

Die Rolle von Viren bei tiefen Atemwegsinfektionen des Erwachsenen

Teil 2: Akute Bronchitis, exazerbierte COPD, Pneumonie und Influenza

The Impact of Viruses in Lower Respiratory Tract Infections of the Adult
Part II: Acute Bronchitis, Acute Exacerbated COPD, Pneumonia, and Influenza

Autoren

S. R. Ott^{1,2*}, G. Rohde³, P. M. Lepper^{2*}, B. Hauptmeier^{3*}, R. Bals^{4*}, M. W. R. Pletz^{5*}, C. Schumann^{6*}, C. Steininger^{7*}, M. Kleines^{8*}, H. Geerdes-Fenge^{9*}

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 12. 5. 2009
akzeptiert nach Revision
26. 8. 2009

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215197>
Pneumologie 2010; 64:
18–27 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. Sebastian R. Ott
Universitätsklinik für
Pneumologie
Universitätsspital Bern
(Inselspital)
3010 Bern
Schweiz
sebastian.ott@insel.ch

Serienherausgeber

B. Schaaf, Dortmund
G. Rohde, Bochum

Zusammenfassung



Infektionen des Respirationstrakts sind in industrialisierten Ländern eine der häufigsten Ursachen für ärztliche Konsultationen, wobei rund ein Drittel dieser Erkrankungen die tiefen Atemwege betreffen. Hierzu zählen neben der akuten Bronchitis auch die akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), die ambulante oder nosokomial erworbene Pneumonie und als besondere Entität die Influenza, die sämtliche Abschnitte des Respirationstrakt betreffen kann. Über lange Zeit wurde aus Mangel an geeigneten Untersuchungsmethoden die Bedeutung von respiratorischen Viren bei der Genese dieser Infektionen wahrscheinlich unterschätzt. Da bislang oft eine bakterielle Genese vermutet wurde, erfolgte im klinischen Alltag, insbesondere bei der akuten Bronchitis oder der exazerbierten COPD, in vielen Fällen eine antibiotische Behandlung, die wahrscheinlich nicht erforderlich ist und das Risiko einer Resistenzentwicklung beinhaltet. Erst mit der Einführung von sensitiveren Nachweisverfahren für Viren, wie zum Beispiel der Polymerasekettenreaktion (PCR), gelingt ein sicherer und zuverlässiger Nachweis von respiratorischen Viren, der Aussagen über deren Bedeutung bei Infektionen des tiefen Respirationstrakts erlaubt. Im Rahmen dieser dreiteiligen Serie soll deshalb anhand der aktuellen Literatur ein Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand zur Bedeutung von respiratorischen Viren bei tiefen Atemwegsinfektionen des Erwachsenen gegeben werden. Der erste Teil befasste sich mit spezifischen Erregern, Pathogenese und Diagnostik. Im aktuellen Teil wird auf die Rolle von Viren bei den häufigsten Formen der tiefen Atemwegsinfekte (s.o.) eingegangen, und der dritte und letzte Teil behandelt Therapie und Prävention.

Abstract



In industrialized countries respiratory tract infections are one of the most common reasons for medical consultations. It is assumed that almost one third of these infections affect the lower respiratory tract (LRTI), e.g. acute bronchitis, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), community- or hospital-acquired pneumonia and influenza. Due to a lack of sufficient and valid investigations on the epidemiology of respiratory viruses, their impact on the pathogenesis of LRTI has probably been underestimated for a long time. Therefore, there might have been many cases of needless antibiotic treatment, particularly in cases of acute bronchitis or acute exacerbations of COPD, because of an assumed bacteriological aetiology. Following the introduction of diagnostic procedures with increased sensitivity, such as polymerase chain reaction, it is possible to reliably detect respiratory viruses and to illuminate their role in the pathogenesis of LRTI of the adult. We have reviewed the current literature to elucidate the role of viruses in the pathogenesis of LRTI. The first part of this series described frequent viral pathogens, pathogenesis of viral LRTI, and diagnostic procedures. In this 2nd part the aetiological role of viruses in the most frequent forms of LRTI will be highlighted, and the third and last part will provide an overview of therapeutic and preventive options.

Gefördert durch die Paul Ehrlich Gesellschaft (PEG).

* Alle Autoren haben gleichermaßen zur Erstellung des Manuskriptes beigetragen.

Einleitung

Nachdem im ersten Teil (Pneumologie 2009; 63: 709–717) der Serie Pathogenese und Diagnostik bei viralen Atemwegsinfekten sowie die wichtigsten Viren vorgestellt wurden, beschäftigt sich der zweite Teil der Serie zur Bedeutung von Viren bei Atemwegsinfektionen mit dem klinischen Erscheinungsbild dieser Erkrankungen. Da die ätiologische Bedeutung von Viren bei den sehr häufigen Infekten der oberen Atemwege („Erkältung“ bzw. „Common Cold“) hinreichend bekannt und anerkannt ist, beschränken wir uns im Folgenden auf die Darstellung der typischen Infektionen der unteren Atemwege („akute Bronchitis“, AE-COPD und Pneumonie) und die ätiologische Bedeutung von Viren bei diesen Krankheitsbildern. Darüber hinaus wird wegen der klinischen Relevanz auch die Influenza, als eigenständige Krankheitsentität, die sämtliche Abschnitte des Respirationstraktes betreffen kann, gesondert dargestellt.

Durch Viren verursachte Infektionen des unteren Respirationstraktes

Akute Bronchitis

Definition

Die akute Bronchitis ist eine akute Entzündung des Bronchialbaums, die durch akuten (d.h. < 3 Wochen anhaltenden) Husten mit oder ohne Auswurf gekennzeichnet ist. Meist finden sich auch Symptome einer Infektion der oberen Atemwege, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und allgemeines Krankheitsgefühl. Häufig geht sie auch mit einer Tracheitis im Sinne einer Tracheobronchitis einher [1,2]. Die Definition beruht ausschließlich auf klinischen Symptomen. Wichtige Differenzialdiagnosen sind Infektionen der oberen Atemwege („Common Cold“), Influenza, Pneumonie, aber auch eine Tuberkulose oder nicht-pulmonale Erkrankungen, wie z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz. Ferner ist ein neu aufgetretenes Asthma bronchiale in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen [3,4]. So fand sich in einer Studie bei rund einem Drittel aller Patienten, die wegen 2–4 Wochen anhaltenden Hustens unter der Arbeitsdiagnose „akute Bronchitis“ untersucht und behandelt wurden, ein neu aufgetretenes Asthma bronchiale als Ursache der Beschwerden [4]. Die Unterscheidung zwischen akuter Bronchitis und Pneumonie kann nur anhand einer Röntgenthoraxuntersuchung getroffen werden [5].

Epidemiologie

Die akute Bronchitis ist eine der häufigsten Erkrankungen, die zu Arztkonsultationen führen. Im Jahre 2005 war in Deutschland nach Daten einer großen Krankenkasse die akute Bronchitis die dritthäufigste Erkrankung, die zu einer Arbeitsunfähigkeit führte [6]. In diesem Patientenkollektiv erfolgte eine Antibiotikatherapie bei 52% aller Patienten mit akuter Bronchitis, während Antibiotika bei der Diagnose Pneumonie in 76% und bei der Diagnose „Grippe“ (± Virennachweis) immerhin in 20% verordnet wurden. Die akute Bronchitis hat wie die anderen Infektionskrankheiten der oberen und unteren Atemwege eine deutlich saisonale Ausprägung, die einen deutlichen Zusammenhang mit der Lufttemperatur hat. Dabei kann die Häufigkeit im Winter bis zu siebenfach höher als im Sommer sein [6].

Ätiologie

Dass die Inhalation von virushaltigem Aerosol eine Tracheobronchitis auslösen kann, zeigte bereits ein Versuch aus dem Jahr 1965 am National Institute of Health in Bethesda/USA. Acht Probanden, bei denen keine vorherige Immunität gegen Rhinoviren bestand, inhalierten ein Rhinovirus-haltiges Aerosol. Alle Probanden entwickelten Rhinitis, Husten und Allgemeinsymptome, drei davon sogar mit Zeichen einer schweren akuten Tracheobronchitis, drei mit mäßiger Tracheobronchitis und zwei mit überwiegend Schnupfen und nur mäßigem Husten [7]. Leider gibt es nur wenige aktuelle Studien zur Erregerdiagnostik der akuten Bronchitis. Die in den Lehrbüchern verbreiteten Angaben von > 90% viraler Ätiologie lassen sich nur indirekt ableiten. Serologische Studien aus den achtziger und neunziger Jahren wiesen bei ambulanten Patienten in 14–19% der Erkrankungen Viren nach, wobei ein Erregernachweis ohnehin nur in 16–29% der Fälle gelang [8,9]. In einer der größten Studien wiesen Macfarlane et al. im Winterhalbjahr 2001 bei 55% der Patienten mit LRTI (n=316) einen Erreger nach, teilweise auch in Form von Mischinfektionen [10]. Der Erregernachweis erfolgte dabei kulturell (bakteriell sowie viral), serologisch oder mittels PCR. Bei 26% aller Patienten fanden sich Bakterien (Pneumokokken, *Hämophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*), bei 24% der Patienten „atypische“ Erreger (*Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae*) und nur bei 19% der Patienten Viren [bei insgesamt 61 Patienten: Influenza A (n=23), Coronavirus (n=16), Rhinovirus (n=13), Influenza B (n=4), RSV (n=3), und Adenovirus (n=2)]. Allerdings handelte es sich bei den untersuchten 316 Patienten nur um eine Subgruppe von insgesamt 524 Patienten. Retrospektiv wiesen diese Patienten im Vergleich zu den übrigen signifikant schwerere Krankheitssymptome sowie häufiger Dyspnoe und gefärbtes Sputum auf. Deshalb erhielten sie auch häufiger von den Hausärzten Antibiotika verordnet. Somit liegt die Vermutung nahe, dass ein Teil dieser Patienten möglicherweise eine Pneumonie hatte, zumal in dieser Studie keine routinemäßigen Röntgenuntersuchungen des Thorax durchgeführt wurden.

Bei 164 gegen Influenza geimpften Patienten mit akuter Bronchitis konnten mittels PCR-Nachweis Viren bei 37% der Erkrankten detektiert werden. Am häufigsten wurden Rhinoviren (21,3%) nachgewiesen, gefolgt von RSV (6,3%), Parainfluenza 3 (3,7%), Influenza A und B (3%), Adenoviren (2,4%) und Coronaviren (1,2%) [11]. Eine weitere Studie untersuchte die Bedeutung von Rhinovirusinfektionen bei älteren ambulanten Patienten. Von 96 Patienten mit nachgewiesener Rhinovirusinfektion der oberen Atemwege hatten 62% zusätzlich auch eine Beteiligung der unteren Atemwege [12].

Weitere indirekte Hinweise auf die überwiegend nicht-bakterielle Genese einer akuten Bronchitis können Studien zum Nutzen einer antibiotischen Therapie liefern. Ältere Studien aus den achtziger und neunziger Jahren mit Erythromycin, Doxycyclin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim zeigten im Vergleich zu Placebo keinen Vorteil der antibakteriellen Therapie [13]. Eine neuere vergleichende Studie von Azithromycin und Vitamin C zeigte bei 220 Patienten mit Bronchitis ebenfalls keinen Vorteil der antibiotischen Behandlung. In beiden Gruppen konnten 89% der Patienten am Tag 7 ihre üblichen Aktivitäten wieder aufnehmen [14].

Wodurch werden die 50–70% der akuten Bronchitiden verursacht, in denen kein Erregernachweis gelingt? In den letzten Jahren wurden neue Viren entdeckt wie das humane Metapneumovirus (hMPV) oder neue Coronaviren, die allerdings nur einen ge-

ringen Prozentsatz (bis zu 5%) erklären (siehe Teil I, Pneumologie 2009; 63: 709–717).

In der Allgemeinarztpraxis sind hMPV Infektionen für mindestens 3% der Fälle von LRTI bei Erwachsenen verantwortlich [15, 16]. Darüber hinaus konnte bei Patienten, die wegen einer akuten Atemwegsinfektion hospitalisiert wurden, in jeweils ca. 5% der Fälle Influenza A, RSV oder hMPV nachgewiesen werden und Influenza B in 0,5% [17]. Die Viren fanden sich überwiegend bei Patienten der Altersgruppe > 65 Jahre. Auch Coronaviren können als Erreger in Ausbruchssituationen eine Rolle spielen [18]. Ferner kann sich eine Maserninfektion als akute Tracheitis, Bronchitis oder bis hin zur seltenen Masernpneumonie manifestieren.

Es bleibt abzuwarten, ob durch eine Verbesserung der Labordiagnostik die Ausbeute gesteigert werden kann und ob weitere virale Erreger identifiziert werden können. Auch ist zu klären, welche Rolle möglicherweise nicht-infektiöse toxische Ursachen, wie die Inhalation von Feinstaub, Schwermetallen, Rauch oder Säuren spielen.

Klinik

Häufig treten zunächst Schnupfen, Hals-, Kopf- und Gliederschmerzen und allgemeines Krankheitsgefühl auf. Danach kommt dann meist Husten hinzu, der initial oft trocken ist und im Verlauf produktiv werden kann. Das Sputum kann zäh und schleimig sein, eine Gelb- oder Grünfärbung des Sputums, die durch Myeloperoxidasen aus neutrophilen Granulozyten entsteht, ist kein zwingender Anhalt für eine bakterielle Superinfektion [2].

In der Studie von Macfarlane hatten von 634 Patienten mit LRTI 66% gefärbtes Sputum, 16% klares Sputum und 17% trockenen Husten. Halsschmerzen traten in 61% auf, Brustschmerzen in 36%. Die Körpertemperatur war in 15% der Fälle leicht erhöht und nur bei 4% bestand Fieber mit Temperaturen > 38,5°C [10]. In den meisten Fällen klingt der Husten innerhalb von zwei Wochen ab, kann aber bei rund einem Viertel der Patienten für bis zu drei oder vier Wochen andauern [19]. Bei Infektionen mit Adenoviren und Mykoplasmen kann es sogar 6–8 Wochen dauern, bei Pertussis sogar länger als 8 Wochen, bis die Symptome wieder vollständig abgeklungen sind. Sollte der Husten für länger als 8 Wochen andauern, ist eine weiterführende Diagnostik zur Abklärung von chronischem Husten gemäß der S3-Leitlinie der DGP angeraten [20]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Husten nach einem Infekt auch Ausdruck einer postinfektiösen bronchialen Hyperreagibilität sein kann, die anti-inflammatorisch und ggf. antiobstruktiv zu behandeln ist [21]. Differenzialdiagnostisch ist Husten auch als Asthmaäquivalent (cough variant asthma) abzugrenzen, der ausschließlich eine bronchiale Hyperreagibilität mit Ansprechen auf eine antiasthmatische Therapie darstellt [20].

Therapie

Empfehlungen für eine spezifische Therapie der akuten Bronchitis gibt es nicht. In der Regel beschränkt sich die Behandlung auf symptomatische Maßnahmen, wie z.B. antipyretische Maßnahmen und falls erforderlich eine antiobstruktive Behandlung. Da der Nutzen einer antibiotischen Behandlung bei der akuten Bronchitis nicht sicher belegt ist [13], sollte in der Regel darauf verzichtet werden. Durch eine verbesserte Patientenaufklärung über die meist nicht-bakterielle Genese der akuten Bronchitis und somit fehlende Wirksamkeit von Antibiotika kann die Bereitschaft der Patienten gesteigert werden, auf eine unnötige Antibiotikatherapie zu verzichten. Zusätzlich oder alternativ kann

für eine größere Patientenzufriedenheit auch ein entsprechendes Antibiotikum als „Stand-By“ verordnet werden, mit der Empfehlung, nur bei fehlender Besserung darauf zurückzugreifen [22]. Hinsichtlich einer antiviralen Therapie liegen aktuell keine Untersuchungen vor, sodass diesbezüglich keine Empfehlungen gegeben werden können.

Akute Exazerbation der COPD (AE-COPD)

Definition und Klinik

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, die durch eine unaufhaltbare Verschlechterung der respiratorischen Funktion, der Leistungsfähigkeit und des Gesundheitsstatus gekennzeichnet ist [23, 24]. Dieser „Grundzustand“ wird wiederholt durch akute Exazerbationen (AE) der Symptome unterbrochen, die in Schwere und Häufigkeit sowohl zwischen verschiedenen Patienten als auch innerhalb des Krankheitsverlaufs eines einzelnen Patienten sehr variabel sein können. In den letzten Jahren wurde zunehmend erkannt, dass den AE eine entscheidende Rolle in Bezug auf Morbidität, Verlauf und Mortalität der COPD zukommt, und sie somit einen großen ökonomischen Einfluss auf die Gesundheitssysteme haben.

So uneinheitlich über lange Zeit die Definitionen für die COPD waren, ist es nicht verwunderlich, dass auch für die AE in der Literatur unterschiedliche Definitionen verwendet werden. Aktuell werden AE als Episoden im natürlichen Verlauf der COPD definiert, die mit einer anhaltenden (in der Regel > 24 h) Verschlechterung der klinischen Beschwerden, wie z.B. Dyspnoe, Husten, Sputummenge oder -purulenz und/oder unspezifischen Beschwerden wie Abgeschlagenheit und Leistungsminderung einhergehen. Sie setzen akut aus einer stabilen Krankheitsphase heraus ein, wobei die Beschwerdezunahme das Ausmaß der individuell üblichen Tagesschwankungen überschreitet. Außerdem muss eine zusätzliche medikamentöse Behandlung oder sogar Hospitalisierung erforderlich werden [25, 26]. Im klinischen Alltag kommt auch heutzutage der Definition von Anthonisen et al. aus dem Jahre 1987 [27], die anhand von drei einfachen klinischen Symptomen (s. **Tab. 1**) eine Klassifikation vornimmt, noch eine Bedeutung zu, da sie einfache Hinweise für den möglichen Nutzen einer antibiotischen Behandlung (s. u.) liefern kann.

Tab. 1 Typisierung der akuten Exazerbation der COPD nach Anthonisen [27].

Symptome: vermehrter Husten; vermehrte Sputumproduktion; vermehrte Sputumpurulenz	
Typ I	alle 3 Symptome
Typ II	nur 2 Symptome
Typ III	nur 1 Symptom + Fieber und/oder Zeichen eines oberen Atemwegsinfektes

Epidemiologie

Weltweit ist die COPD die vierthäufigste Todesursache [28] und ein Großteil der Patienten verstirbt im Rahmen einer AE-COPD oder an deren Folgen. So finden sich bei Patienten, die wegen einer AE-COPD hospitalisiert wurden, eine Krankenhausmortalität von bis zu 10% und eine 1-Jahres-Mortalität von 23–42% [29, 30]. Im Median erleiden COPD-Patienten etwa 2,5 Exazerbationen pro Jahr, wobei mit zunehmender Krankheitschwere auch die Anzahl der AE-COPD zunimmt [25]. Darüber hinaus führen AE-COPD zu einer schnelleren Abnahme der respiratorischen Funk-

tion (besonders des forcierten Einsekundenvolumens; FEV_1) und haben somit direkt einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf [31,32]. Aus diesem Grund kommt einem genauen Verständnis der Ätiologie der AE-COPD eine Schlüsselrolle zu für die Entwicklung von Strategien zur Vermeidung und besseren Therapie von Exazerbationen.

Ätiologie

Neben unspezifischen Umwelteinflüssen, wie z.B. Temperaturwechsel oder erhöhter Schadstoffbelastung, spielen akute Infekte des unteren Respirationstrakts die Hauptrolle bei der Entstehung einer AE-COPD (50–70% der Fälle) [33]. Über lange Zeit wurden Bakterien als Hauptursache von infektiösen Exazerbationen angesehen. Diese Ansicht basierte darauf, dass in ätiologischen Untersuchungen bei bis zu 50% der Exazerbationen potentiell pathogene Bakterien in Sputum oder Bronchialsekret und lediglich in maximal 20% respiratorische Viren nachgewiesen wurden [34].

Die Ergebnisse von neueren Studien liefern jedoch Hinweise dafür, dass die Bedeutung von Viren auch in der Genese der AE-COPD bislang unterschätzt wurde. Bereits in einer stabilen Krankheitsphase konnten bei bis zu 30% der Patienten mit COPD Bakterien in potentiell pathogener Quantität in respiratorischen Sekreten nachgewiesen werden [35,36]. Ferner profitieren höchstens 50% der Patienten mit AE-COPD von einer Antibiotikabehandlung [27,37]. Trotzdem gibt es Hinweise dafür, dass einige Patientensubpopulationen durchaus von einer antibiotischen Behandlung bei AE-COPD profitieren können [37,38], insbesondere bei Vorliegen von purulentem Auswurf [27].

Ein indirekter Hinweis für die Bedeutung von Viren bei der Genese der AE-COPD ergibt sich aus der Beobachtung, dass sie gehäuft in den Wintermonaten auftreten, wenn auch in der Allgemeinbevölkerung saisonal vermehrt respiratorische Virusinfekte zu verzeichnen sind [39]. Unterstützt wird diese Beobachtung durch die Ergebnisse einer prospektiven Studie mit 504 Exazerbations-episoden, die zeigen konnte, dass bis zu 64% der Patienten mit exazerbierter COPD gleichzeitig auch Symptome einer akuten Erkältungskrankheit („common cold“) aufwiesen [40]. Zusätzlich weisen Patienten mit AE-COPD und Virusnachweis einen schwereren und länger andauernden Krankheitsverlauf auf als die anderen Patienten [41].

Durch den Einsatz der sensitiveren Untersuchungsmethoden (z.B. PCR) konnte die Bedeutung von Viren auch bei der Entstehung einer COPD-Exazerbation gezeigt werden. So gelang in der East London COPD Kohorte bei ambulanten Patienten mit AE-COPD in 39% der Fälle der Nachweis von respiratorischen Viren aus Nasenspülungen [40]. Und in zwei jüngeren Studien fanden sich bei hospitalisierten Patienten mit schweren Exazerbationen sogar in 58% bzw. 64% der Fälle Viren in Nasen-Rachenspülungen und/oder induziertem Sputum [42,43]. Bei den meisten Patienten handelte es sich um Monoinfektionen, jedoch konnten Rohde et al. bei bis zu 21% der Fälle mit Virusnachweis mehr als einen Virus in einer Probe nachweisen [43].

In den meisten Studien wurden Proben aus dem Respirationstrakt entweder nur bakteriologisch oder auf Viren untersucht. Papi et al. untersuchten in einer Ende 2006 veröffentlichten Studie Sputumproben von 64 Patienten mit AE-COPD auf beide Erregerarten und fanden in 48% der Fälle respiratorische Viren und in 25% Koinfektionen (Viren + Bakterien) [44]. Welche Bedeutung diese „Mischinfektionen“ haben und ob und welche Rolle Viren bei der „Wegbereitung“ für einen bakteriellen Infekt spielen, ist bis heute ungeklärt. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass es Inter-

Tab. 2 Häufigkeiten des Nachweises einzelner Viren bei akuter Exazerbation der COPD.

Virus	Häufigkeit des Nachweises
Influenzavirus A	8,9–36%
humanpathogene Rhinoviren (hRV)	13,2–58,2%
Respiratory Syncycial Virus (RSV)	0–28,4%
Parainfluenzavirus 1–4	0–28,6%
Influenzavirus B	0–23,3%
humanes Metapneumovirus (hMPV)	5,7%
Coronaviren (CoV)	5,7–22,9%
Enteroviren	3,8%
Picornaviren	21–36%
Adenoviren	1,5%

aktionen zwischen Viren und Bakterien bei AE-COPD gibt und dass es bei Koinfektionen zu schwereren Krankheitsverläufen kommt [45].

Obwohl nahezu alle respiratorischen Viren im Zusammenhang mit AE-COPD nachgewiesen werden konnten, fanden sich in den Studien einige Viren gehäuft (siehe **Tab. 2**).

Die genauen Mechanismen der Virus-induzierten AE-COPD sind bis heute nicht abschließend geklärt, und die vorliegenden Studienergebnisse kommen zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen. Bereits bei Patienten mit stabiler COPD konnte eine erhöhte inflammatorische Aktivität in den kleinen Atemwegen und im Lungenparenchym nachgewiesen werden, die durch erhöhte Neutrophilen-, Makrophagen- und (CD8+)-Lymphozytenzahlen sowie Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. Tumornekrosefaktor- α (TNF- α); Interleukin-6 (IL-6), IL-8, etc.) charakterisiert ist [46–48]. Im Falle einer Exazerbation kommt es dann zu einer Zunahme der inflammatorischen Aktivität [46–48].

Eine weitere Möglichkeit, die pathogenetische Bedeutung von Atemwegsviren bei der AE-COPD zu belegen, ist die Bestimmung der Viruslast [49]. Eine hohe Viruslast deutet daraufhin, dass das entsprechende Virus die akute Exazerbation ausgelöst haben könnte, und im Gegenschluss konnte gezeigt werden, dass eine niedrige Viruslast dafür spricht, dass die Viren nicht im Sinne der Auslösung einer Exazerbation pathogen wirken, jedoch als latente Infektion den Krankheitsverlauf beeinflussen [50,51].

Therapie

Die Behandlung einer AE-COPD besteht in erster Linie aus symptomatischen Maßnahmen, insbesondere einer antiobstruktiven Behandlung und/oder topischen oder systemischen Glukokortikoidgaben. Bezüglich einer detaillierten, insbesondere antibiotischen Behandlung sei auf die entsprechenden Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen [5,52]. Es sei an dieser Stelle nur kurz erwähnt, dass eine antibiotische Behandlung nur bei Patienten mit einer Typ-1-Exazerbation nach Anthonisen (s. **Tab. 1**) mit mittelschwerer bis schwerer COPD und bei Patienten, die einer respiratorischen Unterstützung bedürfen (nicht-invasive oder invasive maschinelle Beatmung), empfohlen wird. Bei Patienten mit häufigen Exazerbationen (> 4/Jahr) oder mit relevanter kardialer Komorbidität kann laut Leitlinie eine antibiotische Behandlung erwogen werden. Die meisten Placebo-kontrollierten Studien stammen aus den 80er-Jahren mit teilweise nur sehr geringen Fallzahlen. In den meisten Studien wurde keine standardisierte Therapie der Exazerbation (inklusive systemischen Steroiden) durchgeführt, sodass der Nutzen von Antibiotika bei der AE-COPD weiterhin unklar ist.

Bezüglich des Stellenwerts einer antiviralen Behandlung bei der AE-COPD liegen noch keine ausreichenden Untersuchungen vor. Somit kann diesbezüglich keine generelle Empfehlung gegeben oder eine Aussage zum Nutzen einer antiviralen Therapie bei der AE-COPD getroffen werden.

Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

Definition

Die ambulant erworbene Pneumonie (*Community-Acquired Pneumonia*, CAP) ist definiert als eine akute mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms, die außerhalb eines Krankenhauses erworben wurde oder sich innerhalb von 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme oder frühestens vier Wochen nach der letzten Krankenhauserlassung entwickelt hat [5]. In der Regel wird eine CAP anhand von neu aufgetretenen Infiltraten in der Röntgenuntersuchung des Thorax, typischen Symptomen (Husten, Auswurf, Dyspnoe, pleuritischen Schmerzen, Fieber oder Hypothermie) sowie erhöhten Entzündungsparametern im Blut diagnostiziert.

Ätiologie und Epidemiologie

Auch wenn das Erregerspektrum der CAP erhebliche geografische Unterschiede aufweist, gibt es keine Zweifel daran, dass Bakterien, allen voran Pneumokokken, als Hauptursache der CAP anzusehen sind [53–56]. Beim immunkompetenten Patienten sind rein virale Pneumonien eher selten, meist finden sich bakteriell-virale Mischinfektionen.

Bis zur Etablierung der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) wurden serologische Untersuchungen und/oder kulturelle Verfahren zum Nachweis einer viralen Beteiligung bei der CAP verwendet. Entsprechend wurde der viralen Ätiologie der CAP bislang nur wenig Beachtung geschenkt. Entweder wurde gar nicht auf Viren untersucht, oder es wurden Häufigkeiten zwischen 0 und 23% angegeben [53, 57, 58]. Hinzu kommt, dass insgesamt die jeweils untersuchten Patientenpopulationen sehr heterogen waren (z. B. verschiedene Schweregrade). Eine gute Übersicht der früheren epidemiologischen Studien zur CAP finden sich in einer Arbeit von M. Woodhead von 1998. Hier fanden sich immerhin in rund 8% der Fälle Viren [59].

Nur wenige Untersuchungen haben sich bislang mit der rein viralen Genese der CAP beschäftigt [60, 61]. De Roux et al. gelang bei insgesamt 61 von 338 Patienten mit CAP (18%) serologisch der Nachweis von Viren, und bei 26 der untersuchten Patienten (8%) waren Viren die einzigen nachweisbaren Erreger.

In fast allen epidemiologischen Untersuchungen wurde Influenza A mit Abstand als häufigster viraler Erreger der CAP angegeben. An zweiter Stelle stehen Influenza B und RSV. Eine ganze Reihe weiterer Viren wurde vereinzelt im Zusammenhang mit CAP nachgewiesen: Parainfluenzavirus 1–4, Adenovirus, Herpes simplex Virus, Humanes Metapneumovirus, Varizella Zoster Virus, Enterovirus, Mimivirus und Echovirus [57, 60, 62–70]. In einigen Fällen konnten Influenzavirus A, Masernvirus oder Coronaviren (SARS) auch als Auslöser von schwereren ambulant erworbenen Pneumonien identifiziert werden [71–73].

Ähnlich wie bei der akuten Bronchitis unterliegt die Häufigkeit eines Virusnachweis bei der CAP einer saisonalen Schwankung mit deutlich mehr Erkrankungen in der kalten Jahreszeiten [57]. Darüber hinaus wurden Viren vermehrt bei älteren Menschen (> 65 Jahre) nachgewiesen, was den möglichen Nutzen einer Schutzimpfung (s. Teil III der Serie) bei dieser Population untermauert [74, 75]. Eine Übersicht über Studien zur Ätiologie der CAP, bei denen auch eine virologische Diagnostik durchgeführt wurde, ist in **Tab. 3** zusammengefasst.

Die Mortalität der viralen Pneumonie wird bis jetzt als gering beschrieben. Sie liegt je nach Studie zwischen 3% und 7% [76, 77]. In den Untersuchungen des Kompetenznetzwerkes CAPNETZ lag die Mortalität bei der viral bedingten Pneumonie unter 5%, nahm jedoch bei gleichzeitigem bakteriellen Nachweis deutlich zu [55].

Klinik

Obwohl sich Virusneumonien im klinischen Verlauf nicht wesentlich von bakteriellen unterscheiden (s. o.), gibt es einige klinische Hinweise, die auf eine virale Genese hindeuten könnten. So war in den Untersuchungen von de Roux et al. bei Patienten mit einer viralen CAP die Sputumproduktion deutlich geringer [60]. In weiteren Untersuchungen zeigte sich zudem, dass bei Patienten mit Virusnachweis häufiger Giemen und Rasselgeräusche bei der Auskultation zu hören waren und Myalgien auf einen viralen Infekt hindeuten (Odds Ratio 3,62) [57, 77]. In den Laboruntersuchungen fiel bei Patienten mit viraler CAP der Anstieg der Leukozytenzahl geringer aus oder es fand sich in einigen Fällen sogar eine Leukozytopenie.

Therapie

Auch wenn bei einem Teil der Patienten mit CAP zumindest eine virale Mitbeteiligung oder als einziges Pathogen Viren nachgewiesen werden konnten, muss grundsätzlich zunächst von einer bakteriellen Genese ausgegangen werden. Gerade für den häufigsten Erreger, die Pneumokokken, sind die derzeitigen Nachweisverfahren nicht sensitiv genug. Ein negativer Pneumokokkennachweis schließt eine Pneumokokkenpneumonie nicht sicher aus [78, 79].

Somit bleibt eine antibiotische Therapie bei der CAP weiterhin unerlässlich. Empfehlungen zur Wahl der antibiotischen Behandlung können den entsprechenden Leitlinien, wie z. B. der „S3-Leitlinie Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie“ [5] entnommen werden. Therapieoptionen bezüglich der primär viralen Pneumonie werden ausführlich im Abschnitt „Therapie“ diskutiert (Teil III).

Nosokomiale Tracheobronchitis, nosokomiale Pneumonie (HAP) und Respirator-assoziierte Pneumonie (VAP)

Definitionen und Klinik

Unter nosokomialen Infektionen sind definitionsgemäß Infektionen zusammengefasst, die während eines stationären Aufenthaltes (> 48 Stunden nach Aufnahme) aufgetreten sind. Hierzu zählen die nosokomiale Tracheobronchitis, die nosokomiale Pneumonie (HAP) und als Sonderform die Respirator-assoziierte Pneumonie (VAP). Bei der nosokomialen Tracheobronchitis entwickeln Patienten systemische Zeichen eines Infektes, begleitet von zunehmend purulentem Sputum, ohne radiologischen Nachweis von neu aufgetretenen pulmonalen Infiltraten [80]. Die Definition der HAP erfolgt in Analogie zur CAP über den Nachweis eines neuen und persistierenden Infiltrats in radiologischen Untersuchungen der Thoraxorgane, wenn zusätzlich mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Leukozytose ($> 12 \times 10^9/l$) oder Leukopenie ($< 4 \times 10^9/l$)
2. Fieber über $38,3^\circ\text{C}$ oder Hypothermie unter 36°C
3. purulentes Bronchialsekret

Die Respirator-assoziierte Pneumonie (VAP) tritt frühestens 48–72 Stunden nach einer endotrachealen Intubation mit nachfolgender Beatmung auf [81].

Tab. 3 Epidemiologische und ätiologische Studien bei der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP).

Literatur	Untersuchungszeitraum	Methode	Viraler Nachweis	Häufigste Viren	Unterschiede bei Patienten mit viralem Nachweis
de Roux A et al. 2004 [60]	10/1996 – 02/2001	Serologie	bei 18 % (61/338) der Patienten	InfA + B: 64 % (39/61)	weniger Auswurf, häufiger Herzinsuffizienz als Komorbidität
Angeles Marcos M et al. 2006 [61]	01/2003 – 03/2004	PCR/ Nasenabstrich	bei 23 % (46/198) der Patienten	InfA + B: 34,7 % (16/46)	bei Patienten mit viralem Nachweis sign. häufiger Leukopenie
Dowell SF et al. 1996 [57]	12/1990 – 05/1992	Serologie	bei 4,4 % (53/1195) der Patienten während der RSV-Saison, bei 1 % (4/390) der Patienten außerhalb der RSV-Saison	InfA + B: 5,4 % (39/721)	in den kalten Wintermonaten von November bis April vermehrter Nachweis, weniger Leukozytenanstieg sowie auskultatorisch mehr Giemen und Rasselgeräusche nachweisbar
Ruiz M et al. 1999 [53]	10/1996 – 12/1997	Serologie	bei 17 % (39/182) der Patienten	InfA + B: 10 % (23/227)	häufigerer viraler Nachweis bei Patienten ohne Komorbidität
Socan M et al. 1999 [67]	04/1996 – 03/1997	Serologie und Kultur	Bei 24,2 % (51/211) der Patienten	InfA: 4 2 (Adeno- und Echovirus) virale Nachweise im Abstrich, 9 virale Nachweise in der Serologie, RSV 3, Parainf. 1 + Infl. B 1)	
Almirall et al. 2000 [58]	12/1993 – 11/1995	Serologie	bei 16 % (33/210) der Patienten	InfA: 5,7 % (12/210) Inf B: 2,3 % (5/210) RSV: 2,3 % (5/210) Parainf.: 2,3 % (5/210)	Pat. mit Viren wiesen häufigere Hospitalisierung jedoch geringere Mortalität auf, Mix-Pneumonia (B + V) waren länger körperlich eingeschränkt als bei bakteriellen Nachweis
Kobashi Y et al. 2001 [74]	04/1998 – 03/2000	Serologie	bei 13 % (11/84) der Patienten	InfA: 7 % (6/84)	Zunahme der Viren im Alter gleichzeitig verbunden mit einer höheren Mortalität
Gutierrez F et al. 2006 [75]	10/1999 – 10/2001	Serologie	bei 2,8 % (14/493) der Patienten	InfA bei 20 (4,1 %) von 493 Patienten	bei älteren Menschen häufigerer Virusnachweis
Lieberman D et al. 1996 [108]	11/1991 – 10/1992	Kultur und Serologie	bei 10 % (35/346) der Patienten	InfB: 2,9 % (10/346) InfA: 2,3 % (8/346) RSV: 1,4 % (5/346)	ältere Patienten mehr RSV
Lim WS et al. 2001 [54]	10/1998 – 10/1999	Kultur und Serologie	bei 23 % (62/267) der Patienten	InfA: 19 % (50/267)	Viren bei jungen Patienten genau so häufig wie bei alten Patienten über 65 Jahren
Johnstone et al. 2008 [76]	01/2004 – 01/2006	PCR/ Nasenabstrich	bei 15 % der Patienten mixed 8 %	InfA + B: 4 % hMPV: 4 % RSV: 3 %	eher bei älteren Patienten, seltener Leukozytose als bei bakteriellen Infekten
Jennings et al. 2008 [77]	07/1999 – 07/2000	PCR/Nasen-Rachenabstrich Kultur, IFT und Serologie	bei 30 % der Patienten mixed 15 %	Rhino: 13 % InfA + B: 12 % RSV: 4 %	mehr Myalgien, Mortalität bei Virus: 7 %

InfA: Influenza A; InfB: Influenza B; RSV: Respiratory Syncytial Virus; Parainf.: Parainfluenza; hMPV: humanes Metapneumovirus; Rhino: Rhinovirus; PCR: Polymerasekettenreaktion; IFT: Immunfluoreszenztest.

Ätiologie

Insgesamt finden sich nur wenige Studien zur viralen Genese von nosokomialen Atemwegsinfekten. So wurde bis jetzt noch keine aussagekräftige Untersuchung bezüglich einer viralen Beteiligung bei der nosokomialen Tracheobronchitis durchgeführt. Auch zur Epidemiologie der HAP stehen bislang nur Daten aus einer Untersuchung zur Verfügung, die auch eine virologische Diagnostik durchgeführt hat. Louie et al. untersuchten 36 von 135 Patienten mit nosokomialer Pneumonie serologisch auf respiratorische Viren und konnten bei 7/36 (19 %) Patienten eine virale Mitbeteiligung (5 Patienten mit Influenza B, 1 Patient mit Influenza A und 1 Patient mit RSV) nachweisen. Dieser virale Nachweis erscheint recht hoch. Zumindest ist er aufgrund der geringen Anzahl der durchgeführten serologischen Untersuchungen eher nicht repräsentativ [82].

Bei der Frage nach der viralen Genese der VAP stehen insgesamt etwas mehr Studien zur Verfügung. Jedoch ist ihre Aussagekraft eingeschränkt, da jeweils unterschiedliche Patientenkollektive, unterschiedliche Untersuchungsmethoden und nur geringe Patientenzahlen untersucht wurden. Dementsprechend sind auch hier bei uneinheitlichem Studiendesign die Aussagen zum Teil kontrovers und nur eingeschränkt beurteilbar.

Daubin et al. wiesen bei 22 % von 187 frisch intubierten Patienten Viren im Trachealsekret mittels PCR nach (die häufigsten davon waren mit 42 % Rhinovirus, mit 22 % Herpes simplex Virus und mit 16 % Influenza A) [83]. Als Risikofaktoren für einen viralen Nachweis fanden sie COPD und die Wintersaison. In Untersuchungen der Berufgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil, Bochum, bei Patienten ohne jeglichen pulmonalen Infekt erwies sich die Inzidenz eines viralen Nachweises bei frisch Intubierten

als deutlich geringer. Bei nur 3 von 65 (6%) der Patienten gelang ein viraler Nachweis (Influenza A, RSV und hRV). Aus diesen unterschiedlichen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass möglicherweise nicht die endotracheale Intubation per se, sondern die Grunderkrankung als Risikofaktor für einen viralen Nachweis im Zusammenhang mit der Intubation zu sehen ist.

Verschiedene Studien haben sich allgemein mit dem Nachweis von Viren auf der Intensivstation beschäftigt. Hierbei wurden bei unterschiedlichen Patientenkollektiven Herpes-Simplex-Virus (HSV), Cytomegalievirus (CMV), Respiratory Syncycial Virus (RSV) und humane Rhinoviren (hRV) beschrieben. Aber definitionsgemäß handelte es sich hier nicht in allen Fällen um nosokomiale Infektionen.

Herpes simplex ist eines der am besten untersuchten Viren auf der Intensivstation. Sein Nachweis bei schwerkranken Patienten schwankt zwischen 2,7% und 27% [84–86]. Die Arbeitsgruppe von Daubin et al. wies sogar bei 31% (12/39) der Patienten mit einer VAP HSV nach [87]. In den meisten Studien wurde im Zusammenhang mit dem HSV-Nachweis eine erhöhte Mortalität festgestellt [84, 92–94], besonders im Fall einer HSV-Pneumonie oder Tracheobronchitis, wobei dies in der Untersuchung von Daubin et al. nicht bestätigt wurde [87]. Es wird eine Assoziation der HSV-Nachweise bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation mit Intubation und Verbrennungen beschrieben sowie ein gehäufter Nachweis bei schwerkranken internistischen und chirurgischen Patienten [88–91].

Das alles führt zu der Vermutung, dass es sich bei diesen HSV-Nachweisen möglicherweise um eine Reaktivierung von HSV im Rahmen einer Abwehrschwäche bei Trauma und schwerkranken Patienten handeln könnte und dass die Prognose eher vom Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung abhängt. Dies wird durch zwei Studien belegt, die zeigten, dass weder die prophylaktische Gabe von Aciclovir, die zwar die Zahl der HSV-Nachweise signifikant reduzierte, noch eine Aciclovirbehandlung bei HSV-Nachweis im Vergleich zu Kontrollpatienten einen Einfluss auf Krankheitsverlauf oder Mortalität hatten [95, 96].

Somit bleibt es weiterhin unklar, ob der Nachweis von HSV nur als Ausdruck einer Reaktivierung im Rahmen und in Abhängigkeit vom Schweregrad der Grunderkrankung zu sehen ist oder ob der Nachweis eine pathogenetische Bedeutung hat. Für eine Reaktivierung spricht, dass in einer aktuellen prospektiven Studie eine positive HSV-Serologie (IgG) zu Beginn der Beatmung ein Risikofaktor für einen HSV-Nachweis (mittels PCR) im Verlauf ist. Bei keinem seronegativen Patienten kam es zu einer Konversion [86].

Ähnlich verhält es sich mit dem Nachweis von CMV auf der ITS. Diesbezüglich wird die Inzidenz je nach Patientenkollektiv und Untersuchungsart zwischen 17% und 35,6% angegeben [97–99]. Auch hierbei handelt es sich überwiegend um schwer kranke Patienten, deren Mortalität, Aufenthaltsdauer auf der ITS und Anzahl der Beatmungstage bei CMV-Nachweis höher waren. Dabei ist es ebenfalls unklar, ob der CMV-Nachweis lediglich Ausdruck der schweren Grunderkrankung ist. Bei immunsupprimierten Patienten besteht jedoch kein Zweifel an der klinischen Relevanz einer CMV-Beteiligung bei respiratorischen Infekten (Pneumonie).

Während Herpesviren ganzjährig gefunden werden, konnten Influenza A und RSV besonders saisonal verstärkt in den Wintermonaten im Intensivbereich nachgewiesen werden [100, 101]. Auch Rhinoviren, RSV, Coronaviren und Varizella-Zoster-Viren konnten in geringerem Umfang als die oben beschriebenen Viren in Atemwegsmaterialien von Intensivpatienten nachgewiesen

werden [102, 103]. Inwiefern es sich hierbei aber um nosokomiale Infektionen handelt, bleibt unklar.

Therapie

Auch bei den nosokomialen und ventilatorassoziierten Pneumonien ist, wie auch schon bei der CAP, wegen der großen Bedeutung der bakteriellen Infekte eine antibakterielle antibiotische Behandlung in der Regel unverzichtbar. Empfehlungen zur antibiotischen Therapie sind den entsprechenden Leitlinien zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie (z. B. „ATS/IDSA Guideline 2005“) zu entnehmen [81]. Ein Überblick über therapeutische Optionen bezüglich einer antiviralen Behandlung sind dem dritten Teil der Serie zu entnehmen.

Influenza

Infektionen durch Influzaviren können den gesamten Respirationstrakt betreffen, auch gastrointestinale Symptome sind nicht selten. Influenza-A-Viren befallen viele unterschiedliche Spezies und bestehen aus 16 HA und 9 NA Subtypen. Im Gegensatz hierzu kommen Influenza-B- und -C-Viren fast ausschließlich beim Menschen vor, Subtypen gibt es nicht.

Zu den aktuell zirkulierenden Influzavirusstämmen gehören H1N1, H3N2 und Influenza B (www.rki.de). Darüber hinaus haben bislang lediglich 4 weitere Influenza-A-Viren zu Infektionen beim Menschen geführt: H5N1, H7N3, H7N7 und H9N2 (www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/). Zu aktuellen Informationen bezüglich H5N1/2009 verweisen wir auf die entsprechenden Internetseiten z. B. der WHO (www.who.int) oder des Robert-Koch-Instituts (www.rki.de).

Epidemiologie

Man unterscheidet eine saisonale und eine pandemische Influenza. Pandemien werden durch Influenza-A-Viren ausgelöst. Durch Antigen shift entstehen Kombinationen neuer Subtypen, die auf eine nicht immune Population treffen und aufgrund der hohen Kontagiosität rasch verbreitet werden, auch Antigen drift kann Pandemien auslösen. Im letzten Jahrhundert gab es 4 Pandemien: 1918 (Spanische Grippe, H1N1), 1957 (Asiatische Grippe, H2N2) und 1968 (Hong Kong Grippe, H3N2) und 1977 (Russische Grippe, H1N1). Aktuell befinden wir uns in einer neuen Pandemie, die durch ein Influenza-A-Virus vom Subtyp H1N1 ausgelöst wurde. Aufgrund des überwiegend porcinen Ursprungs wurde der Begriff „Schweinegrippe“ geprägt.

Übertragung

Die Infektion erfolgt v. a. durch relativ große Tröpfchen, wie sie beim Sprechen, Husten oder Niesen entstehen. Der Stellenwert der Händehygiene wird bei Influenza unterschätzt, die Übertragung kann durch direkten Kontakt der Hände mit virushaltigen Sekreten kontaminierten Oberflächen und anschließendem Hand-Mund/Hand-Nasen-Kontakt erfolgen [104]. Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Tage. Patienten sind bereits kurz (<24 Stunden) vor Auftreten der klinischen Symptomatik infektiös und scheiden die Viren für etwa 7 Tage aus.

Klinik

Frühsymptome einer Influzainfektion sind unspezifisch. Typisch sind hohes Fieber mit Kopfschmerzen und Schüttelfrost, trockener Husten und Gliederschmerzen (*influenza-like illness*). Fieberspitzen von 38–40 °C innerhalb von 24 h nach Beginn der Symptomatik sind keine Seltenheit. Weniger häufig sind Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe. Gastrointestinale Sympto-

Tab. 4 Klinische Falldefinition der Influenza des Robert-Koch-Instituts für die nationale Surveillance.

Klinischer V. a. Influenza besteht, wenn mindestens zwei der vier folgenden Kriterien vorliegen:
akuter Krankheitsbeginn
Husten
Fieber > 38 °C
Muskel-, Glieder-, Rücken- oder Kopfschmerzen

me finden sich häufiger bei Kindern. Das Robert-Koch-Institut hat für die nationale Surveillance eine klinische Falldefinition publiziert (s. [Tab. 4](#)).

Sekundäre bakterielle Pneumonien (v. a. Pneumokokken, Staphylokokken und *H. influenza*) sind eine häufige Komplikation und finden sich bei einem Viertel aller Influenza-assoziierten Todesfälle [105].

Die Influenzaletalität ist auch durch eine Aggravation kardiopulmonaler Grundkrankheiten wie COPD, Herzinsuffizienz und Asthma bedingt. Auch Schwangere scheinen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf zu haben – das bestätigen auch Untersuchungen zur derzeitigen H1N1 Pandemie [106]. Eine primäre Influenzapneumonie entsteht plötzlich und zeigt einen fulminanten Verlauf (bilaterale Infiltrate, Zyanose, Progress zum ARDS). Die häufigeren viral-bakteriellen Mischinfektionen entstehen meist 5–10 Tage nach Beginn der Influenzaerkrankung.

Seltene extrapulmonale Manifestationen sind Myokarditis, Perikarditis, Enzephalopathie und Enzephalitis. Auch ein Reye-Syndrom und ein Guillain-Barré-Syndrom können sich im Rahmen einer Influenza manifestieren.

Diagnose

Eine Diagnose ist anhand der klinischen Symptome bei sporadischen Erkrankungen schwer zu stellen, da die Symptomatik meist eher unspezifisch ist. Bei Epidemien haben klinische Falldefinitionen jedoch einen exzellenten Vorhersagewert, sodass die Erkrankung allein klinisch diagnostiziert werden kann [107]. Aktuelle regionale Inzidenz- und Prävalenzdaten sind dem Kliniker über internetbasierte Surveillancesysteme (www.eiss.org) jederzeit zugänglich.

Bei sporadischen Fällen mit klinischem Verdacht auf Influenza und schweren Verläufen sollte in jedem Fall eine labor diagnostische Sicherung angestrebt werden (siehe Teil 1; Pneumologie 2009; 63: 709–717).

Therapie

Mit der antiviralen Therapie sollte spätestens 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome begonnen werden. Die Neuraminidasehemmer Oseltamivir und Zanamivir wirken sowohl gegen Influenza-A- als auch Influenza-B-Viren. Neuraminidasehemmer vermindern Schweregrad und die Dauer der Erkrankung und gewähren bei rechtzeitiger Einnahme auch einen statistisch signifikanten Schutz vor Hospitalisierung und tödlichem Verlauf (siehe auch Teil 3 der Serie).

Prophylaxe

Die wirksamste Prophylaxe ist die Schutzimpfung. Es gibt jedoch die Möglichkeit einer Postexpositionsprophylaxe mit Neuraminidasehemmern.

Zusammenfassung

Durch die Einführung der neuen und sensitiven Untersuchungsmethoden, wie zum Beispiel der PCR und dem somit schnelleren und zuverlässigeren Direktnachweis von Viren aus Atemwegsmaterialien, ist die ätiologische Rolle von Viren bei tiefen Atemwegsinfekten vermehrt in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. In den neueren ätiologischen Studien finden sich häufiger Viren als Auslöser von Atemwegsinfekten als früher angenommen. Während bei der akuten Bronchitis und Formen der exacerbierten COPD mittlerweile kein Zweifel mehr an der großen pathogenetischen Rolle von Viren besteht, ist es bei der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) und besonders bei der nosokomialen oder Respirator-assoziierten Pneumonie noch nicht abschließend geklärt, welche Bedeutung hier ein positiver Virusnachweis hat. Es gibt aber gute Hinweise dafür, dass Viren bei der CAP einen Teil der Erkrankungen verursachen oder zumindest als Wegbereiter eine bakterielle Pneumonien begünstigen können. Wegen der überwiegend bakteriellen Genese und potenziellen Lebensbedrohung durch eine Pneumonie ist in der Regel eine leitliniengerechte antibiotische Behandlung unverzichtbar. Antivirale oder adjuvante Therapien werden im dritten Teil der Serie ebenso dargestellt wie präventive Maßnahmen, einschließlich der Vakzinierung (Pneumologie 2009; 63: 709–717).

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- 1 Helios Klinikum Emil von Behring, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie Heckeshorn, Klinik für Pneumologie, Berlin
- 2 Universitätsklinik und Poliklinik für Pneumologie, Inselspital Bern und Universität Bern, Bern, Schweiz
- 3 Berufsgenossenschaftliche Universitätsklinik Bergmannsheil, Klinik für Pneumologie, Bochum
- 4 Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg
- 5 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie Hannover
- 6 Universitätsklinikum Ulm, Sektion Pneumologie, Klinik für Innere Medizin II, Ulm
- 7 Medizinische Universität Wien, Klinik für Innere Medizin I, Wien, Österreich
- 8 Lehr- und Forschungsgebiet Virologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen, Aachen
- 9 Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, München

Literatur

- 1 Holmes WF, Macfarlane JT, Macfarlane RM et al. Symptoms, signs, and prescribing for acute lower respiratory tract illness. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 177–181
- 2 Gonzales R, Sande MA. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 981–991
- 3 Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl 1): 95S–103S
- 4 Thiadens HA, Postma DS, de Bock GH et al. Asthma in adult patients presenting with symptoms of acute bronchitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18: 188–192
- 5 Höffken G, Lorenz J, Kern W et al. S3-Leitlinie zur Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobieller Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbene Pneumonie. *Pneumologie* 2005; 59: 612–664
- 6 Techniker Krankenkasse. Gesundheitsreport 2006. 2006
- 7 Cate TR, Couch RB, Fleet WF et al. Production of Tracheobronchitis in Volunteers with Rhinovirus in a Small-Particle Aerosol. *Am J Epidemiol* 1965; 81: 95–105

- 8 Jonsson JS, Sigurdsson JA, Kristinsson KG et al. Acute bronchitis in adults. How close do we come to its aetiology in general practice? *Scand J Prim Health Care* 1997; 15: 156–160
- 9 Boldy DA, Skidmore SJ, Ayres JG. Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. *Respir Med* 1990; 84: 377–385
- 10 Macfarlane J, Holmes W, Gard P et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56: 109–114
- 11 Freymuth F, Vabret A, Gouarin S et al. Epidemiology and diagnosis of respiratory syncytial virus in adults. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 35–42
- 12 Nicholson KG, Kent J, Hammersley V et al. Risk factors for lower respiratory complications of rhinovirus infections in elderly people living in the community: prospective cohort study. *BMJ* 1996; 313: 1119–1123
- 13 Smucny J, Fahey T, Becker L et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000245
- 14 Evans AT, Husain S, Durairaj L et al. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1648–1654
- 15 Van den Hoogen BG, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (Suppl 1): 25–32
- 16 Prins JM, Wolthers KC. Human metapneumovirus: a new pathogen in children and adults. *Neth J Med* 2004; 62: 177–179
- 17 Kaye M, Skidmore S, Osman H et al. Surveillance of respiratory virus infections in adult hospital admissions using rapid methods. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 792–798
- 18 Vabret A, Mourez T, Gouarin S et al. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy, France. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 985–989
- 19 Knutson D, Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2039–2044
- 20 Kardos P, Cegla U, Gillissen A et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie* 2004; 58: 570–602
- 21 Melbye H, Kongerud J, Vorland L. Reversible airflow limitation in adults with respiratory infection. *Eur Respir J* 1994; 7: 1239–1245
- 22 Macfarlane J, Holmes W, Gard P et al. Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leaflet. *BMJ* 2002; 324: 91–94
- 23 Rabe KF, Beghe B, Luppi F et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1222–1232
- 24 Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418–1422
- 25 Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46s–53s
- 26 Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117 (Suppl 2): 398S–401S
- 27 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204
- 28 WHO. World Health Report 2008. 2008
- 29 Connors AF, Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959–967
- 30 Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459–467
- 31 Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358–364
- 32 Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852
- 33 Murphy TF, Sethi S, Niederman M. The role of bacteria in exacerbations of COPD. A constructive view. *Chest* 2000; 118: 204–209
- 34 Greenberg SB, Allen M, Wilson J et al. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 167–173
- 35 Bandi V, Apicella MA, Mason E et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the lower respiratory tract of patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2114–2119
- 36 Patel IS, Seemungal TA, Wilks et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759–764
- 37 Saint S, Bent S, Vittinghoff E et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *Jama* 1995; 273: 957–960
- 38 MacNee W, Calverley SM. Chronic obstructive pulmonary disease. 7: Management of COPD. *Thorax* 2003; 58: 261–265
- 39 Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 115–120
- 40 Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618–1623
- 41 Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608–1613
- 42 Tan WC, Xiang X, Qui D et al. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003; 115: 272–277
- 43 Rohde G, Wiethage A, Borg I et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37–42
- 44 Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114–1121
- 45 Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 129: 317–324
- 46 Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269–280
- 47 Rohde G, Borg I, Wiethage A et al. Inflammatory response in acute viral exacerbations of COPD. *Infection* 2008; 36: 427–433
- 48 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–2653
- 49 Rohde G, Schlosser B, Arinir U et al. The role of respiratory infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Klin (München)* 2007; 102: 893–898
- 50 Borg I, Rohde G, Loseke S et al. Evaluation of a quantitative real-time PCR for the detection of respiratory syncytial virus in pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2003; 21: 944–951
- 51 Rohde G, Wiethage A, Borg I et al. Influenza A virus in Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2001; 18 (Suppl 33): 152
- 52 Worth H, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2002; 56: 704–738
- 53 Ruiz M, Ewig S, Marcos MA et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397–405
- 54 Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 296–301
- 55 Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 127–135
- 56 Fang GD, Fine M, Orloff J et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307–316
- 57 Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE Jr. et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis* 1996; 174: 456–462
- 58 Almirall J, Bolibar I, Vidal J et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757–763
- 59 Woodhead M. Community-acquired pneumonia guidelines – an international comparison: a view from Europe. *Chest* 1998; 113 (Suppl): 183S–187S

- 60 De Roux A, Marcos MA, Garcia E et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 125: 1343–1351
- 61 Angeles Marcos M, Camps M, Pumarola T et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther* 2006; 11: 351–359
- 62 Ewig S. Community-acquired pneumonia: definition, epidemiology, and outcome. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 94–102
- 63 Krech T, Wegmann T, Martin H et al. Etiology of atypical pneumonias. A serological study on 1494 patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116: 2–7
- 64 Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD et al. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. Thorax* 1989; 44: 1031–1035
- 65 Dahmash NS, Chowdhury MN. Re-evaluation of pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a prospective study. *Thorax* 1994; 49: 71–76
- 66 Bohte R, van Furth R, van den Broek PF. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995; 50: 543–547
- 67 Socan M, Marinic-Fiser N, Kraigher A et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 777–782
- 68 Hamelin ME, Cote S, Laforge J et al. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 498–502
- 69 La Scola B, Marrie TJ, Auffray JP et al. Mimivirus in pneumonia patients. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 449–452
- 70 Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD et al. Human metapneumovirus pneumonia in adults: results of a prospective study. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 571–574
- 71 Cebular S, Lee S, Toloney P et al. Community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Opportunistic infections to consider in differential diagnosis. Postgrad Med* 2003; 113: 65–66, 69–70, 73–74
- 72 Duffau P, Moiton MP, Lafon ME et al. A case of severe community acquired pneumonia and non-respiratory illness induced by Influenza A. *Med Mal Infect* 2006; 36: 473–475
- 73 Lee DG, Yoo JH, Choi JH et al. A fatal case of measles pneumonia complicating an adult recipient of hemopoietic stem cell transplantation during the nationwide epidemic in Korea. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 410–411
- 74 Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T et al. Clinical analysis of community-acquired pneumonia in the elderly. *Intern Med* 2001; 40: 703–707
- 75 Gutierrez F, Masia M, Mirete C et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect* 2006; 53: 166–174
- 76 Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD et al. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008; 134: 1141–1148
- 77 Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63: 42–48
- 78 Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A et al. Is Streptococcus pneumoniae the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106: 385–390
- 79 Ishida T, Hasimoto T, Arita M et al. Efficacy of transthoracic needle aspiration in community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2001; 40: 873–877
- 80 Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002; 20: 1483–1489
- 81 ATS/IDSA. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416
- 82 Louie M, Dyck B, Parker S et al. Nosocomial pneumonia in a Canadian tertiary care center: a prospective surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 356–363
- 83 Daubin C, Parienti JJ, Vincent S et al. Epidemiology and clinical outcome of virus-positive respiratory samples in ventilated patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R142
- 84 Ong GM, Lowry K, Mahajan S et al. Herpes simplex type 1 shedding is associated with reduced hospital survival in patients receiving assisted ventilation in a tertiary referral intensive care unit. *J Med Virol* 2004; 72: 121–125
- 85 Camps K, Jorens PG, Demey HE et al. Clinical significance of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 758–759
- 86 De Vos N, Van Hoovels L, Vankeerberghen A et al. Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 358–363
- 87 Daubin C, Vincent S, Vabret A et al. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1116–1122
- 88 Porteous C, Bradley JA, Hamilton DN et al. Herpes simplex virus reactivation in surgical patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 626–628
- 89 Hanley PJ, Conway MM, Halstead DC et al. Nosocomial herpes simplex virus infection associated with oral endotracheal intubation. *Am J Infect Control* 199; 21: 310–316
- 90 Byers RJ, Hasleton PS, Quigley A et al. Pulmonary herpes simplex in burns patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 2313–2317
- 91 Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003; 362: 1536–1541
- 92 Luyt CE, Combea A, Debak C et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 935–942
- 93 Schuller D, Spessert C, Fraser VJ et al. Herpes simplex virus from respiratory tract secretions: epidemiology, clinical characteristics, and outcome in immunocompromised and nonimmunocompromised hosts. *Am J Med* 1993; 94: 29–33
- 94 Engelmann I, Gottlieb J, Meier A et al. Clinical relevance of and risk factors for HSV-related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Crit Care* 2007; 11: R119
- 95 Tuxen DV, Wilson JW, Cade JF. Prevention of lower respiratory herpes simplex virus infection with acyclovir in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 402–405
- 96 Van den Brink JW, Simoons-Smit AM, Beihuizen A et al. Respiratory herpes simplex virus type 1 infection/colonisation in the critically ill: marker or mediator? *J Clin Virol* 2004; 30: 68–72
- 97 Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P et al. Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008; 36: 3145–3150
- 98 Heiminger A, Jahn G, Engel C et al. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 541–547
- 99 Jaber S, Chanques G, Borry J et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 2005; 127: 233–241
- 100 Guidry GG, Black-Payne CA, Payne DK et al. Respiratory syncytial virus infection among intubated adults in a university medical intensive care unit. *Chest* 1991; 100: 1377–1384
- 101 Oliveira EC, Lee B, Colice GL. Influenza in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 80–91
- 102 Malcolm E, Arruda E, Hayden FG et al. Clinical features of patients with acute respiratory illness and rhinovirus in their bronchoalveolar lavages. *J Clin Virol* 2001; 21: 9–16
- 103 Stollenwerk N, Harper RW, Sandrock CE. Bench-to-bedside review: rare and common viral infections in the intensive care unit – linking pathophysiology to clinical presentation. *Crit Care* 2008; 12: 219
- 104 Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1657–1662
- 105 Brundage JF. Cases and deaths during influenza pandemics in the United States. *Am J Prev Med* 2006; 31: 252–256
- 106 Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374: 451–458
- 107 Boivin G, Hardy I, Tellier G et al. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1166–1169
- 108 Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996; 51: 179–184