

Leitlinienreport zur „S2k-Leitlinie: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen“

Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der HIV-1-Infektion im Kindes- und Jugendalter unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) e.V.

Stand: Juni 2019

AWMF-Registernummer: 048-011

Geltungsbereich und Zweck

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Zulassung neuer antiretroviraler Medikamente und Kombinationen von antiretroviralen Substanzen für die Behandlung der HIV-Infektion, sowie neue Erkenntnisse zu Behandlungsstrategien erfordern eine Überarbeitung existierender Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der HIV-Infektion im Kindes- und Jugendalter. Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der HIV-Infektion im Erwachsenenalter können nicht generell auf das Kindesalter übertragen werden, da hier relevante altersabhängige Unterschiede bzgl. der Krankheitsprogression, Krankheitsmanifestation, Unterschiede in der Anwendung von diagnostischen Maßnahmen, Zulassung von antiretroviralen Medikamenten und der Therapie bestehen. Um die adäquate Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit einer HIV-Infektion nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen in Deutschland und Österreich zu sichern, wurden aktuelle Empfehlungen für das Kindes- und Jugendalter verfasst. Diese Empfehlungen wurden unter der Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie gemäß den Standards der evidenzbasierten Medizin der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wurden als Level S2k (S2 Konsensusbasiert) angelegt.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziel dieser S2k-Leitlinie ist es, den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis zur Diagnose und Therapie der HIV-1-Infektion im Kindes- und Jugendalter auf der Basis einer strukturierten

Konsensfindung darzustellen, bei der die maßgeblichen Experten der relevanten medizinischen Fachgesellschaften aus Deutschland und Österreich beteiligt wurden. Auf diesem Weg sollen die adäquate Versorgung von HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen gesichert werden.

Patientenzielgruppe

Die Leitlinie gilt für alle Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren mit Verdacht auf oder einer gesicherten HIV-1-Infektion.

Versorgungsbereich

Die Leitlinie ist sowohl für den ambulanten wie auch stationären Bereich der medizinischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf oder einer gesicherten HIV-1-Infektion gedacht.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie soll für alle an der Diagnostik und Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen beteiligten Berufsgruppen und Disziplinen eine Richtschnur für die Behandlung der HIV-Infektion im Kindes- und Jugendalter bieten. Sie richtet sich in erster Linie an Pädiater und Infektiologen, die minderjährige HIV-Patienten behandeln. Weiterhin dient sie auch als Informationsquelle für alle Ärzte, die weniger Erfahrung in der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit einer HIV-Infektion haben.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

In der Leitliniengruppe sind Ärzte und Ärztinnen der Fachrichtungen Pädiatrie mit dem Schwerpunkt Immunologie, Tropenmedizin und/oder Infektiologie vertreten.

Die Leitlinie wurde federführend von der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) e.V. erstellt.

Koordinatoren: Cornelia Feiterna-Sperling (1), Christoph Königs (2)

Leitliniengruppe (in alphabetischer Reihenfolge):

Ulrich Baumann (3) Bernd Buchholz (4), Cornelia Feiterna-Sperling (1), Elisabeth Förster-Waldl (5), Johannes Hartmann (6), Robin Kobbe (7), Christoph Königs (2), Ulrich Marcus (8), Elke Maritz (9), Jennifer Neubert (10), Tim Niehues (11), Gundula Notheis (12), Armin Schafberger (13), Franz Sollinger (14), Stefan Trapp (15), Ulrich von Both (16), Uwe Wintergerst (17), Jakob Zierk (18)

- 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin
- 2 Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Gerinnungszentrum, Frankfurt am Main
- 3 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover
- 4 UMM Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Mannheim
- 5 Medizinische Universität Wien, Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich
- 6 Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt am Main
- 7 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg
- 8 Robert Koch-Institut, Abteilung Infektionsepidemiologie, Berlin
- 9 Gemeinschaftspraxis für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg
- 10 Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinderonkologie, Hämatologie und klinische Immunologie, Düsseldorf
- 11 HELIOS Klinikum Krefeld, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Krefeld
- 12 Schwäbisches Kinderkrebszentrum, Kinderklinik Augsburg, Augsburg
- 13 Deutsche Aidshilfe, Berlin
- 14 Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Kinderspital, München
- 15 Kinderarztpraxis, Köln
- 16 Klinikum der Universität München, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für pädiatrische Infektiologie, München
- 17 Krankenhaus St. Josef Braunau, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Braunau, Österreich
- 18 Universitätsklinikum Erlangen, Kinderklinik, Erlangen

Folgende Organisationen und Fachgesellschaften wurden durch ihre mandatierten Vertreter während des gesamten Leitlinienprozesses vertreten:

- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) e.V. [C. Feiterna-Sperling, J. Neubert]

- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.V. [C. Königs, G. Notheis]
- Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) e.V. [U. Baumann, J. Zierk]
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) e.V. [T. Niehues]
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) e.V. [U. v. Both]
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V. [B. Buchholz, C. Feiterna-Sperling]
- Gesellschaft für Tropenpädiatrie und Internationale Kindergesundheit (GTP) e.V. [R. Kobbe, E. Maritz]
- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ) [S. Trapp]
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) [E. Förster-Waldl, U. Wintergerst]
- Robert Koch-Institut (RKI) [U. Marcus]
- Deutsche AIDS-Hilfe (DAH) [A. Schafberger]

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

Das breite Spektrum der Fachgesellschaften sowie der Teilnehmer der Leitliniengruppe gewährleistet eine hohe Repräsentativität. Für minderjährige Patienten existieren keine eigenen Patientenvertretungen, die man hätte einbeziehen können.

Damit konnte keine entsprechende Beteiligung bei diesem Leitlinienprozess erfolgen.

3. Methodologische Exaktheit

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege

Formulierung von Schlüsselfragen

Die Leitlinie beantwortet,

- wann und welche Test-Methoden zur Sicherung der Diagnose einer HIV-Infektion im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden sollen,
- welche Untersuchungen zur Basisdiagnostik und zu Verlaufskontrollen bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden sollen,
- wann und womit bisher unbehandelte, sowie vorbehandelte HIV-infizierte Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche behandelt werden sollten,

- wie und wann HIV-infizierte Kinder und Jugendliche mit Koinfektionen (Tuberkulose, Hepatitis B, Hepatitis C) behandelt werden sollen,
- welches Vorgehen bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu empfehlen ist,
- wann und wie eine Aufklärung der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden soll,
- wie eine optimale Therapietreue (Adhärenz) bei Kindern und Jugendlichen erreicht werden kann und wie Jugendliche auf die Transition in die Erwachsenenbetreuung vorbereitet werden können,
- wann und welche Prophylaxen und Impfungen für HIV-infizierte Kinder und Jugendliche empfohlen werden.

Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Bei der Erarbeitung der vorliegenden Leitlinie wurden folgende relevante Dokumente in der jeweils aktuellen Fassung berücksichtigt:

Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories, Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV infection: Updated Recommendations. Available at <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Published June 27, 2014. Accessed May 22, 2018.

Bamford A., et al., Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med*, 2015.

Foster, C., et al., Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. *HIV Med*, 2017. 18(2): p. 133-134.

Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories, 2018 Quick reference guide: Recommended laboratory HIV testing algorithm for serum or plasma specimens. Available at <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/50872>. Updated January 2018. Accessed October 22, 2018.

Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children living with HIV. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed May 22, 2018

Deutsche AIDS-Gesellschaft, Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Version 7 vom 29.11.2017, Deutsche AIDS-Gesellschaft: www.daignet.de.

Zusätzlich wurden aktuelle Publikationen aus verschiedenen Fachzeitschriften und NCBI verwendet. Eine systematische Literaturrecherche fand aufgrund des S2k-Levels der Leitlinie nicht statt.

Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Entfällt da S2k – Leitlinie

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Konsensusstärke

Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und / oder Empfehlungsgraden: Im Sinne des S2k-Charakters der vorliegenden Leitlinie wurden für die einzelnen Empfehlungen keine Evidenztabelle angelegt. Die Empfehlungsstärke drückt sich daher nur durch die Formulierung aus. Allerdings fand eine Gewichtung der Empfehlungs- und Konsensusstärke statt.

Bei allen Kernsätzen ist die auf Evidenzbewertung beruhende Stärke der Empfehlung anhand der Formulierung ersichtlich:

- **„soll“** oder **„soll nicht“** – Starke Empfehlung; erwünschte Effekte überwiegen eindeutig Risiken / Zusatzaufwand oder vice versa.
- **„sollte“** oder **„sollte nicht“** – Empfehlung; erwünschte Effekte überwiegen vermutlich Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa.
- **„kann“** oder **„kann nicht“** – Offene Empfehlung; kein ausreichender Anhalt für überwiegenden Nutzen/Risiko der Intervention.

Empfehlungen wurden ausschließlich für definierte diagnostische oder therapeutische Interventionen abgegeben. Es konnten mit gleicher Graduierung sowohl positive, als auch negative Empfehlungen abgegeben werden.

Konsensstärke	
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von bis zu 50 % der Teilnehmer

Die Konsensstärke wurde für jeden einzelnen Kernsatz per Abstimmung ermittelt und dokumentiert.

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Formale Konsensfindung, Verfahren und Durchführung: Die von den federführenden Fachgesellschaften „Deutschen AIDS-Gesellschaft“ (**DAIG**) und „Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie“ (**DGPI**) beauftragten Koordinatoren legten die Eckpunkte des Konsentierungsverfahrens fest, forderten inhaltlich zuständige andere Fachgesellschaften zur Delegation von Vertretern auf und luden weitere Experten als Mitglieder der Arbeitsgruppe ein.

In der konstituierenden Telefonkonferenz am 31.01.2018 wurden eine konsertierte Gliederung verfasst und Arbeitsgruppen gebildet für die Themen Diagnostik der HIV-Infektion bei Kindern, Basisdiagnostik bei HIV-Infizierten in einzelnen Altersgruppen, Verlaufskontrollen bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen, Therapie der HIV-Infektion bei bisher unbehandelten und bereits vorbehandelten Kindern und Jugendlichen, sowie bei Vorliegen von Koinfektionen. Weitere Themen, die in Einzelgruppen behandelt wurden, sind das Management von Medikamentenunverträglichkeiten, Aufklärung über die Erkrankung, Adhärenz, Vorgehen bei HIV-Exposition und Anwendung von Prophylaxen / Impfungen.

Die Schlüsselempfehlungen wurden am 16.05.2018 und am 19.09.2018 als nominaler Gruppenprozeß mit einer unabhängigen Moderation durch eine Vertreterin der AWMF (Fr. Dr. S. Blödt) von der LL-Gruppe verabschiedet. Empfehlungen mit einer Zustimmung von > 75% der anwesenden Fachgesellschaften galten bei diesen Treffen als angenommen. Der Ablauf des nominalen Gruppenprozess war wie folgt:

- Vorstellung der Empfehlung
- Inhaltliche Rückfragen
- Abstimmung der Empfehlung und Alternativvorschlägen

Bei nicht Erreichen eines Konsens, Diskussion und erneute Abstimmung bis zum Erreichen eines Konsensus.

Der Prozess wurde bei jeder Abstimmung wiederholt.

Im Anschluss an die letzte Konsensuskonferenz wurden einige wenige Empfehlungen wie folgt konsentiert: Die Empfehlungen gingen schriftlich an alle Mitglieder der Leitlinien-Gruppe, die Änderungswünsche wurden eingearbeitet und die Empfehlungen neu versendet. Am 18.12.2018 wurden die noch offene Empfehlungen im Rahmen einer Telefonkonferenz von allen Leitlinienbeteiligten diskutiert und konsentiert. Die Moderation übernahm Frau Feiterna-Sperling. Alle Empfehlungen konnten im starken Konsens verabschiedet werden.

Das Gesamtdokument wurde im Mai 2019 den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Ratifizierung vorgelegt und nach einstimmigem positivem Votum bei der AWMF eingereicht.

Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes

Durch eine frühzeitige Diagnose und medikamentöse Therapie einer HIV-Infektion im Kindes- und Jugendalter lässt sich eine Krankheitsprogression verhindern, was in jedem Fall im Kindes- und Jugendalter den Nutzen gegenüber möglichen unerwünschten Ereignissen durch eine medikamentöse Behandlung überwiegen lässt. Der Nutzen der Behandlung einer HIV-Infektion ist aufgrund der Risikoreduktion einer Krankheitsprogression, der Verhinderung von Folgeschäden, sowie der Verhinderung von Ansteckung anderer Menschen gegeben. Dies ist auch in diesem Fall möglichen Nebenwirkungen einer Therapie überlegen.

Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden

Die in den Arbeitsgruppen erarbeiteten Kapitel wurden Schritt für Schritt auf Inhalt, Empfehlungsstärke und Konzeptionelles konsentiert. Empfehlungsstärken wurden gemäß der Vorgaben der AWMF für das Leitlinienlevel S2k als

- „soll“ (Starke Empfehlung),
- „sollte“ (Empfehlung) und
- „kann“ (offene Empfehlung) ausgewiesen.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Pilottestung

Erfolgt nicht in diesem Fall -

Externe Begutachtung

Erfolgte nicht -

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften / Organisationen

Nach Fertigstellung des Manuskripts wurde dieses allen beteiligten Fachgesellschaften zur Verabschiedung vorgelegt und eine Frist von 6 Wochen zur Kommentierung eingeräumt. Alle Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften stimmten der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zu.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinienerstellung wurde finanziell unterstützt von der Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) mit einem Betrag von 5.000 Euro und von der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.V. durch Zahlung von Reisekosten der Teilnehmer einer der Leitlinienkonferenzen (max. 200 Euro / Teilnehmer). Der Verwendungsnachweis der Gelder liegt vor und kann direkt bei den Koordinatorinnen angefordert werden. Es erfolgte keine inhaltliche Beeinflussung der Leitlinie durch die finanzierenden Organisationen.

Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

In der ersten und konstituierenden Leitliniensitzung wurden von allen beteiligten Mitgliedern der Leitliniensitzung eine schriftliche Interessenkonflikterklärung nach AWMF Formblatt von 2018 ausgefüllt und abgegeben. Die Koordiantoren bewerteten die Angaben zu den Interessen auf thematischen Bezug zur Leitlinie. Ihre Angaben wurden vom jeweils Anderen bewertet. Zudem wurde im Vorfeld der Konsenskonferenzen die Bewertung und der Umgang mit Interessenkonflikten diskutiert. Als moderater Interessenkonflikt mit Konsequenz der Stimmenthaltung bei einzelnen Empfehlungen wurden Drittmittelzuwendungen von der Industrie >5.000 € festgesetzt. Zudem wurde eine Eigentümerbeteiligungen von Autoren oder Ehepartnern an Firmen mit diagnostischen oder pharmazeutischen Produkten auf dem Gebiet der HIV- und Hepatitis C-Infektion als moderater Interessenkonflikt gewertet.

Die Angaben der thematische relevanten Interessen sowie die Konsequenzen sind tabellarisch erfasst und finden sich im Anhang an den Leitlinienreport.

Die Originaldokumente sind bei der Koordinatorin hinterlegt und können von dort angefordert werden. Als protektive Faktoren gegen das Risiko der Verzerrung durch Interessenkonflikte kann die Interdisziplinarität der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung und die Diskussion der Interessenkonflikte zu Beginn der Konsenskonferenz gewertet werden.

6. Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Publikation der Leitlinie erfolgt in elektronischer Form auf der Homepage der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG), die Leitlinien werden auch von der DGPI und der AWMF elektronisch veröffentlicht und frei zur Verfügung gestellt werden.

Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

-entfällt-

Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

-entfällt-

Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

-entfällt-

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status Gültigkeit ab Juni 2019.

Die letzte inhaltliche Überarbeitung wurde im Juni 2019 durchgeführt.

Aktualisierungsverfahren

Gültig bis Juni 2024, danach erfolgt eine Überprüfung. Die Ansprechpartner für die Aktualisierung sind Dr. Cornelia Feiterna-Sperling (E-mail: cornelia.feiterna-sperling@charite.de) und Dr. Dr. Christoph Königs (Email: Christoph.Koenigs@kgu.de).

Falls sich zwischenzeitlich Änderungen durch wesentliche wissenschaftliche Ergebnisse ereignen, muss die Leitlinie vorher geändert werden

Erstveröffentlichung: 12/2001

Überarbeitung von: 06/2019

Nächste Überprüfung geplant: 06/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online