

Leitlinienreport „Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion“

S2k-Leitlinie unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft

AWMF-Registernummer 055-001

Version 8 vom 10.4.2019

Methodenreport

Autor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, ICH Hamburg (Leitlinienkoordinator)

Geschäftsstelle der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.

c/o ICH Study Center

Grindelallee 35

20146 Hamburg

Tel: 0160/90 28 92 85

Fax: 040/28 40 73-73

E-Mail: daig@daignet.de

Abkürzungsverzeichnis

AG = Arbeitsgruppe; KT = Konsensustreffen; DAIG = Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAG = Österreichische AIDS-Gesellschaft; DGIM = Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DGI = Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; DSTIG = Deutsche STI-Gesellschaft; GfV = Gesellschaft für Virologie; DAGNÄ = Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der HIV-Versorgung; DAH = Deutsche AIDS-Hilfe

Dieser Bericht verwendet überwiegend das generische Maskulinum, um die Lesbarkeit zu verbessern. Dies beinhaltet ausdrücklich alle Geschlechter.

1. Hintergrund und Ausgangslage zur Erstellung der S2-Leitlinie

Diese Leitlinie wurde auf der Basis der Fassung der Leitlinienversion 7 zur antiretroviralen Therapie der Deutschen AIDS-Gesellschaft und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft vom 29.11.2017 als Überarbeitung und Aktualisierung (Version 8) erstellt. Sie ist als Anlage 1 beigelegt.

2. Geltungsbereich und Zweck

a) Auswahl des Leitlinienthemas

Die HIV-1-Infektion stellt ein globales Gesundheitsproblem dar und ist weltweit weiterhin mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden. Die Entwicklung der modernen kombinierten antiretroviralen Therapie hat zu einer dramatischen Verbesserung der Lebenserwartung und der Lebensqualität von HIV-Betroffenen geführt, von der insbesondere Patienten in Ländern betroffen, deren Gesundheitssysteme den damit einhergehenden hohen diagnostischen, therapeutischen und ökonomischen Aufwand bereitstellen können. Aktuelle therapeutische Fortschritte werden wesentlich im Bereich der Therapievereinfachung und der Reduktion von Nebenwirkungen erzielt. Primärresistenzen, Nebenwirkungsprofile, Komorbidität, komplexe Medikamenteninteraktionen und die Notwendigkeit des Erreichens einer sehr hohen, dauerhaft aufrecht erhaltenen Adhärenz komplizieren therapeutische Entscheidungen erheblich. Besonderheiten des deutschen und des österreichischen Gesundheitssystems erfordern daher eine Leitlinie, die in diesem komplexen Entscheidungsumfeld eine Orientierung vermitteln kann.

b) Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie strebt an, die Versorgung HIV-1-infizierter Patienten durch Darstellung des Wissensstandes und der daraus abgeleiteten diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen im Rahmen der antiretroviralen Therapie zu verbessern. Sie soll den Rahmen des therapeutisch Notwendigen und Möglichen abstecken, die der Therapie zu Grunde liegenden Prinzipien verdeutlichen, Hinweise auf therapeutische Probleme liefern und veraltete oder überholte Therapien vermeiden helfen. Die Leitlinie soll zu einem zielgerichteten, kosteneffektiven Einsatz der Therapie zu Gunsten der von der HIV-Infektion Betroffenen beitragen und helfen, den gesamtgesellschaftlichen Nutzen der antiretroviralen Therapie durch Verhinderung von Krankheitskomplikationen und Steigerung der Lebensqualität sowie Verbesserung der Arbeitsunfähigkeit, Reduktion der Sterblichkeit und Verminderung der Übertragung der HIV-Infektion zu mehren. Die Leitlinie stellt dabei jedoch immer den individuellen Patientennutzen in den Vordergrund.

c) Patientenzielgruppe

HIV-1-infizierte erwachsene Patienten vor Einleitung einer antiretroviralen Therapie und im Verlauf der Therapie. Gegenüber HIV-1 weist HIV-2 einige therapeutische Besonderheiten auf, die es nicht erlauben, diese Leitlinien direkt auf die Behandlung HIV-2-Betroffener anzuwenden. Die Empfehlungen beschränken sich daher ausschließlich auf die HIV-1-Infektion. Obwohl die grundlegenden therapeutischen Prinzipien auch für Kinder gelten, sind die Besonderheiten bei der Behandlung HIV-infizierter Kinder so erheblich, dass diese Leitlinien die Therapie HIV-infizierter Kinder ausklammern. Diesbezüglich wird auf die getrennten entsprechenden Leitlinien der Deutschen Aids Gesellschaft verwiesen.

d) Versorgungsbereich

Inhaltlich sind die Bereiche Innere Medizin und Infektiologie sowie Virologie betroffen. Bei der Behandlung von HIV-infizierten Frauen im Rahmen der Schwangerschaft bestehen etliche Besonderheiten, so dass dazu getrennte Leitlinien erstellt wurden. Der Anwendungsbereich dieser Leitlinie umfasst sowohl die ambulante als auch die stationäre Versorgung.

e) Adressaten und Anwendungsbereich

Die Leitlinie wurde für Ärztinnen und Ärzte und Angehörige anderer Berufsgruppen erstellt, die Patienten mit HIV-1-Infektion behandeln und betreuen. Sie soll zur Entscheidungsfindung bei Diagnostik und Behandlung der HIV-Infektion für medizinische Berufe und HIV-Betroffene dienen. Weitere Adressaten sind medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften, gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Landesebene, Kostenträger im Gesundheitswesen sowie die Öffentlichkeit zur Information.

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

a) Repräsentativität

Berufsgruppen: Die Leitlinienarbeitsgruppe setzt sich aus von den Mitgliedern der Deutschen AIDS-Gesellschaft vorgeschlagenen und in einer Mitgliederversammlung per Abstimmung bestätigten Fachleuten sowie weiteren, von inhaltlich betroffenen medizinischen Fachgesellschaften entsandten Experten und Vertretern der Deutschen AIDS-Hilfe sowie des Projekts Information zusammen. Der Leitlinienarbeitsgruppe gehören Vertreter universitärer Einrichtungen, von Krankenhäusern, Krankenhausambulanzen und niedergelassene Ärzte sowie Vertreter von HIV-Betroffenenverbänden (AIDS-Hilfe) bzw. Informationsnetzwerken (Projekt Information) an. Im Sinne der Interdisziplinarität sind Expertinnen und Experten für Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Immunologie, Neurologie, Dermatologie (soweit als HIV-Behandler tätig), Virologie, Laboratoriumsmedizin, Pharmakologie und öffentliche Gesundheitsfürsorge/Epidemiologie (Robert-Koch-Institut) beteiligt. Frau Dr. Regine Lehnert (BfArM) nahm beratend ohne Stimmrecht an der Konsensuskonferenz teil.

Bei den zur Mitwirkung eingeladenen, inhaltlich entscheidend berührten medizinischen Fachgesellschaften handelt es sich um die

- Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
- Gesellschaft für Virologie (GfV)

b) Betroffenenvertretung

Patienten-Vertreter waren seitens der Deutschen AIDS-Hilfe (Vertreter Dr. Armin Schafberger) und des Projekts Information (Vertreter Siegfried Schwarze) an der Leitlinien-Arbeitsgruppe beteiligt. Die

Mitglieder der Arbeitsgruppe und die Teilnehmer der Konsensuskonferenz sind untenstehend aufgeführt.

4. Methodik

Die vorgelegte Version der Leitlinien entspricht einer Überarbeitung und Aktualisierung der Leitlinien in ihrer Version 7 vom 29.11.2017.

a) Literaturrecherche

Die seit der Erstellung der letzten Leitlinienversion neu veröffentlichten oder auf Kongressen präsentierten Studienergebnisse wurden recherchiert, zusammengestellt und standen auf der Konsensuskonferenz zur inhaltlichen Unterstützung der Diskussion zur Verfügung. Eine formale Bewertung der Literatur nach Evidenzlevel erfolgte angesichts des S2k-Charakters der Leitlinie nicht.

b) Konsensusfindung

Die Mitglieder der Leitlinienarbeitsgruppe erhielten im Vorwege zur Konsensuskonferenz die Gelegenheit zur Kommentierung und zu Änderungsvorschlägen. Sie wurden fristgerecht gemäß internen Richtlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft zu einem Konsensustreffen am 10.4.2019 im Universitätsklinikum Frankfurt/Main eingeladen. An der Abstimmung der Leitlinien beteiligt waren ausschließlich die auf dem Konsensustreffen anwesenden Mitglieder der Leitlinienarbeitsgruppe. Die Mitglieder der Leitlinienarbeitsgruppe sind im Anhang der Leitlinie aufgeführt. Die Experten, die am Konsensustreffen teilnahmen, sind mit einem Asterisk (*) markiert.

Das Treffen wurde moderiert durch Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, der nicht an den inhaltlichen Diskussionen und Abstimmungen teilnahm. Im Vorwege zum Konsensustreffen bestand für alle Mitglieder der Deutschen und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft die Möglichkeit, Änderungsvorschläge einzureichen, die vom Leitlinienkoordinator gesammelt, inhaltlich gruppiert und in Textänderungsvorschläge umformuliert wurden. Die Diskussion dieser Vorschläge und die gegebenenfalls erforderliche Einarbeitung in die Formulierung der Leitlinien und Abstimmung erfolgten auf dem Konsensustreffen anhand der bisherigen Version der Leitlinien Punkt für Punkt.

Auf dem Konsensustreffen wurde zunächst das Vorgehen dargestellt. Das inhaltliche Vorgehen bestand aus einer Diskussion jedes einzelnen Punktes, zu dem Änderungsvorschläge vorlagen, und des gesamten Texts Abschnitt für Abschnitt. Jeder Teilnehmer des Konsensustreffens hatte die Möglichkeit, auch auf dem Treffen von sich aus weitere Vorschläge zu Änderungen einzubringen. Im Anschluss daran erfolgte die schrittweise Formulierung eines Konsensus bezüglich der Änderungen. Dabei wurde jede Kernaussage einzeln durch den Moderator aufgerufen, der Text von den Teilnehmern durchgesehen, Stellungnahmen im Einzel-Umlaufverfahren von den Teilnehmern des Konsensustreffens eingeholt sowie darauf basierende alternative Vorschläge zu Formulierungen und Empfehlungen dargestellt und begründet. Alle entsprechenden Änderungsvorschläge wurden einzeln diskutiert und durch eine Abstimmung fixiert. Die entsprechenden Abstimmungsergebnisse wurden in einer Überarbeitungsversion festgehalten (s. Anlage 2). Jedes Mitglied des Konsensustreffens erhielt die Möglichkeit zur Stellungnahme zu jedem einzelnen Punkt. Im Leitlinientext ist das

Abstimmungsergebnis aufgeführt, sofern kein starker Konsens bestand. Des Weiteren bestand bei starkem Dissens auch die Möglichkeit eines Minderheitenvotums, welches im Text aufgeführt wird.

Im Anschluss an die Überarbeitung des Textes erfolgte zusätzlich die Abstimmung des Gesamttextes *in cumulo*. Nach Erstellung der von allen Teilnehmern des Konsensustreffens konsentierten geänderten Leitlinienversion wurde diese den Mitgliedern der Arbeitsgruppe und allen Mitgliedern der DAIG erneut im internen Bereich der Vereinshomepage zur Einsichtnahme zur Verfügung gestellt. Anschließend wurden die Leitlinien der Mitgliederversammlung der DAIG zur Abstimmung als Leitlinien der DAIG vorgelegt und entsprechend durch Mehrheitsbeschluss in einer DAIG-Mitgliederversammlung am 13.6.2019 in Hamburg bestätigt. Die anderen Fachgesellschaften wurden durch von den Vorständen benannte Experten in der Leitlinienarbeitsgruppe vertreten. Die Konsentierung der ÖAG lag zum 13.6.2019 bereits vor.

c) Graduierung der Empfehlungen

Die Formulierung und Graduierung der Empfehlungen berücksichtigt die Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der Evidenz, d.h. die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielgruppe und die praktische Umsetzung. Die Mitglieder des Konsensustreffens beschlossen eine Änderung der Graduierung für die Empfehlungen:

Einstufung	Erklärung
„Soll erfolgen“	Die Therapie ist eindeutig indiziert.
„Sollte erfolgen“	Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.
„Kann erfolgen“	Die Therapie ist vertretbar.
„Soll nicht erfolgen“	Die Therapie ist nicht indiziert.

Die Empfehlungen zur Auswahl der Substanzen bzw. Kombinationen wurden wie folgt abgestuft:

Einstufung	Erklärung
„Empfohlen“	Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.
„Alternative“	Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.
„Nicht empfohlen“	Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.
„Nicht angezeigt“	Soll nicht gegeben werden.

Weitere Differenzierungen dieser Abstufungen werden im kommentierenden Text vorgenommen.

d) Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit

Alle Mitglieder der Konsensuskonferenz legten vor dem Beginn der Sitzung in schriftlicher Form ihre Interessenskonflikte offen. Alle Beteiligten erklärten, dass sie bezüglich ihrer Person keine kommerziellen oder sonstigen Interessenskonflikte sehen, die das Ergebnis der Arbeit der Leitlinienarbeitsgruppe insgesamt und des Konsensustreffens und damit die Inhalte systematisch beeinflussen bzw. verzerren können. Im Sinne der Transparenz legten alle ihre Interessenskonflikte

mit Hilfe des Formblatts der AWMF offen (siehe tabellarische Zusammenfassung in Anlage 3). Die Anwesenden wurden zusätzlich zu Beginn des Konsensustreffens ausdrücklich aufgefordert, zu eventuellen Interessenskonflikten ggfs. zusätzlich mündlich Stellung zu nehmen. Das Vorgehen wurde in der Konferenz besprochen, d.h. die Notwendigkeit, sich bei den Punkten, für die Interessenskonflikte erkannt werden, der Beteiligung an der Diskussion und der Abstimmung zu enthalten. Die Bewertung, ob angegebene potenzielle Interessenkonflikte als relevant eingestuft werden, erfolgte durch die Teilnehmer selbst. Sie wurden eingehend darüber informiert, dass diese potenziellen Interessenskonflikte finanzielle (z.B. Pharmaindustrie, Regress-Befürchtungen) ebenso wie ideelle (politische Voreingenommenheit, Zugehörigkeit zu einer medizinischen „Schule“) umfassen können. Diesem Vorgehen wurde einhellig zugestimmt.

Die Erstellung der Leitlinien und das Konsensustreffen wurden von der Deutschen AIDS-Gesellschaft finanziert. Dies umfasste die Erstattung von Reisekosten der Teilnehmer im Umfang von maximal 300 €, die Bereitstellung von Räumlichkeiten, Getränken und Speisen in geringem Umfang, sowie die Kosten für die redaktionelle Überarbeitung der Leitlinien.

e) Verbreitung und Implementierung

Diese S2K-Leitlinie vom 10.4.2019 wird in einer Vollversion einschließlich Methodenreport im Internet auf der Homepage der AWMF sowie auf denen der Deutschen und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft veröffentlicht. Die Mitglieder der Fachgesellschaften, der Leitlinien-Arbeitsgruppe und des Konsensustreffens verbreiten die Leitlinien in Form von Vorträgen auf wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen vor medizinischen Berufsgruppen und Betroffenen. Die Nutzung der bereitgestellten Dateien ist ohne Genehmigung zu Fortbildungszwecken gestattet. Eine kommerzielle Nutzung bedarf der Zustimmung der Autoren.

Als Hilfsmittel ist eine Übersicht der wesentlichen Punkte als Anlage 4 beigefügt. Diese ist nicht Bestandteil der Leitlinien, sondern dient didaktischen Zwecken. Für die Sichtbarkeit der Leitlinien im Ausland wird diese Übersicht auf der Homepage der DAIG in englischer Sprache verfügbar gemacht.

5. Anlagen

Anlage 1: ART-Leitlinien Version 8 vom 10.4.2019

Anlage 2: ART-Leitlinien Überarbeitungsversion gegenüber der Fassung Version 7 vom 29.11.2017

Anlage 3: Conflict of Interest-Statements der Teilnehmer der Konsensuskonferenz und der Mitglieder der Arbeitsgruppe

Anlage 4: Übersicht über die wesentlichen Inhalte (deutsch)