

Антиретровирусная терапия у беременных женщин, живущих с ВИЧ: клинические рекомендации

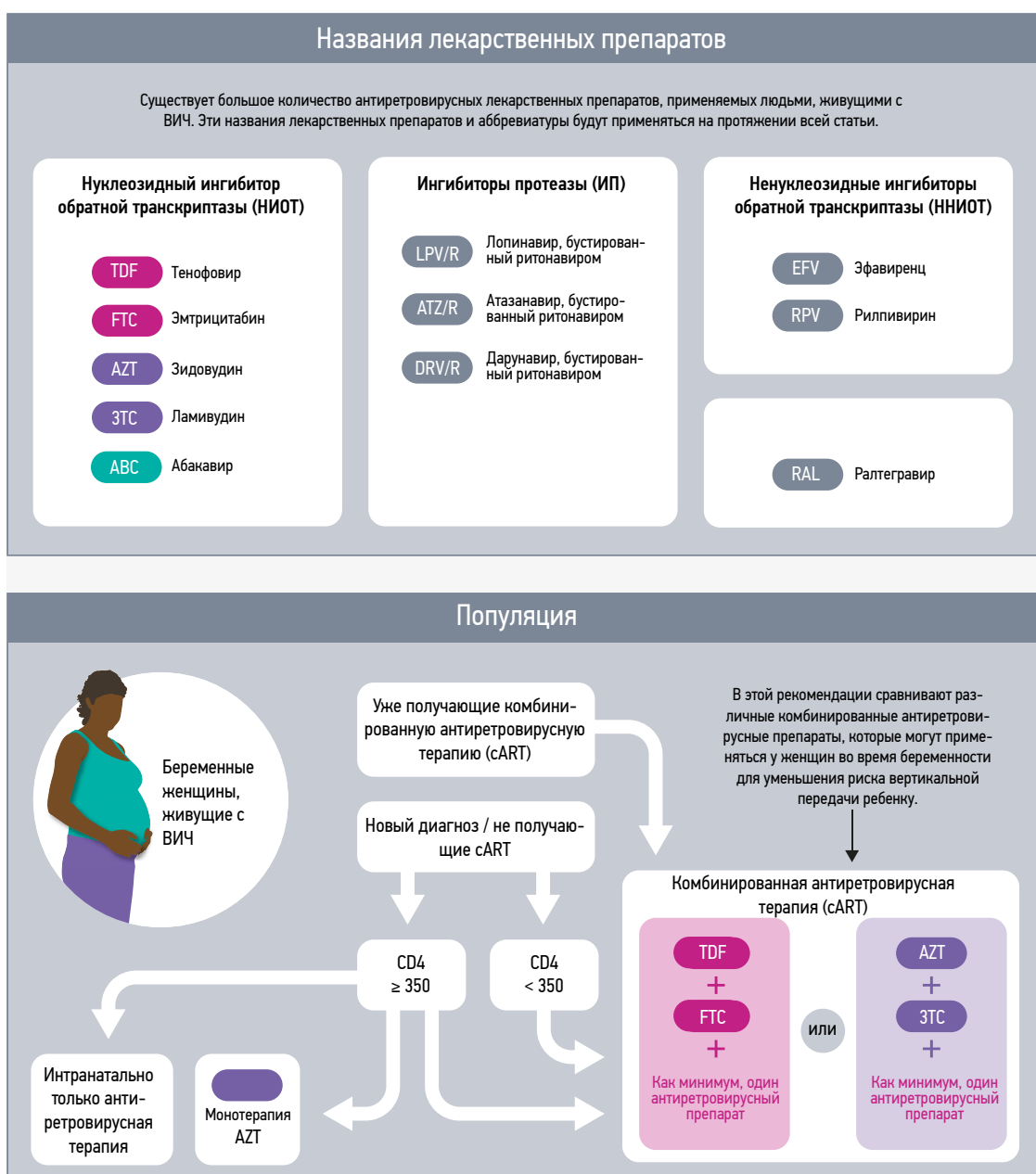
Reed A C Siemieniuk,¹ Lyubov Lytvyn,² Jinell Mah Ming,³ Rhonda Marama Mullen,⁴ Florence Anam,⁵ Teresia Otieno,⁶ Gordon H Guyatt,¹ Graham P Taylor,⁷ Claudia Beltrán-Arroyave,⁸ Patrick Mbah Okwen,⁹ Ruth Nduati,¹⁰ John Kinuthia,¹¹ Henry Namme Luma,¹² Haresh Kirpalani,¹³ Arnaud Merglen,¹⁴ Olufunmilayo A Lesi,¹⁵ Per Olav Vandvik,¹⁶ Thomas Agoritsas,¹⁷ Susan Bewley¹⁸

Более подробное представление авторов вы можете найти в конце статьи.

Автор для переписки: R Siemieniuk
reed.siemieniuk@medportal.ca

Цитировать как: *BMJ* 2017;358:j3961
doi: 10.1136/bmj.j3961

Эта статья Экспресс-рекомендаций BMJ является одной из серии, которая предоставляет клиницистам надежные рекомендации по данным, которые потенциально изменяют практику. Эти экспресс-рекомендации BMJ представляют собой совместные усилия группы MAGIC (www.magicproject.org) и BMJ. Здесь предлагается резюме, а полная версия, включая средства для принятия решений, находится на MAGICapp (www.magicapp.org) для всех устройств в многоуровневых форматах. Те, кто читает и использует эти рекомендации, должны учитывать индивидуальные обстоятельства пациента, их оценки и предпочтения и, возможно, захотят использовать консультационные средства для принятия решения в MAGICapp для облегчения принятия совместного решения с пациентами. Мы приветствуем адаптацию и контекстуализацию наших рекомендаций к местным условиям. Те, кто рассматривает возможность использования или адаптацию содержания, могут перейти в MAGICapp для связи или извлечения его содержания, или обратиться в BMJ за разрешением на повторное использование контента этой статьи.



Disclaimer: This infographic is not a validated clinical decision aid. This information is provided without any representations, conditions or warranties that it is accurate or up to date. BMJ and its licensors assume no responsibility for any aspect of treatment administered with the aid of this information. Any reliance placed on this information is strictly at the user's own risk. For the full disclaimer wording see BMJ's terms and conditions: <http://www.bmj.com/company/legal-information/>

Сравнение 1

Терапия на основе TDF + FTC

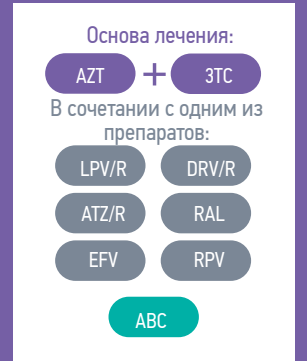
Антиретровирусная терапия на основе тенофовир + эмтрицитабин



ИЛИ

Терапия на основе AZT + 3TC

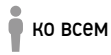
Антиретровирусная терапия на основе комбинации зидовудин + ламивудин.



Предпочтение cART TDF + FTC

Предпочтение cART AZT + 3TC

Применимо



Сильное

Слабой силы

Слабой силы

Сильное

Мы полагаем, что схема лечения антиретровирусными препаратами на основе зидовудина и ламивудина превосходит схему, включающую тенофовир и эмтрицитабин (рекомендация слабой силы).

Сравнение пользы и вреда

Предпочтение cART TDF + FTC

Нет значимого различия

Предпочтение cART AZT + 3TC

Все ситуации	Явлений на 1000 человек		Качество доказательств	
Вертикальная передача ВИЧ	4	Нет значимого различия	5	★★★★ Низкое
Материнские лабораторные НЯ	117	Нет значимого различия	138	★★★★ Среднее
Материнские клинические НЯ	20	Нет значимого различия	20	★★★★ Низкое
Преждевременные роды (<34 неделя)	74	на 42 меньше	32	★★★★ Низкое
Условия низкой и средней обеспеченности ресурсами				
Вертикальная передача гепатита В	29	Нет значимого различия	111	★★★★ Низкое
Мертворождения/неонатальная смертность	304	на 235 меньше	69	★★★★ Низкое
Условия высокой обеспеченности ресурсами				
Вертикальная передача гепатита В	3	Нет значимого различия	10	★★★★ Среднее
Мертворождения/неонатальная смертность	66	на 51 меньше	15	★★★★ Низкое

Предпочтения и оценки

Женщины при таких обстоятельствах с большей вероятностью могут выбрать схемы терапии, основу которой составляют тенофовир/эмтрицитабин:

- Тяжелая анемия
- Аллергия на лекарственный препарат
- Ламивудин-резистентный гепатит В
- Ламивудин-резистентный ВИЧ
- Отсутствие альтернативных препаратов
- Зидовудин-резистентный ВИЧ
- Женщины, получающие другие препараты с серьезным взаимодействием
- Женщины, придающие большое значение схеме приема один раз в сутки

Другие соображения

Это доказательство применяется меньше в областях с высокой активностью заболевания гепатитом В, условиях с высоким уровнем обеспеченности ресурсами, или когда доступ к одному из вариантов ограничен

Обеспеченность ресурсами

Зидовудин /ламивудин доступен как недорогой дженерик во всем мире, в то время как тенофовир/эмтрицитабин остается запатентованным в нескольких странах.

Сравнение 2

TDF + FTC+ LPV/r

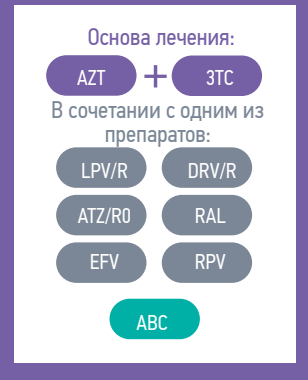
Определенная комбинация лекарственных препаратов, изученная в исследовании PROMISE



ИЛИ

Терапия на основе AZT + ЗТС

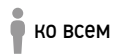
Антиретровирусная терапия на основе комбинации зидовудин + ламивудин



Предпочтение TDF + FTC + LPV/r

Предпочтение сART AZT + ЗТС

Применимо



Сильное Слабой силы Слабой силы Сильное

Мы рекомендуем схему лечения антиретровирусными препаратами на основе зидовудина и ламивудина, вместо тенофовира и эмтрицитабина с лопинавиром, бустированным ритонавиром.

Сравнение пользы и вреда

Предпочтение сART TDF + FTC

Нет значимого различия

Предпочтение сART AZT + ЗТС

Все ситуации	Явлений на 1000 человек		Качество доказательств	
Вертикальная передача ВИЧ	4	Нет значимого различия	5	★★★★ Низкое
Материнские лабораторные НЯ	117	Нет значимого различия	138	★★★★ Среднее
Материнские клинические НЯ	20	Нет значимого различия	20	★★★★ Среднее
Преждевременные роды (<34 недель)	74	на 42 меньше	32	★★★★ Среднее
Условия низкой и средней обеспеченности ресурсами				
Вертикальная передача гепатита В	29	Нет значимого различия	111	★★★★ Низкое
Мертворождения/неонатальная смертность	304	на 235 меньше	69	★★★★ Среднее
Условия высокой обеспеченности ресурсами				
Вертикальная передача гепатита В	3	Нет значимого различия	10	★★★★ Среднее
Мертворождения/неонатальная смертность	66	на 51 меньше	15	★★★★ Среднее

Предпочтения и оценки

Женщины при таких обстоятельствах с большей вероятностью могут выбрать схемы терапии, основу которой составляют тенофовир/эмтрицитабин:

- Тяжелая анемия
- Аллергия на лекарственный препарат
- Ламивудин-резистентный гепатит В
- Ламивудин-резистентный ВИЧ
- Отсутствие альтернативных препаратов
- Зидовудин-резистентный ВИЧ
- Женщины, получающие другие препараты с серьезным взаимодействием
- Женщины, придающие большое значение схеме приема один раз в сутки

Другие соображения

Это доказательство применяется меньше в областях с высокой активностью заболевания гепатитом В, условиях с высоким уровнем обеспеченности ресурсами, или когда доступ к одному из вариантов ограничен

Обеспеченность ресурсами

Зидовудин /ламивудин доступен как недорогой дженерик во всем мире, в то время как тенофовир/эмтрицитабин остается запатентованным в нескольких странах.

Каждый год приблизительно у 1,4 млн. женщин, живущих с ВИЧ, наступает беременность. Большинство из них получают антиретровирусную терапию для снижения риска вертикальной передачи или для личного здоровья. Используя стандарты Рабочей группы по разработке, оценке и анализу степени обоснованности клинических рекомендаций (GRADE) согласно процессу экспресс-рекомендаций Британского медицинского журнала (BMJ Rapid Recommendation process), мы составили рекомендации для оптимального выбора комбинированной схемы антиретровирусной терапии, принимая во внимание оценку и предпочтения пациентов, соотношение желаемых и нежелательных результатов, их неопределенность и практические вопросы. Мы полагаем, что схема на основе зидовудина и ламивудина превосходит схему, включающую тенофовир или эмтрицитабин (рекомендация слабой силы). Мы рекомендуем альтернативные препараты, превосходящие комбинацию тенофовира, эмтрицитабина и лопинавира/ритонавира (сильная рекомендация).

Использование наиболее распространенной комбинации антиретровирусных препаратов при беременности было поставлено под сомнение, когда в конце 2016 года были опубликованы результаты исследования «Содействие материнской и младенческой выживаемости повсюду» («Promoting Maternal and Infant Survival Everywhere» (PROMISE))¹. Основным показателем эффективности продемонстрировал, что две распространенные схемы комбинированной антиретровирусной терапии обеспечивают аналогичное снижение вертикальной передачи ВИЧ в сравнении с монотерапией зидовудином (AZT). Однако запланированный анализ результата комбинированного показателя безопасности обратил внимание на вероятность того, что комбинированная схема тенофовира в сочетании с эмтрицитабином (FTC) может увеличивать раннюю недоношенность, мертворождение и неонатальную смерть в сравнении с зидовудином

в сочетании с ламивудином в комбинации с лопинавиром, усиленным ритонавиром. Наша цель заключалась в оценке всех данных о комбинированной антиретровирусной терапии у беременных женщин, живущих с ВИЧ, и в подготовке рекомендаций, ориентированных на женщин.

Каждый год приблизительно у 1,4 млн. женщин, живущих с ВИЧ, наступает беременность, и 1,1 миллиона беременных женщин получают антиретровирусную терапию². Без вмешательства приблизительно 15–45% детей, рожденных от матерей с ВИЧ, заражаются ВИЧ в антенатальном, интранатальном и постнатальном периоде³.

Женщинам может быть предложено проведение антиретровирусной терапии во время беременности для профилактики вертикальной передачи⁴, и в некоторых случаях – для снижения материнского риска явлений⁵, определяющих ВИЧ. Комбинированная антиретровирусная терапия является наиболее эффективной среди нескольких вариантов для снижения риска вертикальной передачи. Многие из этих вариантов могут быть использованы одновременно (вставка 1). Многие из них имеют различное бремя и нежелательные эффекты.^{8–10}

Материнская комбинированная антиретровирусная терапия, начатая до третьего триместра, обеспечивает показатель вертикальной передачи менее 5 на 1000 рождений⁷. Большинство схем комбинированной антиретровирусной терапии включают в себя «основу» из двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с третьим антиретровирусным препаратом, часто имеющим другой механизм действия.

В настоящее время основные руководства рекомендуют комбинацию НИОТ тенофовира дизопроксила фумарата и эмтрицитабина в качестве терапии первой линии у беременных женщин (таблица 1). Для простоты мы называем тенофовира дизопроксил фумарат тенофовиром, признавая, что обсуждение не может применяться к родственному соединению тенофовиру алафенамиду. Тенофовир обычно сочетается с эмтрицитабином, и в настоящее время является наиболее широко используемым антиретровирусным препаратом во всем мире (рис. 1). В 2016 году доходы от продаж тенофовира и препаратов, содержащих тенофовир, достигли 13 млрд. долларов США (приблизительно 10 млрд. фунтов стерлингов).¹⁶

Некоторые антиретровирусные препараты, включая тенофовир и ламивудин, также обладают активностью в отношении вируса гепатита В (HBV). Инфекция HBV – распространенное явление среди женщин с ВИЧ, особенно у женщин, родившихся в районах, где HBV является эндемическим.¹⁷

ЧТО ВАМ НУЖНО ЗНАТЬ

- Рабочая группа экспертов по разработке рекомендаций представила рекомендацию слабой силы для зидовудина и ламивудина вместо тенофовира или эмтрицитабина для беременных женщин, живущих с ВИЧ, при комбинации их с большинством антиретровирусных препаратов, и сильную рекомендацию при сочетании этих лекарственных препаратов с лопинавиром/ритонавиром.
- Тенофовир и эмтрицитабин вероятно повышают риск ранней неонатальной смерти и преждевременных родов <34 недель в сравнении с зидовудином и ламивудином; это более достоверно при их сочетании с лопинавиром/ритонавиром.
- Почти все женщины чрезвычайно высокого значения придают избеганию ранней неонатальной смерти, и большинство не считает бремя количества принимаемых таблеток очень важным при беременности.
- Женщины с активным вирусным гепатитом В и высоким риском вертикальной передачи вирусного гепатита В, тяжелой анемией, лекарственной аллергией или непереносимостью, либо с резистентным к зидовудину или ламивудину ВИЧ или гепатитом В, возможно, с большей долей вероятности выберут лечение на основе тенофовира и эмтрицитабина.
- Рекомендации с точки зрения общественного здравоохранения (а не ориентированные на отдельного пациента) должны учитывать использование ресурсов, и могут быть различными на основании одних и тех же доказательств.

ССЫЛКИ НА ЦИТИРУЕМЫЕ СТАТЬИ В ПАКЕТЕ БЫСТРЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ BMJ

- Siemieniuk RAC, Lytvyn L, Mah Ming J, et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *BMJ* 2017;358:j3961. doi:10.1136/bmj.j3961
– Summary of the results from the Rapid Recommendation process
- Siemieniuk RA, Foroutan F, Mirza R, et al. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e019022. doi:10.1136/bmjopen-2017-019022
– Systematic review of antiretroviral therapies in pregnant women
- Lytvyn L, Siemieniuk RA, Dilmitsis S, et al. Values and preferences of women living with HIV who are pregnant, postpartum, or considering pregnancy on choice of antiretroviral therapy during pregnancy. *BMJ Open* 2017;7:e019023. doi:10.1136/bmjopen-2017-019023
– Systematic review of values and preferences
- MAGICapp (www.magicapp.org/goto/guideline/VLpr5E)
– Expanded version of the evidence with multilayered recommendations, evidence summaries, and decision aids for use on all devices

Вставка 1 | Вмешательства, уменьшающие вертикальную передачу ВИЧ

- Антиретровирусная терапия матери:
 - Антиретровирусная монотерапия
 - Комбинированная антиретровирусная терапия
 - Интранатальная антиретровирусная терапия
- Кесарево сечение, проведенное до родовых схваток и разрыва мембран⁶
- Профилактическая антиретровирусная терапия грудного ребенка
- Искусственное вскармливание, а не грудное вскармливание
- Антиретровирусная терапия матери в период грудного вскармливания
- Лечение грудного ребенка невирапином в период грудного вскармливания

Вертикальная передача HBV происходит примерно у 38% детей, рожденных от матерей с активной инфекцией HBV, в тех случаях, когда профилактические меры недоступны.¹⁸ Показатель передачи уменьшается до 1% у детей, которым проводится профилактика с помощью иммуноглобулина против гепатита В и ранней вакцинации¹⁹ против гепатита В. Когда передача действительно происходит, она почти всегда отмечается у меньшей части матерей с высокой активностью HBV-инфекции, например, с определяемым в сыворотке крови оболочечным антигеном вируса гепатита В (обнаруживаемым на ранней стадии инфекции) или с высокой вирусной нагрузкой HBV (> 1 миллион копий/мл).^{19, 20}

Данные

Для получения информации для рекомендаций группа запросила два систематических обзора, связанных с этой публикацией (см. ссылки на статьи в этом блоке) по следующим вопросам:

- Какова относительная польза и вред различных схем НИОТ для беременных женщин, живущих с ВИЧ?²¹
- Какие данные описывают оценки и предпочтения женщин, рассматривающих вопрос о проведении антиретровирусной терапии?²²

Понимание рекомендаций

Польза и вред

Наиболее достоверные и значимые данные получены из исследования PROMISE, в котором рандомизировали 816 женщин из Африки со сроком беременности не менее 14 недель на получение тенофовира/эмтрицитабина или зидовудина/ламивудина. Обе группы также получали комбинацию ингибитора протеазы лопинавира/ритонавира в

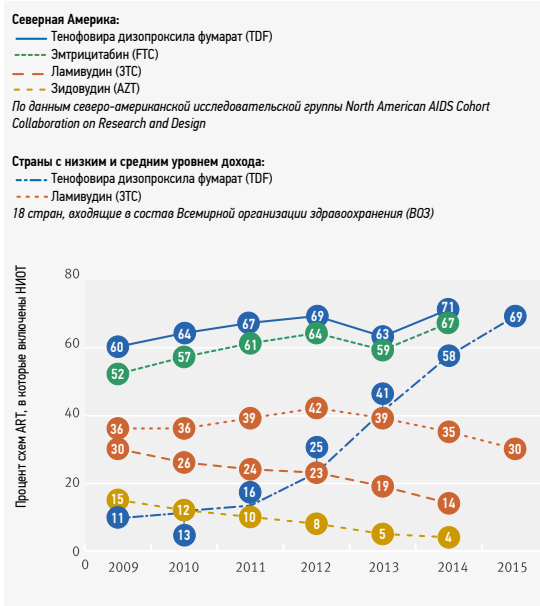


Рисунок 1 | Тенденции в применении нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, ART – антиретровирусная терапия, НИОТ – нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы, ТДФ – тенофовира дизопроксила фумарат, АЗТ – зидовудин, ЗТС – ламивудин, ФТС – эмтрицитабин
 Пунктирные линии представляют собой применение НИОТ в 18 странах с низким и средним уровнем дохода¹⁴, сплошные линии представляют собой применение НИОТ в Северной Америке.¹⁵

стандартной дозе до третьего триместра беременности, в котором дозу увеличивали на 50% до родов. На рисунке 2 приведены подробности исследования и характеристики включенных пациентов.

На основании связанного систематического обзора²¹ группа сделала вывод о том, что имелась умеренная степень уверенности в том, что тенофовир/эмтрицитабин в сочетании с лопинавиром/ритонавиром в дозах, используемых в исследовании PROMISE, увеличивает смертность и раннюю неонатальную смертность в сравнении с зидовудином/ламивудином, а также ранние преждевременные роды до 34 недель гестационного возраста (см. инфографику). Степень уверенности умеренная, а не высокая, из-за неточности в округ наилучшей оценки абсолютного эффекта. Также это вызвано тем, что большинство данных получено из одного исследования, в котором частота событий в группе зидовудин/ламивудин, возможно, была ниже ожидаемой¹. Авторы исследования PROMISE утверждали, что частота событий в группе зидовудин/ламивудин могла быть ниже ожидаемой из-за неизвестного фактора, искажающего результаты, что привело к меньшему количеству ранних преждевременных родов и случаев смерти детей в возрасте до 1 года в группе зидовудин/ламивудин во время второй фазы исследования, когда тенофовир/эмтрицитабин был доступен. Также авторы исследования утверждали, что фактор, искажающий результаты, отсутствовал до введения группы тенофовир / эмтрицитабин¹. Группа считает, что это маловероятно, и даже если в исследовании присутствовал неизвестный фактор, искажающий результаты, до того времени, когда этот фактор был установлен, оценки риска распространяются на всех беременных женщин, живущих с ВИЧ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что отсутствовали различия для любых других заранее установленных результатов (от низкой до умеренной степени уверенности, см. инфографику).

НИОТ часто комбинируют с другими антиретровирусными препаратами, отличными от лопинавира/ритонавира (таблица 1). Существует возможность того, что межлекарственное взаимодействие между лопинавиром/ритонавиром тенофовиром способствует увеличению смертности

Таблица 1. Положения из действующих рекомендаций по проведению антиретровирусной терапии у беременных женщин, живущих с ВИЧ

Рекомендации	Предпочтительные варианты	Альтернативные варианты	Нерекомендуемые схемы	Предпочтительный третий антиретровирусный препарат
EACS, 2016 10	TDF/FTC TAF/FTC ABC/3TC	--	d4T ddl	Лопинавир/ритонавир Атазанавир/ритонавир Рилпивирин
US DHNS, 2016 9	TDF/FTC TDF/3TC ABC/3TC	AZT/3TC	TAF d4T ddl	Атазанавир/ритонавир Дарунавир/ритонавир Ралтегравир
ВОЗ, 2016 8	TDF/FTC TDF/3TC	AZT/3TC		Эфавиренц
BHIVA, 2014 11	TDF/FTC ABC/3TC AZT/3TC	--		Лопинавир/ритонавир Атазанавир/ритонавир Эфавиренц
Ирландия, 2011 12	AZT/3TC Коинфекция HBV: TDF/FTC TDF/3TC	--	--	Лопинавир/ритонавир Санвинавир/ритонавир Атазанавир/ритонавир Невирапин
Таиланд, 2010 13	AZT/3TC	d4T/3TC	--	Лопинавир/ритонавир

EACS – Европейское клиническое общество по изучению СПИД, US DHNS – Министерство здравоохранения и социального обеспечения США, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения, BHIVA – Британская ассоциация по вопросам ВИЧ. TDF – тенофовира дизопроксила фумарат, FTC – эмтрицитабин, ЗТС – ламивудин, АЗТ – зидовудин, ABC – абакавир, TAF – тенофовира алафенамид, d4T – ставудин; ddl – диданозин, HBV – вирус гепатита В.

КАК БЫЛИ СОЗДАНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ?

В эту независимую международную группу вошли женщины, живущие с ВИЧ, специалисты по инфекционным заболеваниям взрослых и детей, врачи общей практики, педиатры, акушеры, гепатолог, фармацевт и специалисты по методологии проведения научных исследований (для получения списка членов группы см. Приложение 1 на bmj.com). Членов группы набирали на основании их опыта работы по этой теме, уделяя особое внимание достижению сбалансированности группы, представляющей все точки зрения. Ни у кого из членов группы не было финансовых конфликтов интересов; интеллектуальные и профессиональные конфликты были минимальными (см. приложение 2 на bmj.com). Группа придерживалась процесса экспресс-рекомендаций BMJ по созданию заслуживающих доверия рекомендаций, таких как использование подхода GRADE для оценки данных и создания рекомендаций (приложение 3).³¹⁻³⁵ Группа принимала во внимание типичное и ожидаемое изменение оценок и предпочтений пациентов, баланс пользы и вреда, бремени комбинированных антиретровирусных схем, качества доказательств для каждого результата и переносимости лечения. Рекомендации с использованием подхода GRADE могут быть сильными или слабой силы.^{36,37} Рекомендации слабой силы предполагают вероятное наличие вариантов в отношении того, что будут выбирать информированные пациенты, тем самым подчеркивая необходимость в ясном процессе принятия совместного решения пациентом и поставщиком медицинских услуг.

детей в возрасте до 1 года, но она маловероятна. При совместном применении тенофовира и лопинавира/ритонавира сывороточные концентрации лопинавира/ритонавира не увеличиваются, а концентрация тенофовира увеличивается незначительно (значительно меньше, чем при обычной изменчивости у пациентов). Кроме того, увеличенная доза лопинавира/ритонавира, применяемая в третьем триместре беременности в исследовании PROMISE, приводила к концентрациям препарата в сыворотке крови, аналогичным тем, которые отмечались у небеременных женщин, получающих обычную дозу. При этом некоторые эксперты

утверждают, что во время беременности²⁵ нет необходимости в увеличении дозы.²⁴ Следовательно, для комбинаций с третьим антиретровирусным препаратом, отличным от лопинавира/ритонавира, наилучшие доказательства, свидетельствующие о сравнении тенофовира/эмтрицитабина с альтернативными НИОТ, являются косвенными, потому что наилучшие доказательства почти полностью получены в исследовании, в котором использовали лопинавир/ритонавир. В этом случае степень уверенности доказательств нескольких основных показателей, включая мертворождение и раннюю смерть новорожденного, оценивалась как умеренная или низкая.

Является ли причиной этого лекарственный препарат тенофовир или эмтрицитабин, на данный момент неясно. Обстоятельства, при которых возникает увеличение количества мертворождений и ранняя смерть новорожденного, также остаются неясными. Некоторые данные, полученные из наблюдательных исследований, могут свидетельствовать о том, что тенофовир/эмтрицитабин безопасен во время беременности.^{8,26} Однако в дополнение к неизбежному остаточному искажению, присущему наблюдательным исследованиям, имеющиеся исследования²⁷ также не корректировались в отношении важных факторов, вызывающих искажения результатов, имели непоследовательные результаты, и их объединенная оценка эффекта была неточной.²¹ Таким образом, доказательства, полученные в ходе наблюдательных исследований, представляют только очень низкую степень достоверности доказательств и не обеспечивают уверенности в том, что тенофовир/эмтрицитабин безопасен во время беременности. Действительно, даже наблюдательные исследования достаточной мощности, которые контролируют известные и измеримые факторы, вызывающие искажение результатов, вряд ли обеспечат достаточную уверенность в безопасности на фоне данных рандомизированных исследований, свидетельствующих о вреде.

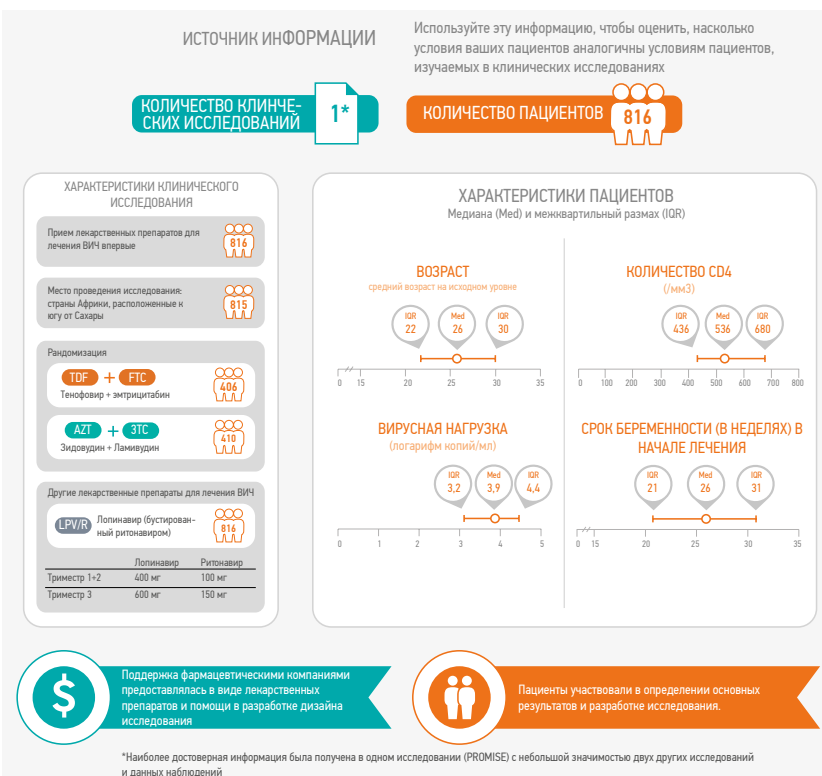
При *сопутствующей инфекции гепатита В* – Тенофовир и ламивудин обладают противовирусной активностью в отношении HBV. В связанном метаанализе не отмечалось существенной разницы между тенофовиром и ламивудином в отношении предупреждения вертикальной передачи гепатита В. При этом степень уверенности была низкой, поскольку в одном рандомизированном контролируемом исследовании тенофовира было мало количество пациентов и явлений.²¹ Эффект тенофовира в сравнении с ламивудином в отношении риска резистентности к противовирусным препаратам и обострений гепатита В в этом контексте неясен.

Практические вопросы

Тенофовир/эмтрицитабин (а также абакавир/ламивудин) обычно принимают один раз в сутки, тогда как зидовудин/ламивудин принимают два раза в сутки. Стремясь улучшить приверженность к лечению для простоты приема часто используют комбинированную лекарственную форму антиретровирусных препаратов в виде одной таблетки. Тенофовир/эмтрицитабин и абакавир/ламивудин доступны в виде комбинированных лекарственных форм с рядом других антиретровирусных препаратов – таблеток для приема один раз в сутки (тенофовир/эмтрицитабин комбинируют с эфавиренцем, рилпивиринем или элвитегравиром/кобицистатом). Зидовудин/ламивудин не выпускаются в виде комбинированной лекарственной формы – таблеток для приема один раз в сутки, а вместо этого они выпускаются в одной таблетке в комбинации с абакавиром для приема два раза в сутки. Таким образом, схемы лечения на основе тенофовира могут быть проще, чем комбинированная антиретровирусная терапия на основе зидовудина/ламивудина (см. рис. 3).

Оценки и предпочтения

В нашем связанном систематическом обзоре качественных исследований сообщается о нескольких соответствующих темах, важных или очень важных для женщин при рассмотрении вопроса о применении комбинированной антире-



ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ			
	TDF + FTC Тенофовир + эмтрицитабин	AZT + 3TC Зидовудин + ламивудин	ABC + 3TC Абакавир + ламивудин
ВВЕДЕНИЕ	Один раз в сутки	Два раза в сутки	Один раз в сутки
КОМБИНИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ART В ВИДЕ ОДНОЙ ТАБЛЕТКИ, ПРИНИМАЕМОЙ ОДИН РАЗ В СУТКИ	Несколько	Нет	Несколько
СТОИМОСТЬ В ГОД, США*	22574\$	11179\$	\$16,722
СТОИМОСТЬ В ГОД, КАНАДА*	7481\$	938\$	\$682
СТОИМОСТЬ В ГОД, СТРАНЫ С БОЛЕЕ НИЗКИМ ДОХОДОМ*	319\$ 548\$	73\$	\$225
СТОИМОСТЬ В ГОД, ДОСТУПНЫ САМЫЕ ДЕШЕВЫЕ ДЖЕНЕРИКИ*	64\$ [†]	161\$	161\$
ОСНОВНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, КОТОРЫХ СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ (ТИПИЧНЫЕ ПОКАЗАНИЯ)	Ледипасивир (гепатит С) Атазанавир (ВИЧ) Диклофенак и нестероидные противовоспалительные средства (боль)	Амодиахин (малярия) Рибавирин (гепатиты) Кларитромицин (бактериальные инфекции)	
МОНИТОРИНГ	Регулярное проведение анализов крови и мочи для оценки функции почек	Регулярное проведение анализов крови для оценки анемии	До начала лечения исследование для определения аллели 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA*В5701)

* Все затраты приблизительны и сообщены в долларах США. Информация частично получена из программы доступа к лекарственным средствам организации Medecins Sans Frontieres (Врачи без границ)²⁸
[†] Тенофовир/FTC остается запатентованным компанией «Gilead Sciences, Inc.» в большинстве стран Европы, Соединенных Штатах Америки, Канаде и других странах.

Рис. 3 Практические вопросы применения комбинированной антиретровирусной терапии.

тровирусной терапии во время беременности. Эти темы согласуются с опытом участников группы, живущих с ВИЧ, а также с наблюдениями участников группы – работников здравоохранения – при общении с пациентами.

Женщины характеризовались наличием сильного желания улучшить здоровье своих детей. Это желание побудило матерей использовать антиретровирусную терапию для снижения риска вертикального пути передачи ВИЧ, но также оказалось препятствием для некоторых женщин из-за вопросов, вызывающих беспокойство в отношении нежелательного воздействия на ребенка.²² В частности, почти всеми женщинами придается чрезвычайно большое значение профилактике мертворождения и неонатальной смертности, и большинством женщин придается очень большое или крайне большое значение предупреждению ранних преждевременных родов. За некоторыми исключениями женщины, очевидно, уделяют мало или крайне мало внимания упрощению схемы приема комбинированной антиретрови-

русной терапии с двух раз в сутки до одного раза в сутки.²² Таким образом, наши рекомендации распространяются на женщин, разделяющих эти оценки.

Практические советы

Расширение возможностей женщин

Рекомендации предназначены для поддержки совместного принятия решения беременной женщиной и поставщиками медицинских услуг. Поставщики медицинских услуг должны предпринять все необходимые усилия для информирования женщины о пользе и вреде всех вариантов рационального лечения. Помощь в принятии соответствующих решений, доступная через MagicApp, способна помочь этому диалогу (www.magicapp.org/goto/guideline/VLPr5E). Организации, поддерживающие пациентов, могут также играть крайне важную роль в образовательных программах для пациентов.

Альтернативные НИОТ

Основой рациональной терапии НИОТ являются зидовудин/ламивудин. Это связано с тем, что данные рандомизированных контролируемых исследований непосредственно применимы только к зидовудину/ламивудину в качестве альтернативы тенофовира/эмтрицитабина, несмотря на наличие других комбинаций НИОТ, таких как абакавир/ламивудин.

В настоящее время существует новая лекарственная форма тенофовира – тенофовира алафенамид. При применении тенофовира алафенамида может улучшиться безопасность со стороны почек и костной ткани по сравнению с тенофовира дизопроксилем фумаратом у взрослых пациентов в результате снижения концентрации в плазме крови. В отсутствии данных рандомизированных клинических исследований при беременности вопрос, обладают ли тенофовира алафенамид или тенофовира дизопроксил фумарат аналогичными рисками в отношении плода, является теоретическим.

Третий антиретровирусный препарат

Как правило, третий антиретровирусный препарат добавляется к основной терапии двумя НИОТ для завершения схемы комбинированной антиретровирусной терапии. Тройная схема НИОТ с зидовудином/ламивудином в комбинации с абакавиром является одним из рациональных вариантов, хотя существуют и другие схемы. Современные руководства значительно отличаются в своих рекомендациях в отношении третьего антиретровирусного препарата (таблица 1). Связанный систематический обзор официально не предусматривает применение третьего антиретровирусного препарата, но данные рандомизированного исследования с участием 540 беременных женщин в Ботсване свидетельствуют о том, что при комбинации с зидовудином/ламивудином

абакавир может способствовать меньшему риску преждевременных родов, чем лопинавир/ритонавир (15% по сравнению с 23%, но с 95% доверительным интервалом различия от <1% до 16%). Другие результаты, в том числе вертикальная передача ВИЧ, были сходными в группах абакавира и лопинавира/ритонавира. Влияние других схем комбинированной антиретровирусной терапии на основные исходы беременности является весьма неопределенным.

Некоторые женщины могут иметь веские причины для выбора определенного режима монотерапии или комбинированной антиретровирусной терапии. Вирус должен быть чувствительным к назначенным антиретровирусным препаратам. Кроме того, следует избегать определенных препаратов антиретровирусной терапии при наличии у женщины аллергии, непереносимости и побочных эффектов, или при наличии серьезной нежелательной реакции на этот препарат в прошлом. Следует избегать применения абакавира у женщин с генотипом HLA B*5701.

Рекомендации в контексте

Количество вариантов антиретровирусной терапии, из которых могут выбрать женщины, и которые могут быть назначены, значительно отличается во всем мире. Наиболее доступной схемой в странах с ограниченными ресурсами является тенофовир с эмтрицитабином или ламивудином в комбинации с эфавиренцом. Во многих случаях зидовудин/ламивудин могут отсутствовать, несмотря на то, что эти препараты более старые и, как правило, более дешевые. Наша первая рекомендация может применяться только в условиях, когда у женщин имеется доступ к зидовудину и ламивудину. В свете этих данных, руководителей органов здравоохранения следует поощрять отдавать предпочтение зидовудину и ламивудину, делая их доступными для беременных женщин, в условиях, когда схемы комбинированной антиретровирусной терапии на основе зидовудина/ламивудина в настоящее время отсутствуют.

Эти рекомендации, как и все экспресс-рекомендации ВМЖ³¹, ориентированы на пациента. Руководства, ориентированные на общественное здравоохранение, такие как руководство ВОЗ⁸, могут давать разные рекомендации на

основе аналогичных данных. Множество программ лечения ВИЧ, особенно в странах с ограниченными ресурсами, недостаточно финансируются, и испытывают трудности соответствия требованиям к антиретровирусной терапии. В некоторых ситуациях эти затруднения в работе могут быть частично облегчены упрощением используемой схемы лечения как терапии первой линии для всех пациентов, включая беременных женщин с ВИЧ, или у которых можно ожидать наступления беременности. В руководствах ВОЗ 2016 года прямо указано, что «упрощение действующих требований» было одной из причин, что «один и тот же комбинированный препарат в виде таблетки, принимаемой один раз в сутки, в настоящее время рекомендован всем взрослым пациентам».⁸ В настоящее время ВОЗ рекомендует одну таблетку комбинации тенофовира/эмтрицитабина и эфавиренца в качестве схемы комбинированной антиретровирусной терапии первой линии для всех взрослых пациентов.⁸ Рекомендуемые варианты альтернативного лечения беременных женщин, живущих с ВИЧ, могут вызвать проблемы в работе. Например, во многих программах лечения ведутся переговоры о закупках лекарственных препаратов оптом по более доступным ценам. В других авторитетных руководствах либо еще не было возможности рассмотреть результаты исследования PROMISE, либо не было возможности рассматривать результаты систематически.^{9, 10}

Сопутствующая инфекция вирусом гепатита В

У женщин с сопутствующей инфекцией HBV существует риск того, что HBV станет резистентным и лечение станет неэффективным, риск, который может быть особенно важным у женщин, получающих ламивудин в течение длительного времени.³² Ламивудин может быть менее эффективным в предупреждении вертикальной передачи HBV у матерей с резистентностью, чем у матерей, не имеющих резистентности. Однако степень, в которой это утверждение верно, является неопределенной. У женщин с низкой активностью заболевания HBV, или у имеющих доступ к иммуноглобулину к вирусу гепатита В у новорожденных и к ранней вакцинации грудных детей против HBV, риск передачи HBV уже является низким (приблизительно 1 на 100). Поэтому любое теоретическое различие показателей вертикальной передачи между тенофовиром и ламивудином при ламивудин-резистентном HBV будет малым. С другой стороны теоретическое преимущество тенофовира над ламивудином в предупреждении вертикальной передачи у женщин с ламивудин-резистентным HBV может быть большим в ситуациях с более высоким исходным риском передачи HBV, особенно при высокой активности ВГВ у матери (например, > 200 000 МЕ/мл или 1 миллион копий/мл) и при наличии ненадежного доступа грудного ребенка к иммуноглобулину против гепатита В или к ранней вакцинации против HBV.

Стоимость и ресурсы

В самой распространенной ситуации, когда женщины не платят напрямую за антиретровирусную терапию, стоимость лечения не является причиной для их беспокойства. В тех случаях, когда тенофовир/эмтрицитабин и одна комбинированная таблетка один раз в день остаются запатентованными, мы ожидаем значительную экономию средств плательщика при рутинном использовании зидовудина/ламивудина в сравнении с тенофовиром/эмтрицитабином. В условиях, когда доступен дженерик (непатентованный лекарственный препарат) тенофовира/эмтрицитабина, и он рутинно назначается врачом, влияние на затраты плательщика является неопределенным (рис. 3).

Неопределенность

Отсутствуют данные по безопасности и эффективности наиболее часто применяемых комбинированных антиретровирусных схем терапии у беременных женщин, живущих с ВИЧ. На сегодняшний день большая часть информации была получена из наблюдательных исследований, а не рандомизированных контролируемых исследований. Даже при достаточной мощности исследований и при тщатель-

Таблица 2 | Новая информация, полученная после первоначальной публикации

Дата	Новая информация	Ссылка	Данные	Значение для рекомендаций
В настоящее время нет обновлений статьи				

ОБРАЗОВАНИЕ В ПРАКТИКЕ

- Сколько женщин в вашей практике получают тенофовир или эмтрицитабин во время беременности?
- Как вы будете делиться этой информацией с женщинами, инфицированными ВИЧ?
- В какой степени вы можете использовать информацию, изложенную в этой статье для изменения проводимых вами бесед с женщинами, живущими с ВИЧ?

КАК ПАЦИЕНТЫ УЧАСТВОВАЛИ В СОЗДАНИИ ЭТОЙ СТАТЬИ



Помимо систематического обзора оценок и предпочтений женщин, живущих с ВИЧ, три женщины, живущие с ВИЧ, являлись полноправными членами группы, принимали участие в работе телеконференций и в обсуждениях по электронной почте, и соответствовали всем критериям авторства. Эти члены группы устанавливали важные результаты, вели обсуждения оценок и предпочтений, помогли их интерпретировать и предоставляли контекст для доказательств.

ном контроле за известными факторами, искажающими результаты, маловероятно, что наблюдательные исследования позволят обеспечить достаточную уверенность в безопасности любой конкретной схемы, когда данные рандомизированных исследований свидетельствуют о вреде, даже если данные рандомизированных исследований оказывают влияние на решения косвенно, и оценки эффекта неточны. Теоретические рассуждения о дозировке антиретровирусных препаратов, сывороточной концентрации, взаимодействии лекарственных препаратов, и о механизмах, которые могут вызвать вред, причиняемый антиретровирусной терапией во время беременности, требуют дальнейших исследований фундаментальной науки и наблюдательных исследований, дополненных подтверждением безопасности в рандомизированных контролируемых исследованиях. Исследование PROMISE служит напоминанием о важности данных рандомизированных исследований для информирования о вариантах лечения беременных женщин с ВИЧ. Сообщенные во многих исследованиях результаты были ограниченными по объему. В будущих исследованиях следует учитывать все результаты, важные для пациентов, такие как среднесрочное и долгосрочное развитие ребенка. Будущие основные исследования и дополнительные обзоры должны учитывать все обоснованные и доступные вмешательства, в том числе монотерапию зидовудином, а не только комбинированную антиретровирусную терапию. Для преодоления текущих оперативных задач могут потребоваться исследования и усилия, чтобы доступность правильного выбора комбинированной антиретровирусной терапии соответствовала наилучшим имеющимся доказательствам практически для всех беременных женщин, живущих с ВИЧ.

Обновления этой статьи

В таблице 2 показаны данные, полученные после публикации этой статьи. По мере публикации новых данных группа будет их оценивать и принимать решение о том, в какой степени ожидается изменение рекомендаций.

Мы благодарим Helen MacDonald, Nelly Mugo, Jennifer Cohn и Julian Elliott за отзывы и консультации; Will Stahl-Timmins за создание инфографики; Helen MacDonald за курирование проекта Экспресс-рекомендации BMJ.

Конкурирующие интересы: Все авторы заполнили форму уведомления Экспресс-рекомендаций *BMJ* о заинтересованности. Группа экспресс-рекомендаций *BMJ* пришла к выводу о том, что ни один из членов группы, участвовавшей в составлении рекомендаций, не заявил о финансовых, профессиональных или научных интересах, которые препятствовали авторству. Заявленные интересы каждого члена группы приведены в приложении 2 на bmj.com. Никто из членов группы не заявил о финансовом конфликте интересов, связанном с этим клиническим вопросом. Эта статья была отредактирована H MacDonald в *BMJ*, у которого отсутствовали соответствующие финансовые и интеллектуальные интересы.

Транспарентность: R A C Siemieniuk подтверждает, что статья что рукопись является честным, точным и транспарентным отчетом об исследовании; что никакие важные аспекты исследования не были пропущены; и что все несоответствия в исследовании были объяснены, как планировалось (и, при необходимости, зарегистрированы).

1. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, et al. IMPAACT 1077BF/1077FF PROMISE Study Team. Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *N Engl J Med* 2016;375:1726-37. doi:10.1056/NEJMoa1511691 pmid:27806243.
2. UNAIDS. AIDSInfo Data Sheets 2016. <http://aidsinfo.unaids.org/>.
3. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10. doi:10.1097/00042560-199504120-00011 pmid:7697448.
4. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD003510.pmid:21735394.
5. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816 pmid:26192873.
6. European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999;353:1035-9. doi:10.1016/S0140-6736(98)08084-2 pmid:10199349.
7. Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, et al. Canadian Pediatric AIDS Research Group (CPARG). A national review of vertical HIV transmission. *AIDS* 2012;26:757-63. doi:10.1097/QAD.0b013e328350995c pmid:22210635.
8. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach. 2016. www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/.
9. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2016. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/vguidelines/PerinatalGL.pdf>.
10. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines. 2017. www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html.
11. de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, et al. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med* 2014;15(Suppl 4):1-77. doi:10.1111/hiv.12185 pmid:25604045.
12. Health Service Executive. Irish guidelines for antiretroviral treatment in children 2011. www.hse.ie/eng/about/Who/clinical/natclinprog/obsandgynaeprogramme/guide10.pdf.
13. Phanuphak N, Lolekha R, Choekhaibulkit K, et al. Thailand national guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV: March 2010. 2010. www.researchgate.net/publication/317745187_Thailand_national_guidelines_for_the_prevention_of_mother-to-child_transmission_of_HIV_2016.
14. Habiyambere V, AIDS Medicines and Diagnostic Services (AMDS) Strategic Information and Planning Unit. WHO global ARVs and diagnostic use survey in 2015 in low & middle-income countries: ARV use situation by end of 2014 preliminary results. 2016. www.who.int/hiv/amds/amds2016-ppt-WHO-2015ARVUserSurvey.pdf?ua=1.
15. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design. ART use: international epidemiology database to evaluate AIDS. 2017. <https://statepiaps7.jhsph.edu/naaccord/>.
16. Gilead Sciences announces fourth quarter and full year 2016 financial results [press release]. 2017. www.gilead.com/news/press-releases/2017/2/gilead-sciences-announces-fourth-quarter-and-full-year-2016-financial-results.
17. Barth RE, Huijgen Q, Taljaard J, Hoepelman AI. Hepatitis B/C and HIV in sub-Saharan Africa: an association between highly prevalent infectious diseases. A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010;14:e1024-31.

- doi:10.1016/j.ijid.2010.06.013 pmid:20870439.
18. Keane E, Funk AL, Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1005-17. doi:10.1111/apt.13795 pmid:27630001.
 19. Schillie S, Walker T, Veselsky S, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. *Pediatrics* 2015;135:e1141-7. doi:10.1542/peds.2014-3213 pmid:25896839.
 20. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-92. doi:10.1136/med.2008.141351.
 21. Siemieniuk RA, Foroutan F, Mirza R, et al. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e019022. doi:10.1136/bmjopen-2017-019022.
 22. Lytlyn L, Siemieniuk RA, Dilmitis S, et al. Values and preferences of women living with HIV who are pregnant, postpartum, or considering pregnancy on choice of antiretroviral therapy during pregnancy. *BMJ Open* 2017;7:e019023. doi:10.1136/bmjopen-2017-019023.
 23. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:278-83. doi:10.1097/QAI.0b013e3181d6c9ed pmid:17079992.
 24. Best BM, Stek AM, Mirochnick M, et al. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group 1026s Study Team. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54:381-8. doi:10.1097/QAI.0b013e3181d6c9ed pmid:20632458.
 25. Salem AH, Jones AK, Santini-Oliveira M, et al. No need for lopinavir dose adjustment during pregnancy: a population pharmacokinetic and exposure-response analysis in pregnant and nonpregnant HIV-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:400-8. doi:10.1128/AAC.01197-15 pmid:26525798.
 26. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzi I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS* 2017;31:213-32. doi:10.1097/QAD.0000000000001313 pmid:27831952.
 27. Agoritsas T, Merglen A, Shah ND, O'Donnell M, Guyatt GH. Adjusted analyses in studies addressing therapy and harm: users' guides to the medical literature. *JAMA* 2017;317:748-59. doi:10.1001/jama.2016.20029 pmid:28241362.
 28. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Untangling the web of antiretroviral price reductions. Médecins Sans Frontières, 2016.
 29. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5146. doi:10.1097/MD.00000000000005146 pmid:27741146.
 30. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med* 2010;362:2282-94. doi:10.1056/NEJMoa0907736 pmid:20554983.
 31. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Macdonald H, Guyatt GH, Brandt L, Vandvik PO. Introduction to BMJ Rapid Recommendations. *BMJ* 2016;354:i5191. doi:10.1136/bmj.i5191 pmid:27680768.
 32. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-22. doi:10.1053/j.gastro.2003.09.033 pmid:14724824.
 33. Poolman RW, Agoritsas T, Siemieniuk RA, et al. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for bone healing: a clinical practice guideline. *BMJ* 2017;356:j576. doi:10.1136/bmj.j576 pmid:28228381.
 34. Vandvik PO, Otto CM, Siemieniuk RA, et al. Transcatheter or surgical aortic valve replacement for patients with severe, symptomatic, aortic stenosis at low to intermediate surgical risk: a clinical practice guideline. *BMJ* 2016;354:i5085. doi:10.1136/bmj.i5085 pmid:27680583.
 35. Siemieniuk RAC, Harris IA, Agoritsas T, et al. Arthroscopic surgery for degenerative knee arthritis and meniscal tears: a clinical practice guideline. *BMJ* 2017;357:j1982. doi:10.1136/bmj.j1982 pmid:28490431.
 36. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE pmid:18467413.
 37. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD pmid:18436948.

Published by the BMJ Publishing Group Limited. For permission to use (where not already granted under a licence) please go to <http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

¹Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, Canada; Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada

²Oslo University Hospital, Forskningsveien 2b, Blindern 0317 Oslo, Norway

³Southern Alberta HIV Clinic, Calgary, Canada

⁴INA (Māori, Indigenous & South Pacific) HIV/AIDS Foundation, Tirau, New Zealand

⁵International Community of Women living with HIV (ICW-Global), Nairobi, Kenya

⁶ATHENA Network, Seattle, USA

⁷Imperial College London, London, UK

⁸Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

⁹Bali District Hospital, Yaoundé, Cameroon

¹⁰University of Nairobi, Nairobi, Kenya

¹¹Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya

¹²University of Yaoundé, Yaoundé, Cameroon

¹³University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

¹⁴Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

¹⁵Lagos University Teaching Hospital, Lagos, Nigeria; College of Medicine, University of Lagos, Nigeria

¹⁶Institute of Health and Society, Faculty of Medicine, University of Oslo, 0318 Oslo, Norway; Department of Medicine, Innlandet Hospital Trust- division, Gjøvik, Norway

¹⁷Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, Canada; Division General Internal Medicine & Division of Clinical Epidemiology, University Hospitals of Geneva, CH-1211, Geneva, Switzerland

¹⁸Women's Health Academic Centre, King's College London, London, UK