

**Der ältere Patient**  
**Arbeitstitel 50 / 2010**

**Studienprotokoll**

Durchgeführt von: DAGNÄ e.V. (Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener  
Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.)  
Forschungsleitung: Dr. med. Hans Jäger, Karlsplatz 8, 80335 München  
Kontakt: Eva Wolf, MUC Research, Karlsplatz 8, 80335 München, Tel:  
089/599 89 33

## Inhalt

1.	Hintergrund und Rationale der Studie.....	3
2.	Ziel .....	3
3.	Methoden.....	4
3.1	Dokumentation .....	4
3.2	Statistik.....	4
4.	Patienteninformation, Ethikkommission, Datenschutz .....	5
5.	Untersuchungszeitraum .....	5
6.	Teilnehmende Institutionen.....	5
7.	Finanzierung.....	5
8.	Studienpopulation.....	6
8.1	Einschlusskriterien für HIV-positive Patienten.....	6
8.2	Einschlusskriterien für HIV-negative Patienten.....	6
9.	Patientenrekrutierung .....	7
10.	Visiten und Parameter .....	7
10.1	Baseline Visite.....	7
10.2	Visiten zu Monat 6, 18 .....	8
10.3	Visite zu Monat 12 und Abschlussvisite zu Monat 24.....	8
11.	Arzneimittelsicherheit .....	8
12.	Publikation der Daten.....	9
13.	Qualitätskontrolle .....	9
14.	Literatur.....	9
15.	Anhang .....	9

## 1. Hintergrund und Rationale der Studie

Durch die guten hygienischen Bedingungen, technischen Errungenschaften und nicht zuletzt durch die gute medizinische Versorgung in Deutschland werden die Menschen immer älter. Trotz aller medizinischer Fortschritte treten bei älteren Patienten mehr Krankheiten und Beschwerden auf als bei jungen Menschen. Blutdruck, Blutfette, Depressionen sind nur ein kleiner Ausschnitt dessen, was sich im Laufe der Zeit bei Menschen verändern kann.

Durch die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) konnte in den letzten Jahren auch die Lebenserwartung bei HIV-infizierten Menschen stark gesteigert werden, weshalb bei diesen Patienten zunehmend altersspezifische Krankheiten auftreten. Mittlerweile ist in Deutschland ca. ein Viertel der HIV-Patienten über 50 Jahre alt (Kompetenznetz HIV/AIDS 2008). Dies stellt Ärzte und Forscher vor neue Herausforderungen. Das Gewicht kann nicht mehr ausschließlich in der Bekämpfung von HIV/AIDS liegen, sondern das Management von altersspezifischen Erkrankungen muss eine zunehmende Rolle spielen. Während die Inzidenz von AIDS-definierenden Erkrankungen in den letzten Jahren stetig sank, spielen nun die nicht AIDS-definierenden und auch die malignen Erkrankungen, die nicht durch HIV oder AIDS verursacht werden, eine immer größere Rolle bei der Versorgung älterer HIV-positiver Patienten (siehe auch Karpiak).

## 2. Ziel

Ältere unterscheiden sich von jungen Patienten durch erhöhten Blutdruck, Herzerkrankungen, Osteoporose, bei Frauen erfolgt zusätzlich die hormonelle Umstellung über die Wechseljahre zur Menopause. Wenig ist bisher bekannt, wie sich diese altersspezifischen Erkrankungen und Veränderungen bei HIV-positiven Patienten manifestieren und unter welchen Bedingungen sich diese Erkrankungen bei HIV-positiven Menschen entwickeln und darstellen. Wird der Beginn der altersspezifischen Erkrankungen bei HIV-positiven Menschen früher einsetzen? Wird der Krankheitsverlauf schwerer sein, als bei gesunden, älteren Patienten? Wie wird sich die Kombination aus antiretroviraler Medikation und Komedikation durch altersbedingte Erkrankungen auf die Situation des Patienten auswirken?

Ziel dieser Studie ist es, drei Gruppen von Patienten über 50 Jahren zu vergleichen. Es werden HIV-negative Menschen, die keine instabile chronische oder behandlungsbedürftige maligne Erkrankung haben, mit einer Gruppe von HIV-negativen Menschen mit Diabetes mellitus Typ II und einer Gruppe von HIV-positiven Menschen miteinander vergleichen. Wichtige Faktoren, die dabei untersucht werden sollen, sind dabei körperliche Funktionen und Aktivität, psychische Verfassung, sozialer Status, bestehende und neu auftretende Begleiterkrankungen und die Einnahme von Medikamenten. Diese Studie soll ein erster Schritt sein, eine Basis zu finden und fundiertes Wissen um Charakteristiken und Bedürfnisse von älteren Patienten zu erfassen.

Initiiert wurde diese Studie von der **DAGNÄ e.V.**, der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.** Die DAGNÄ e.V. ist ein gemeinnütziger Verein, der bundesweit alle niedergelassenen HIV-Therapeuten, HIV-Mitbehandler und ihre Patienten unterstützt und sich für eine umfassende Qualitätssicherung in der medizinischen Versorgung einsetzt.

### 3. Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, beobachtende Kohortenstudie. Patienten aus Allgemeinmedizinischen, internistischen und Schwerpunktpraxen aus ganz Deutschland sollen sich an dieser Studie beteiligen, um eine möglichst große Streuung zu gewährleisten. Es werden Daten von drei verschiedenen Patientengruppen (siehe Punkt 8.) erhoben, um diese miteinander vergleichen zu können. Diese Studie wird über zwei Jahre laufen und sieht Untersuchungen zu Baseline, den Monaten 6, 12, 18 und 24 vor. Folgende Parameter werden erhoben:

- Berufstätigkeit/Rente
- Psychosoziale Situation (Fragen zum Sozialstatus, zur psychischen Verfassung und zur Lebensqualität (SF-36))
- Sexualität
- Vitalstatus (Gewicht, BMI, Blutdruck)
- Körperliche Funktionen (Griffstärke)
- Körperliche Aktivität
- Bestehende Begleiterkrankungen (Fettstoffwechselstörungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, bakterielle und Virus-Infektionen, u.a.)
- Neu aufgetretene/diagnostizierte Begleiterkrankungen (Fettstoffwechselstörungen, KHK, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, bakterielle und Virus-Infektionen, Tumorerkrankungen, u.a.)
- Medikamentöse Behandlung

#### 3.1 Dokumentation

Alle altersentsprechenden Patienten, die sich ab Beginn der Rekrutierung in einem Zentrum im Rahmen der üblichen medizinischen Versorgung vorstellen, werden von ihrem behandelnden Arzt über diese Studie in Kenntnis gesetzt und aufgeklärt. Jene Patienten, die ihre Einwilligung zu dieser Studie geben, werden erfasst, und erhalten einerseits Patientenfragebögen, und andererseits werden vom Arzt umfassende Daten zu ihrer derzeitigen Situation und Gesundheit aufgenommen. Die Patientenfrage- und Dokumentationsbögen können im Anhang eingesehen werden.

#### 3.2 Statistik

Folgende statistischen Analysen sind vorgesehen:

- Deskriptive Analysen (univariate und stratifizierte Analysen nach Geschlecht und Altersgruppen)
- Multivariable Analysen (z.B. Regressionsanalyse) bei Ergebnissen, die durch andere Faktoren als durch Gruppenbeteiligung beeinflusst worden sein könnten.

- Globale und paarweise Vergleiche von kontinuierlichen Variablen (Mann Whitney U Test, Wilcoxon signed rank Test)
- Kategorische Variablen (chi Quadrat Test und Fisher´s exact Test)

#### **4. Patienteninformation, Ethikkommission, Datenschutz**

Diese Studie ist eine reine Beobachtungsstudie, das heißt, es wird in keiner Weise in die Behandlungsentscheidungen des teilnehmenden Arztes eingegriffen und es werden keine Therapieentscheidungen beeinflusst.

Die Dokumentation aller Patientendaten erfolgt pseudonymisiert und die Bestimmungen des Datenschutzes werden beachtet. Die Patienten müssen vor der Studie ihr Einverständnis erklären und können die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen.

Die Unterlagen dieser Studie werden vor Beginn bei der Ethikkommission als epidemiologische Studie (mit Antrag, Studienprotokoll, Patienteninformation, Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung) eingereicht, wie die Bestimmungen dies vorsehen.

Im oberen Teil der Erfassungsbögen finden sich immer die pseudonymisierte Patientenummer und ein Datumsfeld, für jeden Visitezitpunkt gibt es gesonderte Follow-up Bögen. Für Patienten, bei denen im Laufe der Zeit Malignome auftreten, gibt es einen speziellen Fragebogen, der vom behandelnden Arzt zusätzlich ausgefüllt werden muss (siehe Anhang).

#### **5. Untersuchungszeitraum**

Start der Rekrutierung:	Juli 2008
Letzter rekrutierter Patient:	Oktober 2008
Letzter Patient mit Abschlussvisite:	Oktober 2010

#### **6. Teilnehmende Institutionen**

Zentren, die sich aus den Mitgliedern der DAGNÄ (Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.) rekrutieren.

#### **7. Finanzierung**

Die Finanzierung der Studie erfolgt über die DAGNÄ. Die teilnehmenden Zentren erhalten für eingeschlossene Patienten Honorare gemäß der Honorarvereinbarung.

## 8. Studienpopulation

Es sollen 750 Patienten in dieser Studie eingeschlossen werden, davon ca. 80% Männer und 20% Frauen in den einzelnen Studiengruppen, entsprechend der Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland.

Die 750 Patienten teilen sich in drei Gruppen von je 250 Patienten, die älter als 50 Jahre sind, wie folgt auf:

- N = 250 HIV-positive Patienten mit und ohne Therapie (siehe Punkt 8.1).
- N = 250 HIV-negative Patienten mit keiner instabilen chronischen oder behandlungsbedürftigen malignen Erkrankung (siehe Punkt 8.2).
- N = 250 HIV-negative Patienten mit Diabetes mellitus Typ II (siehe Punkt 8.2).

### 8.1 *Einschlusskriterien für HIV-positive Patienten*

- Das Alter der Patienten liegt zum Zeitpunkt des Einschlusses über 50 Jahren.
- Bestehende HIV-Infektion seit mehr als einem Jahr.
- Keine akute opportunistische Infektion zum Zeitpunkt des Studienbeginns.
- Keine akut lebensbedrohliche Erkrankung.
- Keine behandlungsbedürftige maligne Erkrankung (wie z.B. myeloproliferative Erkrankung ohne Behandlungsbedürftigkeit).
- Vorliegen einer Patienteneinverständniserklärung.

### 8.2 *Einschlusskriterien für HIV-negative Patienten*

- Eine HIV-Infektion darf nicht bekannt sein (ein aktuelles negatives HIV-Testergebnis muss nicht zwingend vorliegen).
- Das Alter der Patienten liegt zum Zeitpunkt des Einschlusses über 50 Jahren.
- HIV-negative Patienten
  - mit Diabetes mellitus Typ II.
  - mit keiner bekannten, instabilen chronischen oder behandlungsbedürftigen malignen Erkrankung.

Patienten mit folgenden Erkrankungen können an der Studie teilnehmen:

- Hypertonus behandelt oder unbehandelt.
- Hyperlipidämie behandelt oder unbehandelt.
- Depression behandelt oder unbehandelt.
- HCV- oder HBV-Infektion, falls die Diagnose seit mehr als einem Jahr bekannt ist, zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine Therapieindikation besteht und keine Therapie für den Studienzeitraum geplant ist.
- Stabil substituierte Patienten, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes für die Studienteilnahme geeignet sind.
- Patienten mit Herzinfarkt bzw. cerebrovaskulärem Ereignis in der Vorgeschichte, das mehr als ein Jahr zurückliegt.
- Keine akut lebensbedrohliche Erkrankung.

- Keine behandlungsbedürftige maligne Erkrankung (wie z.B. myeloproliferative Erkrankung ohne Behandlungsbedürftigkeit).
- Vorliegen einer Patienteneinverständniserklärung.

## 9. Patientenrekrutierung

- Es erfolgt eine 1:1:1 Rekrutierung von HIV-positiven Patienten, Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Patienten mit keiner instabilen chronischen oder behandlungsbedürftigen malignen Erkrankung.
- Die HIV-negativen Patienten werden aus den „DAGNÄ-Zentren“ mit starker allgemeinmedizinischer oder internistischer Ausrichtung rekrutiert.
- Pro Zentrum sollen mindestens 15 und können maximal 30 Patienten rekrutiert werden. Nach 4 Monaten soll eine Zwischenauswertung zur Rekrutierung erfolgen. Falls nach 6 Monaten ein Zentrum weniger als 15 Patienten eingeschleust hat, können die Plätze an andere Zentren vergeben werden.
- Es soll ein so genanntes Frequency Matching stattfinden – bezogen auf das Geschlecht und die entsprechende Altersstufe (siehe unten) der HIV-positiven Patienten und der beiden HIV-negativen Patienten-Gruppen.
- Jedes DAGNÄ-Zentrum kann sowohl HIV-positive Patienten als auch HIV-negative Patienten einbringen. Alle Studienteilnehmer werden zum Zeitpunkt des Studienbeginns via Anmeldeformular unter Angabe von Alter und Geschlecht und für HIV-negative Patienten zusätzlich unter Angabe der Variablen Diabetes ja/nein, andere chronische Erkrankung ja/nein an das durch die DAGNÄ beauftragte Forschungsinstitut (MUC Research, München) gemeldet.

Durch die zeitgleiche Meldung der rekrutierten Patienten an die DAGNÄ, wird die DAGNÄ nach dem Einschluss der jeweils ersten 100 Patienten in den drei Gruppen gegebenenfalls den weiteren Einschluss in Bezug auf Altersklassen, Geschlecht, Diabetes und chronische Erkrankung ja/nein einschränken.

Es wird eine Ausgewogenheit bzw. Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen in den Altersstufen 51-60 Jahre, 61-70 Jahre, 71-80 Jahre und gegebenenfalls weiteren Kategorien angestrebt.

## 10. Visiten und Parameter

### 10.1 Baseline Visite

- Patienteninformation und Patienteneinverständnis-Erklärung
- Meldung an das durch die DAGNÄ beauftragte Forschungsinstitut.
- Patientenfragebogen betreffend Nationalität, Familienstand, Berufsausbildung, Berufstätigkeit, Rauchen, Alkohol, körperliche Aktivität, Sexualität, Menopause
- Psychosoziale Situation: Fragen zum Sozialstatus, zur psychischen Verfassung und zur Lebensqualität (SF-36)
- Dokumentationsbogen:
  - Vitalstatus: Gewicht, BMI, Blutdruck, Bauchumfang
  - Körperlicher Befund: Griffstärke

- Demographie: Alter, Geschlecht
- Bei HIV-positiven Patienten: Transmissionsrisiko, Dauer der Infektion, CDC Stadium
- Multimorbidität/chronische Erkrankungen wie z.B. onkologische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Infektionskrankheiten
- Medikation bezüglich aller chronischer und akuter Erkrankungen (incl. HIV)
- Laborparameter, soweit sie in der Routine vorhanden sind:
  - HB, Leukozyten (ggf. Lymphozytensubpopulationen), Thrombozyten
  - Cholesterin, HDL, LDL, TG,
  - Kreatinin, GGT, GPT, GOT, Bilirubin
  - Glucose i.S.
  - HbA1c
  - Bei HIV-positiven Patienten: Immunstatus und Viruslast

### **10.2 Visiten zu Monat 6, 18**

- Änderungen im Patientenfragebogen: Familienstand, Berufstätigkeit, Rauchen, Alkohol, körperliche Aktivität
- Dokumentationsbogen
  - Vitalstatus: Gewicht, BMI, Blutdruck, Bauchumfang
  - Körperlicher Befund: Griffstärke
  - Neu aufgetretene chronische Erkrankungen (onkologische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionskrankheiten, andere)
  - Neu aufgetretene schwerwiegende Erkrankungen
  - Neue Medikation bezüglich aller chronischer und akuter Erkrankungen
  - Laborparameter soweit sie in der Routine vorhanden sind:
    - HB, Leukozyten (ggf. Lymphozytensubpopulationen), Thrombozyten
    - Cholesterin, HDL, LDL, TG
    - Kreatinin, GGT, GPT, GOT, Bilirubin
    - HbA1c

### **10.3 Visite zu Monat 12 und Abschlussvisite zu Monat 24**

- Wie Monate 6 und 18
- Zusätzlich Fragebögen zur: Lebensqualität, Sexualität, psychischen Verfassung (SF-36)

## **11. Arzneimittelsicherheit**

Sollten im Rahmen dieser Studie unerwünschte oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, werden diese dokumentiert. Der behandelnde Arzt verpflichtet sich, einen Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (auch Verdachtsfälle) an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemäß der Berufsordnung für Ärzte zu schicken. Bei epidemiologischen Studien ist ein gesondertes SAE-Reporting an die Ethikkommission nicht vorgesehen.

Die Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch ist nach §63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes (AMG) geregelt, ein Formular zur Dokumentation und Weiterleitung ist zur Ansicht im Anhang angefügt.

## **12. Publikation der Daten**

Die Publikation der Ergebnisse dieser Studie auf nationaler und internationaler Ebene auf Kongressen und Fachzeitschriften ist geplant und wird durch die DAGNÄ erfolgen.

## **13. Qualitätskontrolle**

Die für die Datenerfassung und –auswertung von der DAGNÄ e.V. beauftragte Firma MUC Research überprüft die Daten im Datenmanagementsystem auf Vollständigkeit und Plausibilität.

Wenn es erforderlich ist, werden dem behandelnden Arzt Rückfragen zu seiner Dokumentation gestellt.

## **14. Literatur**

Karpiak, S., Shippy, R. Research on Older Adults with HIV, ACRIA 2006

## **15. Anhang**

UAW (2 Seiten)  
Dokumentationsbögen  
Patientenfragebögen  
Fragebogen Malignome