



KompL@t

Newsletter der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.
zum Kompetenznetz HIV/AIDS

Ausgabe 1 / 2007



Liebe Leserin, lieber Leser,

im August 2007 endet die 2. Förderperiode des Kompetenznetzes und bisher war unklar, wie das Kompetenznetz seine HIV-Kohorte danach weiter aufrechterhalten kann. Anfang Februar fand die Begutachtung des Kompetenznetzes durch ein international besetztes Gremium statt. Noch liegen die Begutachtungsergebnisse nicht vor. Doch alles sieht danach aus, dass das Kompetenznetz auch über die 2. Förderperiode hinaus vom Bundesforschungsministerium gefördert wird. Eine gute Nachricht für die Forscher und Kohorteteilnehmer/innen, deren bisheriges Engagement somit nicht umsonst war. Denn: mit spannenden Datenanalysen wird erst in den nächsten ein bis zwei Jahren zu rechnen sein, wenn auch länger jährige Krankheits- und Therapieverläufe ausgewertet werden können.

Der erste Newsletter dieses Jahres präsentiert erste Zwischenergebnisse der Kompetenznetz-Forschungsprojekte, beschäftigt sich mit Fragen der Datenqualität der HIV-Kohorte und dem Datenschutz in internationalen Forschungsprojekten.

Viel Spaß beim Lesen,

Steffen Taubert

Deutsche AIDS Hilfe

Inhalt

- Zwischenstand Monitoring
Gute Datenqualität, aber noch zu wenig Verlaufsdaten
- Internationale Kooperationen
Chance für die Erforschung seltener Phänomene- Herausforderung für Datenschutz
- Kompetenznetz –Retreat
Erste Zwischenergebnisse der Forschungsprojekte
- Kurzmitteilungen

BESTELLUNG DES NEWSLETTERS:

<http://www.kompetenznetz-hiv.de>

Erste Zwischenergebnisse der Forschungsprojekte

Am 23. November vergangenen Jahres trafen sich die Mitglieder des Kompetenznetzes für einen Tag in Bochum zu ihrem jährlichen „Retreat“ (dt. „Rückzug“). Dabei ging es weniger besinnlich, als vielmehr konzentriert fachlich zu: 16 Projektleiter/innen stellten ihre laufenden Forschungsprojekte und erste Zwischenergebnisse vor. Siegfried Schwarze, Patientensprecher des Kompetenznetzes war dabei und fasste die Highlights zusammen:

Zentrale DNA- und Blutprobenbank

Projektleitung: Prof. Dr. Siffert

Mittlerweile liegen mehr als 7.500 Blut- und fast 3.900 DNA-Proben vor. Viele Zentren haben aber noch keine Blutproben ihrer Patient(inn)en eingesandt. Ziel ist es, von 80 bis 90 % der Patienten Blutproben zu akquirieren. Doch schon jetzt hat die Patientenkohorte des Kompetenznetzes die größte DNA-Bank Europas.

Genetische Faktoren bei der HIV-Infektion

Projektleitung: Prof. Dr. Siffert et al.

Gefunden wurde eine Veränderung im Erbmateriale HIV-Infizierter, die vielleicht mit der Entstehung einer Lipodystrophie (Fettverteilungsstörung) in Verbindung steht. Menschen mit dieser Genvariante bauen Fett leichter ab und verlieren schneller an Gewicht.

Doppelinfection Hepatitis C und HIV

Projektleitung: Prof. Rockstroh, Prof. Spengler

Es wurde der Einfluss von Interleukin-6 (IL-6) auf das Ansprechen einer Hepatitis-C-Therapie untersucht. Dabei zeigte sich, dass Patient(inn)en, die mehr IL-6 produzieren, ein besseres Therapieansprechen haben, vor allem, wenn sie mit HCV Typ 1 oder 4 infiziert sind. Möglicherweise könnte die Menge an produziertem IL-6 in Zukunft als Laborwert gemessen werden, der das Ansprechen auf eine Therapie vorhersagt. Ein Einsatz von IL-6 zur Behandlung der Hepatitis C ist wegen der vielen (ungünstigen) Wirkungen von IL-6 dagegen wenig wahrscheinlich.

HIV- und HPV-Screening auf Analkrebs

Projektleitung: Prof. Dr. Wieland

Von HPV sind inzwischen mehr als 200 Typen bekannt; einige davon (die sogenannten „Hochrisikotypen“) erhöhen das Risiko für Gebärmutterhals- beziehungsweise Analkrebs und deren Vorstufen.



Je höher die Viruslast dieser Hochrisikotypen, desto wahrscheinlicher findet man zumindest Krebsvorstufen („intraepitheliale Neoplasien“, das heißt, Gewebeveränderungen in der Haut). Je ausgeprägter diese Neoplasien sind, desto mehr HPV-Typen findet man im Gewebe. Bei 20 % der Untersuchten fand man HPV in der Mundschleimhaut – HPV kann auch beim Oralsex übertragen werden.

Die Behandlung der durch HPV verursachten Veränderungen mit Imiquimod (Aldara[®], einem lokalen Immunmodulator) ist meist erfolgreich, allerdings bei Rauchern geringer.

Zentrales Nervensystem und HIV

Projektleitung: Prof. Dr. V. ter Meulen, Prof. Dr. G. Arendt, PD Dr. M. Maschke, Essen; PD Dr. E. Neuen-Jacob,; Prof. Dr. I. W. Husstedt

Bei vielen Patient(inn)en ist HIV in der Rückenmarksflüssigkeit (Liquor) nachweisbar. Je länger eine (unbehandelte) HIV-Infektion besteht, desto höher ist meist die Viruslast im Liquor, ohne dass ein Zusammenhang mit zentralnervösen Symptomen besteht. Bei etwa einem Fünftel der Patient(inn)en ist die Viruslast im Liquor höher als im Blut.

Die HIV-Infektion führt zu einer Erniedrigung des Serotoninsatzes (niedrige Serotoninspiegel gehen oft mit Depressionen einher). Diese Veränderung im Serotoninstoffwechsel wird durch eine HAART nicht verbessert!

HIV-Vermehrung im lymphatischen Gewebe

Projektleitung: Prof. Dr. P. Racz, Dr. K. Tenner-Racz, Hamburg

Nach Beginn einer HAART verringert sich zwar die HI-Viruslast in den Lymphknoten sehr schnell, aber die Proteine von HIV bleiben dort über sehr lange Zeit nachweisbar und führen weiterhin zu einer ungünstigen immunologischen Aktivierung.

Faktoren der akuten und latenten HIV-Infektion

Projektleitung: Prof. Dr. H. J. Stellbrink, PD Dr. J. van Lunzen, Hamburg

Interferon-alpha kommt bei der Verbreitung von HIV im lymphatischen Gewebe eine wichtige Rolle zu. Während der primären (= frischen) HIV-Infektion werden einerseits die Interferon-alpha produzierenden Zellen verringert, während andererseits im Blut mehr Interferon-alpha nachweisbar ist. Das bedeutet, die einzelnen Zellen müssen mehr Interferon-alpha bilden.

Lipodystrophie

Projektleitung: Prof. Dr. F.-D. Goebel, München; Prof. Dr. J. R. Bogner, München; PD Dr. U. A. Walker, Freiburg; Prof. Dr. R. E. Schmidt, Hannover; Prof. Dr. G. Behrens, Hannover

Eine Hypothese zur Entstehung der Lipodystrophie besagt, dass die Behandlung mit bestimmten Nukleosidanaloga (vor allem d4T, AZT) das Erbmateriale in den Mitochondrien (mtDNA) verringert.

Bei Patient(inn)en mit einer Lipoatrophie (Fettverlust im Gesicht und an Armen und Beinen) ist häufig die Energiegewinnung in den Mitochondrien (den Zellkraftwerken der Zelle) gestört.

Allerdings führt nur eine höher gradige Verringerung des Erbmateriale in den Mitochondrien - in Zellkulturen zu einer Funktionseinschränkung der Mitochondrien.

Hingegen hemmt AZT vielleicht die Vermehrung der Fettzellen, führt aber in Mäusen nicht zu einer Insulinresistenz (Vorstufe der Zuckerkrankheit).

Bei Patient(inn)en, die mit Tenofovir (Viread[®]) behandelt werden, finden sich bei einer speziellen Urinuntersuchung (Kapillarelektrophorese) Hinweise auf eine mögliche Nierenschädigung, auch wenn die Kreatininwerte im Blut noch nicht erhöht sind. Ein Anstieg dieses Laborwertes ist ein Zeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Auch hier vermutet man eine Schädigung der Mitochondrien als Ursache.

Bei Patient(inn)en mit einer Lipoatrophie (Fettverlust im Gesicht, an Armen und Beinen) ist häufig die Energiegewinnung in den Mitochondrien gestört, was auf eine Funktionseinschränkung hindeutet, während bei Patient(inn)en mit gemischter Lipodystrophie keine Veränderung gefunden wurde. Allgemein nimmt die Funktionsfähigkeit der Mitochondrien mit sinkender CD4-Zellzahl ab.

Replikationskapazität von HIV

Projektleitung: Dr. H. Walter, Erlangen

Für bestimmte Resistenzmutationen muss HIV einen Preis zahlen: es kann sich weniger gut vermehren; man spricht auch von einer verringerten Replikationskapazität („virale Fitness“); diese Replikationskapazität zu messen, ist extrem aufwendig. Leider korreliert die Replikationskapazität nicht sehr gut mit der Viruslast. Deshalb stellt sich die Frage, ob die Fitness des Virus wirklich ein geeigneter klinischer Parameter ist, wenn man sich eigentlich für das krankmachende Potenzial (Pathogenität) des Virus interessiert.

HIV im Darm

Mukosale Immunrekonstitution

Projektleitung: Dr. R. Ullrich, Dr. H.-J. Epple, Prof. Dr. M. Zeitz, Berlin

Das lokale Immunsystem der Darmschleimhaut ist das größte immunologische Organ des Menschen und enthält die Mehrzahl der Zielzellen für HIV. Daher findet im Rahmen einer HIV-Infektion hier der größte Verlust an CD4-positiven T-Zellen („Helferzellen“) und auch eine ausgeprägte Vermehrung von HIV statt. Aus wissenschaftlichen Studien ergaben sich in jüngster Zeit Anhaltspunkte dafür, dass eine Unterart besonders spezialisierter Immunzellen, die so genannten regulatorischen T-Zellen, die Reaktion des Immunsystems auf HIV stark beeinflussen.

Die bisher vorliegenden Studien zu diesem Thema waren allerdings überwiegend mit Immunzellen aus dem Blut durchgeführt worden, während das Verhalten regulatorischer T-Zellen im Darm bei der HIV-Infektion noch nicht bekannt war. In Untersuchungen an Gewebeproben von HIV-Infizierten zeigte sich, dass eine ungebremste Vermehrung von HIV zu einer dramatischen Zunahme der regulatorischen T-Zellen in der Dünndarmschleimhaut führt, die hier die Immunantwort gegen HIV und andere Erreger unterdrücken können. Diese Befunde lassen vermuten, dass regulatorische T-Zellen eine wichtige Rolle in der Auseinandersetzung von Wirt und HIV spielen, so dass ihr Verhalten beispielsweise bei der Impfstoffentwicklung berücksichtigt werden sollte.

Entwicklung von Medikamentenresistenzen

Projektleitung: Prof. Dr. A. Meyerhans, Homburg

Veränderungen im Erbmateriale von HIV können zur Resistenz gegen antivirale Medikamente führen. Dabei spielen vermutlich neben Punktmutationen (das heißt Veränderungen an einzelnen Stellen) auch Rekombinationen eine wichtige Rolle. Bei Rekombinationen tauschen unterschiedliche HI-Viren Teile ihres Erbguts aus. Solche Ereignisse führen wesentlich schneller zu Veränderungen, die für das Virus unter antiviraler Therapie von Nutzen sind.

Einfluss der Immunselektion auf die Arzneimittelresistenz

Projektleitung: Prof. Dr. T. Harrer, Erlangen

Nicht nur Medikamente können eine genetische Veränderung des HI-Virus bewirken, sondern auch die Abwehrreaktion des Immunsystems. Die genetische Ausstattung eines Menschen („HLA-Typ“) bestimmt dabei, in welche Richtung diese Veränderung des Virus geht. Dies kann im Einzelfall einen günstigen oder ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung von Medikamentenresistenzen haben. Zusätzlich zum HLA-Typ spielen aber noch weitere Faktoren, wie die individuelle Fähigkeit der T-Zellen, HIV zu erkennen und zu bekämpfen, eine Rolle.

Wie viel Medikament ist nötig?

Wann entstehen Resistenzen?

Zur Pharmakologie von Antiinfektiva

*Projektleitung: PD Dr. K. Arasteh, Berlin;
PD Dr. M. Kurowski, Berlin*

Für die Resistenzentwicklung ist die Wirkstoffkonzentration von entscheidender Bedeutung. Einerseits muss die Konzentration so hoch sein, dass das Wildtyp-Virus in seiner Vermehrung gehemmt wird, andererseits muss sie so niedrig sein, dass sich Viren mit Veränderungen im Erbmateriale, die sie weniger empfindlich machen (Resistenzmutanten), vermehren können. Nur dann liegen „optimale“ Bedingungen für eine Resistenzentwicklung vor.

Das Problem ist, dass diese Konzentrationen oft nur für die Ausgangssubstanzen, nicht aber für deren

tatsächlich wirksamen Stoffwechselprodukte (zum Beispiel Nukleosidtriphosphate) bekannt sind. Außerdem besteht oft ein deutlicher Unterschied zwischen den (im Blut) gemessenen Konzentrationen und denen im Inneren der Zellen, auf die es ankommt.

Impfstoffstudie

Projektleitung: Prof. Dr. R. Wagner, Prof. Dr. H. Wolf, Regensburg

Vorrangiges Ziel dieses Projektes ist die Etablierung und Standardisierung von Verfahren zur qualitativen und quantitativen Analyse Vakzine-induzierter, HIV-spezifischer Immunantworten. Um die Vergleichbarkeit immunologischer Daten zu gewährleisten, die unter anderem im Rahmen der klinischen Testung eines vom Antragsteller entwickelten Impfstoffes innerhalb dieses Projektes erhoben werden sollen, wurden zunächst international akzeptierte Protokolle (Standard Operating Procedures, SOP) zur Quantifizierung HIV spezifischer T-Zellantworten erfolgreich etabliert. Darüber hinaus wurden neue virale und nicht-virale Vektoren entwickelt, über die HIV-Antigene – zur anschließenden Quantifizierung und funktionellen Typisierung von T-Zellantworten – effizient in Dendritische Zellen eingeschleust werden können. In diesem Zusammenhang zeigte sich auch, dass von verschiedenen Viren (New York Vaccinia Virus NYVAC; Equines Herpesvirus EHV) abgeleitete Vektoren in unterschiedlichem Maße in der Lage sind, Dendritische Zellen zu aktivieren und ex vivo HIV-spezifische T-Zellen zu stimulieren. Die beschriebenen Verfahren werden im Rahmen der Testung eines in Regensburg entwickelten HIV-Impfstoffes zur Quantifizierung, phänotypischen und funktionellen Typisierung Virus-spezifischer T-Zellen zum Einsatz kommen.

HIV-Serokonverter-Studie

Projektleitung: Dr. O. Hamouda, Berlin; Dr. C. Kücherer, Berlin

Insgesamt findet man in Deutschland bei Patient(inn)en mit neu diagnostizierter HIV-Infektion in 7,9 % der Fälle Resistenzen gegen Nukleosidanaloga, in 2,4 % gegen Proteasehemmer, in 2,2 % gegen NNRTI sowie in 1,3 % der Fälle eine Resistenz gegen zwei Medikamentenklassen und in 0,4 % gegen drei. Etwa ein Siebtel der Patient(inn)en infizieren sich mit Viren, bei denen mindestens ein Medikament eine reduzierte Wirksamkeit aufweist. Deshalb ist ein Resistenztest vor Therapiebeginn empfehlenswert.

Bei Patient(inn)en, die sich mit bereits (teil-) resistenten HI-Viren anstecken, nehmen NNRTI-Resistenzen tendenziell zu, während Resistenzen gegen Nukleosidanaloga eher abnehmen. Dies dürfte auf die veränderten Therapieregime zurückzuführen sein.

Zwischenstand Monitoring

Gute Datenqualität, aber noch zu wenig Verlaufsdaten

Die Sicherung der Datenqualität in der bundesweiten HIV-Kohorte ist die zentrale Aufgabe der Monitore im Kompetenznetz. Monitore, damit sind keine Bildschirme oder Fernseher gemeint, sondern speziell geschulte Mitarbeiter/innen des Koordinierungszentrums für klinische Studien Köln und der Geschäftsstelle des Kompetenznetzes HIV/AIDS. Ihr Auftrag: die Überprüfung der Daten in der bundesweiten HIV-Kohortenstudie. Nachdem etwa die Hälfte aller Zentren überprüft wurden, können die Monitore eine erste Zwischenbilanz ziehen: Insgesamt eine ziemlich gute Qualität der eingegebenen Daten, aber noch zu wenig Verlaufsdaten, da die Kohorte erst seit 2004 existiert und Daten von vielen Patient(inn)en sogar erst seit 2006 erhoben werden.

Kreuz und quer durch die Bundesrepublik müssen die Studienmonitore reisen, um Ihren Prüfauftrag durchzuführen. Ihr Ziel sind die mittlerweile 53 Eingabezentren, also Kliniken und Ärzte, die Daten in die Kompetenznetz-Kohorte einspeisen. Dort überprüfen sie, ob die Patientendaten korrekt in die Forschungssoftware eingegeben wurden, Patienteneinverständniserklärungen vollständig vorliegen und Blutproben richtig gelagert sind.

Nicht Kontrolle, sondern Beratung ist der erste Schritt

Claudia Michalik, eine der drei Studienmonitore (neben Meike Brenner und Dr. Dietmar Theisen) des Kompetenznetzes, beginnt die Überprüfung eines Eingabezentrums bei den zuständigen Dokumentarkräften mit einem ausführlichen Gespräch. Im Fokus des Gesprächs steht oft noch nicht die Überprüfung, sondern vielmehr eine Beratung. „Wir lassen uns schildern, wie der Ablauf der Datenerfassung in der Praxis ist und die Organisation der Blutentnahme für das Kompetenznetz. Mitunter können wir auch gleich Verbesserungsvorschläge aus anderen Zentren machen“, sagt Michalik. Da wird in einem Zentrum die Frage diskutiert, wie der Zigarettenkonsum eines Patienten / einer Patientin erfasst werden soll, der sehr unregelmäßig raucht. Andere Dokumentarkräfte fragen sich, welche Werte zu erfassen sind, wenn der Patient / die Patientin sehr oft hintereinander zur Behandlung da war oder ähnliches. Die Beantwortung dieser Fragen aus dem Praxisalltag hilft dabei nicht nur den fragenden Eingabekräften, sondern zeigt Claudia Michalik auch, wo noch Unklarheiten in der Umsetzung der Kohortenstudie stecken. „Im Internet haben wir nun eine FAQ-Webseite eingerichtet, die Antworten zu den wichtigsten Themen liefert“, berichtet Michalik. Die Dateneingabekräfte können diese Webseite über die Forschungssoftware MACRO erreichen.



Claudia Michalik, Studienmonitorin

Fehlersuche mit Blick in Krankenakte und Gefrierschrank

Nachdem allgemeine Fragen geklärt sind, suchen sich die Monitore per Zufall ein oder zwei Datensätze heraus. Der erste Blick der Prüfer/innen geht auf das Vorliegen der Einverständniserklärung und der Genehmigung der Ethikkommission, die vom jeweiligen Arzt in einem separaten Ordner gesammelt werden. „Wir verschaffen uns einen Überblick, ob alles vollständig ist. Wenn wir da Ausfälle entdecken, würden wir uns sämtliche Einverständniserklärungen anschauen, da dies die Grundlage der Kohorte darstellt und der essentiellen Wahrung der Patienteninteressen dient. Für uns haben die Einwilligungen bei der Überprüfung absolute Priorität“, sagt Michalik. Sollten Unterlagen unvollständig sein, würden die Zentren angemahnt, diese nachzufordern. Sollte das nicht zeitnah geschehen, so könnte dies zum Löschen der Daten oder zum Ausschluss des Zentrums führen. Erfreulicherweise ist das bisher nur vereinzelt vorgekommen und es musste noch kein Zentrum geschlossen werden.

Wenn die entsprechenden Einverständniserklärungen vollständig sind, folgt der zweite Schritt der Überprüfung. Dabei werden die in der Forschungssoftware eingegebenen Daten mit den in der Krankenakte vermerkten Laborwerten, Diagnosen etc. verglichen. „Wir sind dazu übergegangen, uns zunächst 1-2 Patient(inn)en zu 100 % anzuschauen und alle Daten zu vergleichen, ob sie in Ordnung sind. Das hat den Sinn, Systemfehler aufzudecken.“, erläutert Michalik ihr Vorgehen. Werden dabei Mängel entdeckt, wird an Hand anderer Datensätze überprüft, ob es sich um einen einzelnen Fehler handelte oder um ein strukturelles Problem dieser Arztpraxis, bzw. Klinik, dass sich auch durch die anderen Daten zieht. In der Folge werden dann nochmals einige Datensätze, inklusive Follow ups, stichprobenartig zu 20-30 % kontrolliert.

Neben den erfassten Daten überprüft Claudia Michalik bei ihrem Einsatz im Studienzentrum auch die Lagerung der Blutproben. Einige Proben müssen bei -80°C gelagert sein. Identifizierende Patientendaten wie Name, Geburtsdatum oder Initialen dürfen nie auf den Proben stehen. Die Monitorin schildert, dass auch die Sortierung der Blutproben im Gefrierschrank bedeutsam ist.

„Das System muss so aufgebaut sein, dass die Proben im Gefrierschrank schnellstmöglich zu finden sind. Wenn zur Untersuchung von Forschungsfragen die Blutprobe von Patient XY benötigt wird, dann muss diese auch schnell zu finden sein. Denn aus Qualitätsgründen und damit zur Einhaltung der ununterbrochenen Kühlkette kann es nicht sein, dass der Gefrierschrank lange offen ist und dann gesucht werden muss.“

Insgesamt dauert eine Monitor-Überprüfung zwei bis drei Tage, am Ende erfolgt eine Abschlussbesprechung mit den Dokumentaren und dem zuständigen Arzt / der zuständigen Ärztin. Die Studienmonitorin schreibt einen Bericht über die festgestellten Mängel, den die Geschäftsstelle des Kompetenznetzes erhält. Eine Version mit den zu ergreifenden Maßnahmen und vorzunehmenden Korrekturen geht an das überprüfte Zentrum. Bis zu einem festgesetzten Termin, muss das Zentrum dann nachbessern. „Ob nachgebessert wurde, können wir in der Regel online sehen. Bei diesem so genannten ‚zentralen Monitoring‘ können wir nur die PID (das Pseudonym unter dem die Daten abgespeichert sind *Anm. d. Red.*) des Patienten / der Patientin sehen, also weder den Namen noch das Geburtsdatum.“ Tauchen weitere Fragen auf, steht das Koordinierungszentrum in Köln telefonisch oder per Mail jederzeit zur Verfügung. Der Sprecher des Kompetenznetzes, Prof. Brockmeyer, sendet zudem einen Brief mit den wichtigsten Punkten direkt an den zuständigen Kollegen des Prüfzentrums.

Gute Qualität bei den Medizinischen Daten – Schwierigkeiten bei den „Sozialen Daten“ und Follow ups

In den letzten Monaten gewannen die drei Studienmonitore so einen guten Eindruck von der Qualität der Kohortenstudie. „Insgesamt ist die Datenqualität ziemlich gut“, so Michalik. „Da ist vielleicht mal ein Zahlendreher, die Laborwerte werden aber in der Regel recht zuverlässig eingegeben“. Probleme bereitet jedoch die Erfassung der sozialen Eckdaten der Studienteilnehmer/innen, wie Berufstätigkeit und Ausbildung. Die Daten werden gebraucht, um zum Beispiel auch erforschen zu können, ob sich Bildung oder die berufliche Situation auf Prävention und Behandlung von HIV und Co-Erkrankungen auswirkt. Da diese Daten von Ärzt(inn)en in der Routine oft nicht erfragt werden, die vorhandenen Fragebögen nicht an die Patient(inn)en verteilt werden oder nur unvollständig ausgefüllt wurden, blieben bisher viele dieser Felder leer. Als Folge dessen einwickelte eine Arbeitsgruppe des Kompetenznetzes in den letzten Wochen einen besser verständlichen Fragebogen in Zusammenarbeit mit der DAH. Die Forscher/innen im Kompetenznetz versprechen sich, somit die Qualität der „soziodemographischen“ Daten deutlich zu verbessern. Meist ändert sich das auch nach einem Besuch des Monitors / der Monitorin, wenn Möglichkeiten zur Optimierung im Arbeitsablauf besprochen wurden.

Unzufrieden sind die Monitore derzeit noch mit dem Umfang der Daten-Follow-ups. Mit einem „Follow up“ wird die Eingabe der medizinischen Verlaufsdaten bezeichnet. Die Eingabezentren sind verpflichtet, Follow ups alle 6 Monate einzugeben. Einige Zentren hinken da hinterher. Die Gründe hierfür sind vielfältig. „Manchmal liegt es einfach daran, dass die Dokumentarkräfte, die ja oft Student(inn)en sind, gewechselt haben. Die müssen dann erst (einmal) geschult werden. Aber auch dass die Patient(inn)en unregelmäßig erscheinen.“ Durch Gespräche mit den Verantwortlichen in den jeweiligen Eingabezentren unterstützen die Monitore somit auch die Geschäftsstelle des Kompetenznetzes darin, Ärzte/Ärztinnen und Dokumentarkräfte an regelmäßige Follow-ups zu erinnern.

Patient(inn)en und Ärzte/Ärztinnen können Kohortenstudie gemeinsam weiter verbessern

Zur weiteren Verbesserung der Studienqualität können, so Michalik, auch die Studienteilnehmenden selbst beitragen. „Wenn ein Patient/eine Patientin das Zentrum wechselt, zum Beispiel umzieht, wäre es gut wenn er seinem/seiner neuen Arzt/Ärztin sagt, dass er schon Mitglied in der Kompetenznetz-Kohorte ist.“, sagt Michalik. So kann vermieden werden, dass vom selben Patienten, bzw. derselben Patientin mehrere Datensätze abgespeichert werden. Diese „Dubletten“ würden die Aussagekraft der Kohortenstudie im Gesamten verfälschen. „Man kann sich vom alten Zentrum die PID-Nummer mitgeben lassen und dem neuen Arzt / der neuen Ärztin mitteilen. Möglich ist auch, dass der/die neue Behandler/in eine Erlaubnis des Patienten / der Patientin erhält, die PID beim alten Zentrum abzufordern. Dazu gibt es eigenes Formular.“, sagt Michalik. Seit Einführung dieses Formulars wurden in den letzten Wochen schon etliche Dubletten herausgefischt. „Ein kleiner Erfolg, der auf Dauer die Datenqualität weiter verbessert“, so Michalik.



Internationale Kooperationen

Chance für die Erforschung seltener Phänomene - Herausforderung für die Entwicklung von Datenschutzkonzepten

Zusammenschlüsse von Kohorten bieten eine breitere Datenbasis

Vernetzung von Forschungsprojekten findet im Kompetenznetz nicht nur auf nationaler Ebene statt. Zunehmend wird das deutsche Kompetenznetz HIV/AIDS auch von ausländischen Forschern kontaktiert. Die Idee dahinter ist, durch Zusammenschlüsse von Kohorten eine größere Datenbasis für Auswertungen zu schaffen.

Solche „Kohortenzusammenschlüsse“ stellen eine große Chance dar, z.B. auch seltenere Phänomene zu ergründen, für deren Erforschung eine einzelne Kohorte, zu wenig Datenmaterial liefern würde. Als Beispiel sei auf die Ergebnisse der DAD-Studie (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) verwiesen. In der DAD Studie, in der Daten von über 23.000 Patienten aus 11 Kohorten ausgewertet wurden, kam heraus, dass das Herzinfarktrisiko bei jahrelanger antiretroviraler Therapie ansteigen kann. Ein Effekt, der erst durch die große Anzahl von Studienteilnehmern dieser Kohortenauswertung deutlich wurde.

EURO-CHAVI- Anfrage im Kompetenznetz

Ende letzten Jahres wandten sich Forscher an das Kompetenznetz mit der Anfrage, für ein genetisches Forschungsprojekt pseudonymisierte Patientendaten sowie Biomaterial (Blut; DNA-Proben) zu erhalten. Bei dem Projekt mit dem Namen „Euro-CHAVI“, geht es darum, über genetische Untersuchungen mehr über die Gemeinsamkeiten von Long-term-non-progressoren (also Menschen, bei denen die HIV-Infektion kaum oder nur sehr langsam voranschreitet) zu erfahren. Die Ermittlung dieser Gemeinsamkeiten soll die Entwicklung von wirksamen und hochspezifischen Impfstoffen ermöglichen. Die Europäische Zentrale des Projekts hat ihren Sitz in der Schweiz und ist Teil des in den USA angesiedelten Projekts CHAVI („Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology“). Das Kompetenznetz HIV/AIDS überprüfte, welche Datensätze für das Projekt in Frage kämen, und ermittelte 59 Datensätze.

Klärt die Patienteninformation ausreichend auf?

Bei der Prüfung des rechtlichen Rahmens einer möglichen Kooperation fiel den Forschern des Kompetenznetzes jedoch auf, dass die bisherige Patienteninformation keinen expliziten Hinweis auf internationale Projekte enthielt. Unklar war aber, ob die Auswertung von Daten im Ausland überhaupt der Einwilligung der Patient(inn)en bedarf.

Da die Anfrage von Euro-CHAVI rasch beantwortet werden sollte, überlegte das Steering Committee,

(das Leitungsgremium des Kompetenznetzes), ob und wie kurzfristig daran teilgenommen werden kann, ohne die Patientenrechte zu verletzen. Geplant war zunächst, einen Vertreter von Euro-CHAVI als assoziiertes Mitglied in das Netz aufzunehmen, um ihn damit auch an die rechtlichen Bestimmungen und Vorgaben des Kompetenznetz HIV/AIDS zu binden. Eine gesonderte Zustimmung der Patient(inn)en wäre dann nicht mehr vonnöten gewesen, denn die bestehende Einwilligung umfasst die Auswertung innerhalb des Netzes, ohne zwingende Beschränkung auf Deutschland.

Wie sich jedoch zeigte, ist die rechtliche Situation relativ kompliziert. Datenschutzexperten gehen davon aus, dass Studien in Europa generell ähnlichen Rechtsbedingungen unterliegen, wie in Deutschland und sehen tatsächlich keine Besonderheiten darin, ob Daten an nationale oder an europäische Wissenschaftler geliefert werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Daten zuverlässig pseudonymisiert sind und eine Identifizierung des ursprünglichen Patienten / der Patientin nicht mehr möglich ist.

Auf der anderen Seite gibt es das Recht des Patienten / der Patientin auf informationelle Selbstbestimmung. Das heißt, dass der/die Studienteilnehmer/in ein Recht darauf hat zu erfahren, was mit seinen Daten geschieht, solange diese Daten seiner Person zugeordnet werden können. Bei einer Daten- und Biomaterialsammlung „auf Vorrat“, so wie das bei der Kompetenznetz-Kohorte der Fall ist, können die Forscher/innen heute noch nicht festlegen, welche wissenschaftlichen und klinischen Herausforderungen in Zukunft auf die Kohorte zukommen werden und welche Fragen mit den Daten und den Blutproben der Teilnehmer/innen sinnvoll beantwortet werden müssen. Da, wo es jedoch möglich ist, sollten Studienteilnehmer/innen möglichst umfangreich über das Projekt „Kompetenznetz HIV/AIDS“ informiert werden. Die Deutsche AIDS-Hilfe vertritt deshalb die Position, dass Informationen über eine erweiterte Datenauswertung auf internationale Projekte auch mit in die Einwilligungserklärung gehören – und zwar zusätzlich zu den bereits erfolgten Kurz-Informationen durch das Netz (Bilanz 2006, Patienten-Newsletter, Ausgabe 02/2006). Diese Position teilen die Wissenschaftler des Kompetenznetzes HIV/AIDS.

Datenschutz in internationalen Kohorten

Eine Sorge, die sich manch einer macht, ist die Frage, wie sicher denn Daten und Biomaterial im Ausland sind. Grundlegend stellt sich zunächst die Frage, ob es sich bei den Kompetenznetz-Daten um personenbezogene Daten und somit um besonders schützenswerte Daten handelt. Einige Datenschutzrechtler/innen, so auch Prof. Dr. Nikolaus Forgó vom Institut für Rechtsinformatik der Universität Hannover gehen davon aus, dass gut pseudonymisierte Daten im Grunde wie anonymisierte Daten betrachtet werden können.



Da anonymisierte Daten keiner Person mehr zugeordnet werden können, entfällt somit auch der Schutzbedarf für die Personen.

Pseudonym – Anonym

Pseudonymisierte Daten sind Datensätze, bei denen identifizierende Angaben, wie Namen, Wohnort, Geburtsdatum entfernt wurden und der Datensatz lediglich durch eine Nummer bezeichnet wird.

Dasselbe gilt auch bei anonymisierten Daten. Der Unterschied liegt jedoch darin, dass pseudonymisierte Daten auch wieder rückverfolgt werden können, da eine Liste existiert, die das Pseudonym dem Patienten / der Patientin den Namen zuordnet. Diese Liste liegt im Kompetenznetz nur bei dem jeweils behandelnden Arzt/Ärztin, und diese/r unterliegt der gesetzlichen Schweigepflicht. Nur er weiß, wer hinter einem Pseudonym steckt. Bei anonymen Daten hingegen existiert eine solche Liste nicht mehr, d.h. niemand kann die Daten einer bestimmten Person zuordnen.

Wie anonym können Datensätze und DNA-Proben sein?

Eine wichtige Frage dabei ist jedoch, ob sich Daten vollständig anonymisieren lassen? Ist es vollkommen ausgeschlossen, dass Patient(inn)en an Hand ihrer medizinischen und soziodemografischen Daten, also Angaben zu Ausbildung, Herkunft und Ansteckungsweg identifiziert werden können?

Alexander May, Jurist und Datenschutzbeauftragter der Universität zu Köln und zuständig für das Koordinierungszentrum für Klinische Studien in Köln (KKSK), geht davon aus, dass es ohne weitere Zusatzinformationen und mit verhältnismäßigem Aufwand nicht möglich ist, aus den im Kompetenznetz gesammelten Daten Patienten zu identifizieren. „Letztlich kann ein solches Risiko jedoch nur ein Statistiker zuverlässig berechnen“, so May in der Sitzung der AG Datenschutz des Kompetenznetzes Mitte Februar

Ähnlich sieht die Situation mit Blut- und DNA-Proben aus. Auch die Blutproben werden pseudonymisiert archiviert und würden bei einer Anfrage lediglich pseudonymisiert weitergegeben werden.

Bei Biomaterial sind sich die Expert(inn)en jedoch uneins. Die DNA kann zwar alleine nicht zur Identifizierung genutzt werden (die DNA enthält ja schließlich keine Postadresse), möglich ist dies jedoch bei Vorliegen einer Vergleichsprobe. Ein Problem, das natürlich nicht nur eine Frage von internationalen Kooperationen ist, sondern auch bei der nationalen DNA-Bank berücksichtigt werden muss.

Aufgrund des sehr aufwändigen und sicheren Pseudonymisierungsverfahrens geht das Kompetenznetz HIV/AIDS davon aus, dass die Auswertung der Daten und Materialproben faktisch anonym erfolgt. Weil dem Netz eine breite Akzeptanz seines Handelns

sehr wichtig sei und nicht der Eindruck entstehen solle, es werde etwas verheimlicht, habe man, so Prof. Dr. N.H. Brockmeyer, Sprecher des Netzes, unabhängig von der rechtlichen Einordnung einvernehmlich bei der Steering Committee Sitzung im November 2006 beschlossen, die Möglichkeit für Auswertungen im Ausland in die Patienteninformation mitaufzunehmen.

Neue Patienteneinwilligung in Arbeit

In den nächsten Monaten erhalten alle Kohortenteilnehmenden eine gesonderte Einverständniserklärung für internationale Projekte. Neu hinzu kommenden Teilnehmer(inne)n wird eine komplett überarbeitete Patienteninformation vorgelegt.

Stimmen die Kohortenteilnehmer zu, wird es zukünftig auch möglich sein, deutsche Datensätze in internationale Kohorten aufzunehmen und zu einer größeren angelegten Erforschung von Krankheitsverläufen, Medikamentenwirkungen und Co-Erkrankungen beizutragen.

Für das Projekt Euro-CHAVI kommt diese Umstellung leider erst einmal zu spät – die Frist zur Teilnahme ist inzwischen abgelaufen.

Rückfragen und Kommentare zu diesen Thema an: steffen.taubert@dah.aidshilfe.de

KURZMITTEILUNGEN

Kohortendaten im Internet

Seit letzten Monat veröffentlicht das Kompetenznetz Datenanalysen der Kohortenstudie im Internet. In Anlehnung an die Schweizer HIV-Kohorte (www.shcs.ch/html/shcs_enter.htm) hat das Koordinierungszentrum für Klinische Studien Köln demografische und medizinische Basisdaten der Kohorte zusammengestellt.

Die Auswertungen sind zu erreichen unter: <http://www.kompetenznetz-hiv.de/>

Impressum

Herausgeberin:

Deutsche AIDS Hilfe e.V.
Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin
Tel.: 030/690087-0, Fax: -42

Texte:

Siegfried Schwarze, Steffen Taubert

Redaktion:

Steffen Taubert, Deutsche AIDS-Hilfe
Steffen.taubert@dah.aidshilfe.de

Lektorat: Prof. Dr. N. H. Brockmeyer, PD Dr. Skaletz-
Rorowski, Dr. Zylka-Menhorn, Arnold Dörr, Uli Sporleder

Bestellung von Kompl@t / Download unter:

<http://www.kompetenznetz-hiv.de/>

Gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung