

Risikofaktoren für Pneumonien bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen

Risk Factors for Pneumonia in Patients with Cardiovascular Diseases

Zusammenfassung

In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie wurden kardiovaskuläre Grunderkrankungen als potenzielle Risikofaktoren für ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonien auf dem Hintergrund bereits etablierter Risikofaktoren untersucht. Die Studie umfasst 36 konsekutiv stationär behandelte Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung und Pneumonie und 36 Kontrollpatienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung, bei denen weder aktuell noch anamnestisch eine Pneumonie bekannt war. Von allen kardiovaskulären Grunderkrankungen erwies sich nur die Herzinsuffizienz als unabhängiger Risikofaktor für Pneumonien (OR 5,69, 95% KI 1,69–19,04, $p=0,0048$). Sowohl die chronische ($p=0,009$) als auch die akut dekompensierte Herzinsuffizienz ($p=0,028$) waren mit einem erhöhten Pneumonie-Risiko assoziiert. Dabei war das Risiko mit dem Ausmaß der Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion in der Echokardiographie assoziiert. Keinen Einfluss auf die Pneumonierate hatten koronare Herzerkrankung, Vitien, Herzrhythmusstörungen, Myokarditis, Endokarditis und Kardiomyopathie, wenn sie nicht mit einer Herzinsuffizienz einhergingen. Pulmonale (OR 9,24, 95% KI 1,48–57,74, $p=0,00174$) und renale (OR 7,49, 95% KI 1,38–40,76, $p=0,0197$) Erkrankungen konnten als weitere unabhängige Risikofaktoren validiert werden. Auch eine positive Raucheranamnese war mit einem erhöhten Risiko für Pneumonien assoziiert ($p=0,023$). Diese Studie unterstützt die Hypothese, dass nicht die kardiovaskuläre Erkrankung an sich, sondern die aus ihr resultierende Herzinsuffizienz den wesentlichen Risikofaktor für Pneumonien darstellt.

Abstract

A case-control study was performed to identify patients at particularly high risk of community-acquired pneumonia and nosocomial pneumonia with a special focus on cardiovascular diseases as potential risk factors. Thirty-six consecutive hospitalized patients with cardiovascular diseases and pneumonia were matched with 36 controls also suffering from cardiovascular diseases but without pneumonia. From all cardiovascular diseases only heart failure proved to be an independent risk factor for pneumonia (OR 5.69, 95% CI 1.69–19.04, $p=0.0048$). Both chronic ($p=0.009$) and acute heart failure ($p=0.028$) were associated with an increased risk of pneumonia. The risk of pneumonia was closely related to the degree of ventricular function impairment. Coronary heart disease, valvular disease, arrhythmia, myocarditis, endocarditis and cardiomyopathy did not increase the risk for pneumonia unless accompanied by heart failure. Pulmonary (OR 9.24, 95% CI 1.48–57.74, $p=0.00174$) and renal diseases (OR 7.49, 95% CI 1.38–40.76, $p=0.0197$) were validated as additional independent risk factors. A history of smoking was also associated with an increased risk of pneumonia ($p=0,023$). This study supports the hypothesis that heart failure resulting from cardiovascular disease and not cardiovascular disease itself mounts the risk for pneumonia.

Institutsangaben

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik II

Korrespondenzadresse

PD Dr. S. Ewig · Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik II Bonn · Sigmund-Freud-Straße 25 · 53125 Bonn

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 781–788 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Einleitung

In der Literatur ist eine Reihe von Risikofaktoren für Pneumonien beschrieben worden. Dazu gehören Alter [1–5], männliches Geschlecht [5,6], Unterernährung [7–10], vorausgegangene Pneumonie-Episoden [11,12], vorausgegangene Antibiotikatherapie [13], inhalatives Zigarettenrauchen [2,11,14,15], Alkoholabusus [4,16–18], pulmonale Erkrankungen [1,2,4,11,19], Erkrankungen des ZNS [15,20,21] und Immunsuppression [4,22]. Spezielle Risikofaktoren für nosokomiale Pneumonien sind endotracheale Intubation [1,7] und prolongierte maschinelle Beatmung [6,23–25], thorakoabdominelle operative Eingriffe [1,26] sowie die Ulkusprophylaxe mit Antazida [7,24]. Die Bedeutung von kardiovaskulären Erkrankungen, renalen Erkrankungen, hepatischen Erkrankungen und Diabetes mellitus als Risikofaktoren für Pneumonien ist bisher weniger gut evaluiert. Ziel dieser Arbeit war es, die verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen als potenzielle Risikofaktoren für ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonien auf dem Hintergrund der oben genannten, bereits etablierten Risikofaktoren zu untersuchen. Wir stellten die Hypothese auf, dass nicht die kardiovaskuläre Erkrankung an sich den eigentlichen Risikofaktor für Pneumonien darstellt, sondern dass die durch die kardiovaskuläre Erkrankung verursachte Herzinsuffizienz für ein erhöhtes Pneumonie-Risiko verantwortlich ist.

In den verschiedenen Studien, die sich mit der Identifikation von Risikofaktoren für Pneumonien beschäftigten, wurden oft nur Herzinsuffizienz und koronare Herzerkrankung als potenzielle kardiale Risikofaktoren untersucht. In einigen Fällen konnte die Herzinsuffizienz als unabhängiger Risikofaktor nachgewiesen werden [2,4,15,24,27]. Die Kriterien zur Diagnose kardiovaskulärer Erkrankungen waren jedoch sehr unterschiedlich und zum Teil wenig zuverlässig. Unsere Studie stellt die erste systematische Untersuchung dieser Materie dar. Die Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung erfolgte anhand genauer Kriterien und wurde durch echokardiographische und/oder invasive diagnostische Verfahren gesichert.

Patienten und Methoden

Studiendesign und Setting

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Die Studie umfasst 36 Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung, bei denen zum Aufnahmezeitpunkt oder während des stationären Aufenthaltes eine Pneumonie diagnostiziert wurde. Jedem Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung und Pneumonie wurde ein Patient mit kardiovaskulärer Grunderkrankung als Kontrollpatient zugewiesen, bei dem während des stationären Aufenthaltes keine Pneumonie diagnostiziert worden war und bei dem auch anamnestisch keine vorausgegangene Pneumonie-Episode bekannt war. Als Kontrollpatient wurde der Patient ausgewählt, der als nächster Patient am selben Tag oder in den darauf folgenden Tagen stationär aufgenommen worden war. Patienten mit Pneumonie und Aufenthalt auf der Intensivstation bekamen Kontrollpatienten zugewiesen, die ebenfalls auf die Intensivstation aufgenommen worden waren. Es wurden Daten von Patienten erhoben, die in einem Zeitraum vom 01.01.1997 bis zum 06.05.2000 in der Medizini-

schen Klinik und Poliklinik II der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn stationär aufgenommen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren, immunsupprimierte Patienten (HIV-Infektion, Organtransplantation, Neutropenie $< 1 \times 10^9/l$, vorbestehende systemische Therapie mit Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva) und Patienten mit stenosierendem Lungenkarzinom.

Datenerhebung

Die Daten wurden durch retrospektive Auswertung der Krankenblätter der Patienten erhoben und auf einem einheitlichen Erfassungsbogen dokumentiert. Die Diagnose einer Pneumonie und das Vorhandensein einer Lungenstauung wurde durch erneute Begutachtung der Röntgen-Thoraxaufnahmen validiert.

Folgende klinische Charakteristika wurden protokolliert:

Alter, Geschlecht, Bodymass-Index (BMI), Dauer des Krankenhausaufenthaltes, primärer bzw. sekundärer Intensivstationsaufenthalt, vorausgegangene Pneumonie-Episode, vorausgegangene Antibiotikatherapie, kardiovaskuläre Grunderkrankung, klinisch bzw. radiologisch nachweisbare Lungenstauung, periphere Ödeme, kardiale Medikation, Begleiterkrankungen, Tabak- und Alkoholkonsum, stationäre und prästationäre Therapie mit Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva, Patientensterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes.

Folgende Charakteristika der Patienten mit Pneumonie wurden protokolliert:

Ambulant erworbene oder nosokomiale Pneumonie, nosokomiale Pneumonie bei vorausgegangener Intubation und maschineller Beatmung des Patienten, postoperative Pneumonie, Klinik am Tag der Diagnosestellung, Labor am Tag der Diagnosestellung, Erregerdiagnostik, Antibiotikatherapie und Komplikationen.

Risikofaktoren

Als kardiovaskuläre Grunderkrankungen und potenzielle kardiale Risikofaktoren wurden chronische bzw. akut dekompensierte Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung mit $> 75\%$ Stenose der RCA, RIVA und/oder RCX, Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern/Vorhofflattern, Vorhoftachykardie, AV-Knoten-Reentrytachykardie ohne Präexzitationssyndrom, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, AV-Block, Rechts-/Linksschenkelblock, ventrikuläre Extrasystolie, ventrikuläre Tachykardie), Vitien/Klappenvitien (ab Grad II), Endokarditis, Myokarditis und Kardiomyopathie dokumentiert.

Als weitere Risikofaktoren wurden Alter, Geschlecht, Bodymass-Index (BMI), vorausgegangene Pneumonie-Episoden, vorausgegangene Antibiotikatherapie, Raucherstatus, Alkoholabusus, kardiopulmonale Reanimation mit Intubation während des Krankenhausaufenthaltes bzw. > 4 Wochen vor stationärer Aufnahme, pulmonale Erkrankungen, renale Erkrankungen, hepatische Erkrankungen und Erkrankungen des ZNS in beiden Patientengruppen erfasst.

Erklärung und Definition einzelner Variablen

Diagnose einer Pneumonie

Bedingungen für die Diagnose einer Pneumonie während des stationären Aufenthaltes waren 1) ein neu aufgetretenes Infiltrat in der Röntgen-Thoraxaufnahme, plus 2) Symptome, die auf eine Infektion des unteren Respirationstraktes hindeuten (Fieber oder Hypothermie, Husten mit produktivem Auswurf oder akute Dyspnoe), plus 3) keine andere alternative Diagnose im Verlauf des stationären Aufenthaltes. Eine Pneumonie wurde als ambulant erworben bezeichnet, wenn am Tag der stationären Aufnahme der radiologische Nachweis eines Infiltrates vorlag oder Symptome auftraten, die auf eine Infektion des unteren Respirationstraktes hindeuten. Kriterien für die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie waren einerseits der radiologische Nachweis eines Infiltrates, das im Verlauf des stationären Aufenthaltes neu auftrat und am Aufnahmetag noch nicht vorhanden war, und andererseits das Auftreten von Symptomen im Verlauf des stationären Aufenthaltes, die auf eine Infektion des unteren Respirationstraktes hindeuten und am Aufnahmetag noch nicht vorlagen.

Diagnose einer Herzinsuffizienz

Kriterien zur Diagnose einer Herzinsuffizienz waren das Vorliegen von anamnestischen Daten, die eine Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte belegen, das Vorliegen von klinischen Daten, die eine Herzinsuffizienz in der aktuellen Episode belegen, eine mittel- bis hochgradig reduzierte Pumpfunktion in der Echokardiographie, eine mittel- bis hochgradig reduzierte Pumpfunktion in der Herzkatheteruntersuchung und eine wirkungsvolle medikamentöse Therapie, die zur Therapie einer Herzinsuffizienz gegeben worden war. Von diesen 5 Kriterien musste für die Diagnose einer Herzinsuffizienz mindestens eines erfüllt sein. Eine Herzinsuffizienz wurde als chronisch bezeichnet, wenn sie sich im Verlauf von Wochen bis Monaten entwickelte. Eine Herzinsuffizienz wurde als akut dekompensiert bezeichnet, wenn die Dekompensation im Verlauf von Stunden auftrat und mit den klinischen Zeichen eines Lungenödems einherging. Kriterium für die klinische Diagnose einer Lungenstauung war ein Auskultationsbefund mit feuchten Rasselgeräuschen bei der klinischen Untersuchung am Aufnahmetag bzw. in einem Zeitraum von einer Woche bis zur Diagnose der Pneumonie.

Begleiterkrankungen

Als Begleiterkrankungen wurden folgende Erkrankungen definiert:

Arterielle Hypertonie, pulmonale Erkrankungen (COPD, Asthma bronchiale), hepatische Erkrankungen (Leberzirrhose, virale/toxische Hepatitis), renale Erkrankungen (mesangioproliferative Glomerulonephritis, Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention/dialysepflichtige Niereninsuffizienz), Diabetes mellitus, Erkrankungen des ZNS (zerebrovaskuläre Insuffizienz, ischämischer Hirninfarkt, symptomatisches Anfallsleiden, Cluster-Headache, hepatische Enzephalopathie), Neoplasien.

Vorausgegangene Antibiotikatherapie

Als vorausgegangene Antibiotikatherapie wurde jede antibiotische Behandlung über 48 h definiert, die 2–14 Tage vor Auftreten einer Pneumonie durchgeführt wurde. In der Kontrollgruppe, bei der per definitionem keine Pneumonie-Episode bekannt sein durfte, wurde jede stationäre und prästationäre antibiotische Behandlung als vorausgegangene Antibiotikatherapie definiert.

Noxen

Aktuell inhalatives Zigarettenrauchen wurde definiert als inhalatives Zigarettenrauchen innerhalb des letzten Jahres. Wenn zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme schon seit einem Jahr kein inhalatives Zigarettenrauchen mehr vorlag, wurde bei dem Patient anamnestisch bekanntes inhalatives Zigarettenrauchen diagnostiziert.

Aktueller Alkoholabusus wurde als ein täglicher Alkoholkonsum > 80 g innerhalb des letzten Jahres definiert. Ein früherer Alkoholabusus lag vor, wenn ein täglicher Alkoholkonsum > 80 g in der Vorgeschichte bekannt war und der Patient seit mindestens einem Jahr keinen Alkohol konsumiert hatte.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows. Mit Hilfe der deskriptiven Statistik für kontinuierliche Variablen wurden der Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) und die Spannweite errechnet. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Student-t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Bei diskontinuierlichen Variablen kam der χ^2 -Test bzw. der Fisher-Exact-Test bei kleinen Erwartungswerten zur Anwendung. Zur Berechnung der unabhängigen Risikofaktoren für Pneumonien wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse mit schrittweiser Vorwärtsselektion durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% festgelegt.

Ergebnisse

Allgemeine klinische Charakteristika

Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 61 ± 14 Jahren (Altersverteilung 20–86 Jahre).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich in Bezug auf die mittlere Hospitalisationsdauer. Sie betrug in der Gruppe der Patienten mit Pneumonie 24 ± 18 Tage und in der Kontrollgruppe 12 ± 11 Tage. Bei 16 Patienten mit Pneumonie bestand ein Intensivstationsaufenthalt. Von diesen 16 Patienten wurden 8 Patienten (50%) primär auf die Intensivstation aufgenommen. Dementsprechend waren in der Kontrollgruppe ebenfalls 16 Patienten mit Intensivstationsaufenthalt, von denen 11 Patienten (69%) primär auf die Intensivstation aufgenommen wurden. In der Gruppe der Patienten mit Pneumonie verstarben 4 Patienten (11%) während des Krankenhausaufenthaltes. In der Kontrollgruppe verstarb nur 1 Patient (3%). Der Unterschied war nicht signifikant.

Charakteristika der Patienten mit Pneumonie

Von den 36 Patienten mit Pneumonie hatten 25 Patienten (69%) eine ambulant erworbene Pneumonie und 11 Patienten (31%) eine nosokomiale Pneumonie. Bei 30 Patienten wurde eine Erregerdiagnostik durchgeführt. Es gelang jedoch nur in 4 Fällen (11%), einen Keim zu isolieren. Die ätiologische Rolle dieser Isolate ist fraglich. Bei 6 Patienten (17%) entwickelte sich die Pneumonie postoperativ. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Klinik und Labor am Tag der Diagnosestellung bei Patienten mit ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonien. Ein Patient mit nosokomialer Pneumonie war am Tag der Diagnosestellung intubiert und maschinell beatmet.

Auch in Bezug auf Komplikationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit ambulant erworbener und nosokomialer Pneumonie.

Begleiterkrankungen

Die häufigsten Begleiterkrankungen waren arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Bei beiden Erkrankungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Pneumonie und Kontrollpatienten. Signifikant häufiger waren pulmonale und renale Begleiterkrankungen in der Gruppe der Patienten mit Pneumonie. In Bezug auf hepatische Begleiterkrankungen und Erkrankungen des ZNS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Tab. 1 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der verschiedenen Begleiterkrankungen.

Tab. 1 Häufigkeiten der Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen	Pneumonie-Gruppe n (%)	Kontroll-Gruppe n (%)	p
arterielle Hypertonie	18 (50)	23 (64)	0,234
Diabetes mellitus	6 (17)	7 (19)	0,759
pulmonale Erkrankungen	9 (25)	2 (6)	0,022*
hepatische Erkrankungen	4 (11)	0	0,115
renale Erkrankungen	12 (33)	2 (6)	0,003*
Erkrankungen des ZNS	8 (22)	3 (8)	0,101
Neoplasien	2 (6)	1 (3)	1,000

* signifikant

Kardiovaskuläre Grunderkrankungen als Risikofaktoren für Pneumonien

Sowohl die chronische Herzinsuffizienz, als auch die akut dekompensierte Herzinsuffizienz waren in der univariaten Analyse mit einem erhöhten Pneumonie-Risiko assoziiert. Der größte Anteil der Patienten mit Pneumonie (39%) hatte eine hochgradige Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion in der Echokardiographie, wohingegen der größte Teil der Kontrollpatienten (51%) eine normale Pumpfunktion aufwies. Dieser Zusammenhang zwischen Pumpfunktion und Pneumonie ist in Abb. 1 dargestellt. Je ausgeprägter die Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion war, umso höher war das Risiko, an einer Pneumonie zu erkranken. Als zusätzlicher Parameter im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz wurde das Vorhandensein einer Lungenstauung untersucht. Bei den Patienten mit Pneumonie wurde dabei ein Zeitrahmen von einer Woche bis zur Diagnose der Pneumonie berücksichtigt. Auch hier zeigte sich eine signifikante Häufung der Lungenstauung in der Gruppe der Patienten mit Pneumonie. Ein weiterer Parameter, der im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz untersucht wurde, war das Vorhandensein von peripheren Ödemen. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Andere kardiovaskuläre Erkrankungen waren nicht mit einem erhöhten Risiko für Pneumonien assoziiert. Die koronare Herzerkrankung war bei Patienten mit Pneumonie und Kontrollpatienten etwa gleich häufig. Auch bei der Differenzierung zwischen einer Ein-/Zwei- und Dreifäßerkrankung ergaben sich keine sig-

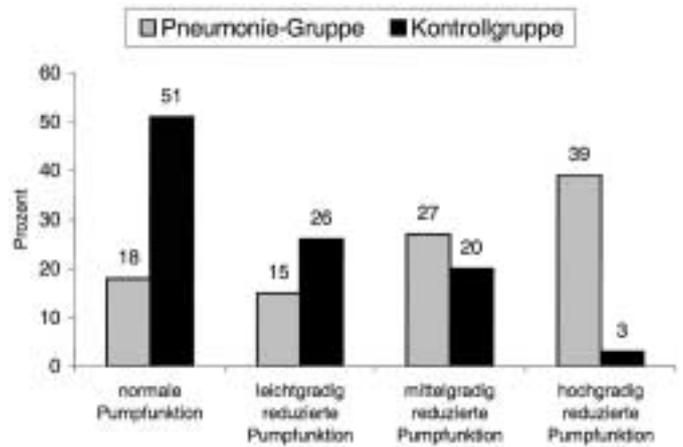


Abb. 1 Linksventrikuläre Pumpfunktion (Echokardiographie). Ein Vergleich zwischen Patienten mit Pneumonie und Kontrollgruppe.

nifikanten Unterschiede. Im Zusammenhang mit der koronaren Herzerkrankung wurde das Vorhandensein einer instabilen Angina pectoris bzw. eines Myokardinfarktes während des Krankenhausaufenthaltes oder > 4 Wochen vor stationärer Aufnahme untersucht. Es ergab sich ein Trend für ein häufigeres Auftreten der instabilen Angina pectoris in der Kontrollgruppe. Eine umgekehrte Tendenz zeigte sich für die Häufigkeit eines Myokardinfarktes, der bei den Patienten mit Pneumonie häufiger war. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant. Darüber hinaus wurden die Häufigkeiten der verschiedenen invasiven und nicht invasiven Therapieverfahren der koronaren Herzerkrankung in den beiden Gruppen untersucht. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch in Bezug auf Herzrhythmusstörungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Pneumonie und Kontrollpatienten. Vitien waren als kardiovaskuläre Grunderkrankung in den beiden Gruppen etwa gleich häufig. Bei einer Differenzierung der Herzklappenfehler in Aortenstenose/Aorteninsuffizienz bzw. Mitralklappenstenose/Mitralklappeninsuffizienz und einer Berücksichtigung der Schweregrade ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch für das Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie bei Herzklappenfehler ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Im Zusammenhang mit Herzklappenfehlern wurden die Häufigkeiten der verschiedenen operativen Therapieverfahren in den beiden Gruppen untersucht. Die Implantation einer Kunstklappe war bei den Patienten mit Pneumonie signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Die Implantation einer Bioklappe war in beiden Gruppen gleich häufig und auch für die Durchführung einer klappenerhaltenden Operation ergab sich kein signifikanter Unterschied. Endokarditis und Kardiomyopathie waren sowohl bei Patienten mit Pneumonie als auch bei Kontrollpatienten selten. Kein einziger Patient hatte eine Myokarditis. Die Häufigkeiten der verschiedenen kardiovaskulären Grunderkrankungen sind in Tab. 2 dargestellt.

Kardiale Medikation

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich prästationär und stationär für die Medikation mit Digitalis-Präparaten und mit Cumarinderivaten. Diese Medikamente wurden in der Gruppe der Patienten mit Pneumonie bei weitem häufiger

Tab. 2 Häufigkeiten kardiovaskulärer Grunderkrankungen

kardiovaskuläre Grunderkrankungen	Pneumonie-Gruppe n (%)	Kontroll-Gruppe n (%)	p
Herzinsuffizienz*	27 (75)	15 (42)	0,004*
– akut dekompensiert	8 (22)	1 (3)	0,028*
– chronisch	25 (69)	14 (39)	0,009*
koronare Herzerkrankung	24 (67)	25 (69)	0,800
– Eingefäßerkrankung	6 (17)	6 (17)	0,911
– Zweigefäßerkrankung	3 (8)	3 (8)	1,000
– Dreigefäßerkrankung	12 (33)	14 (39)	0,758
Herzrhythmusstörungen	20 (56)	17 (47)	0,479
– Vorhofflimmern/Vorhofflattern	17 (47)	11 (31)	0,147
– Vorhoftachykardien	0	1 (3)	1,000
– AV-Knoten-Reentrytachykardie ohne Präexzitationsyndrom	0	3 (8)	0,239
– Wolff-Parkinson-White-Syndrom	0	4 (11)	0,115
– AV-Block	4 (11)	0	0,115
– Rechts-/Linksschenkelblock (RSB/LSB)	0	2 (6)	0,493
– ventrikuläre Extrasystolie	2 (6)	2 (6)	1,000
– ventrikuläre Tachykardie	6 (17)	1 (3)	0,107
Vitien	10 (28)	9 (25)	0,789
– Aortenstenose	2 (6)	3 (8)	1,000
– Aorteninsuffizienz	2 (6)	4 (11)	0,674
– Mitralklappenstenose	0	2 (6)	0,493
– Mitralklappeninsuffizienz	6 (17)	5 (14)	0,743
Endokarditis	2 (6)	2 (6)	1,000
Myokarditis	0	0	
Kardiomyopathie	3 (8)	1 (3)	0,614
Lungenstauung			
– klinisch	14 (39)	1 (3)	<0,0001
– radiologisch	16 (44)	5 (14)	0,038
Digitalismedikation	17 (47)	6 (17)	0,005

* signifikant, + definiert entsprechend oben genannter Kriterien

figer eingesetzt als in der Kontrollgruppe. Ein Trend ergab sich auch für einen häufigeren Einsatz von Diuretika und Katecholaminen stationär in der Gruppe der Patienten mit Pneumonie.

Weitere Risikofaktoren

Tab. 3 gibt einen Überblick über alle Variablen, die als weitere Risikofaktoren für Pneumonien in unserer Studie untersucht wurden. Von allen untersuchten Variablen waren in der univariaten Analyse nur anamnestisch bekanntes inhalatives Zigarettenrauchen, pulmonale Erkrankungen (insbesondere die chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und renale Erkrankungen mit einem erhöhten Pneumonie-Risiko assoziiert. Alter, männliches Geschlecht, Unterernährung, vorausgegangene Antibiotikatherapie, Alkoholabusus, Intubation und maschinelle Beatmung, hepatische Erkrankungen und Erkrankungen des ZNS konnten nicht als Risikofaktoren bestätigt werden.

Multivariate Analyse

Folgende Faktoren waren in der univariaten Analyse mit einem erhöhten Risiko für Pneumonien assoziiert: Herzinsuffizienz (p = 0,004), pulmonale Erkrankungen (p = 0,022), renale Erkrankungen (p = 0,003) und anamnestisch bekanntes inhalatives Zigarettenrauchen (p = 0,023). Diese Faktoren wurden in der multivariaten Analyse auf ihre Bedeutung als unabhängige Risikofaktoren untersucht (Modell A). Herzinsuffizienz und pulmonale Erkrankungen waren unabhängige Risikofaktoren für Pneumonien.

Tab. 3 Häufigkeiten weiterer Risikofaktoren

weitere Risikofaktoren	Pneumonie-Gruppe n (%)	Kontroll-Gruppe n (%)	p
mittleres Alter ± Standardabweichung in Jahren	60 ± 13	63 ± 15	0,403
Geschlecht			
– weiblich	9 (25)	13 (36)	0,306
– männlich	27 (75)	23 (64)	
Bodymass-Index (BMI)	25,04	25,61	0,540
vorausgegangene Pneumonie-Episoden	7 (19)		
vorausgegangene Antibiotikatherapie	5 (14)	13 (36)	0,029*
inhalatives Zigarettenrauchen			
– aktuell inhalatives Zigarettenrauchen	4 (11)	6 (17%)	0,560
– anamnestisch bekanntes inhalatives Zigarettenrauchen	23 (64%)	15 (42%)	0,023*
Alkoholabusus			
– aktueller Alkoholabusus	0	1 (3)	1,000
– anamnestisch bekannter Alkoholabusus	0	1 (3)	1,000
kardiopulmonale Reanimation mit Intubation während des Krankenhausaufenthaltes	2 (6)	2 (6)	1,000
pulmonale Erkrankungen	9 (25)	2 (6)	0,022*
– chronisch obstruktive Lungenerkrankung	8 (22)	2 (6)	0,041*
– Asthma bronchiale	1 (3)	0	1,000
renale Erkrankungen	12 (33)	2 (6)	0,003*
– mesangioproliferative Glomerulonephritis	1 (3)	0	1,000
– Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention	7 (19)	2 (6)	0,151
– dialysepflichtige Niereninsuffizienz	4 (11)	0	0,115
hepatische Erkrankungen	4 (11)	0	0,115
– Leberzirrhose	2 (6)	0	0,493
– Hepatitis B/C	1 (3)	0	1,000
– toxische Hepatitis	1 (3)	0	1,000
Erkrankungen des ZNS	8 (22)	3 (8)	0,101
– ischämischer Hirninfarkt	4 (11)	1 (3)	0,357

* signifikant

In einem zweiten Modell (Modell B) wurden nur die Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz, pulmonale und renale Erkrankungen) in der multivariaten Analyse untersucht. Hier erwiesen sich nicht nur Herzinsuffizienz und pulmonale Erkrankungen als unabhängige Risikofaktoren für Pneumonien, sondern auch renale Erkrankungen. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 dargestellt.

Tab. 4 Ergebnisse der multivariaten Analyse

unabhängige Risikofaktoren	OR	95% KI	p
Modell A			
– Herzinsuffizienz	8,31	2,37 – 29,1	0,0009
– pulmonale Erkrankungen	10,05	1,51 – 66,7	0,0159
Modell B			
– Herzinsuffizienz	5,69	1,69 – 19,04	0,0048
– pulmonale Erkrankungen	9,24	1,48 – 57,74	0,0174
– renale Erkrankungen	7,49	1,38 – 40,76	0,0197

Bei der Untersuchung von kardiovaskulären Grunderkrankungen als Risikofaktoren für Pneumonien bestätigte sich unsere Hypothese, dass nicht die kardiovaskuläre Erkrankung an sich, sondern das Vorliegen einer reduzierten Pumpfunktion des Herzens den entscheidenden Risikofaktor darstellt. Herzerkrankungen wie die koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Vitien, Endokarditis, Myokarditis und Kardiomyopathie waren nur dann mit einem erhöhten Risiko für Pneumonien assoziiert, wenn sie zu einer Herzinsuffizienz führten. Je hochgradiger die Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion war, desto größer war das Pneumonie-Risiko. Bei einem Vergleich der kardialen Medikation wurde deutlich, dass eine Therapie mit Digitalis-Präparaten in der Gruppe der Patienten mit Pneumonie signifikant häufiger war. Digitalis-Präparate werden unter anderem typischerweise zur Therapie einer Herzinsuffizienz eingesetzt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Medikamente, die zur Therapie spezieller kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden.

Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse vorausgegangener Studien, die sich mit Risikofaktoren für Pneumonien beschäftigten und unter anderem auch kardiovaskuläre Erkrankungen als Risikofaktoren identifizierten. In einer Fall-Kontroll-Studie von Farr u. Mitarb. [2] wurde Herzinsuffizienz als unabhängiger Risikofaktor identifiziert. Zusätzlich wurde ein Vergleich der Medikation von Patienten mit und ohne Pneumonie durchgeführt. Unterschiede ergaben sich unter anderem für eine Digitalis-Medikation, die bei Patienten mit Pneumonie signifikant häufiger war. Andere kardiovaskuläre Erkrankungen wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Lipsky u. Mitarb. [15] untersuchten die Bedeutung der dekompensierten Herzinsuffizienz und koronaren Herzerkrankung als Risikofaktoren für Pneumokokken-Infektionen (92% aller Pneumokokken-Infektionen waren Pneumonien). Die dekompensierte Herzinsuffizienz stellte einen unabhängigen Risikofaktor für Pneumokokken-Infektionen dar, wohingegen die koronare Herzerkrankung als Risikofaktor keine Rolle spielte. In einer Studie von Koivula u. Mitarb. [4] wurden unter anderem kardiovaskuläre Erkrankungen als Risikofaktoren für Pneumonien untersucht, wobei zwischen kardialen und kardiovaskulären Erkrankungen unterschieden wurde. Die Ergebnisse der Studie bestätigten die hier unter dem Begriff kardiale Erkrankungen zusammengefassten Krankheitsbilder als unabhängige Risikofaktoren für Pneumonien. Da in 96,3% dieser kardialen Erkrankungen eine chronische Herzinsuffizienz vorlag, bestätigt diese Studie unsere eigenen Ergebnisse in Bezug auf Herzinsuffizienz als zugrundeliegendem Risikofaktor. Die als kardiovaskulär bezeichneten Erkrankungen waren nicht mit einem erhöhten Pneumonie-Risiko assoziiert. Eine Studie von Lacroix u. Mitarb. [27] untersuchte die Bedeutung von chronischen Begleiterkrankungen als Risikofaktoren für Pneumonien, die einen stationären Aufenthalt und das Versterben des Patienten zur Folge hatten. Sowohl Männer als auch Frauen, die wegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden, hatten ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, während des Krankenhausaufenthaltes an einer Pneumonie zu versterben. Ein weiteres Ergebnis der Studie von Lacroix u. Mitarb. war, dass Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt ein erhöhtes Risiko für eine stationär behandlungsbedürftige Pneumo-

nie hatten. Es ist fraglich, ob hier der Myokardinfarkt an sich oder die durch den Myokardinfarkt verursachte Herzinsuffizienz den wesentlichen Risikofaktor darstellt. Ibrahim u. Mitarb. [24] identifizierten unterschiedliche Risikofaktoren für früh (innerhalb von 96 h nach Aufnahme auf die Intensivstation) bzw. spät (> 96 h nach Aufnahme auf die Intensivstation) erworbene nosokomiale Pneumonien. Die dekompensierte Herzinsuffizienz spielte als unabhängiger Risikofaktor nur bei spät erworbenen nosokomialen Pneumonien eine Rolle. Andere Studien, die sich mit der Identifikation von Risikofaktoren für Pneumonien beschäftigten, konnten kein erhöhtes Pneumonie-Risiko bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nachweisen [8, 11, 19]. Die Inhomogenität der Ergebnisse mag sich zumindest zu einem Teil durch die unterschiedlichen Definitionen der kardiovaskulären Erkrankungen in den verschiedenen Studien erklären. Insgesamt wird deutlich, dass bisher nur Teilaspekte kardiovaskulärer Erkrankungen als potenzielle Risikofaktoren für Pneumonien untersucht wurden (siehe Tab. 5).

Der genaue pathogenetische Mechanismus, über den eine reduzierte Pumpfunktion zu einem erhöhten Risiko für Pneumonien führt, ist bisher noch unklar. Es wird vermutet, dass die bakterielle Clearance der Lunge durch die Ausbildung einer Lungenstauung beeinträchtigt wird und es bei längerem Bestehen der Lungenstauung zu einer bakteriellen Kolonisation des unteren Respirationstraktes kommt. Eine Ansammlung von alveolärer Flüssigkeit fördert die Vermehrung der Bakterien und ein Surfactant-Verlust könnte zu einer Störung der Makrophagen-Funktion führen [15, 28].

Es wurde eine Reihe weiterer, nicht kardialer Risikofaktoren für ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonien definiert. Zahlreiche Studien identifizierten ein fortgeschrittenes Lebensalter als unabhängigen Risikofaktor [1–5]. Alter wurde durch unsere Studie nicht als Risikofaktor bestätigt. Dies erklärt sich wahrscheinlich aus der Tatsache, dass das Vorhandensein einer kardiovaskulären Grunderkrankung bei den Patienten ein Einschlusskriterium für unsere Studie war. Viele kardiovaskuläre Erkrankungen treten erst in fortgeschrittenem Alter auf und könnten als Einschlusskriterium zu einer Angleichung eventueller Altersunterschiede bei Patienten mit und ohne Pneumonie führen. In den meisten Studien war der Anteil der Männer mit Pneumonie größer als der Anteil der Frauen mit Pneumonie. Vereinzelt konnte männliches Geschlecht sogar als unabhängiger Risikofaktor nachgewiesen werden [5]. In unserer Studie ließ sich kein erhöhtes Pneumonie-Risiko bei männlichen Patienten feststellen. Unterernährung wurde als weiterer Risikofaktor für Pneumonien identifiziert [7–10]. Zur Beurteilung des Ernährungszustandes der Patienten wurde in unserer Studie der Bodymass-Index (BMI) herangezogen. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Pneumonie und Kontrollpatienten festgestellt werden. Patienten, die wegen einer Pneumonie stationär behandelt worden waren, hatten nach einer Studie von Hedlund u. Mitarb. [12] ein fünffach erhöhtes Risiko für weitere Pneumonien und ein erhöhtes Risiko an einer Pneumonie zu versterben. Diese Ergebnisse können insofern durch unsere Studie bestätigt werden, als dass bei 19% der Patienten mit Pneumonie vorausgegangene Pneumonie-Episoden bekannt waren. Ein direkter Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Pneumonie war nicht möglich, da eine vorausgegangene Pneumonie-Episo-

Tab. 5 Datenerhebung und Definition der Herzinsuffizienz im Vergleich

Studie	Datenerhebung/Definition der Herzinsuffizienz	OR/RR (95% KI)
unsere Studie	Ergebnisse einer retrospektiven Auswertung der Krankenblätter der Patienten Kriterien zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz: – anamnestische Daten, die eine Linksherzinsuffizienz in der Vorgeschichte belegen und/oder – klinische Daten, die eine Linksherzinsuffizienz in der aktuellen Episode belegen und/oder – eine mittel- bis hochgradig reduzierte Pumpfunktion in der Echokardiographie und/oder – eine mittel- bis hochgradig reduzierte Pumpfunktion in der Linksherzkatheteruntersuchung und/oder – eine medikamentöse Therapie, die eine Linksherzinsuffizienz belegt	OR: 8,31 (2,37 – 29,1)
Farr u. Mitarb. (2000a)	Ergebnisse einer Patientenbefragung Kriterien zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz: – anamnestisch bekannte dekompensierte Herzinsuffizienz und/oder – Digitalis-Medikation	OR: 1,47 (1,25 – 1,95)
Ibrahim u. Mitarb. (2000)	Ergebnisse einer ärztlichen Untersuchung Kriterien zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz unbekannt	OR: 2,03 (1,54 – 2,67)
Koivula u. Mitarb. (1994)	Ergebnisse einer ärztlichen Untersuchung Kriterien zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz unbekannt	RR: 1,9 (1,7 – 2,3)
LaCroix u. Mitarb. (1989)	Ergebnisse einer Patientenbefragung Kriterien zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz: – anamnestisch bekannte dekompensierte Herzinsuffizienz retrospektive Auswertung der Entlassungsdiagnosen nach stationärem Aufenthalt wegen Pneumonie	RR: 2,0 (1,0 – 4,3)
Lipsky u. Mitarb. (1986)	Ergebnisse einer retrospektiven Auswertung der Krankenblätter der Patienten Definition der dekompensierten Herzinsuffizienz: – jede Art der dekompensierten Herzinsuffizienz unabhängig von ihrer Ursache mit Ausnahme des Cor pulmonale	RR: 3,83 (1,68 – 8,71)

de in der Kontrollgruppe ein Ausschlusskriterium darstellte. Eine vorausgegangene Antibiotikatherapie konnte in unserer Studie nicht als Risikofaktor bestätigt werden. Es ist jedoch zu beachten, dass sowohl Patienten mit Pneumonie als auch Kontrollpatienten stationär im Zusammenhang mit diagnostischen und therapeutischen Eingriffen eine Antibiotikatherapie erhielten, die eventuelle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beeinflussen könnte.

In unserer Studie konnten wir pulmonale und renale Erkrankungen als weitere unabhängige Risikofaktoren für Pneumonien nachweisen. Zahlreiche Studien bestätigen die Bedeutung von pulmonalen Erkrankungen als unabhängige Risikofaktoren für Pneumonien [1, 2, 4, 6, 11, 19]. Pathogenetische Faktoren sind eine herabgesetzte bakterielle Clearance, eine Kolonisation des unteren

Respirationstraktes mit potenziell pathogenen Keimen und eine Störung der Makrophagen-Funktion bei Patienten mit akuter Hypoxie [22, 29 – 31]. Viele Studien identifizierten eine positive Raucheranamnese als Risikofaktor für Pneumonien [2, 11, 14, 15]. Anamnestisch inhalatives Zigarettenrauchen wird durch unsere Studie in der univariaten Analyse als Risikofaktor bestätigt. Anamnestisch bekanntes inhalatives Zigarettenrauchen erwies sich jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor, wenn es in der multivariaten Analyse zusammen mit pulmonalen Erkrankungen bewertet wurde. Die Rolle von renalen Erkrankungen als Risikofaktoren für Pneumonien ist unklar. In vielen Studien war die Anzahl der renalen Begleiterkrankungen zu gering für eine abschließende Bewertung. Einige Studien konnten renale Erkrankungen bzw. Niereninsuffizienz zumindest in der univariaten Analyse als Risikofaktoren für nosokomiale Pneumonien und Infektionen nachweisen [32, 33]. In einer Studie von Sarnak und Jaber [34] war die Zahl der durch pulmonale Infektionen verursachten Todesfälle bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz bis zu zehnfach höher als bei der Normalbevölkerung gleichen Alters. Pulmonale Veränderungen könnten zusammen mit einem geschwächten humoralen und zellulären Immunsystem und einer beeinträchtigten Phagozytenfunktion für die höhere Inzidenz von pulmonalen Infektionen bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz verantwortlich sein. Zahlreiche Studien identifizierten endotracheale Intubation [1, 7] und prolongierte maschinelle Beatmung [6, 23 – 25], Alkoholabusus [4, 16 – 18], hepatische Erkrankungen [11, 16] und Erkrankungen des ZNS [15, 20, 21] als weitere Risikofaktoren für Pneumonien. Aufgrund der limitierten Fallzahl war eine abschließende Bewertung dieser Risikofaktoren in unserer Studie nicht möglich.

Unsere Studie leistet einen Beitrag zur Bewertung kardiovaskulärer Erkrankungen als Risikofaktoren für Pneumonien. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfung für Risikogruppen, zu denen auch Patienten mit chronischen Herzerkrankungen zählen [35]. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diese Impf-Empfehlungen im Allgemeinen und unterstützen die Impfung besonders bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Darüber hinaus wurden die Impf-Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Patienten mit chronischen pulmonalen und renalen Erkrankungen validiert.

Literatur

- Celis R, Torres A, Catell JM et al. Nosocomial pneumonia: A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93/2: 318 – 324
- Farr BM, Bartlett CLR, Wadsworth J et al. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *Respir Med* 2000a; 94/10: 954 – 963
- Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT et al. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed by general practitioners in the community. *Respir Med* 2000b; 94: 422 – 427
- Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994; 96: 313 – 320
- Loeb M, McGeer A, McArthur M et al. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2058 – 2064
- Konrad F, Wiedeck H, Kilian J et al. Risikofaktoren nosokomialer Pneumonien bei Intensivpatienten. *Anaesthesist* 1991; 40: 483 – 490

- ⁷ Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1992; 92: 161–166
- ⁸ Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Crit Care Med* 1996; 154: 1450–1455
- ⁹ Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Clinical and Nutritional Aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1908–1914
- ¹⁰ Windsor JA, Hill GL. Risk factors for postoperative pneumonia: The importance of protein depletion. *Ann Surg* 1988; 208/2: 209–214
- ¹¹ Almirall J, Bolibar I, Balanzo X et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 1999; 13: 349–355
- ¹² Hedlund JU, Örtquist AB, Kalin M et al. Risk of pneumonia in patients previously treated in hospital for pneumonia. *Lancet* 1992; 340: 396–397
- ¹³ Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000; 28: 935–940
- ¹⁴ Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X et al. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999b; 116/2: 375–379
- ¹⁵ Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS et al. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2179–2185
- ¹⁶ Fernandez-Sola J, Junque A, Estruch R et al. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1649–1654
- ¹⁷ Ruiz M, Ewig S, Torres A et al. Severe community-acquired pneumonia: Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Crit Care Med* 1999a; 160: 923–929
- ¹⁸ Sullivan RJ, Dowdle WR, Marine WM et al. Adult pneumonia in a general hospital. *Arch Intern Med* 1972; 129: 935–942
- ¹⁹ Lange P, Vestbo J, Nyboe J. Risk factors for death and hospitalization from pneumonia: A prospective study of a general population. *Eur Respir J* 1995; 8: 1694–1698
- ²⁰ Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H et al. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Ach Intern Med* 1997; 157: 321–324
- ²¹ Nakagawa T, Sekizawa K, Nakkajoh K et al. Silent cerebral infarction: a potential risk for pneumonia in the elderly. *J Intern Med* 2000; 247: 255–259
- ²² Ewig S. Community-acquired pneumonia: Epidemiology, risk and prognosis. *Eur Respir Mon* 1997; 3: 13–35
- ²³ Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: Comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 158–162
- ²⁴ Ibrahim EH, Ward S, Sherman G et al. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117: 1434–1442
- ²⁵ Torres A, Aznar R, Gatell JM et al. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523–528
- ²⁶ Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992; 93: 135–142
- ²⁷ Lacroix AZ, Lipson S, Miles TP et al. Prospective study of pneumonia hospitalizations and mortality of U.S. older people: the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. *Health Reports* 1989; 104: 350–360
- ²⁸ Williams RM. Pneumococcal vaccination. *Lippincotts Primary Care Practice* 1998; 2/6: 625–633
- ²⁹ Cabello H, Torres A, Celis R et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1137–1144
- ³⁰ Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1067–1083
- ³¹ Simon LM, Axline SG, Pesanti EL. Adaptations of phagocytosis and pinocytosis in mouse lung macrophages after sustained in vitro hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 64–68
- ³² Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1161–1168
- ³³ Harkness GA, Bentley DW, Roghmann K. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1990; 89/4: 457–463
- ³⁴ Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest* 2001; 120: 1883–1887
- ³⁵ Randerath O, König D, Saalman M et al. Aktuelle Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung. *Internist* 1999; 40: 809–810