

Überlebenszeit bei HIV-Infektion und AIDS

A. Matuschke, I. Sadri, J. R. Bogner, F. D. Goebel, München

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München (Kommissarischer Vorstand: Prof. Dr. N. Zöllner)

Einführung

Die Immunschwächekrankheit AIDS wurde vor 10 Jahren erstmals entdeckt <47><69>. Als Erreger wurde das Retrovirus HIV identifiziert <1><19>. In einem frühen Stadium der HIV-Infektion entwickelt sich in vielen Fällen im Rahmen einer polyklonalen B-Zell-Stimulation eine generalisierte Lymphadenopathie (Lymphadenopathiesyndrom) (35). Nach einer Latenz von mehreren Jahren entsteht eine Immunschwäche durch Depletion der CD4-Lymphozyten (63). Es können erste Infektionen auftreten. Dieses Stadium wird als AIDS-related-Complex (ARC) bezeichnet (48). Nach einer weiteren Zunahme der Immunschwäche treten opportunistische Infektionen und Malignome auf, die das Vollbild AIDS definieren <48><10> und die letztlich zum Tode führen. Es wurden verschiedene antiretrovirale Substanzen entwickelt, von denen Zidovudin (Retrovir) inzwischen breit zur Anwendung kommt (60). Der Verlauf der HIV-Infektion und damit auch die Überlebenszeit sind in Abhängigkeit von der Art der opportunistischen Erkrankungen bei jedem Patienten verschieden und durch therapeutische Maßnahmen inzwischen in begrenztem Maße beeinflussbar.

Latenzzeit bis zur Entwicklung von AIDS

In den ersten zwei Jahren nach HIV-Infektion ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung des AIDS-Vollbildes gering, in den folgenden Jahren beträgt sie ca. 5-10% pro Jahr (20). Nach 10 Jahren haben ungefähr die Hälfte aller HIV-Infizierten AIDS entwickelt <43><61>.

Viele, aber nicht alle HIV-Infizierte entwickeln ein Lymphadenopathiesyndrom (LAS). Mit zunehmender Immunschwäche bilden sich die Lymphknotenvergrößerungen wieder zurück. Bei dem histologischen Bild einer folliculären Involution mit Hypervaskularisation wurde ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von AIDS und eine auf ungefähr 8 Monate verkürzte Überlebenszeit beschrieben (33).

Vor Manifestation von AIDS können einige Infektionen auftreten, die dem ARC zugerechnet werden und prognostische Bedeutung haben. Die klinisch bedeutsamste ist die orale Candidiasis, deren Diagnose die Latenzzeit bis zum Auftreten von AIDS auf weniger als ein Jahr verkürzt (52). In unserem Kollektiv beträgt die Latenzzeit (Median) bei 83 Patienten 5,8 Monate. Erwähnenswert sind ebenfalls die orale Haarleukoplakie (26), die früher auftreten kann als die orale Candidiasis und der multidermale Herpes Zoster (49). Beide zeigen ebenfalls eine verkürzte AIDS-freie Latenz an. Bei uns betrug nach oraler Haarleukoplakie bei 22 Patienten der Median der Latenzzeit 6,2 Monate und nach multidermale Herpes Zoster bei 11 Patienten 13 Monate.

CD4-Lymphozyten

Die Zahl der CD4-Lymphozyten, ist ein Abbild der Immunkompetenz bei HIV-Infektion. Nach Serokonversion fallen sie auf ein noch nicht pathologisch erniedrigtes Niveau ab, bleiben dann über lange Zeit konstant oder sinken nur langsam ab. Das Ende der Latenzzeit ist gekennzeichnet durch ein beschleunigtes Absinken. Bei CD4-Lymphozytenzahlen unter 400/MYI ist die Wahrscheinlichkeit opportunistischer Infektionen erhöht und steigt mit fallenden Zahlen weiter an <36><28><7><23>.

Verlängerte AIDS-freie Latenzzeit durch Zidovudin

Zidovudin ist die erste und am besten erprobte antiretrovirale Substanz gegen

HIV. Es konnte dokumentiert werden, daß AIDS unter Zidovudin hinausgezögert werden kann (17) und es gibt Hinweise, daß die Überlebenszeit nach Diagnose von AIDS verlängert werden kann (51).

Überlebenszeit nach Diagnosestellung von AIDS

Unabhängig von der Art der AIDS-definierenden Erkrankung wurden in verschiedenen Studien ab dem Zeitpunkt der Diagnose AIDS mittlere Überlebenszeiten zwischen 9 und 14 Monaten ermittelt <15><44><70><9>. In unserem Patientenkollektiv betrug der Median der Überlebenszeit nach der Diagnose AIDS bei 284 Patienten 16,7 Monate (berechnet nach Kaplan-Meier, s. Abbildung), bei einem Minimum von 1 Tag und einem Maximum von 62 Monaten. Die Prognose ist abhängig von der Art der AIDS-definierenden und der später auftretenden Erkrankungen.

Kaposi-Sarkom

Das Kaposi-Sarkom tritt häufig als erste opportunistische Erkrankung auf. Die Latenzzeit ab der Serokonversion bis zum Auftreten eines Kaposi-Sarkoms ist im Vergleich zu anderen opportunistischen Erkrankungen kürzer und die Überlebenszeit nach Auftreten eines Kaposi-Sarkoms ist länger <29><41><66><18>. In einigen Studien unterschied sich die Überlebenszeit nach Kaposi-Sarkom und anderen opportunistischen Erkrankungen allerdings nicht <69><54>. Auch in unserem Kollektiv war die Überlebenszeit nach Kaposi-Sarkom als initialer AIDS-Diagnose mit 18,4 Monaten nicht wesentlich länger als im Gesamtkollektiv (s. Abbildung). Der Grund war wahrscheinlich eine Selektion von Patienten mit weiter fortgeschrittenem Immundefekt. Die untersuchten Patienten stellten sich überwiegend wegen zusätzlicher Erkrankungen vor. Patienten mit allein cutanem Kaposi-Sarkom wurden überwiegend in einer benachbarten dermatologischen Klinik behandelt. Ein visceraler Befall tritt später im Verlauf der Immunschwäche auf und die Überlebenszeit ist erheblich kürzer als nach cutanem Befall, wenn auch der Tod wie auch beim cutanen Befall meist nicht durch das Kaposi-Sarkom selbst, sondern überwiegend durch andere opportunistische Erkrankungen eintritt (40). Nur bei Befall der Lunge führt das Kaposi-Sarkom meist selbst zum Tode; durch effektive Chemotherapie kann die Überlebenszeit um einige Monate verlängert werden (21).

Pneumocystis carinii Pneumonie

Die Pneumocystis carinii Pneumonie (PCP) ist die häufigste und oft die erste opportunistische Infektion (66). Sie führt unbehandelt zum Tode, bei rechtzeitiger Diagnose und Therapie überlebt jedoch fast jeder Patient (22). Die Überlebenszeit nach PCP als erster opportunistischer Infektion ist in den meisten Untersuchungen länger als nach anderen opportunistischen Erkrankungen, ausgenommen nach Kaposi-Sarkom <41><18>. In dem von uns untersuchten Kollektiv ist die Überlebenszeit nach PCP als Index-Diagnose von AIDS mit 16,7 Monaten identisch mit dem Median nach allen anderen opportunistischen Erkrankungen (s. Abbildung). Seit ungefähr 1986 wird in den meisten Ländern als Primär- und Sekundärprophylaxe der PCP die Inhalation mit Pentamidine-Isethionat durchgeführt (25) und seither wurde die PCP als Erstmanifestation ebenso wie als Rezidiv seltener und die Überlebenszeit nach PCP länger <57><55><66><44>. Die längere Überlebenszeit bei PCP konnte zum Teil auch auf deren gleichzeitige Therapie mit Zidovudin zurückgeführt werden (44). Dies spiegelt sich auch an unserem Patientenkollektiv wieder. Seit 1988 erhielten 109 Patienten in zwei- bis vierwöchentlichem Rhythmus Pentamidine-Inhalationen als Primärprophylaxe, 54 als Sekundärprophylaxe. Inhaliert wurde über einen Zeitraum von insgesamt ungefähr zwölftausend Patientenmonaten und währenddessen traten lediglich 7 Ersterkrankungen und 4 Rezidive einer PCP auf.

Tuberkulose

Die Lungentuberkulose und die extrapulmonale Tuberkulose treten bei HIV-Infizierten gehäuft auf <58><68>. Die extrapulmonale Tuberkulose ist eine AIDS-definierende opportunistische Infektion, nicht aber die Lungentuberkulose (10). Die Überlebenszeit nach behandelter Lungentuberkulose und extrapulmonaler Tuberkulose ist bei HIV-Infizierten verkürzt (65). In unserem Kollektiv verstarb nach einer vor der Diagnose AIDS aufgetretenen Lungentuberkulose nur ein Patient nach 3,7 Monaten, 5 weitere Patienten wurden zwischen 7 und 56 Monaten (Median 16,8) beobachtet, bevor sie sich das letzte Mal bei uns vorstellten. Die Überlebenszeit erscheint somit länger als bei extrapulmonaler Tuberkulose oder nach anderen opportunistischen Erkrankungen (s. Abbildung).

Atypische Mycobakteriose

Die Überlebenszeit nach Diagnose einer atypischen Mycobakteriose wird bei 2269 Fällen in den USA mit einem Median von 7,4 Monaten als kürzer beschrieben als bei anderen opportunistischen Erkrankungen (32). Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen (Median von 5,7 Monaten bei 33 Fällen). Nach atypischer Mycobakteriose als AIDS-Erstdiagnose war der Median bei 5 Patienten mit 42,5 Monaten wesentlich länger als nach allen anderen opportunistischen Erkrankungen. Die Überlebenszeit nach atypischer Mycobakteriose als erster opportunistischer Erkrankung wird auch von anderen Autoren als länger beschrieben (62). Die lange Überlebenszeit in unserem Kollektiv ist wahrscheinlich darin begründet, daß sich 3 der Patienten wegen anderer HIV-assoziiertes Beschwerden bereits in enger klinischer Überwachung befanden und deshalb zur rechten Zeit einer Diagnostik unterzogen werden konnten. Der Nachweis atypischer Mycobakterien ist schwierig. Trotz persistierender Symptomatik ließen sich oft für viele Monate keine atypischen Mycobakterien mehr finden. Möglicherweise gilt die atypische Mycobakteriose nur deshalb als eine opportunistische Infektion des fortgeschrittenen Immundefektes, da sie sich nicht früher nachweisen läßt.

Candidaösophagitis

Die Candidaösophagitis ist eine Exazerbation der oralen Candidiasis bei zunehmender Immunschwäche und ist eine der Indikatorialdiagnosen für AIDS. Die Diagnose erfolgt meist klinisch bei oraler Candidiasis und retrosternalen Schluckschmerzen. Sie kann mit systemisch wirksamen Antimycotika innerhalb weniger Tage zur Abheilung gebracht werden. Eine Rezidivprophylaxe ist notwendig. Die Überlebenszeit nach Candidaösophagitis ist in unserem Kollektiv etwas geringer als für die Gesamtheit der opportunistischen Erkrankungen berechnet (s. Abbildung).

Zytomegalievirus-Infektion

Die Zytomegalievirus- (CMV-) Infektion ist eine sehr häufige opportunistische Infektion. Bei mehr als der Hälfte unserer obduzierten Patienten ließ sie sich nachweisen. Sie tritt meist erst bei fortgeschrittener Immunschwäche auf. In unserem Kollektiv waren die CD4-Lymphozytenzahlen bei 39 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose in 72% auf 50 oder weniger erniedrigt. Ohne Therapie betrug die Überlebenszeit in einer Studie lediglich 2 Monate (31). Bei Therapie und Rezidivprophylaxe mit Ganciclovir oder Foscarnet ist die Überlebenszeit länger, aber in unserem Kollektiv mit ungefähr 4,8 Monaten kürzer als bei den meisten anderen opportunistischen Erkrankungen, wie auch andere Autoren berichten (27). Therapielimitierend sind die Neutropenie als Nebenwirkung von Ganciclovir und die Niereninsuffizienz unter Foscarnet <16><34><11>. Durch Kombination der beiden Substanzen können möglicherweise die Nebenwirkungsfrequenzen gesenkt werden und damit vielleicht die Überlebenszeiten gesteigert (36). Dahin gehend vielversprechend ist auch die

Kombination von Ganciclovir mit G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) oder GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor), zur Prävention der Ganciclovir-abhängigen Granulozytopenie (28).

Ulzerierender Herpes simplex

Die Herpes simplex-Infektion der Haut oder Schleimhaut führt bei Immunschwäche zu Ulzerationen. Infektionen innerer Organe kommen vor, sind aber selten. Zur Therapie steht ein effizientes und gut verträgliches Virostatikum zur Verfügung <13><14>. In unserem Kollektiv ist die Überlebenszeit nach Diagnose eines ulzerierenden Herpes simplex als AIDS-Indikatordiagnose länger als im Mittel nach anderen opportunistischen Erkrankungen (s. Abbildung). Ursache ist wahrscheinlich der nicht lebensbedrohliche Verlauf und die gute Therapierbarkeit.

Cerebrale Toxoplasmose

Die Überlebenszeit nach cerebraler Toxoplasmose unterscheidet sich nicht wesentlich von der Überlebenszeit nach der Gesamtheit aller opportunistischen Erkrankungen (s. Abbildung). Es ist eine lebenslange Rezidivprophylaxe notwendig, die mit zunehmender Immunschwäche in immer höheren Dosierungen durchgeführt werden muß. Die Granulozytopenie als Nebenwirkung setzt schließlich weiteren Dosissteigerungen Grenzen. Durch eine Kombinationstherapie mit G-CSF oder GM-CSF können diese Grenzen möglicherweise überschritten werden.

Kryptosporidiose

Die Kryptosporidiose ist eine seltenere opportunistische Erkrankung bei AIDS. Während sie bei immunkompetenten Menschen eine selbstlimitierende Durchfallserkrankung darstellt, kann sie bei Immunschwäche zu einem schweren Krankheitsbild mit bis zu 25 Diarrhoen pro Tag und zunehmender Kachexie führen (67), aber auch, abhängig vom Grad der Immunschwäche, zu mildereren oder sogar selbstlimitierenden Verläufen. Unsere Patienten (s. Abbildung) erfreuten sich nach Diagnose einer Kryptosporidiose als AIDS-Erstmanifestation mit 21 Monaten (Median) einer vergleichsweise langen Überlebenszeit. Die mittlere CD4-Lymphozytenzahl bei Diagnose betrug bei diesen Patienten 220/MYI.

Cryptococcosis

Die Cryptococcosis ist ebenfalls eine seltene AIDS-Manifestation, die sich meist als Meningitis manifestiert und mit Antimycotica meist gut therapierbar ist, aber ohne Prophylaxe zu Rezidiven neigt (6). Die bei uns ermittelten Überlebenszeiten stimmen mit Angaben der Literatur (12) gut überein (s. Abbildung).

Rezidivierende Salmonellensepsis

Die rezidivierende Salmonellensepsis ist keine häufige opportunistische Infektion. Sie ist im Fieberschub mittels Blutkultur zu diagnostizieren. Bei Immunschwäche gelingt eine Eliminierung des Keims nur durch eine mehrwöchige Antibiotikatherapie (24). Die Überlebenszeit unterscheidet sich nicht vom Gesamtkollektiv (s. Abbildung).

Progressive multifokale Leukoencephalopathie

Die progressive multifokale Leukoencephalopathie ist selten. Sie wird durch Papovaviren verursacht. Eine Therapie ist nicht bekannt. Die Überlebenszeiten schwanken zwischen mehreren Tagen und 18 Monaten (4), bei uns im Mittel 6,4 Monate (s. Abbildung).

Andere opportunistische Infektionen

Isosporiasis, Kokkzidioidomycose und Histoplasmose sind in Deutschland

ausgesprochene Raritäten.

Non-Hodgkin-Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome treten bei HIV-infizierten Patienten häufiger auf als bei nicht HIV-infizierten Personen und sie haben einen aggressiveren Verlauf (8). Als mittlere Überlebenszeiten wurden von verschiedenen Forschungsgruppen Intervalle bis zu einem halben Jahr genannt, also deutlich kürzer als bei anderen opportunistischen Erkrankungen, wobei mit Chemotherapie und Radiatio der Tod einige Monate herausgezögert werden kann <8><42><50><45>. In unserem Kollektiv betrug der Median der Überlebenszeit für 9 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom als AIDS-Erstdiagnose 6,4 Monate (s. Abbildung).

Patienten mit höheren CD4-Lymphozytenzahlen bei Diagnose haben eine bessere Prognose <38><37>. Vier unserer Patienten überlebten länger als ein Jahr, einer 60 Monate. Die CD4-Lymphozytenzahl dieses Patienten sind unbekannt. Zwei von den drei anderen hatten CD4-Lymphozytenzahlen über 200/MYI. Die übrigen fünf Patienten überlebten 6,5 Monate oder kürzer. Bei vier von ihnen waren die CD4-Lymphozyten bekannt und bei dreien unter 50/MYI. Die schlechteste Prognose haben Patienten nach Entwicklung eines primären Hirnlymphoms. Als mittlere Überlebenszeit ohne Therapie wird kaum mehr als ein Monat genannt (3), sie kann durch Radiatio einige Monate verlängert werden.

Der Morbus Hodgkin ist kein AIDS-definierendes Malignom. Es tritt aber häufiger im fortgeschrittenen Stadium der Immunschwäche auf, hat wie Non-Hodgkin-Lymphome einen aggressiveren Verlauf als bei nicht HIV-infizierten Patienten, ist schlecht therapierbar und ist assoziiert mit einer kurzen Überlebenszeit (38), wobei ebenfalls die Prognose bei Patienten ohne vorhergehende opportunistische Erkrankung und bei guter Immunlage als besser angesehen wird (64). Bei zwei unserer Patienten wurde vor der Diagnose AIDS ein Morbus Hodgkin diagnostiziert. Einer verstarb nach 13,3 Monaten, der andere überlebte bisher 26 Monate.

HIV wasting syndrome

AIDS geht regelhaft mit einer Abnahme des Körpergewichtes einher. Da sich manchmal trotz erheblicher Immunschwäche keine opportunistischen Erkrankungen nachweisen lassen, wurde die AIDS-Definition HIV wasting syndrome geschaffen. Es ist definiert durch einen Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes verbunden mit chronischer Diarrhoe über mindestens einen Monat oder chronischer Schwäche mit Fieber über mindestens einen Monat, wobei keine andere Ursache außer der HIV-Infektion zur Erklärung der Symptome gefunden wird (10).

Bei unseren drei Patienten, die die Diagnose als Indikator-Diagnose für AIDS gestellt bekamen, betrug die Überlebenszeiten 14,0 und 29,9 Monate, ein Patient entzog sich nach 4,2 Monaten der Beobachtung.

HIV-Enzephalopathie

Die HIV-Enzephalopathie stellt manchmal die erste AIDS-Manifestation dar (12 Fälle, s. Tabelle), meist tritt sie jedoch später auf, bei uns in 19 Fällen. Ursache ist die HIV-Infektion des Nervensystems und nicht die Immunschwäche, die jedoch meist mit ihr assoziiert ist (30). Die Überlebenszeit ist durch begleitende andere opportunistische Erkrankungen verkürzt.

Alter

Das Alter ist ein unabhängiger prognostischer Parameter. Jüngere erwachsene AIDS-Patienten überleben länger als ältere <18><70><53><2><39><5>.

Schlußfolgerung

Der wichtigste prognostische Parameter nach HIV-Infektion und AIDS ist die

CD4-Lymphozytenzahl. Ein unabhängiger prognostischer Parameter ist das Alter. Die Art der opportunistischen Erkrankungen beeinflussen die Überlebenszeit ebenfalls. Durch verbesserte therapeutische Möglichkeiten wie neue antiretrovirale Substanzen, die Prophylaxe der Pneumocystis carinii Pneumonie oder der Einsatz von G-CSF oder GM-CSF zur Verhinderung einer therapielimitierenden Neutropenie wird sich die Überlebenszeit weiter verlängern. Eine Heilung von AIDS liegt jedoch noch in weiter Ferne.

Zusammenfassung

Nach HIV-Infektion sind die Latenz bis zur Entwicklung von AIDS und die Überlebenszeit erheblichen interindividuellen Variationen unterworfen. Innerhalb von 10 Jahren erkrankt ungefähr die Hälfte aller Patienten an AIDS. Der wichtigste prognostische Parameter ist die CD4-Lymphozytenzahl. Unter 400/MYI ist das Risiko der Entwicklung von AIDS erhöht. Ein weiterer prognostischer Faktor ist das Alter des Patienten. Bei älteren Patienten schreitet die Krankheit schneller fort. AIDS geht oft ein AIDS-related-Complex voraus, unter anderem charakterisiert durch Auftreten einer oralen Candidiasis, einer oralen Haarleukoplakie oder eines multidermalen Herpes Zoster. Die Latenzzeit bis zur Entwicklung des AIDS-Vollbildes ist danach auf ungefähr ein halbes bis ein Jahr verkürzt. Die Überlebenszeit nach der Diagnose AIDS ist im Mittel nicht länger als 1 1/2 Jahre, in einigen Fällen aber auch erheblich länger. Einfluß auf die Prognose hat die Art der opportunistischen Erkrankungen. Das Kaposi-Sarkom tritt oft früher im Verlauf der Immunschwäche auf, und die Überlebenszeit nach Kaposi-Sarkom ist länger als nach anderen opportunistischen Erkrankungen. Eine vergleichsweise längere Überlebenszeit ist durch deren guten Behandelbarkeit auch nach Pneumocystis carinii Pneumonie zu verzeichnen. Besonders kurz ist die Überlebenszeit nach Auftreten eines Non-Hodgkin-Lymphoms. In den letzten Jahren hat sich die Überlebenszeit nach HIV-Infektion und AIDS etwas verlängert. Dies ist auf die Einführung einer wirksamen Prophylaxe der häufigsten opportunistischen Infektion, der Pneumocystis carinii Pneumonie zurückzuführen, auf die antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion durch Zidovudin und auf den verbesserten Kenntnisstand, der eine rechtzeitige Diagnose und Therapie opportunistischer Erkrankungen ermöglicht.

Summary

Duration of the AIDS-free period after HIV-infection and survival time vary to a wide extent. About 50 percent of the patients develop AIDS within 10 years. The most important prognostic factor is the CD4-lymphocyte count. The risk of AIDS increases significantly after CD4-lymphocyte counts drop below 400/MYI. Another prognostic factor is age. In older patients disease progresses more rapidly. AIDS often is preceded by an AIDS-Related-Complex characterized for example by Oral Candidiasis, Hairy Leukoplakia or Zoster of more than one dermatome. AIDS mostly develops 1/2 to 1 year after AIDS-Related-Complex. After AIDS is diagnosed the median survival time is not longer than 1 1/2 years. Single patients live much longer. Prognosis is influenced by the disease defining AIDS. Kaposi Sarcoma often occurs early in the course of immunodeficiency and median survival is longer than after other opportunistic diseases. Survival also is longer after Pneumocystis Carinii Pneumonia since it is well treatable. A very short survival has been noticed after Non-Hodgkin-Lymphoma. During the last few years survival after HIV-infection and AIDS has been prolonged a little by sufficient prophylaxis of Pneumocystis Carinii Pneumonia which is the most frequent opportunistic disease, by antiretroviral treatment with Zidovudine and by increase of knowledge which makes early diagnosis and treatment of opportunistic diseases possible.

Literatur und Zusätze:

Literatur:

(1) Barre-Sinoussi, F., J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dautet, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier: *Science* 220 (1983) 868

(2) Batalla, J., J. M. Gatell, J. A. Cayla, A. Plasencia, J. M. Jansa, N. Parellada: *AIDS* 3 (1989) 355

(3) Baumgartner, J. E., J. R. Rachlin, J. H. Beckstead, T. C. Meeker, R. M. Levy, W. M. Wara, M. L. Rosenblum: *J. Neurosurg.* 73 (1990) 206

(4) Berger, J. R., B. Kaszovitz, M. J. Post, G. Dickinson: *Ann. Intern. Med.* 107 (1987) 78

(5) Blaxhult, A., F. Granath, K. Lidman, J. Giesecke: *AIDS* 4 (1990) 125

(6) Bohle, C., M. Sinn, E. Werner, F. Staib: *Klin. Wochenschr.* 64 (1986) 165

(7) Bottiger, B., L. Morfeldt-Manson, P. Putkonen, B. Nilsson, I. Julander, G. Biberfeld: *Scand. J. Infect. Dis.* 21 (1989) 507

(8) Boyle, M. J., C. E. Swanson, J. J. Turner, I. L. Thompson, J. Roberts, R. Penny, D. A. Cooper: *Br. J. Haematol.* 76 (1990) 506

(9) Carlson, R. V., D. C. Skegg, C. Paul, G. F. Spears: *N. Z. Med. J.* 104 (1991) 131

(10) Centers for Disease Control: *MMWR* 36, suppl. 1 (1987) 3