

AIDS

NACHRICHTEN

**AUS FORSCHUNG
UND WISSENSCHAFT**

3/94

HERAUSGEBER: AIDS-ZENTRUM AM ROBERT KOCH-INSTITUT - IM AUFTRAG DES BUNDESMINISTERS FÜR FORSCHUNG UND TECHNOLOGIE UND DES BUNDESMINISTERS FÜR GESUNDHEIT

PVKZ: A 12463 F

Förderung klinischer AIDS-Forschung in Deutschland

Multizentrische AIDS-Forschung im Rahmen des Projektes Intensivierung der klinischen Forschung (IdkF)

von Privatdozent Dr. Johannes Bogner für die Studiengruppe

In der klinischen AIDS-Forschung können in der Bundesrepublik Deutschland nur durch multizentrische Zusammenarbeit verschiedener Behandlungszentren ausreichende Patientenzahlen für die Beantwortung von Fragestellungen zu Diagnostik und Therapie erreicht werden. Voraussetzungen für eine effektive Zusammenarbeit sind eine alle Kooperationspartner verbindende Struktur und abgestimmte Kriterien in der Dokumentation.

Zur Unterstützung der klinischen AIDS-Dokumentation wurde bereits im Jahr 1987 vom BMG mit dem AIDS-Zentrum in Berlin das Förderprojekt KLINAIDS initiiert. In dieser ersten Phase der Förderung zeigten sich Probleme,

deren Auflösung mehr Zeit in Anspruch nahmen, als der Förderer vermutet hatte. Am Ende der ersten Phase waren dann Strukturen der Zusammenarbeit gefunden, die auch für andere Bereiche der klinischen Forschung bei-

spielhaft sein können. Es erfolgte dann die Weiterförderung des Projektes unter dem Titel "Intensivierung der klinischen Forschung" (IdkF).

Kernstück der erfolgreichen Kooperation ist das im Jahr

Inhalt

**Multizentrische klinische
AIDS-Forschung.....1**

**Reaktionen schwuler
Männer in Ost- und
Westdeutschland auf die
AIDS-Bedrohung -
Auswertung der Bochow-
Umfrage vom Herbst
1993.....6**

**Psychosoziale Faktoren
und Gesundheitszustand
HIV-Infizierter..... 13**

**Forschung aktuell
Neues aus der internationalen
Literatur..... 20**

**Hinweise und Buch-
besprechung..... 5/ 30/12**

**Epidemiologische Kurz-
informationen..... 31**

Termine 32

**Klinische AIDS-Forschung
erfordert multizentrische
Zusammenarbeit**

Im Projekt IdkF sind 22 Kliniken aus sieben Regionen vertreten

In jeder Region sorgt ein Koordinator für eine Intensivierung der regionalen Zusammenarbeit

1990 gebildete Steering Komitee, das aus Klinikern der beteiligten Zentren und Vertretern des AIDS-Zentrums besteht. Aufgaben dieses Steering Komitees ist vorrangig die Erarbeitung und Abstimmung von Studienprotokollen sowie die Überwachung der Durchführung der vereinbarten Projekte. Damit wurde der Akzent auf Dezentralisation und Mitverantwortung der geförderten Kliniker im Sinn einer klinisch-problemlorientierten funktionierenden multizentrischen Kooperation gesetzt.

Im Projekt IdkF sind derzeit 22 Kliniken vertreten, die zusammen weit mehr als die Hälfte der in Deutschland behandelten AIDS-Patienten betreuen. Entsprechend der geografischen Verteilung sind die 22 Zentren in sieben Regionen aufgeteilt. Jedes Zentrum erhält Unterstützung für eine Dokumentations-

kraft, jede Region zusätzlich einen wissenschaftlichen Mitarbeiter zur Unterstützung der regionalen Koordination.

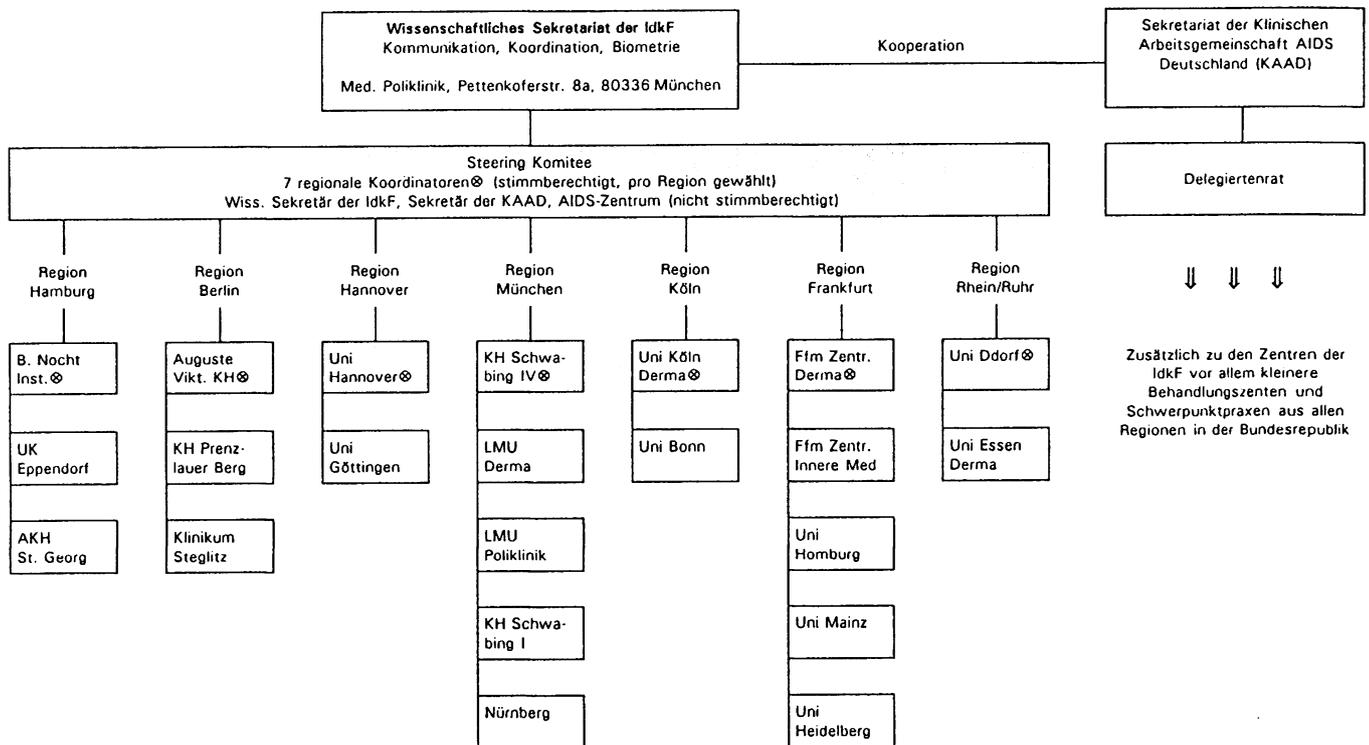
In Absprache der in jeder Region vertretenen Kliniken erfolgte die Bestimmung des regionalen Koordinators. Diejenigen Kliniken, an welchen derzeit die regionale Koordination übernommen wird, sind jeweils auch Sitz des im Rahmen des Projekts geförderten wissenschaftlichen Assistenten(in) ("Regionalassistent"). Seine (Ihre) Aufgabe ist es, alle Kliniken einer Region im Hinblick auf die Intensivierung der lokalen Zusammenarbeit, Organisation der Patientendokumentation, Monitoring von prospektiven Studien und Projektbetreuung retrospektiver Auswertungen zu unterstützen. Die sieben Koordinatoren vertreten ihre Region im Steering Komitee und sind bei der

Beschlußfassung - z.B. über die Auswahl von Vorschlägen für neue IdkF-Projektstimmberechtigt. Dabei ist es ihre Aufgabe, die Meinungen der in den Regionen kooperierenden Zentren in den Abstimmungsprozeß einzubringen. Hierzu wird die Tagesordnung für IdkF-Koordinatorensitzungen (Steering Komitee) einschließlich neuer Vorschläge für gemeinsame Forschungsvorhaben vorab allen in IdkF eingeschlossenen Zentren zugestellt.

Für die Auswahl von Themen von IdkF-Studien werden insbesondere solche Fragestellungen favorisiert, für die eine multizentrische Bearbeitung für das Erreichen entsprechender Patientenzahlen erforderlich ist und für die ein ausreichendes wissenschaftliches Interesse auch auf internationaler Ebene zu erwarten ist.

Organisationsstruktur des Projektes "Intensivierung der klinischen Forschung"

Förderung durch das Bundesministerium für Gesundheit
Projektträger: AIDS-Zentrum des BGA



Steering Komitee

Das IdkF-Steering-Komitee setzt sich zusammen aus den sieben regionalen Koordinatoren (abstimmungsberechtigt) sowie aus je einem Vertreter AIDS-Zentrums (RKI), dem Sekretär der Klinischen Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (KAAD) und dem wissenschaftlichen Sekretär von IdkF.

Sitzungen des Steering Komitees finden in etwa 4-5 mals pro Jahr statt. Im Interesse einer maximalen Transparenz werden 2 mal im Jahr Vertreter aller Zentren zu einer Steering Sitzung eingeladen.

Um zusätzlich zu den in IdkF zusammengeschlossenen Zentren vor allem auch kleinere Behandlungszentren in die klinische Forschung mit einzubeziehen, ist geplant, die Klinische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (KAAD) fest in die Struktur der IdkF mit einzubinden. Die Zusammenarbeit von IdkF mit der KAAD ergibt sich unter anderem dadurch, daß Steering Komitee und Vorstand der KAAD sich weitgehend überschneiden.

Wissenschaftliches Sekretariat

Zu den Aufgaben des wissenschaftlichen Sekretariats gehören neben der übergreifenden IdkF-Organisation, Kommunikation und Koordination insbesondere die biometrische Bearbeitung der erhobenen Daten, die Projektplanung basierend auf der wissenschaftlichen Fragestellung.

Organisatorische Funktionen und Kommunikationsleistungen des wissenschaftlichen Sekretariats umfassen unter anderem die Vorbereitung aller IdkF-Sitzungen, Erstellung der Sitzungsprotokolle,

telefonische und schriftliche Kontaktaufnahme mit allen Teilnehmern, Versendung von Programmen, Tagesordnungen, Protokollen und neuen Vorschlägen für IdkF-Projekte. Dazu gehört auch die Organisation der Zusammenarbeit von IdkF mit weiteren Organisationen oder mit Zentrallabors für die Durchführung standardisierter Untersuchungen im Rahmen prospektiver Projekte.

Zusätzlich zur Datenverarbeitung- und -eingabe sind Aufgaben des Sekretariats: Zusammenstellung geeigneter Erfassungsmasken und/ oder Fragebogen, Organisation der multizentrischen Datenerhebung und Auswertung sowie biometrische Auswertung durch Anwendung geeigneter statistischer Tests und Dateninterpretation in Zusammenarbeit mit den Initiatoren von Teilprojekten.

IdkF-Ergebnisse finden ihren Niederschlag in - möglichst international wahrgenommenen englischsprachigen - Publikationen und Kongreßbeiträgen, deren inhaltliche und formale Aufbereitung vom wissenschaftlichen Sekretariat erarbeitet oder unterstützt wird.

Bisherige Ergebnisse

- Besondere zeitliche Verläufe des AIDS-Vollbildes (1). Ziel dieser Studie war es, klinische und immunologische Merkmale herauszuarbeiten, die zum Zeitpunkt der AIDS-Vollbilddiagnose mit einer besonders kurzen oder besonders langen Überlebenszeit korreliert sind. 709 Verläufe von AIDS (zwischen 1983 und 1990) konnten hierfür ausgewertet werden. Eingeteilt wurden die Patienten in zwei Gruppen (A = besonders kurze [$<1/2$ Jahr] und B = besonders lange [>2

Jahre] Überlebenszeit). Signifikante Unterschiede ergaben sich zum Diagnosezeitpunkt für die CD4-Zahl, den Hämoglobinwert und die Neopterinkonzentration, nicht aber für das Alter der untersuchten Patienten.

- Projekt Kaposi-Sarkom (2): Es konnten Daten von 539 Patienten mit Kaposi-Sarkom ausgewertet werden. Stadienabhängigkeit, Einsatz antiviraler Therapie und Tumorprogredienz wurden als Faktor analysiert. Die Ergebnisse zeigen u.a., daß wirksame Tumorthérapien bislang keinen lebensverlängernden Einfluß zeigen (wenngleich eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird).
- Projekt Überlebenszeit unter AZT-Therapie (3, 4): Datensätze von 3180 AIDS-Patienten konnten erfaßt und zusammengeführt werden. Betrachtet man die Zeit vom Unterschreiten der Grenze 200

Die sieben Koordinatoren bilden ein Steering-Komitee, welches über gemeinsame Projekte berät und beschließt

IdkF und KAAD (Klinische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland) stehen nicht in Konkurrenz zueinander, sondern arbeiten zusammen und ergänzen sich gegenseitig

Das wissenschaftliche Sekretariat der IdkF ist verantwortlich für Kommunikation, Koordination, Projektplanung und Aufbereitung von Ergebnissen für wissenschaftliche Publikationen

Impressum

Herausgeber:

**AIDS-Zentrum am Robert Koch-Institut
Fachgebiet Klinische Forschung, Forschungsförderung und Projektträgerschaft
im Auftrag des Bundesministers für Gesundheit und
des Bundesministers für Forschung und Technologie**

Redaktion und v.i.S.d.P.:

Dr. Ulrich Marcus
AIDS-Zentrum am Robert-Koch-Institut
Reichpietschufer 74-76, 10785 Berlin
Telefon: 030 / 25 00 94 - 53
Telefax: 030 / 25 00 94 - 66

AIDS-Nachrichten erscheinen vierteljährlich und können über das AIDS-Zentrum bezogen werden.

Artikel und Auszüge können unter Quellenangabe unentgeltlich nachgedruckt werden.

Die Auflagenhöhe dieser Ausgabe beträgt 10.500 Exemplare.

Ergebnisse gemeinsamer Studien:

- Tumorthérapien bei der Behandlung des Kaposi-Sarkoms verbessern zwar die Lebensqualität, verlängern die Überlebenszeit aber nicht

- Überlebenszeit von HIV-infizierten Drogenabhängigen wird durch anti-retrovirale Behandlung und Polamidon-Substitution positiv beeinflusst

- retrospektive Datenerhebungen zu Mykobakterien und Syphilis bei HIV-Infektion führten zu prospektiven Studien zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie bzw. zur Aufhellung der Pathogenese

Helferzellen/ μl bis zum Tod, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, deren Behandlungsbeginn vor oder nach der AIDS-Vollbilddiagnose liegt. Gegenüber nicht behandelten Patienten zeigten beide Gruppen einen deutlichen Überlebenszeitvorteil. Betrachtet man hingegen die Überlebenszeit vom ersten CD4-Wert unterhalb von 500/ μl bis zum Tod, so ergibt sich für diese Subgruppenanalyse ein Vorteil für diejenigen Patienten, welche bereits vor dem AIDS-Vollbild Zidovudin erhalten hatten. Eine zusätzliche PcP-Prophylaxe verbesserte die Überlebenszeit in allen analysierten Gruppen gegenüber Patienten ohne solche Prophylaxe.

- Projekt Mykobakteriosen (5, 6): Symptomatik, Diagnostik und immunologische Parameter von 462 HIV-Patienten mit Mykobakteriosen wurden ausgewertet. Fieber (55%), Gewichtsverlust (37%), Husten (36%) und Hepatosplenomegalie (27%) waren die häufigsten Symptome. Die mittlere CD4-Zahl bei Diagnosestellung einer atypischen Mykobakteriose betrug 57/ μl .

Die hier erzielten Ergebnisse dienten u.a. zur Planung der derzeit laufenden prospektiven IckF-Studien zur Diagnostik und Pathogenese der atypischen Mykobakteriose bei AIDS.

- Projekt Lues bei HIV-Infektion (7, 8): Anhand von 11.368 Datensätzen HIV-Infizierter wurden besondere serologische, klinische und therapeutische Aspekte der Syphilis bei HIV-Infektion ausgewertet. 152 dieser 11.368 Patienten hatten eine klinisch apparente

oder behandlungsbedürftige Syphilis. Davon hatten 11 eine Syphilis maligna, 30 eine Neurosyphilis und 86 eine inadäquat therapierte serologisch aktive Syphilis. Das Auftreten einer Syphilis bei HIV-Infektion ist nicht auf bestimmte Stadien der HIV-Infektion beschränkt, jedoch besteht eine Korrelation des Immundefekts mit dem klinischen Ausprägungsgrad der Syphilis. Da bisher zu wenig gesicherte Erkenntnisse zur Therapie dieser Infektion bei AIDS vorliegen, werden die vorliegenden Ergebnisse für die Durchführung einer prospektiven Studie zu Diagnostik und Therapie der Syphilis bei HIV-Infektion herangezogen.

- Projekt Überlebenszeit Drogenabhängiger mit HIV-Infektion (9, 10): Zunächst wurde die Überlebenszeit in Abhängigkeit von erfolgter oder nicht erfolgter Polamidon-Substitution ausgewertet: 616 Drogenabhängige, die an 20 Zentren beobachtet worden waren, wurden nach 4 Kriterien stratifiziert: 1 = Methadon und antivirale Behandlung (n = 103), 2 = Methadon aber keine antivirale Behandlung (n = 66), 3 = kein Methadon jedoch antivirale Behandlung (n = 254) und 4 = weder Methadon noch antivirale Behandlung (n = 193).

Die Ausgangs-CD4-Zahlen zum Zeitpunkt des Beobachtungsbeginns unterschieden sich nicht in signifikanter Weise (98 bis 117/ μl). Die Überlebenszeit (berechnet vom ersten Unterschreiten der CD4 = 200/ μl -Marke ab) in Gruppe 1 war signifikant besser als in den Gruppen 2 und 3

($p < 0.01$). Die beiden nicht substituierten Gruppen 3 und 4 unterschieden sich ebenfalls signifikant zugunsten der antiviral behandelten Patienten ($p < 0.0001$). Die mediane Überlebenszeit der beobachteten Patienten betrug 9,5 Jahre und unterscheidet sich damit nicht wesentlich von Vergleichskollektiven anderer HIV-Risikogruppen.

In einer weiteren Teilauswertung wurde untersucht, ob das Ausmaß des CD4-Zellabfalls von der Ausgangszahl der CD4-Lymphozyten abhängt. Während bislang in der Literatur zur Pathogenese der HIV-Infektion immer von einem im Durchschnitt linearen Abfall der CD4-Lymphozyten während der Jahre der symptomfreien Latenzzeit ausgegangen wird, konnte anhand der untersuchten Population gezeigt werden, daß die Steilheit der CD4-Abnahme abhängig ist von der Ausgangszahl: je höher die CD4-Lymphozyten, desto höher der prozentuale CD4-Verlust pro Jahr.

Abgesehen von den oben genannten bisherigen Projekten und daraus hervorgehenden derzeit laufenden prospektiven Untersuchungen werden gegenwärtig weitere Teilprojekte durchgeführt oder befinden sich im Stadium der Planung: Untersuchung der Überlebenszeit bei Patienten, deren HIV-Infektion auf die Übertragung kontaminierter Blutprodukte zurückgeht (ausgenommen Bluter); retrospektive Analyse von Gehirnbiospien bei AIDS-Patienten; Untersuchung der Überlebenszeit bei CMV-Retinitis in Abhängigkeit von Therapie und Begleiterkrankungen; Inzidenz und Frage nach Durchbruchepisoden der Pneumocystis carinii-Pneumonie in Abhängigkeit von der angewandten Prophylaxe.

Weitere Informationen zum Projekt IdkF können direkt angefordert werden beim

► Wissenschaftlichen Sekretariat von IdkF
z.Hd. PD Dr. J. Bogner
Med. Poliklinik,
Pettenkofersstraße 8a
80336 München.

Bibliographie IdkF

- 1) Bogner, J.R., Sadri, I., Schreiber, M.A., Stallmann, D., Hartmann, M., Scheffel, D., Fröschl, M., Petzoldt, D., Schedel, I., Schwartländer, B., Koch, M.A., Goebel, F.-D.:
Besondere zeitliche Verläufe des AIDS-Vollbildes: Unterschiede zwischen Patienten mit kurzer und langer Überlebenszeit. Ergebnisse der multizentrischen Dokumentationsstudie "KLINAIDS".
AIDS-Forschung (AIFO) 7: 347-450 (1992)
- 2) Rasokat et al:
Überlebenszeit bei Kaposi-Sarkom (submitted)
- 3) German AIDS Study Group:
Survival of Patients receiving Zidovudine and/or Pcp prophylaxis. Results of a retrospective multicenter study on 3180 patients observed in the FRG.
VIII. International Conference on

AIDS, Amsterdam 1992 Abstr. PoB 3715 (1992)

- 4) German AIDS Study Group:
Survival of patients receiving zidovudine prior to and after AIDS diagnosis. Results of a German multicenter study. Clin. Investig. 71: 165-167 (1993)
- 5) Runge, J., Arastéh, K., Sadri, I., Emminger, Ch., Jablonowski, H., Brockmeyer, N.H. et al. for the German AIDS Study Group (GASG):
Tuberculosis and atypical mycobacterial infections in AIDS, results of a German multicenter study.
IX. International Conference on AIDS, Berlin 1993 Abstr. 2163
- 6) Runge, J., Arastéh, K., Sadri, I., Jablonowski, H., Brewster D. et al. for the German AIDS Study Group (GASG):
Tuberculosis and atypical mycobacterial infections in AIDS, results of a German multicenter study.
Infection (submitted)
- 7) Schöfer, H., Hochscheid, I., Thoma-Greber, E., Plettenberg, A., Brockmeyer, N.H., Hartmann, M., Gerken, I., Pees, H.W., Rasokat, H., Hartmann, H., Sadri, I., Bogner, J.R., Emminger, C., Runge, J., Baumgarten, R. The German AIDS Study Group (GASG):
Syphilis in HIV-infection. A multicenter retrospective analysis of syphilis in 11.368 HIV-infected patients.
III. World Congress of Infectious Di-

sease in Obstetrics, Gynecology, Urology, Dermatology and Clinical Immunology, Acapulco, Mexico, 1993, Abstr.

- 8) Schöfer, H., Hochscheid, I., Thoma-Greber, E., Plettenberg, A., Brockmeyer, N.H., Hartmann, M., Gerken, I., Pees, H.W., Rasokat, H., Hartmann, H., Sadri, I., Bogner, J.R., Emminger, C., Runge, J., Baumgarten, R. The German AIDS Study Group (GASG):
Syphilis in HIV-infection. A multicenter retrospective analysis of syphilis in 11.368 HIV-infected patients.
Genitourin. Med. (submitted)
- 9) Baumgarten, R., Helm, E.B., Arastéh, K., Sadri, I., Brockmeyer, N.H. and Bogner J.R. for the GASG (German AIDS Study Group), sponsored by grant BMG 325-4476-08:
Longitudinal observation of 1554 German i.v. drug addicts with HIV-infection: linear CD4 Slopes decreasing with baseline CD4 counts.
Xth. International Conference on AIDS, Yokohama, 1994 (Poster)
- 10) Baumgarten, R., Helm, E.B., Arastéh, K., Sadri, I., Brockmeyer, N.H. and Bogner J.R. for the GASG (German AIDS Study Group), sponsored by grant BMG 325-4476-08:
Survival of German HIV-infected injecting drug users with and without Methadone.
Xth. International Conference on AIDS, Yokohama, 1994 (Vortrag)

In Planung oder Vorbereitung befinden sich u.a. Studien zur Überlebenszeit bei CMV-Retinitis und zur Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlungen zur Vermeidung der Pneumocystis carinii Pneumonie