

Therapie viraler Atemwegsinfekte

Wirkprinzipien, Strategien und Ausblicke

Virale Atemwegsinfekte sind weltweit eine der häufigsten Ätiologien für die akute Morbidität bei Menschen aller Altersklassen [1]. Die Inzidenz ist variabel und lag 1996 in den USA bei 79% [2]. Bislang wurden über 200 unterschiedliche Erreger isoliert, die häufigsten sind in absteigender Reihenfolge: Rhinoviren, Influenza A und B, Adenoviren, Parainfluenza, RSV und Coronaviren. In einer finnischen Erhebung wurden bei 200 jungen Erwachsenen mit akutem Atemwegsinfekt in 69% der Fälle Atemwegsviren nachgewiesen [3] und auch in einer englischen Untersuchung bei 533 älteren Menschen wurde bei akutem Atemwegsinfekt eine hohe Bedeutung von Atemwegsviren gezeigt (■ **Tabelle 1**; [4]).

Während der Hauptsaison (Herbst und Frühjahr) verursachen Picornaviren, wovon der Hauptteil Rhinoviren sind, 82% aller Episoden der akuten Nasopharyngitis, der häufigsten Manifestation von akuten Atemwegsinfekten, und erzeugen somit mehr Einschränkungen der körperlichen Aktivität und Arztbesuche jährlich als jede andere virale oder bakterielle Ursache von Atemwegserkrankungen. Picornavirusinfektionen sind daher besonders mit hohen ökonomischen und gesellschaftlichen Kosten assoziiert [3].

Als Risikofaktoren für die Entwicklung und auch den Schweregrad viraler Atemwegsinfektionen wurden enges Beieinanderleben, männliches Geschlecht, Luftverschmutzung, anatomische, metabolische, genetische oder immunologische Fakto-

ren und Fehlernährung beschrieben [1]. Besonders bei chronischen Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale [4] oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD; [5, 6]) finden sich gehäuft virale Exazerbationen.

■ **Trotz der großen sozioökonomischen Bedeutung viraler Atemwegsinfekte gibt es bislang noch keine international anerkannten Empfehlungen für ihre Prävention und Behandlung.**

Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, einen Überblick über die aktuelle Studienlage bei der Therapie viraler Atemwegsinfekte zu geben.

Ansatzpunkte antiviraler Substanzen

Da Viren für die Replikation auf den Stoffwechsel einer Wirtszelle angewiesen sind, ist der Vermehrungszyklus entsprechend komplizierter als z. B. bei autarken Bakterien. Der Ablauf einer Virusinfektion

Tabelle 1

Erreger akuter Atemwegsinfekte

Erreger	Serotypen	Turku [%]	Leicester [%]
Rhinovirus	>100	52,5	29,4
Influenza-A-Virus	1 und Subtypen	5	6,5 (A und B)
Influenza-B-Virus	1 und Subtypen	1	–
Adenovirus	>31	1	–
Parainfluenza	1–4	3,5	–
Respiratory Syncytial Virus (RSV)	2	2	3,7
Enterovirus	70	2	–
Coronavirus	2+	8,5	14,4
C. pneumoniae	–	2	–
M. pneumoniae	–	0,5	–
Pneumokokken	–	0,5	–
H. influenzae	–	0,5	–
M. catharralis	–	–	–
Duale Virusinfektion	–	5	Unbekannt
Gemischte Infektion	–	3	Unbekannt
Unbekannt	–	30,5	46

einschließlich der Adsorption bis zur Ausschleusung ist in **Abb. 1** wiedergegeben. Für fast alle Schritte dieser Replikationsform stehen inhibierende Substanzen zur Verfügung, deren Wirkungsweise im Weiteren erläutert werden sollen.

Adsorption

Der erste Schritt der Virusinfektion ist die Adsorption an die Zellmembran. Bereits hier greifen antivirale Substanzen an:

- *Palivizumab* ist ein monoklonaler Antikörper gegen das F-Protein des Respiratory Syncytial Virus (RSV). Das F-Protein ist als Fusionsprotein für die Adsorption von RSV essenziell und wird durch Palivizumab blockiert, sodass die Fusion gestört wird.
- *Pleconaril* ist eine Substanz, die durch Integration in Taschen des Viruskapsids von Picornaviren die Virusadsorption an die Wirtzelle verhindert.

Freisetzen der viralen Nukleinsäuren

Amantadin wirkt durch Blockade des viralen M2-Proteinionenkanals von Influenza A, wodurch das Freisetzen der viralen Nukleinsäuren blockiert wird. Das M2-Protein ist essenziell für die Freisetzung der viralen Nukleinsäure und die Regulation des intrazellulären pH-Werts.

Interferone (IFN) können zelluläre Enzyme induzieren, die mit der viralen Proteinbiosynthese interferieren und somit die Replikation stören. Es kommt zur Induktion der Proteinkinase, die einen wichtigen Initialisierungsfaktor (IF2) bei der viralen Translation phosphoryliert und damit inaktiviert. Darüber hinaus wird die 2',5'-Oligoadenylatsynthetase (2-5A-Synthetase) aktiviert, die die Polymerisierung von Adeninnukleotiden zu einer langen Kette von Adenineinheiten katalysiert, die 2,5-Oligoadenylsäure genannt wird. Diese Oligonukleotide aktivieren wiederum Ribonukleasen, die die virale Botenribonukleinsäure (RNS) abbauen.

Neben ihren direkten antiviralen Eigenschaften besitzen Interferone ein großes Spektrum weiterer biologischer Wirkungen. Sie erhöhen die Aktivität von

Zusammenfassung · Abstract

Internist 2004 · 45:468–475
DOI 10.1007/s00108-003-1111-5
© Springer-Verlag 2003

G. Rohde · G. Schultze-Werninghaus · T. T. Bauer

Therapie viraler Atemwegsinfekte. Wirkprinzipien, Strategien und Ausblicke

Zusammenfassung

Virale Atemwegsinfektionen stellen die größte infektiöse Einzelursache für pulmonale Morbidität dar. Berufliche Ausfallzeiten und daraus folgende Krankenhausaufenthalte tragen erheblich zu den Kosten der Gesundheitsfürsorge bei. Rhinoviren, Influenzavirus A und B, Adenoviren, Parainfluenza, RSV und Coronaviren sind die häufigsten auslösenden Agenzien in diesem Zusammenhang. Trotz dieser enormen Bedeutung ist eine Therapie der virusbedingten Atemwegsinfektionen nur in einem geringen Teil der Infektionen möglich. Einen erheblichen Fortschritt in diesem Zusammenhang hat die Einführung der Neuraminidaseinhibitoren gebracht, die zumin-

dest mit einer Verkürzung der Symptombdauer bei Influenza assoziiert sind. Unter den zur Zeit verfügbaren antiviral wirksamen Substanzen, stellen die Neuraminidasehemmer jedoch nur einen kleinen Teil dar. Im vorliegenden Artikel werden daher die aktuell oder in Kürze verfügbaren Substanzen mit ihrem Wirkmechanismus und dem Stand der klinischen Forschung dargestellt.

Schlüsselwörter

Atemwegsinfektionen · Influenza · Grippe · Neuraminidaseinhibitoren · Antivirale Therapie

Treatment for viral respiratory infections: Principles of action, strategies, and future prospects

Abstract

Pulmonary viral infections are associated with substantial morbidity and socioeconomic costs. Rhinovirus, influenza A and B, adenovirus, parainfluenza, respiratory syncytial virus (RSV), and coronavirus are etiologies most often associated with infections of the upper and lower respiratory tract. Therapy of viral infections in nonimmunocompromised hosts has only developed slowly during recent years, despite the enormous socioeconomic impact. This is in part due to the complex virus/host interactions and numerous and varying mechanisms of infection. Neuraminidase inhibitors have produced notable pro-

gress in the therapeutic approaches to influenza-associated pulmonary infections and are at least able to shorten the duration of symptoms in selected patients. However, neuraminidase inhibitors can only be applied in specific infections and the spectrum of agents with antiviral activity is broad. This article summarizes major principles of antiviral efficacy and reviews recent clinical trials.

Keywords

Pulmonary infection · Influenza · Viral infection · Antiviral treatment · Neuraminidase inhibitors

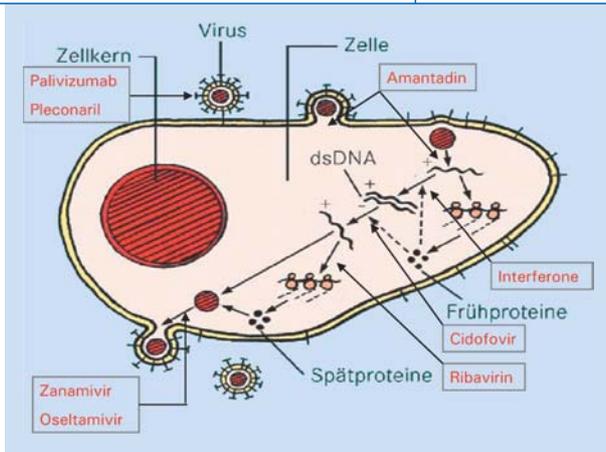


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung der Adsorption, der Virusreplikation in der Wirtszelle und der Virusfreisetzung der Viren. In Rot dargestellt sind die antiviralen Substanzen mit dem jeweiligen Ansatz der antiviralen Wirkung. (Mod. nach [65])

Makrophagen, natürlichen Killerzellen, Monozyten, Granulozyten und zytotoxischen T-Lymphozyten. Ein allen Interferonen gemeiner Effekt ist die verstärkte Expression der Klasse-I-MHC-Proteine, wodurch T-Zellen virale Antigene besser erkennen können. Die sog. Typ-1-Interferone (IFN α und β) hemmen darüber hinaus das Zellwachstum und stimulieren die B-Zelldifferenzierung. Die Typ-2-Interferone (IFN γ) induzieren Klasse-II-MHC-Molekülen und Immunglobulin-Fc-Rezeptoren, fördern die Monozytendifferenzierung und stimulieren die Immunglobulinproduktion.

Cidofovir hemmt die intermediäre virale Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Synthese. Zelluläre Enzyme vermitteln seine Phosphorylierung zum aktiven Metaboliten, der selektiv die virale DNS-Polymerase hemmt.

Der nächste Schritt bei der Virusreplikation besteht in der Anlagerung der neu gebildeten viralen Boten-RNS an die Ribosomen und der Expression von viralen Proteinen. *Ribavirin* wird durch Phosphorylierung zu Ribavirinmonophosphat aktiviert und interferiert mit der Synthese von Guanosintriphosphat (GTP). Es kommt zur Bildung von Ribavirintriphosphat, welches das sog. „capping“ der viralen Boten-RNS inhibiert und so antiviral wirksam ist. Das „capping“ (5', 5'-Triphosphatbindung unter Einschluss von GTP) ist für die Translation und Biosynthese entscheidend.

Ausschleusung

Die Neuraminidase spaltet Sialinsäurereste von der Zellmembran und erlaubt

so die Freisetzung der Virionen. Die Ausschleusung der neu gebildeten Virionen wird somit schließlich durch die *Neuraminidasehemmer* inhibiert.

Therapie

Da die dargestellten Wirkprinzipien nicht auf alle Viren gleichermaßen anwendbar bzw. untersucht sind, werden die zur Verfügung stehenden Therapien anhand der spezifischen Viren besprochen.

Picornavirusinfektion (Rhinoviren)

Picornaviren (gesprochen: Pico-RNA-Viren) sind für den Großteil aller Episoden der akuten Nasopharyngitis verantwortlich und stellen die häufigsten Auslöser bei der Infektexazerbation des Asthma bronchiale [4] und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung [5, 7] dar.

Intranasale Interferone

In einer aktuellen Metaanalyse [8] wurden insgesamt 4 unterschiedliche Therapieansätze unter Einsatz von Interferonen untersucht.

Der 1. Ansatz umfasst Studien zur Prävention und Therapie mit intranasalen Interferonen (sowohl IFN α und β als auch γ) bei *experimentell induzierten Atemwegvirusinfektionen*. Insgesamt wurden 81 Studien ausgewertet. Es zeigte sich, dass Interferon das Auftreten der Atemweginfektionen im Vergleich mit Placebo reduziert (Reduktion um 46% [37–54%]; **■ Tabelle 2**). Dieser Effekt war nur in größeren Studien mit Rhino- und Coronaviren signifikant. An Nebenwirkungen traten signifikant häufiger Behinderungen

der Nasenatmung (OR 2,22 [1,33–3,70]) und Nasenlaufen auf.

Der 2. Ansatz umfasst Studien zur Prävention *natürlich auftretender Atemwegvirusinfektionen* mit intranasalen Interferonen (**■ Tabelle 3**). Wenn die Ergebnisse auf die Gesamtpatientenzahl aller Studien bezogen wurden, so zeigte sich eine signifikant höhere Effizienz für Interferon im Vergleich mit Placebo (Reduktion um 26% [23–29%] für alle Viren, um 35% [17–49%] für Rhinoviren). Blutig tingierter Nasenschleim war statistisch signifikant häufiger in den Interferongruppen, ebenso wie Nasenschleimhauterosionen, Nasenausfluss und Nasenatmungsbehinderung.

Der 3. Ansatz untersuchte die Kombination von intranasalen *Interferonen mit Enviroxim*, einem synthetischen antiviralen Medikament, welches die für das wichtige 3A-Protein kodierende Region der viralen RNA inhibiert. Hier fand sich kein Vorteil verglichen mit Placebo [9].

Der letzte Ansatz verglich Studien mit intranasalen Interferonen in *Kombination mit Naproxen oder Ipratropium* bei experimenteller Rhinovirusinfektion [10] und fand, dass sowohl die Kombination, als auch Interferone allein den Verlauf der Infektion mildert und vor allem die nasale Sekretion vermindert, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten.

— Zusammenfassend scheinen intranasale Interferone wirksam zu sein, allerdings treten signifikante Nebenwirkungen auf, die den Einsatz stark einschränken.

Weitere Therapieansätze

Schon 1985 zeigte *Dipyridamol* als IFN-induzierende Substanz eine Protektion gegen natürliche Atemwegvirusinfektionen in 3 unterschiedlichen russischen Studien (Reduktion 49% [30–62%]; [11]), während *Impulsin* (N-2-hydroxyethylpalmamide, ein Arachidonsäurederivat) zu 44% (35–52%) bei tschechischen Rekruten protektiv wirkte [12]. *Dipyridamol* ist in Deutschland zurzeit nur zur Thrombozytenaggregationshemmung zugelassen.

Pleconaril, ein viruskapsidbindendes Medikament hemmt die Freisetzung der viralen Nukleinsäure durch Integration

in Taschen des Viruskapsids und verhindert so die Virusadsorption an die Wirtszelle [13, 14]. In klinischen Studien verminderte es Symptomschwere und -dauer in 71% (15–90%; [15]). Diese Substanz wird zurzeit in mehreren klinischen Studien getestet [16, 17]. In 2 parallel randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien verminderte Pleconaril bei 1363 Teilnehmern signifikant die Dauer und Schwere der Picornavirusinfektion. An Nebenwirkungen traten im Vergleich mit Placebo Übelkeit (6% vs. 4%) und Diarrhö (9% vs. 7%) auf [18]. Diese Medikamente wurden im Vergleich zu den Interferonen deutlich besser vertragen.

Ein weiterer möglicher Therapieansatz liegt in der Inhibition des Anheftens und der Bindung des Virus an den Rezeptor. Über 90% der Rhinoviren binden an das InterCellular Adhesion Molecule (ICAM)-1. Studien mit löslichem *ICAM-1-Rezeptor*, der an Bindungsstellen auf dem Virus bindet [19], haben jedoch nur eine marginale Effizienz gezeigt [20] und die weitere Entwicklung wurde eingestellt.

Schlussfolgerungen

Insgesamt gesehen gibt es bislang keine zugelassene Therapie bei Rhinovirusinfektionen. Interferone erzeugen nach längerer intranasaler Anwendung ein klinisches Bild, das dem der Virusinfektion gleicht und sind somit nicht sinnvoll einsetzbar. Pleconaril ist zurzeit in der weiteren klinischen Erforschung und besitzt die meisten Aussichten auf weiteren Einsatz. Zukünftige Studien sollten v. a. die Rolle von Pleconaril bei der Prävention und der Behandlung von Rhinovirusinfektionen bei Risikopatienten (Asthma bronchiale/COPD) untersuchen [21]. Dipyridamol wurde bisher nicht weiter untersucht.

Influenzaviren

Jährlich sterben in Deutschland im Durchschnitt 5000–8000 Menschen an Influenza und es kommt zu 10.000–20.000 Krankenhauseinweisungen pro Influenzasaison. Im Jahre 2001/02 verursachte die Influenza 0,8 Mio. Arbeitsunfähigkeiten bei den 16- bis 60-Jährigen und im Jahr 1995/96 entstanden volkswirtschaftliche Kosten in Höhe von ca. 1,1 Mrd. € (<http://www.influ->

Tabelle 2

Studienübersicht intranasales Interferon (α , β oder γ) bei der Prävention experimenteller Rhinovirusinfektionen

	Studien [n]	Teilnehmer [n]	Statistische Methode	Effekt
Schnupfen	48	1207	Peto Odds Ratio (95% CI)	0,33 (0,43)
Druckerhöhung im Mittelohr	1	20	Peto Odds Ratio (95% CI)	0,76 (4,95)
Funktionsstörung der Eustachschen Röhre	1	20	Peto Odds Ratio (95% CI)	2,73 (61,10)
Behinderung der Nasenatmung	8	313	Peto Odds Ratio (95% CI)	2,22 (3,70)
Nasales Erythem	1	25	Peto Odds Ratio (95% CI)	1,23 (9,10)
Blutig tingierter Nasenausfluss	8	386	Peto Odds Ratio (95% CI)	1,71 (2,94)
Andere Nebenwirkungen	2	9	Peto Odds Ratio (95% CI)	Not estimable

95% CI: 95%-Konfidenzintervall.

Tabelle 3

Studienübersicht intranasales Interferon (α , β oder γ) bei der Prävention natürlicher Rhinovirusinfektionen

	Studien [n]	Teilnehmer [n]	Statistische Methode	Effekt
Schnupfen	16	16304	Peto Odds Ratio (95% CI)	0,52 (0,57)
Rhinovirusinfektion	6	1953	Peto Odds Ratio (95% CI)	0,60 (0,79)
Parainfluenzainfektion	2	254	Peto Odds Ratio (95% CI)	1,69 (3,37)
Schnupfen	4	1438	Peto Odds Ratio (95% CI)	0,85 (1,08)
Blutig tingierter Nasenausfluss	14	3268	Peto Odds Ratio (95% CI)	4,52 (5,41)
Nasenschleimhauterosion und lymphozytäres Infiltrat	5	1217	Peta Odds Ratio (95% CI)	2,58 (3,91)
Nasenschleimhautirritation, „trockene Nase“	6	1021	Peto Odds Ratio (95% CI)	2,58 (3,52)
Nasenatmungsbehinderung	4	471	Peto Odds Ratio (95% CI)	3,07 (4,51)

95% CI: 95%-Konfidenzintervall.

enza.rki.de/agi). Eine effiziente Kontrolle der Erkrankung ist somit von hoher Wichtigkeit.

Influenzaimpfung

Die Impfung stellt immer noch die effizienteste Möglichkeit der Influenzакontrolle dar. Die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut in Berlin empfiehlt eine jährliche Impfung für

- Personen über 60 Jahre,
- Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen,
- Kinder (ab 6 Monaten), Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge

eines Grundleidens, wie z. B. chronische Lungen-, Herz-, Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Diabetes und anderen Stoffwechselkrankheiten, angeborener oder erworbener Immunschwäche, HIV-Infektion,

- Personen mit erhöhter Gefährdung, z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr;
- Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute ungeimpfte Risikopersonen fungieren können.

Nicht geimpft werden dürfen Personen mit einer bekannten Allergie gegen In-

Tabelle 4

Charakteristika der verfügbaren antiviralen Substanzen

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Virusspektrum	Pharmakokinetik	Nebenwirkungen
Amantadin	Inhibition der viralen Replikation durch Blockade des viralen M2-Proteinionenchannels	Influenza A	Orale Bioverfügbarkeit >90%, PHWZ 10–31 h	Schlaflosigkeit, Benommenheit, Reizbarkeit und Konzentrations-schwierigkeiten
Cidofovir	Kompetitive Hemmung der Inkorporation von Deoxycytosin-5-Triphosphat in die virale DNS. Inkorporation von Cidofovir in die virale DNS führt zu Kettenabbrüchen bei der DNS-Elongation	Cytomegalievirus, Herpesvirus, Adenovirus, Epstein-Barr-Virus, humanes Papillomavirus, humanes Papovavirus	Orale Bioverfügbarkeit 5%, daher nur als i.v.-Gabe (Dosierung 3–5mg/kg), PHWZ 2,4–3,2 h	Nephrotoxizität (Protektion durch Probenecid), Neutropenie (20%), Nausea (8%), Fieber (15%). Embryotoxisch (Gruppe C)!
Interferon α	Induktion zellulärer Enzyme, die mit der viralen Proteinbiosynthese interferieren	Gesichert bei Hepatitis B and C, humanem Herpesvirus 8, Papillomavirus, Rhinovirus	Orale Bioverfügbarkeit 0%, PHWZ 2–3h	Grippeähnliche Symptome, gastrointestinale Beschwerden, ZNS-Dysfunktion, Depression, Knochenmarkdepression, Autoimmunphänomene
Palivizumab	Humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das RSV-F-Glykoprotein	RSV	Dosierung 15 mg/kg; PHWZ 18 Tage	Keine bekannt
Pleconaril	Hemmung der Freisetzung der viralen Nukleinsäure durch Integration in Taschen des Viruskapsids und Verhinderung der Virusadsorption an die Wirtszelle	Picornaviren (Coxsackieviren, Echoviren, „non polio enteroviren“)	Orale Bioverfügbarkeit 70%; PHWZ 5,7 h; Dosierung 5 mg/kg 2-mal tgl.	Übelkeit, Diarrhö
Ribavirin	Guanosinanalogen, Interferenz mit der viralen Boten-RNS	Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza, Influenza A and B, Masern, Hantavirus	Orale Bioverfügbarkeit 32%, PHWZ 30–60 h, Absorption als Aerosol	Anämie, Irritation von Haut, Augen und oberer Atemwege, Bronchospasmus, Transaminasenanstieg, Insomnie, Depression, Erregbarkeit
Zanamivir, Oseltamivir	Hemmung der viralen Neuraminidase und somit der Freisetzung neugebildeter Viren aus den infizierten Zellen	Influenza A und B	Bioverfügbarkeit 80% (Oseltamivir)	Bronchospasmus bei Zanamivir, gastrointestinale Störungen bei Oseltamivir

PHWZ: Plasmahalbwertszeit.

haltsstoffe des Grippeimpfstoffes oder einer seltenen Überempfindlichkeit gegen Hühnereiweiß. Reste von Hühnereiweiß können in den Impfstoffen enthalten sein, da die Impfviren in Hühnereiern gezüchtet werden.

Therapeutische Möglichkeiten

Für die Therapie der akuten Influenzainfektion stehen das schon seit längerem eingesetzte *Amantadin* und die neueren Neuraminidasehemmer zur Verfügung. Amantadin ist allerdings nur gegenüber Influenza A antiviral wirksam. Es bilden sich relativ schnell resistente Mutanten, die die Wirksamkeit einschränken. Häufig treten Nebenwirkungen, wie Schlaflo-

sigkeit, Benommenheit, Reizbarkeit und Konzentrationsschwierigkeiten auf, die den Einsatz limitieren. Bereits 1970 wurde Amantadin klinisch erprobt und verkürzte die Symptombdauer um 1,0–1,6 Tage [22, 23, 24]. Amantadin ist als Infex® (Merz Pharmaceuticals) zur Behandlung der Influenza A in Deutschland zugelassen.

Zanamivir ist ein inhalativer Neuraminidasehemmer, welcher sowohl bei Influenza-A-, als auch bei Influenza-B-Infektion aktiv ist. Bei der Anwendung der Neuraminidasehemmer kommt es kaum zu Nebenwirkungen, da spezifisch ein virales Enzym gehemmt (s. oben) wird. Das Medikament ist zur Behandlung bei Patienten ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.

Es ist nur wirksam, wenn es innerhalb von 48 h nach Infektion appliziert wird. Dann reduziert es die Dauer der Infektion und die Schwere der Symptome auch in Risikogruppen [25, 26, 27, 28]. Im Vergleich mit Placebo wurde seine Kosteneffektivität [29] und auch die prophylaktische Wirksamkeit gezeigt [30].

Im Rahmen einer Phase-III-Studie erhielten 1107 Studenten eine 4-wöchige Zanamivirprophylaxe während der Saison. Zanamivir verhinderte in 67% der Fälle eine Influenzainfektion (basierend auf der klinischen Definition, $p < 0,001$) bzw. in 84% nach der serologischen Definition (Antikörpertiter, $p < 0,001$) verglichen mit Placebo. Durch die inhalative

Applikation ergeben sich jedoch Probleme bei Patienten, die eine ausreichende Inhalationstechnik nicht beherrschen [31]. Das Medikament ist unter dem Namen Relenza® (GlaxoSmithKline) zugelassen.

Oseltamivir ist ebenfalls ein Neuraminidasehemmer, der jedoch oral appliziert wird. Das Wirkspektrum umfasst auch Influenza A und B, es wurde kaum über Nebenwirkungen berichtet. Der Wirkstoff ist für die Behandlung der Grippe bei Patienten ab dem 1. Lebensjahr zugelassen. In der Leber kommt es zur Umwandlung in den aktiven Metabolit. Die Therapie reduziert ebenfalls die Symptombdauer und die Symptomschwere [32,33,34]. Oseltamivir ist auch prophylaktisch wirksam. In einer experimentellen Studie wurde 26 h nach Beginn der prophylaktischen Oseltamivirtherapie nasal eine Influenzavirusexposition durchgeführt und es infizierten sich 67% Probanden in der Placebo- aber nur 38% in der Verumgruppe [35]. Darüber hinaus wurde über eine additive Wirkung von Oseltamivir bei influenzageimpften Altersheimbewohnern [36] berichtet. Entscheidend für den Therapieerfolg von Tamiflu® (Roche) ist auch hier die rasche Einnahme direkt nach Auftreten der Symptome.

Bewertung der Therapieoptionen

In einer aktuellen Metaanalyse der Neuraminidasehemmer [37] wurde herausgestellt, dass die Behandlung von Kindern, sonst gesunden Erwachsenen und Risikogruppen mit Zanamivir die mediane Symptombdauer um jeweils 1,0 (95%-CI 0,5–1,5), 0,8 (0,3–1,3) und 0,9 (–0,1–1,9) Tage reduziert. Oseltamivir reduziert sie um 0,9 (0,3–1,5), 0,9 (0,3–1,4) und 0,4 (–0,7–1,4) Tage. In der Prophylaxe kann in bis zu 70–90% der Fälle eine relative Reduktion in der Wahrscheinlichkeit, eine Grippe zu entwickeln, erreicht werden. Verglichen mit Amantadin ergibt sich somit kein wesentlicher Vorteil, es sei denn es handelt sich um Influenza B, es besteht eine Niereninsuffizienz oder es kommt zu Nebenwirkungen unter Amantadin [38].

Adenovirus

Adenoviren sind für ca. 5% aller Atemwegsinfektionen bei Kindern [39] verant-

wortlich. Für die allgemeine erwachsene Bevölkerung existieren keine genauen Angaben. Die meisten Adenovirusinfektionen sind milde Atemwegsinfektionen, sind meist innerhalb von 2 Wochen selbst limitierend und induzieren eine typspezifische Immunität [40]. Bei immuninkompetenten Patienten hingegen können Adenoviren schwere lokalisierte Erkrankungen wie Pneumonitis, Kolitis, hämorrhagische Zystitis, Hepatitis, Nephritis, Enzephalitis oder Multiorganversagen erzeugen [41].

Zurzeit gibt es weder zugelassene antiadenoviral wirksame Medikamente, noch prospektive randomisierte und kontrollierte Studien mit möglicherweise nützlichen Substanzen. In unterschiedlichen Fallberichten wurde jedoch über Therapieerfolge mit intravenös verabreichtem Ribavirin [42] und Cidofovir [43] berichtet. Cidofovir zeigt eine gute Effizienz bei der Eradikation von Adenoviren und der Linderung der Symptome [44,45]. Das Toxizitätsprofil der Substanz hat jedoch den klinischen Einsatz stark limitiert [46]. Hier steht v. a. eine ausgesprochene Nephrotoxizität im Vordergrund, die durch die simultane Applikation von Probenecid abgemildert werden kann (s. auch [Tabelle 4](#)). Es ist als Vistide® (Pharmacia) bislang nur für die Behandlung der CMV-Retinitis bei Patienten mit AIDS zugelassen.

Therapie der RSV-Infektion

RSV-Infektionen sind weltweit der führende Grund für schwere Atemwegsinfektionen bei Kindern [47] und ein wichtiger Erreger bei Erwachsenen mit chronischen Atemwegserkrankungen [5,6]. Die Infektion des unteren Atemwegstrakts ist normalerweise selbstlimitierend, es kann jedoch zu schweren bis tödlichen Verläufen, vor allem bei abwehrgeschwächten Patienten kommen [48].

Seit 1980 existiert eine antivirale Therapie mit Ribavirin, und die ersten doppelblinden und placebokontrollierten Studien waren sehr vielversprechend. Es fand sich, dass die Anwendung von Ribavirin als Aerosol eine beschleunigte klinische Besserung sowohl bei vorher gesunden Kindern [49] als auch bei Kindern mit vorbestehenden kardiopulmonalen Er-

krankungen [50] und in Fällen, die eine Respiratortherapie erforderten [51], bewirkte. Neuere Studien konnten diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen [52], eine Studie fand sogar eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts unter Ribavirin [53]. Darüber hinaus zeigten 3 von 5 Studien mit der Frage, ob durch Ribavirin ein späteres Giemen verhindert werden kann, keinen Erfolg [48]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils ist eine Therapie mit Ribavirin bei kindlichen RSV-Infektionen nicht mehr empfohlen, ist aber als Kombinationstherapie bei der viralen Hepatitis etabliert.

Eine weitere Therapiealternative stellt Palivizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das RSV-F-Glykoprotein dar [54]. Die intramuskuläre Gabe von Palivizumab (15 mg/kg) einmal pro Monat während der RSV-Saison resultierte in signifikant weniger RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen verglichen mit der Kontrollgruppe (55% Reduktion, $p < 0,001$). Die Anwendung des Antikörpers ist sicher und wurde gut vertragen [55]. Aufgrund der hohen Behandlungskosten erscheint die Therapie jedoch nur bei Kindern mit zugrundeliegender Lungenerkrankung kosteneffektiv zu sein [56]. Es ist als Synagis® (Abbott) für die RSV-Therapie zugelassen.

Schon seit vielen Jahren wird an der Entwicklung eines Impfstoffs gearbeitet, jedoch sind erste klinische Studien frühestens in einigen Jahren zu erwarten [48].

Prophylaxe und adjuvante Therapie

Die Charakteristika der verfügbaren antiviralen Medikamente sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst. Die beste Strategie bei der Behandlung viraler Atemwegsinfektionen ist die Prophylaxe. Hier gibt es einerseits für Influenza schon seit längerem die Schutzimpfung, welche jährlich viele Menschen vor der Grippe mit möglichem letalem Verlauf schützt.

➤ Die beste Strategie bei der Behandlung viraler Atemwegsinfektionen ist die Prophylaxe

Als weitere prophylaktische Maßnahmen gibt es eine Reihe von allgemeinen Empfehlungen, die durchaus für den Einzel-

nen sinnvoll erscheinen, vor allem, wenn es sich um besonders gefährdete Personen handelt. Hierzu gehören das Vermeiden von Menschenansammlungen während der Virussaison, das Fernhalten von ungeimpften und individuell besonders gefährdeten Personen (z. B. Säuglinge, Immunkompetente, chronisch Kranke) von erkrankten Personen innerhalb der Familie sowie die sorgfältige Händehygiene.

Die virusspezifischen Therapiemöglichkeiten sind in **Tabelle 5** zusammengefasst. Bei der Influenzainfektion gibt es die Möglichkeit der prophylaktischen Anwendung der Neuraminidasehemmer, ohne dass es hierfür schon eine offizielle Indikation gibt. Darüber hinaus gibt es für Kinder mit zugrundeliegender Lungenerkrankung und drohender RSV-Infektion die Möglichkeit der Therapie mit monoklonalen Antikörpern. Schon seit längerer Zeit wird intensiv an der Entwicklung einer RSV-Schutzimpfung gearbeitet, ohne dass es zurzeit schon zugelassene Präparate gäbe.

Im Falle einer akuten Infektion stehen nur bei Influenza und RSV spezifische medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Dies ist vor allem deshalb bedeutend, da die meisten viralen Atemwegsinfektionen durch Rhinoviren verursacht werden, gegen die es keine spezifische Therapie gibt. Aufgrund der fehlenden spezifischen Therapiemöglichkeiten wird eine Vielzahl von unspezifischen Therapieoptionen genutzt. Die Wirksamkeit ist nur für wenige von ihnen durch Studien belegt.

Abschwellende Nasensprays mit Ipratropiumbromid [57] oder Xylometazolin [58] vermögen den Nasenausfluss signifikant zu vermindern. Orale nichtsteroidale Antiphlogistika wie Ibuprofen und Naproxen können Grippesymptome wie Kopfschmerz, Myalgie und Abgeschlagenheit lindern. Acetylsalicylsäure hingegen zeigte keine signifikante Wirksamkeit und verstärkte darüber hinaus die Virusfreisetzung bei experimentell induzierter Rhinovirusinfektion [59]. Eine aktuelle Studie konnte auch die Wirksamkeit von einem Kombinationspräparat aus Acetaminophen, Coffein, Chlorpheniramin und Ascorbinsäure (Grippostad-C) zeigen [60]. In einer retrospektiven Analyse wur-

Tabelle 5

Wirkmechanismen der Substanzen bei der Virusreplikation		
Schritte der Virusreplikation	Hemmstoff	Atemwegsvirus
Virusadsorption an die Wirtszelle	Pleconaril, Palivizumab	Picornaviren, RSV
Viruspenetration und Freisetzung der viralen Nukleinsäure	Amantadin	Influenza A
Transkription der viralen Nukleinsäure zur Synthese der viralen Boten RNS	Interferon	Rhinoviren
Replikation der viralen Nukleinsäure	Cidofovir, Ribavirin	Adenoviren, RSV
Ausschleusung und Freisetzung der neu gebildeten Virionen	Neuraminidasehemmer	Influenza A und B

de Zink in Form von Lutschpastillen bei Kindern untersucht und eine Reduktion der Dauer und des Antibiotikagebrauchs festgestellt [61]. Ebenso konnte eine signifikante Reduktion der Inzidenz und der Krankheitsdauer für Vitamin C gezeigt werden [62]. Cromoglicinsäure als Nasenspray kann Atemwegsbeschwerden wie Husten und Heiserkeit lindern [63]. Für den Einsatz von Antibiotika gibt es keine überzeugenden Studienergebnisse, obwohl sie bei Atemwegsinfektionen häufig verordnet werden [64].

Ausblick

Eine Reihe von hoffnungsträchtigen Therapieoptionen werden in einigen Jahren neue Behandlungsmöglichkeiten der viralen Atemwegsinfektionen bieten. Hervorzuheben sind hier das Pleconaril bei der Rhinovirusinfektion, die Weiterentwicklung der Nukleosidanaloge mit verbessertem Toxizitätsprofil, die theoretisch bei vielen RNS- und DNS-Viren wirksam sind, und der breitere Einsatz monoklonaler Antikörper wie bei der RSV-Infektion. Entscheidend ist in diesem Zusammenhang die möglichst schnelle und spezifische Virusdiagnostik, wie sie prinzipiell durch die modernen molekularen Verfahren (Polymerasekettenreaktion) inzwischen gewährleistet werden kann. Es besteht die Möglichkeit innerhalb von wenigen Stunden eine spezifische Virusdiagnose zu stellen und eine spezifische Therapie einzuleiten. Die Voraussetzungen für eine effizientere Therapie viraler Atemwegsinfektionen sind also prinzipiell vorhanden. Die Umsetzung entsprechender therapeutischer Konzepte wird aber sicher noch einige Jahre Zeit erfordern. Verglichen mit der Antibiotikatherapie befinden wir uns bei der antiviralen Therapie

in den ausgehenden 1940er Jahren des letzten Jahrhunderts und es bleibt zu hoffen, dass die nahe Zukunft vergleichbare Erfolge bringt.

Korrespondierender Autor

Dr. G. Rohde

Medizinische Klinik III,
Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil,
Klinikum der Ruhr-Universität,
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
E-Mail: Gernot.Rohde@ruhr-uni-bochum.de

Interessenkonflikt: Keine Angaben

Literatur

- Denny FW (1995) The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 152: S4–12
- Adams PF, Hershshot GE, Marano MA (1999) Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 10
- Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M (2003) The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 163: 487–494
- Johnston SL (1995) Natural and experimental rhinovirus infections of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 152: S46–S52
- Rohde G, Wiethage A, Borg I et al. (2003) Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization – a case-control study. *Thorax* 58: 37–42
- Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A et al. (2001) Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1618–1623
- Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA (2000) Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 16: 677–683
- Jefferson TO, Tyrrell D (2003) Antivirals for the common cold. *Cochrane Rev* 3rd edn.
- Higgins PG, Barrow GI, Galbraith AW, Frost H, Tyrrell DA (1989) A note on the failure of CGP 19835 A (MTP-PE) to influence the course of influenza A2 infection in human volunteers. *Antiviral Res* 12: 49–52

10. Gwaltney JM (1992) Combined antiviral and antimediator treatment of rhinovirus colds. *J Infect Dis* 166: 776–782
11. Kuzmov K, Galabov AS, Radeva K, Kozhukharova M, Milanov K (1985) Epidemiological trial of the prophylactic effectiveness of the interferon inducer dipyradamole with respect to influenza and acute respiratory diseases. *Z Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 26–30
12. Kahlich R, Klima J, Cihla F et al. (1979) Studies on prophylactic efficacy of N-2-hydroxyethyl palmitamide (Impulsin) in acute respiratory infections. Serologically controlled field trials. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 23: 11–24
13. Rotbart HA (2000) Pleconaril treatment of enterovirus and rhinovirus infections. *Infect Med* 17: 488–494
14. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, James LP et al. and the Pediatric Pharmacology Research Unit Network (1999) Single-dose pharmacokinetics of a pleconaril (VP63843) oral solution in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 634–638
15. Schiff GM, Sherwood JR (2000) Clinical activity of pleconaril in an experimentally induced coxsackievirus A21 respiratory infection. *J Infect Dis* 181: 20–26
16. Rogers JM, Diana GD, McKinlay MA (1999) Pleconaril. A broad spectrum antipicornaviral agent. *Adv Exp Med Biol* 458: 69–76
17. Pevear DC, Tull TM, Seipel ME, Groarke JM (1999) Activity of pleconaril against enteroviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 2109–2115
18. Hayden FG, Herrington DT, Coats TL et al. (2003) Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 36: 1523–1532
19. McKinlay MA (2001) Recent advances in the treatment of rhinovirus infections. *Curr Opin Pharmacol* 1: 477–481
20. Turner RB, Wecker MT, Pohl G et al. (1999) Efficacy of treamacama, a soluble intercellular adhesion molecule 1, for experimental rhinovirus infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 281: 1797–1804
21. Anzueto A, Niederman MS (2003) Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. *Chest* 123: 1664
22. Togo Y, Hornick RB, Felitti VJ et al. (1970) Evaluation of therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza. *JAMA* 211: 1149–1156
23. Wingfield WL, Pollack D, Grunert RR (1969) Therapeutic efficacy of amantadine HCl and rimantadine HCl in naturally occurring influenza A2 respiratory illness in man. *N Engl J Med* 281: 579–584
24. Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Pyke S (1991) Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 1741–1747
25. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, Henderson FW, Hammond J, Reilly L, Keene O (2000) Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 19: 410–417
26. Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C (2001) Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 161: 212–217
27. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T et al. (2000) Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 40: 42–48
28. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group (1998) Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 352: 1877–1881
29. Griffin AD, Perry AS, Fleming DM (2001) Cost-effectiveness analysis of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B in high-risk patients. *Pharmacoeconomics* 19: 293–301
30. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A (1999) Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 282: 31–35
31. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M (2001) Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 322: 577–579
32. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M et al. (1999) Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 341: 1336–1343
33. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al. (2000) Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet* 355: 1845–1850
34. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al. (2001) Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 20: 127–133
35. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS et al. (1999) Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 282: 1240–1246
36. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et al. (2001) Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 49: 1025–1031
37. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG (2003) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 326: 1235
38. Stiver G (2003) The treatment of influenza with antiviral drugs. *Can Med Assoc J* 168: 49–56
39. Edwards KM, Thompson J, Paolini J, Wright PF (1985) Adenovirus infections in young children. *Pediatrics* 76: 420–424
40. Fox JP, Hall Ce, Cooney MK (1977) The Seattle Virus Watch. VII. Observations of adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 105: 362–386
41. Hierholzer JC (1992) Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 5: 262–274
42. Gavin PJ, Katz BZ (2002) Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus disease in immunocompromised children. *Pediatrics* 110: e9
43. Ribaud P, Scieux D, Freymuth F, Morinet F, Gluckman E (1999) Successful treatment of adenovirus disease with intravenous cidofovir in an unrelated stem-cell transplant recipient. *Clin Infect Dis* 28: 690–691
44. Sidwell RW, Huffman JH, Khare GP, Allen LB, Witkowski JT, Robins RK (1972) Broad-spectrum antiviral activity of virazole: 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science* 177: 705–706
45. Bordigoni P, Carret AS, Venard V, Witz F, Le Faou A (2001) Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 32: 1290–1297
46. Sherman DS, Fish DN (1999) Cidofovir. *AIDS Read* 9: 215–220
47. Simoes EAF (1999) Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 354: 847–852
48. Black CP (2003) Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 48: 209–231
49. Taber LH, Knight V, Gilbert BE et al. (1983) Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics* 72: 613–618
50. Hall CB, McBride JT, Gala CL, Hildreth SW, Schnabel KC (1985) Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA* 254: 3047–3051
51. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH et al. (1991) A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 325: 24–29
52. Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh-Lai MW (1994) Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 22: 566–572
53. Law BJ, Wang EE, MacDonald N et al. (1997) Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection? An analysis using the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) RSV database. *Pediatrics* 99: E7
54. Johnson S, Oliver C, Prince GA et al. (1997) Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 176: 1215–1224
55. The IMPact-RSV Study Group (1998) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 102: 531–537
56. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA (1999) Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 104: 419–427
57. Rotbart HA, Hayden FG (2000) Picornavirus infections: a primer for the practitioner. *Arch Fam Med* 9: 913–920
58. Castellano F, Mautone G (2002) Decongestant activity of a new formulation of xylometazoline nasal spray: a double-blind, randomized versus placebo and reference drugs controlled, dose-effect study. *Drugs Exp Clin Res* 28: 27–35
59. Stanley ED, Jackson GG, Panusarn C, Rubenis M, Dirda V (1975) Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *JAMA* 231: 1248–1251
60. Koytchev R, Vlahov V, Bacratheva N et al. (2003) Evaluation of the efficacy of a combined formulation (Grippostad-C) in the therapy of symptoms of common cold: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 41: 114–125
61. McElroy BH, Miller SP (2002) Effectiveness of zinc gluconate glycine lozenges (Cold-Eeze) against the common cold in school-aged subjects: a retrospective chart review. *Am J Ther* 9: 472–475
62. Van Straten M, Josling P (2002) Preventing the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv Ther* 19: 151–159
63. Pitkäranta A, Hayden FG (1998) What's new with common colds? Complications and management. *Infect Med* 15: 117–128
64. Gadomski AM (1993) Potential interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 12: 115–120
65. Zetkin M, Schaldach H (1999) *Lexikon der Medizin*, 16. Aufl. Ullstein Medical, München