

AWMF-Register Nr. 055/004 Klasse: S2k

Leitlinienreport

Titel: Deutsch-Österreichische Leitlinie zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach HIV-Exposition

1. Geltungsbereich und Zweck

o Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Aktualisierung der bestehenden PEP-Empfehlungen der DAIG/ÖAIG aus dem Jahre 2018, formale Anpassung an S2k-Format anderer Leitlinien.

o Zielorientierung der Leitlinie

Hilfestellung zur Indikationsstellung und Durchführung einer medikamentösen HIV-Postexpositions-Prophylaxe nach beruflicher und nicht-beruflicher HIV-Exposition.

o Patientenzielgruppe

Medizinisches Personal, Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Männer, Frauen mit beruflicher oder nicht-beruflicher akzidenteller Exposition gegenüber HIV durch Stich- oder Schnittverletzung oder Schleimhautkontamination.

o Versorgungsbereich

Es werden alle Versorgungsbereiche der betriebsärztlichen, ambulanten und stationären (Notfall-) Versorgung (Klinik, Praxis) der o.g. Patientenzielgruppen angesprochen.

o Anwenderzielgruppe/Adressaten

D-Ärzte, Arbeitsmediziner, Betriebsärzte, Internisten, Infektiologen, die von potentiell HIV-exponierten Personen nach beruflicher oder nicht-beruflicher (meist sexueller) Exposition aufgesucht und um Hilfe gebeten werden können. Zur Information für Notfallärzte, Chirurgen und Allgemeinmediziner.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Alle DAIG-Mitglieder waren via Email zur Teilnahme aufgefordert worden. Aus denjenigen, die Interesse bekundet hatten, wurde zum 20.06.2021 die Leitliniengruppe konstituiert, welche noch um Vertreter von weiteren Institutionen und Fachgesellschaften ergänzt wurde. Auf der DAIG-Mitgliederversammlung am 01.10.21 wurde die Zusammensetzung der Leitliniengruppe bestätigt.

o Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

In der Arbeitsgruppe des Leitlinienentwurfs waren klinische und niedergelassene HIV-Behandler (Georg Behrens, MH Hannover; Markus Bickel, Infektiologikum Frankfurt; Stefan Esser, UK-Essen; Ulrike Haars, Krefeld; Martin Hartmann, Heidelberg; Pavel Khaykin, Frankfurt; Heribert Knechten, Aachen; Franz A. Mosthaf, Karlsruhe; Martin Platten, Köln; Stefanie Sammet, München; Carl Knud Schewe, Hamburg; Stefan Schlabe, UK-Bonn; Benjamin Schleenvoigt, Jena; Dirk Schürmann, Charite Berlin; Ulrich Seybold, München; Christoph Spinner, München; Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg; Christoph Stephan, Frankfurt/M; Markus Unnewehr, Hamm; Christoph Wyen, Köln); zwei

Arbeitsmediziner (Sabine Wicker, DGAUM; Johanna Stranzinger, DGUV); ein Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie – DGI (Thomas Harrer); ein Epidemiologe (Dr. Ulrich Marcus als Vertreter des Robert-Koch-Instituts (RKI)); ein Virologe (Rolf Kaiser, Gesellschaft für Virologie, PEG); eine Vertreterin des BfArm (Regine Lehnert); die Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG, Bernhard Haas, Gerold Felician Lang); die Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG, Isabel Mordhorst); die deutsche Aidshilfe (DAH, Armin Schafberger, Siegfried Schwarze) und das nationale Referenzzentrum für Retroviren (NRZ, Prof. Dr. Josef Eberle) beteiligt.

o Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

Beteiligt wurden Angehörige von Patientenorganisationen (Deutsche Aidshilfe). Sie waren an der Erstellung und Abstimmung beteiligt.

3. Methodologische Exaktheit

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

o Formulierung von Schlüsselfragen

Bei den meisten Änderungen handelt es sich um formale Anpassungen und die Formulierung von insgesamt 16 neu formulierten Schlüsselfragen und Empfehlungen. Gegenüber der bisherigen rein Text-basierten Leitlinie wurden dabei keine wesentlichen inhaltlichen Änderungen vorgenommen. Lediglich die Auswahl der zur PEP empfohlenen Medikamente wurde angepasst und die empfohlenen Labor- und Begleituntersuchungen wurden überarbeitet und vereinfacht.

Erweiterung der Medikamentenempfehlungen: nachdem sich die Leitliniengruppe bereits bei der vorangegangenen Aktualisierung 2018 darauf verständigt hatte, Dolutegravir als zusätzlichen alternativen Integraseinhibitor neben Raltegravir für die PEP zu empfehlen, wurden bei der aktuellen Aktualisierung weitere Substanzen/Kombinationen hinzugefügt, die mittlerweile in klinischen Studien für die Indikation einer PEP geprüft worden sind.

o Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Es handelt sich hierbei um eine Aktualisierung der S2k-Leitlinie mit der Nr. 055-004 „Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach HIV-Exposition“.

o Systematische Literaturrecherche

Es erfolgte eine – nicht-systematische - Literaturrecherche zum Einsatz neuerer antiretroviraler Substanzen für die Postexpositionsprophylaxe.

o Auswahl der Evidenz, Bewertung der Evidenz, Erstellung von Evidenztabellen

Für wesentliche Schlüsselfragen zur Wirksamkeit von Maßnahmen zur postexpositionellen Prophylaxe nach HIV-Exposition sind keine harten Evidenzdaten verfügbar und aus praktischen Gründen auch nicht erhebbar. Ziel war es daher, eine Konsensus-basierte Leitlinie zu erstellen. Deshalb wurde auf eine systematische Bewertung und Graduierung der Evidenz verzichtet.

o Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Eine Einladung zur Mitarbeit an der Aktualisierung der Leitlinie erfolgte an die DAGNÄ; die Deutsche Aidshilfe; die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie DGI; die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin DGIM; die Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin DGAUM, die Deutsche STI-Gesellschaft DSTIG, die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung DGUV; die Gesellschaft für Virologie GfV; das Nationale Referenzzentrum für Retroviren; die Österreichische AIDS-Gesellschaft ÖAIG; die Paul Ehrlich-Gesellschaft und das Robert Koch-Institut. Keine Rückmeldung erfolgte von der DGIM.

Im Jahr 2021 wurden aus den Mitgliedern der Leitliniengruppe vier Unterarbeitsgruppen zu verschiedenen Unterthemen gebildet: 1) Grundlagen; 2) Berufliche Exposition; 3) Sexuelle und andere nicht-berufliche Exposition; 4) Behandlungsleitlinien.

Im Rahmen eines Delphi-Verfahrens wurden die Vorschläge der Unterarbeitsgruppen in zwei online-Meetings vorgestellt und diskutiert, vom Leitlinienkoordinator in eine gründlich formal und sprachlich überarbeitete und gestraffte Entwurfsversion der Leitlinie eingefügt und zur (Email-) Kommentierung in zwei Runden in der Leitlinienarbeitsgruppe zirkuliert. Da die Rückmeldungen in der Regel an die Gesamtgruppe erfolgten, waren sie zuordenbar. Kommentare und Anmerkungen aus der Arbeitsgruppe wurden eingearbeitet. Der korrigierte finale Entwurf wurde dann erneut innerhalb der Leitliniengruppe zirkuliert und im Februar/März 2022 über eine formale Online-Abstimmung, bei der das Abstimmungsergebnis für jede der 16 Empfehlungen festgehalten wurde, konsentiert. Die Festlegung der Konsensstärker erfolgte gemäß AWMF-Regelwerk als >75% Konsens, > 95% starker Konsens// Mehrheitliche Zustimmung > 50%, kein Konsens <50%. Bei der Abstimmung gab es für jede der Empfehlungen die drei Möglichkeiten Zustimmung, Ablehnung, und Enthaltung.

o Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes

Eine Risiken-/Nutzenabwägung wird innerhalb der vorliegenden Leitlinie insbesondere bezüglich der Indikationsstellung für die Durchführung einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe und bezüglich der Auswahl der zu empfehlenden Standardmedikamente vorgenommen. Bei gesicherter HIV-Exposition wird eine PEP empfohlen, liegt das statistisch zu erwartende Expositionsrisiko bei unbekanntem HIV-Status eines Indexpatienten in einem Bereich um oder größer als 1:100 soll eine Postexpositionsprophylaxe angeboten und nach Einzelfallanalyse durchgeführt werden, liegt das statistisch zu erwartende Expositionsrisiko bei 1:1000 oder niedriger ist eine Postexpositionsprophylaxe nicht indiziert. Eine Ausnahme von dieser Regel stellt die Empfehlung zur PEP nach Vergewaltigung dar: hier wird nach Vergewaltigung durch einen unbekanntes Täter unabhängig von der statistischen Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion beim Täter grundsätzlich das Angebot einer HIV-PEP empfohlen; der Wunsch des Opfers soll bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Die Standardmedikamente wurden primär unter dem Gesichtspunkt der Verträglichkeit und eines geringen Wechselwirkungspotentials ausgewählt, wobei es keine Anhaltspunkte dafür gibt, dass die Wirksamkeit im Rahmen einer PEP gegenüber Alternativmedikamenten vermindert ist.

o Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden

Eine Verknüpfung der Empfehlungen mit der zugrundeliegenden Literatur ist durchgehend (insbesondere in Bezug auf die Schlüsselfragen) erfolgt. Evidenzgrade wurden aufgrund der

angestrebten Klassifikation der Leitlinie als konsensbasiert/S2k nicht vergeben. Für die Indikationsstellung einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe wurden auf Grundlage einer Kalkulation des wahrscheinlichen HIV-Expositions- und Übertragungsrisikos drei Empfehlungsgrade gewählt: 1) PEP empfehlen; 2) PEP anbieten; 3) PEP nicht indiziert.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

o Pilottestung

Eine Pilottestung wurde nicht durchgeführt. Die HIV-PEP ist jedoch bereits seit längerer Zeit in klinischer Anwendung, beruhend auf vorherigen Leitlinienversionen.

o Externe Begutachtung

Eine zusätzliche externe Begutachtung ist nicht erfolgt.

o Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die jeweils von den Fachverbänden entsandten Vertreter waren mit Stimmrechtsvollmacht ausgestattet, so dass sie für ihre Fachgesellschaft abstimmen konnten.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

o Finanzierung der Leitlinie

Die Arbeit der Experten erfolgte ehrenamtlich. Es erfolgte keine Finanzierung von Seiten der pharmazeutischen Industrie.

o Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Formulare zu Interessenskonflikten nach Vorgaben der AWMF wurden von allen aktiv am Konsensusprozess Teilnehmenden ausgefüllt. Vertreter der Pharmaindustrie sind nicht am Konsensusprozess beteiligt gewesen.

Eine Unterarbeitsgruppe bestehend aus drei Mitgliedern der Leitliniengruppe wurde beauftragt, auf Basis der Angaben der 35 einzelnen Mitglieder der Leitlinien-Gruppe die möglichen materiellen und immateriellen Interessenskonflikte bzgl. Themenbezug zur Leitlinie sowie Ausmaß und Relevanz zu überprüfen. Die Arbeitsgruppe gelangte zu der Einschätzung, dass zwar bei einer Reihe von Mitgliedern der Arbeitsgruppe potenzielle materielle Interessenkonflikte vorlagen, deren Relevanz aber aus den folgenden Überlegungen als insgesamt gering bewertet wurde:

- a) die Personen mit möglichen Interessenskonflikten waren in ihren Entscheidungsspielräumen durch die Gruppe begrenzt. Protektiv wirkte vor allem der Umstand, dass sich die Auswahl der PEP-Medikamente zwangsläufig aus der geringen Menge an vorhandenen Studien ergab, sodass die Mitglieder der Leitliniengruppe kaum Ermessensspielraum hatten. Die Evidenzbasis für die Auswahl der zur Postexpositionsprophylaxe empfohlenen Medikamente und damit der durch mögliche materielle Interessen geleitete Aspekt der LL ist im Text einfach nachvollziehbar dargestellt (protektiver Faktor);

b) aus den Empfehlungen dieser Leitlinie ergeben sich aufgrund der geringen Anwendungszahlen insgesamt vernachlässigbare Umsätze der Arzneimittelhersteller;

c) v.a. aufgrund der als Gruppe erfolgenden Nennung der LL-AutorInnen sind mögliche immaterielle COI auch allenfalls von geringer Relevanz.

Damit waren alle LL-Gruppen-Mitglieder als stimmberechtigt anzusehen. Die Zusammensetzung der Gruppe auch mit Mitgliedern ohne einen Interessenkonflikt sowie wiederholte Diskussionen der Leitlinienentwürfe im gesamten Mitgliederkreis sind als protektiver Faktor zu werten.

In keinem Fall war eine Einschränkung der jeweils ausgeübten Funktion in der Gruppe notwendig. Die Koordination der Leitlinie erfolgte in Kooperation zweier Kollegen, von denen einer keine Interessenskonflikte, der andere nach obigen Kriterien „geringe“ Interessenskonflikte hatte.

6. Verbreitung und Implementierung

o Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die „Deutsch-Österreichische Leitlinie zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach HIV-Exposition“ wird auf die Webseiten u.a. der AWMF, der DAIG und des RKI ohne Nennung von Autoren gestellt.

Auf verschiedenen Fachkongressen werden die Leitlinien durch Vorträge präsentiert.

o Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Eine Kurzfassung der Leitlinie existiert.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

o Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die letzte inhaltliche Überarbeitung fand im Jahr 2021 statt. Die Leitlinie ist bis zum 31.12.2025 gültig.

o Aktualisierungsverfahren

Eine Aktualisierung der Leitlinien unter Federführung der deutschen AIDS-Gesellschaft ist für das Jahr 2025 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.

Jedem Mitglied der Deutschen und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft sowie allen anderen beteiligten Fachgesellschaften und Institutionen steht es jederzeit frei, Vorschläge zur Aktualisierung der Leitlinien an den Leitlinienbeauftragten der DAIG zu richten. Die Vorschläge werden als Kommentare in einer Tabelle erfasst und später in der Arbeitsgruppe 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 Evidenz zu begründen. Die Mitarbeit in einer Arbeitsgruppe erfordert die Abgabe einer „Conflict of Interest“-Erklärung gemäß AWMF-Muster. Alle zwei Jahre ist die Abgabe einer neuen Erklärung notwendig.

Verantwortlicher Koordinator der Aktualisierung als S2k-Leitlinie ist Dr. med. Ulrich Marcus.

Der Leitlinienreport wurde erstellt von:

Dr. Ulrich Marcus
Robert Koch-Institut
Abteilung Infektionsepidemiologie
Seestraße 10
13353 Berlin
Tel.: 030-18754 3467
Fax: 030-18754 3533
Mail: MarcusU@rki.de

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

Erstellungsdatum: 2021
Überarbeitung von: 04/2022

Versions-Nummer:	7.0
Erstveröffentlichung:	12/2000
Überarbeitung von:	12/2021
Nächste Überprüfung geplant:	12/2025

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