduktion der vertikalen Transmission von HIV erreicht und andererseits die Sicherheit von Mutter und Kind gewährleistet werden.

c) Patientenzielgruppe

Alle Schwangeren mit einer nachgewiesenen Infektion mit HIV Typ 1 unabhängig von ihrem Stadium der Erkrankung und HIV-1 exponierte Neugeborene

d) Versorgungsbereich

Ambulante und stationäre Versorgung von Schwangeren mit HIV-Infektion und ihrer Neugeborenen

e) Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an folgende Berufsgruppen, die HIV-positive Schwangere ambulant oder stationär betreuen. Dazu gehören insbesondere HIV-Behandler*innen, Gynäkolog*innen, Pädiater*innen, Infektiologen*innen, und Virologen*innen. Sie dient zur Information für Hebammen und Personen in psychosozialen Berufen.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

a) Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) inkl. den Sektionen <ul style="list-style-type: none"> • Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (PAAD) • All Around Women Special (AAWS) • Geburtshilfe und Gynäkologie (G&G) • Pharmakologie (Pharm) 	Prof. Dr. Georg Behrens (Hannover) PD Dr. Christoph Boesecke (Bonn) * Dr. Annette Haberl (Frankfurt) * Dr. Ulrike Haars (Krefeld) * Dr. Dr. Christoph Königs (Frankfurt a. M.) * PD Dr. Anke Reitter (Frankfurt a. M.) * Dr. Stefanie Sammet (Essen) * PD Dr. Carolynne Schwarze-Zander (Bonn) * Ulrike Sonnenberg-Schwan, AAWS (München) * PD Dr. Nils von Hentig, Pharm (Frankfurt a. M.) Dr. Katharina Weizsäcker, G&G (Berlin) * Dr. Eva Wolf (München) * PD Dr. Jennifer Neubert (Düsseldorf) * Dr. Cornelia Feiterna-Sperling, PAAD (Berlin) *
Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)	Dr. Katharina Grabmeier-Pfisterhammer (Wien) *
Dt. Arbeitsgemeinschaft niedergelassene Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ)	Dr. Susanne Usadel (Freiburg) *
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	Dr. Ulrich von Both (München) *
Gesellschaft für Virologie (GfV)	Dr. Rolf Kaiser (Köln) *
Dt. Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)	Dr. Bernd Buchholz (Mannheim) *
Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	PD Dr. Andrea Gingelmaier (München) Dr. Franca Martignoni (Düsseldorf) *
Deutsche AIDS Hilfe	Anja Liebig (Berlin) *
Robert-Koch-Institut (RKI)	Dr. Ulrich Marcus (Berlin) *
Community	Franziska Borkel (Hamburg)

b) Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

An der Überarbeitung und allen Abstimmung waren Vertreterinnen von Patientenorganisationen (DAH) bzw. Betroffene (Community) beteiligt (siehe DELBI Kriterium 4 und 5).

Die Repräsentation der beteiligten Berufsgruppen und die Beteiligung von Patienten wurden im Vergleich zur vorherigen Leitlinienüberarbeitung um ca. 30% gesteigert. Zahlreiche Mitglieder haben Erfahrung in der Leitlinienerstellung im Rahmen der vorherigen Versionen oder anderer Leitlinienprojekte.

3. Methodologische Exaktheit

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

a) Formulierung von Schlüsselfragen

- Welche medizinischen Maßnahmen reduzieren die HIV-Transmission von einer Mutter auf ihr Kind während Schwangerschaft, Geburt und in den ersten Lebenswochen des Kindes?
- Welche Risiken entstehen für Mutter und Kind durch diese medizinischen Maßnahmen im Vergleich zu deren Nutzen?
- Welche diagnostischen Maßnahmen sind in diesem Zusammenhang sinnvoll?
- Wie erfolgt die Beratung sowie interdisziplinäre Betreuung einer HIV-positiven Schwangeren und ihres Kindes?
- Welche Risikosituationen gibt es für die Mutter-Kind-Übertragung und wie begegnet man diesen Situationen mit adäquaten medizinischen Maßnahmen?

b) Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Es handelt sich hierbei um eine Aktualisierung der S2k-Leitlinie mit der Nr. 055-002 „Deutsch-österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und des HIV-exponierten Neugeborenen“. Die Leitlinien haben einen engen Bezug zu Leitlinie 055-001: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion und Leitlinie 055-004: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. Berücksichtigt wurden entsprechende Leitlinien aus den USA, Großbritannien, der Schweiz, Europa und der WHO.

c) Systematische Literaturrecherche

Keine

d) Auswahl der Evidenz, Bewertung der Evidenz, Erstellung von Evidenztabellen

Dies ist eine Konsensus-basierte Leitlinie. Es wurde auf Bewertung/Graduierung der Evidenz verzichtet.

e) Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Die Mitglieder der aktuellen Leitliniengruppe wurde nach der öffentlichen Vorschlagsliste auf der Mitgliederversammlung (MV) der DAIG im September 2019 gewählt. Um eine ausreichende Multidisziplinarität im Sinne des Leitlinienthemas zu gewährleisten, wurden die Sektionen der DAIG (n=4) und Vertreter*innen verschiedener betroffener Fachdisziplinen, Fachgesellschaften und der Community (n=9) berücksichtigt. Die schriftliche Zustimmung der Vorstände der Fachgesellschaften für die Entsendung von Vertreter*innen in die Leitliniengruppe wurde zuvor eingeholt.

Es erfolgte eine strukturierte Konsensusfindung. Im Januar 2020 wurden alle Beteiligten der Leitliniengruppe zur Mitarbeit an der Überarbeitung eingeladen, eine Agenda des Überarbeitungsprozesses inkl. der zeitlichen Abfolge erstellt und die Kernthemen der jetzigen Aktualisierung beschrieben. Im Februar 2020 erfolgte die Anmeldung des Leitlinienprojekts bei der AWMF. Im März 2020 erfolgte die Versendung einer umfangreich revidierten Rohfassung mit neuer Struktur (klare sprachliche Herausstellung der Empfehlung zu

Kernfragen mit folgender Begründung) basierend auf dem bisherigen Leitlinientext. Es wurden Arbeitsgruppen für Themenbereiche gebildet, die die einzelnen Kapitel interdisziplinär anhand der bisherigen Leitlinie, seitdem neu veröffentlichter Literatur, internationaler Leitlinien und Expertenerfahrung überarbeiten sollten. Den Arbeitsgruppen standen jeweils Koordinator*innen vor. Ein physisches Treffen der Leitliniengruppe war aufgrund der Coronapandemie nicht möglich. Bis zum Mai 2020 hatten die Arbeitsgruppen die Möglichkeit, an den Textentwürfen Revisionen vorzunehmen und weitere Themen einzubringen. Das Ergebnis der Arbeitsgruppen wurde von LL-Koordinator in einem Dokument zusammengefasst, welches der gesamten Leitliniengruppe Ende Mai 2020 zu Verfügung gestellt wurde. Dafür wurden auch Referenzen aktualisiert.

Alle Beteiligten wurden zu einer **webbasierten Konsensuskonferenz** am 24.06.2020 eingeladen. Es wurden dort dann die einzelnen Kapitel bzw. Kernpunkte und Empfehlungen einzeln vorgestellt. Ein nicht am Gruppenprozess und Abstimmung beteiligter Moderator (Prof. Dr. med. Georg Behrens) hat die Diskussionspunkte und Stellungnahmen zusammengefasst. Nach der festgelegten Rangfolge erfolgten jeweils die Diskussion und anschließend die Abstimmung der Empfehlungen (max. n=20 stimmberechtigte Teilnehmer anwesend, d.h. 87% der Leitliniengruppe inkl. der Vertreterin der Patientenorganisation haben an der Leitlinienkonferenz teilgenommen). Es konnte ein Konsens für 14 Empfehlungen erreicht werden (9x starker Konsens, 4x Konsens, 1x mehrheitlicher Konsens). Im Falle keiner Konsensfindung wären die für den Abschnitt verantwortlichen Leitliniengruppenbeteiligten um eine erneute Überarbeitung und Vorlage eines Vorschlages mit anschließender ggf. erneuter webbasierter Abstimmung gebeten worden. Nach der Konsensuskonferenz wurden die redaktionellen Arbeiten und Diskussionsergebnisse in einer finalen Version durch den Leitlinienkoordinator zusammengefasst und nochmals der Leitliniengruppe für eine abschließende orthographische Korrektur vorgelegt.

Die Mitglieder der DAIG als federführender Fachgesellschaft konnten vier Wochen vor ihrer Mitgliederversammlung die überarbeitete, von der Leitliniengruppe konsentrierte Version der Leitlinie im internen Mitgliederbereich einsehen und kommentieren (es sind keine Kommentare eingegangen). Die von der Leitliniengruppe konsentrierte Version wurde am 11.09.2020 im Rahmen der Mitgliederversammlung (MV) der DAIG als gesamter Leitlinienentwurf vorgestellt, insgesamt abgestimmt und angenommen. Die von der DAIG-MV konsentrierte Version wurde der Österreichischen AIDS-Gesellschaft zugeleitet. Eine Zustimmung der anderen beteiligten Fachgesellschaften oder Institutionen war durch die jeweiligen Vertreter innerhalb der Leitliniengruppe sichergestellt. (siehe DELBI Kriterium 10 und 29).

f) Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes




Da es nur sehr wenige prospektive kontrollierte Studien zu den Schlüsselfragen existieren, kann häufig für die Erstellung einzelner Empfehlungen nur auf Auswertungen von Kohortenstudien und Expertenmeinungen zurückgegriffen werden. Eine Risiken-/Nutzenabwägung wird deshalb innerhalb der vorliegenden Leitlinie an verschiedenen Punkten (insbesondere z.B. in Bezug auf die intrauterine Exposition gegenüber antiretroviralen Medikamenten, bei der risikoadaptierten Postexpositionsprophylaxe der Neugeborenen sowie für das Stillen) dargestellt. Insgesamt gesehen überwiegt jedoch die Reduktion der vertikalen HIV-Transmission die Risiken der Therapie bzw. empfohlenen Maßnahmen.

g) Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden

Erstmals wurden n=13 konkrete Empfehlungen mit *Empfehlungsgraden* (soll/sollte/kann) formuliert, die jeweils mit der *Konsensusstärke* (starker Konsens/Konsens/mehrheitliche Zustimmung) dokumentiert wurden. (9x starker Konsens (>95%, 3x Konsens (>75%), 1x mehrheitlicher Zustimmung (>50%))

Empfehlung	Enthaltung	Ablehnung	Zustimmung	Summe*	Zustimmung
1	0	0	19	19	100%
2	0	0	20	20	100%
3	1	1	18	20	90%
4	0	0	20	20	100%
5	1	0	19	20	95%
6a	0	0	20	20	100%
6b	2	3	14	19	74%
7a	0	0	19	19	100%
7b	2	0	17	19	89%
8a	0	0	19	19	100%
8b	0	0	19	19	100%
9	0	0	17	17	100%
10	1	0	11	12	92%

* Zu einigen Zeitpunkten der Konsensuskonferenz waren nicht alle Teilnehmer*innen anwesend.

	Starker Konsens
	Konsens
	Mehrheitliche Zustimmung

Die Konsensuskonferenz hat auch über die Frage abgestimmt, ob die Leitlinie eine Empfehlung zur ART Auswahl bei Patientinnen mit HIV im gebärfähigen Alter enthalten soll. N=19 (95%) der Teilnehmer*innen (eine Enthaltung) haben sich dafür ausgesprochen, dass diese Thematik in der (sich in Überarbeitung befindlichen) Leitlinie für die HIV-Therapie des Erwachsenen berücksichtigt werden sollte. Dieses Ergebnis hat der Leitlinienkoordinator der entsprechenden Leitliniengruppe mitgeteilt.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

a) Pilottestung

Eine Pilottestung wurde nicht durchgeführt. Die Leitlinien sind jedoch bereits seit längerer Zeit in klinischer Anwendung und beruhen auf einer vorherigen Leitlinienversion.

b) Externe Begutachtung

Alle DAIG-Mitglieder konnten von der Leitliniengruppe konsentrierte Version der Leitlinie im internen Mitgliederbereich einsehen und kommentieren. Auf Vorschlag des Leitlinienkoordinators und nach mehrheitlicher webbasierter Abstimmung (9 Ja-Stimmen, 2 Nein-Stimmen) der Leitliniengruppe wurde eine externe internationale Expertin zur

Begutachtung der Leitlinie eingeladen. Parallel zur Bereitstellung der Leitlinien an die DAIG-Mitglieder erfolgte eine externe Begutachtung durch eine internationale Expertin. Ihre Kommentare wurden durch den Leitlinienkoordinator gesichtet und bewertet. Die Expertin (Dr. Karoline Aebi-Popp, Bern, Schweiz) hat keine schwerwiegenden Mängel benannt, Hinweise auf mögliche sprachliche Unklarheiten gegeben und mögliche weitere erwähnenswerte Aspekte und Referenzen genannt. Der Leitlinienkoordinator hat eine tabellarische Kommentierung der von der Gutachterin aufgeführten Punkte erstellt, ihre Bedeutung für die Leitlinien begründet eingeschätzt, und für alle eine Berücksichtigung bei der nächsten Überarbeitung empfohlen. Die Kommentare sind über den Leitlinienkoordinator zugänglich.

c) Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die von der Leitliniengruppe konsentrierte Version wurde am 11.09.2020 im Rahmen der Mitgliederversammlung (MV) der DAIG (=herausgebende Fachgesellschaft) als gesamter Leitlinienentwurf vorgestellt, insgesamt abgestimmt und angenommen. Danach erfolgt die Verabschiedung durch den Vorstand der Österreichischen AIDS Gesellschaft bis Ende 2020.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

a) Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinien entstanden ohne die Einflussnahme oder finanzielle Unterstützung Dritter. Die Arbeit der Leitlinienüberarbeitung erfolgte ehrenamtlich. Durch die webbasierte Konsensuskonferenz wurden keine Reisekosten fällig.

b) Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Die aktuellen Formulare zu Interessenkonflikten nach Vorgaben der AWMF wurden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe ausgefüllt. Die Interessenserklärungen der Mitglieder der Leitliniengruppe lagen dem Koordinator vor und wurden in der Erklärung über Interessenkonflikt durch die DAIG-Geschäftsstelle tabellarisch zusammengefasst. Vor der Konsensuskonferenz wurden die Interessenkonflikte der Mitglieder vom Leitlinienkoordinator zusammenfassend dargestellt und der Vorschlag des Koordinators zur Bewertung und zum Management diskutiert. Insgesamt acht Personen gaben an, dass sie oder ihr Arbeitgeber eine Unterstützung durch pharmazeutische Unternehmen für eine oder mehrere folgender Tätigkeiten erhalten haben: „Berater-/Gutachtertätigkeiten“, „Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)“ oder „Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien“. Gelegentlich standen Beratungstätigkeiten im übergeordneten Bezug zum Leitlinienthema (z.B. HIV-Therapie), nur sehr vereinzelt zu einer spezifischen Fragestellung der Leitlinie und nie hatten die o.g. Interessenkonflikte einen Bezug zu einer der 13 konkreten Empfehlungen. In Anbetracht der Leitlinienthematik, des thematischen Bezugs und des Ausmaßes der Interessenkonflikte, sowie der Funktion der betroffenen Personen innerhalb der Leitliniengruppen, wurde die Relevanz der Interessenkonflikte insgesamt als gering eingeschätzt. Dem Risiko von Beeinflussungen der Leitlinieninhalte durch Interessenkonflikte einzelner Teilnehmer wurde zudem durch die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe und durch die formale Konsensfindung entgegengewirkt. Der Leitlinienkoordinator hat sich an den Abstimmungen der Konsensuskonferenz nicht beteiligt.

6. Verbreitung und Implementierung

a) Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie „Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen“ wird auf den Webseiten u.a. der AWMF, der DAIG, des RKI ohne Zugangsbeschränkung bereitgestellt. Auf verschiedenen Fachkongressen werden die Leitlinien durch Vorträge präsentiert.

b) Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Die DAIG wird auf ihrer Homepage für das Kapitel 7 (Stillen) schriftliches Informationsmaterial mit Hintergrundinformation für Schwangere mit HIV zur Verfügung stellen. Die Leitlinie beinhaltet darüber hinaus am Ende konkrete Kontaktinformationen (Telefon/Internet) im Falle von gynäkologischen, neonatologischen bzw. pädiatrischen Fragestellungen oder Fragen zur HIV-Therapie, Versorgung durch Hebammen, oder HIV-bezogenen Diskriminierung.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

a) Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status: September 2020

b) Gültigkeit: 3 Jahre (Oktober 2023)

c) Aktualisierungsverfahren

Eine Aktualisierung der Leitlinien unter Federführung der deutschen AIDS-Gesellschaft ist für das Jahr 2023 geplant. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zu Aussagen der Leitlinie stehen, sind umgehende Berichtigungen in den Fachzeitschriften und den Internetversionen der Leitlinie vorgesehen. Die Leitliniengruppe der Aktualisierung wird von der MV der DAIG gewählt. Jedem Mitglied der Deutschen und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft steht es jederzeit frei, Vorschläge zur Aktualisierung der Leitlinien an den Leitlinienkoordinator der DAIG zu richten. Die Vorschläge werden als Kommentare in einer Tabelle erfasst und später in der Leitliniengruppe diskutiert, abgestimmt und ggfs. in eine überarbeitete Version der Leitlinien übernommen. Wenn es sich um inhaltliche Änderungsvorschläge handelt, werden die Vorschlagenden gebeten, sie mit der entsprechenden Literatur zu begründen.

d) Ansprechpartner: Prof. Dr. Georg Behrens, Hannover

Der Leitlinienreport wurde erstellt von:

Prof. Dr. med. Georg Behrens, MHH, 30625 Hannover

c/o Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. – DAIG e.V.

Geschäftsstelle, Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg – ICH

Grindelallee 35, 20146 Hamburg

Tel: 0160/90 28 92 85, Fax: 040/28 40 73-73, E-Mail: daig@daignet.de