



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



INFECTIOLOGIE RESPIRATOIRE - TUBERCULOSE

Pneumonies aiguës communautaires (PAC) de l'adulte : focus sur les PAC virales

Community-acquired pneumonia: Focus on viral CAP

F. Schlemmer

Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Henri Mondor, DHU A-TVH ; Antenne de pneumologie, Service de réanimation médicale, Groupe de recherche clinique CARMAS, U955, équipe 4, Institut Mondor de recherche biomédicale, Université Paris Est Créteil, 94010 Créteil, France

Épidémiologie des pneumonies aiguës communautaires : les virus en *pole position* ?

Suite à l'avènement des nouveaux tests diagnostiques moléculaires (PCR en temps réel, PCR multiplex et autres tests diagnostiques rapides) ayant considérablement simplifié et amélioré le diagnostic des infections à virus respiratoires, la vision épidémiologique des pneumonies aiguës communautaires (PAC) de l'adulte a évolué ces dernières années. Wesley H. Self a traité ce sujet d'actualité au cours d'une session dédiée aux pneumopathies virales. Cosignataire de l'étude américaine « EPIC » menée sous l'égide du CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*) dans 5 hôpitaux de Nashville et Chicago entre janvier 2010 et juin 2012, il s'est essentiellement focalisé sur les résultats de cette étude qui visait justement à mieux définir l'épidémiologie des PAC hospitalisées [1]. Dans cette étude, les PAC étaient définies par l'association de signes cliniques et radiologiques, en excluant notamment les pneumopathies nosocomiales, les patients hospitalisés récemment ou sévèrement immunodéprimés, atteints de mucoviscidose, trachéotomisés, porteurs

d'une gastrostomie d'alimentation ou institutionnalisés. Le diagnostic d'infection respiratoire virale était retenu sur la positivité d'une PCR sur l'aspiration naso- ou oro-pharyngée (adénovirus, coronavirus, métapneumovirus, *influenza* A et B, *parainfluenza*, virus respiratoire syncytial (VRS), rhinovirus) ou sur l'augmentation du titre des sérologies virales ($\geq x 4$) entre la phase aiguë et la phase de convalescence. Le diagnostic d'infection bactérienne était retenu sur les résultats d'hémocultures, de PCR sanguines (*Streptococcus pneumoniae* et *pyogenes*) et sur aspiration pharyngée (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*), d'antigénuries pneumocoque et légionelle, de l'examen direct et de la cultures des sécrétions respiratoires (expectoration essentiellement), de la PCR et de la culture *Legionella* sur les crachats, ou de la PCR sur le liquide pleural.

La force de cette étude est indéniablement le nombre de patients inclus, 2320 adultes, tous hospitalisés pour une PAC, d'âge médian de 57 ans [46-71], avec une durée médiane d'hospitalisation de 3 jours [2-6], 21 % d'admission en unité de soins intensifs, 6 % de recours à la ventilation mécanique invasive et une mortalité hospitalière de 2 %. 78 % des patients avaient des comorbidités (pulmonaire 42 %, cardiaque 35 %, immunosuppression 30 %, diabète 26 %),

Correspondance.

Adresse e-mail : frederic.schlemmer@aphp.fr (F. Schlemmer).

24 % des patients étaient vaccinés contre la grippe et 44 % des patients âgés de plus de 65 ans étaient vaccinés contre le pneumocoque. 11 % des patients avaient reçus des antibiotiques avant leur hospitalisation et 99 % à l'hôpital. Les anomalies radiologiques observées étaient des condensations alvéolaires (62 %), des infiltrats alvéolo-interstitiels (40 %) et/ou des épanchements pleuraux (31 %). En termes de sévérité, le score PSI (*Pneumonia Severity Index*) médian était de 76 [52-103], avec 65 % de stade 1-3, 26 % de stade 4 et 9 % de stade 5. Au total, 2272 prélèvements pharyngés (98 %) ont été analysés, les autres prélèvements ayant été obtenus dans des proportions variables : antigénuries 85 %, hémocultures 61 %, ECBC 41 %, sérologies 37 %, LBA 4 %, liquide pleural 3 % et aspiration trachéale < 1 %. Malgré les moyens déployés, aucun pathogène n'était retrouvé dans 62 % des cas. Malheureusement, on ne sait pas quelle proportion de ces prélèvements a été obtenu avant toute antibiothérapie et ceci peut expliquer le faible rendement des recherches bactériologiques. En cas de documentation microbiologique, il s'agissait d'un virus dans 22 % des cas (rhinovirus > *Influenza* > métapneumovirus > VRS > *parainfluenza* > coronavirus > adénovirus), d'une co-infection virale dans 2 % des cas, d'une bactérie uniquement dans 11 % des cas (*S. pneumoniae* > *Mycoplasma p.* > *S. aureus* > *Legionella* > entérobactéries) et d'une co-infection bactérie-virus dans 3 % des cas.

Cette étude souligne bien sûr la fréquence des infections virales (27 %) au cours des PAC, majoritairement diagnostiquées par PCR (90 %), et la très faible rentabilité des explorations entreprises pour le diagnostic d'infection bactérienne (14 % des patients). Certes l'imputabilité d'un rhinovirus mis en évidence sur un prélèvement pharyngé comme seule cause de la pneumonie est incertain mais de manière intéressante, l'étude EPIC a été enrichie par la comparaison des résultats de recherche virale par PCR sur un prélèvement pharyngé chez 238 patients asymptomatiques et chez 192 patients atteints de PAC pris en charge dans la même zone géographique sur la même période : la positivité de la recherche de virus était respectivement de 2 % et 27 % ($p < 0,001$) tous virus confondus, et de 1 % et 11 % pour le rhinovirus ($p < 0,001$) [2]. On retiendra donc que le portage viral asymptomatique est rare et ceci soutient l'idée qu'un virus respiratoire, même s'il n'en est peut-être pas toujours la cause directe, n'est probablement pas innocent dans la survenue d'une PAC. Bien qu'il n'y avait pas dans cette étude de recherche systématique de virus respiratoire dans le poumon « profond », d'autres études ont déjà montré l'importante fréquence du portage viral dans les voies aériennes inférieures au cours des PAC. Ainsi, dans une étude prospective monocentrique, parmi 49 patients intubés pour une PAC, J. Karhu et al. avaient mis en évidence 26 virus respiratoires chez 24 patients (49 %)[3]. Parmi les 26 virus détectés par PCR, 21 (81 %) l'avaient été à partir d'un prélèvement profond (aspiration bronchique ou LBA), dont 7 de manière concomitante sur l'aspiration naso-pharyngée, 5 virus (19 %) ayant été détectés exclusivement sur l'aspiration naso-pharyngée. Le virus respiratoire identifié correspondait là encore à un rhinovirus dans plus d'un cas sur deux. De manière non surprenante, le taux de documentation microbiologique était nettement supérieur dans cette étude (92 %), une bactérie étant détectée dans 85 %

des cas avec la répartition suivante : infection bactérienne pure ($n = 21$), virale pure probable ($n = 5$) ou co-infection bactérie-virus ($n = 19$). Ainsi, ces données suggèrent que bon nombre des PAC non documentées de l'étude EPIC sont vraisemblablement causées par des bactéries ou des virus non mis en évidence par les techniques non invasives utilisées. Ceci souligne la nécessité de développer des techniques diagnostiques non invasives plus performantes pour mieux détecter les bactéries responsables de PAC. Il sera également important de préciser les mécanismes physiopathologiques par lesquels une infection virale respiratoire, à rhinovirus notamment, favorise la survenue d'une PAC car des mesures préventives des PAC pourraient peut-être en découler. Enfin, l'existence de PAC « virales pures » au sein de l'ensemble des PAC hospitalisées est tout à fait vraisemblable. Elles semblent d'ailleurs globalement de gravité moindre et de meilleur pronostic. Dans ce sens, W.H. Self a rapporté des résultats complémentaires de l'étude EPIC : comparativement aux PAC « bactériennes pures » ($n = 247$), les PAC dites « virales pures » ($n = 530$) étaient moins graves, en termes de sévérité (score PSI, critères mineurs de sévérité de l'ATS) et de fréquence de pleurésies et d'atteintes radiologiques bilatérales, et partageaient un meilleur pronostic à court terme (durée moyenne d'hospitalisation, taux d'admission en réanimation, recours à la ventilation mécanique invasive et aux catécholamines, mortalité intrahospitalière). Toujours est-il qu'il paraît actuellement difficile de se fier, à l'échelon individuel, aux simples résultats de tests microbiologiques non invasifs pour retenir le diagnostic de PAC « virale pure » et suspendre l'antibiothérapie probabiliste recommandée dans la prise en charge des PAC, ce d'autant qu'il a pu être constaté une surmortalité en cas de PAC sévère liées à une co-infection virus-bactérie, y compris à rhinovirus [4]. C'est donc logiquement que l'intérêt potentiel pour des biomarqueurs resurgit, en tête desquels figure la procalcitonine (PCT). W.H. Self a rappelé les résultats de l'étude EPIC sur l'apport potentiel de la PCT pour identifier les PAC virales, présentés à l'ATS il y a déjà 3 ans : même si la valeur médiane de PCT était significativement plus élevée dans le groupe bactéries dites « typiques » (2.51) et plus basse dans le groupe des PAC « virales pures » (0.09), il n'était *a posteriori* pas possible de définir de seuil discriminant de PCT permettant de distinguer les PAC bactériennes dites « typiques » des PAC à bactéries atypiques (dont légionellose) (médiane PCT = 0.20), des PAC virales pures ou des PAC de cause indéterminé (médiane = 0.14) [5]. Ceci a introduit la suite de cette session avec un amusant « *pro/con* » sur l'intérêt de la PCT dans les PAC.

Procalcitonine pour la prise en charge des PAC : pour ou contre ?

Grant W. Waterer (contre) et Thomas File (pour) se sont successivement penché sur la question de l'intérêt potentiel de l'utilisation de la procalcitonine (PCT) dans les PAC. Mais quels sont les fondements de ce débat ? En bref, le traitement des PAC est avant tout probabiliste, basé sur le choix d'une antibiothérapie adaptée au contexte (âge, comorbidités, facteurs de risque d'infection à germes résistants, etc.)

et à la sévérité de la pneumopathie, le pronostic des PAC sévères étant bien corrélé à la précocité de l'instauration de cette antibiothérapie [6]. L'antibiothérapie restera le plus souvent probabiliste car, comme précédemment évoqué, les tests diagnostiques microbiologiques sont pris à défaut dans environ 50 % des cas de PAC. Ceci provoque évidemment la frustration de nombreux cliniciens ne s'accommodant pas de cette incertitude diagnostique. Ainsi, un test permettant de discriminer les PAC « virales pures » des PAC « bactériennes » serait très attrayant, pour réduire l'utilisation des antibiotiques, la durée d'hospitalisation et les coûts globaux liés à la prise en charge des patients atteints de PAC. De plus, la durée de l'antibiothérapie des PAC, bien que réduite au fil des recommandations successives des sociétés savantes, pourrait sans doute l'être davantage si les cliniciens ne manquaient pas de critère fiable pour déterminer chez quels patients un schéma antibiotique plus court serait réellement dénué de risque.

La procalcitonine (PCT), peptide précurseur de la calcitonine, est une « hormokine » exprimée par les cellules neuroendocrines (notamment par les cellules C de la thyroïde), non détectée chez les sujets sains mais libérée telle une cytokine par de nombreuses cellules parenchymateuses (foie, rein, monocytes) en réponse à des toxines microbiennes et à des médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, TNF α , IL-6). Son taux plasmatique est habituellement augmenté, dès les premières heures, au cours des infections bactériennes. La PCT est par contre inhibée par les cytokines libérées en réponse à de nombreuses infections virales (via l'élévation de l'interféron- γ plasmatique), respiratoires notamment [7-9]. L'intérêt potentiel de la PCT a été étudié dans divers contextes. Dans les PAC, il est établi que la PCT apporte peu au diagnostic clinique de PAC [11]. Kruger et al. ont analysé les taux de PCT obtenus chez 1337 patients atteints de PAC : de manière identique à ce qui a été récemment observé par les investigateurs de l'étude EPIC, il existait des différences significatives de médiane entre les différents groupes mais toujours sans seuil discriminant utilisable à l'échelon individuel pour distinguer les PAC d'étiologies différentes [12]. Musher et al. montraient même que jusqu'à 30 % des patients ayant une PAC bactérienne certaine ou présumée avaient un taux de PCT < 0,25 ng/mL, et plus de 20 % un taux de PCT < 0,10 ng/mL [13, 14], l'utilisation d'un seuil de 0,25 ng/mL conduisant notamment à rater des diagnostics de légionellose [5, 15]. Dans ces différentes études, une co-infection virus-bactérie était associée à un taux de PCT plus bas que dans le groupe des PAC bactériennes pures. De plus, la PCT ne semble pas permettre de différencier une pneumopathie d'inhalation (définie par un LBA négatif) d'une authentique pneumopathie bactérienne documentée [16], ni une pneumopathie grippale surinfectée ou non [17]. Toujours est-il que plusieurs études ont évalué l'utilisation de la PCT pour guider la décision d'instaurer, ou de suspendre précocement, une antibiothérapie probabiliste dans les PAC. Dès 2006, Christ-Crain et al. ont mené une étude interventionnelle randomisée monocentrique sur 302 patients hospitalisés pour une PAC, comparant une prise en charge thérapeutique usuelle à une prise en charge basée sur l'utilisation d'un algorithme décisionnel fondé sur le taux de PCT plasmatique [18]. L'antibiothérapie n'était pas recommandée si la valeur de PCT était inférieure à 0,25 ng/mL (sous couvert d'un contrôle de PCT dans les

6-24h). Parmi 43 patients du groupe PCT ayant une valeur de PCT plasmatique < 0,25 ng/mL, seulement 20 patients n'ont effectivement pas reçu d'antibiothérapie alors que tous les patients avec une PCT > 0,25 avaient été traités. Malgré tout, il était observé une diminution significative de la prescription d'antibiotiques dans le groupe « guidé par la PCT », l'arrêt de l'antibiothérapie étant suggéré à J4, J6 ou J8 si la PCT était inférieure à 0,25 ng/mL ou < 10 % de la valeur initiale si celle-ci était > 10 ng/mL. Toutes les études ultérieures concluent effectivement qu'il est possible, notamment grâce à l'utilisation de la PCT, de raccourcir la durée d'antibiothérapie des PAC (et également des autres infections respiratoires basses communautaires prises en charge aux urgences) sans impact sur la mortalité [19-21]. Malgré tout, G.W. Waterer a rappelé que même s'il était possible, grâce à la PCT, de raccourcir voire même parfois de sursoir à l'antibiothérapie pour une PAC, cela ne signifiait pas nécessairement que la PAC était virale, et que la mortalité hospitalière et le taux de réadmission ne sont pas les seuls critères à considérer dans ce contexte : l'impact de la PAC sur la mortalité à 5 ans est bien connu [22] et plusieurs études récentes ont souligné le surrisque cardio-vasculaire associé aux PAC [23]. On ne dispose cependant pas de données sur l'impact potentiel, en termes de morbi-mortalité à long terme, de durée d'incapacité ou de délai de retour à une activité normale, notamment chez les sujets âgés, d'une suspension précoce de l'antibiothérapie dans les PAC, le rôle de l'inflammation persistante sur les complications à long terme et la mortalité ayant été suggéré [24], sans toutefois de lien évident entre la valeur de la PCT au diagnostic de PAC et la qualité de vie des patients évaluée à 1 mois et 6 ans dans une étude prospective récente [25].

L'apport de la PCT dans la prise en charge des PAC reste donc débattu, notamment du fait de la crainte de voir, à tort, une antibiothérapie différée. Son utilisation, dans le cadre d'une démarche plus globale de prescription raisonnée des antibiotiques, pourrait être incitée mais doit pour cela être encore mieux évaluée, notamment d'un point de vue médico-économique, pour aspirer à être finalement incluse dans les algorithmes décisionnels des recommandations des sociétés savantes sur la prise en charge des PAC, étape indispensable afin de réellement modifier les pratiques, ceci n'étant manifestement pas encore possible dans la « vraie vie » [26].

Perspectives thérapeutiques dans les PAC virales : VRS, l'exemple à suivre

John De Vincenzo a fait une belle présentation au cours de laquelle il a tout d'abord rappelé que le virus respiratoire syncytial (VRS) était un problème majeur de santé publique, bien sûr chez les enfants qu'il infecte systématiquement avant l'âge de 2 ans, constituant la 1^{ère} cause d'hospitalisation infantile, 25 à 40 % des enfants infectés par le VRS développant une bronchiolite ou une pneumopathie avec une mortalité dix fois supérieure à celle de la grippe, mais également chez l'adulte, le VRS touchant alors préférentiellement les sujets âgés, comorbides et BPCO [27-30], et les immunodéprimés, notamment les allogreffés de cellules

souches hématopoïétiques et d'organes solides [31]. Ceci explique que les pouvoirs publics américains, alertés par la communauté médicale, aient finalement consenti à soutenir la recherche visant à développer des thérapeutiques anti-VRS plus efficaces que la ribavirine. Il a ensuite souligné le fait que la technique choisie de détection du VRS avait son importance, y compris parmi les moyens de détection moléculaire, les niveaux de charge virale étant variables selon les populations atteintes, nettement supérieurs chez les enfants infectés que chez les adultes. Ainsi, la valeur prédictive négative d'un test diagnostic rapide (Binax NOW®) est nettement moins bonne chez les adultes que chez les enfants, les PCR quantitatives en temps réel permettant de s'affranchir du problème de niveau de charge virale variable selon les populations étudiées. La relation entre le degré de répllication virale et les symptômes cliniques est bien établie [32], une charge virale nasale élevée étant corrélée à la survenue d'une insuffisance respiratoire aigüe et au recours à la ventilation mécanique [33]. Ainsi, plus rapide sera la clairance du virus, plus la durée des symptômes sera courte, justifiant le développement de thérapies antivirales mais ne préjugant pas de leur bénéfice « à coup sûr », celui-ci pouvant également dépendre du « timing » d'administration adéquate et de la dynamique virale. Les anticorps monoclonaux humanisés ou immunoglobulines hyperimmunes anti-VRS, le palivizumab et plus récemment le motavizumab, sont malheureusement inefficaces en traitement curatif, sans doute du fait de leur incapacité à prévenir la transmission intercellulaire « par contiguïté » du virus [34, 35], le Palivizumab restant cependant recommandé en prévention des infections à VRS chez les enfants prématurés ou sévèrement comorbides [36]. Plusieurs autres pistes sont donc actuellement à l'étude. Des résultats encourageants d'une étude de phase 1/2a sur une protéine de type « anticorps neutralisant-like » administrée par voie inhalée (anti-RSV Nanobody®, ALX-0171) à des enfants hospitalisés pour une infection à VRS ont été récemment rapportés. L'autre principal espoir actuel repose sur des petites molécules « inhibiteurs de fusion », bloquant à la fois le virus circulant en extracellulaire et en intracellulaire, et sa diffusion intercellulaire. Le Presatovir (GS-5806), administré par voie orale, a pu montrer son efficacité antivirale et clinique dans une étude de phase 2a utilisant un modèle d'infection à VRS chez des volontaires sains [37] et est actuellement en cours d'essai de phase 2b dans différentes populations de patients adultes infectés à VRS, immunodéprimés (greffés de cellules souches hématopoïétiques ou transplantés pulmonaires) ou non. Des inhibiteurs de la polymérase virale, sous la forme de drogues intracellulaires altérant la production de nouveaux virions au sein des cellules infectées et inhibant la diffusion intercellulaire de l'infection, en empêchant la synthèse de protéines de fusion voire de protéines virales pro-inflammatoires, pourraient également bloquer complètement la progression de l'infection. L'ALS-008176, prodrogue de l'analogue nucléotidique cytidinique ALS-008112, administrable par voie orale, a été testé avec succès dans un essai de phase 2a chez l'adulte [38] et est en cours d'essai de phase 1 chez les enfants. Un inhibiteur d'entrée du VRS, JNJ-53718678, fait également l'objet d'un essai de phase 2a chez l'adulte et d'un essai de phase 1 chez l'enfant. Enfin, l'ALN-RSV01 est un *small interfering RNA* (siARN) ciblant l'ARN messager de

la nucléocapside du VRS, prévenant sa formation et bloquant par ce biais la répllication virale. Administré en nébulisation, il a pu démontrer son efficacité dans un modèle d'infection à VRS chez des volontaires sains et une étude de phase 2b, randomisée contrôlée en double aveugle, vient de suggérer son efficacité pour prévenir l'apparition d'un syndrome de bronchiolite oblitérante après infection à VRS chez des transplantés pulmonaires [39]. La voie est donc ouverte pour qu'enfin des thérapeutiques efficaces soient disponibles pour lutter contre le VRS, avec la perspective qu'une approche similaire soit applicable aux autres virus respiratoires.

Liens d'intérêts

F. Schlemmer déclare n'avoir aucun lien d'intérêt pour cet article.

Références

- [1] Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015;373:415-27.
- [2] Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis* 2016;213:584-91.
- [3] Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjälä H. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014;59:62-70.
- [4] Choi S-H, Hong S-B, Ko G-B, Lee Y, Park HJ, Park S-Y, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:325-32.
- [5] Robert Balk, Wesley H. Self, Alison Woodworth, D. M. Courtney, Grant W. Waterer, Carlos Grijalva, et al. Association Of Pathogens Detected In Community-Acquired Pneumonia (CAP) With Serum Procalcitonin (PCT) Among Adults: Preliminary Results From The CDC Etiology Of Pneumonia In The Community (EPIC) Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A1153.
- [6] Gattarello S, Borgatta B, Solé-Violán J, Vallés J, Vidaur L, Zaragoza R, et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). *Chest* 2014;146:22-31.
- [7] Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. *Clin Infect Dis* 2008;47 (Suppl 3):127-32.
- [8] Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011;52 (Suppl 4):346-50.
- [9] Melendi GA, Laham FR, Monsalvo AC, Casellas JM, Israele V, Polack NR, et al. Cytokine profiles in the respiratory tract during primary infection with human metapneumovirus, respiratory syncytial virus, or influenza virus in infants. *Pediatrics* 2007;120:e410-5.
- [10] Maisel A, Neath S-X, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012;14:278-86.
- [11] Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, Kunde J, Marre R, von Baum H, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns

- but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAP-NETZ. *Respir Res* 2009;10:65.
- [12] Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect* 2013;67:11-8.
- [13] Musher DM, Bebko SP, Roig IL. Serum procalcitonin level, viral polymerase chain reaction analysis, and lower respiratory tract infection. *J Infect Dis* 2014;209:631-3.
- [14] Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nylen ES, Formica MA, Hennessey PA, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. *J Infect Dis* 2013;208:432-41.
- [15] El-Solh AA, Vora H, Knight PR, Porhomayon J. Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes. *Crit Care Med* 2011;39:1251-6.
- [16] Wu M-H, Lin C-C, Huang S-L, Shih H-M, Wang C-C, Lee C-C, et al. Can procalcitonin tests aid in identifying bacterial infections associated with influenza pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7:349-55.
- [17] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
- [18] Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55:651-62.
- [19] Marcos PJ, Restrepo MI, Sanjuán P, Ferreira-Gonzalez L, Vereza-Hernando H. Community-acquired pneumonia team decreases length of stay in hospitalized, low-risk patients with pneumonia. *Hosp Pract* 1995 2013;41:7-14.
- [20] Murray C, Shaw A, Lloyd M, Smith RP, Fardon TC, Schembri S, et al. A multidisciplinary intervention to reduce antibiotic duration in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:515-8.
- [21] Mortensen EM, Kapoor WN, Chang C-CH, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;37:1617-24.
- [22] Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang C-CH, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313:264-74.
- [23] Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1242-7.
- [24] Nickler M, Schaffner D, Christ-Crain M, Ottiger M, Thomann R, Hoess C, et al. Prospective evaluation of biomarkers for prediction of quality of life in community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2016 doi: 10.1515/cclm-2016-0001. [Epub ahead of print]
- [25] Timbrook T, Maxam M, Bosso J. Antibiotic Discontinuation Rates Associated with Positive Respiratory Viral Panel and Low Procalcitonin Results in Proven or Suspected Respiratory Infections. *Infect Dis Ther* 2015;4:297-306.
- [26] Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.
- [27] Falsey AR, Formica MA, Hennessey PA, Criddle MM, Sullender WM, Walsh EE. Detection of respiratory syncytial virus in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:639-43.
- [28] Duncan CB, Walsh EE, Peterson DR, Lee FE-H, Falsey AR. Risk factors for respiratory failure associated with respiratory syncytial virus infection in adults. *J Infect Dis* 2009;200:1242-6.
- [29] Lee N, Lui GCY, Wong KT, Li TCM, Tse ECM, Chan JYC, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis* 2013;57:1069-77.
- [30] Renaud C, Campbell AP. Changing epidemiology of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:333-43.
- [31] El Saleeby CM, Bush AJ, Harrison LM, Aitken JA, Devincenzo JP. Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *J Infect Dis* 2011;204:996-1002.
- [32] Lee N, Chan MCW, Lui GCY, Li R, Wong RYK, Yung IMH, et al. High Viral Load and Respiratory Failure in Adults Hospitalized for Respiratory Syncytial Virus Infections. *J Infect Dis* 2015;212:1237-40.
- [33] Fuller H, Del Mar C. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004883.
- [34] Ramilo O, Lagos R, Sáez-Llorens X, Suzich J, Wang CK, Jensen KM, et al. Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:703-9.
- [35] Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):531-7.
- [36] DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, Scaglioni-Weinlich C, Harrison L, Farrell E, et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med* 2014;371:711-22.
- [37] DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, Fathi H, Westland C, Chanda S, et al. Activity of Oral ALS-008176 in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N Engl J Med* 2015;373:2048-58.
- [38] Gottlieb J, Zamora MR, Hodges T, Musk AW, Sommerwerk U, Dilling D, et al. ALN-RSV01 for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome after respiratory syncytial virus infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:213-21.