

**Diplomarbeit**

**Der natürliche Verlauf der Influenza in kritisch kranken  
PatientInnen auf der Intensivstation der klinischen  
Abteilung für Innere Medizin in den Jahren 2015 bis  
2016  
eine (explorative) retrospektive Pilotstudie an 21 PatientInnen**

eingereicht von

**Doris Pieber**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Innere Medizin, Gemeinsamer Bereich, Allgemeine**

**Intensivstation**

unter der Anleitung von Assoz. Prof. PD Dr. Philipp Eller, MBA

Graz, am 2.11.2016

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 2.11.2016*

*Doris Pieber eh*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer Assoz. Prof. PD Dr. Philipp Eller für die große Unterstützung beim Erstellen dieser Diplomarbeit bedanken. Seine schnellen und hilfreichen Antworten auf sämtliche Fragen waren eine große Hilfe bei der Datenanalyse und dem Schreiben der Arbeit.

Weiters möchte ich mich bei meinen Eltern und Freunden für die finanzielle und mentale Unterstützung während meines Studiums bedanken.

# Zusammenfassung

**Einleitung:** Schwerwiegende Influenzainfektionen sind insgesamt selten. Kommt es jedoch zur Influenzapneumonie, kann ein begleitendes ARDS eine (oft protrahierte) intensivmedizinische Behandlung mit maschineller Beatmung erfordern.

Ziel dieser Studie ist es, die klinischen Charakteristika von PatientInnen mit Influenzapneumonie und ARDS näher zu beschreiben. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Dauer des Intensivaufenthaltes, der Dauer der mechanischen Beatmung und deren Korrelation mit dem persistierenden Influenzavirusnachweis in der PCR.

**Methoden:** An PatientInnen, die zwischen Jänner 2015 und Mai 2016 auf der Intensivstation der Abteilung für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz wegen einer schwerwiegenden Influenzainfektion in Behandlung waren, wurde zu diesem Zweck eine retrospektive, explorative Datenanalyse mit dem Fokus auf den klinischen Charakteristika und der Dynamik der Virusausscheidung durchgeführt.

**Ergebnisse:** Im entsprechenden Zeitraum waren 21 PatientInnen wegen Influenzapneumonie und begleitendem ARDS in intensivmedizinischer Behandlung. Die Zeit vom Beginn des Intensivaufenthaltes bis zum letzten positiven Influenzavirusnachweis in der RT-PCR variierte stark – mit einem Maximum von 24 Tagen. Sowohl die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung als auch die Dauer der mechanischen Beatmung korrelierten direkt mit der Influenzaviruspersistenz. Immunsuppression (42,9%), Adipositas (38,1%) und chronische Herzerkrankungen (38,1%) waren die häufigsten Begleiterkrankungen in dieser Kohorte. Die meisten PatientInnen hatten zu Behandlungsbeginn eine Lymphozytopenie (90,5%). Auch eine Thrombozytopenie (42,9%) und erhöhte Kreatininwerte (47,6%) waren häufige Befunde im Aufnahmelaor. Die Hospitalisationsdauer lag durchschnittlich bei ca. einem Monat ( $31,4 \pm 3,9$  Tage). Einige PatientInnen (23,8%) hatten bereits einen mehr als 7-tägigen Krankenhausaufenthalt hinter sich und die Infektion somit nosokomial erworben. Die häufigsten Komplikationen waren Schock (76,2%), Rhabdomyolyse (33,3%) und akutes Nierenversagen (28,6%). Eine Influenzapneumonie mit begleitendem ARDS war in diesem Patientengut mit einer hohen Mortalität von 33,3% assoziiert.

**Schlussfolgerung:** Bei schwerwiegenden Influenzainfektionen kann es zu einer verzögerten Erregerclearance kommen, welche mit der Dauer der mechanischen

Ventilation und des Intensivaufenthalts korreliert. Isolierungsmaßnahmen sollten deshalb gegebenenfalls verlängert und individuell an den Krankheitsverlauf angepasst werden. Bestimmte laboratorische Befundkonstellationen können im Rahmen der Influenzadiagnostik hilfreich sein, um eine antivirale Therapie und erforderliche Isolierungsmaßnahmen frühzeitig einzuleiten. Vor allem bei RisikopatientInnen und medizinischem Personal sollte eine Grippeimpfung forciert werden, um Influenzapneumonien und ihre gravierenden Folgen möglichst zu verhindern.

## Abstract

**Introduction:** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is generally a rare complication of influenza virus infection. However influenza pneumonia occurs and concomitant ARDS can require (frequently protracted) intensive care treatment with mechanical ventilation.

The objective of this study is to comprehensively describe the clinical features of patients suffering from ARDS due to influenza pneumonia. In this context, the main focus is on the duration of intensive care treatment, the duration of mechanical ventilation and their correlation with the persistence of influenza virus detection in PCR.

**Methods:** For this purpose an exploratory data analysis was conducted retrospectively in patients being treated for severe influenza infection between January 2015 and May 2016 at the Intensive Care Unit at the Department of Internal Medicine at the Medical University of Graz focusing on clinical features and the dynamics of viral shedding.

**Results:** During this time period 21 patients received intensive care treatment for ARDS due to influenza pneumonia. The time from admission to Intensive Care Unit to the last positive test result on RT-PCR assay for influenza virus detection varied widely – with a maximum interval of 24 days. The persistence of influenza virus detection directly correlated with both the duration of mechanical ventilation and the length of intensive care treatment. The most common coexisting conditions in this study population were immunosuppression (42.9%), chronic heart disease (38.1%) and obesity (38.1%). On admission most patients (90.5%) had lymphocytopenia. Further common findings were thrombocytopenia (42.9%) and elevated levels of creatinine (47.6%). On average hospitalization terms were approximately one month ( $31.4 \pm 3.9$  days). Several patients (23.8%) were previously hospitalized over 7 days and, thus, suffered from nosocomial influenza infection. The most frequent complications were shock (76.2%), rhabdomyolysis (33.3%) and acute kidney injury (28.6%). In this case series ARDS due to influenza pneumonia was associated with a high mortality rate of 33.3%.

**Conclusion:** In ARDS due to influenza virus infection, there is a delayed viral clearance which correlates with duration of mechanical ventilation and intensive care treatment. Therefore, isolation protocols must be individualized. In the diagnostic workup of

influenza virus infection certain constellations of laboratory findings can be helpful in order to start promptly antiviral treatment and isolation protocols early. Especially high-risk patients and healthcare professionals should receive timely vaccination for preventing influenza pneumonia and its serious consequences.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Abkürzungsverzeichnis .....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
1 Einleitung .....	11
1.1 Einführung Influenza .....	11
1.1.1 Erreger .....	11
1.1.2 Epidemiologie.....	12
1.1.3 Verlauf einer unkomplizierten Influenzainfektion .....	14
1.1.4 Komplikationen .....	15
1.1.5 Diagnostik.....	20
1.1.6 Therapie .....	21
1.1.7 Prophylaxe .....	23
1.2 Hintergrund und Ziel .....	26
2 Methoden .....	27
2.1 PatientInnenselection.....	27
2.2 Datenerhebung .....	27
2.3 Statistik und Datenanalyse.....	31
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse.....	32
3.2 Demographische und klinische Charakteristika.....	33
3.3 SOFA-Score und laboratorische Charakteristika im Krankheitsverlauf.....	35
3.4 Intensivmedizinisches Management und häufigste Komplikationen .....	39
3.5 Mortalität .....	40
4 Diskussion .....	41
5 Schlussfolgerung .....	46
6 Literaturverzeichnis.....	46

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	-	Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	-	Aspartat-Aminotransferase
BMI	-	Body Mass Index
CK	-	Kreatininkinase
COPD	-	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	-	C-reaktives Protein
ECMO	-	Extra Corporal Membrane Oxygenation ("extrakorporale Membranoxygenierung")
FiO <sub>2</sub>	-	Fraction of inspired Oxygen ("inspiratorische Sauerstoffkonzentration")
ICU	-	Intensive Care Unit
LDH	-	Laktat Dehydrogenase
pCO <sub>2</sub>	-	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
pO <sub>2</sub>	-	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCT	-	Procalcitonin
(RT)-PCR	-	(Reverse-Transcriptase) Polymerase-Chain-Reaction
RNA	-	Ribonucleic Acid
SO <sub>2</sub>	-	arterielle Sauerstoffsättigung
SOFA-Score	-	Sequential Organ Failure Assessment Score
WHO	-	World Health Organization

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Saisonale Verteilung .....	32
Abbildung 2: Korrelation zwischen persistierendem Influenzavirusnachweis in der RT-PCR und Dauer der mechanischen Beatmung (A) und Dauer der intensivmedizinischen Behandlung (B) .....	33
Abbildung 3: Die häufigsten Begleiterkrankungen von PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS .....	34
Abbildung 4: Die häufigsten Komplikationen bei PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS .....	40
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot der PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS.....	40

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berlin Definition des ARDS.....	17
Tabelle 2: SOFA-Score. ....	30
Tabelle 3: Referenzwerte und definierte Grenzwerte für Laborparameter und Blutgasanalyse .....	31
Tabelle 4: demographische und klinische Charakteristika von PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS .....	34
Tabelle 5: SOFA-Score und Laborparameter Tag 1.....	36
Tabelle 6: SOFA-Score und Laborparameter Tag 7.....	37
Tabelle 7: SOFA-Score und Laborparameter Tag 14.....	38
Tabelle 8: Intensivmedizinisches Management von PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS .....	39
Tabelle 9: Gegenüberstellung des SOFA-Score vom Tag 1 des Intensivaufenthaltes je nach Outcome .....	41

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung Influenza

Influenza (die epidemische Grippe) ist eine hochansteckende Infektionskrankheit, die jedes Jahr zu zahlreichen Krankenständen und seltener auch zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen führt. Im Folgenden werden Ätiologie, Epidemiologie, Klinik, Diagnostik, Therapie und Prophylaxe einer Influenzainfektion näher erläutert. Im Anschluss wird auf die Hintergründe und den Zweck dieser retrospektiven Datenanalyse näher eingegangen.

### 1.1.1 Erreger

Influenza wird durch 120 bis 200 nm große RNA-Viren ausgelöst. Taxonomisch zählen sie zur Familie der Orthomyxoviridae, wobei man zwischen den drei humanpathogenen Genera Influenza A, B und C unterscheidet. Gegenüber Typ A und B hat das Influenza C-Virus als Krankheitserreger beim Menschen kaum Relevanz. Während Influenza B gewöhnlich nur beim Menschen auftritt, infizieren Influenza A-Viren viele Säugetierspezies unter anderem Schweine und Vögel. (1)

#### 1.1.1.1 Aufbau

Das Virusgenom besteht aus acht einzelsträngigen RNA-Segmenten. Gemeinsam mit Nukleoproteinen und Polymeraseproteinen formen sie das Nukleokapsid. Dieses Nukleokapsid wird außen von einer von der Wirtszellmembran abstammenden Lipidhülle umgeben. Hämagglutinin und Neuraminidase, die beiden dominierenden Glykoproteine, sind in diese Hülle eingelagert und gestalten als Spikes die Oberfläche des Virus. Ihnen kommen entscheidende Aufgaben beim Anhaften des Virus an die Wirtszelle und bei der Freisetzung und Weiterverbreitung nachkommender Viren zu (2). Epitope der beiden Glykoproteine sind die Haupttargets bei der humoralen Immunantwort gegen Influenzaviren. Antikörper gegen Hämagglutinin können Viren neutralisieren und dadurch eine Infektion verhindern. Antikörper gegen Neuraminidase kommen der weiteren Verbreitung der Viren im Organismus zuvor und können so Schweregrad und Dauer einer Erkrankung reduzieren. (1,3,4) Neben Hämagglutinin und Neuraminidase befinden sich in der Virushülle noch weitere funktionstragende Proteine, unter anderem das M2-Ionenkanal-Protein und Matrixproteine. (1)

### **1.1.1.2 Einteilung der Influenzaviren**

Die Unterteilung der Influenzaviren in die drei Typen A, B und C wird auf Grundlage der antigenen Eigenschaften des Nukleoproteins im Genom und des Matrixprotein in der Hülle vorgenommen. (2,4)

Influenza A lässt sich anhand von Variabilitäten in den Glykoproteinen Hämagglutinin und Neuraminidase weiter in Subtypen untergliedern, wobei als Infektionserreger beim Menschen vorwiegend Kombinationen der Hämagglutinin-Subtypen H1-H3 mit den Neuraminidase-Subtypen N1 und N2 vorkommen. (1,2,4,5)

Influenza B hat demgegenüber eine geringere Antigenvariabilität. Da es jeweils nur einen Hämagglutinin- und Neuraminidase-Typ aufweist, differenziert man nicht zwischen Subtypen, wohl aber zwischen zwei genetischen Entwicklungslinien (Victoria und Yamagata). (4–6)

### **1.1.2 Epidemiologie**

Influenza ist eine weltweit verbreitete, hochinfektiöse Erkrankung mit epidemischem Auftreten. Ihre jährliche Anfallsrate wird bei Erwachsenen auf 5-10% und bei Kindern auf 20-30% geschätzt. Pro Jahr vermutet man weltweit 3 bis 5 Millionen Fälle an schweren Erkrankungen und 250.000 bis 500.000 Todesfälle. (7)

#### **1.1.2.1 Antigen shift und Antigen drift**

Im Auftretismuster der Influenza spiegelt sich die hohe genetische Variabilität des Virus wieder. Zu Grunde liegender Mechanismus ist das Potential der Viren zum Antigen shift und Antigen drift - zwei Vorgänge die gleichzeitig die Antwort auf die Frage liefern, warum ein Mensch mehrmals im Leben an Influenza erkranken kann. (1,8)

Beim Antigen shift kommt es zum Austausch von Genomsegmenten, die für die Glykoproteine Hämagglutinin und/oder Neuraminidase kodieren (=Reassortment). Voraussetzung ist die Koinfektion ein und derselben Zelle mit zwei verschiedenen Influenza A-Virussubtypen. So kann im schlimmsten Fall das Reassortment zwischen humanen und porcinen oder aviären Viren zur Verbreitung neuer Krankheitserreger führen, für die die Bevölkerung empfänglich aber immunologisch unvorbereitet ist: Es kommt zur Pandemie. Wegen fehlender partieller Immunität ist eine solche typischerweise durch hohe Erkrankungsraten und schwere klinische Verläufe gekennzeichnet. (1,9)

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts konnten derartige Antigen shifts vier Pandemien mit zahlreichen Erkrankungen und Todesfällen weltweit verursachen (2):

- 1) 1918/1919: Spanische Grippe: A(H1N1)-Pandemie

- 2) 1957/1958: Asiatische Grippe: A(H2N2)-Pandemie
- 3) 1968/1969: Hongkong Grippe: A(H3N2)-Pandemie
- 4) 2009/2010: „Schweinegrippe“: A(H1N1/2009)-Pandemie

Antigendrift ermöglicht die allmähliche Evolution der Influenza A- und B-Viren. Durch fehlende proof-reading Mechanismen bleibt die hohe Fehlerrate der viruseigenen RNA-Polymerase unkorrigiert, und es kommt gehäuft zum Auftreten von Mutationen, während sich der Erreger in der Bevölkerung ausbreitet. Die Akkumulation von Mutationen im Bereich der Antikörper-Bindungsstellen von Hämagglutinin und/oder Neuraminidase kann das Binden von bereits etablierten Antikörpern bei der Immunantwort verhindern. So entstehen neue Varianten eines Virustyps, die sich in der nur mehr teilweise immunen Bevölkerung effektiver ausbreiten. Antigendriffs führen zu saisonalen Influenzaausbrüchen (jährliche Grippewelle). Sie können in Schweregrad und Ausmaß unterschiedlich ausfallen, sind jedoch üblicherweise milder und weniger ausgedehnt als durch Antigenshift verursachte Epidemien oder Pandemien. (3,5,8,10)

### **1.1.2.2 Charakteristika einer Grippewelle**

Kennzeichen der Influenza sind ihre typische saisonale Verteilung und ihr zeitlicher Verlauf. Influenza tritt fast ausschließlich in den Wintermonaten (vor allem von November bis März) auf. Grund dafür ist die gesteigerte Transmission des Virus bei Exposition gegenüber kalter Luft außen und trockener Luft innen – bei 5 °C und trockenen Luftverhältnissen (wie in beheizten Räumen) ist die Übertragung von Inflenzaviren am effektivsten. (4,11) Außerdem begünstigen vermehrtes „Crowding“, wie zum Beispiel beim Schulbesuch, und saisonale Schwankungen in der Immunkompetenz die Übertragung des Virus in der kalten Jahreszeit. (11) Der zeitliche Verlauf einer saisonalen Grippewelle ist gekennzeichnet durch abrupten Beginn mit nachfolgendem Anstieg an Neuerkrankungen über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen. Üblicherweise ebbt die Erkrankungswelle nach zwei bis drei Monaten ab, wobei Influenza B dazu tendiert, seinen Höchststand an Infektionen während oder nach dem Influenza A-Gipfel zu erreichen. (4,5,12) Während einer Saison zirkulieren meist zwei oder drei Erregerstämme nebeneinander – derzeit sind das die beiden Influenza A-Typen A(H1N1)pdm09 (erstmalig aufgetreten als Auslöser der Pandemie 2009) und A(H3N2) und Influenza B (wie üblich beide Abstammungslinien nebeneinander). (13)

Schweregrad und Ausmaß eines Krankheitsausbruchs variieren von Jahr zu Jahr und werden von mehreren Faktoren beeinflusst. Unter anderem divergieren die einzelnen Virustypen, -subtypen und -varianten in ihrer Virulenz. Derzeit besteht die Annahme, dass Influenza A(H3N2) mit höheren Komplikations- und Todesraten assoziiert ist als der Subtyp A(H1N1) oder Influenza B. In einzelnen Saisonen konnten jedoch davon abweichende Beobachtungen gemacht werden. (14)

### **1.1.3 Verlauf einer unkomplizierten Influenzainfektion**

Die meisten Influenzainfektionen verlaufen unkompliziert. Das klinische Bild ist dabei sehr variabel und reicht von asymptomatischen Fällen bis hin zu starken Beschwerden, die Krankenstände bzw. Schulabsenzen zur Folge haben. (4)

#### **1.1.3.1 Übertragung**

Die Transmission der Influenzaviren erfolgt überwiegend durch Tröpfchen- und Schmierinfektion über virushältige Sekrete des Respirationstrakts. Vor allem größere, nicht zu Aerosolbildung neigende Tröpfchen (mit einem Durchmesser von  $\geq 5 \mu\text{m}$ ), wie sie beim Husten, Niesen oder Sprechen entstehen, sind für die Übertragung verantwortlich. Aerogene Transmission über kleine Tröpfchen ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ), die als Aerosol über längeren Zeitraum in der Luft suspendiert bleiben, konnte bisher nicht ausgeschlossen werden. Ihr Stellenwert in der Verbreitung der Krankheit bleibt jedoch unklar. (15)

#### **1.1.3.2 Klinik**

Nach einer Inkubationszeit von ein bis vier Tagen kommt es in den meisten Fällen zu einem abrupten Auftreten von Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, starkem Krankheitsgefühl und Müdigkeit. Begleitet werden diese systemischen Krankheitszeichen von zunehmenden respiratorischen Symptomen wie trockenem, unproduktivem Husten, Halsschmerzen und Rhinorrhoe. (4,16)

Plötzlich beginnendes Fieber ist die häufigste Krankheitsmanifestation. Allerdings ist das klinische Spektrum einer Influenzainfektion breit – von Symptomen ähnlich eines afebrilen grippalen Infekts bis hin zu vorwiegend systemischen Krankheitszeichen mit schwerem Erschöpfungszustand und kaum Hinweis auf eine Beteiligung des Respirationstrakts. Vor allem ältere PatientInnen tendieren zu atypischen Beschwerden wie Schwäche, Benommenheit und Verwirrung. Auch bei Kindern ist die Symptomatik oft irreführend, da sie neben hohem Fieber und cervikaler Lymphadenopathie nicht selten unter Otitis media, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe leiden. (4,16)

Physikalischer Status und Laborbefunde sind bei der unkomplizierten Influenza wenig eindrucksvoll. PatientInnen imponieren möglicherweise erhitzt und gerötet mit oropharygealer Hyperämie und eventuell milder zervikaler Lymphadenopathie. Anfangs bleibt die Leukozytenanzahl normal oder sinkt leicht ab. Ein Anstieg ist im weiteren Krankheitsverlauf möglich, wobei Zahlen >15 G/l Hinweis für eine bakterielle Superinfektion sein können. (4)

In der allgemeinen Bevölkerung verläuft eine unkomplizierte Influenzainfektion üblicherweise ohne Therapie selbstlimitierend mit Symptomfreiheit innerhalb von fünf bis acht Tagen. Unter Umständen kann die Rekonvaleszenz auch über eine Woche dauern. Persistieren Schwäche und leichte Erschöpfbarkeit über mehrere Wochen, spricht man von postinfluenza Asthenie. Hoch-RisikopatientInnen (siehe 1.1.4.) tendieren jedoch zu einem protrahierten, komplizierten Verlauf, der mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist. (4,16)

### **1.1.3.3 Virusausscheidung**

Genauere Angaben über die Virussekretion bei einer Influenzainfektion liefern Studien, in denen Freiwillige in Kontakt mit einem Wildtyp Influenzavirus gebracht wurden: Bei ansonst gesunden Erwachsenen steigt die Virusausscheidung einen halben bis einen Tag nach Exposition steil an und erreicht ihren Gipfel am zweiten Tag. Danach kommt es üblicherweise zu einem schnellen Abfall, und nach durchschnittlich 4,8 Tagen sind Erkrankte nicht mehr infektiös. (17)

Für Influenza A liefern Studien über natürliche Influenzaerkrankungen ähnliche Ergebnisse, wobei auch die Dynamik der klinischen Präsentation gut mit der Dauer und Höhe der Virusausscheidung korreliert. (18–20) Bei natürlichen, unprovokierten Infektionen mit Influenza B-Viren erreicht die Virusfreisetzung bereits vor Beginn der ersten Krankheitszeichen ihren Höhepunkt und fällt in einem zweigipfeligen Muster ab. Beide Virustypen sind bei primär gesunden Erwachsenen nach sechs bis sieben Tagen nicht mehr nachweisbar. (18)

### **1.1.4 Komplikationen**

Komplizierte Krankheitsverläufe – vor allem bei Prädisponierten mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen – liefern den größten Beitrag für die erhebliche Mortalität von Influenzaausbrüchen. Darüber hinaus kann Influenza teilweise irreversible Verschlechterungen chronischer Grunderkrankungen bedingen, was zur allgemein steigenden Mortalität während Grippeepidemien beiträgt. (4)

Einem hohen Risiko für komplizierten Krankheitsverlauf ist folgendes Patientenkollektiv ausgesetzt (21,22) :

- Kinder < 5 Jahren (wobei dem höchsten Risiko Kinder < 2 Jahren unterliegen)
- Ältere PatientInnen  $\geq 65$  Jahren
- Bewohner von Altersheimen und anderen Langzeit-Pflegeeinrichtungen
- Schwangere (mit Risikoanstieg je Trimenon) und Wöchnerinnen (bis zwei Wochen post partum)
- Adipöse mit einem BMI  $\geq 40$  (Adipositas permagna)
- Immunsupprimierte
- Chronisch Kranke mit folgenden Grunderkrankungen:
  - Respiratorische Krankheiten inklusive Asthma (v.a. bei Bedarf an systemischen Glukokortikoiden im vergangenen Jahr)
  - Kardiovaskuläre Krankheiten mit Ausnahme der isolierten Hypertonie
  - Tumorerkrankungen
  - chronische Niereninsuffizienz
  - chronische Lebererkrankungen
  - Metabolische Krankheiten wie Diabetes mellitus
  - hämatologische Erkrankungen
  - neurologische Krankheiten, die das Abhusten respiratorischer Sekrete beeinträchtigen (wie zum Beispiel Wirbelsäulenverletzungen, neuromuskuläre Erkrankungen, Infarkt-bedingte Beeinträchtigungen u.a.)

#### **1.1.4.1 Pulmonale Komplikationen**

Die meisten Komplikationen einer Influenzainfektion betreffen den Respirationstrakt, wobei die Pneumonie die häufigste und schwerwiegendste ist. (4,23,24) Bei nahezu einem Drittel aller anlässlich Influenza hospitalisierten PatientInnen wird der Krankheitsverlauf durch eine Pneumonie verkompliziert. Sie kann mit einem prolongierten Krankenhausaufenthalt, vermehrtem Bedarf mechanischer Ventilation infolge respiratorischer Insuffizienz und höherer Mortalität einhergehen. Durch mikrobiologische Untersuchungen und anhand der Klinik kann die primäre Influenza Peumonie von der sekundär bakteriellen Pneumonie und der gemischte viral-bakteriellen Pneumonie unterschieden werden. (24)

##### ***1.1.4.1.1 Primäre Influenzapneumonie***

Führt eine Influenzainfektion zu einer direkten Beteiligung des unteren Respirationstraktes, kommt es zur primären Influenzapneumonie, die klinisch als schwerwiegende Erkrankung imponiert. Nach einem typischen Krankheitsbeginn mit plötzlichem Fieber und unproduktivem Husten kommt es statt Rekonvaleszenz zur Symptomverschlechterung. Ausgeprägte Dyspnoe und Tachypnoe weisen auf eine progrediente respiratorische Insuffizienz hin. Auskultatorisch können diffuse Rasselgeräusche vernommen werden und naturgemäß führt Antibiose zu keiner Besserung. Eine Hypoxämie in der arteriellen Blutgasanalyse ist ein Indikator für ein begleitendes ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). (4,23,25,26)

Beim ARDS kommt es zu einer akuten, entzündlichen Lungenschädigung, die klinisch mit einer respiratorischen Insuffizienz einhergeht. Die entstandenen diffusen Alveolardefekte führen zu einem alveolären Lungenödem mit konsekutiver Ausbildung von hyalinen Membranen und Mikroatelektasen. Gleichzeitig werden pulmonale Gefäße vermehrt permeabel, wodurch sich zusätzlich ein interstitielles Lungenödem ausbildet. Kennzeichen sind neben der Hypoxämie in der arteriellen Blutgasanalyse bilaterale Verschattungen im Lungenröntgen. Die Berlin-Definition des ARDS liefert Anhaltspunkte zur Diagnosestellung und Kriterien zur Unterscheidung dreier Schweregrade (Tab. 1). (2,27)

<b>Berlin Definition des ARDS</b>	
zeitlicher Ablauf	akuter Beginn innerhalb 1 Woche
Röntgen-/CT-Thorax	bilaterale diffuse Verschattungen
Ödemursache	respiratorische Insuffizienz, Ausschluss eines kardialen Lungenödems (Echokardiographie) oder einer Überwässerung
Oxygenierung	
Mildes ARDS	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ mit PEEP oder CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Moderates ARDS	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ mit PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Schweres ARDS	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ mit PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
PaO <sub>2</sub> ... arterieller Sauerstoffpartialdruck FiO <sub>2</sub> ... inspiratorische Sauerstoffkonzentration PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ... Oxygenierungsindex CPAP ... Continuous Positive Airway Pressure (auch als nichtinvasive Beatmungsform) PEEP ... positiver endexpiratorischer Druck	

**Tabelle 1: Berlin Definition des ARDS.** Adaptiert nach Ranieri et al. (27)

#### **1.1.4.1.2 Bakterielle Super-/Sekundärinfektionen**

Lokale und systemische Mechanismen werden für das gehäufte Auftreten bakterieller Super- bzw. Sekundärinfektionen im Rahmen einer Influenzainfektion verantwortlich gemacht:

Allen voran sind lokale Veränderungen am Respirationstrakt ein Risikofaktor:

Infektbedingte Schäden am respiratorischen Epithel zerstören die physikalische Barriere für Krankheitserreger und begünstigen die Adhäsion von Bakterien. Die mangelhafte Integrität des respiratorischen Epithels behindert zusätzlich die mukoziliäre Clearance. (28)

Der viralen Neuraminidase konnte bei Superinfektionen durch *Streptokokkus pneumoniae* experimentell eine entscheidende Rolle zuerkannt werden: Durch Spaltung von Sialinsäure erleichtert sie einerseits (durch Exposition potentieller molekularer Rezeptoren) die bakterielle Adhärenz und macht andererseits den dabei freiwerdenden Zucker für Bakterien nutzbar, wodurch die Wachstumsbedingungen für sie verbessert werden. (28,29)

Infolge einer Influenzainfektion kann es darüber hinaus zu einer Dysfunktion und Dysregulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems kommen, wodurch die Abwehr bakterieller Erreger beeinträchtigt sein kann. (30)

Eine sekundäre bakterielle Pneumonie ist klinisch gut von der primären Influenzapneumonie zu unterscheiden. Nach dem plötzlichen Auftreten von typischen Symptomen einer unkomplizierten Influenzainfektion und vorübergehender Besserung kommt es nach vier bis 14 Tagen zu einem Rückfall mit erneutem Fieberanstieg und Symptomen, die für eine bakterielle Pneumonie sprechen, wie produktiver Husten, pleuritische Thoraxschmerzen und Dyspnoe. (4,23,28) Radiologisch erkennbare pneumonische Infiltrate und ein gutes Ansprechen auf Antibiose unterstreichen die Verdachtsdiagnose der bakteriellen Sekundärinfektion. (4,26) Als Erreger dominieren *Streptokokkus pneumoniae* und *Staphylokokkus aureus*, wobei letzterer als Erreger der Community Acquired Pneumonie an Inzidenz zunimmt und mit schwerwiegenden Verläufen assoziiert wird. (23,24)

Spricht die Symptomatik nicht deutlich für eine primäre Influenzapneumonie oder eine sekundär bakterielle Pneumonie, kann es infolge einer bakteriellen Superinfektion zu einer gemischt viral-bakteriellen Pneumonie gekommen sein. Sie verkompliziert Influenzainfektionen am häufigsten, und ihr klinisches Bild wird durch allmähliche Symptomprogredienz oder vorübergehende Symptombesserung mit anschließender

Exazerbation geprägt. Im Sputum findet man meist ein Nebeneinander von Influenzaviren und bakteriellen Pneumonieerregern, und röntgenologisch sind etwaige Infiltrate in Form von fleckigen Konsolidierungsherden nachweisbar. (4,31) Im Vergleich zur primär viralen Influenzapneumonie sind die Lungen üblicherweise weniger ausgedehnt befallen, was mit der etwas niedrigeren Mortalität konform geht. (4,28)

#### ***1.1.4.1.3 Andere pulmonale Komplikationen***

Auch als Auslöser akuter Exazerbationen chronischer Lungenerkrankungen darf Influenza nicht unterschätzt werden. Bei akuten Verschlechterungen im Rahmen von Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis spielen virale Infekte eine große Rolle. (4) Doch speziell bei akut exazerbierter COPD konnten Influenzaviren in 25% der Fälle in respiratorischen Sekreten nachgewiesen werden. (32) Zudem treten unter Influenzainfektionen auch vermehrt pulmonale Aspergillosen auf. (33)

#### **1.1.4.2 Extrapulmonale Komplikationen**

Seltener sind nicht-respiratorische Komplikationen durch direkte und indirekte Auswirkungen der Influenzainfektion auf andere Bereiche des Körpers. (23)

##### ***1.1.4.2.1 Myositis und Rhabdomyolyse***

Gegenüber der klassischen Myalgie im klinischen Bild der Influenzainfektion kommt eine direkte Beteiligung der Skelettmuskulatur eher selten vor. Bei einer Myositis ist die betroffene Muskulatur äußerst druckschmerzhaft und eine Rhabdomyolyse ist durch erhöhte Kreatinkinase (CK) im Serum und Myoglobinurie nachweisbar. Akutes Nierenversagen und Kompartementsyndrom sind gravierende potentielle Folgen einer ausgeprägten Rhabdomyolyse. Die Pathogenese solcher Influenza-assoziiertes Myopathien ist noch nicht völlig geklärt. Der Virusnachweis in betroffenen Muskeln und Hinweise in *in vitro* Experimenten sprechen jedoch für einen direkten Myozytenbefall mit Influenzaviren und darauf folgende Zellyse. (4,34)

##### ***1.1.4.2.2 Beteiligung des Nervensystems***

Influenzainfektionen mit neurologischen Komplikationen sind im Allgemeinen selten. Sie werden häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen beobachtet und bieten vielfältige akute neurologische Bilder. Über Entzündungen des Gehirns, der Hirnhäute und des Rückenmarks mit entsprechenden neurologischen Symptomen und das Guillain-Barré Syndrom wurde bislang berichtet. (23,35)

##### ***1.1.4.2.3 Kardiale Komplikationen***

Das Herz-Kreislauf System betreffend sind Influenzainfektionen häufig Auslöser von Exazerbationen kardialer Grunderkrankungen. Viel seltener kommt es zu einer direkten viralen Myo-/Perikarditis durch Influenzaviren. (4,23,36)

Ein ernstzunehmender Zusammenhang besteht zwischen Grippeepidemien und einem generell erhöhten kardiovaskulären Risiko: Influenzaausbrüche werden mit passager ansteigenden Hospitalisationsraten und Todesfällen durch Herzinsuffizienz, chronisch ischämische Herzerkrankungen und Myokardinfarkt assoziiert. Dieser Zusammenhang wird durch Studien verdeutlicht, die der Influenzaimpfung einen präventiven Effekt gegen kardiovaskuläre Todesfälle beimessen. (4,36–38) Gründe dafür sind systemische prothrombotischen und proinflammatorischen Effekte einer Influenzainfektion sowie begleitende Krankheitsmechanismen wie Fieber, Vasodilatation, Hypovolämie und Hypoxie. (37,39)

### **1.1.5 Diagnostik**

Zur Diagnosestellung einer Influenzainfektion ist der Zusammenschau von klinischer Präsentation, laborchemischen Tests und aktueller epidemiologischer Situation hilfreich.

#### **1.1.5.1 Diagnose anhand klinischer Symptome**

Während Influenzaausbrüchen liegt der positive prädiktive Wert typischer Influenza-Symptomatik bei 70-80%. (4) Eine akute, febrile Atemwegserkrankung mit charakteristischen Symptomen kann also mit hoher Wahrscheinlichkeit als Influenzainfektion diagnostiziert werden. (4,40) Besonders das gemeinsame Auftreten von Fieber und Husten ist ein guter Prädiktor für eine Infektion mit Influenzaviren. (41,42) Bei Älteren und Immungeschwächten kann eine Infektion unspezifisch und möglicherweise afebril verlaufen, weshalb bei diesem Patientengut während der Grippezeit Influenza besonders großzügig als differentialdiagnostische Möglichkeit in Betracht gezogen werden sollte. (40)

#### **1.1.5.2 Laborchemische Maßnahmen**

An laborchemischen Tests stehen Antigennachweis durch Schnelltests, Immunofluoreszenzanalyse, molekularer Nachweis viralen Genoms z.B. durch Reverse-Transcriptase Polymerase-Chain-Reaction (RT-PCR), Viruskulturen und serologische Tests auf Virusantikörper zur Verfügung. Im Folgenden werden die im klinischen Alltag wichtigsten Methoden kurz beleuchtet:

Schnelltests weisen in respiratorischen Proben immunologisch virale Nukleoprotein-Antigene nach. Verglichen mit dem Goldstandard RT-PCR zeichnen sie sich durch konstant hohe Spezifität aus (die gepoolte Spezifität verschiedener Tests in einer Metaanalyse von 162 Studien betrug 98,2% (43)). Dem steht eine sehr variable und zum Ausschluss von Influenzaviren unzureichende Sensitivität gegenüber (62,3% gepoolte Sensitivität (43)). Bei klinischem Verdacht während Grippewellen kann Influenza durch Schnelltests also verlässlich ein- aber nicht ausgeschlossen werden. Denn positive Resultate sind selten falsch positiv, doch die Wahrscheinlichkeit für falsch negative Resultate ist sehr hoch und kann nicht vernachlässigt werden. (4,40,43–45)

Goldstandard in der Influenzadiagnostik ist die RT-PCR mit der höchsten Sensitivität und Spezifität. Durch den Nachweis viraler RNA in respiratorischen Sekreten ist auch die Unterscheidung zwischen den Influenzotypen A und B und Influenza A-Subtypen möglich. Mittels RT-PCR als Bestätigungstest lassen sich Schnelltestergebnisse untermauern bzw. verwerfen – wobei die Testresultate trotzdem immer mit Rücksicht auf die Symptomatik des Patienten und den aktuellen Erkrankungsraten in der Bevölkerung zu sehen sind. (45,46)

### **1.1.6 Therapie**

Eine unkomplizierte Influenzainfektion verläuft mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr, körperlicher Schonung und gegebenenfalls Bettruhe selbstlimitierend. (16,47) Wenn nötig erfolgt eine Behandlung in solchen Fällen in der Regel symptomatisch. (1) Zusätzliche antivirale Therapie kann den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen. Sie findet ihren Einsatz vor allem bei hospitalisierten PatientInnen.

#### **1.1.6.1 Antivirale Medikamente**

Theoretisch stehen zwei Arten antiviraler Arzneimittel zur Therapie der Influenza zur Verfügung, M2-Hemmer und Neuraminidasehemmer.

Die M2-Hemmer (Adamantane) Amantadin und Rimantadin verhindern die Replikation von Influenza A-Viren, indem sie den viralen Ionenkanal (das M2 Protein) blockieren und so die Freisetzung der viralen Nukleinsäure in der Wirtszelle verhindern. Die therapeutische Anwendung solcher M2-Hemmer ist mittlerweile obsolet, da die derzeit zirkulierenden Subtypen A(H1N1)pdm09 und A(H3N2) vollständige Resistenz entwickelt haben und unerwünschte Wirkungen neuropsychiatrischer und gastrointestinaler Art den Einsatz limitieren. (22,40,47,48)

Die Möglichkeit antiviraler Therapie beschränkt sich somit auf die Neuraminidasehemmer Oseltamivir, Zanamivir und Peramivir. Sie hindern neu gebildete Influenzaviren an ihrer Freisetzung aus infizierten Zellen und ihrer Weiterverbreitung im Organismus. Im Gegensatz zu den Adamantanen sind sie gegen Influenza A und B Virusstämme wirksam. Oseltamivir ist zur oralen Therapie mit einer Standarddosis von 2x tgl. 75 mg über 5 Tage geeignet, Zanamivir ist zur inhalativen Anwendung gedacht und Peramivir kann als Infusionslösung einmalig mit einer Dosierung von 600 mg verabreicht werden. (22,40,47,48)

### **1.1.6.2 Benefit und Limitationen einer Neuraminidasehemmertherapie**

Zur Wirksamkeit einer antiviralen Therapie mit Neuraminidasehemmern unterscheiden sich die Meinungen. Einstimmigkeit herrscht darüber, dass ein klinischer Benefit nur bei frühzeitigem Therapiebeginn nach Auftreten der ersten Symptome erreicht werden kann. Wenn ein Zeitfenster von maximal 48 h eingehalten wird, ist eine Reduktion der Krankheitsdauer von wenigen Tagen möglich. Je rascher der Therapiebeginn, umso schneller werden Patienten symptomfrei. (22,47–50) Ob darüber hinaus auch Komplikationsrate, Mortalitätsrate und Hospitalisationsdauer schwerwiegender Influenzainfektionen reduziert werden können, wird kritisch diskutiert mit unterschiedlichen Ergebnissen je nach Studie. (49–54) Limitierender Faktor einer Neuraminidasehemmertherapie ist der für die Wirksamkeit begrenzte Zeitraum von 48h, denn nur wenige PatientInnen suchen bereits innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn professionelle Hilfe auf. (55)

### **1.1.6.3 Indikationen für antivirale Therapie**

Antivirale Therapie ist einerseits indiziert, wenn PatientInnen an schwerer, progredienter oder komplizierter Influenzainfektion leiden, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert, andererseits wenn bestimmte Personen an Influenza erkranken, die einem erhöhten Risiko für einen komplizierten Krankheitsverlauf unterliegen (siehe 1.1.4.) (22,40,47,48)

Unkritischer Einsatz antiviraler Medikation birgt das Risiko vermehrter Resistenzbildung bei Influenzaviren (aufgrund hoher Mutationsraten des viralen Genom). Deshalb sollte bei Personen mit unkompliziertem Krankheitsverlauf, die nicht der Hochrisikopopulation angehören, eine Therapie überwiegend symptomatisch erfolgen. Wenn indiziert, ist bei Verdacht auf Influenza (noch vor Bekanntwerden der Ergebnisse gegebenenfalls durchgeführter diagnostischer Tests) umgehend eine antivirale Therapie einzuleiten, wobei

Osetamivir oral (oder durch eine nasogastrale Sonde) Mittel der ersten Wahl ist. Grundsätzlich beträgt die Therapiedauer fünf Tage. (22,40,47,48)

### **1.1.7 Prophylaxe**

Die wichtigste und kosteneffektivste Präventionsmaßnahme, um das Risiko einer Influenzainfektion möglichst gering zu halten, ist die jährliche Grippeimpfung. (40,56)

#### **1.1.7.1 Impfstoffe**

Derzeit verfügbare Influenzaimpfstoffe haben zum Ziel, das Immunsystem zur Produktion neutralisierender Antikörper gegen Hämagglutinin und Neuraminidase anzuregen. (56)

Nach ihrer Antigenzusammensetzung werden trivalente und quadrivalente Impfstoffe unterschieden. Trivalente beinhalten zwei Influenza A-Virusantigene und ein Influenza B-Virusantigen. Quadrivalente sollen den Geimpften zusätzlich vor einem weiteren Influenza B-Virusstamm schützen. (57)

Neben der Unterscheidung zwischen trivalenten und quadrivalenten Impfstoffen besteht außerdem die Wahl zwischen inaktivierten, intramuskulär zu verabreichenden Impfstoffen (meist trivalent) und einem intranasal als Nasenspray applizierbaren, abgeschwächten Lebendimpfstoff (quadrivalent). (56,58)

Aufgrund von Antigendrift muss die Impfstoffzusammensetzung jedes Jahr neu evaluiert und (häufig auch) verändert werden. (10) Unter Berücksichtigung einer Fülle an Informationen und Surveillance-Daten über zirkulierende Viren, veröffentlicht die WHO dazu jährlich neue Empfehlungen zur Impfstoffzusammensetzung für die kommende Saison. (57) Für den Impfstoff der Saison 2016/17 in der nördlichen Hemisphäre werden Antigene folgender zirkulierender Virusvarianten empfohlen (57):

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-ähnlicher Stamm
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-ähnlicher Stamm
- B/Brisbane/60/2008-ähnlicher Stamm (Victoria-Linie)
- B/Phuket/3073/2013-ähnlicher Stamm (Yamagata-Linie) (als viertes Antigen in quadrivalenten Impfstoffen)

Der Ortsname steht hierbei für den Ort der Virusisolierung, die erste Ziffer für die Nummer des isolierten Stamms und die zweite für das Isolierungsjahr. (57)

##### **1.1.7.1.1 Effizienz**

Weil die Produktion der Impfstoffe durchschnittlich sechs Monate in Anspruch nimmt, wird bereits einige Zeit vor Beginn der neuen Influenzasaison entschieden, welche

Antigene im Herbst geimpft werden. (57) In der Zwischenzeit besteht deshalb die Gefahr, dass Antigendrift zu einem Unterschied zwischen dem im Impfstoff enthaltenen und dem zirkulierenden Influenzastamm führt. (3) Der Grad der Übereinstimmung zwischen diesen beiden Stämmen ist maßgeblich für die Effizienz der Influenzaimpfung entscheidend. (59)

Bei gesunden Erwachsenen (im Alter von 18-64 Jahren) erreicht eine Impfung mit trivalenten inaktivierten Impfstoffen durchschnittlich eine Wirksamkeit von ca. 60% im Schutz vor laborchemisch verifizierbarer Influenza. (60) Es kann also auch unter Geimpften zu Erkrankungen mit Influenzaviren kommen. Doch in solchen Fällen ist durch die Grippeimpfung noch immer ein Benefit gegeben: Unter Geimpften, die dennoch infiziert werden, kommt es seltener wegen Influenza zur Hospitalisation und komplizierte Verläufe werden weitgehend verhindert. (61)

Bis zur vergangenen Saison 2015/16 wurde von attenuierten Lebendimpfstoffen angenommen, dass sie ähnlich effektiven Schutz vor Influenzainfektionen bieten wie inaktivierte Impfstoffe. (60,62) Surveillance-Daten des *United States Influenza Vaccine Effectiveness Network* zeigten jedoch, dass der attenuierte Lebendimpfstoff in der Saison 2015/16 im Schutz vor Influenza bei Kindern wirkungslos war. Auch in den beiden Jahren zuvor fand ein Rückgang in der Effizienz des nasal zu verabreichenden Impfstoffs statt. Das *Advisory Committee on Immunization Practices* veröffentlichte deshalb die Empfehlung in der kommenden Saison 2016/17 den attenuierten Lebendimpfstoff nicht zu verabreichen. (63)

Wegen der abnehmenden Immunkompetenz älterer Personen wird auch die Schutzrate vor Influenzainfektionen mit zunehmendem Alter im Durchschnitt geringer. (40,64) Studien zur Effizienz der Impfung bei über 65-Jährigen liefern uneinheitliche Ergebnisse. Trotzdem besteht die Annahme, dass vor allem die jedes Jahr wiederholte Influenzaimpfung zu einer Reduktion der Mortalität führen und Hospitalisationen verhindern kann. (65–67) Da höheres Alter ein Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen ist, wird die jährliche Grippeimpfung unter anderem auch Personen über 65 Jahren dringend empfohlen.

Auch wenn sich die Antigenzusammensetzung in zwei aufeinanderfolgenden Influenzasaisonen nicht ändert, ist eine neuerliche Impfung im zweiten Jahr nötig. Die durch die Impfung induzierten Antikörpertiter fallen in den Monaten bis zur nächsten

Grippewelle kontinuierlich ab und können so ohne Auffrischung Level erreichen, die für eine Schutzfunktion gegebenenfalls zu niedrig sein können. Vor allem bei den über 65-Jährigen wird ein deutlicher Rückgang der Antikörpertiter beobachtet. (68)

#### **1.1.7.1.2 Indikationen**

Nach dem österreichischen Impfplan 2016 vom Bundesministerium für Gesundheit wird ab dem 6. Lebensmonat eine Impfung für jeden, der sich schützen möchte, empfohlen. Die Applikation soll am besten vor einer Grippewelle (im Oktober oder November) erfolgen. (69) Eine Zeitspanne von etwa zwei Wochen ist nötig, bis der volle Impfschutz ausgebildet ist. (40)

Folgendem Kollektiv wird eine Impfung besonders dringend angeraten: (69)

- Personen mit erhöhter Gefährdung aufgrund einer chronischen Erkrankung
- Schwangere und Frauen, die während der Influenzasaison schwanger werden wollen
- Kinder ab dem vollendeten 6. Lebensmonat
- Personen im Umfeld von Neugeborenen
- Personen ab dem vollendeten 50. Lebensjahr und insbesondere ab dem vollendeten 65. Lebensjahr
- Kinder und Jugendliche unter Langzeit-Aspirin-Therapie – eine Lebendimpfung ist in solchen Fällen kontraindiziert
- stark übergewichtige Personen (BMI  $\geq 40$ )
- Betreuungspersonen und Haushaltskontakte von (zuvor genannten) Risikogruppen
- Personen mit Gesundheitsberufen
- Personen mit häufigem Publikumskontakt
- Reisende: Neben dem Schutz während der Reise (z.B. am Flughafen) ist für einen Schutz am Reiseziel zu bedenken, dass die Influenzasaison auf der Südhalbkugel etwa um  $\frac{1}{2}$  Jahr verschoben auftritt.

Da bakterielle Pneumonien bei Asplenie gravierend verlaufen können – und Influenza ein Risiko für bakterielle Koinfektionen ist – sollte eine Immunisierung auch Personen, denen die Milz entfernt wurde, nahegelegt werden. (70) Auch bei direktem Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln ist eine Impfung sinnvoll, um eine Doppelinfection mit saisonaler und aviärer Influenza zu vermeiden und so das Antigen-shift-Risiko zu minimieren. (40)

### **1.1.7.2 Zusätzliche prophylaktische Maßnahmen**

Um die Übertragung auf das Personal und andere PatientInnen zu vermeiden, sollte Erkrankte in medizinischen Einrichtungen ab Symptombeginn für sieben Tage in einem Einzelzimmer isoliert werden. (40)

Im Allgemeinen ist die Prävention einer Influenzainfektion auch mit antiviralen Arzneimitteln möglich. Eine denkbare Indikation für den präventiven Einsatz von Neuraminidasehemmern ist die postexpositionelle Anwendung, beispielsweise wenn durch erkrankte Kontaktpersonen Immungeschwächte besonderem Risiko einer Infektion ausgesetzt sind. (40) Für eine solche Postexpositionsprophylaxe sind 75 mg Oseltamivir 1x tgl. per oral für 10 Tage geeignet. (47)

## **1.2 Hintergrund und Ziel**

Komplizierte Verläufe sind bei Influenzainfektionen insgesamt selten. Kommt es jedoch zur Influenzapneumonie, können schwere Lungenschäden zum ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) führen. Die damit einhergehende respiratorische Insuffizienz erfordert in den meisten Fällen intensivmedizinische Behandlung mit maschineller Beatmung. Gegebenenfalls können sogar Lungenersatzverfahren wie die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) nötig werden. Beobachtungen aus dem klinischen Alltag zufolge verlaufen solche schwerwiegenden Erkrankungen häufig protrahiert und bis zur Besserung der respiratorischen Situation können lange Aufenthalte auf der Intensivstation mit dauerhafter Atemunterstützung notwendig sein.

Rezente wissenschaftliche Untersuchungen (unkomplizierter Influenzainfektionen) haben gezeigt, dass bei Influenza A das Muster der klinischen Präsentation gut mit der Dynamik der Virusausscheidung korreliert: Nach 6 bis 7 Tagen – wenn auch die Symptomatik der Infektion abgeklungen ist – sind in respiratorischen Sekreten keine Influenzaviren mehr nachweisbar. Für Influenza B ist dieser Zusammenhang etwas weniger eindeutig: PatientInnen können bereits vor Beginn und auch noch nach Abklingen der Krankheitssymptome infektiös sein. (siehe 1.1.3.3.) (18)

Mit diesem Hintergrundwissen stellt sich nun die Frage, wie der Zusammenhang zwischen der Dynamik der Virusausscheidung und dem (häufig protrahierten) Krankheitsverlauf bei kritisch kranken, intensivpflichtigen PatientInnen aussieht, und welche Besonderheiten schwerwiegende Influenzapneumonien mit begleitendem ARDS kennzeichnen.

Ziel dieser explorativen Datenanalyse ist es also die klinischen Charakteristika kritisch kranker PatientInnen mit Influenzapneumonie und ARDS näher zu beschreiben. Im Besonderen werden dabei die Dauer des Intensivaufenthaltes und die Dauer der mechanischen Beatmung erhoben und mit dem persistierenden Erregernachweis in der PCR korreliert, um Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zu erkennen. Im Anschluss wird versucht, durch die Ergebnisse der Studie Rückschlüsse auf die Besonderheiten und die häufigsten Komplikationen der Influenzapneumonie bei IntensivpatientInnen zu gewinnen.

## **2 Methoden**

Zu diesem Zweck wurde an PatientInnen auf der Intensivstation der Abteilung für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz eine retrospektive, explorative Datenanalyse durchgeführt. Der Fokus wurde dabei auf die klinischen Charakteristika der Influenzainfektion (allem voran die Dauer des Intensivaufenthaltes und der mechanischen Beatmung) und die Dynamik der Virusausscheidung gelegt.

### **2.1 PatientInnenselektion**

Eingeschlossen wurden alle PatientInnen mit einer Influenza A oder B Infektion, die im Zeitraum ab Jänner 2015 bis Mai 2016 wegen einer Influenzapneumonie und begleitendem ARDS auf der Intensivstation in Behandlung waren. Die Infektion mit Influenzaviren wurde während des Krankenhausaufenthaltes durch die klinische Präsentation und das Screening mit Influenzaschnelltests erstmalig diagnostiziert und durch die RT-PCR von Proben aus Nasenabstrichen und bronchoalveolärer Lavage bei Intubierten bestätigt. Mittels Thoraxröntgen wurden die Anzeichen für eine Pneumonie festgestellt. Da der Fokus der Datenanalyse auf der Beschreibung des Patientenguts lag, wurden keine Ausschlusskriterien angesetzt.

Die Fallzahl ergab sich aus der Anzahl der in diesen zwei Grippesaisonen behandelten PatientInnen. Aufgrund der Seltenheit schwerwiegender Verläufe, die eine Behandlung auf Intensivstationen bedürfen, konnte schließlich eine Kohorte von 21 PatientInnen in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen werden.

### **2.2 Datenerhebung**

Nach Einreichen des Studienprotokolls und dem positiven Votum der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nr.: 28-338 ex 15/16) wurde mit der Datenerhebung unter Verwendung der elektronischen Krankenakten (MEDOCS) und der Fieberkurven des Intensivaufenthaltes begonnen.

Das Hauptaugenmerk lag auf der Dauer der intensivmedizinischen Behandlung, der Dauer der mechanischen Beatmung und dem persistierenden Virusnachweis als Surrogatparameter für eine verzögerte Erregerclearance. Für letzteren wurde erhoben, am wievielten Tag nach ICU-Aufnahme der letzte positive Influenzanachweis in der PCR aus Rachenabstrich bzw. Trachealsekret gemacht werden konnte. Dafür (und um mögliche bakterielle Superinfektionen frühzeitig zu erkennen) wurde bei Intubierten im Krankheitsverlauf zweimal wöchentlich eine bronchoalveoläre Lavage mit nachfolgender PCR-Untersuchung auf Influenzaviren durchgeführt.

Zur Charakterisierung des Patientenguts wurden die demographischen Daten Geschlecht, Alter und Impfstatus sowie Körpergröße und –gewicht zur Berechnung des BMI festgehalten. Zudem wurde zwischen Influenza A und B differenziert, und über das Vorliegen von etwaigen Grunderkrankungen oder einer laufenden Immunsuppression nachgeforscht.

Als Parameter zur Abschätzung des Schweregrads eines gegebenenfalls vorliegenden Multiorganversagens wurde am Aufnahmetag und wöchentlich danach der SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment Score) ermittelt (Tab. 2). In den SOFA-Score fließen anhand klinischer und laboratorischer Parameter Informationen über die Funktion von Lunge, Blutgerinnung, Leber, Niere, Zentralnervensystem und Herz-Kreislauf System ein. Beim Gesunden ohne jegliche Anzeichen einer Organdysfunktion hat der SOFA-Score einen Wert von 0. Je nach Beeinträchtigung eines oder mehrerer Organe steigt dieser Wert an und im schlimmsten Fall bei weit fortgeschrittenem Multiorganversagen erreicht er ein Maximum von 24. (71)

Zur Berechnung dieses Scores und um den Gesundheitszustand der PatientInnen näher auszuführen, wurde eine Fülle an Laborparametern erfasst: Von Beginn des Intensivaufenthaltes bis zur Entlassung wurden in regelmäßigen Abständen von ungefähr einer Woche Hämoglobin, Thrombozytenanzahl, Bilirubin, Kreatinin und Prothombinzeit aufgezeichnet. Um das Ausmaß der respiratorischen Insuffizienz abzuschätzen, wurden im selben Abstand der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ), der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ), die Sauerstoffsättigung des Blutes ( $SO_2$ ), der pH-Wert und das Laktat jeweils aus ein- und derselben Blutentnahme ermittelt. Mithilfe des Sauerstoffanteils der Inspirationsluft ( $FiO_2$ ) wurde dann der Oxygenierungsindex aus dem Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischer

Sauerstoffkonzentration ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) berechnet. Beim Gesunden mit einem  $\text{PaO}_2$  von 100 mmHg und normaler Sauerstoffkonzentration der Raumluft von 21% ( $\text{FiO}_2 = 0,21$ ) ergibt diese Berechnung einen Wert von circa 500, bei insuffizienter Oxygenierung des Blutes durch die Lunge dementsprechend weniger. (2) Zusätzlich wurden auch die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT), und die Leukozytenanzahl im Verlauf erfasst. Diese Palette an Parametern wurde schließlich noch durch die Lymphozytenanzahl, die Enzyme Aspartat-Aminotransferase (AST), Kreatininkinase (CK) und Laktatdehydrogenase (LDH) vom Beginn der intensivmedizinischen Behandlung erweitert. Referenzwerte und für diese Datenanalyse festgelegte Grenzen für zu hohe oder zu niedrige Parameter werden in Tabelle 3 dargestellt. (Tab. 3)

Die Dauer des Intensivaufenthaltes wurde um die Dauer des stationären Aufenthalts vor ICU-Übernahme und um die Dauer der Hospitalisierung insgesamt ergänzt. Um das Ausmaß des (aufgrund zusätzlicher Komplikationen) benötigten intensivmedizinischen Behandlungsaufwands widerzuspiegeln, wurde erhoben, bei welchen PatientInnen im Krankheitsverlauf Vasopressoren zur Kreislaufunterstützung, Nierenersatzverfahren oder eine kardiopulmonale Reanimation notwendig waren.

Zur genaueren Beschreibung der erforderlichen Invasivität der mechanischen Beatmung wurde zwischen Ventilationstagen insgesamt (inklusive nicht invasiver Ventilation) und Intubationstagen unterschieden. Je nach Beatmungsdauer wurden bei ICU-Aufnahme und im weiteren Verlauf in wöchentlichen Abständen die für die/den PatientIn erforderlichen Beatmungsparameter Positiver Endexpiratorische Druck und Oberes Druckniveau notiert. Wenn aufgrund therapieresistenter respiratorischer Insuffizienz ein Verfahren zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) eingeleitet werden musste, wurde die Anzahl der Behandlungstage mit dieser Methode dokumentiert. Außerdem wurde vermerkt, bei welchen PatientInnen eine Bronchoalveoläre Lavage zur Influenzadiagnostik durchgeführt wurde.

Um die Mortalität der Influenzapneumonie bei intensivpflichtigen PatientInnen darzustellen, wurde die 28-Tage Mortalität erhoben. Außerdem wurde im Falle eines fatalen Ausgangs dokumentiert, am wievielten Tag nach ICU-Aufnahme der Krankheitsverlauf tödlich endete.

In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem SOFA-Score vom ersten Tag einer intensivmedizinischen Behandlung und der Mortalität im Krankheitsverlauf gesehen werden. (72,73) Aus diesem Grund wurde der mittlere SOFA-Score vom Tag 1 des Intensivaufenthaltes für PatientInnen mit erfolgreicher Genesung und für jene mit fatalem Krankheitsverlauf getrennt berechnet und anschließend gegenübergestellt.

Parameter	Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score				
	0	1	2	3	4
<i>Lunge:</i> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
<i>Gerinnung:</i> Thrombozyten (x10 <sup>3</sup> /μL)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
<i>Leber:</i> Bilirubin (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,5-5,9	6,0-11,9	> 12,0
<i>Herz-Kreislauf:</i> Hypotension und Kreislaufunterstützung	keine Hypotension	MAP < 70mmHg	Dobutamin (jede Dosis)**	Adrenalin oder Noradrenalin < 0,1**	Adrenalin oder Noradrenalin > 0,1**
<i>Zentralnervensystem:</i> Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<i>Niere:</i> Kreatinin (mg/dL) oder Harnaussfuhr	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 oder < 500 ml/Tag	> 5,0 oder < 200 ml/Tag
* unter Beatmung ** Adrenerge Substanzen über mind. 1 Stunde verabreicht in mg/kg/min. Dopamin wurde hier vernachlässigt, da es auf der Intensivstation zur Schockbehandlung nicht mehr verwendet wird. PaO <sub>2</sub> ... arterieller Sauerstoffpartialdruck FiO <sub>2</sub> ... inspiratorische Sauerstoffkonzentration					

**Tabelle 2: SOFA-Score.** Adaptiert nach Vincent et al. (71) Die Addition der Punkte pro Parameter ergibt des SOFA-Score.

Referenzwerte			Grenzwerte	
	<i>männlich</i>	<i>weiblich</i>		
			Thrombozytopenie	<150 G/l
Hämoglobin	13-17 g/dl	12-16 g/dl	Lymphozytopenie	<1,5 G/l
Thrombozyten	140-345 G/l		Leukozytose	> 11 G/l
Leukozyten	3,8-10,5 G/l		erhöhter Kreatinwert	>1,5mg/dl
Lymphozyten	1,4-4 G/l		erhöhter AST-Wert	>40 U/l
CRP	<5mg/l		erhöhter CK-Wert	>200 U/l
PCT	<0,5 µg/l		erhöhter LDH-Wert	>250 U/l
Quick-Wert	≥ 70 %		Hyperkapnie	> 46 mmHg
Bilirubin	<1,1 mg/dl			
Kreatinin	<1,1 mg/dl	<0,9 mg/dl		
AST	<38 U/l	<32 U/l		
CK	<190 U/l	<170 U/l		
LDH	<250 U/l	<250 U/l		
pO <sub>2</sub>	70-100 mmHg	70-100 mmHg		
pCO <sub>2</sub>	35-46 mmHg	32-43 mmHg		
SO <sub>2</sub>	≥ 95%			
mäßige Hypoxämie	90-94 %			
mittelgradige Hypoxämie	85-89 %			
schwere Hypoxämie	<85%			
pH-Wert	7,37-7,45			
Laktat	0,6-2,4 mmol/l			

**Tabelle 3: Referenzwerte und definierte Grenzwerte für Laborparameter und Blutgasanalyse.**  
Referenzwerte adaptiert nach Herold (2)

### 2.3 Statistik und Datenanalyse

Im Anschluss an die Datenerhebung erfolgte die statistische Auswertung.

Der Zusammenhang zwischen persistierendem Influenzavirusnachweis in Material aus bronchoalveolärer Lavage und Dauer der mechanischen Beatmung bzw. Dauer der intensivmedizinischen Behandlung wurde jeweils durch univariable Lineare Regression ermittelt.

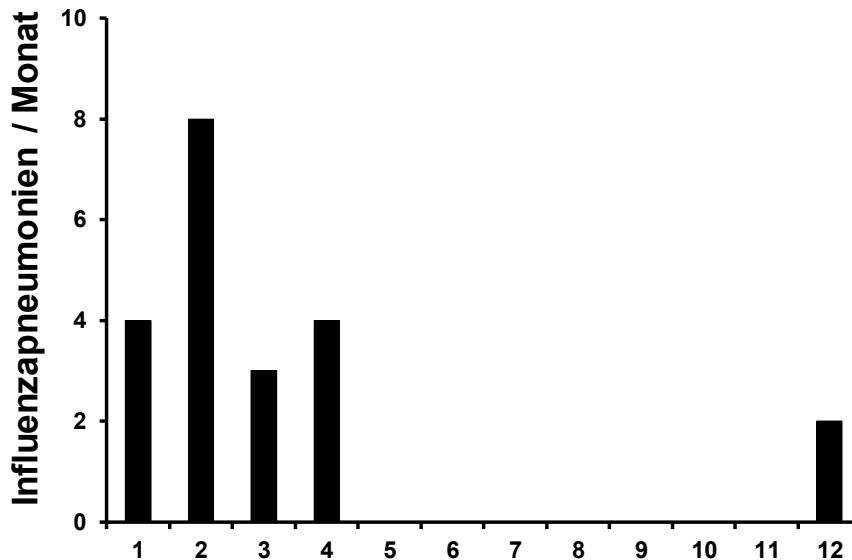
Daten zur Charakterisierung der PatientInnen und ihres Krankheitsverlaufs wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Numerische Daten wurden dabei als Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwerts zusammengefasst. Für kategoriale Daten wurde der prozentuelle Anteil an PatientInnen in den entsprechenden Kategorien berechnet. Die Ergebnisse dieser Auswertung wurden anschließend auf Besonderheiten und Abweichungen von der Norm hin analysiert.

Die Mortalität über die Zeit wurde in einem Kaplan-Meier-Plot veranschaulicht.

## 3 Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum vom Jänner 2015 bis Mai 2016 waren 21 Personen wegen einer Influenzapneumonie und begleitendem ARDS auf der allgemeinen Intensivstation in

Behandlung. Dabei konnte eine deutliche saisonale Häufung mit einem Erkrankungsmaximum im Februar festgestellt werden (Abb. 1).



**Abbildung 1: Saisonale Verteilung.** Die Abbildung zeigt die Anzahl der PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS pro Monat (n=21).

### 3.1 Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse

Durchschnittlich wurden  $17,3 \pm 3,4$  Tage intensivmedizinische Behandlung benötigt

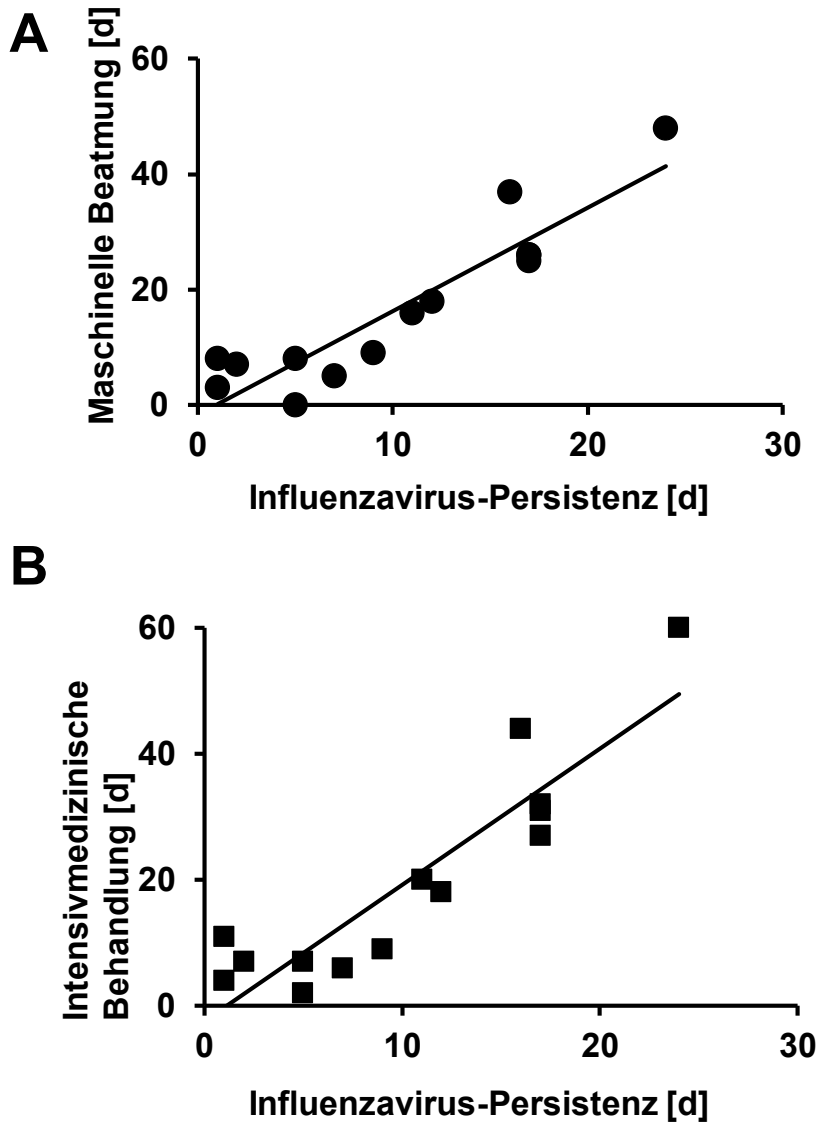
Eine nicht-invasive Beatmung musste bei 85,7% der PatientInnen initiiert werden. Bei den meisten (81%) verschlechterte sich jedoch die respiratorische Situation, sodass zu

Intubation und invasiver Beatmung übergegangen werden musste. Die durchschnittlich erforderliche Dauer der respiratorischen Unterstützung betrug  $18,4 \pm 3,3$  Tage. (Tab. 8)

Die Zeit vom Beginn des Intensivaufenthaltes bis zum letzten positiven Influenzanachweis in der RT-PCR variierte stark – von wenigen Tagen bis hin zu Wochen – mit einem Maximum von 24 Tagen bei einem Patienten.

In der Linearen Regressionsanalyse konnte für beide Parameter – die Dauer der mechanischen Beatmung und die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung – eine direkte Korrelation mit dem persistierenden Influenzavirusnachweis in Material aus Bronchoalveolärer Lavage gefunden werden (Abb. 2). Beide Streudiagramme zeigten einen linearen Zusammenhang zwischen den Parametern. Der Korrelationskoeffizient R und das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  betragen 0,94 bzw. 0,88 für den Zusammenhang zwischen

Influenzaviruspersistenz und Dauer der mechanischen Beatmung und 0,91 bzw. 0,82 für die Korrelation zwischen Viruspersistenz und Dauer der intensivmedizinischen Behandlung.



**Abbildung 2: Korrelation zwischen persistierendem Influenzavirusnachweis in der RT-PCR und Dauer der mechanischen Beatmung (A) und Dauer der intensivmedizinischen Behandlung (B).**  $R^2$  beträgt 0,88 für die Lineare Regression zwischen Viruspersistenz und Dauer der mechanischen Beatmung und 0,82 für die Korrelation zwischen Viruspersistenz und Dauer der intensivmedizinischen Behandlung.

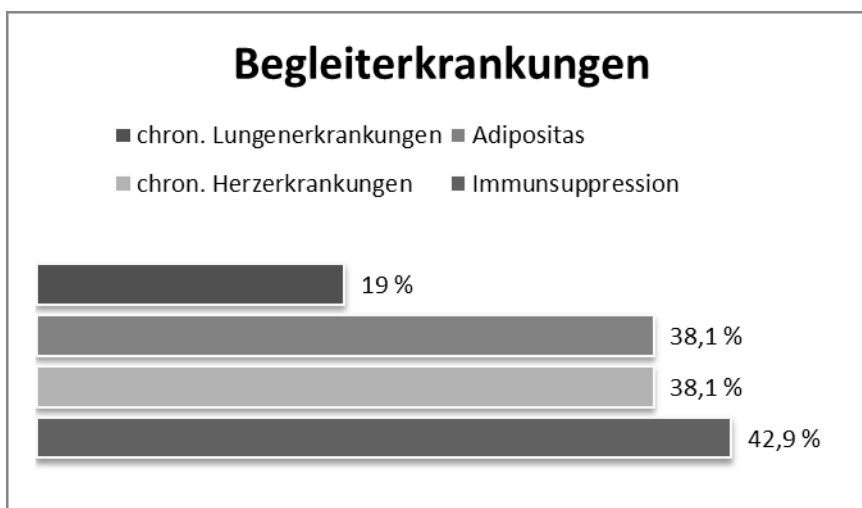
### 3.2 Demographische und klinische Charakteristika

Das durchschnittliche Alter der PatientInnen betrug  $57 \pm 3$  Jahre und mit 38,1 % waren Frauen in der Minderheit. Influenza A-Viren dominierten als Krankheitserreger gegenüber Influenza B-Viren mit 81% zu 19% bzw. einem Verhältnis von etwa 4:1. Die häufigsten Begleiterkrankungen bzw. -zustände waren Immunsuppression (42,9%), chronische

Herzerkrankungen (38,1%) und Adipositas (38,1%), wobei letztere durch einen Body-Mass-Index von über 30 kg/m<sup>2</sup> definiert wurde. (Abb. 3) Hauptgründe für die Immunsuppression waren maligne hämatologische Erkrankungen (28,6%) und Organtransplantation (14,3%). Nur bei einer Person konnte keine der genannten Befunde in der bisherigen Krankengeschichte erhoben werden und auch keine Adipositas durch Berechnung des aktuellen BMI diagnostiziert werden. Anzumerken ist, dass keiner der PatientInnen eine Grippeimpfung erhalten hatte. (Tab. 4)

demographische und klinische Charakteristika	
Alter (J.)	57 ± 3
weibliches Geschlecht (%)	38,1
Impfung gegen Influenza (%)	0
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	30,0 ± 1,6
Influenza A/B (%)	81 / 19
Begleiterkrankung (%)	
Adipositas	38,1
chronische pulmonale Erkrankung	19
chronische kardiale Erkrankung	38,1
maligne hämatologische Erkrankung	28,6
Organtransplantation	14,3
Immunsuppression	42,9
Adipositas wurde definiert als BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	

**Tabelle 4: demographische und klinische Charakteristika von PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS (n=21)**



**Abbildung 3: Die häufigsten Begleiterkrankungen von PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS (n=21)**

### **3.3 SOFA-Score und laboratorische Charakteristika im Krankheitsverlauf**

Zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung hatten die Studienteilnehmer im Durchschnitt einen SOFA-Score von  $10,4 \pm 1$ .

Mittels Oxygenierungsindex wurde der Schweregrad des begleitenden ARDS abgeschätzt, wobei (bei einem mittleren Oxygenierungsindex von  $151 \pm 23$ ) mit jeweils 42,9% gleich viele PatientInnen an einem moderaten bzw. einem schweren ARDS litten. Die meisten (85,7%) hatten zu diesem Zeitpunkt bereits eine respiratorische Unterstützung, zwei Drittel (66,6%) wurden invasiv beatmet und bei 2 von 21 musste bereits am Aufnahmetag eine ECMO installiert werden.

Das Hämoglobin ( $11,6 \pm 0,7$  g/dl) und die Thrombozytenanzahl ( $155 \pm 16$  G/l) lagen im unteren Normbereich. Einige PatientInnen (42,9%) hatten einen Mangel an Blutplättchen ( $<150$  G/l). Bei den meisten (90,5 %) konnte zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung eine Lymphozytopenie beobachtet werden. Dementsprechend lag die mittlere Lymphozytenanzahl ( $0,8 \pm 0,1$  G/l) ebenfalls deutlich unter dem Grenzwert von  $1,5$  G/l. Die Anzahl aller weißen Blutkörperchen war dementsprechend im Normbereich ( $6,7 \pm 1,1$  G/l). 3 von 21 Personen (14,3%) hatten eine Leukozytose ( $> 11$  G/l). Mit durchschnittlich  $146 \pm 22$  mg/l war das C-reaktive Protein bei intensivmedizinischem Behandlungsbeginn stark erhöht, wobei die obere Grenze (5 mg/l) bei allen PatientInnen überschritten wurde. Bei sehr vielen (85,7 %) waren auch erhöhte Procalcitoninwerte ( $>0,5$  µg/l) nachweisbar. Bei 3 PatientInnen fiel eine Kombination von einem CRP um 300 mg/l und sehr hohen PCT-Werten (211, 42 und 14 µg/l) auf.

Der Kreatininwert war bei nahezu der Hälfte (47,6%) erhöht ( $>1,5$  mg/dl). Das Bilirubin ( $1,0 \pm 0,2$  mg/dl) und der Quick-Wert ( $71 \pm 5,2$  %) lagen im oberen bzw. unteren Normbereich. Bei 3 PatientInnen fiel eine Kombination von einem Quickwert unter 30%, erhöhten Bilirubinwerten ( $2,6 \pm 1$  mg/dl) und erhöhter AST ( $> 40$  U/l) auf. In der Enzymdiagnostik wurden häufig erhöhte Werte der AST (57,1%), CK (33,3%) und LDH (71,4%) gefunden.

Im Hinblick auf die respiratorische Situation lag der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $70,3 \pm 5,2$  mmHg) an der unteren Grenze. Arterieller Kohlendioxidpartialdruck ( $39,3 \pm 1,1$  mmHg), pH-Wert (7,4) und Laktat ( $2,3 \pm 0,8$  mmol/l) lagen durchschnittlich im Normbereich. Bei 4 PatientInnen (19 %) sprach die Hyperkapnie ( $p\text{CO}_2 > 46$  mmHg) in der arteriellen Blutgasanalyse für eine globale respiratorische Insuffizienz. Alle 4 wurden bereits vor Beginn der ICU-Übernahme intubiert und invasiv beatmet. Im Mittel konnte bei

Behandlungsbeginn von einer mäßigen bis mittelgradigen Hypoxämie ( $SO_2 = 89,8 \pm 2,3\%$ ) gesprochen werden. (Tab. 5)

SOFA-Score und Laborwerte Tag 1			
SOFA-Score	10,4 ± 1	moderates ARDS	42,9
Oxygenierungsindex ( $PaO_2/FiO_2$ )	151 ± 23	schweres ARDS	42,9
Hämoglobin (g/dl)	11,6 ± 0,7	Lymphozytopenie (< 1,5 G/l)	90,5
Thrombozyten (G/l)	155 ± 16	Thrombozytopenie (< 150 G/l)	42,9
Leukozyten (G/l)	6,7 ± 1,1	Procalcitonin > 0,5 µg/l	85,7
Lymphozyten (G/l)	0,8 ± 0,1	Kreatinin > 1,5 mg/dl	47,6
C-reaktives Protein (mg/l)	146 ± 22	Aspartat Aminotransferase (AST) > 40 U/l	57,1
Procalcitonin (µg/l)	14,8 ± 10,3	Kreatinin Kinase (CK) > 200 U/l	33,3
Kreatinin (mg/dl)	1,5 ± 0,2	Laktat Dehydrogenase (LDH) > 250 U/l	71,4
Bilirubin (mg/dl)	1,0 ± 0,2	Hyperkapnie ( $pCO_2 > 46$ mmHg)	19
Quick-Wert (%)	71 ± 5,2	<i>Angaben in %</i>	
$pO_2$ (mmHg)	70,3 ± 5,2		
$pCO_2$ (mmHg)	39,3 ± 2,2		
$SO_2$ (%)	89,8 ± 2,3		
pH-Wert	7,4		
Laktat (mmol/l)	2,3 ± 0,8		

**Tabelle 5: SOFA-Score und Laborparameter Tag 1:** Mittlerer SOFA-Score und durchschnittliche Laborparameter am ersten Tag der intensivmedizinischen Behandlung (n=21). Auffälligkeiten werden in der rechten Spalte hervorgehoben.

Eine Woche nach ICU-Übernahme befanden sich noch immer 16 der 21 Patientinnen in intensivmedizinischer Behandlung. Der mittlere SOFA-Score war mit  $11,1 \pm 1,1$  geringfügig höher als am Aufnahmetag.

Der durchschnittliche Oxygenierungsindex betrug etwas mehr als am Tag 1 ( $167 \pm 21$ ). Die Anzahl an PatientInnen mit einem moderaten ARDS blieb annähernd gleich (43,75%), während weniger an einem schweren ARDS litten (18,75%). Anzumerken ist hierbei jedoch, dass zu diesem Zeitpunkt alle PatientInnen beatmet, alle außer einem intubiert und drei sogar mit ECMO behandelt wurden.

Gegenüber Tag 1 lag das Hämoglobin am Tag 7 noch etwas niedriger ( $9,7 \pm 0,4$  mg/dl).

Die durchschnittliche Thrombozytenanzahl war nach einer Woche etwas höher als am Aufnahmetag ( $198 \pm 32$  G/l) und dementsprechend hatte auch der Anteil an Personen mit einer Thrombozytopenie geringfügig abgenommen (37,5%).

Die Leukozytenzahl blieb weiterhin im Normbereich ( $8,3 \pm 1,6$  G/l). Vier Personen (mit einer zu Beginn normaler Anzahl an weißen Blutkörperchen) entwickelten im Verlauf dieser einen Woche eine Leukozytose ( $>11$  G/l) mit einem durchschnittlichen Anstieg von  $8,75 \pm 2,28$  G/l. Dazu passend stieg bei drei von diesen vier auch das C-reaktive Protein

stark an (im Durchschnitt um  $205,8 \pm 38$  mg/l). Im Mittel war das CRP aller PatientInnen noch höher als zu Behandlungsbeginn ( $178 \pm 25$  mg/l), wobei das Procalcitonin aber deutlich abgenommen hatte ( $1,3 \pm 0,3$  µg/l). Nur mehr halb so viele Personen (43,75%) hatten einen erhöhten PCT-Spiegel ( $> 0,5$ µg/l).

Der mittlere Kreatininwert war nach einer Woche nur mehr knapp erhöht ( $1,3 \pm 0,2$  mg/dl). Damit einher geht der etwas geringere Anteil an PatientInnen (31,25%) mit erhöhten Kreatininwerten ( $>1,5$  mg/dl).

Was die respiratorische Situation angeht, hatten die Studienteilnehmer unter Beatmung im Mittel einen normalen  $pO_2$  ( $82,2 \pm 5,7$  mmHg) und eine mäßige Hypoxämie ( $93,5 \pm 1,4$  %  $SO_2$ ). Auffallend war, dass trotz Beatmung der mittlere  $pCO_2$  gegenüber Tag 1 angestiegen war ( $47,6 \pm 4$ ). Bei 5 von 16 Personen lieferte eine Hyperkapnie ( $pCO_2 > 46$  mmHg) Anzeichen für das Vorliegen einer globalen respiratorischen Insuffizienz. pH-Wert und Laktat lagen wiederum in der Norm, wobei ein Patient mit einem stark erhöhten Laktatwert von 11,6 mmol/l auffiel. (Tab. 6)

<b>SOFA-Score und Laborwerte Tag 7</b>			
SOFA-Score	$11,1 \pm 1$	moderates ARDS	43,75
Oxygenierungsindex ( $PaO_2/FiO_2$ )	$167 \pm 21$	schweres ARDS	18,75
Hämoglobin (g/dl)	$9,7 \pm 0,4$	Thrombozytopenie ( $< 150$ G/l)	37,5
Thrombozyten (G/l)	$198 \pm 32$	Procalcitonin $> 0,5$ µg/l	43,75
Leukozyten (G/l)	$8,3 \pm 1,6$	Kreatinin $> 1,5$ mg/dl	31,25
C-reaktives Protein (mg/l)	$178 \pm 25$	Hyperkapnie ( $pCO_2 > 46$ mmHg)	31,25
Procalcitonin (µg/l)	$1,3 \pm 0,3$	<i>Angaben in %</i>	
Kreatinin (mg/dl)	$1,3 \pm 0,2$		
$pO_2$ (mmHg)	$82,8 \pm 5,7$		
$pCO_2$ (mmHg)	$47,6 \pm 4$		
$SO_2$ (%)	$93,5 \pm 1,4$		
pH-Wert	7,4		
Laktat (mmol/l)	$1,7 \pm 0,6$		

**Tabelle 6: SOFA-Score und Laborparameter Tag 7:** Mittlerer SOFA-Score und durchschnittliche Laborparameter nach einer Woche intensivmedizinischer Behandlung (n=16). Auffälligkeiten werden in der rechten Spalte hervorgehoben.

Nach zwei Wochen benötigten am Tag 14 schließlich noch immer 11 Personen intensivmedizinische Behandlung. Der durchschnittliche SOFA-Score dieser Kohorte war mittlerweile auf  $8,5 \pm 1$  zurückgegangen.

Der mittlere Oxygenierungsindex sank wieder auf einen ähnlichen Wert wie am Aufnahmetag ( $150 \pm 14$ ). Anhand des Oxygenierungsindex beurteilt hatte etwas mehr als

die Hälfte (6 von 11) ein moderates ARDS – drei Personen litten an einem schweren, und nur zwei an einem leichten ARDS.

Der durchschnittliche Hämoglobin-Wert war weiter abgesunken ( $8,9 \pm 0,3$  mg/dl), während die Thrombozytenanzahl weiter anstieg ( $217 \pm 33$  G/l). Eine Thrombozytopenie ( $< 150$  G/l) hatten zu diesem Zeitpunkt nur mehr 3 von 11 PatientInnen (27 %).

Die mittlere Leukozytenanzahl blieb wie gewohnt im Normbereich ( $8,3 \pm 1,6$  G/l), wobei es bei einer Person wiederum im Verlauf einer Woche (bei vorher normaler Leukozytenanzahlen) zu einer Leukozytose ( $15,95$  G/l) und einem CRP-Anstieg um fast genau  $100$  mg/l kam. Der mittlere Wert des C-reaktiven Protein aller Erkrankten sank hingegen weiter auf  $74 \pm 19$  mg/l ab und erreichte damit erstmals einen Wert von unter  $100$  mg/l. Das durchschnittliche Procalcitonin fiel sogar auf  $0,5 \pm 0,3$  µg/l ab. Nur in einem Fall war dieser Entzündungsparameter noch erhöht ( $> 0,5$  µg/l). Anzumerken ist jedoch, dass bei einer Person in der Kohorte das PCT zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben werden konnte.

Der Kreatininwert erreichte ebenfalls knapp die Grenze zur Norm ( $0,9 \pm 0,1$  mg/dl) – nur 2 von 11 hatten erhöhte Werte ( $> 1,5$  mg/dl).

Obwohl die gesamte Kohorte invasiv beatmet und zwei Personen mittels ECMO behandelt wurden, erreichte der  $pO_2$  nur  $68,7 \pm 1,7$  mmHg und lag somit knapp unter der unteren Grenze zum Normbereich. Laktat ( $1,1 \pm 0,1$  mmol/l),  $SO_2$  ( $94,3 \pm 0,6\%$ ) und  $pCO_2$  ( $39,6 \pm 1,8$  mmHg) befanden sich in der Norm. 3 der 11 PatientInnen hatten dennoch eine Hyperkapnie und der mittlere pH-Wert befand sich bereits im alkalischen Bereich (7,5).

(Tab. 7)

<b>SOFA-Score und Laborwerte am Tag 14</b>			
SOFA-Score	$8,5 \pm 1$	moderates ARDS	54,50%
Oxygenierungsindex ( $PaO_2/FiO_2$ )	$150 \pm 14$	schweres ARDS	2 von 11
Hämoglobin (g/dl)	$8,9 \pm 0,3$	Thrombopenie ( $< 150$ G/l)	3 von 11
Thrombozyten (G/l)	$217 \pm 33$	Procalcitonin $> 0,5$ µg/l	1 von 11
Leukozyten (G/l)	$6,3 \pm 1,3$	Kreatinin $> 1,5$ mg/dl	2 von 22
C-reaktives Protein (mg/l)	$74 \pm 19$	Hyperkapnie ( $pCO_2 > 46$ mmHg)	3 von 11
Procalcitonin (µg/l)	$0,5 \pm 0,3$		
Kreatinin (mg/dl)	$0,9 \pm 0,1$		
$pO_2$ (mmHg)	$68,7 \pm 1,7$		
$pCO_2$ (mmHg)	$39,6 \pm 1,8$		
$SO_2$ (%)	$94,3 \pm 0,6$		
pH-Wert	7,5		
Laktat (mmol/l)	$1,1 \pm 0,1$		

**Tabelle 7: SOFA-Score und Laborparameter Tag 14:** Mittlerer SOFA-Score und durchschnittliche Laborparameter nach zwei Wochen intensivmedizinischer Behandlung (n=11). Auffälligkeiten werden in der rechten Spalte hervorgehoben.

### 3.4 Intensivmedizinisches Management und häufigste Komplikationen

Durchschnittlich wurden  $17,3 \pm 3,4$  Tage intensivmedizinische Behandlung benötigt und der mittlere Krankenhausaufenthalt insgesamt kam auf  $31,4 \pm 3,9$  Tage. Einige PatientInnen (23,8%) waren vor ICU-Übernahme bereits mindestens eine Woche in stationärer Behandlung und hatten die Influenzainfektion somit nosokomial erworben. Eine nicht-invasive Beatmung musste bei 85,7% der PatientInnen initiiert werden. Bei den meisten (81%) verschlechterte sich jedoch die respiratorische Situation, sodass zu Intubation und invasiver Beatmung übergegangen werden musste. Für 3 Personen (14,9%) wurde sogar ein Verfahren zur venovenösen extrakorporalen Membranoxygenierung benötigt, um die Blutgaswerte zu verbessern, und so eine lungenprotektive Beatmung zu ermöglichen und beatmungsinduzierten Lungentraumata (durch zu hohe Drücke oder zu hohe Volumina) zu verhindern. Durchschnittlich wurde der Gasaustausch bei diesen PatientInnen  $20 \pm 3$  Tage mittels ECMO unterstützt. (Tabelle 8)

Intensivmedizinisches Management	
intensivmedizinische Behandlung (Tage)	17,3 ± 3,4
Krankenhausaufenthalt (Tage)	31,4 ± 3,9
vorausgehender Krankenhausaufenthalt > 7 Tage (%)	23,8
mechanische Beatmung (%)	85,7
invasive mechanische Beatmung (%)	81
positiver endexpiratorischer Druck (mbar)	13,1 ± 1,0
oberes Druckniveau (mbar)	28,3 ± 1,3
venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (%)	14,3
venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (Tage)	20 ± 3
bronchoalveoläre Lavage (%)	81
Kreislaufunterstützung mit Vasopressoren (%)	76,2
Nierenersatzverfahren (%)	28,6
kardiopulmonale Reanimation (%)	19
positiver endexpiratorischer Druck und oberes Druckniveau wurden für den Aufnahmetag angegeben	

**Tabelle 8: Intensivmedizinisches Management von PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS (n=21)**

Die am häufigsten beobachtete Komplikation in dieser Fallserie war der Schock (76,2%), welcher symptomatisch mit niedrig- oder hochdosiertem Adrenalin therapiert wurde (Tab. 8). Bei 4 Personen (19%) musste eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt werden. An zweiter Stelle folgte die begleitende Rhabdomyolyse – angedeutet durch eine CK > 200 U/l bei 33,3% der Studienteilnehmer (Tab. 5). Bei 28,6% kam es im Krankheitsverlauf zu

einem akuten Nierenversagen, welches kurz- oder längerfristige Nierenersatzverfahren erforderte (Tabelle 8). (Abb. 4)

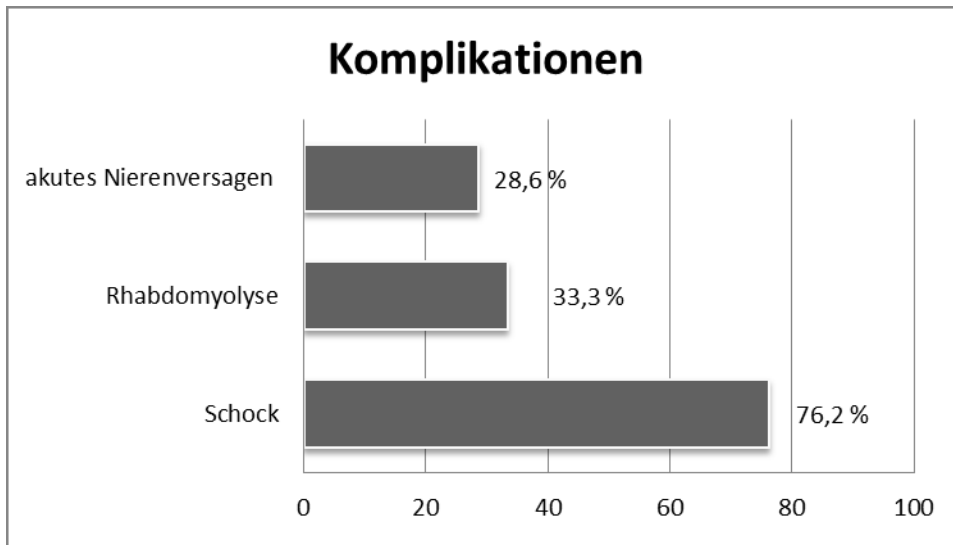


Abbildung 4: Die häufigsten Komplikationen bei PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS (n=21)

### 3.5 Mortalität

Die Mortalität in dieser Patientengruppe mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS betrug nach 28 Tagen 23,8% und nach 3 Monaten 33,3%. Der Kaplan-Meier-Plot veranschaulicht die prozentuelle Überlebensrate der PatientInnen über die Zeit.

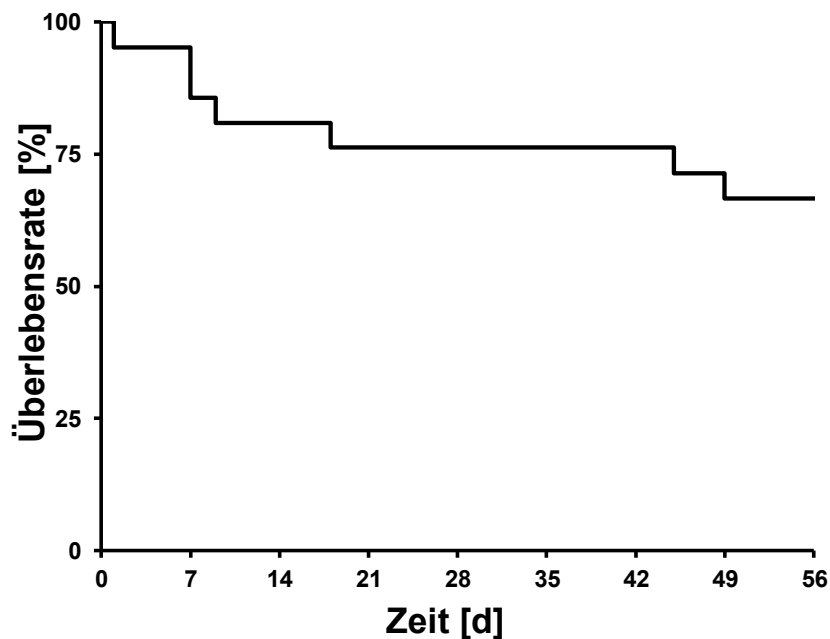


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot der PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS. Die Überlebensrate auf der y-Achse ist eine Funktion der Zeit ab Beginn der intensivmedizinischen Behandlung (auf der x-Achse).

Die erneute Berechnung des durchschnittlichen SOFA-Scores vom Tag 1 der intensivmedizinischen Behandlung ergab für Personen mit fatalem Ausgang einen höheren Wert (13,7) als für jene mit erfolgreicher Genesung und nachfolgender Entlassung aus dem Hospital (8,7). (Tab. 9)

<b>Gegenüberstellung des SOFA-Scores</b>	
<i>Mortalität</i>	<i>SOFA-Score Tag 1</i>
Fataler Ausgang	13,7 ± 1,4
Erfolgreiche Genesung	8,7 ± 1

**Tabelle 9: Gegenüberstellung des SOFA-Score vom Tag 1 des Intensivaufenthaltes je nach Outcome.** Der SOFA-Score vom Tag 1 wurde für die PatientInnen mit fatalem Ausgang während des Krankenhausaufenthaltes und für jene mit erfolgreicher Genesung und nachfolgender Krankenhausentlassung getrennt berechnet und gegenüber gestellt.

## 4 Diskussion

Wie bereits näher ausgeführt, liegt die Dauer bis zur Erregerclearance bei Influenzainfektionen üblicherweise bei 6 bis 7 Tagen. (siehe 1.1.3.3.) (18) Im Vergleich dazu konnte in dieser explorativen Datenanalyse von 21 Probanden mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS teilweise eine deutlich längere Viruspersistenz in respiratorischen Sekreten beobachtet werden – mit einem Maximum von 24 Tagen bei einem Patienten. Ob diese Beobachtung nur ein Epiphänomen ist oder ob Kausalität vorliegt, kann mit diesem Studiendesign nicht beantwortet werden. Einerseits könnte es sich bei der verlängerten Viruspersistenz in diesem Patientengut nur um einen Bias aufgrund bewusster Selektion von Influenzapneumonien mit ARDS handeln, und andererseits besteht die Möglichkeit, dass das ARDS bei Influenzapneumonien durch die persistierende Influenzavirusinfektion verursacht wird.

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse legen jedoch eine Kausalbeziehung nahe und lassen vermuten, dass für eine Besserung der respiratorischen Situation eine erfolgreiche Clearance von Influenzaviren erforderlich ist. Die Korrelationskoeffizienten (R) für den Zusammenhang zwischen Influenzaviruspersistenz und Dauer der mechanischen Beatmung bzw. Dauer des Intensivaufenthaltes liegen betragsmäßig beide nahe bei 1, was für einen starken Zusammenhang spricht. Das errechnete Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) lässt außerdem eine Aussage über die Güte des Regressionsmodells zu: 88% der Variation in der Dauer der mechanischen Beatmung und 82% der Variation in der Dauer der intensivmedizinischen Behandlung lassen sich auf die Unterschiede in der Viruspersistenz zurückführen. Die restlichen 12% bzw. 18% müssen durch andere, in diesem Modell nicht beachtete Einflussgrößen erklärt werden. (74)

Ungeachtet der Ursache hat die oft längere Viruspersistenz bei kritisch kranken, intensivpflichtigen PatientInnen maßgebliche Konsequenzen im Hinblick auf die Vermeidung krankenhauserweiternder Übertragung von Influenzaviren. Individuell lange andauernde Isolierungsmaßnahmen infizierter PatientInnen und regelmäßige mikrobiologische Kontrolluntersuchungen auf Influenzaviren sind nötig, um nosokomiale Infektionen Anderer zu vermeiden. Dass dieser Infektionsweg ein erstzunehmendes Problem darstellt, unterstreichen 23,8% der PatientInnen: Sie hatten vor ICU-Übernahme bereits einen mehr als 7-tägigen Krankenhausaufenthalt hinter sich, was für einen nosokomialen Infektionsweg spricht.

Von den demographischen und klinischen Eigenschaften der PatientInnen überraschte das durchschnittliche Alter von nur 57 Jahren. Erhöhtem Risiko für komplizierten Krankheitsverlauf ist man ab 65 Jahren ausgesetzt – einem Alter, das in dieser Kohorte nur die Hälfte der PatientInnen erreichte. (22) Die Dominanz von Influenza A gegenüber Influenza B steht wiederum mit bisherigen Erkenntnissen in Einklang. (12,14) Immunsuppression, Adipositas und kardiale Grundkrankheiten konnte diese Datenanalyse als Risikofaktoren besonders hervorheben. Passend dazu wurde bei Immunsupprimierten bisher bereits eine über den üblichen Zeitraum (von 6 bis 7 Tagen) hinaus verzögerte Clearance der Influenzaviren beobachtet. (75) Anzumerken ist, dass trotz der hohen Prävalenz an Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen im Patientengut keine/r eine Grippeimpfung erhalten hatte – eine prophylaktische Maßnahme, die den schwerwiegenden Verlauf der Infektion möglicherweise verhindern hätte können.

Bei Analyse der laboratorischen Charakteristika und ihrem Vergleich mit Erkenntnissen aus bisherigen Studien, konnten teilweise gute Übereinstimmungen gefunden werden: Dem initialen SOFA-Score vom ersten Tag einer intensivmedizinischen Behandlung konnte in mehreren Studien ein prädiktiver Wert in Bezug auf die Mortalität zugeschrieben werden. (72,73) Auch in dieser Kohorte mit Influenzapneumonie und ARDS hatten die Personen mit fatalem Outcome durchschnittlich einen höheren initialen SOFA-Score als jene mit erfolgreicher Genesung und Krankenhauserlassung. Die Erhebung des SOFA-Scores am ersten Tag des Intensivaufenthaltes kann somit auch bei kritisch Kranken mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS hilfreich sein, um die Prognose im weiteren Krankheitsverlauf abzuschätzen.

Die am Tag 1 erhobenen Laborparameter zeichneten sich dieser Kohorte mit Influenzapneumonie und ARDS durch einige Gemeinsamkeiten aus: Die meisten PatientInnen (90,5%) hatten eine Lymphozytopenie und bei etwas weniger als der Hälfte (42,9%) war die Anzahl der Blutplättchen ebenso verringert. In bisherigen Studien wurde Lymphozytopenien und/oder Thrombozytopenien im Blutbild von InfluenzapatientInnen ein prädiktiver Wert für das Vorliegen einer Influenza A-Infektion zugeschrieben. Bei negativem Schnelltest und noch ausstehendem Ergebnis eines sensitiveren Bestätigungstests können solche Auffälligkeiten im diagnostischen Prozedere hilfreich sein, um die Verdachtsdiagnose Influenza dennoch aufrechtzuerhalten und dementsprechende Isolierungsmaßnahmen fortzuführen. (76,77) Da in der hier analysierten Kohorte der Anteil an Immunsupprimierten doch relativ groß ist (42,9%) könnten bezüglich der Lymphopenie bei den meisten PatientInnen (90,5%) und ihrer Vorhersagekraft für eine Influenzainfektion Bedenken entstehen. Unter den Immunsupprimierten zeigten zu Behandlungsbeginn jedoch alle eine Lymphopenie, und nur ein Drittel (3 von 9) hatte eine deutliche Leukopenie (im Mittel  $0,48 \pm 0,22$  G/l). Außerdem waren unter den Immunkompetenten ebenfalls 47,6% lymphopen. Aus diesen Gründen lässt sich ableiten, dass der überwiegende Anteil an Lymphopenien im Patientengut durch Influenza und nicht durch Immunsuppression bedingt ist. Während der Influenza-Pandemie 2009 entwickelte die Abteilung für Infektionskrankheiten am *Winthrop-University Hospital New York* aufgrund mangelhafter Verfügbarkeit der RT-PCR-Testung aus einigen klinischen und laborchemischen Kriterien eine diagnostische Trias, um bei Verdacht auf Influenzainfektion trotz negativer Influenzaschnelltests die Diagnose „wahrscheinliche H1N1-Pneumonie“ stellen zu können. Diese Trias bestand aus einer relativen Lymphopenie, erhöhten Serumtransaminasen (AST/ALT) und erhöhter Kreatininkinase (CK) im Serum. Unter den Influenza-typischen Kriterien wurden außerdem Thrombozytopenie und erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) erwähnt. (78) Obwohl sich die hier vorliegende Datenanalyse an Personen mit Influenzapneumonie nicht auf den Influenza A-Subtyp (H1N1)pdm09 beschränkt, konnten neben der Lymphopenie und der Thrombozytopenie dennoch häufig erhöhte Werte der LDH (71,4%), AST (57,1%) und CK (33,3%) im Aufnahmelabor beobachtet werden. Der (als zytoplasmatisches Enzym aller Gewebe) unspezifische Parameter LDH (2) verdeutlicht, wie häufig die Influenzainfektion im vorliegenden Patientengut mit ausgeprägter Zellschädigung einhergeht. Das CK ist Leitenzym der quergestreiften

Muskulatur und erhöhte AST-Werte können bei Zelluntergang in Muskulatur, Leber oder Herz auftreten. (2)

Ein zu Beginn und im Verlauf besonders eindrucksvoller Laborparameter war das C-reaktive Protein. Als unspezifischer Entzündungswert wird das CRP als generelle Antwort auf entzündliche Prozesse gebildet – besonders hohe Werte werden mit bakteriellen Infektionen assoziiert. (2) In der beobachteten Kohorte mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS war das CRP bis zum Ende der ersten Behandlungswoche (Tag 7) bei fast allen PatientInnen stark erhöht und die durchschnittlichen Werte lagen erst nach 14 Tagen erstmals unter 100 mg/l. Eine denkbare Ursache dafür ist (neben möglichen bakteriellen Koinfektionen) der ausgedehnte Gewebsuntergang bei Influenzapneumonien mit ARDS. In einer vor kurzem publizierten Studie wurde erhöhtes CRP als prädiktiver Wert für virale Infektionen mit Influenzaviren hervorgehoben – Personen mit bakteriellen Infektionen wurden dabei aus der Studienpopulation ausgeschlossen. (79) Höhere CRP-Werte wurden in einer weiteren Publikation mit subjektiv stärkeren Beschwerden und längerer Erkrankungsdauer bei Influenza A-Infektionen assoziiert. (80) Eine zusätzliche Erklärung für das hohe Level der durchschnittlichen CRP-Werte in der vorliegenden Kohorte liefert eine retrospektive Studie über die Influenza-Pandemie 2009: Ein hohes CRP ( $\geq 70$  mg/l) bei Krankenhausaufnahme war demnach ein guter Vorhersagewert für späteren Bedarf mechanischer Ventilation und intensivmedizinischer Behandlung. Niedrige CRP-Level hingegen ( $< 28$  mg/l) wurden mit einem milden Verlauf (ohne erforderliche ICU-Aufnahme) assoziiert. (81)

Sehr viele PatientInnen (85,7%) hatten zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung außerdem erhöhte Procalcitonin-Werte. Obwohl sich dieser Entzündungsparameter als Hinweis auf bakterielle Infektionen etabliert hat, kann bei Influenzapneumonien ein erhöhter PCT-Wert nicht automatisch mit dem Vorliegen bakterieller Super-/Sekundärinfektionen gleichgesetzt werden. Ein Cut-off Level von 0,5  $\mu\text{g/l}$  hat zwar einen relativ hohen negativen prädiktiven Wert – was bedeutet, bei niedrigeren Procalcitoninspiegeln ist eine (Ko)Infektion mit bakteriellen Erregern unwahrscheinlich – jedoch ist das Potential anhand PCT zwischen Influenzapneumonien und bakteriellen Super-/Sekundärinfektionen zu unterscheiden nur moderat. (82,83) Alleine aufgrund der Schwere der Erkrankung können Influenzapneumonien per se bereits zu einem Anstieg des Procalcitoninspiegels führen. (82,83) Interessant war, wie schnell der mittlere PCT-Wert von Woche zu Woche absank – nach 3 Wochen hatte nur noch eine von elf Personen ein erhöhtes Procalcitonin.

Die Kombination aus sehr hohem CRP (um 300 mg/l) und Procalcitonin bei 3 PatientInnen zu Behandlungsbeginn lassen dennoch an eine bakterielle Koinfektion denken. Bei vier weiteren Personen kam es im Krankheitsverlauf (im Vergleich zur Woche davor) zu einem gleichzeitigen deutlichen Anstieg der CRP- Werte und der Leukozytenanzahl. Auch diese Beobachtungen könnten Hinweis auf eine bakterielle Sekundärinfektion sein. Im entsprechenden Zeitraum ließen sich allerdings in den sequentiellen Bronchiallavagen und Blutkulturen keine bakteriellen Superinfektionen nachweisen.

In diesem Hinblick sind aber auch die Limitationen der Datenanalyse und des Studiendesigns zu erwähnen: Die erhobenen Laborparameter und insbesondere die Viruspersistenz wurden in halb-wöchentlichen und nicht täglichen Intervallen erhoben. Um vor allem die Viruspersistenz exakter dokumentieren zu können, wären noch zeitlich engere Kontrollen notwendig gewesen.

Eine weitere Limitation in dieser retrospektiven Datenanalyse ist die geringe Anzahl an Studienteilnehmern. Schwerwiegende Influenzainfektionen, die zum ARDS führen und intensivmedizinische Behandlung bedürfen, sind insgesamt selten, weshalb sich die Kohorte im vorgegebenen Zeitraum auf 21 Personen beschränkt. Interessant für zukünftige Studien wäre es, die Influenzaviruspersistenz bei IntensivpatientInnen und ihre Korrelation mit der Dauer der intensivmedizinische Behandlung bzw. der Dauer der mechanischen Beatmung in einem größeren Kontext prospektiv und multizentrisch zu untersuchen.

Trotz alledem konnte mit diesem Datensatz deutlich gezeigt werden, dass Influenzapneumonien schwerwiegende Erkrankungen sind, die nicht nur den Respirationstrakt betreffen, sondern auch ein Multiorganversagen auslösen können. Eine Influenzapneumonie mit ARDS war in diesem Patientengut mit einer hohen Mortalität von 33,3% und einem sehr langen durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von ca. einem Monat (31,4 Tagen) assoziiert.

Bei vielen Patientinnen konnte eine adäquate Oxygenierung nur dank maschineller Beatmung und zum Teil sogar mit extrakorporaler Lungenunterstützung aufrechterhalten werden. Die lange Ventilationsdauer macht deutlich, dass nur protrahierte intensivmedizinische Maßnahmen das Lungenversagen im Rahmen der Influenzapneumonie überbrücken können.

Der hohe SOFA-Score und die benötigten intensivmedizinischen Behandlungsmodalitäten zeigen, dass die negativen Auswirkungen der Virusinfektion bei einer Influenzapneumonie

nicht auf den Respirationstrakt beschränkt bleiben, sondern zusätzlich zu einer Dysfunktion anderer Organsysteme führen können:

Allem voran wurden drei Viertel aller PatientInnen im Krankheitsverlauf hämodynamisch insuffizient und benötigten eine Kreislaufunterstützung mittels Noradrenalin. Bei vier Personen musste sogar eine kardiopulmonale Reanimation durchgeführt werden.

Bei einem Drittel deuteten erhöhte CK-Werte auf eine Rhabdomyolyse hin.

Auch war die Nierenfunktion eines substantiellen Teils der PatientInnen im Zuge der Erkrankung stark beeinträchtigt: Der Kreatininwert war am Aufnahmetag bei fast 50% und nach einer Woche noch immer bei ca. 30% erhöht. Bei einigen PatientInnen (28,7%) kam es im Rahmen der Erkrankung zu einem akuten Nierenversagen.

Das Hämoglobin war im Mittel bereits am Tag 1 erniedrigt und sank in den darauffolgenden Wochen weiter ab. Demzufolge ist auch eine Anämie im Verlauf kritisch kranker InfluenzapatientInnen häufig.

## **5 Schlussfolgerung**

Alles in Allem konnte mit dieser retrospektiven Studie an 21 PatientInnen mit Influenzapneumonie und begleitendem ARDS gezeigt werden, dass es bei schwerer Influenzainfektion zu einer verzögerten Clearance der Influenzaviren kommen kann und dass diese mit der Dauer der mechanischen Ventilation und des Intensivaufenthalts korreliert. Daraus folgt, dass Isolierungsmaßnahmen gegebenenfalls verlängert werden und individuell an den Krankheitsverlauf angepasst werden sollten.

Bestimmte laboratorische Befundkonstellationen können außerdem bei der Influenzadiagnostik hilfreich sein, um – im Hinblick auf die niedrige Sensitivität von Influenzaschnelltests – im klinischen Alltag ohne Verzögerung eine frühe antivirale Therapie einzuleiten und notwendige Isolierungsmaßnahmen zu treffen.

Nicht zuletzt unterstreicht diese retrospektive Studie, dass Influenza eine ernstzunehmende Infektionserkrankung ist, die gravierende gesundheitliche Folgen für den Einzelnen und hohe Kosten für das Gesundheitssystem nach sich ziehen kann. Eine jährliche Grippeimpfung sollte also vor allem bei Risikopersonen und medizinischem Personal forciert werden, um Influenzapneumonien so gut als möglich zu verhindern.

## **6 Literaturverzeichnis**

1. Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Adler K, editors. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7., überarb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
2. Herold G, editor. Innere Medizin. Köln: Selbstverl; 2015.

3. Treanor J. Influenza Vaccine — Outmaneuvering Antigenic Shift and Drift. *N Engl J Med*. 2004 Jan 15;350(3):218–20.
4. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, editors. *Harrisons Innere Medizin*. 18. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012
5. Dolin R. Epidemiology of influenza [Internet]. Update 2015 May 11 [cited 2016 May 10]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-influenza?source=search\\_result&search=influenza+epidemiology&selectedTitle=1~150#H1](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-influenza?source=search_result&search=influenza+epidemiology&selectedTitle=1~150#H1)
6. Liu Y, Wu J-Y, Wang X, Chen J-T, Xia M, Hu W, et al. Review of 10 years of clinical experience with Chinese domestic trivalent influenza vaccine Anflu<sup>®</sup>. *Hum Vaccines Immunother*. 2014 Jan;10(1):73–82.
7. World Health Organization. Influenza (Seasonal): Fact sheet N°211 [Internet]. 2014 Mar [cited 2016 May 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
8. Garman EF. Antiviral adhesion molecular mechanisms for influenza: W. G. Laver's lifetime obsession. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2014 Dec 22;370(1661):20140034–20140034.
9. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. 2008 Sep 12;26 Suppl 4:D49-53.
10. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: The challenge of antigenic drift. *Vaccine*. 2007 Sep 28;25(39–40):6852–62.
11. Lowen AC, Steel J. Roles of Humidity and Temperature in Shaping Influenza Seasonality. *J Virol*. 2014 Jul 15;88(14):7692–5.
12. Caini S, Andrade W, Badur S, Balmaseda A, Barakat A, Bella A, et al. Temporal Patterns of Influenza A and B in Tropical and Temperate Countries: What Are the Lessons for Influenza Vaccination? *PLoS ONE*. 2016 Mar 31;11(3):e0152310.
13. World Health Organization. Influenza update - 262 [Internet]. 2016 May 2 [cited 2016 May 12]. Available from: [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/2016\\_05\\_02\\_update\\_GIP\\_surveillance/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2016_05_02_update_GIP_surveillance/en/)
14. Bresee J, Hayden FG. Epidemic Influenza — Responding to the Expected but Unpredictable. *N Engl J Med*. 2013 Feb 14;368(7):589–92.
15. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2007 Apr;7(4):257–65.
16. Clark N, Lynch J. Influenza: Epidemiology, Clinical Features, Therapy, and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Aug;32(4):373–92.
17. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol*. 2008 Apr 1;167(7):775–85.

18. Ip DKM, Lau LLH, Chan K-H, Fang VJ, Leung GM, Peiris MJS, et al. The Dynamic Relationship Between Clinical Symptomatology and Viral Shedding in Naturally Acquired Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):431–7.
19. Loeb M, Singh PK, Fox J, Russell ML, Pabbaraju K, Zarra D, et al. Longitudinal study of influenza molecular viral shedding in Hutterite communities. *J Infect Dis*. 2012 Oct 1;206(7):1078–84.
20. Lau LLH, Cowling BJ, Fang VJ, Chan K-H, Lau EHY, Lipsitch M, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis*. 2010 May 15;201(10):1509–16.
21. Zachary KC. Treatment of seasonal influenza in adults [Internet]. Update 2015 Dec 03 [cited 2016 May 15]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-seasonal-influenza-in-adults?source=search\\_result&search=influenza+therapy&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-seasonal-influenza-in-adults?source=search_result&search=influenza+therapy&selectedTitle=1%7E150)
22. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011 Jan 21;60(1):1–24.
23. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of Viral Influenza. *Am J Med*. 2008 Apr;121(4):258–64.
24. Garg S, Jain S, Dawood FS, Jhung M, Pérez A, D’Mello T, et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection—United States, 2005–2008. *BMC Infect Dis*. 2015 Aug 26;15:369.
25. Murata Y, Walsh EE, Falsey AR. Pulmonary Complications of Interpandemic Influenza A in Hospitalized Adults. *J Infect Dis*. 2007 Apr;195(7):1029–37.
26. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 1999 Oct 9;354(9186):1277–82.
27. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
28. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis*. 2012 May;16(5):e321–31.
29. Siegel SJ, Roche AM, Weiser JN. Influenza Promotes Pneumococcal Growth during Coinfection by Providing Host Sialylated Substrates as a Nutrient Source. *Cell Host Microbe*. 2014 Jul;16(1):55–67.
30. Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infect Immun*. 2015 Oct;83(10):3764–70.
31. Dolin R, Hirsch MS, Thorner AR. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults [Internet]. 2015 Nov 26 [cited 2016 May 28]. Available from:

[http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-seasonal-influenza-in-adults?source=search\\_result&search=clinical+manifestations+of+seasonal+influenza+in+adults&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-seasonal-influenza-in-adults?source=search_result&search=clinical+manifestations+of+seasonal+influenza+in+adults&selectedTitle=1%7E150)

32. Rohde G. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003 Jan 1;58(1):37–42.
33. Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, De Paep R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med*. 2012 Nov;38(11):1761–8.
34. Desdouits M, Munier S, Prevost M-C, Jeannin P, Butler-Browne G, Ozden S, et al. Productive Infection of Human Skeletal Muscle Cells by Pandemic and Seasonal Influenza A(H1N1) Viruses. *PLoS ONE*. 2013 Nov 5;8(11):e79628.
35. Goenka A, Michael BD, Ledger E, Hart IJ, Absoud M, Chow G, et al. Neurological Manifestations of Influenza Infection in Children and Adults: Results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar 15;58(6):775–84.
36. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol*. 2008 Nov;130(3):304–9.
37. Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, Leung GM, Lo S-V, Wong C-M, et al. Circulating Influenza Virus, Climatic Factors, and Acute Myocardial Infarction: A Time Series Study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis*. 2011 Jun 15;203(12):1710–8.
38. Lichenstein R, Magder LS, King RE, King JC. The Relationship Between Influenza Outbreaks and Acute Ischemic Heart Disease in Maryland Residents Over a 7-Year Period. *J Infect Dis*. 2012 Sep 15;206(6):821–7.
39. Ison MG, Campbell V, Rembold C, Dent J, Hayden FG. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Feb 1;40(3):415–22.
40. Robert Koch Institut. Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren, RKI Ratgeber für Ärzte [Internet]. 1999, Update 2016 Feb 12 [cited 2016 Jun 7]. Available from: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Influenza\\_saisonal.html;jsessionid=0B4058F5BB9110003AE2329F0564BACC.2\\_cid290?nn=2370434](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html;jsessionid=0B4058F5BB9110003AE2329F0564BACC.2_cid290?nn=2370434)
41. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection. *Arch Intern Med*. 2000 Nov 27;160(21):3243.
42. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis*. 2000 Nov;31(5):1166–9.

43. Chartrand C, Leeftang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Apr 3;156(7):500–11.
44. Dolin R, Hirsch MS, Thorner. Diagnosis of seasonal influenza in adults [Internet]. Update 2015 Jan 12 [cited 2016 Jun 7]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-seasonal-influenza-in-adults?source=search\\_result&search=clinical+manifestations+of+seasonal+influenza+in+adults&selectedTitle=5%7E150](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-seasonal-influenza-in-adults?source=search_result&search=clinical+manifestations+of+seasonal+influenza+in+adults&selectedTitle=5%7E150)
45. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Guidance for Clinicians on the Use of Rapid Influenza Diagnostic Tests [Internet]. Update 2016 May 26 [cited 2016 Jun 16]. Available from: [http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician\\_guidance\\_ridt.htm](http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm)
46. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Guidance for Clinicians on the Use of RT-PCR and Other Molecular Assays for Diagnosis of Influenza Virus Infection [Internet]. [cited 2016 Jun 16]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>
47. Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten. Consensus Statement: Therapie der Grippe [Internet]. 2010 Nov [cited 2016 Jul 3]. Available from: [http://www.oeginfekt.at/download/cs-therapie\\_der\\_grippe.pdf](http://www.oeginfekt.at/download/cs-therapie_der_grippe.pdf)
48. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians [Internet]. 2015 Sep [cited 2016 Jul 3]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
49. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014 Apr 9;348(apr09 2):g2547–g2547.
50. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ.* 2014 Apr 9;348(apr09 2):g2545–g2545.
51. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TSA, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2014 May;2(5):395–404.
52. Chaves SS, Pérez A, Miller L, Bennett NM, Bandyopadhyay A, Farley MM, et al. Impact of Prompt Influenza Antiviral Treatment on Extended Care Needs After Influenza Hospitalization Among Community-Dwelling Older Adults. *Clin Infect Dis.* 2015 Dec 15;61(12):1807–14.
53. Hernan MA, Lipsitch M. Oseltamivir and Risk of Lower Respiratory Tract Complications in Patients With Flu Symptoms: A Meta-analysis of Eleven Randomized Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2011 Aug 1;53(3):277–9.

54. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2015 May;385(9979):1729–37.
55. Gaglia MA, Cook RL, Kraemer KL, Rothberg MB. Patient knowledge and attitudes about antiviral medication and vaccination for influenza in an internal medicine clinic. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 1;45(9):1182–8.
56. Soema PC, Kompier R, Amorij J-P, Kersten GFA. Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015 Aug;94:251–63.
57. Paul Ehrlich Institut. Saisonale Influenza 2016/2017: Informationen zu den aktuellen Grippeimpfstoffen [Internet]. [cited 2016 Aug 7]. Available from: <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/impfungen-impfstoffe/influenza-grippeimpfstoffe-saisonal/influenza-grippeimpfstoffe-node.html>
58. Grohskopf LA, Shay DK, Shimabukuro TT, Sokolow LZ, Keitel WA, Bresee JS, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013 Sep 20;62(RR-07):1–43.
59. Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, Greenlee RT, Balish A, Foust A, et al. Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccines Varied Substantially with Antigenic Match from the 2004–2005 Season to the 2006–2007 Season. *J Infect Dis*. 2009 Jan 15;199(2):159–67.
60. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):36–44.
61. Castilla J, Godoy P, Domínguez A, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(2):167–75.
62. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 13;(3):CD001269.
63. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP votes down use of LAIV for 2016-2017 flu season [Internet]. 2016 Jun 22 [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html>
64. Monto AS, Ansaldi F, Aspinall R, McElhaney JE, Montaña LF, Nichol KL, et al. Influenza control in the 21st century: Optimizing protection of older adults. *Vaccine*. 2009 Aug;27(37):5043–53.
65. Darvishian M, Gefenaite G, Turner RM, Pechlivanoglou P, Van der Hoek W, Van den Heuvel ER, et al. After adjusting for bias in meta-analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*. 2014 Jul;67(7):734–44.

66. Voordouw ACG, Sturkenboom MCJM, Dieleman JP, Stijnen T, Smith DJ, van der Lei J, et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA*. 2004 Nov 3;292(17):2089–95.
67. Fry AM, Kim IK, Reed C, Thompson M, Chaves SS, Finelli L, et al. Modeling the effect of different vaccine effectiveness estimates on the number of vaccine-prevented influenza-associated hospitalizations in older adults. *Clin Infect Dis*. 2014 Aug 1;59(3):406–9.
68. Song JY, Cheong HJ, Hwang IS, Choi WS, Jo YM, Park DW, et al. Long-term immunogenicity of influenza vaccine among the elderly: Risk factors for poor immune response and persistence. *Vaccine*. 2010 May 21;28(23):3929–35.
69. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Impfplan Österreich 2016: Version 2 [Internet]. 2016 Jul [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/8/1/CH1100/CMS1452867487477/impfplan.pdf>
70. Forstner C, Pletz MW. Impfungen aus pneumologischer Sicht. *Internist*. 2015 Jul;56(7):838–46.
71. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793–800.
72. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(6):R161.
73. Jain A, Palta S, Saroa R, Palta A, Sama S, Gombar S. Sequential organ failure assessment scoring and prediction of patient’s outcome in Intensive Care Unit of a tertiary care hospital. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016 Sep;32(3):364–8.
74. Schneider A, Hommel G, Blettner M. Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Ärztebl Int*. 2010 Nov;107(44):776–82.
75. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Jan;58(2):214–24.
76. Mohan SS, McDermott BP, Cunha BA. The diagnostic and prognostic significance of relative lymphopenia in adult patients with influenza A. *Am J Med*. 2005 Nov;118(11):1307–9.
77. Hage JE, Petelin A, Cunha BA. Before influenza tests results are available, can droplet precautions be instituted if influenza is suggested by leukopenia, relative lymphopenia, or thrombocytopenia? *Am J Infect Control*. 2011 Sep;39(7):619–21.
78. Cunha BA, Syed U, Mickail N, Strollo S. Rapid clinical diagnosis in fatal swine influenza (H1N1) pneumonia in an adult with negative rapid influenza diagnostic

tests (RIDTs): Diagnostic swine influenza triad. *Heart Lung J Acute Crit Care*. 2010 Jan;39(1):78–86.

79. Cinemre H, Karacer C, Yücel M, Öğütlü A, Cinemre FB, Tamer A, et al. Viral etiology in adult influenza-like illness/acute respiratory infection and predictivity of C-reactive protein. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Aug 2;10(7):741-6.
80. Haran J, Gardiner F, Suner S. Correlation of C-reactive protein to severity of symptoms in acute influenza A infection. *J Emerg Trauma Shock*. 2012;5(2):149.
81. Zimmerman O, Rogowski O, Aviram G, Mizrahi M, Zeltser D, Justo D, et al. C-reactive protein serum levels as an early predictor of outcome in patients with pandemic H1N1 influenza A virus infection. *BMC Infect Dis*. 2010 Oct 4;10:288.
82. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Trefler SI, Solé-Violán J, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect*. 2016 Feb;72(2):143–51.
83. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, Brun-Buisson C, Cuquemelle E, Machado MB, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(2):R44.