

# AIDS-FORSCHUNG

AIFO

733-14

Acquired Immune Deficiency Syndrome Research

Monatszeitschrift über Ätiologie, Diagnostik, Klinik, Therapie, Prophylaxe und Epidemiologie von AIDS und verwandten Viruserkrankungen mit Beiträgen für Gesundheitswesen und Rechtspflege

## Herausgeber – Editors

Professor Dr. Rüdiger Hehlmann  
III. Medizinische Klinik, Klinikum Mannheim, Universität Heidelberg

Dr. Peter Gauweiler  
Bayerischer Staatsminister für Landesentwicklung und Umweltfragen

## Wissenschaftlicher Beirat – Scientific Board

Dr. Johannes R. Bogner – Medizinische Poliklinik der Universität München  
Professor Dr. Dr. h. c. mult. Otto Braun-Falco – Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität München

Professor Dr. Arsène Burny – Université Libre, Brüssel

Professor Dr. Jean-Claude Chermann – Laboratoire de Recherches Infectieuses sur les Retrovirus et Maladies Associées, Marseille

Professor Dr. Nathan Clumeck – Hôpital Saint-Pierre, Brüssel

Dr. James W. Curran – Centers for Disease Control, Atlanta, USA

Professor Dr. Peter Duesberg – Department of Molecular Biology, Stanley Hall, University of California, Berkeley, USA

Professor Dr. Volker Erfle – Institut für molekulare Virologie der GSF Neuherberg

Professor Dr. Robert C. Gallo – National Institutes of Health, Bethesda, USA

Professor Dr. Hans-Ullrich Gailwas – Institut für Rechtsphilosophie und Rechtsinformatik der Universität München

Professor Dr. Frank-Detlef Goebel – Medizinische Poliklinik der Universität München

Professor Dr. William Haseltine – Harvard University, Boston, USA

Professor Dr. Wolf-Rüdiger Heilmann – Karlsruher Lebensversicherung AG, Karlsruhe

Professor Dr. Eilke Brigitte Helm – Zentrum der Inneren Medizin, Universität Frankfurt

Professor Dr. Martin Hirsch – Massachusetts General Hospital, Boston, USA

Professor Dr. Ernst Holzer – Städtisches Krankenhaus Schwabing, München

Professor Dr. Dieter Huhn – Abteilung Innere Medizin und Poliklinik, Freie Universität, Berlin

Professor Dr. Gerhard Hunsmann – Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

Stadtdirektor Dr. Norbert Kathke – Gesundheitsbehörde München

Professor Dr. Gerhard Krueger – Pathologisches Institut der Universität Köln

Professor Dr. Reinhard Kurth – Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Professor Dr. Karin Mölling – Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin

Dr. Robert Redfield – Dept. of Virus Diseases, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, USA

Professor Dr. Bruno Reichart – Herzchirurgische Klinik im Klinikum Großhadern der Universität München

Professor Dr. Niels Sönnichsen – Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten (Charité) der Humboldt-Universität, Berlin

Professor Dr. Wolfgang Spann – Institut für Rechtsmedizin der Universität München

Professor Dr. Boris Velimirovic – Institut für Sozialmedizin, Karl-Franzens-Universität, Graz

Professor Dr. Wolfgang Wilmanns – III. Medizinische Klinik im Klinikum Großhadern der Universität München

Dr. Thomas Zimmermann – Gesundheitsreferat der Landeshauptstadt München

Professor Dr. Nepomuk Zöllner – Medizinische Poliklinik der Universität München

## Aus dem Inhalt – Containing

Johannes R. Bogner et al.: Besondere zeitliche Verläufe des AIDS-Vollbildes: Unterschiede zwischen Patienten mit kurzer und langer Überlebenszeit

Ursula R. Stocker/Peter W. Frank: HIV-Seropositivität und Fliegertauglichkeit beim fliegenden Personal der Bundeswehr

7. Jahrgang · Juli 1992 · Heft 7

R.S.SCHULZ



# INHALTSÜBERSICHT

# CONTENTS

Wegweiser .....	337	Guide
Hinweise für Autoren .....	338	Instructions to Authors
<i>Reviews</i>		
Pathogenese .....	339	Pathogenesis
Klinik .....	340	Clinical Course
Prognose .....	341	Prognosis
Therapie .....	341	Therapy
Übertragung .....	341	Transmission
Epidemiologie .....	342	Epidemiology
Sozialmedizin .....	344	Medical Social Aspects
Recht und Verwaltung .....	345	Law and Administration
<i>Originalarbeiten</i>		
Besondere zeitliche Verläufe des AIDS-Vollbildes: Unterschiede zwischen Patienten mit kurzer und langer Überlebenszeit .....	347	Uncommon Courses of AIDS: Differences between Patients with Very Short and Very Long Survival
Dr. J. Bogner et al.		
HIV-Seropositivität und Fliegertauglichkeit beim fliegenden Personal der Bundeswehr .....	351	HIV Seropositivity and Fitness to Fly in Aviation Personnel of the Federal German Armed Forces
Dr. U. Stocker und Dr. P. W. Frank		
<i>Aktuelle Immunpathologie und Impfstoffentwicklung</i>		
Molekulare Anatomie viraler Persistenz; Kommentar zu der Publikation von M. B. Oldstone .....	357	Molecular Anatomy of Viral Persistence; Comment on the Publication of M. B. Oldstone
Dr. M. Niedrig		
Formalin-inaktivierte SIV-Vakzine - Schutz auch bei intrarektaler Belastung; Kommentar zu der Publikation von M. Cranage et al. ....	358	Intrarectal Challenge of Macaques Vaccinated with For- malin Inactivated Simian Immunodeficiency Virus; Comment on the Publication of M. Cranage et al.
Dipl.-Biol. T. Vogel		
<i>Dokumentation</i>		
WHO-Report Nr. 32: AIDS-Übersicht in Europa (Stand: 31. Dezember 1991) .....	359	WHO-Report No. 32: AIDS Surveillance in Europe (as of: 31. Dezember 1991)
Wöchentlicher Epidemiologischer Bericht: Globales Programm über AIDS - Empfehlungen zu Auswahl und Anwendung von HIV-Antikörper-Tests .....	375	Weekly Epidemiological Record: Global Programme on AIDS - Recommendations for the Selection and Use of HIV Antibody Tests
Wkly. Epidem. Rec. 20, 145-149 (1992)		
<b>Buchbesprechungen .....</b> 379 <b>Book Reviews</b>		
Hepatitis-B-Virus: Eine umfassende Strategie zur Ausschaltung der Übertragung in den Vereinigten Staaten durch allgemeine Impfung in der Kindheit; Anhang A .....	381	Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination; Appendix A
MMWR 39, No RR-2, 17-25 (1990)		
Endbericht der Enquête-Kommission des 11. Deut- schen Bundestages: „Gefahren von AIDS und wirk- same Wege zu ihrer Eindämmung“ .....	385	Final Report of the Enquête Commission of the 11th German Bundestag: "Dangers of AIDS and Efficient Means of Containment"
Gesetzliche Bestimmungen über AIDS und HIV- Infektion in den einzelnen Ländern (außer USA) (Stand: Mai 1991) .....	387	Tabular Information on Legal Instruments Dealing with AIDS and HIV Infection (Countries and Juris- dictions Other than the USA) (as of: May 1991)
BGA-Zahlen (Stand: 30. Juni 1992) .....	389	AIDS Cases Registered with BGA (as of: 30 June 1992)
Termine .....	383	Announcements
Vorschau AIDS-FORSCHUNG Nr. 8/92 .....	383	Preview of AIDS-FORSCHUNG No. 8/92

## Besondere zeitliche Verläufe des AIDS-Vollbildes: Unterschiede zwischen Patienten mit kurzer und langer Überlebenszeit<sup>1)</sup>

### Uncommon Courses of AIDS: Differences between Patients with Very Short and Very Long Survival

Johannes R. Bogner, Ifna Sadri, Martin A. Schreiber, Dirk Stallmann, Martin Hartmann, Daniela Scheffel, Monika Fröschl, Detlef Petzoldt, Ingolf Schedel, Bernhard Schwartländer, Meinrad A. Koch, Frank-Detlef Goebel

Dr. Johannes R. Bogner, Dr. Ifna Sadri, Priv.-Doz. Martin A. Schreiber, Prof. Dr. Frank-Detlef Goebel: Medizinische Poliklinik der Universität München, Pettenkofenstr. 8 a, W-8000 München 2; Dr. Dirk Stallmann, Dr. Monika Fröschl: Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität München, Pettenkofenstr. 8 a, W-8000 München 2; Dr. Martin Hartmann, Prof. Dr. Detlef Petzoldt: Hautklinik der Universität Heidelberg, Voßstr. 2, W-6900 Heidelberg 1; Dr. Daniela Scheffel, Prof. Dr. Ingolf Schedel: Abteilung Immunologie, Zentrum der Inneren Medizin und Dermatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Konstanty-Gutschow-Str. 8, W-3000 Hannover 61; Dr. Bernhard Schwartländer, Prof. Dr. Meinrad A. Koch: AIDS-Zentrum des Bundesgesundheitsamts Berlin, Reichpietschufer 74-76, W-1000 Berlin 30 und II. Innere Abteilung, Universitätsklinik Rudolf Virchow, Freie Universität Berlin, Nordufer 20, W-1000 Berlin 65.

**Zusammenfassung:** Ziel unserer Studie war es, klinische und immunologische Merkmale herauszuarbeiten, die bei Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Vollbild-AIDS mit einer besonders kurzen beziehungsweise mit einer besonders langen Überlebenszeit korreliert sind.

Unter einer bisher beschriebenen mittleren Überlebenszeit zwischen einem und eineinhalb Jahren wurden Verläufe mit weniger als einem halben Jahr einerseits und mit mehr als zwei Jahren andererseits beobachtet. Solche wurden als besondere Verläufe retrospektiv in fünf klinisch zusammenarbeitenden Zentren ausgewählt. Aus einer Gesamtzahl von 709 AIDS-Verläufen, die zwischen Januar 1983 und September 1990 nach einheitlichen Vorgaben dokumentiert worden waren, wurden 103 Patienten nach dem Kriterium der Verfügbarkeit und Vollständigkeit des Datensatzes ausgewählt. 68 Patienten (Gruppe A) hatten einen besonders kurzen, 35 Patienten (Gruppe B) einen besonders langen Verlauf.

Das mittlere Alter war in beiden Gruppen annähernd gleich: 39,7 Jahre in Gruppe A gegenüber 39,4 Jahren in Gruppe B. Gegenüber kurz Überlebenden hat die Gruppe mit besonders langen Überlebenszeiten zum Diagnosezeitpunkt im Mittel eine signifikant höhere Zahl von Helferlymphozyten ( $230/\mu\text{l}$  versus  $86/\mu\text{l}$ ,  $p = 0,001$ ), höhere periphere Lymphozyten ( $1379/\mu\text{l}$  versus  $972/\mu\text{l}$ ,  $p = 0,03$ ) und einen höheren Hämoglobinwert ( $13,2 \text{ g/dl}$  versus  $11,2 \text{ g/dl}$ ,  $p < 0,0001$ ). Darüber hinaus zeichnet sich Gruppe B durch einen niedrigeren Neopterinwert im Serum aus ( $27,6 \text{ nmol/l}$  versus  $53,7 \text{ nmol/l}$ ,  $p = 0,006$ ). Besonders kurz überlebende Patienten verstarben überdurchschnittlich häufig an ihrer ersten opportunistischen Infektion.

Ein längeres Überleben ist somit mit höheren  $\text{CD4}^+$ -Zahlen, höheren peripheren Lymphozytenzahlen, höherem Hämoglobinwert und niedrigerem Neopterin im Serum assoziiert. Die Wertigkeit der für die Progression bekannten Parameter  $\text{CD4}^+$ -Zahl und Neopterin scheint somit auch für die Prognose ab dem Vollbild-AIDS zu gelten. Keine prognostische Bedeutung hat jedoch das Alter bei Diagnosestellung.

**Summary:** Survival prognosis for individual patients with newly diagnosed full-blown AIDS has not been well documented up to now, while prognostic parameters concerning progression to AIDS are well defined. Our aim was to study clinical and immunological features of patients with uncommonly short or long survival.

A retrospective multicenter analysis of 709 AIDS patients revealed 103 persons who fulfilled the requirements. Inclusion criteria for the two groups of interest were complete data, survival either shorter than a half year (group A,  $n = 68$ ) or longer than 2 years (group B,  $n = 35$ ).

There was no difference in age (39.7 years versus 39.4 years).  $\text{CD4}^+$  lymphocytes were significantly higher in group B as compared with group 1 ( $230 \pm 210/\mu\text{l}$  versus  $86 \pm 91/\mu\text{l}$ ,  $p = 0.001$ ). Group B showed a higher peripheral lymphocyte count ( $1379 \pm 838/\mu\text{l}$  versus  $972 \pm 546/\mu\text{l}$ ,  $p = 0.027$ ) and a higher hemoglobin level ( $13.2 \pm 1.3 \text{ g/dl}$  versus  $11.2 \pm 1.9 \text{ g/dl}$ ,  $p < 0.0001$ ). Serum neopterin levels were markedly different ( $27.6 \pm 9.1 \text{ nmol/l}$  in B versus  $53.7 \pm 33.2 \text{ nmol/l}$  in A,  $p = 0.006$ ) and the number of opportunistic infections was  $2.4 \pm 1.6$  in group B versus  $1.6 \pm 0.9$  in group A ( $p < 0.001$ ). Patients in group A died more frequently from their first opportunistic infection.

Our results show that long survival is associated with higher  $\text{CD4}^+$  counts, lymphocyte counts, hemoglobin levels and lower neopterin levels (known to be prognostic factors for progression) but not with age at the time of the AIDS diagnosis.

**Schlüsselwörter:** AIDS - Prognose - Überlebenszeit - Alter -  $\text{CD4}$ -Lymphozyten - neopterin.

**Key words:** AIDS - prognosis - survival -  $\text{CD4}$  lymphocytes - lymphocytes - neopterin - age.

1) Gefördert vom Bundesminister für Gesundheit; Projekt „Intensivierung der klinischen Forschung“, AZ 324-4476-80/27.

Für die Prognose der Krankheitsentwicklung zum AIDS-Vollbild sind bisher als unabhängige Risikofaktoren unter anderem das Lebensalter zum Infektionszeitpunkt, die Zahl der Helferlymphozyten, der Neopterinwert im Serum, der  $\beta$ 2-Mikroglobulinwert im Serum und das p24-Antigen im Serum bekannt (1, 2, 3). Für den weiteren Krankheitsverlauf ab dem Vollbild-AIDS nach der Definition der Centers for Disease Control (CDC) gibt es bislang keine anerkannten prognostischen Parameter, es sei denn beim Kaposi-Sarkom (4). Aus klinischer Erfahrung sind besondere Verläufe bekannt: Während manche Patienten bereits an ihren ersten AIDS-definierenden Komplikationen versterben, überleben andere nach ihrer ersten opportunistischen Infektion vier Jahre oder länger. Justice und Kollegen schlugen aufgrund physiologischer Parameter zum Zeitpunkt der AIDS-Diagnose ein prognostisches System vor, das sich auf andere Kollektive nicht reproduzierbar anwenden ließ (5, 6) und bislang keine Akzeptanz fand.

Ziel unserer Studie war es, klinische und immunologische Merkmale von Patienten mit besonders kurzer und besonders langer Überlebenszeit nach der AIDS-Vollbild-Diagnose (opportunistische Infektionen, malignes Lymphom oder Kaposi-Sarkom in fortgeschrittenem Stadium) gegenüberzustellen.

Hier stellte sich die Frage, wie sich diese beiden Extremkollektive bezüglich immunologischer, hämatologischer und klinischer Kriterien unterscheiden. Unser besonderes Interesse galt hier Parametern, für die bereits eine prognostische Aussagekraft während der Latenzzeit mitgeteilt wurde (2, 3, 4): Lebensalter zum Infektionszeitpunkt, CD4-Helferlymphozyten, Neopterin,  $\beta$ 2-Mikroglobulin. Die Beeinflussung der Überlebenszeit, in Abhängigkeit von der Art der Behandlung einer Erstmanifestation, war nicht Gegenstand der Untersuchung.

**Patienten und Methode**

Aufgrund klinischer Beobachtungen fiel auf, daß sich unter den bisher beschriebenen mittleren Überlebenszeiten von ein bis eineinhalb Jahren (5, 6, 7, 8) besonders kurze Verläufe (weniger als ein halbes Jahr) und besonders lange Verläufe (mehr als zwei Jahre Überlebenszeit) verbergen. Diese wurden als besondere Verläufe herausgegriffen. Aufnahmekriterium für diese retrospektive Analyse waren somit Überlebenszeiten von höchstens einem halben Jahr einerseits (Gruppe A) und wenigstens zwei Jahren und mehr andererseits (Gruppe B).

Aus einer Gesamtzahl von 709 AIDS-Verläufen, die zwischen Januar 1983 und September 1990 nach einheitli-

chen Vorgaben dokumentiert worden waren, wurden 103 Patienten nach dem Kriterium der Verfügbarkeit und Vollständigkeit des Datensatzes ausgewählt.

Bis zum Stichtag der Auswertung erfüllten in den fünf teilnehmenden Zentren 103 Patienten die definierten Eingangskriterien: Vollbild-AIDS nach der CDC-Definition mit opportunistischer Infektion (9), malignem Lymphom, sowie eine der beiden genannten Überlebenszeiten.

Auf diese Weise konnten in Gruppe A n = 68, in Gruppe B n = 35 Patienten analysiert werden. Von den 103 Patienten waren 96 männlich, 7 weiblich, 85 waren homosexuell (teils bisexuell), 13 intravenös drogenabhängig und 5 waren Empfänger von Gerinnungsfaktoren oder Transfusionen.

Für die hämatologischen Parameter Hämoglobin, Lymphozytenzahl, Thrombozytenzahl kann für die Standarduntersuchung von einer ausreichenden Reproduzierbarkeit der fünf Zentren ausgegangen werden. Die Spezialuntersuchungen wie Lymphozytendifferenzierung, Neopterinwert im Serum und  $\beta$ 2-Mikroglobulinwert wurden in allen beteiligten Zentren entweder mit identischen, oder mit zumindest aber vergleichbaren Methoden bestimmt (Durchflußzytometrie, kommerzielle RIA-Assays).

Bei der Überprüfung der Rekrutierung von Patienten der Gruppen A und B in den verschiedenen Zentren konnten ebenfalls keine statistischen Unterschiede festgestellt werden. Störende systematische Fehler mit verzerrendem Einfluß auf Ergebnisse der auszuwertenden Parameter waren somit nicht auszumachen.

Zur Zahl und Häufigkeit klinischer Manifestationen (Opportunistische Infektionen, maligne Lymphome) wurde lediglich eine beschreibende Statistik angewandt, da diesbezüglich diagnostische Methoden und Krankheitsspektrum über die Beobachtungsjahre 1983 bis 1990 einem Wandel unterlagen (8, 9).

Die statistische Auswertung erfolgte anhand des statistischen Programmsystems BMDP der University of California (10). Zur Anwendung kamen Varianzanalyse, T-Test, nichtparametrische Verfahren (Kruskal-Wallis) und  $\chi^2$ -Test.

**Ergebnisse**

Zur Sicherung der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wurden die Zeitpunkte der Diagnosestellung (Diagnose-Manifestationsjahre) geprüft. Es zeigte sich für die Jahre 1986 bis 1988 eine statistisch nicht unterschiedliche Besetzungshäufigkeit in beiden Gruppen (Tabelle 1). Die durchschnittlichen Überlebenszeiten betragen in Gruppe A 11,6 ( $\pm$ 8,7) Wochen, in Gruppe B 137,9 ( $\pm$ 40,9) Wochen. Die Werte für Alter, CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten, CD8<sup>+</sup>-Lymphozyten, Lymphozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Blutsenkung in der ersten Stunde, Neopterin und  $\beta$ 2-Mikroglobulin im Serum sowie für die Zahl der opportunistischen Infektionen sind in Tabelle 2 aufgeführt. In beiden Kollektiven wurde eine identische Altersverteilung festgestellt: Das Durchschnittsalter betrug 39,3 ( $\pm$ 9,9) Jahre in Gruppe A und 39,4 ( $\pm$ 10,1) Jahre in Gruppe B. Demgegenüber unterschied sich die Anzahl der CD4<sup>+</sup>-Helferlymphozyten zum Zeitpunkt der Diagnose Vollbild-AIDS deutlich zwischen den beiden Gruppen: 86  $\pm$ 91/ $\mu$ l gegenüber 230  $\pm$ 210/ $\mu$ l (p < 0,001). Die Zahl der CD8<sup>+</sup>-Lymphozyten zeigte keinen signifikanten Unterschied. Ein überzufälliger Unterschied fand sich auch bei der Menge der peripheren Lymphozyten: 972  $\pm$ 546/ $\mu$ l versus 1379  $\pm$ 838/ $\mu$ l (p < 0,027) sowie beim Hämoglobin: 11,2  $\pm$ 1,9 g/dl versus 13,2  $\pm$ 1,3 g/dl, (p < 0,0001). Nicht unterschiedlich waren Thrombozyten, Blutsenkungsgeschwindigkeit und  $\beta$ 2-Mikroglobulin.

**Tabelle 1: Die Diagnosejahre der Patienten in Gruppe A und Gruppe B. Abgesehen von der Tatsache, daß Gruppe B aufgrund des Aufnahmekriteriums „Verlauf länger als 2 Jahre“ 2 Jahre Vorlauf hat, waren beide Gruppen nach Diagnosejahren vergleichbar.**

	n = 68 „kurz“ Gruppe A	n = 35 „lang“ Gruppe B
bis einschließlich 1986	n = 18	n = 15
1987	n = 14	n = 17
1988	n = 17	n = 8
1989	n = 12	-
bis 9/1990	n = 7	-

## Zeitliche Verläufe des AIDS-Vollbildes

Der Neopterinwert im Serum ist bei kurz überlebenden Patienten (Gruppe A) mit 53,7 ( $\pm 33,2$ ) nmol/l deutlich höher als bei lang überlebenden Patienten (Gruppe B) mit 27,6 ( $\pm 9,1$ ) nmol/l ( $p < 0,006$ ).

Die Häufigkeit der dokumentierten opportunistischen Infektionen, unter Berücksichtigung der stark unterschiedlichen Verlaufszeiten, zeigt jedoch, daß in Gruppe A 7,8mal mehr Manifestationen pro Zeiteinheit zu beobachten sind. Hierbei wurden die Episoden, die außerhalb der dokumentierenden Zentren diagnostiziert oder behandelt wurden, nicht erfaßt.

Tabelle 3 gibt die Häufigkeiten verschiedener opportunistischer Manifestationen wieder. Der Anteil von Patienten mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PcP) war in Gruppe B deutlich höher (77%). In Gruppe A betrug der Anteil der Patienten, die an ihrer ersten PcP verstarben 17%, in Gruppe B kamen solche Patienten nicht vor. Die Häufigkeit von PcP-Episoden insgesamt verringerte sich in den Jahren 1989 und 1990 (1988: 21, 1989: 14, 1990: 2). Candidaösophagitis, zerebrale Toxoplasmose, atypische Mykobakteriose und Cytomegalievirus-Manifestationen waren absolut betrachtet jeweils in Gruppe B häufiger.

### Diskussion

Bisher ist in der Literatur dokumentiert, daß das Lebensalter zum Zeitpunkt der HIV-Infektion einen deutlichen Einfluß auf die Länge der symptomfreien Zeit bis zum Vollbild-AIDS hat (2). Über den Einfluß des Alters auf die Prognose zum Zeitpunkt der Diagnose Vollbild-AIDS liegen bislang keine gesicherten Erkenntnisse vor. Es besteht die Hypothese, daß ein höheres Lebensalter mit kürzerem Überleben assoziiert sei. Die Untersuchung „geriatrischer“ AIDS-Patienten durch Nguyen und Kollegen ergab eine vom allgemeinen Mittelwert abweichende, verkürzte Überlebenszeit von nur 2,7 und 4,3 Monaten im Mittel (11, 12, 13).

Die hier vorgelegten Daten widersprechen jedoch dieser Hypothese. Kurz und lang überlebende Patienten unterscheiden sich nicht im Lebensalter und weichen hierin auch nicht gegenüber mittellang überlebenden Patienten ab (39,5 Jahre; nicht publizierte Daten eines Kollektivs aus der Medizinischen Poliklinik München, in dem Patienten mit besonderer Überlebenszeit nicht berücksichtigt wurden).

Anders als für die Prognose der Progression zwischen Infektion und Vollbild-AIDS hat das Alter bei erreichtem AIDS-Vollbild nach unseren Untersuchungen offensichtlich keinen Einfluß mehr auf die ab diesem Zeitpunkt noch währende Überlebenszeit.

Patienten mit einer sehr kurzen Überlebenszeit (Gruppe A) unterschieden sich von Patienten mit besonders langer Überlebenszeit (Gruppe B) vor allem durch die geringere Anzahl von CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten. Wie für die Progression zum Vollbild-AIDS scheint somit diese Zahl auch für die Prognose ab dem Eintritt des AIDS-Vollbildes eine entscheidende Rolle zu spielen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen der Überlebenszeitanalyse (Methode nach Kaplan-Meier), die bei drei Patientengruppen mit AIDS und unterschiedlicher Ausgangszahl von CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten (< 100, 100-200, > 200/ $\mu$ l) angewandt wurde (6). Ein „intakteres“ zelluläres Immunsystem bewirkt hier anscheinend, daß die auftretenden opportunistischen Infektionen nicht notwendigerweise tödlich verlaufen. Dieses Ergebnis wird zusätzlich untermauert durch die unterschiedlichen Häufigkeiten opportunistischer Infektionen, die pro Zeiteinheit bei Gruppe A 7,8mal höher lag als bei Gruppe B. Zwar sind einzelne Patienten bekannt, die auch mit niedrigen CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten

**Tabelle 2: Klinische, immunologische und hämatologische Unterschiede zum Zeitpunkt der Diagnose Vollbild-AIDS (CDC-Kriterien lt. Methodenteil) für zwei Gruppen unterschiedlicher Überlebenszeit.**

	n = 68 „kurz“ Gruppe A	n = 35 „lang“ Gruppe B	p
Überleben (Wochen)	11,7 $\pm$ 8,5	137,9 $\pm$ 40,9	< 0,001
Alter (Jahre)	39,7 $\pm$ 9,9	39,4 $\pm$ 10,1	ns <sup>1)</sup>
CD4 (absolut/ $\mu$ l)	86 $\pm$ 91	230 $\pm$ 210	0,001
CD8 (absolut/ $\mu$ l)	549 $\pm$ 380	668 $\pm$ 519	ns <sup>1)</sup>
Lymphozyten/ $\mu$ l	972 $\pm$ 546	1379 $\pm$ 838	0,027
Hämoglobin (g/dl)	11,2 $\pm$ 1,9	13,2 $\pm$ 1,3	0,0001
Thrombozyten $\times 10^3$ / $\mu$ l	184 $\pm$ 93	199 $\pm$ 108	ns <sup>1)</sup>
BKS 1. Stunde (mm)	82 $\pm$ 128	43 $\pm$ 24	ns <sup>1)</sup>
$\beta$ 2-Mikroglobulin (mg/l)	5,3 $\pm$ 1,6	4,5 $\pm$ 1,4	ns <sup>1)</sup>
Neopterin (nmol/l)	53,7 $\pm$ 33,2	27,6 $\pm$ 9,1	0,006
Zahl der opport. Infektionen	1,6 $\pm$ 0,9	2,4 $\pm$ 1,6	ns <sup>1)</sup>

1) ns = nicht signifikant.

**Tabelle 3: Kumulative Häufigkeiten verschiedener (dokumentierter) opportunistischer Manifestationen bei AIDS-Patienten unterschiedlicher Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung.**

	n = 68 „kurz“ Gruppe A	n = 35 „lang“ Gruppe B
PcP <sup>1)</sup> -Episoden	45 %	77 %
PcP <sup>1)</sup> -Rezidiv	12 %	0
an PcP <sup>1)</sup> verstorben	17 %	0
Candida- Ösophagitis	15 %	22 %
zerebrale Toxoplasmose	15 %	49 %
atypische Mykobakteriose	10 %	29 %
CMV-Manifestation	22 %	40 %
malignes Lymphom	15 %	11 %

1) PcP = Pneumocystis-carinii-Pneumonie.

lange überleben. Doch sind dies wohl die Ausnahmen, die die Regel nicht bestätigen, daß eine kurze Überlebenszeit mit niedriger CD4<sup>+</sup>-Zahl assoziiert ist.

Die Frage, warum Patienten der Gruppe A ihre AIDS-definierende Infektion erst bei einer im Mittel niedrigeren CD4<sup>+</sup>-Zahl entwickelten, kann aus den hier vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Darüber hinaus liegen keine Daten über den Infektionszeitpunkt vor. Aus einem kurzen Verlauf ab dem Vollbild-AIDS ist nicht notwendigerweise eine kürzere Gesamt-Überlebenszeit nach HIV-Infektion zu folgern. Interessant wäre beispielsweise auch die Beantwortung der Frage, ob sich die Gruppen A und B durch das Vorliegen von Virusstämmen unterschiedlicher Virulenz unterscheiden. Ein signifikanter Unterschied ergab sich auch bezüglich der Zahl der peripheren Lymphozyten. Patienten mit

besonders langer Überlebenszeit haben gegenüber Patienten der Gruppe A eine signifikant höhere Zahl peripherer Lymphozyten. Für das Subset der CD8<sup>+</sup>-Lymphozyten ließ sich ein solcher Unterschied nicht zeigen.

Die Hämoglobinwerte der beiden Gruppen unterschieden sich ebenfalls signifikant. Hier handelt es sich möglicherweise um den Ausdruck eines schlechteren Allgemeinzustandes oder des fortgeschritteneren Krankheitsstadiums der kurz überlebenden Patienten. Jedoch wäre eine Analyse der prognostischen Wertigkeit des Hämoglobinwertes aufschlußreich für die Frage nach Determinanten der Überlebenszeit.

Für die Thrombozytenzahl, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und für  $\beta$ 2-Mikroglobulin ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Die Serum-Neopterin-Werte beider Gruppen waren jedoch deutlich verschieden. Für den Übergang von der asymptomatischen HIV-Infektion zum Vollbild-AIDS ist Neopterin als Prognoseparameter bekannt (1). Hier konnte nun zusätzlich gezeigt werden, daß Neopterin auch zum Zeitpunkt der Diagnose Vollbild-AIDS eine Aussage zur weiteren Prognose möglich macht.

Eine Beeinflussung des Verlaufs durch eine Behandlung mit Zidovudin war seit 1987 in Deutschland möglich. Von den 75 Patienten, deren Diagnose ab 1987 gestellt worden war, hatten 34% (17 von 50) Patienten der Gruppe A und 36% (9 von 25 Patienten) der Gruppe B Zidovudin erhalten. Es war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Zur Beurteilung eines möglichen Behandlungserfolges ist die vorliegende Studie jedoch nicht geeignet, da es sich um eine selektive Auswahl von Patienten mit besonderen Verläufen handelt.

Ebenso sind Angaben über eine Pcp-Prophylaxe mit Pentamidinhalation im ausgewerteten Datensatz nicht vollständig enthalten. Es zeigte sich jedoch eine deutliche Abnahme der dokumentierten Pcp-Episoden über die Jahre 1988 bis 1990, wofür als Ursache eine erhöhte Akzeptanz der Prophylaxe angenommen werden kann. Dieser Hinweis steht in Übereinstimmung mit Daten, die Peters und Kollegen vorlegten (8). In einer retrospektiven Analyse von 347 AIDS-Patienten stellten sie fest, daß der Anteil von AIDS-Patienten, die eine Pcp entwickelten, von 56% im Jahr 1984 auf 24% im Jahr 1989 abfiel. Ob die längeren Überlebenszeiten ab diesem Zeitpunkt - Vollbild-AIDS - häufiger werden, im Vergleich zu den kurzzeitig Überlebenden und zu dem Jahre davor, kann aus unserer Untersuchung nicht geschlossen werden, da die Überlebenszeit als Eingangskriterium verwendet wurde, und nicht als Zielvariable. Ein Wandel, nicht nur hinsichtlich demographischer Art, sondern auch im klinischen Spektrum der Diagnosen bei Erstvorstellung mit AIDS, wurde von Elsing und Kollegen berichtet (9). Die Frage, warum ein hoher Anteil von Patienten der Gruppe A an ihrer ersten Pcp verstarben, kann aus den vorliegenden Informationen nicht beantwortet werden und war auch nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Das Kaposi-Sarkom nahm als Erstmanifestation des Immundefekts von 1985 bis 1988 deutlich ab, im Gegenzug nahmen opportunistische Infektionen als Erstmanifestationen zu.

Entsprechend der längeren Überlebenszeit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit mehrfacher opportunistischer Infektionen. Mit durchschnittlich 2,4 lag sie bei Patienten der Gruppe B wesentlich höher als bei Patienten der Gruppe A mit durchschnittlich 1,6. Bezieht man die Zahl der opportunistischen Infektionen auf die Periode ihres Auftretens, so ist jedoch in Gruppe A pro Zeiteinheit die Häufigkeit ca. 7,8mal höher als in Gruppe B (Zahl opportunistischer Infektionen durch mittlere Beobachtungszeit, vgl. Tabelle 2).

Zusammenfassend kann aufgrund der vorliegenden Untersuchung festgestellt werden, daß Patienten mit besonders langen Überlebenszeiten ab der Diagnose Vollbild-AIDS eine signifikant höhere Zahl von Helferlymphozyten und einen höheren Hämoglobinwert aufweisen. Darüber hinaus zeichnen sie sich durch einen niedrigeren Neopterinwert im Serum aus. Besonders kurz überlebende Patienten versterben überdurchschnittlich häufig an ihrer ersten opportunistischen Infektion. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Vollbild-AIDS hat nach unseren Ergebnissen keinen Einfluß auf die Überlebenszeit.

#### Literatur:

1. Bogner, J. R., Matuschke, A., Heinrich, B. et al.: Serum Neopterin levels as predictor of AIDS. *Klin. Wochenschr.* 66, 1015-18 (1988).
2. Fahey, J. L., Taylor, J. M. G., Detels, R. et al.: The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med.* 322, 166-172 (1990).
3. Polk, B. F., Fox, R., Brookmeyer, R. et al.: Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N. Engl. J. Med.* 313, 61-66 (1987).
4. Chachoua, A., Krigel, R., Lafleur, F. et al.: Prognostic factors and staging classification of patients with epidemic Kaposi's Sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 7, 774-780 (1989).
5. Justice, A. C., Feinstein, A. R., Wells, C. K.: A new prognostic staging system for the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 320, 1388-93 (1989).
6. Bogner, J. R., Matuschke, A., von Glasenapp, W., Goebel, F.-D.: Prognose bei Patienten im Stadium Vollbild-AIDS. III. Deutscher AIDS-Kongreß Hamburg 1990, Abstract 481.
7. Lemp, G. F., Payne, S. F., Neal, D. et al.: Survival trends for patients with AIDS. *JAMA* 263, 402-406 (1990).
8. Peters, B. S., Beck, E. J., Coleman, D. G. et al.: Changing disease patterns in patients with AIDS in a referral centre in the United Kingdom: the changing face of AIDS. *BMJ* 302, 203-207 (1991).
9. Elsing, C., Erckenbrecht, J., Kajala, L., et al.: Veränderungen der klinischen Symptomatik bei Erstmanifestationen von AIDS. *Med. Klinik* 85, 293-296 (1990).
10. Dixon, W. J., Brown, M. B., Engelman, L. et al.: BMDP Statistical software. University of California Press, Berkeley 1985.
11. Whyte, B. M., Swanson, C. E., Cooper, D. A.: Survival of patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Australia. *Med. J. Aust* 151, 538-539 (1989).
12. Nguyen, Q., Laurent, M., Bouchon, J. P. et al.: AIDS in elderly patients. Apropos of 22 cases observed in the Paris region. *Ann. Med. Interne (Paris)* 140, 399-403 (1989).
13. Batalla, J., Gatell, J. M., Cayala, J. A. et al.: Predictors of the survival of AIDS cases in Barcelona, Spain. *AIDS* 3, 355-359 (1989).