

# 22. Hämophilie-Symposium

---

Hamburg 1991

Herausgeber: G. Landbeck, I. Scharrer,  
W. Schramm

Verhandlungsberichte:

Frühe Interventionstherapie bei HIV-infizierten Hämophilen

Psychosoziale Betreuung HIV-infizierter Hämophiler:

Multizentrische Studien des Bundesministeriums für Jugend, Familie,  
Frauen und Gesundheit

Erfahrungen mit neuen Faktor VIII- und IX-Konzentraten

Thrombophilie

Wissenschaftliche Leitung:

G. Landbeck, Hamburg

I. Scharrer, Frankfurt

W. Schramm, München

Moderatoren:

H. Beeser, Freiburg; H.-H. Brackmann, Bonn; F. Deinhard, München;

M. Eibl, Wien; F.-D. Goebel, München; Ch. Heinrichs, Berlin;

G. Landbeck, Hamburg; E. Lechler, Köln; K. Lechner, Wien;

H. Rasche, Bremen; I. Scharrer, Frankfurt; K. Schimpf, Heidelberg;

W. Schramm, München; E. Seifried, Ulm; A.-H. Sutor, Freiburg;

E. Wenzel, Homburg; R. Zimmermann, Heidelberg

**Springer-Verlag**

Berlin Heidelberg New York

London Paris Tokyo

Hong Kong Barcelona

Budapest

Professor Dr. med. Inge Scharrer  
Abteilung für Angiologie, Universitätsklinikum  
Theodor-Stern-Kai 7  
6000 Frankfurt am Main 70

Professor Dr. med. Wolfgang Schramm  
Hämostaseologische Abteilung  
Med. Klinik Innenstadt  
Ziemssenstraße 1  
8000 München 2

ISBN 3-540-56096-3 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1992  
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Druck u. Verarbeitung: Ernst Kieser GmbH, 8902 Neusäß  
23/3145/5 4 3 2 1 0 – gedruckt auf säurefreiem Papier

# Inhaltsverzeichnis

Begrüßung und Einleitung . . . . .	1
G. LANDBECK	

## I. Frühe Interventionstherapie bei HIV-infizierten Hämophilen

Todesursachen und AIDS-Erkrankungen Hämophiler in der BRD; Umfrageergebnisse 1991 . . . . .	7
G. LANDBECK	

Virustatische Behandlung der HIV-Infektion . . . . .	15
F.-D. GOEBEL, U. KRONAWITTER, J. R. BOGNER	

Pharmakokinetik von Zidovudin bei HIV-infizierten Hämophilen mit chronischer Hepatitis . . . . .	21
J. K. ROCKSTROH, H. HILLE, F. E. BAUER, D. NIESE, H.-H. BRACKMANN, J. OLDENBURG, S. EWIG	

Die Anwendung von Impfstoffen in der Prophylaxe und Therapie des erworbenen Immundefizienzsyndroms (AIDS) . . . . .	26
J. W. MANNHALTER, M. M. EIBL	

Therapie der Infektionssyndrome bei AIDS und HIV-Infektion . . . . .	36
D. EICHENLAUB, T. LÖSCHER	

AIDS-Inzidenz und -Manifestationen bei Hämophilen – aktuelle Entwicklung unter Zidovudin und Pentamidin-Prophylaxe . . . . .	48
S. EWIG, J. ROCKSTROH, D. NIESE, H.-H. BRACKMANN	

Infektionsgefährdung von medizinischem Personal und Angehörigen HIV-infizierter Hämophiler: Verhütung und Sofortmaßnahmen . . . . .	56
L. GÜRTLER	

Sofortmaßnahmen bei akzidentellem HIV-Kontakt . . . . .	65
H. WANK, U. KALOUSEK, H. GADNER	

**II. Psychosoziale Betreuung HIV-infizierter Hämophiler: Multizentrische Studien des Bundesministeriums für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit**

Psychosoziale Betreuung von Angehörigen HIV-infizierter Patienten am Hämophilie-Zentrum Bonn und bei der AIDS-Hilfe Bonn e. V. . . . . 73  
 E. SCHLEITHOFF, A. VON KRIES, H.-H. BRACKMANN

Schwerpunkte der Beratung und therapeutischen Begleitung HIV-infizierter Patienten . . . . . 79  
 Ch. KÜHBORTH, I. SCHARRER

Erfahrungen in der psychosozialen Betreuung bei Hämophilie und HIV-Infektion . . . . . 88  
 M. M. SCHNEIDER, K. H. FLEISCHER-KREIPL, F. ROMMEL, R. PUCHTA, M. ERMANN, W. SCHRAMM

**III. Erfahrungen mit neuen Faktor VIII- und IX-Konzentraten**

Erfahrungen mit hochgereinigten Faktor VIII-Konzentraten . . . . . 101  
 H.-H. BRACKMANN, J. OLDENBURG, J. K. ROCKSTROH, U. HAMMERSTEIN

Faktor VIII-Behandlung bei HIV-infizierten Hämophilen: Einfluß des Konzentrattyps auf den Verlauf der HIV-Infektion . . . . . 114  
 S. EICHINGER, I. PABINGER, U. KÖLLER, P. A. KYRLE, P. KIER, B. SCHNEIDER, K. LECHNER

Modulation of Immune System by Factor Concentrates . . . . . 118  
 E. BERNTORP, E. WALDENSTRÖM

Ergebnisse zur Virussicherheit eines TNBP/TWEEN-behandelten Faktor VIII- bzw. IX-Präparates in der Hämophiliebehandlung (PUP's study) . . . . . 127  
 H. POLLMANN, M. BINDER, R. ROKICKA-MILEWSKA, M. WIELOPOLSKA, A. KLUKOWSKA, A. ADAMOWIEZ-SALACH, H. GAZDA

Klinische Erfahrungen mit zwei rekombinanten Faktor VIII-Konzentraten 132  
 E. AYGÖREN, H.-H. BRACKMANN, I. SCHARRER

Thrombogenität von Faktor IX-haltigen Konzentraten . . . . . 137  
 H. P. SCHWARZ

Thrombogenität von Faktor IX-haltigen Gerinnungskonzentraten. Ein Erfahrungsbericht von 1970 bis 1990 . . . . . 144  
 J. OLDENBURG, R. SCHWAAB, U. HAMMERSTEIN, H.-H. BRACKMANN

Erfahrungen und Bewertung vergleichender Faktor  
 VIIIc-Aktivitätsmessungen mit Einstufen-, Zweistufen- und chromogenen  
 Methoden in hochgereinigten Faktor VIII-Konzentraten . . . . . 150  
 H. BEESER

In-vitro-Charakteristik aktueller hochgereinigter Faktor IX-Konzentrate . 154  
 H. BEESER, H. R. LANG

In-vitro-Charakteristik von gepooltem virusinaktivierten lyophilisierten  
 Frischplasma . . . . . 158  
 H. BEESER, H. R. LANG

**IV. Thrombophilie**

Normale und abnormale Varianten des humanen Fibrinogens . . . . . 163  
 A. H. HENSCHEN, K. G. KRIEGLSTEIN, R. E. BAUMANN, H. C. PIRKLE

Dysfibrinogenemia as Thrombophilic Factor . . . . . 174  
 F. HAVERKATE

Dysfibrinogenämie – Homburg I- VI . . . . . 177  
 J. GROSS, U. T. SEYFERT, J. KOSCIELNY, E. WENZEL

Faktor XII-Mangel und Thrombophilie . . . . . 184  
 C. MANNHALTER, W. M. HALBMAYER, M. FISCHER

Faktor XII-Mangel . . . . . 189  
 K. HASLER, P. BERNSTEIN

Untersuchungen zur Fibrinolyseaktivität bei Faktor XII-Mangel . . . . . 191  
 G. SIEGERT, I. BIESTER

Rezidivierende thromboembolische Erscheinungen bei einer Patientin  
 mit kongenitalem Faktor XII-Mangel . . . . . 197  
 R. ZIMMERMANN, R. TECL, V. KORTEN

**V. Freie Vorträge**

Die Indikation zur operativen Behandlung bei hämorrhagischen Diathesen  
 in der Orthopädie – Erfahrungen über 10 Jahre . . . . . 203  
 L. HOVY, I. SCHARRER

HIV-Infektion und orthopädische Operation? . . . . . 208  
 H. H. EICKHOFF, J. OLDENBURG, H.-H. BRACKMANN, W. KOCH

Eine weitere erfolgreiche phänotypische Heilung einer schweren Hämophilie A durch orthotope Lebertransplantation . . .	218
P. FISCHBACH, L. O. HATTENBACH, B. MARKUS, H. C. WENISCH, C. ALLERS, A. ENCKE, I. SCHARRER	
Erfolgreiche allogene Knochenmarktransplantation eines Kindes mit Pyknodysostose und Thrombasthenie . . . . .	229
E. SEIFRIED, B. KEHREL, J. GREHER, T. KOHN, W. FRIEDRICH	
Diagnose und Therapie der angeborenen milden Thrombozytenfunktionsstörung: Ein Bericht über 14 Patienten . . . . .	233
H. KNECHT, Ph. SCHNEIDER, F. BACHMANN	
Inzidenz der Faktor VIII-Hemmkörperentwicklung bei Hämophilie-Patienten und kumulatives Risiko in Abhängigkeit von Alter und Substitutionstherapie. Ergebnisse einer 15jährigen Longitudinal-Studie	238
S. EHRENFORTH, W. KREUZ, R. LINDE, D. MENZER, T. BEEG, I. SCHARRER	
Therapie und Verlauf von erworbenen Faktor VIII-Inhibitoren bei nicht-hämophilen Patienten . . . . .	250
F. STÖRKEL, W. MONDORF, I. SCHARRER	
Recombinantes humanes Interferon-alpha (rh IFN) zur Behandlung eines therapieresistenten postpartalen Hemmkörpers gegen Faktor VIII .	257
R. SCHWERDTFEGER, G. HINTZ, D. HUHN	
Lupus-Inhibitor-verdächtige aPTT-Verlängerungen bei Kindern in der präoperativen Gerinnungsdiagnostik . . . . .	263
A.-M. MINGERS, J. PANNENBECKER, A. H. SUTOR	
Erworbener Thrombininhibitor bei zwei Kindern . . . . .	268
W. ZENZ, K. FINDING, W. MUNTEAN	
Heparinsensitivität von 5 Thromboplastinen zur Bestimmung der Thromboplastinzeit . . . . .	272
P. HELLSTERN, B. FALLER, A. SPAETT	
Abnormale Multimerenstruktur des von Willebrand-Faktors in den Thrombozyten – Beobachtungen an 6 Fällen . . . . .	280
Th. ELLER, M. BOMHARD, J. ALBERT, J. MAYER, F. KELLER	
Multiple Thrombosen und Kumarin-induzierte Hautnekrosen bei einem Kind mit Antiphospholipid-Antikörpern: Effekt der Gabe von Prothrombin C-Konzentrat . . . . .	285
W. MUNTEAN, K. FINDING, A. GAMILLSCHEG, H. P. SCHWARZ	

Einleitung einer Kumintherapie unter Substitution mit Protein C-Konzentrat bei einem ungewöhnlichen Fall von Protein C-Mangel . . .	293
B. KEMKES-MATTHES	
Hämophilie-Behandlung der vergangenen 10 Jahre im zweigeteilten Berlin . . . . .	299
Ch. HEINRICHS, R. SCHWERTFEGER, L. HEMPELMANN, Ch. BECK, St. BUCHMANN	
Geschlechtsverhältnis der Mutationsraten bei der Hämophilie A und dessen Bedeutung für die Konduktorinnendiagnostik . . . . .	305
J. OLDENBURG, R. SCHWAAB, P. HAKENBERG, U. HAMMERSTEIN, H.-H. BRACKMANN, K. OLEK	
Genomische Diagnostik und Charakterisierung molekularer Defekte bei Hämophilie B . . . . .	311
F. H. HERRMANN, W. SCHRÖDER, K. HERRMANN, M. WEHNERT	
Hämostaseologische Veränderungen bei Kindern mit venösen und arteriellen Thrombosen im Rahmen maligner Systemerkrankungen . . . .	318
U. NOWAK-GÖTTL, V. HACH-WUNDERLE, D. SCHWABE, I. SCHARRER	

# Virustatische Behandlung der HIV-Infektion

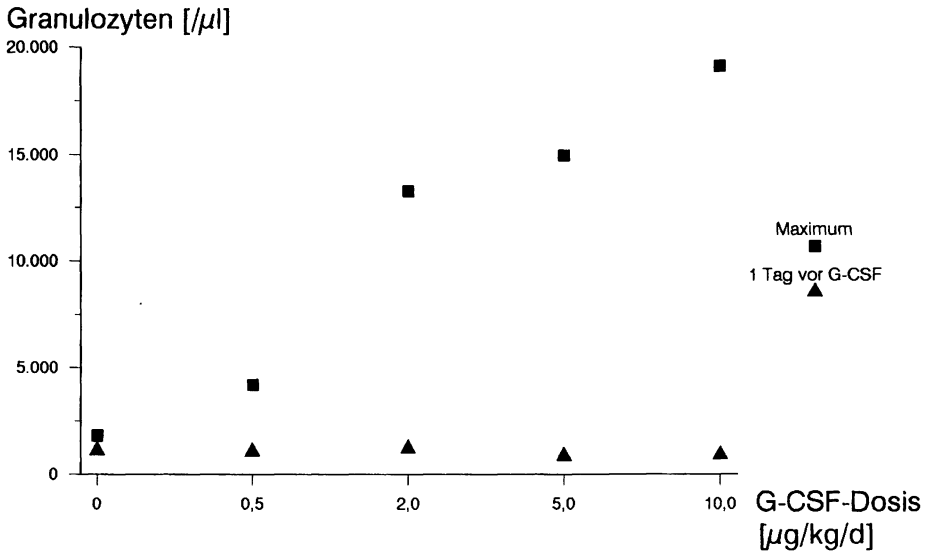
F.-D. GOEBEL, U. KRONAWITTER, J. R. BOGNER (München)

Das wichtigste und entscheidende Ziel einer virustatischen Therapie bei HIV-Infektion besteht in einer Verlängerung der Überlebenszeit. Das ist der Zentralmaßstab für die Effektivität einer Substanz bei einer potentiell tödlichen Krankheit. Dieses Ziel kann jedoch nicht um jeden Preis angestrebt werden, sondern nur unter Berücksichtigung einer ausreichenden Lebensqualität des Patienten. Eine solche Verbesserung der Lebensqualität ist vor allem durch eine Verminderung opportunistischer Manifestationen und vor allem eine Verlängerung der AIDS-freien Zeit zu erreichen. Je früher eine virustatische Therapie eingesetzt werden soll, desto geringer muß das Nebenwirkungsspektrum sein, da in frühen Stadien der HIV-Infektion die Patienten entweder asymptomatisch sind oder nur geringe Beschwerden haben.

Die überwältigende Mehrzahl der HIV-Infizierten verstirbt nicht an den unmittelbaren Folgen der Virusinfektion selbst, sondern an den durch den Immundefekt hervorgerufenen opportunistischen Manifestationen. Schon frühzeitig nach der HIV-Infektion beginnt die Entwicklung des Immundefektes mit einem mehr oder weniger kontinuierlichen Abfall der CD4-positiven Helferlymphozyten bei einem anfänglichen Anstieg der CD8-positiven Suppressorzellen, woraus eine inverse Ratio CD4/CD8 von kleiner als 1 resultiert. Ob es je gelingt, bei bereits eingetretenem oder gar fortgeschrittenem Immundefekt durch virustatische Therapie eine *restitutio ad integrum* der Abwehrlage zu erreichen, ist völlig ungeklärt. Allein schon aus diesem Grunde erscheint es außerordentlich sinnvoll, eine Therapie bei noch intaktem oder klinisch noch nicht relevant geschädigtem Immunsystem zu beginnen. Therapieziel einer virustatischen Behandlung sollte daher auch die Verzögerung oder besser die Verhinderung der Entwicklung des Immundefektes sein.

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit Azidothymidin (Zidovudin, Retrovir®) bei Patienten mit fortgeschrittenem AIDS-related-complex oder Vollbild AIDS ließ sich im Jahre 1986 zeigen, daß eine virustatische Therapie einen eindeutig lebensverlängernden Effekt haben kann. Der Unterschied zwischen der mit Verum behandelten Gruppe mit 1 Verstorbenen gegenüber 16 Verstorbenen in dem Placebo-Arm war hochsignifikant und bewies die Effektivität der Therapie [1]. Dieser Erfolg wurde zunächst mit großer Euphorie aufgenommen, bald jedoch zeigte sich bei genauerer Betrachtung der Studienergebnisse, daß dieser Erfolg durch erhebliche Nebenwirkungen belastet war. Von subjektiven Beschwerden wie Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen und vor allem Oberbauchbeschwerden abgesehen, waren die Veränderungen des blutbil-





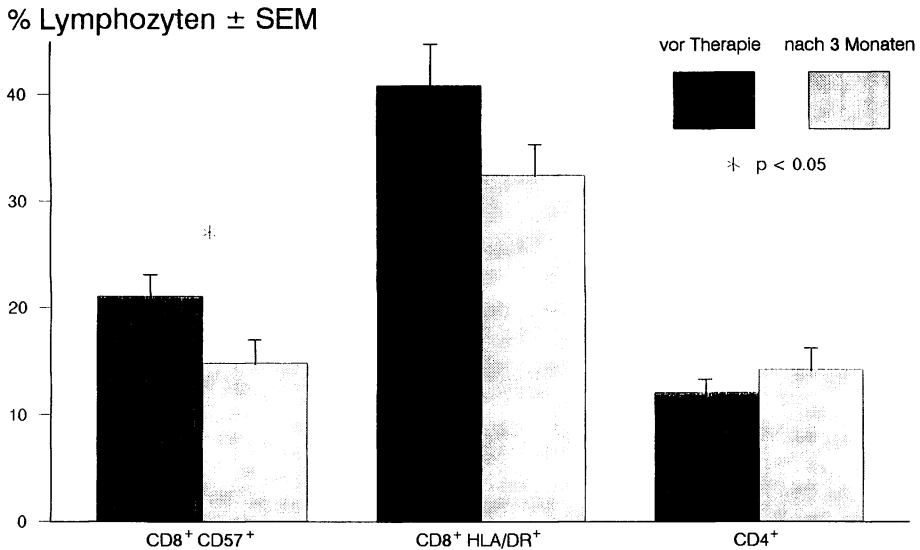
Je 2 Patienten erhielten dieselbe Dosis von G-CSF

**Abb. 1.** Dosis-abhängiger Anstieg der Granulozyten („maximal response“) nach subcutaner Gabe von G-CSF

denden Knochenmarks Therapie-limitierend. Megaloblastäre Veränderungen des roten Blutbildes waren bei fast 100 % der Therapierten zu beobachten, in einem hohen Prozentsatz kam es zur Dosisreduktion oder zum Therapieabbruch wegen einer Anämie. Der Anstieg des mittleren Zellvolumens der Erythrozyten und des HbE tritt so konstant auf, daß er einen hervorragenden Maßstab für die Compliance der Patienten darstellt, ihr Medikament tatsächlich einzunehmen. Einen weiteren limitierenden Faktor stellte die Entwicklung der Granulozytopenie ebenfalls bei einem hohen Prozentsatz der behandelten Patienten dar [2].

War die Anämie noch mit mehr oder weniger regelmäßigen Blutübertragungen kompensierbar, wodurch ein Therapieabbruch vermieden werden konnte, so war die Entwicklung der Neutropenie zunächst ein für die Fortsetzung der Therapie unüberwindliches Hindernis. Inzwischen haben Studien mit granulocyte-colony-stimulating-factor (G-CSF) nachweisen können, daß auch diese Nebenwirkung kompensierbar ist. In einer Dosisfindungsstudie konnten wir zeigen, daß die maximale Granulozytenantwort auf G-CSF eindeutig dosisabhängig ist [3] (Abb. 1). Durch tägliche s.c.-Gabe von G-CSF konnte die AZT-Therapie mit unveränderter – ursprünglich neutropenisch wirkender – Dosis mit Granulozytenzahlen über 2000/μl fortgeführt werden.

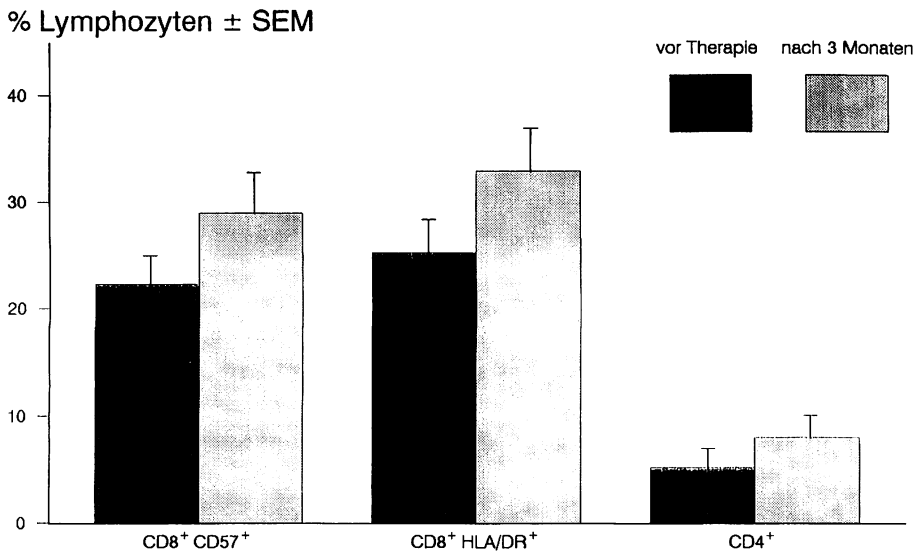
In einer ebenfalls Placebo-kontrollierten Studie der AIDS-Clinical-Trial-Group (ACTG, Protokoll 002) bei AIDS-Patienten mit Zustand nach Pneumocystis carinii-Pneumonie, ließen sich die Befunde der Lebensverlängerung mit AZT bestätigen. Neben dem Placebo-Arm enthielt die Studie einen Therapie-Arm mit 600 mg AZT/Tag und einen weiteren mit der ursprünglich angewandten Dosis von 1500 mg/Tag. Es zeigte sich, daß unter Therapie mehr Patienten über-



**Abb. 2.** Anstieg der aktivierten Lymphozyten (CD8-positiv/CD57-positiv und CD8-positiv HLA/DR-positiv vor und 3 Monate nach Beginn einer AZT-Therapie bei Patienten im Stadium WR 2 bis 4

lebten als in der Placebogruppe und daß die Effektivität von 600 mg gegenüber 1500 mg/Tag tendenziell sogar besser war. Auch war die Nebenwirkungsrate in Form von Anämie und Granulozytopenie in der 600 mg Gruppe signifikant niedriger als in der Hochdosisgruppe [4]. Bei gleicher Effektivität, jedoch bei signifikant geringerer Rate unerwünschter Wirkungen bei 600 mg erfolgte die allgemeine Empfehlung zur Therapie von AIDS-Patienten mit 600 mg/Tag verteilt auf mehrere Einzeldosen.

In einer weiteren Studie der ACTG (Protokoll 016) bei Patienten mit frühem AIDS-related-complex und Helferzellzahlen unter 500/ $\mu$ l zeigte sich signifikant häufiger ein Fortschreiten der Krankheit unter Placebo gegenüber AZT. Da die Therapie in früheren Stadien der HIV-Infektion begonnen worden war, gab es weder unter Placebo noch unter AZT einen Todesfall. Das wichtigste Kriterium einer Verlängerung der Überlebenszeit unter virustatischer Therapie ließ sich also in dieser Studie nicht mehr beurteilen. Statt dessen wurden sekundäre Merkmale eines Fortschreitens der Krankheit als Endpunkte definiert [5]. Schließlich wurde eine weitere Studie (ACTG, Protokoll 019) an völlig asymptomatischen HIV-Infizierten durchgeführt. Über 3000 Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert und erhielten entweder Placebo oder 500 mg AZT oder 1500 AZT/Tag. Je nach ihrer CD4-Zahl wurden sie in Gruppen stratifiziert. Das Ergebnis [6] zeigte, daß die Progression unter AZT gegenüber der mit Placebo behandelten Gruppe signifikant verzögert wurde. Die hämatologischen Nebenwirkungen traten unter 1500 mg bei etwa 6 % der Therapierten auf gegenüber etwa 3 % in der 500 mg Gruppe. Die Häufigkeit der Granulozytopenie war in der 500 mg-AZT-Gruppe gleich selten zu beobachten wie in der Gruppe mit Placebo.



**Abb. 3.** Gleiche Darstellung wie in Abbildung 2 vor und 3 Monate nach Therapiebeginn mit AZT bei Patienten im Stadium WR 5 und 6

In einer anderen Pilotstudie [7] wurden Veränderungen labortechnischer Befunde bei 3 Therapiegruppen, behandelt mit 300 mg, 600 mg oder 1500 mg AZT/Tag geprüft. Der Anstieg der CD4-Zellen war in der 300 mg Gruppe stärker als in den 600 mg und 1500 mg Gruppen. Der Rückgang der HIV-Antigenkonzentration im Serum war in allen drei Gruppen vergleichbar ausgeprägt. Die Berechnung des kumulativen Anteils von Patienten mit Toxizität des Schweregrades III und IV ergab unter 1500 mg 100 % nach einem Jahr, 35 % nach 18 Monaten mit 600 mg/Tag und 10 % nach 2 Jahren mit 300 mg/Tag [7].

Unsere Untersuchungen von Lymphozytensubsets vor und während einer AZT-Therapie ergaben weitere Hinweise darauf, daß der Beginn einer AZT-Therapie in frühen Stadien effektiver sein könnte als in späten Stadien. Bei 37 HIV-infizierten Patienten mit Therapiestart im Stadium WR 2 bis WR 4 wurden die aktivierten Suppressorzellen jeweils vor und 3 Monate nach Beginn einer Therapie mit 500 mg AZT pro Tag (2x250 mg/die) bestimmt. Dabei zeigte sich in diesem Stadium eine signifikante Abnahme der CD8<sup>+</sup>/CD57<sup>+</sup>-Zellen wie auch der CD8<sup>+</sup>/HLA/DR<sup>+</sup>-Zellen 3 Monate nach Beginn der antiviralen Therapie gegenüber dem Ausgangswert (Abb. 2). Die gleiche Untersuchung bei 24 Patienten im Stadium WR 5 und WR 6, also ARC und AIDS, zeigte jedoch 3 Monate nach Therapiebeginn einen signifikanten Anstieg dieser aktivierten Suppressorlymphozyten (Abb. 3). In Anbetracht der Tatsache, daß die Virusreplikation mit dem Aktivitätszustand der Lymphozyten zunimmt, scheint ein Therapiebeginn in einem frühen Stadium der Aktivierung der Lymphozyten entgegen zu wirken und möglicherweise dadurch die Virusreplikation zu reduzieren. Dieser Effekt ist offenbar in den Spätstadien zumindestens in der durchgeführten Untersuchung nicht erkennbar.

Sowohl aufgrund theoretischer Überlegungen, positiver Effekte bei in-vitro-Untersuchungen als auch der klinischen Daten aus den amerikanischen ACTG-Studien erscheint es sinnvoll, bei asymptomatischen Patienten mit erkennbarem Immundefekt eine antiretrovirale Therapie einzuleiten. Die Verzögerung der Krankheitsprogression ist durch die publizierten Studienergebnisse belegt. Dennoch ist die Frage nach einer Frühtherapie nicht abschließend zu beantworten. Ein besonderes Problem in diesem Zusammenhang stellt die nachgewiesene Resistenzentwicklung der Viren gegen AZT dar. Werden AIDS-Patienten im späten Stadium des ARC oder bei Vollbild AIDS erstmals mit AZT behandelt, sind die Viren nach spätestens 2 Jahren AZT resistent [8]. Die Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung hängt offenbar von dem Stadium ab, in dem die Therapie begonnen wird [9]. Dies ist erklärbar durch die zunehmende Virusreplikation in den späteren Stadien. Die klinische Bedeutung der Resistenzentwicklung ist bisher nicht klar. Die labortechnisch nachweisbare Resistenzentwicklung ist nicht begleitet von einer erkennbaren klinischen Verschlechterung des Patientenstatus.

Inwieweit eine erzielbare Progressionsverzögerung in den Frühstadien der HIV-Infektion letztendlich zu einer Lebensverlängerung der Patienten führt, ist eine bisher ungeklärte Frage. In den ACTG-Studien 016 und 019 hat es weder in der Placebo- noch in der Verum-Gruppe Todesfälle gegeben, so daß diese Studien zur Beantwortung dieser wichtigen Frage nicht beitragen können. Unbeschadet der Frage nach dem definitiven Vorteil im Sinne der Lebensverlängerung bewirkt eine Progressionsverzögerung durch den früheren Einsatz der antiviralen Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität durch Hinausschieben von Krankheitssymptomen. In Anbetracht der Intensität der Therapieforschung könnte ein früherer Beginn der antiviralen Therapie auch dazu führen, daß mehr Patienten in einem besseren Zustand in die Aera kommen, in der das Spektrum der antiviralen Therapiemöglichkeiten ganz erheblich verbessert ist. Die Tatsache, daß eine AZT-Resistenz die Therapie mit anderen Nukleosidanaloga oder gar Substanzen mit anderen Angriffspunkten im intrazellulären Lebenszyklus des Virus zuläßt, weil die AZT-Resistenz hochspezifisch ist, öffnet den Weg zu Kombinationstherapien oder auch zur sequentiellen Therapie.

## Literatur

1. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et al (1987) The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a doubleblind placebo controlled trial. *N Engl J Med* 317:185–191
2. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH et al (1987) The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 317:192–197
3. Kronawitter U, Fießl HS, Matuschke A, Goebel F-D (1991) Effects and side-effects of G-CSF in patients with neutropenia due to Azidothymidine (AZT). 7th Int Conf AIDS, Florence, Abstr 2153
4. Fischl MA, Parker CB, Petinelli C et al (1990) A randomized trial of reduced daily dose of zidovudine in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 323:1009–1014

5. Fischl MA, Richman DD, Hansen N et al (1990) The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type I (HIV) infection. *Ann Int Med* 112:727–737
6. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA et al (1990) Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 322:941–949
7. Collier AC, Bozzette RW, Coombs RW et al (1990) A pilot study of low-dose zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 323:1015–1021
8. Larder BA, Darby G, Richman DD et al ((1989) HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 243:1731–1734
9. Boucher CAB, Tersamette M, Lange JMA et al (1990) Zidovudine sensitivity of human immunodeficiency viruses from high risk, symptom-free individuals during therapy. *Lancet* 336:585–590