



Virale Pneumonie

Heinz Burgmann
Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Infektionen und
Tropenmedizin



Heinz Burgmann



Pneumonie Facts

- WHO: 450 Millionen Erkrankte/Jahr
- 4 Millionen sterben
- 7% der Totalmortalität (57 Millionen)
- Höchste Inzidenz bei Kindern < 5 Jahre und Erwachsene > 75a
- 156 Millionen Kinder davon 151 Millionen in Entwicklungsländern
- 1.6 Millionen Kinder < 5a versterben an der Pneumonie (überwiegende Teil in Entwicklungsländern)
- In Industriestaaten Mortalität bei Kindern selten



Heinz Burgmann



CAP

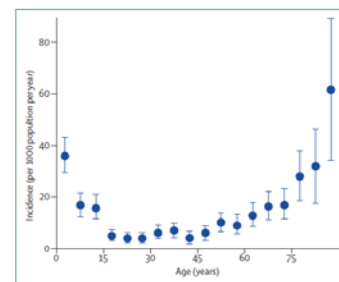
- 25- 30 000 stationäre Behandlungen/Jahr (A)
- 1-2% der stationären Aufnahmen (A)
- 20% der CAP Patienten werden stationär aufgenommen
- 2-21% versterben
- Vierthäufigste Todesursache in Industriestaaten
- Infektionserkrankung mit der höchsten Mortalität



Heinz Burgmann



Altersabhängige Inzidenz der Pneumonie



Heinz Burgmann



Epidemiologie der CAP

Häufigkeit	Erreger
sehr häufig (40 – 50 %)	<i>S. pneumoniae</i>
gelegentlich (5 – 10 %)	<i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> Enterobacteriaceae Respiratorische Viren: RS-Viren, Adenoviren, Influenzaviren
selten (< 5 %)	<i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> <i>C. pneumoniae</i>
ca. 20 – 25 %	Erreger ungeklärt

Höfken G et al. S3 Leitlinie Pneumonie; Pneumologie 2009



Heinz Burgmann



Erreger der CAP in Europa

Welte et al. Thorax 2010

Pathogen	Percentage means		
	Outpatient	Hospital	Intensive care unit
<i>S pneumoniae</i>	38	27	28
<i>M pneumoniae</i>	8	5	2
<i>H influenzae</i>	13	6	7
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	21	11	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.5	3	9
Enterobacteriaceae	0	4	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3	4
<i>Legionella</i> spp.	0	5	12
<i>C burnetii</i>	1	4	7
Respiratory viruses	17	12	3
Unclear	50	41	45



Heinz Burgmann



CAP in Europa

Pathogen	Finland	France	Germany	Italy	Slovenia	Spain	Switzerland	Netherlands	United Kingdom
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	68.31	37.2	40	11.91	17.65	33.73	48.89	44.48	42.13
<i>Haemophilus influenzae</i>	6.56	10.34	8	5.11	2.94	5.3	14.56	12.27	12.3
<i>Legionella</i> spp.	0	2.02	3.1	4.88	2.94	12.86	8.58	6.69	9.09
<i>Staphylococcus</i> spp.	0	11.73	5	6.46	0	3.24	9.09	0.97	2.57
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4.37	3.25	0	1.03	2.94	2.7	5.46	1.04	0.84
Gram-negative bacilli	0	16.79	7	24.25	1.47	7.89	4.66	9.42	2.57
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	16.39	0.71	5.85	7.03	32.35	8.42	9.68	14.04	5.32
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	20.22	1	1.25	2.44	26.47	7.2	3.23	7.62	5.86
<i>Coxiella burnetii</i>	0	0.22	0	0.41	0	6.2	0	0.65	0.34
Viruses	15.85	1.69	9	11.57	0	5.86	0	16.49	18.56
No pathogen identified	39.8	35.61	NR	67.25	39.82	56.75	67.06	35.34	38.96

*Selected countries.

Welte-T. Sem Respir Crit Care 2009



Heinz Burgmann



Virale Pneumonie

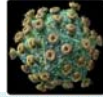
- 200 Millionen Fälle von viraler CAP
- Davon 100 Millionen bei Kindern
- Inzidenz bisher unterschätzt
- Oft 2 fache Virusinfektion bei Kindern
- 1/3 der Fälle Coinfektion mit Bakterien
- Erwachsene: bis zu 1/3 der Fälle



Heinz Burgmann



Virusinfektionen



- Viren sind als komplexe Makromoleküle obligat intrazelluläre Parasiten
- Sind auf künstlichen Nährböden nicht anzüchtbar
- Sie teilen sich nicht und wachsen nicht, sondern werden aus vorgeformten Untereinheiten montiert.



Heinz Burgmann



Virusinfektionen Virusbestandteile

- RNA oder DNA
- Kapsid (Helikal/Ikosaeder)
- Hülle (Lipidschicht; Herpesviren)
- Spikes (in die Hülle eingesetzte viruskodierte Glykoproteine; z.B. Influenza)
- Zwischen Hülle und Kapsid kann eine Matrix (Myxoviren), ein weiteres Kapsid (Retroviren), oder ein Tegument (Herpesviren) eingelagert sein.



Heinz Burgmann



Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Pneumonie

	Suggests viral cause	Suggests bacterial cause
Age	Younger than 5 years	Adults
Epidemic situation	Ongoing viral epidemic	..
History of illness	Slow onset	Rapid onset
Clinical profile	Rhinitis, wheezing	High fever, tachypnoea
Biomarkers		
Total white-blood cell count	<10 ⁹ cells per L	>15 ⁹ cells per L
C-reactive protein concentration in serum	<20 mg/L	>60 mg/L
Procalcitonin concentration in serum	<0.1 µg/L	>0.5 µg/L
Chest radiograph findings	Sole interstitial infiltrates, bilaterally	Lobar alveolar infiltrates
Response to antibiotic treatment	Slow or non-responsive	Rapid

Ruuskanen O. Lancet 2011;377:1264



Heinz Burgmann



Viren mit Bedeutung bei tiefen Atemwegsinfektionen

Ott et al. Pneumologie 2009

Adenoviridae	humanes Adenovirus	ds-DNA
Coronaviridae	humanes Coronavirus – CoV-OC43 – CoV-229E – SARS-CoV – CoV-NL63 – CoV-HKU1	ss-RNA
Humane Herpesviridae	Cytomegalievirus Herpes simplex 1 und 2 Varizella-Zoster-Virus	ds-DNA ds-DNA ds-DNA
Orthomyxoviridae	Influenzavirus A Influenzavirus B	ss-RNA ss-RNA
Parvoviridae	humanes Bocavirus	ss-DNA
Picornaviridae	humanes Rhinovirus Coxsackievirus A und B Echoviren	ss-RNA ss-RNA ss-RNA
Paramyxoviridae	Respiratory Syncytial Virus Parainfluenzavirus humanes Metapneumovirus Maserivirus	ss-RNA ss-RNA ss-RNA ss-RNA



Untere Rti bei Kindern

Table 1. Lower Respiratory Tract Infections in Children and Important Etiologic Agents

Syndrome	Etiologic agents
Bronchiolitis	RSV, hMPV, PIV, adenovirus , coronaviruses, influenza viruses, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, rhinovirus, bocavirus
Exacerbations of Wheezing/Asthma	RSV, hMPV, rhinovirus , adenovirus, PIV, coronaviruses, influenza viruses, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, bocavirus
Croup	PIV , influenza, adenovirus
Pneumonia	Influenza, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, PIV, adenovirus, RSV, hMPV, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus
Pneumonitis in Transplant Recipients	RSV, PIV, influenza, hMPV , adenovirus, rhinovirus

NOTE. Pathogens in bold are thought to be the most common etiologies. hMPV, human metapneumovirus; PIV, parainfluenza virus 1, 2, 3; RSV, respiratory syncytial virus.

Pavia AT. CID 2011;52::S284



Heinz Burgmann



Virale Pneumonie Kinder



- Virusnachweis in 49% (Range: 43-67)
 - Rhinoviren 18%
 - RS Virus 11%
 - Influenza 10%
 - Parainfluenza 8%
 - H Metapneumovirus 8%
 - Entero 7%
 - Coronavirus 7%
 - Adeno 3% (Cave: Nekrotisierende P)
 - h Bocavirus 5%



Heinz Burgmann



Virale Pneumonie Kinder

	Rhinovirus (n=580)	Respiratory syncytial virus (n=1655)	Adenovirus (n=992)	Parainfluenza virus 1 (n=94)	Parainfluenza virus 2 (n=49)	Parainfluenza virus 3 (n=215)	Influenza A virus (n=544)	Influenza B virus (n=129)
Pneumonia	18%	16%	8%	9%	6%	14%	9%	8%
Wheezy bronchitis	22%	12%	2%	2%	4%	8%	6%	6%
Otitis media	23%	33%	24%	27%	20%	30%	26%	19%
Non-specified acute respiratory infection	14%	22%	37%	27%	22%	50%	44%	53%
Bronchiolitis	2%	24%	1%	2%	10%	5%	3%	1%
Laryngitis	2%	2%	1%	27%	52%	10%	5%	4%
Tonsillitis	2%	0	30%	1%	0	2%	5%	4%
Fever without a focus	2%	1%	5%	10%	0	2%	1%	2%
Fatigue/convulsion	1%	2%	7%	4%	0	5%	12%	9%
Fever >38°C	44%	42%	81%	77%	76%	42%	94%	89%

Rhinovirus infections are from 1987 to 2006; other respiratory virus infections are from 1980 to 1999. Modified from reference 51, with permission of John Wiley and Sons.

Table 2. Occurrence of pneumonia and other findings in 4277 children with laboratory-confirmed viral respiratory infection at Turku University Hospital, Finland



Heinz Burgmann



CAP Kinder

Variable	Juven et al [16] (n = 254)	Tsolia et al [18] (n = 75)	Michelow et al [17] (n = 154)	Covey-Macheret et al [19] (n = 99)
Age	1 month–17 years	5–14 years	2 months–17 years	2 months–5 years
Any pathogen identified	215 (85)	58 (77)	122 (79)	85 (86)
Any bacteria ^a	134 (53)	30 (40)	93 (60)	52 (52)
Any virus ^b	158 (62)	49 (65)	66 (43)	66 (66)
Bacteria and virus	77 (30)	21 (28)	35 (23)	33 (33)
Specific viruses				
Influenza virus	10 (4)	5 (7)	32 (22)	14 (14)
Parainfluenza virus	25 (10)	6 (8)	20 (13)	13 (13)
Adenovirus	19 (7)	9 (12)	11 (7)	7 (7)
RSV	73 (29) ^a	2 (3)	20 (13)	13 (13)
Human metapneumovirus	ns	1 (1)	ns	13 (13)
Rhinovirus	58 (24)	34 (45)	5 (3)	20 (20)
Coronavirus	7 (3)	ns	ns	7 (7)
Enterovirus	ns	ns	1 (<1)	13 (13)

Pavia AT. CID 2011;52::S284



Heinz Burgmann



Virale Pneumonie Erwachsene

- Nachweis einer viralen Ursache in 22%
 - Influenza 8%
 - Rhinov 6%
 - H Coronav 5%
 - RSV 3%
 - Parainfluenza 2%
 - Adeno 2%
 - h Metapneumovirus 1%
- Nachweis wenn nur serologische Tests verwendet werden ist 10-23% vs. 15-56% bei PCR.



Heinz Burgmann



Epidemiologische und ätiologische Studien bei der 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 in den kalten Wintermonaten von November bis April vermehrter Nachweis, weniger Leukozytenanstieg sowie auskultatorisch mehr Giemen und Rasselgeräusche nachweisbar
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)	häufigerer viraler Nachweis bei Patienten ohne Komorbidität
Ruiz M et al. 1999 [53]	10/1996–12/1997	Serologie	bei 17% (39/182) der Patienten	InfA + B: 10% (23/227)	



Ott et al. Pneumologie 2010 Heinz Burgmann



Epidemiologische und ätiologische Studien bei der CAP

Literatur	Untersuchungszeitraum	Methode	Viraler Nachweis	Häufigste Viren	Unterschiede bei Patienten mit viralem Nachweis
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 + InfA 8,3	
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 klinisch eingeschleitet als bei bakteriellen Nachweis
Kobashi Yet 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 bei älteren Menschen
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	häufigerer Virusnachweis



Ott et al. Pneumologie 2010 Heinz Burgmann



Epidemiologische und ätiologische Studien bei der CAP

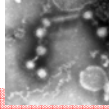
Literatur	Untersuchungszeitraum	Methode	Viraler Nachweis	Häufigste Viren	Unterschiede bei Patienten mit viralem Nachweis
Lieberman D et al. 1996 [108]	11/1991–10/1992	Kultur und Serologie	bei 10% (35/346) der Patienten	InfB: 2,9% (10/346) InfA: 2,3% (8/346) RSV: 1,4% (5/346)	ältere Patienten mehr RSV
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 genauso häufig wie bei älteren 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%



Ott et al. Pneumologie 2010 Heinz Burgmann



RSV



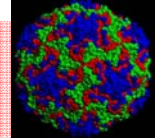
- Respiratory Syncytial Virus
- Tröpfcheninfektion
- Häufigste Ursache für Pneumonie und Bronchiolitis bei Kindern < 5a
- 53 000 – 199000 Todesfälle jährlich
- Großteil der Infektionen im 1. Lebensjahr
- Auch bei Senioren und immunsupprimierten Erwachsenen kann es schwere Pneumonien hervorrufen
- Verursacht auch Otitis media



Heinz Burgmann



Humane Rhinoviren (hRV)



- Picornaviren
- Seit Jahrzehnten bekannt
- Weltweit verbreitet
- Mehr als 100 Rhinovirustypen
- Induzieren keine nachhaltige Immunität
- Verursachen obere aber auch unter Rti
 - Tracheobronchitis, Pneumonie
 - Coinfektion
- Rolle bei Pneumonie nicht ganz klar da häufiger Nachweis auch bei asymptomatischen Personen (bis zu 15%)
- Ausbrüche in Pflegeheimen (auch fatale Fälle)

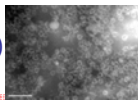
Ott et al. Pneumologie 2009



Heinz Burgmann



Humane Bocavirus (HBoV)



- Parvovirus
- 2005 in Respirationstrakt von Patienten mit respiratorischen Infekten entdeckt
- Weltweit verbreitet, befällt alle Altersgruppen
- Bei 1.5-19% aller Kinder mit Respirationstraktinfektionen nachgewiesen
- Häufig als Koinfektion mit etablierten respiratorischen Viren
- Hospitalisierung bei Erwachsenen selten

Ott et al. Pneumologie 2009



Heinz Burgmann



Humanpathogene Coronaviren (hCoV)



- Seit Jahrzehnten bekannt
- CoV-OC43 und CoV-229E werden für 10-25% aller Schnupfenfälle verantwortlich gemacht
- Können auch Bronchitis und Pneumonie auslösen
- 2003 SARS-CoV identifiziert
- 2004: weltweit verbreitete CoV-NL63 isoliert
 - Befällt bevorzugt chronisch kranke Kinder

Ott et al. Pneumologie 2009



Heinz Burgmann



Humane Metapneumovirus (hMPV)

- 2001 entdeckt, Paromyxovirus
- Weltweit verbreitet
- 1.5-25% leichte wie auch schwere Infektionen des RT bei Säuglingen und Kleinkindern
- Trägt signifikant zu Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen und Kleinkindern mit Grunderkrankung bei
- Ev. Trigger von Asthma
- Bei Erwachsenen sind symptomatische Infektionen seltener
 - hMPV Nachweis bei bis zu 4% von Erwachsenen mit CAP – betreffen meist Immunkompromitierte oder COPD

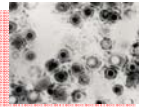


Heinz Burgmann



Humane Herpesviren

- Als RTi Erreger vor allem bei Immunsupprimierten
- CMV als Ursache bei RTI bei Organtransplantierten, HIV,...
- Aber auch Herpes simplex, Varizella zoster, und Epstein Barr Virus



Ott et al. Pneumologie 2009



Heinz Burgmann



Virale Pneumonie SARS

- 2002/2003: SARS Coronavirus verursacht schwere respiratorische Erkrankungen in mehr als 8000 Menschen
- 1/3 wurden kritisch krank
- 16% aller Patienten und 80% der kritisch Kranken entwickelten eine Pneumonie
- 774 starben
- Kinder waren wenig betroffen



Heinz Burgmann

Vogelgrippe



- 2003: H5N1 450 humane Infektionen
- Case/Fatality Rate von 60%
- MOF innerhalb einer Woche
- Alle entwickelten Pneumonie
- Todesursache meist respiratorische Insuffizienz



Heinz Burgmann



Pandemische Influenza H1N1

- 2009: mehr als 200 Länder
- 18 000 Tote
- Hälfte der kritisch Kranken hatten virale Pneumonitis/ARDS
- Deutschland: Pneumonie bei 275/40729 H1N1 Erkrankten (0.7%) – die Hälfte davon wurde aufgenommen
- C/P von SARS, H5N1 und H1N1 war bilateral, interstitiell, patchy



Heinz Burgmann



Diagnostik

- Antikörpernachweis mittels KBR, ELISA oder IFT
 - Für akute Infektion ungeeignet
- Virusdirektnachweis
 - Kultur
 - Schnelltests (zB Immunchromatographie)
 - PCR
 - Antigen-IFT
 - Antigen-ELISA



Ott et al. Pneumologie 2009

Heinz Burgmann



Diagnostik Sensitivität unterschiedlicher Direktnachweisverfahren für Influzaviren

Testverfahren	Sensitivität	Quelle
Schnellteste	63 %–85 %	Agoritsas et al, 2006 [79] Grijalva et al., 2007 [80]
PCR	92,3 %	Carraro et al., 2007 [81] Steininger et al. 2002 [57]
Antigen-Immuno- fluoreszenztest	84 %–93,6 %	Carraro et al., 2007 [81] Shetty et al., 2003 [82]
Antigen-ELISA	62 %–74 %	Vareckova et al., 2006 [83] Steininger et al., 2002 [57]



Ott et al. Pneumologie 2009

Heinz Burgmann



Diagnostik

Ott et al. Pneumologie 2009

Virus/Testverfahren	Schnell- test	PCR	Antigen-Immuno- fluoreszenztest	Antigen- ELISA	Zell- kultur
Adenoviren	–	+	+	–	+
Bocavirus	–	+	–	–	+
Coronaviren					
– CoV-229E	–	+	+	–	+
– CoV-HKU1	–	+	–	–	–
– CoV-NL63	–	+	–	–	+
– CoV-OC43	–	+	+	–	+
– SARS-CoV	–	+	+	+	+
Enteroviren (Coxsackie- und Echoviren)	–	+	–	–	+
Herpesviren					
– CMV	–	+	+	–	+
– EBV	+	+	–	–	+
– HSV	–	+	+	–	+
– VZV	–	+	+	–	+
Influzavirus A/B	+	+	+	+	+
Paramyxoviren					
– Metapneumovirus	–	+	+	+	+
– Parainfluzaviren	–	+	+	–	+
– RSV	+	+	+	–	+
– Rhinoviren	–	+	+	+	+

Diagnostik der viralen Pneumonie

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) keine routinemäßige Diagnostik respiratorischer Viren. In Ausbruchssituationen ist ein Schnellnachweis von Influenza-Viren – möglichst differenzierend zwischen Influenza A und B – sinnvoll. Im Hinblick auf die aktuelle Influenza-Situation wird auf die jeweils aktuellen Informationen des RKI, der WHO und der CDC im Internet verwiesen.

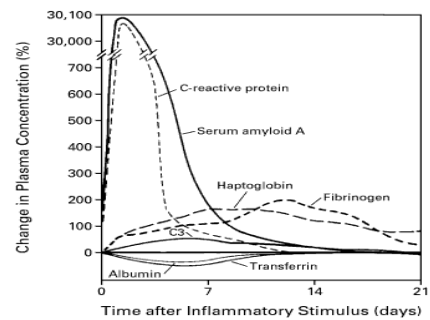
Höfken G et al. S3 Leitlinie Pneumonie; Pneumologie 2009



Heinz Burgmann



Entzündungsparameter



Heinz Burgmann



Procalcitonin in der Sepsis

- 13 kDa Prohormon
- Zytokin Mediator -- **Hormokin**
- Normal: < 0.1 ng/ml
- Schwere Sepsis: Anstieg auf bis das 10 000 fache
- Bildungsort und biologische Funktion nicht geklärt
- Unter Bedingungen der Sepsis von fast allen Organen produziert
- Bei Pct < 0.5 ng/ml ist schwere Sepsis unwahrscheinlich
- Pct: > 2.0 ng/ml hochwahrscheinlich



Heinz Burgmann



Procalcitonin as a Biomarker in Respiratory Tract Infection

FACTS

- Exogen verabreichtes Pct ist nicht schädlich bei gesunden Tieren
- Exogen verabreichtes Pct bei septischen Tieren erhöht die Mortalität
- Verabreichung von Pct spezifischen-Ak reduziert die Mortalität
- Annahme: Pct ist hilfreich bei der Erkennung bakterieller Infekte
- Pct ist nicht erhöht bei inflammatorischen Erkrankungen wie Riesenzellarthritis, Polyarteritis nodosa, SLE, Gicht, M.Still
- Pct wird nicht durch die Gabe von Cortison oder NSAR beeinflusst
- Pct steigt nicht oder nur gering bei Infektionen mit Respirationstraktviren
- Pct Sekretion wird durch INF-gamma fast vollständig geblockt



Gilbert DN, CID 2011

Heinz Burgmann



Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP – Results from the German competence network CAPNETZ

- 1337 Patienten mit CAP
- Bei allen Patienten wurde PCT, CRP und Leukozyten bestimmt
- Resultate:
 - CRP, Pct, Leukos bei typischer bakterieller Pneumonie am höchsten
 - Kein signifikanter Unterschied zwischen atypischer und viraler Genese

Respiratory Research 2009;10:65



Heinz Burgmann



Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP – Results from the German competence network CAPNETZ

Etiology	Total	Inpatients	Outpatients
Typical bacterial pathogens	185 (13.8%)	139 (10.4%)	46 (3.4%)
<i>S. pneumoniae</i>	122 (9.1%)	95 (7.1%)	27 (2.0%)
<i>H. influenzae</i>	13 (1.0%)	8 (0.6%)	5 (0.4%)
<i>Haemophilus</i> spp	2 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
<i>E. coli</i>	9 (0.7%)	7 (0.5%)	2 (0.1%)
<i>S. aureus</i>	12 (0.9%)	8 (0.6%)	4 (0.3%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.3%)
<i>Enterobacter</i> spp.	5 (0.4%)	5 (0.4%)	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0
<i>Pseudomonas</i> spp.	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
<i>Citrobacter</i> spp	2 (0.1%)	0	2 (0.1%)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4 (0.3%)	3 (0.2%)	1 (0.1%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
<i>Prevotella</i> spp.	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0

Respiratory Research 2009;10:65



Heinz Burgmann



Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP – Results from the German competence network CAPNETZ

Etiology	Total	Inpatients	Outpatients
Atypical pathogens	190 (14.2%)	115 (8.6%)	75 (6.6%)
<i>M. pneumoniae</i>	140 (10.5%)	80 (6.0%)	60 (4.5%)
<i>Legionella</i> spp	48 (3.6%)	34 (2.5%)	14 (1.0%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	2 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Virus	39 (2.9%)	25 (1.9%)	14 (1.0%)
Adenovirus	2 (2.2%)	2 (0.1%)	14 (1.0)
Influenza A	33 (2.5%)	19 (1.4%)	0
RS Virus	3 (0.2%)	3 (0.2%)	0
Enterovirus	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Mixed	58 (4.3%)	42 (3.1%)	16 (1.2%)
Unknown	865 (64.7%)	577 (43.2%)	288 (21.5%)
Total	589 (100%)	384 (100%)	205 (100%)

Respiratory Research 2009;10:65

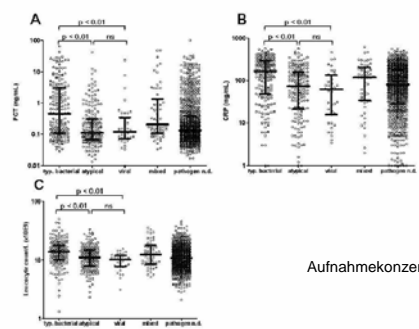


Heinz Burgmann



Respiratory Research 2009;10:65

Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP –



Aufnahmekonzentrationen



Heinz Burgmann



Incidence and characteristics of viral CAP in adults (Jennings LC et al. Torax 2008;63:42)

- 304 Patienten mit CAP
- Diagnose einer viralen Infektion in 29%
- Rhinoviren und Influenza A die häufigsten
- 2 oder mehr Pathogene in 16%
- Kein klinischer Predictor für virale Pneumonie



Heinz Burgmann



Incidence and characteristics of viral CAP in adults (Jennings LC et al. Torax 2008;63:42)

Table 1 Viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia

Virus	All subjects* (n = 304)	Subjects with full array of viral diagnostic tests* (n = 225)
Rhinovirus	31 (10)	30 (13)
Influenza A	23 (8)	22 (10)
Influenza B	6 (2)	5 (2)
RSV	12 (4)	8 (4)
Adenovirus	11 (4)	10 (4)
Parainfluenza	6 (2)	2 (1)
Coronavirus 229E	4 (1)	3 (1)
Coronavirus OC43	2 (1)	2 (1)
Metapneumovirus	0 (0)	0 (0)
Total	95	82

Data shown as number (%).
*More than one virus was detected in some patients.
RSV, respiratory syncytial virus.



Heinz Burgmann



Incidence and characteristics of viral CAP in adults (Jennings LC et al. Torax 2008;63:42)

Table 2 Polymicrobial infections in 304 adults with community-acquired pneumonia

Pathogens	Subjects (n)
Influenza A plus:	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Chlamydia pneumoniae</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Legionella pneumophila</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Influenza B plus:	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Legionella pneumophila</i>	1
Rhinovirus plus:	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11
<i>Haemophilus influenzae</i>	2



Heinz Burgmann



Incidence and characteristics of viral CAP in adults (Jennings LC et al. Torax 2008;63:42)

Table 2 Polymicrobial infections in 304 adults with community-acquired pneumonia

Pathogens	Subjects (n)
Respiratory syncytial virus plus:	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Adenovirus plus:	
<i>Haemophilus influenzae</i>	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Parainfluenza virus plus:	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
Coronavirus plus:	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2



Heinz Burgmann



Incidence and characteristics of viral CAP in adults (Jennings LC et al. Torax 2008;63:42)

Table 2 Polymicrobial infections in 304 adults with community-acquired pneumonia

Pathogens	Subjects (n)
Multiple viral pathogens:	
Influenza A and adenovirus	1
Influenza A and coronavirus 229E	1
Influenza A and rhinovirus and <i>Haemophilus influenzae</i>	1
Influenza A and rhinovirus and <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
Rhinovirus and respiratory syncytial virus	1
Respiratory syncytial virus and coronavirus 229E and <i>Haemophilus influenzae</i>	1
Adenovirus and coronavirus 229E	1
Total	49



Heinz Burgmann



Incidence and characteristics of viral CAP in adults (Jennings LC et al. Torax 2008;63:42)

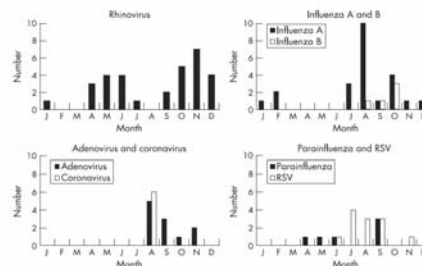


Figure 1 Monthly distribution of cases of virus-associated community-acquired pneumonia. RSV, respiratory syncytial virus.



Heinz Burgmann



Incidence and characteristics of viral CAP in adults (Jennings LC et al. Torax 2008;63:42)

Table 4 Associations with viral and pneumococcal pneumonia on multivariate analysis

Outcome	Variable	OR (95% CI)	p Value
Infection with any virus	Myalgia	3.62 (1.29 to 10.12)	0.01
	Influenza vaccine (May–October)	0.11 (0.02 to 0.61)	0.01
	Influenza vaccine (November–April)	1.21 (0.25 to 5.95)	0.81
Influenza infection	Age (per 1 year increase)	1.20 (1.04 to 1.38)	0.01
	Infection in May–October	57.40 (1.03 to 3209.38)	0.05
	Influenza vaccine	0.001 (<0.0001 to 0.33)	0.02
	Myalgia	190.72 (3.68 to 9891.91)	0.009
Rhinovirus infection	Neutrophilia	0.03 (0.001 to 0.60)	0.02
	Infection in May–October	0.39 (0.14 to 1.07)	0.07
	Neutrophilia	9.93 (1.19 to 82.83)	0.03
Pneumococcal infection	Rigors	2.61 (1.06 to 6.44)	0.04
	Current smoking	4.04 (1.33 to 12.28)	0.01



In Neuseeland: Influenzasaison Mai–Oktober

Heinz Burgmann



Influenza Wie stirbt man daran?

- Durch das hochvirulente Virus
- Durch die sekundäre bakterielle Pneumonie
- Verschlechterung der Grundkrankheit (zB CMP)



Heinz Burgmann



Wie tödlich ist die saisonale Influenza? (Baum H et al. Eur Respir J 2011; 37:1151)

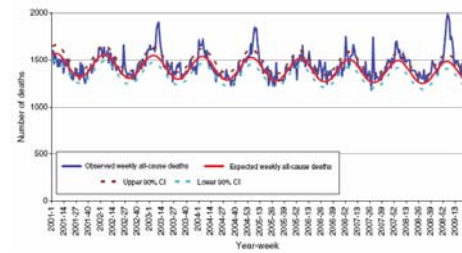
- 160 Patienten mit influenza-assoziiertes CAP
- 21% hatten zusätzlichen Keim (meist S. pneumoniae)
- Waren meist älter, seltener geimpft, weniger antimikrobielle Vortherapie
- Geringe Mortalität (4.4% vs. 6.2% bakterielle Mortalität)
- Patienten mit gemischter Virus/Bakterien Infektionen hatten höhere Mortalität als Patienten mit reiner Influenza-Pneumonie



Heinz Burgmann



Influenza-related excess mortality, Austria 2001 till 2009



Heinz Burgmann



Kuo HW et al. Wien Klin Wochenschr 2011

Influenza-related excess mortality, Austria 2001 till 2009

Die von den Behörden veröffentlichte Übersterblichkeit von 6000 Todesfälle pro Grippesaison muss hinterfragt werden

Table 2. Conservative estimates of influenza-related excess deaths based on clinical influenza surveillance data compared with estimates based on virological influenza data¹, 2001/2002–2008/2009

Influenza season	Influenza-related excess mortality	
	Based on virological surveillance data	Based on clinical surveillance data (see Results)
	Conservative excess deaths	Conservative excess deaths
2000/2001 ¹	0	0
2001/2002	0	0
2002/2003	1,055	1,060
2003/2004	421	45
2004/2005	1,353	1,102
2005/2006	274	0
2006/2007	543	59
2007/2008	183	172
2008/2009	1,894	1,192

¹Data concerning calendar week 1–20, 2001 only. ²Source: data from the sentinel virological (SINIS) surveillance system of the National Reference Laboratory for Influenza.

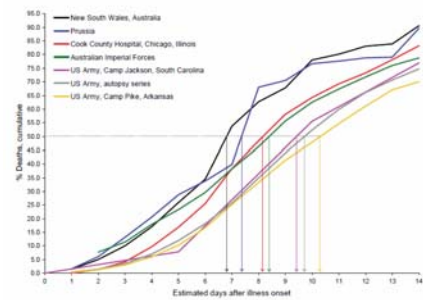


Kuo HW et al. Wien Klin Wochenschr 2011

Heinz Burgmann



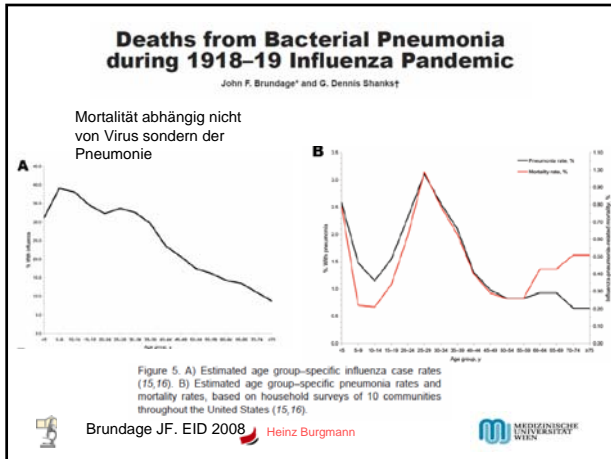
Cumulative Todesfälle von Influenzapneumonie in Abhängigkeit vom Krankheitsbeginn 1918/19



Brundage JF. EID 2008

Heinz Burgmann





Viral-Bakterielle Coinfektion

- Vermutung: meisten Todesfälle der Pandemien 1918, 1957 und 1968 resultieren von einer sekundären bakteriellen Pneumonie
- Allerdings: H5N1 Pneumonie ist primär viral bedingt
- 4-24% der H1N1 Infizierten entwickelten eine sekundäre bakterielle Infektion
- Gemischte Infektion in bis zu 45% der CAP bei Kindern (*S. pneumoniae*, *S. aureus*)
- Gemische Infektionen bei Erwachsenen seltener (15%)
 - Rhino od Influenza + *S. pneumoniae*

Heinz Burgmann

Viren als Wegbereiter der bakteriellen Infektionen

Heinz Burgmann

McCullers-JA: Clin Microbiol Rev 2006;19: 571

Historisches

- 1926 Dunkin and Laidlaw: *Bordetella bronchiseptica* wurde als sekundärer Krankheitserreger bei Hunden mit primärer viraler Infektion identifiziert.
- 1935 Andrewes et al.: Entdeckte Virus in einem kranken Mann der am 7. Tag der Erkrankung eine Pneumokokkenpneumonie entwickelte und starb.

Heinz Burgmann

Historisches

- 1945 Francis and Mercedes: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* und *S. aureus* können fatale Pneumonie bei nasaler Coinfektion mit Influenza in der Maus verursachen.



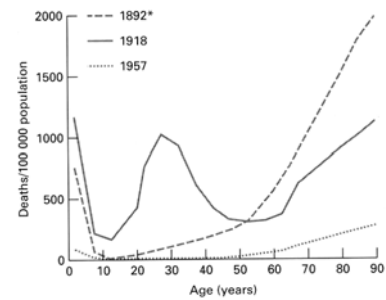
McCullers-JA: Clin Microbiol Rev 2006;19: 571



Heinz Burgmann



Sterblichkeitskurve während verschiedener Pandemien



Heinz Burgmann



Wie macht das Influenza-Virus krank?



Heinz Burgmann



Influenza und Meningokokken



- 1919 Influenza Ausbruch in England und Wales: Patienten mit Meningokokkenerkrankung zeigten gehäuft serologischen Nachweis von Influenza
- 1958: Hong Kong Influenza: gehäuftes Auftreten von Meningokokken im Sommer!!



Heinz Burgmann



Otitis media



- Inzidenz von Otitis media ist bei Influenza und RSV Ausbrüchen erhöht
- Bei 74% von Kindern mit RTI und OM war RSV nachweisbar (Heikkinen et al.)
- Wenn Virus im Mittelohr nachgewiesen wird findet sich in 65% auch Bakterien
- Auftreten von Virus/Bakterien Mischinfektionen ist mit Therapieversagen assoziiert (Chonmaitree T et al. J Pediatrics 1992)
- Vakzination gegen Influenza schützt vor OM (Heikkinen T. Am J Dis Child; 1991: 445)



Heinz Burgmann



Wodurch entsteht die erhöhte Empfindlichkeit für bakterielle Infektionen?



Heinz Burgmann



Masern und Bakterien



- Abnahme der Makrophagen und neutrophilen Granulozyten
- Defekte gamma-Interferonproduktion von CD4-T-Zellen
- Gestörte Proliferation der Makrophagen
- Erhöhte Empfänglichkeit für L. monocytogenes
- Masern unterdrückt innate + adaptive Immunsystem

Slifka-MK. J Clin Invest 2003;111:805



Heinz Burgmann



Annahme

- Ausbrüche von Virusinfektionen sind mit einer erhöhten Inzidenz schwer verlaufenden bakteriellen Infektionen assoziiert. (Lethal Synergism)
- Zumindest 2 Mechanismen:
 - Erhöhte bakterielle Infiltration
 - Aktivierte T-Zellen



Heinz Burgmann



Interaktion Virus und Bakterien

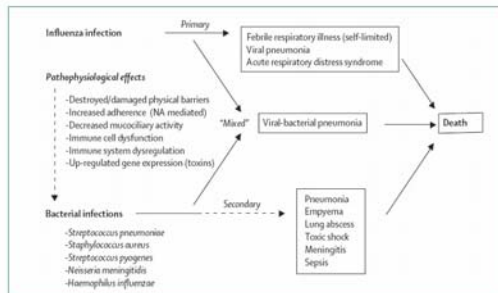


Figure 2. Examples of pathophysiological interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens and various clinical expressions



Pathomechanismen



- 1918: erste Idee: Virus zerstört das Epithel der Lunge und ermöglicht so die bakterielle Infektion – Dogma für nächste 50 Jahre
- 1957: Asian flu: Todesfälle vor allem durch *S. aureus*. In der Obduktion fanden sich bronchiale Schäden
- Epithelschädigung durch ein experimentelles Agens erhöht allerdings nicht die bakterielle Invasionsrate !!!



Pathomechanismen

- Veränderungen in der Funktion:
 - Sekundäre Pneumonien kommen vor allem in Jahren vor, wo das Virus nicht so virulent ist
 - Schädigung des Surfactants
 - Erhöhte Schleimproduktion
 - Ödembildung
 - Erhöhung des Totraums
 - Verminderte Schlagfunktion und Unkoordiniertheit der Zilien
 - Verminderte mechanische Clearance der Bakterien



Pathomechanismen

- Interaktion mit dem Immunsystem
 - Innate und acquired Immunsystem
 - Influenza: CD8 mediertes Killing
 - Pneumokokken: antikörper- und neutrophilen abhängige Abwehr
 - Beide wirken über Toll-Rezeptoren und führen zu Zytokinproduktion
 - Folge:
 - Gestörte Clearance von Bakterien?
 - Additiver Zytokinsturm?



Pathomechanismen



- Adhärenz von Pneumokokken in der Lunge
 - Ohne Änderung des Epithels können Pneumokokken nicht an Epithel adhären (benötigt Virulenzfaktoren)
 - Cryptische Rezeptoren werden freigelegt durch Wirkung der Neuraminidase (viral oder bakteriell)
 - Inflammation: Upregulation von Rezeptoren
 - Fibrinablagerungen

McCullers-JA: Clin Microbiol Rev 2006;19: 571



Heinz Burgmann



Erhöhte Bakterienadhärenz nach Virusinfektion

Study	Virus	Bacteria (adherence effect)	Cell type
In vitro studies			
1978, Sanford [18]	Influenza A	<i>S. aureus</i> (enhanced)	Madin-Darby canine kidney cells
1981, Selinger [21]	Influenza A, rhinovirus, adenovirus, measles	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> ^a	HeLa, Detroit
1985, Bakker [20]	Influenza A	<i>H. influenzae</i> (equal to control)	Tracheal cells
1989, Sanford [15,41,42]	Influenza A	<i>S. aureus</i> (enhanced)	Madin-Darby canine kidney cells
1993, Saadi [24]	RSV	<i>S. aureus</i> (enhanced)	HEp-2 cells
1994, Raza [43]	RSV	<i>S. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> (enhanced)	HEp-2 cells
1994, Hakansson [22]	Adenovirus	<i>S. pneumoniae</i> (enhanced)	A549 cells
1996, Saadi [23]	RSV	<i>B. pertussis</i> (enhanced)	HEp-2 cells
In vivo studies			
1986, Plotkowski [44]	Influenza A	<i>S. pneumoniae</i> (enhanced)	Tracheal cells
1992, Patel [25]	RSV	Non-typable <i>H. influenzae</i> (equal to control)	Nasopharyngeal cells
1997, Sanford [27]	Influenza A	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> group B (enhanced)	Nasopharyngeal cells
1980, Scott-Gibbick [26]	Influenza A	<i>S. pneumoniae</i> ^b	Otitis media model

^aInfluenza and rhinovirus enhanced adherence of all bacteria. Measles decreased adherence and adenovirus induced no difference.
^bOtitis media was outcome of experiment, see text.

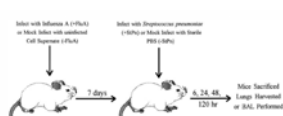


Heinz Burgmann

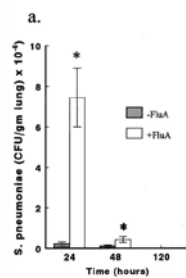


Influenza und Pneumokokken im Tiermodell Reduktion der bakteriellen Clearance

A.M. Levine et al. / Journal of Virological Methods 94 (2001) 173–186



In summary, these studies demonstrate that pulmonary infection with influenza A decreases lung clearance of *S. pneumoniae* administered 7 days following virus exposure. The model presented here should be useful in unraveling the mechanisms of local immune dysregulation occurring in the lung that predispose the host to bacterial superinfection. Further, this model should be useful for assessing the utility of influenza and *S. pneumo-*

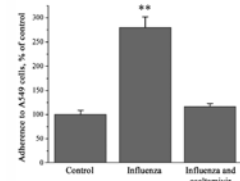


Heinz Burgmann



Oseltamivir und Pneumokokkenpneumonie

Figure 5. Comparative effects that various treatments have on pneumococcal adherence. Adherence of pneumococcus D39 to human lung epithelial-cell line A549 is significantly enhanced by pretreatment, for 30 min, with influenza virus PR8. This increased adherence is reversed by incubation of influenza virus with oseltamivir 30 min before exposure to the monolayer. The double asterisk (**) indicates a significant difference compared with controls and with the oseltamivir wells ($P < .01$, by the Student's *t* test). Error bars indicate SD.



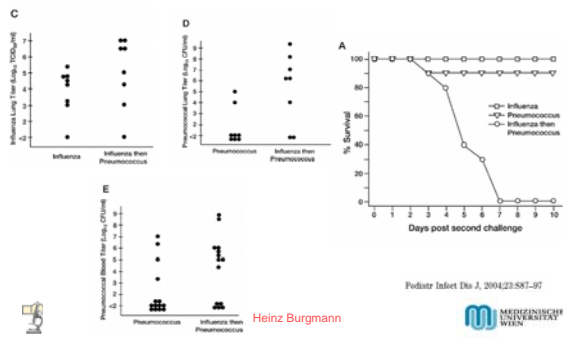
Role of NA in Viral-Bacterial Synergism • JID 2003;187 (15 March) • 1003



Heinz Burgmann



Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase



Heinz Burgmann

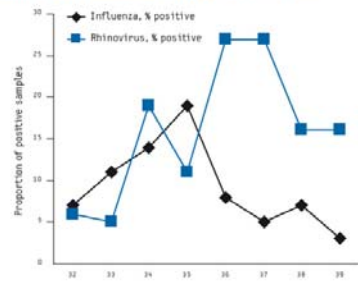
Podiatr Infect Dis J, 2004;23:887-97



Does viral interference affect spread of influenza ?

FIGURE 2

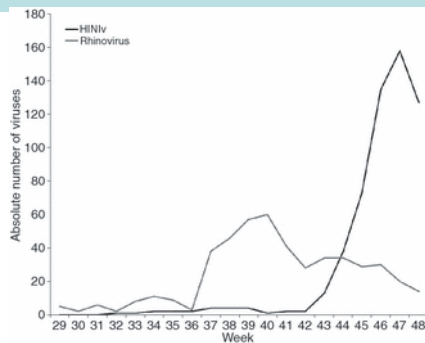
Proportion of samples examined at Karolinska University Hospital, Stockholm, containing pandemic influenza A(H1N1) and rhinoviruses, August-September 2009



Linde et al Eurosurveillance 2009



Rhinovirusinfection delayed the outbreak of pandemic influenza in France 2009



Heinz Burgmann

Casalegno et al. CMI 2009



Cloud adults and superspreaders oder wie werden Erreger erfolgreich übertragen

- 1960: Eichenwald and colleagues: newborns whose noses were colonised with *S.aureus* dispersed large numbers of bacteria (cloud baby) and were highly contagious (superspreaders).
- Experimentelle Inoculation mit Rhinoviren führt zu 40-facher Erhöhung der Dispersion von *S. aureus*
- Transmission von SARS Coronaviren ist signifikant erhöht bei Coinfektion mit anderen Respirationstraktviren.
- **Influenza erhöht die Transmissibilität von Bakterien**



Heinz Burgmann



Viren als Wegbereiter für bakterielle Infektionen

- Häufiges Phänomen
- Gelegentlich Letale Synergie
- Genauer Pathomechanismus nicht bekannt
 - Aktivierung der unspezifischen bzw. spezifischen Abwehr
 - Zytokine
 - Reduktion der neutrophilen Granulozyten
 - Adhärenz
 - Zerstörung von Epithel
 - Neuraminidasen
 - Fibrin
- Coinfektionen können Übertragung erleichtern



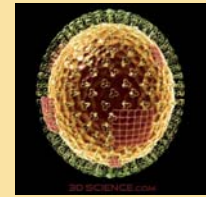
Heinz Burgmann



Pöpl W., Hell M et al.

H1N1 2009/10 in Österreich

- KW18/2009-15/2010 wurden 4017 Patienten mit H1N1 gemeldet
- 1569 stationär aufgenommen
- 40 Patienten verstorben



Heinz Burgmann



Pöpl W., Hell M et al. Infection 2011

H1N1 2009/10 in Österreich

- Survey: H1N1 in Österreich:
 - 540 Patienten mit nachgewiesener H1N1
 - 343 hospitalisiert – 14.3% auf ICU
 - 114 Containment – dh. 24% auf ICU



Heinz Burgmann



Clinical aspects of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Austria

Table 8 Results of logistic regression analyses of demography, comorbidities, clinical presentation and diagnostic findings at admission for critical care requirement in patients hospitalised with 2009 pandemic H1N1 infection

	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
Age (increasing by each decade)	1.04*	1.02-1.06	<0.001
Oseltamivir treatment (yes vs. no)	0.325	0.14-0.74	0.008
Neurologic comorbidity (yes vs. no)	19.11	3.92-93.22	<0.001
Obesity (yes vs. no)	3.97	1.11-14.21	0.03
Chest X-ray: interstitial pathology (yes vs. no)	4.25	1.40-12.87	0.01
Chest X-ray: lobular pathology (yes vs. no)	13.24	5.92-29.63	<0.001

Multivariate analysis based on the observation of 539 cases. Hosmer-Lemeshow $\chi^2(6) = 5.66, P > \chi^2 = 0.4625$

* Reflects a 4% increase in risk for critical care requirement for each additional decade of age



Pöpl W. et al. Infection 2011

Heinz Burgmann



A surge of flu-associated adult respiratory distress syndrome in an Austrian tertiary care hospital during the 2009/2010 Influenza A H1N1v pandemic

- 17 Patienten mit Influenza A H1N1 assoziiertem schwerem Lungenversagen
- Alter: median 39 a
- BMI 26 (24-35); 24% übergewichtig; 29% fettleibig
- Kein Patient hatte H1N1 Impfung erhalten
- 14 erhielten Corticosteroide
- 7 Patienten wurden hämofiltriert
- 10 Patienten benötigten eine ECMO



Schellongowski P et al. WikLiWo 2011



Heinz Burgmann



A surge of flu-associated adult respiratory distress syndrome in an Austrian tertiary care hospital during the 2009/2010 Influenza A H1N1v pandemic

- 7 Patienten verstarben (4 Blutungen, 3 MOV)
- ECMO Mortalität 50%
- Zusammenfassung: Patienten jung, überproportional übergewichtig und hatten fast alle Vorerkrankungen



Schellongowski P et al. WikLiWo 2011



Heinz Burgmann



Therapiemöglichkeiten bei viralen Pneumonien

	Treatment	Prevention
Influenza A and B viruses	Oseltamivir (oral); zanamivir (inhalation, intravenous); peramivir (intravenous)	Vaccines (inactivated, live); oseltamivir; zanamivir
Influenza A virus	Amantadine (oral); rimantadine (oral)	--
Respiratory syncytial virus	Ribavirin (inhalation, intravenous)	Palivizumab (intramuscular)
Adenovirus	Cidofovir (intravenous)	Vaccine for types 4 and 7*
Rhinovirus	Pleconaril†	Alfa interferon (intranasal)
Enteroviruses	Pleconaril†	--
Human metapneumovirus	Ribavirin (intravenous)	--
Hantavirus	Ribavirin (intravenous)	--
Varicella-zoster virus	Aciclovir (intravenous)	Vaccine

* Long successful use in US military conscripts, no production now. † Has been used for compassionate cases.



Heinz Burgmann



Heinz Burgmann



Virus	Antigen/Antikörper	Applikation	Zulassung	Klinische Entwicklung
Influenza	Spaltimpfstoffe aus im Hühnerrei amplifizierten Viren	intramuskulär, subcutan	verschiedene (z. B. FLUARIX®, etc.)	verschiedene Phase-IV-Studien
	Spaltimpfstoffe adjuvantiert mit MF 59 (Squalen)	intramuskulär, subcutan	Fluad® (Novartis)	verschiedene Phase-IV-Studien
	Kälteadaptierte Lebendvaccine	intranasal	FluMist® (Medimmune Vaccines)	verschiedene Phase-IV-Studien
	rekombinantes Alpha virus (Expression von Hämagglutinin) virosomale Impfstoffe	intramuskulär	keine	Phase I
Parainfluenza	Spaltimpfstoffe aus in Verozellen amplifizierten Viren zum Einsatz bei Patienten mit Hühnerweilkrankheit	intramuskulär	Inflenza V® (Berna Biotech)	verschiedene Phase-IV-Studien
	Serotyp 1 (Sendaviren als Kreuz-immunisations-induzierendes Antigen)	intranasal	Infectovax® (Berna Biotech)	Phase I und II
	Serotyp 3 (kälteadaptiert)	intranasal	keine	Phase I bis III
	rHPIV-3 cp45	intranasal	keine	Phase I
RSV	chimäres bovin/humanes Typ-3-Virus (bHPIV-3)	intranasal	keine	Phase I
	attenuierter boviner Stamm bFPV-3	intranasal	keine	Phase I
	attenuierter humaner Stamm hFPV-3	intranasal	keine	Phase I
Adenovirus	Spaltimpfstoff aus F-Protein PFP-1	intramuskulär	keine	Phase III (erfolgreich)
	Spaltimpfstoff aus F-Protein PFP-2	intramuskulär	keine	Phase I - II bislang erfolglos
SARS	attenuierte, temperatursensitive Viren	verschiedene	keine	Phase I - II bislang erfolglos
	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 (Dpikie (S) Glycoprotein)	intramuskulär	keine	Phase I

Virale Pneumonie

- Viren als Ätiologie der CAP unterschätzt
- Bei Kindern bis 50%
- Durch neue Methoden (PCR) verbesserte Diagnostik
- Influenza A als häufigster viraler Erreger
- Häufigkeit des Nachweises unterliegt saisonalen Schwankungen
 - Deutlich mehr Erkrankungen in der kalten Jahreszeit
- Häufig Mehrfachinfektionen
- Viren vermehrt bei älteren Menschen (> 65a)
- Mortalität 3-7% - bei gleichzeitigem bakteriellen Nachweis deutlich höher – lethale Synergie?



Heinz Burgmann

