

Die Rolle von Viren bei tiefen Atemwegsinfektionen des Erwachsenen

Teil 3: Therapie und Prävention

The Impact of Viruses in Lower Respiratory Tract Infections of the Adult
Part III: Therapy and Prevention

Autoren

S. R. Ott^{1,2*}, 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 10.1055/s-0029-1215189
Pneumologie 2010; 64:
115–123 © 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 ambulant oder nosokomial erworbene Pneumonie und als besondere Entität die Influenza, die sämtliche Abschnitte des Respirationstraktes 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, gelingt ein sicherer und zuverlässiger Nachweis von respiratorischen Viren und somit Aussagen über deren Bedeutung bei Infektionen des tiefen Respirationstraktes. 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. In den beiden vorangegangenen Teilen wurden häufige virale Erreger, Pathogenese und Diagnostik (Teil I) sowie spezifische Krankheitsbilder dargestellt (Teil II). Der aktuelle Teil beschäftigt sich mit Therapie und Prävention bei virusbedingten tiefen Atemwegsinfekten des Erwachsenen.

Gefördert durch die Paul Ehrlich Gesellschaft (PEG).

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 include 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 to prove the presence of respiratory viruses their impact in the pathogenesis of lower respiratory tract infection has probably been underestimated for a long time. Therefore, there might have been many cases of unnecessary antibiotic treatment, especially in cases of acute bronchitis or acute exacerbations of COPD, because of an assumed bacteriological cause. With the introduction of more sensitive investigational procedures, such as polymerase chain reaction, it is possible to sufficiently prove respiratory viruses and therefore illuminate their role in the pathogenesis of lower respiratory tract infections of the adult. We have reviewed the current literature on the impact of viruses in lower respiratory tract infections to elucidate the role of viruses in the pathogenesis of lower respiratory tract infections. The preceding parts of this series provided an introduction to the frequently found viruses, pathogenesis, and diagnostic procedures (part I) as well as common viral infections of the lower respiratory tract (part II). The present 3rd part deals with therapy for and prevention of viral LRTI.

* Alle Autoren haben gleichermaßen zur Erstellung des Manuskriptes beigetragen.

Tab. 1 Antivirale Medikamente.

Substanzgruppe	Antivirale Substanz	In-vitro-Wirk-spektrum	Wirk-mechanismus	Indikationen	Häufigste Neben-wirkungen	Bewertung
M2-Inhibitoren	Amantadin	Influenza A	Blockade des viralen M2-Proteionkanals	Prävention und Therapie der Influenza-A-Virusinfektion, Therapie der Influenza-A-Virusinfektion	Schlaflosigkeit, Benommenheit, Reizbarkeit, Konzentrations-schwierigkeiten	obsolet für saisonale Influenza, erwägenswert in Influenza-Pandemie
	Rimantadin					
Neuraminidase-Inhibitoren	Zanamivir	Influenza A und B,	Hemmung der Virusfreisetzung aus infizierten Zellen	Prävention und Therapie Influenza-Virusinfektion	Bronchospasmus, Diarrhoe, Sinusitis	Verfügbarkeit eingeschränkt. Mittel der Wahl bei Influenza-virus-Infektion
	Oseltamivir	Vogelgrippe, Schweinegrippe			Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen	
Carboxamide	Ribavirin	RSV, Influenza A und B, Masern, Hantaviren, Parainfluenzaviren, Adenoviren	Interferenz mit Synthese von Guanosin-triphosphat	schwere RSV Infektion der unteren Atemwege	Bronchospasmus, Kopfschmerzen, Hämolyse	inhalative Gabe, technisch aufwendig und klinischer Benefit nicht endgültig geklärt
Interferone	Interferon	RNA-Viren	Interferenz mit viraler Proteinbiosynthese	Hepatitis-B- und -C-Virusinfektion	Myalgie, Arthralgie, Cephalgie, Schüttelfrost und Fieber	obsolet bei viralen Infektionen der Atemwege [69]
Kapsidblocker	Pleconaril	Rhino- und Enteroviren	Interaktion mit Kapsid-Protein	keine Zulassung	gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abdominale Schmerzen), Kopfschmerzen	gute Wirksamkeit bei Picornavirus-assoziierten respiratorischen Erkrankungen Erwachsener [70]; keine Zulassung wegen häufiger Nebenwirkungen

Einleitung

Respiratorische Virusinfektionen haben sowohl eine große klinische als auch sozioökonomische Bedeutung (siehe Teil II; Pneumologie 2010; 64: 18–27). Prävention und effektive Therapie sind daher von großem individuellem und öffentlichem Interesse. Die beste präventive Maßnahme, z.B. vor einer epidemischen Influenzavirus-Infektion, eine aktive Schutzimpfung, wird in Europa schlecht angenommen – die jährlichen Impfraten liegen im europäischen Durchschnitt bei rund 20%. Eine antivirale, medikamentöse Prävention und Therapie hat neben Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen Nachteile, die bei Verordnung der entsprechenden Präparate bedacht werden müssen.

Daten zur spezifischen Therapie der viralen Pneumonie wurden bisher nicht in randomisierten, kontrollierten Studien erhoben, insbesondere nicht bei immunkompetenten Erwachsenen [1]. Antivirale Substanzen für den klinischen Einsatz sind bisher nur in sehr geringer Zahl verfügbar. Den zahlreichen, klinisch relevanten viralen Pathogenen (siehe Teil I; Pneumologie 2009; 63: 709–717) stehen aktuell nur wenige Medikamente von klinischer Bedeutung gegenüber. Darüber hinaus ist die Mehrzahl der Medikamente nur bei einer einzigen Virusinfektion (Influenza) wirksam.

Die bis vor Kurzem begrenzten Möglichkeiten einer raschen und verlässlichen Identifizierung des viralen Pathogens reduzierten weiter die Möglichkeiten für eine fundierte Evaluierung vorhandener therapeutischer Optionen. Hochsensitive und rasche molekularbiologische Nachweismethoden (PCR) sind erst seit wenigen Jahren in klinischem Einsatz und Sentinela-Systeme für Überwachung und Prädiktion der Influenza-Aktivität wurden erst jüngst aufgebaut.

Im klinischen Alltag kommt die Bestätigung der klinischen Diagnose mittels Laboruntersuchung in der Regel zu spät für die Entscheidungen bezüglich einer antiviralen Therapie. Klinische Stu-

dien zur Effektivität antiviraler Medikamente basieren daher häufig auf einer klinischen Diagnose, und die Entscheidung für oder gegen eine antivirale Therapie basiert daher ebenfalls oft auf einer klinischen Diagnose, die eine Sensitivität von ~60–75% und Spezifität von ~55% während der Influenza-Saison erreicht [2]. Ein beträchtlicher Anteil von Patienten mit grippalem Infekt anderer Genese wird daher unnötigerweise antivirale und antibakterielle Substanzen erhalten. Die Wichtigkeit der jährlichen Immunprophylaxe gegen die saisonale Influenza kann daher nicht ausreichend betont werden.

Die folgende Darstellung aktueller therapeutischer Optionen basiert dementsprechend auf einer in Umfang sehr eingeschränkten Datenlage. Die jüngste Etablierung neuer antiviraler Substanzen, virologischer Tests und Sentinela-Systeme lässt hoffen, dass die aktuellen Richtlinien in naher Zukunft auf eine breitere Basis gestellt werden können.

Antivirale Medikamente

Allen antiviralen Medikamenten (☉ Tab. 1) gemeinsam ist die Notwendigkeit eines Therapiebeginns frühzeitig nach Auftreten der respiratorischen Erkrankung.

Die höchsten Virusmengen werden in respiratorischen Sekreten unmittelbar nach Beginn der klinischen Symptomatik gemessen, sodass zu diesem Zeitpunkt auch die maximale Wirkung erzielt werden kann. So sollte im Falle einer Influenza eine antivirale Therapie spätestens innerhalb von 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn begonnen werden, um einen messbaren Therapieerfolg zu erzielen. Eine Ausnahme stellt diesbezüglich SARS dar, wo maximale Virustiter 1–2 Wochen nach Krankheitsbeginn auftreten, sodass eine Wirksamkeit antiviraler Medikamente selbst spät im Krankheitsverlauf zu erwarten wäre.

M2-Kanalblocker

Amantadin und Rimantadin wirken durch die Blockade des viralen M2-Proteinionenkanals von Influenza-A-Viren (☛ **Tab. 1**). Das M2-Protein ist essenziell für die Freisetzung der viralen Nukleinsäure und die Regulation des intrazellulären pH-Werts. Insbesondere Amantadin wurde über rund 30 Jahre für die Prävention und Therapie von Influenzavirus-Infektionen angewandt. M2-Inhibitoren haben jedoch mehrere entscheidende Nachteile. Sie wirken ausschließlich gegen Influenza-A-Viren, weil Influenza-B-Viren die entsprechende Zielstruktur, das Matrixprotein M2, nicht besitzen und es treten unter Therapie rasch resistente Influenzastämme auf. Amantadin und Rimantadin verkürzen die Influenzaerkrankung im Durchschnitt um einen Tag, beeinflussen aber nicht die Dauer der Virusausscheidung oder den Verlauf einer asymptomatischen Influenzavirus-Infektion [3]. Amantadin wird auch in der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt. In Analogie sind primär reversible, zentralnervöse Nebenwirkungen zu erwarten, mit Schlaflosigkeit, Benommenheit, Reizbarkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Diese Nachteile limitierten wesentlich den klinischen Einsatz. Seit der Entwicklung moderner Substanzen (Neuraminidase-Inhibitoren) ist der Einsatz von M2-Inhibitoren für die saisonale Influenza obsolet geworden und sollte nur in einer Influenza-Pandemie erwogen werden.

Neuraminidase-Inhibitoren

Neuraminidase-Inhibitoren wirken ausschließlich gegen Influenza-Viren, aber im Gegensatz zu M2-Blockern ebenfalls auf Influenza-B-Viren. Eine Wirksamkeit gegen Vogelgrippe-Viren (H5N1) und aktuell Schweinegrippeviren (H1N1-swine) ist gut dokumentiert [4]. Neuraminidase-Inhibitoren haben neben guter Wirksamkeit auch ein günstiges Nebenwirkungsprofil, sodass diese Medikamente primär in allen nationalen Pandemieplänen für die Therapie und Chemoprophylaxe in einer Influenza-Pandemie aufgeführt werden.

Zanamivir ist ein inhalativer Neuraminidase-Inhibitor, der kaum Nebenwirkungen hat. Wegen der Gefahr eines Bronchospasmus ist dieses Medikament nicht für den Einsatz bei Patienten mit bekannter Hyperreagibilität des Bronchialsystems (Asthmatiker) zugelassen. Durch die inhalative Applikation können sich jedoch Probleme bei Patienten ergeben, die eine ausreichende Inhalationstechnik nicht beherrschen [5].

Oseltamivir kann oral appliziert werden und ist für die Behandlung der Virusgrippe ab dem 1. Lebensjahr zugelassen. Es verkürzt die Dauer einer Influenzaerkrankung im Median um 36 Stunden [6], führt zu einer deutlichen Reduktion der bakteriellen Komplikationen trotz reduzierten Antibiotika-Gebrauchs und der Hospitalisierungsrate [7]. Die Therapie sollte jedenfalls innerhalb der ersten zwei Tage nach Auftreten der Symptome einer Influenza begonnen werden. Die Effizienz von Oseltamivir zur Prävention der saisonalen Influenza beträgt jedoch nur 61–73%; bei der Prävention von Komplikationen des unteren Respirationstrakts ist sie aber signifikant höher als mit Placebo [8].

Im Falle einer Influenza-Pandemie ist ebenfalls mit einer wesentlichen Reduktion von Hospitalisierungen und Mortalität durch den Einsatz von Oseltamivir auszugehen [9]. Mathematische Modelle sprechen für eine Prävention oder zumindest deutliche Verzögerung einer entstehenden Pandemie durch den großflächigen Einsatz einer Chemoprophylaxe [10, 11].

Eine Resistenz gegenüber Oseltamivir wurde bisher sehr selten in klinischen Isolaten beobachtet. In klinischen Studien zur Wirksamkeit von Oseltamivir waren weniger als 1% aller klinischen Isolate resistent und die Resistenzraten stiegen auch während

der ersten drei Jahre nach Zulassung nicht an [12, 13]. Suboptimale Dosierung und prolongierte Therapie oder Prophylaxe, insbesondere in Kombination mit einer Immunkompromittierung des Patienten, können jedoch rasch zur Entwicklung antiviraler Resistenzen führen [14]. In zwei klinischen Studien wurden Kleinkinder mit Influenza-A-Virusinfektion mit einer vergleichsweise geringen Dosis von Oseltamivir behandelt und bei rund 16% der behandelten Patienten wurde eine Resistenzentwicklung beobachtet [15, 16]. In einer weiteren Studie trat eine Resistenz gegenüber Oseltamivir in rund 25% der Patienten mit dem Vogelgrippevirus A/H5N1 auf [16].

Eine Influenza-Pandemie birgt jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von Resistenzen. Der großzügige Einsatz antiviraler Medikamente wie von nationalen Pandemieplänen vorgesehen, suboptimale Dosierung und Dauer der antiviralen Therapie, z.B. durch Lieferengpässe oder ungenügender Selbstmedikation durch Laien, lassen deutlich höhere Resistenzraten erwarten. Alternativen, wie eine Kombination mit Amantadin, werden daher erwogen [17, 18].

Resistenz gegenüber Oseltamivir trat in rund 16% der behandelten Patienten mit A/H1N1-Infektion und in rund 25% der Patienten mit A/H5N1-Infektion auf [16]. N1-Influenzaviren mit His274Tyr-Mutation sind hoch resistent gegenüber Oseltamivir, aber auch deutlich geringer replikationskompetent und weiterhin sensitiv gegenüber Zanamivir [19, 20].

Ribavirin

Ribavirin ist ein Nucleosid-Analogon mit sehr breitem Wirkungsspektrum. Vereinzelt wurde von der Wirksamkeit von Ribavirin bei unterschiedlichen viralen Infektionen der unteren Atemwege berichtet. So finden sich Berichte über erfolgreiche Behandlungen mit Ribavirin bei Patienten mit einem Zustand nach Herztransplantation und schwerer Parainfluenzavirus-Pneumonie [21], einem lungentransplantierten Patienten mit Metapneumovirus-Pneumonie [22] und bei 2 von 5 Kindern mit schwerer Adenovirus-Infektion [23]. Kleinere Studien erbrachten Hinweise für eine verkürzte Dauer der mechanischen Ventilation und des Krankenhausaufenthalts durch den Einsatz von Ribavirin bei Patienten mit RSV-Infektion der unteren Atemwege [24]. Initiale therapeutische Erfolge konnten in folgenden Studien aber nicht bestätigt werden. Die Therapie war häufig mit einer Hämolyse assoziiert [25, 26]. Generell liegen Erfahrungen aus großen, randomisierten Studien zur Ribavirin-Therapie viraler Infektionen der unteren Atemwege nicht vor. Zusätzlich zeigten *In-vitro*-Untersuchungen einen antiviralen Effekt erst bei sehr hohen Ribavirin-Konzentrationen, die aus toxikologischen Gründen *in vivo* kaum erreichbar sind [27].

Um die Wirksamkeit am Ort der Infektion bei möglichst geringer Toxizität zu erhöhen, wurde Ribavirin auch als Aerosol eingesetzt. Erste klinische Erfahrungswerte bei RSV-Infektionen waren vielversprechend [28]. Größere klinische Studien zeigten jedoch eine kaum messbare Wirkung von inhalativem Ribavirin bei Patienten mit akuter RSV-Bronchiolitis oder SARS [25, 26, 29]. Zusätzlich ist die inhalative Administration von Ribavirin technisch sehr aufwendig und daher in nur wenigen Zentren möglich.

Symptomatisch-supportive und adjuvante Therapie

Glucocorticoide

Die Datenlage zur Gabe von Glucocorticoiden bei viralen Infektionen des unteren Respirationstrakts ist derzeit heterogen. Eine

Meta-Analyse zeigte einen positiven Effekt von Steroiden auf den Verlauf einer Influenza-A-Virus- und Hantavirus-Pneumonie [1]. Die Kombination aus Acyclovir mit Steroiden zeigte ebenfalls einen positiven Effekt auf die Letalität einer Varizella-Zoster-Pneumonie. Im Gegensatz dazu konnte kein positiver Effekt durch eine Verdoppelung der Dosis inhalativer Steroide bei akuter Exazerbation eines Asthma bronchiale gezeigt werden [30, 31]. Eine systemische Kortisontherapie hatte bei Kindern mit akuter viraler Bronchiolitis keinen positiven Effekt [32]. Schulkinder sind durch moderate Dosen eines inhalativen Steroids (400 µg Beclomethason täglich) ungeschützt vor Exazerbationen eines Asthma bronchiale [33, 34]. Der Einsatz von Kortikosteroiden in der Prävention und Therapie einer viralen Erkrankung des unteren Respirationstrakts bleibt insgesamt kontrovers diskutiert, scheint aber bei der Therapie der viralen Pneumonie positive Effekte zu erzielen.

Antibiotische Therapie in der Behandlung von akuten viralen Atemwegserkrankungen

Bronchodilatoren sind ein wichtiger Bestandteil in der antibiotischen Therapie der infekt-exazerbierten COPD (s. u.). Die Verwendung von Bronchodilatoren bei der Bronchiolitis bleibt jedoch kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse bisheriger Studien fand keinen eindeutigen Vorteil, während eine andere Metaanalyse minimale, kurzzeitige Verbesserungen der klinischen Symptomatik nachwies [35]. Maximal eines von vier mit Bronchodilatoren behandelten Kindern hatte eine vorübergehende Besserung der klinischen Symptomatik. Bronchodilatoren sollen daher nicht routinemäßig in der Therapie der Bronchiolitis eingesetzt werden [36]. Die empirisch-probatorische Therapie mit α -adrenergen oder β -adrenergen Medikamenten ist eine mögliche Option, die jedoch nur bei raschem klinischem Erfolg fortgeführt werden sollte. Inhalationen mit warmer, angefeuchteter Luft zeigten in drei klinischen Studien einen Vorteil bei Infektionserkrankungen der oberen Atemwege, während drei weitere Studien diese Resultate nicht bestätigen konnten [37]. Studien zur viralen Infektion der unteren Atemwege liegen bislang nicht vor.

Vitamine, Echinacea und Hühnersuppe

Die Einnahme von Nahrungsergänzungen zur Stärkung des Immunsystems ist sehr modern. Die Wirksamkeit konnte allerdings nur in Ausnahmen bewiesen werden. Vitamin C reduzierte in einer klinischen Studie die Inzidenz und Krankheitsdauer oberer Atemwegsinfektionen [38]. Vitamin-A-Defizienz ist ein bekannter Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer Maserninfektion. Eine Substitution wird von der World Health Organization (WHO) für Kinder mit Masern in Gebieten mit Vitamin-A-Defizienz empfohlen. In einer Metaanalyse zeigte die Gabe von Vitamin A in zwei Einzeldosen eine signifikant reduzierte Pneumonie-assoziierte Letalität bei Kindern unter dem 2. Lebensjahr [39]. Patienten mit Pneumonien durch andere virale Erreger profitierten im Gegensatz nicht von der Gabe von Vitamin A [40]. Die Wirksamkeit anderer Substanzen in der traditionellen Volksmedizin konnte in klinischen Studien nicht bestätigt werden. Echinacea hatte keine messbaren Effekte auf Rhinovirusinfektionen in sorgfältig geplanten Studien [41]. Die Gabe von Zink hatte keinen Einfluss auf Infektionen der oberen Atemwege [42] und zur Hühnersuppe existieren keine Daten aus klinischen Studien, die eine Wirksamkeit bei LRTI gezeigt haben. Somit kann zu deren Einnahme überwiegend aus kulinarischen, aber auch theoretischen Gründen geraten werden [43].

Prävention



Hygienemaßnahmen

Respiratorische Viren können theoretisch übertragen werden durch Aerosole, große Tröpfchen oder durch direkten Kontakt mit kontaminierten Sekreten. Diese drei Wege schließen sich bei natürlichen Infektionen nicht gegenseitig aus, wobei Aerosole wahrscheinlich die wichtigsten Träger für respiratorische Viren darstellen. Aerosole sind Suspensionen von festen oder flüssigen Partikeln in der Luft oder einem Gas, die durch ihre geringe Größe für lange Perioden schweben können (z. B. „fällt“ ein 5 µm große Partikel innerhalb von 62 Minuten 3 Meter) [44]. Husten oder Niesen generiert große Mengen von Partikeln < 5–10 µm und diese Partikel verlieren zusätzlich durch Evaporation rasch an Größe. Luftströmungen können Aerosole über weite Distanzen transportieren mit dem Potenzial für geografisch entfernte Infektionen.

Die Art der Übertragung ist wichtig für die Wahl der präventiven Maßnahmen. Die nationalen Influenza-Pandemie-Pläne der USA und Kanadas sehen z. B. die Verwendung von chirurgischen Masken zu Prävention vor, weil primär von einer Übertragung durch große Tröpfchen ausgegangen wird (www.pandemicflu.gov). Die Empfehlungen im deutschsprachigen Raum gehen im Gegensatz von einer Übertragung durch Aerosole aus und empfehlen das Tragen entsprechender Schutzmasken (FFP2, filtering face piece, max. Gesamtleckage; Nationaler Influenzapandemieplan, www.rki.de). Chirurgische Masken würden Aerosole nur ungenügend filtern. Die Diskrepanz zwischen den nationalen Empfehlungen zeigt die weiterhin nicht sicher geklärte Wertigkeit der möglichen Übertragungswege auf. Ein partieller Schutz durch ungenügende Barrieremaßnahmen birgt jedoch auch die Gefahr, dass sich die Träger von Masken in trügerischer Sicherheit wägen und sich weiter exponieren.

Das Tragen von Schutzhandschuhen und Händedesinfektion, besonders von medizinischem Personal, sind wichtig, um das Risiko einer direkten Übertragung durch kontaminierte Sekrete weiter zu minimieren. Insbesondere vor dem Ablegen einer Schutzmaske ist eine Händedesinfektion zwingend erforderlich, um eine Autoinokulation zu vermeiden. Detaillierte Informationen zu Hygienemaßnahmen und Infektionskontrolle sind unter der Homepage des Robert-Koch-Instituts abrufbar (www.rki.de).

Immunprophylaxe

Aufgrund der begrenzten diagnostischen und therapeutischen Optionen bei viralen Atemwegserkrankungen hat die Prävention durch Impfung einen umso höheren Stellenwert. Klinisch zugelassen sind derzeit jedoch nur Aktivimpfstoffe gegen Influenza und eine passive Vakzinierung gegen RSV-Infektionen.

Die Impfstoffforschung hat aufgrund der rasanten Entwicklung neuer biotechnologischer Verfahren (reverse Genetik, reverse Vakzination, DNA-Vakzinierung) gewaltige Fortschritte erzielt. Der Trend bei der Impfstoffentwicklung gegen respiratorische Viren geht zunehmend in Richtung einer mukosalen Applikation. Die mukosale Applikation von Impfstoffen spiegelt den physiologischen Ablauf einer respiratorischen Infektion besser wider als die subkutane oder intramuskuläre Injektion. Ziel dieses Konzeptes ist der Aufbau einer mukosalen Immunität (z. B. sekretorische IgA), die nicht nur zu einem mildereren Verlauf einer Erkrankung führt, sondern die Infektion und Transmission wirkungsvoll unterbindet.

Auch hinsichtlich der Impfantigene gibt es Innovationen. Dazu gehören kälteadaptierte Viren (kälteadaptiert: ca-, kältepassa-

Tab. 2 Verfügbare und in Entwicklung befindliche Vakzinationen gegen Viren mit Bedeutung bei tiefen Atemwegsinfekten.

Virus	Antigen/Antikörper	Applikation	Zulassung	Klinische Entwicklung
Influenza	Spaltimpfstoffe aus im Hühnerei amplifizierten Viren	intramuskulär, subcutan	verschiedene (z. B. FLUARIX®, etc.)	verschiedene Phase-IV-Studien
	Spaltimpfstoffe adjuvantiert mit MF59 (Squalen)	intramuskulär, subcutan	Fluad® (Novartis) Addigrip® (Sanofi Pasteur)	verschiedene Phase-IV-Studien
	kälteadaptierte Lebendvakzine	intranasal	FluMist® (Medimmune Vaccines) seit 2004 in USA zugelassen	verschiedene Phase-IV-Studien
	rekombinantes Alphavirus (Expression von Hämagglutinin)	intramuskulär	keine	Phase I
	virosomale Impfstoffe	intramuskulär	Inflexal V® (Berna Biotech) InfectovacFlu® (Berna Biotech)	verschiedene Phase-IV-Studien
	Spaltimpfstoffe aus in Verozellen amplifizierten Viren zum Einsatz bei Patienten mit Hühnereiweißallergie	intramuskulär	keine	Phase I und II
Parainfluenza	Serotyp 1 (Sendaivirus als Kreuzimmunität-induzierendes Antigen)	intranasal	keine	Phase I
	Serotyp 3 (kälteadaptiert) rHPIV-3 cp45	intranasal	keine	Phase I bis III
	chimäres bovin/humanes Typ-3-Virus (rB/HPIV-3)	intranasal	keine	Phase I
	attenuierter boviner Stamm bPIV-3	intranasal	keine	Phase I
	attenuierter humaner Stamm hPIV-3	intranasal	keine	Phase I
RSV	Spaltimpfstoff aus F-Protein PFP-1	intramuskulär	keine	Phase I
	Spaltimpfstoff aus F-Protein PFP-2	intramuskulär	keine	Phase III (erfolglos)
	attenuierte, temperatursensitive Viren	verschiedene	keine	Phase I – III bislang erfolglos
Adenovirus	Serotypen 4 und 7 (DR-5001)	oral	keine (eine ehemals zugelassene orale Vakzine wird seit 1998 nicht mehr produziert)	Phase III
SARS	Einzelplasmid DNA-Vakzine (Spike (S) Glycoprotein)	intramuskulär	keine	Phase I

giert: cp-, temperatursensitiv: ts-Viren), die sich optimal bei Temperaturen von 25–33 °C replizieren und damit zu lokalen Infektionen der Nasen- und Rachenschleimhaut führen, jedoch aufgrund der höheren Körperkerntemperatur keine systemische Infektion verursachen. *Pseudoviren* sind replikationsunfähige Viruspartikel ohne Nukleinsäuren. Pseudoviren können im Gegensatz zu Spaltimpfstoffen, die nur durch professionelle Antigen-präsentierende Zellen phagozytiert und über MHC II präsentiert werden, über eine Membranfusion eine natürliche Infektion vor-täuschen. Dadurch werden sie über MHC I präsentiert und generieren zusätzlich eine Impfantwort durch zytotoxische T-Zellen. Die Vakzinierung mit DNA, die für bestimmte virale Antigene kodiert, ist ebenfalls ein neuer Ansatz. Die DNA wird durch die Zellen des Patienten aufgenommen und die Expression der viralen Strukturproteine, ähnlich wie bei einer Infektion, induziert eine zelluläre Immunantwort.

Impfantigene können auch durch einen Vektor, der einer anderen Spezies angehört (meist Adenoviren) und gentechnisch verändert wurde (chimäre Viren), appliziert werden.

Eine Übersicht über verfügbare und in Entwicklung befindlicher Vakzinierungen gegen Viren mit Bedeutung bei tiefen Atemwegsinfekten ist in **Tab. 2** zusammengestellt.

Influenza



Die Schutzimpfung gegen Influenza gehört zu den wirksamsten präventiven Maßnahmen. Sie sollte vorzugsweise in den Monaten Oktober und November durchgeführt werden, kann aber auch während der Grippezeit nachgeholt werden. Zielgruppen

der Impfung (laut Empfehlungen der STIKO) sind Personen über 60 Jahre, Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, Personen mit erhöhter Gefährdung, z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute ungeimpfte Risikopersonen fungieren können, und Personen mit erhöhter Gefährdung durch direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln.

In Deutschland sind derzeit 9 Grippeimpfstoffe zugelassen, die alle *per injectionem* appliziert werden. Den derzeit eingesetzten Vakzinen liegen meist inaktivierte Viren, die in infizierten Hühnerembryonen gezüchtet werden, zugrunde. Sie enthalten H- und N-Antigene, entsprechend den zirkulierenden Stämmen. Wegen der Antigen-drift gibt es jedoch nur für bekannte Viren einen sicheren Impfschutz. Darüber hinaus wurde ein neues Adjuvanz (Squalen, MF59) für Influenzavakzinen zugelassen [45]. 2003 wurde eine trivalente, attenuierte, kälteadaptierte Influenzaimpfung, die als Nasenspray appliziert wird, in den USA zugelassen. Trotz moderater Antikörpertiter im HAHT zeigte sich diese Vakzine dem konventionellen Totimpfstoff überlegen [46]. Ein weiterer intranasaler Grippeimpfstoff war während zweier Influenzasaisonen in der Schweiz zugelassen und wurde wegen einer häufigen Assoziation mit Fazialispareesen wieder vom Markt genommen [47].

Unbestritten ist der Nutzen der Influenzaimpfung für die Gesundheit der Bevölkerung, auch durch den sogenannten Herdeneffekt. In allen Leitlinien wird die Impfung für Risikogruppen einhellig empfohlen. In einer der größten bislang durchgeführten Interventionsstudien (n = 259 627, alle Einwohner Stockholms > 65

Jahre) konnte die Gesamtmortalität in der Kohorte der Geimpften ($n = 100\,242$) durch eine kombinierte Influenza-/Pneumokokkenimpfung um 57% gesenkt werden [48]. Die Impfung von medizinischem Personal wird zum Schutz der Patienten ebenfalls einhellig empfohlen (www.rki.de, www.ekif.ch). Eine in Altersheimen durchgeführte Interventionsstudie belegt einen signifikanten Rückgang der Influenza-assoziierten Mortalität, wenn das Personal geimpft wurde [49].

Ein Zusammenhang zwischen Influenzaimpfung und Guillain-Barre-Syndrom (GBS) wurde nachgewiesen, muss jedoch kritisch gesehen werden. Eine aktuelle Surveillancestudie sieht ein relatives Risiko von 1,45 (95% CI, 1,05 – 1,99; $P = 0,02$), das jedoch in keiner Relation zu den durch die Influenzaimpfung jährlich geretteten Leben steht. Eine weitere Arbeit konnte einen Zusammenhang zwischen Influenzainfektion und GBS belegen [50]. Nach Ansicht der Autoren werden im Epidemiefall durch die Impfung mehr GBS-Fälle verhindert als hervorgerufen.

Humane Parainfluenzaviren (hPIV)

▼ Bislang gibt es keinen lizenzierten Impfstoff gegen hPIV. Die Entwicklung eines Formalin-inaktivierten Totimpfstoffes wurde wegen zu geringer Immunogenität der Attachment-Proteine, gegen die neutralisierende Antikörper gerichtet sind, wieder verlassen. Derzeit werden attenuierte Viren, ein bovines (bPIV-3) und ein humaner Stamm (hPIV-3) untersucht, die intranasal appliziert werden. Ansätze mit chimären Viren (hPIV-1, -2, -3-Kombination und bovin/humanes PIV-3) werden ebenfalls verfolgt. Die klinische Entwicklung ist mit einem kälteadaptierten Stamm vom Serotyp 3 (cp 45), dem häufigsten Serotyp bei Pneumonie und Bronchitis, am weitesten fortgeschritten (Phase II/III) [51].

RSV

▼ Bereits in den 1960er-Jahren wurde ein Formalin-inaktivierter Impfstoff entwickelt. In klinischen Studien zeigte sich allerdings ein deutlich aggressiverer Verlauf einer RSV-Infektion nach Impfung [52]. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Ursache für diese Aggravation einer subsequenten Infektion u.a. die Stimulation einer TH2-Immunantwort durch die vorangegangene Impfung war. Eine adäquate Impfantwort gegen RSV scheint schwer generierbar, da selbst nach durchlaufenem Infekt keine vollständige Immunität besteht, 83% der im 1. Lebensjahr Erkrankten werden re-infiziert, 46% davon erkranken ein 3. Mal [53].

Spaltimpfstoffe (subunit vaccines)

Subunit-Impfstoffe mit dem die Fusion vermittelnden F-Protein sind im Gegensatz zum Totimpfstoff sicher und wurden sogar schon bei einer Phase-I-Studie bei Schwangeren eingesetzt (PPF-1), um durch die Induktion maternaler Antikörper eine Infektion des Säuglings zu verhindern [52].

Eine Phase-III-Studie mit PPF-2 bei Kindern mit Mukoviszidose (0 – 12 Jahre) zeigte allerdings keinen signifikanten Impfschutz.

Attenuierte Viren

Ca-, cp- und ts-Stämme werden seit mehr als einem Jahrzehnt in klinischen Studien untersucht. Ein generelles Problem scheint eine zu starke bzw. zu schwache Attenuierung zu sein, d.h. Stämme, die bei Erwachsenen und seropositiven Kindern noch eine

Impfantwort hervorrufen, verursachen bei seronegativen Kindern bereits eine mild-moderate Infektion mit respiratorischer Obstruktion [54].

Passive Vakzinierung

In Deutschland zugelassen ist Palivizumab (SYNAGIS®), ein monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), zur Prävention von RSV-Infektionen bei Frühgeborenen unter 6 Monaten sowie Kindern > 2 Jahre mit einem hohen Risiko für RSV-Infektionen, z.B. bei kongenitalen Vitien, bronchopulmonaler Dysplasie etc. Der Antikörper bindet an das Fusionsprotein des Virus und inhibiert dadurch die Fusion mit der Membran der Wirtszelle. In einer ausgewählten Population von Kindern mit hohem Risiko für RSV (chronische Lungenerkrankung, Vitien) reduzierte die einmal monatliche intramuskuläre Injektion von Palivizumab signifikant die Anzahl der Krankenhausaufnahmen (LIT). Eine aktuelle englische Arbeit bescheinigt dieser teuren passiven Vakzine bei streng gestellter Indikation insgesamt eine Kostenersparnis [55].

Zwischenzeitlich befinden sich weitere humanisierte monoklonale Antikörper (Motavizumab und MEDI-524) in Phase I (Motavizumab) bis Phase III (MEDI-524) der klinischen Prüfung [56,57].

Adenoviren

▼ Respiratorische Adenovirusinfektionen können ausbruchähnliche Dimensionen annehmen. Seit den 1970er-Jahren wurden US-Rekruten mit einer Lebendvakzine, die Stämme der Serotypen 4 und 7 enthielt, geimpft. Die Viren waren nicht attenuiert, wenn sie inhaliert wurden. Durch eine Verabreichung als Schluckimpfung (Adenoviren können im Gastrointestinaltrakt replizieren und auch Diarrhoen hervorrufen) wurde eine respiratorische Immunität induziert, ohne eine Erkrankung zu verursachen. Seit 1998 die Produktion dieser Vakzine aus ökonomischen Gründen eingestellt wurde, werden wieder Pneumoniaausbrüche unter Militärangehörigen beobachtet [58]. Derzeit läuft allerdings eine Phase-III-Studie, gesponsert von Duramed Research, die die Wirksamkeit dieses Konzeptes, wahrscheinlich mit dem Ziel einer erneuten kommerziellen Zulassung, belegen will.

SARS

▼ Ein kommerziell erhältlicher Impfstoff ist bislang nicht verfügbar. Problematisch ist, dass durch Impfung induzierte Antikörper auch zu einer Steigerung der Viruslast (eng. *antibody-dependent enhancement*, ADE) und einer Exazerbation der Erkrankung führen können. Solche Folgen wurden bereits bei einer Schutzimpfung gegen ein anderes Coronavirus (FIPV) beobachtet [59]. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in einer Antikörper-vermittelten Aufnahme des Virus in die Wirtszellen. Eine klinische Phase-I-Studie, die eine DNA-Vakzine untersuchte, wurde gerade erfolgreich beendet [60].

Zusammenfassung

▼ Den zahlreichen Viren, die als Auslöser eines tiefen Atemwegsinfektes in Betracht kommen, steht trotz intensiver Suche nach effektiven Therapien nur eine sehr begrenzte Zahl an Medikamen-

ten gegenüber. Somit kommt insbesondere in Zeiten epidemischer oder pandemischer Verbreitung von respiratorischen Virusinfekten, wie jetzt aktuell im Rahmen der H1N1-Pandemie, präventiven Maßnahmen größte Bedeutung zu. Hierbei ist neben hygienischen Maßnahmen, wie regelmäßiges Händewaschen, die Vakzination unsere stärkste Waffe. Da die saisonale Influenza mit einer nicht unerheblichen Mortalität einhergehen kann, sollte eine jährliche Immunisierung entsprechend der jeweiligen Empfehlung erfolgen (www.rki.de, www.bmgfj.gv.at, www.ekif.ch).

Gesamtzusammenfassung

Im Rahmen dieser Serie zu viralen Atemwegsinfekten des Erwachsenen wurde aufgezeigt, dass mit der Einführung von sensitiveren Methoden für den Direktnachweis von respiratorischen Viren, wie der PCR, das Wissen über die Ätiologie von tiefen Atemwegsinfektionen deutlich erweitert werden konnte. So gelingt heutzutage in neueren Untersuchungen, im Gegensatz zu den älteren ätiologischen Studien, eigentlich bei allen Formen der tiefen Atemwegsinfekte häufiger der Nachweis von relevanten Viren, und es wurden in jüngerer Zeit weitere Viren, wie humanes Metapneumovirus (hMPV), humanes Bocavirus (hBoV) oder bislang unbekannte Coronaviren, entdeckt, die eine Bedeutung in der Entstehung dieser Erkrankungen haben.

Ferner wurden bei Patienten mit LRTI auch vermehrt Viren, wie zum Beispiel Herpesviren, nachgewiesen, die bislang nicht unbedingt als Erreger einer LRTI in Betracht kamen. Somit ist davon auszugehen, dass die Bedeutung von Viren bei Infekten der tiefen Atemwege bisher mit Sicherheit unterschätzt wurde.

Trotz aller Fortschritte in der Diagnostik viraler Atemwegsinfekte bleibt die klinische Bedeutung dieser vermehrten Virusnachweise jedoch bislang ungewiss. Obwohl davon ausgegangen werden muss, dass Viren bei bestimmten Formen der LRTI, wie der akuten Bronchitis oder der Exazerbation einer COPD (AE-COPD), eine bedeutende Rolle spielen (bei bis zu 64% der AE-COPD Nachweis von Viren), besteht noch Klärungsbedarf, ob der Virusnachweis bei LRTI generell eine eigene pathogenetische Bedeutung hat oder ob es sich hierbei lediglich um ein Epiphänomen handelt.

So fand sich bei Patienten mit schwerer Pneumonie, die auf der Intensivstation (IST) behandelt wurden, durch eine prophylaktische antivirale Behandlung mit Aciclovir zwar seltener der Nachweis von z. B. Herpesviren, was jedoch ohne Einfluss auf Krankheitsverlauf und Mortalität blieb.

Insbesondere über das Zusammenspiel von Viren und Bakterien und die Bedeutung von Virusinfekten als „Wegbereiter“ für die Genese von bakteriellen Atemwegsinfekten liegen nur wenige valide Daten vor. Es gibt bei der AE-COPD Hinweise dafür, dass Patienten mit einer Koinfektion einen deutlich schwereren Krankheitsverlauf aufweisen und Viren hierbei einen fördernden Effekt auf das Wachstum von Bakterien haben [61]. Im Gegensatz hierzu bleibt die Bedeutung einer viralen Genese der Pneumonie, insbesondere bei schweren Fällen, die einer Behandlung auf der Intensivstation bedürfen, ungewiss.

In Bezug auf AE-COPD lässt sich aber mit Gewissheit sagen, dass es zahlreiche Hinweise dafür gibt, dass virale Infekte eine der Hauptursachen von akuten Exazerbationen der COPD sind, wenn nicht sogar die bedeutendste. Auch die Tatsache, dass es eine Assoziation zwischen Virusnachweis und Exazerbationsschwere sowie Symptomen einer viralen Erkältungskrankheit gibt, stärkt die Vermutung einer kausalen Rolle der respiratorischen Viren. Der endgültige Beweis wäre durch ein AE-COPD-

Modell möglich, indem, in Anlehnung an die Studien zur Genese der Exazerbation beim Asthma bronchiale [62–64], bei stabilen COPD-Patienten experimentell eine Virusinfektion, z. B. mit Rhinoviren, induziert wird, wie jüngst in einer Pilotstudie von Mallia et al. bei 4 Patienten erfolgt [65]. Solche Untersuchungen könnten helfen, die immunologischen Vorgänge, die während einer viralen AE-COPD ablaufen, besser zu verstehen. Aus den so gewonnenen Erkenntnissen ließen sich möglicherweise neue Therapieansätze (Blockade von ICAM-1? Endothelin-Rezeptor-Antagonisten? Hemmung der NF- κ B Induktion?) ableiten.

Aufgrund der Bedeutung von Viren bei AE-COPD erscheint eine generelle Indikation für eine antibiotische Behandlung nicht zu bestehen. Vielmehr sollte die Verordnung auf Patientensubgruppen beschränkt bleiben, bei denen ein Vorteil nachgewiesen werden konnte, wie zum Beispiel Patienten mit einer Typ-I-Exazerbation nach Anthoniesen oder Patienten mit häufigen Exazerbationen (> 4/Jahr) und schwergradiger COPD. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Therapieleitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften wider [66]. Welche Rolle möglicherweise eine antivirale Therapie bei der AE-COPD spielt, bedarf noch der Klärung.

Auch wenn bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie in epidemiologischen und ätiologischen Untersuchungen ein viraler Nachweis bei bis zu 23% der Patienten beschrieben wurde, bleibt die Bedeutung hiervon unklar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Viren auch hier eine bislang unterschätzte Rolle spielen, wenn auch möglicherweise überwiegend „nur“ als Wegbereiter eines bakteriellen Infektes. Influenza A, gefolgt von Influenza B und RSV, wurden am häufigsten nachgewiesen. Vereinzelt gelang auch der Nachweis von Parainfluenzaviren, Adenoviren, Herpes-simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus, Enteroviren, humanem Metapneumovirus und Echovirus. In Bezug auf die klinischen Symptome gibt es kaum Unterschiede zwischen einer viralen und einer bakteriellen CAP, obwohl Patienten mit einer viralen CAP oft weniger Auswurf, vermehrt Giemen und Rasselgeräusche sowie einen geringeren Leukozytenanstieg aufweisen. Bei älteren Patienten wurden tendenziell häufiger Viren nachgewiesen. Trotz der gesicherten viralen Beteiligung bei der ambulant erworbenen Pneumonie bleibt bei der hohen Rate an bakteriell verursachten CAP eine leitliniengerechte antibiotische Therapie in den meisten Fällen unverzichtbar.

Zur viralen Ätiologie der nosokomialen Pneumonie und der Beatmungs-assoziierten Pneumonie (VAP) liegen bisher kaum verwendbare und aktuelle Daten vor. Bei frisch intubierten Patienten scheint nicht die Intubation, sondern die Grunderkrankung nebst Wintersaison als Risikofaktor eines viralen Nachweises eine Rolle zu spielen. Auf der Intensivstation wurden bei intubierten und schwer erkrankten Patienten HSV, CMV, Influenza A, RSV sowie hRV nachgewiesen. Die Inzidenz dieser viralen Nachweise schwankt stark je nach Untersuchungsart und Patientenkollektiv. Influenza A und RSV treten saisonal in den Wintermonaten gehäuft auf. Neben Patienten mit einer medikamentösen Immunsuppression (z. B. nach Organtransplantation) konnten HSV und CMV auch allgemein vermehrt bei schwer erkrankten Patienten auf der Intensivstation nachgewiesen werden. Für einen positiven HSV- oder CMV-Nachweis wurde in einigen Studien ein negativer Einfluss auf Mortalität, Beatmungsdauer und Intensivbehandlungsdauer beschrieben. Jedoch konnte in zwei medikamentösen Interventionsstudien keine Senkung der Mortalität durch eine antivirale Therapie mit Aciclovir gezeigt werden. Deswegen bleibt es unklar, ob in diesen Fällen der Nachweis von HSV und CMV Ausdruck einer Reaktivierung im Zusammen-

hang mit der schweren Erkrankung ist oder tatsächlich eine pathogenetische Bedeutung hat. Dies muss in weiteren Studien untersucht werden.

Obwohl es für die dominierende Rolle von Viren bei der Entstehung der akuten Bronchitis, wie schon bei der AE-COPD, starke Hinweise gibt, konnte dies bis zum heutigen Tag nicht eindeutig bewiesen werden. Ein mögliches Problem hierbei ist sicherlich, dass die meisten dieser Patienten ambulant betreut werden. Somit ist eine teure und aufwendige Erregerdiagnostik, insbesondere wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen, oft nicht gerechtfertigt. Deshalb existieren kaum Daten zur Ätiologie der akuten Bronchitis.

Möglicherweise wird deshalb ein Großteil der Patienten mit akuter Bronchitis im Alltag meist völlig unnötig mit Antibiotika behandelt, obwohl bis zum heutigen Tag der Nutzen dieser Therapie nicht belegt ist.

Hier könnten Biomarker, die sicher zwischen einer viralen und bakteriellen Genese eines LRTI differenzieren können, eine entscheidende Rolle spielen. Bislang ist das Procalcitonin am besten untersucht und eine Arbeitsgruppe der Universitätsklinik Basel (Schweiz) konnte erfolgreich zeigen, dass durch eine Procalcitonin-gesteuerte antibiotische Therapie sowohl bei der AE-COPD als auch der ambulant erworbenen Pneumonie der Antibiotikaverbrauch signifikant gesenkt werden kann, ohne einen negativen Einfluss auf das Outcome zu haben [67,68]. Ob sich im Gegensatz hieraus jedoch die Indikation zur Einleitung einer antiviralen Behandlung ableiten ließe, ist bislang völlig ungeklärt. Insgesamt besteht ohnehin in Hinblick auf die Bedeutung einer antiviralen Behandlung bei tiefen Atemwegsinfekten, mit Ausnahme der Influenza, noch große Ungewissheit. Bislang stehen nur sehr begrenzte therapeutische Optionen mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen zur Verfügung. Ein weiteres Problem ist, dass die aktuell zugelassenen Substanzen oftmals nur gegen eine sehr begrenzte Zahl von Viren wirksam sind. Hierdurch ist zum Beispiel eine kalkulierte Behandlung eines viralen LRTI kaum möglich. Deshalb kommt in Zukunft der Entwicklung von neuen antiviralen Medikamenten, die unkompliziert bei einer Vielzahl der viral verursachten LRTI eingesetzt werden könnten, große Bedeutung zu.

In den letzten Jahren konnte unser Wissen zur Bedeutung von Viren bei der Genese von tiefen Atemwegsinfekten deutlich erweitert werden, sodass deren Rolle bislang sicherlich unterschätzt wurde. Ob es sich bei den neu gewonnenen Erkenntnissen möglicherweise nur um die Spitze des Eisbergs handelt, ist ungewiss, da es, wie so oft, noch viele offene Fragen zu klären gilt.

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, Schweiz
- ³ Berufenossenschaftliche Universitätsklinik Bergmannsheil, Klinik für Pneumologie, Bochum
- ⁴ Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, 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 Cheng VC, Tang BS, Wu AK *et al.* Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult. *J Infect* 2004; 49: 262–273
- 2 Monto AS, Gravenstein S, Elliott M *et al.* Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243–3247
- 3 Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C *et al.* Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD001169
- 4 Centers for disease control and prevention (CDC). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 433–435
- 5 Diggory P, Fernandez C, Humphrey A *et al.* Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 577–579
- 6 Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A *et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD002744
- 7 Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* 2006; 194 Suppl 2: 119–126
- 8 Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D *et al.* Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303–313
- 9 Gani R, Hughes H, Fleming D *et al.* Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1355–1362
- 10 Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S *et al.* Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437: 209–214
- 11 Longini IM Jr., Nizam A, Xu S *et al.* Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005; 309: 1083–1087
- 12 Ferraris O, Kessler N, Valette M *et al.* Evolution of the susceptibility to antiviral drugs of A/H3N2 influenza viruses isolated in France from 2002 to 2005. *Vaccine* 2006; 24: 6656–6659
- 13 Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C *et al.* Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2395–2402
- 14 Abed Y, Baz M, Boivin G. A novel neuraminidase deletion mutation conferring resistance to oseltamivir in clinical influenza A/H3N2 virus. *J Infect Dis* 2009; 199: 180–183
- 15 Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y *et al.* Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759–765
- 16 Ward P, Small I, Smith J *et al.* Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55 Suppl 1: i5–i21
- 17 Masihi KN, Schweiger B, Finsterbusch T *et al.* Low dose oral combination chemoprophylaxis with oseltamivir and amantadine for influenza A virus infections in mice. *J Chemother* 2007; 19: 295–303
- 18 Ilyushina NA, Bovin NV, Webster RG *et al.* Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Res* 2006; 70: 121–131
- 19 Le QM, Kiso M, Someya K *et al.* Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108
- 20 Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4515–4520
- 21 Wright JJ, O'Driscoll G. Treatment of parainfluenza virus 3 pneumonia in a cardiac transplant recipient with intravenous ribavirin and methylprednisolone. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 343–346
- 22 Raza K, Ismailjee SB, Crespo M *et al.* Successful outcome of human metapneumovirus (hMPV) pneumonia in a lung transplant recipient treated with intravenous ribavirin. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 862–864
- 23 Gavin PJ, Katz BZ. Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus disease in immunocompromised children. *Pediatrics* 2002; 110: e9
- 24 Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD000181

- 25 Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR et al. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1420–1427
- 26 Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH et al. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 829–834
- 27 Centers for disease control and prevention (CDC). Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus testing – United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 297–302
- 28 Taber LH, Knight V, Gilbert BE et al. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics* 1983; 72: 613–618
- 29 Moler FW, Steinhart CM, Ohmit SE et al. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *Pediatric Critical Study GrouS. J Pediatr* 1996; 128: 422–428
- 30 Harrison TW, Osborne J, Newton S et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 271–275
- 31 FitzGerald JM, Becker A, Sears MR et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59: 550–556
- 32 Patel H, Platt R, Lozano JM et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004878
- 33 Doull IJ, Lampe FC, Smith S et al. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1997; 315: 858–862
- 34 McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001107
- 35 Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM et al. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001266
- 36 American academy of pediatrics subcommittee on diagnosis and management. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774–1793
- 37 Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001728
- 38 Van Straten M, Josling S. Preventing the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv Ther* 2002; 19: 151–159
- 39 Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001479
- 40 Ni J, Wei J, Wu T. Vitamin A for non-measles pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003700
- 41 Turner RB, Bauer R, Woelkart K et al. An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 2005; 353: 341–348
- 42 Marshall I. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001364
- 43 Rennard BO, Ertl RF, Gossman GL et al. Chicken soup inhibits neutrophil chemotaxis in vitro. *Chest* 2000; 118: 1150–1157
- 44 Nicas M, Nazaroff WW, Hubbard A. Toward understanding the risk of secondary airborne infection: emission of respirable pathogens. *J Occup Environ Hyg* 2005; 2: 143–154
- 45 De Roux A, Marx A, Burkhard O et al. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. *Vaccine* 2006; 24: 1537–1542
- 46 Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356: 685–696
- 47 Mutsch M, Zhou W, Rhodes P et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 350: 896–903
- 48 Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1008–1011
- 49 Hayward AC, Harling R, Wetten S et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333: 1241
- 50 Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I et al. Guillain-Barre syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One* 2007; 2: e344
- 51 Belshe RB, Newman FK, Tsai TF et al. Phase 2 evaluation of parainfluenza type 3 cold passage mutant 45 live attenuated vaccine in healthy children 6–18 months old. *J Infect Dis* 2004; 189: 462–470
- 52 Durbin AP, Karron RA. Progress in the development of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus vaccines. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1668–1677
- 53 Glezen WP, Taber LH, Frank AL et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140: 543–546
- 54 Wright PF, Karron RA, Belshe RB et al. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J Infect Dis* 2000; 182: 1331–1342
- 55 Nuijten MJ, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 55–71
- 56 Wu H, Pfarr DS, Johnson S et al. Development of motavizumab, an ultra-potent antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in the upper and lower respiratory tract. *J Mol Biol* 2007; 368: 652–665
- 57 Venkatesh MP, Weisman LE. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in infants: an update. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5: 261–268
- 58 Gray GC, Goswami PR, Malsig MD et al. Adult adenovirus infections: loss of orphaned vaccines precipitates military respiratory disease epidemics. For the Adenovirus Surveillance GrouS. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 663–670
- 59 Olsen CW. A review of feline infectious peritonitis virus: molecular biology, immunopathogenesis, clinical aspects, and vaccination. *Vet Microbiol* 1993; 36: 1–37
- 60 Martin JE, Louder MK, Holman LA et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine* 2008; 26: 6338–6343
- 61 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
- 62 Cheung D, Dick EC, Timmers MC et al. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1490–1496
- 63 Grunberg K, Smits HH, Timmers MC et al. Experimental rhinovirus 16 infection. Effects on cell differentials and soluble markers in sputum in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 609–616
- 64 Grunberg K, Kuijpers EA, de Klerk EP et al. Effects of experimental rhinovirus 16 infection on airway hyperresponsiveness to bradykinin in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 833–838
- 65 Mallia P, Massade SD, Keadzde T et al. An experimental model of rhinovirus induced chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a pilot study. *Respir Res* 2006; 7: 116
- 66 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 anderen respiratorischen Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie. *Pneumologie* 2005; 59: 612–664
- 67 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84–93
- 68 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9–19
- 69 Jefferson TO, Tyrrell D. Antivirals for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD002743
- 70 Hayden FG, Herrington DT, Coats TL et al. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1523–1532