

Aus der Medizinischen Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der ambulant
erworbenen Pneumonie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dorina Thiemig

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

1.	Abstrakt	4
2.	Einleitung	8
2.1.	Ambulant erworbene Pneumonie	8
2.1.1.	Definition und Epidemiologie.....	8
2.1.2.	Kompetenznetz CAPNETZ	9
2.1.3.	Risikomanagement	9
2.1.4.	Therapie	10
2.2.	Geschlechtsspezifische Medizin	12
2.2.1.	Begriffsdefinition.....	12
2.2.2.	Bedeutung der geschlechtsspezifischen Medizin	13
2.2.3.	Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Lebenserwartung.....	13
2.2.4.	Die Krankheitssituation bei Männern und Frauen in Deutschland	14
2.2.5.	Geschlechtsspezifische Unterschiede bei pulmonalen Erkrankungen.....	17
2.2.6.	Die Rolle der Sexualhormone	18
2.3.	Fragestellung	23
3.	Patienten und Methodik	24
4.	Ergebnisse	27
4.1.	Demographische Daten	27
4.2.	Schweregrad nach CRB 65 Score	28
4.3.	Klinische und labordiagnostische Daten	30
4.4.	Komorbiditäten	31
4.5.	Erregerdiagnostik und Erregerspektrum	33
4.5.1.	Mycoplasma pneumoniae - Pneumonie (MPP).....	37
4.6.	Therapie	38
4.6.1.	Ambulante und stationäre Versorgung.....	38
4.6.2.	Antibiotikatherapie.....	39
4.7.	Mortalität	41
4.7.1.	30 Tage Mortalität	41
4.7.2.	180 Tage Überleben	42
4.7.3.	CRB 65 Score und Mortalität	43
4.7.4.	Klinische Daten und Laborparameter und 30 Tage Mortalität.....	44
4.7.5.	Komorbiditäten und das 30 Tage Mortalitätsrisiko	45
5.	Diskussion.....	47
6.	Literaturverzeichnis	59
7.	Eidesstattliche Versicherung.....	65
8.	Lebenslauf.....	66
9.	Danksagung	67

1. Abstrakt

Hintergrund

Die ambulant erworbene Pneumonie (CAP) ist weltweit eine häufige Erkrankung, die mit einer erheblichen Sterblichkeit verbunden ist. Das Kompetenznetz CAPNETZ erfasst seit 2001 deutschlandweit klinische und mikrobiologische Daten von Patientinnen und Patienten mit einer CAP. Diese Arbeit untersuchte im Zeitraum von 2002 bis 2011 die Daten von insgesamt 8986 Patientinnen und Patienten hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede.

Patienten und Methoden

Die Daten aus den Jahren 2002 bis 2011 von 8986 Patienten (55,6% Männer und 44,4% Frauen) wurden über 180 Tage dokumentiert und hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede im Schweregrad, Komorbiditäten, Erregerspektrum, antibiotischer Therapie und 30 Tage bzw. 180 Tage Mortalität untersucht.

Ergebnisse

Das weibliche Geschlecht ist ein unabhängiger Faktor für ein besseres Überleben (OR 0,70, 95%-CI 0,53-0,92).

Es gab keinen geschlechtsspezifischen Unterschied im Schweregrad nach dem CRB 65 Score.

Männliche CAP-Patienten wiesen eine höhere 30-Tage Mortalität (4,8% vs. 3,7%, $p < 0,05$) und ein geringeres 180-Tage-Überleben (90,3% vs. 93,3%, $p < 0,001$) auf.

Männliche Patienten wiesen häufiger Diabetes mellitus Typ II (17,6 vs. 13,9%, $p < 0,001$), Herzinsuffizienz (20,1% vs. 15,7%, $p < 0,001$), chronische Nierenerkrankung (9,5% vs. 6,2%, $p < 0,001$), chronische Lebererkrankung (3,6% vs. 2,2%, $p > 0,001$) und chronische Atemwegserkrankung (36,8% vs. 31,6%, $p < 0,001$) sowie Tumorerkrankungen (10,1% vs. 8,2%, $p < 0,005$) auf. Herzinsuffizienz, chronische Lebererkrankung, chronische Nierenerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung sowie eine bekannte Tumorerkrankung sind mit einem erhöhten Sterberisiko innerhalb von 30 Tagen bzw. 180 Tagen verbunden.

Weibliche CAP-Patienten lebten häufiger in einem Pflegeheim als männliche (6,9% vs. 4,8%, $p < 0,001$). Pflegeheimpatientinnen und -patienten wiesen ein erhöhtes Sterbe-

risiko sowohl innerhalb der ersten 30 Tage als auch in dem Zeitraum von 180 Tagen auf (30-Tage-Sterberisiko Frauen OR 2.04, 95%-CI 1.19-3.52, $p=0.010$; Männer OR 2.52, 95%-CI 1.53-4.14, $p<0.001$).

Am häufigsten wurde Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor (23,8% bzw. 21,1%), Moxifloxacin (11,1% bzw. 15,5%) und Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor plus Clarithromycin (8,5% bzw. 7,1%) eingesetzt. Die beiden erstgenannten Antibiotikawirkstoffe waren zwischen den Geschlechtern signifikant unterschiedlich häufig verordnet worden ($p<0,001$).

Die am häufigsten gefundenen Erreger waren *Str. pneumoniae*, *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *H. influenzae*, Influenza A, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Patientinnen hatten häufiger eine *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonie (8,2% versus 4,8%, $p<0,001$).

Fazit

Weibliche Patienten hatten ein signifikant besseres Überleben nach 30 und 180 Tagen als männliche Patienten.

Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, chronische Lebererkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung sowie eine bekannte Tumorerkrankung und chronische Nierenerkrankung waren mit einem erhöhten Sterberisiko nach 30 bzw. 180 Tagen verbunden. Komorbiditäten waren häufiger bei Männern dokumentiert, aber auch nach Adjustierung aller Komorbiditäten stellte das weibliche Geschlecht einen unabhängigen Faktor für ein besseres Überleben dar.

Background

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most cause of mortality worldwide. We analyzed data collected by the German Competence Network for Community-Acquired Pneumonia (CAPNETZ) in the period from 2002 until 2011 regarding to sex-specific differences.

Materials and Methods

We analyzed 8986 patients with CAP (55.6% men; 44.4% women) from CAPNETZ. The follow up was going on for 180 days. Data were analyzed regarding to sex-specific differences in CRB 65 Score, clinical presentation, comorbidities, pathogen spectrum, antibiotics therapy and 30 days respectively 180 days mortality.

Results

Female sex is a protective factor for survival (OR 0.70, 95%-CI 0.53-0.92).

There were no differences regarding to CRB 65 Score.

30 days mortality and 180 days mortality were higher in men (4.8% vs. 3.7%, $p < 0.05$ and 9.7% vs. 6.7%, $p < 0.001$).

Comorbidities were higher in men: diabetes mellitus type II (17.6 vs. 13.9%, $p < 0.001$), congestive heart failure (20.1% vs. 15.7%, $p < 0.001$), kidney disease (9.5% vs. 6.2%, $p < 0.001$), liver disease (3.6% vs. 2.2%, $p > 0.001$) and respiratory disease (36.8% vs. 31.6%, $p < 0.001$) as well as malignoma (10.1% vs. 8.2%, $p < 0.005$). Congestive heart failure, liver disease, cerebrovascular disease and malignoma. Kidney disease was associated with a higher 30 and 180 days mortality.

Women were more frequently nursing home residents (6.9% vs. 4.8%, $p < 0.001$). In this study nursing home residents had a higher risk of 30 days and 180 days mortality (risk of 30 days mortality female OR 2.04, 95%-CI 1.19-3.52, $p = 0.010$ and male OR 2.52, 95%-CI 1.53-4.14, $p < 0.001$).

The most frequent antibiotic therapy was Aminopenicillin/ β -Laktamaseinhibitor (23.8% bzw. 21.1%), Moxifloxacin (11.1% bzw. 15.5%) and Aminopenicillin/ β -

Laktamaseinhibitor in combination with Clarithromycin (8.5% bzw. 7.1%). Therapy with Aminopenicillin/ β -Laktamaseinhibitor and Moxifloxacin were prescribed differently to women and men ($p < 0.001$).

The most frequently documented infectious pathogen were *Str. pneumoniae*, *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *H. influenzae*, Influenza A, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. 92.7% of all microbiological results includes these nine bacteria and viruses.

Female patients were more susceptible für *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (8.2% versus 4.8%, $p < 0.001$).

Discussion

In this analysis female sex was a independent protective factor for 30 days and 180 days mortality after adjustment for all comorbidity.

Men with CAP had a worse outcome for 30 days and 180 days compared to women. Furthermore comorbidities like congestive heart failure, liver disease, cerebrovascular disease and known malignoma were associated with a worse outcome. Men more suffered from accompanying disease than women.

2. Einleitung

2.1. Ambulant erworbene Pneumonie

2.1.1. Definition und Epidemiologie

Die ambulant erworbene Pneumonie (community acquired pneumonia - CAP) ist definiert als „eine akute mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms des erwachsenen Patienten ohne Abwehrschwäche und unter Ausschluss einer im Krankenhaus bzw. innerhalb der ersten vier Wochen nach Entlassung erworbenen Pneumonie“¹. Die häufigsten Erreger sind Streptokokkus pneumoniae (40 - 50%) gefolgt von Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, respiratorischen Viren (jeweils 5 - 10%) und Legionella spp., S. aureus und Chlamydia pneumoniae (jeweils < 5%)¹.

Sie ist weltweit als eine der häufigsten Infektionskrankheiten registriert² und mit einer hohen Letalität im stationären Bereich verbunden. Im BQS Qualitätsreport³ wird bei stationär behandelten Patientinnen und Patienten im Jahr 2008 in der Bundesrepublik Deutschland eine Letalität von 14,3% (30.373 von 211.708 Patientinnen und Patienten) angegeben. Bei Patientinnen und Patienten aus einer Pflegeeinrichtung lag die Krankenhaus-Letalität bei 26,4% (12.302 Todesfälle bei 46.629 Patientinnen und Patienten).

Im Jahr 2008 wurde im Rahmen dieser externen Qualitätssicherung erstmals eine Letalitätsrate berechnet, die Patientinnen und Patienten mit dokumentierter Therapiebeschränkung ausschloss. Dazu zählen Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund ihrer infausten Prognose mit ihrem Einverständnis bzw. aufgrund des vermuteten Patientenwillens die antimikrobielle Therapie eingeschränkt wurde.

Werden diese Patientinnen und Patienten aus der Berechnung der Letalitätsrate ausgeschlossen, beträgt die Letalität einer im Krankenhaus behandelten ambulant erworbenen Pneumonie immer noch 12,9%.

2.1.2. Kompetenznetz CAPNETZ

CAPNETZ wurde 2001 als Kompetenznetz „Ambulant erworbene Pneumonie“ gegründet und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Die CAPNETZ Stiftung wurde 2007 gegründet, um die wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema „Ambulant erworbene Pneumonie“ weiter zu fördern.

Basierend auf den Erkenntnissen der Epidemiologie, des Erregerspektrums und Resistenzlage, des Krankheitsverlaufs wurde die erste S3-Leitlinie 2005 in einer Zusammenarbeit der Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie sowie des Kompetenznetzes CAPNETZ Deutschland e.V. veröffentlicht. Die 2. Auflage erschien 2009.

Im Rahmen des Kompetenznetzes konnten von 2002 bis 2011 die Daten von über 9.500 Patientinnen und Patienten erhoben und ausgewertet werden. Etwa ein Drittel dieser Patientinnen und Patienten befand sich in ambulanter Behandlung, etwa zwei Drittel der Patientinnen und Patienten waren hospitalisiert. Während der unter 2.1. genannte BQS Qualitätsreport nur Daten über stationär behandelte Patientinnen und Patienten mit einer CAP liefern kann, kann das Kompetenznetz CAPNETZ auch Aussagen über ambulant behandelte Patientinnen und Patienten und deren 30-Tage-Letalität treffen. Diese ist im Vergleich zu stationär behandelten Patientinnen und Patienten deutlich niedriger (0,6%; 3/538 Patientinnen und Patienten).⁴

2.1.3. Risikomanagement

Für die Einschätzung des individuellen Risikos und damit der Entscheidung, ob eine ambulante oder stationäre Behandlung angezeigt ist, sind folgende Aspekte von Bedeutung: Alter der Patientin bzw. des Patienten, Vorerkrankungen, häusliches Umfeld, antimikrobielle Vorbehandlung, klinisch erhebbare Vitalwerte (CRB 65 - Score).

Der CRB 65 Score ist ein Akronym für confusion, respiratory rate, blood pressure und Alter > **65** Jahre. Jeweils 1 Punkt wird vergeben, wenn folgendes zutrifft:

- Pneumonie bedingte Desorientiertheit (confusion)
- Spontane Atemfrequenz ≥ 30 /min (respiratory rate)
- Blutdruck, systolisch < 90 mmHg oder diastolisch ≤ 60 mmHg (blood pressure)
- Alter ≥ 65 Jahre

Die Gesamtpunktzahl erlaubt eine unabhängige Vorhersage für einen letalen Ausgang einer hospitalisierten Patientin bzw. eines hospitalisierten Patienten mit einer CAP. Dies konnte in verschiedenen Untersuchungen validiert werden. Bei einem niedrigen Score von 0 Punkten beträgt die 30-Tage-Letalität 0-1,2%, bei 1 Punkt etwa 4,0-5,3 %, bei 2 Punkten 11,0-12,2% und bei 3 bzw. 4 Punkten bereits 22,6-32,9% bzw. 18,2-28,6%^{4,5,6}

Im Vergleich zu anderen etablierten Scores wie Pneumonia Severity Index (PSI) und CURB-Score liegt der große Vorteil im CRB 65 – Score darin, dass dieser auf klinischen und anamnestischen Parametern beruht und keinerlei Laboruntersuchung bedarf. Allerdings werden Komorbiditäten im CRB 65 – Score im Gegensatz zum PSI nicht berücksichtigt.

2.1.4. Therapie

Die Beachtung von Risikofaktoren wie eingeschränkter funktioneller Status (chronische Bettlägerigkeit), strukturelle Lungenerkrankung, neurologische Erkrankungen (Gefahr der Aspiration) oder Patientinnen und Patienten aus Pflegeheimen ist für die Wahl des Antibiotikums grundlegend.

Bei Patientinnen und Patienten ohne Risikofaktoren sind laut S3-Leitlinie¹ Aminopenicilline die Therapie der Wahl, alternativ werden Makrolide oder Tetrazykline aufgeführt.

Bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren sind hingegen Penicillin plus Beta-Laktamase- Inhibitoren zu wählen. Bei Unverträglichkeit oder Therapieversagen können alternativ Fluorchinolone zum Einsatz kommen.

Tabelle 1 (entnommen aus: „Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009“)¹

	Mittel der Wahl	Alternativen
<i>Ambulante Patienten mit CAP ohne Risikofaktoren</i>	Aminopenicillin - Amoxicillin*	Makrolid - Azithromycin** - Clarithromycin* - Roxithromycin* oder Tetracyclin - Doxycyclin*

<p><i>Ambulante Patienten mit CAP mit Risikofaktoren</i></p>	<p>Penicillin plus Beta-Laktamase-Inhibitor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicillin/Clavulansäure* - Sultamicillin* 	<p>Fluorchinolon</p> <ul style="list-style-type: none"> - Levofloxacin* - Moxifloxacin* <p><i>Anmerkung: Empfohlen nur bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit der anderen Substanzen</i></p>
<p><i>Hospitalisierte Patienten mit CAP</i></p>	<p>Betalaktam / Penicillin plus Beta-Laktamase-Inhibitor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicillin/Clavulansäure* - Ampicillin/Sulbactam* - Cefuroxim* - Ceftriaxon* - Cefotaxim* <p>mit oder ohne Makrolid</p> <p>oder</p> <p>Fluorchinolon</p> <ul style="list-style-type: none"> - Levofloxacin* - Moxifloxacin* <p>oder bei ausgewählten Patienten^{##}</p> <p>Carbapenem</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ertapenem* <p>mit oder ohne Makrolid</p>	

*Therapiedauer 5-7 Tage

**Therapiedauer 3 Tage

^{##}Patienten mit Risikofaktoren für eine Infektion mit Enterobacteriaceae inkl. ESBL-Bildnern (außer P. aeruginosa) sowie Patienten, die kürzlich eine Therapie mit Penicillinen oder Cephalosporinen erhalten haben

2.2. Geschlechtsspezifische Medizin

Diese Arbeit befasst sich mit den geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der ambulant erworbenen Pneumonie. Im folgenden Teil soll genauer auf den Aspekt der geschlechtsspezifischen Medizin im Allgemeinen und im Speziellen mit Bezug auf Krankheiten bei Männern und Frauen in Deutschland eingegangen werden. Insbesondere wird auf Häufigkeiten von Erkrankungen der Atemwege eingegangen und abschließend der Stand der Wissenschaft in Hinblick auf die Rolle der Sexualhormone als Erklärungsversuch von geschlechtsspezifischen Unterschieden dargelegt.

2.2.1. Begriffsdefinition

Im Zuge der Entwicklung der geschlechtsspezifischen Medizin und Genderforschung werden regelmäßig die englischen Begriffe „sex“ und „gender“ sowie das deutsche Wort „Geschlecht“ genannt. Diese sind keinesfalls synonym zu verstehen.

Das Wort „Geschlecht“ kann durch fünf unterschiedliche Kriterien definiert⁷ werden:

1. chromosomales oder genetisches Geschlecht
 - Zellen mit einem Y-Chromosom gelten als männlich, Zellen ohne Y-Chromosom als weiblich
2. gonadales Geschlecht
 - Individuen mit Ovarien gelten als gonadal weiblich, Individuen mit Testes gelten als gonadal männlich
3. genitales Geschlecht
 - Zuordnung des Geschlechts nach dem Aspekt des äußeren genitalen und der sekundären Geschlechtsmerkmale
4. psychisches Geschlecht
 - sexuelle Selbstidentifikation als weiblich oder männlich
5. soziales Geschlecht
 - sexuelle Einordnung und Rollenzuweisung durch die Umwelt

In der englischsprachigen Fachliteratur wird zwischen „sex“ und „gender“ unterschieden, wobei sich „sex“ auf biologische (Genetik, Anatomie) und „gender“ auf psychologische, soziale und kulturelle Unterschiede bezieht.

In der vorliegenden Arbeit ist mit den Begriffen „Geschlecht“ und „geschlechtsspezifisch“ das genitale Geschlecht gemeint. Dieses wird durch die Anamnese und die körperliche Untersuchung festgestellt und dokumentiert.

2.2.2. Bedeutung der geschlechtsspezifischen Medizin

Die Geschlechterforschung hat sich aus der Frauengesundheitsbewegung in den 1970er Jahren entwickelt. Medizinische Berufe wurden damals hauptsächlich von Männern ausgeübt. Dass dadurch möglicherweise Diagnostik- und Therapieansätze auf männlichen Vorstellungen und Vorurteilen beruhen könnten, wurde von Vertretern der Frauengesundheitsbewegung kritisiert.⁸ Die damit verbundenen möglichen Nachteile für die Gesundheit der Frau führten zu Forderungen nach Selbstbestimmung und Mitbestimmung. In den 1990er Jahren gab es erste WHO-Projekte und Konferenzen, die die „Woman's Health“ in den Vordergrund rückte und 1992 die Frauengesundheitsberichterstattung (Vienna Statement WHO) begründete. Ziel war die Verbesserung der Gesundheit und primären Gesundheitsversorgung unter Beachtung der körperlichen, sozialen und seelischen Aspekte von Frauen. Des Weiteren wurde die Integration der Frau in das Gesundheitswesen und Entscheidungsprozesse als Voraussetzung der Weiterentwicklung der Gesundheit der Frau angestrebt. Neben der Errichtung nationaler Frauengesundheitsforen wurde insbesondere die Berücksichtigung von Frauen in klinischen Studien und epidemiologischen Untersuchungen als Ziel formuliert.⁹

Die Geschlechterforschung ist heute eine wichtige und etablierte Forschungsdisziplin, die sich durch alle Fachbereiche zieht. In der Humanmedizin hat die geschlechtsspezifische Betrachtung von Krankheiten nicht nur das Ziel, die Gesundheitsversorgung von Frauen zu verbessern, sondern auch die der Männer.

2.2.3. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Lebenserwartung

Die Lebenserwartung für Männer und Frauen ist weltweit unterschiedlich. Die Angaben der Lebenserwartung bei Geburten im Zeitraum von 2000 bis 2005 reichen von 85,29 Jahren (Mädchen) bzw. 78,32 Jahren (Jungen) in Japan bis zu 33,42 Jahren (Mädchen) bzw. 33,46 Jahren (Jungen) in Swasiland. Für Deutschland wird eine Lebenserwartung von 81,43 Jahren für Mädchen und 75,60 Jahren für Jungen angegeben, die in den Jahren 2000 bis 2005 geboren wurden (United Nations World Population Prospects, 2004 Revision).

Die Definition der Lebenserwartung wird vom Statistischen Bundesamt wie folgt beschrieben: „Die durchschnittliche Zahl von weiteren Jahren, die ein Mensch in einem bestimmten Alter nach den zum aktuellen Zeitpunkt geltenden Sterblichkeitsverhältnissen voraussichtlich noch leben könnte“¹⁰.

Der Unterschied der Lebenserwartung zwischen den einzelnen Regionen und Nationen wird durch Größen wie Entwicklungsstufe des einzelnen Landes (wenig entwickelte Länder, Entwicklungsländer oder Industrieländer) und davon abhängige Qualität der medizinischen Versorgung und Ernährungslage beeinflusst. Auch genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle.

Der Unterschied in der Lebenserwartung besteht weltweit, sowohl in Regionen mit einem niedrigen Lebensstandard als auch in Regionen mit einem hohen Lebensstandard. Um die Ursache hierfür zu klären, beschäftigen sich Wissenschaftler seit Jahrzehnten mit der Frage, warum Frauen durchschnittlich älter werden als Männer.

2.2.4. Die Krankheitssituation bei Männern und Frauen in Deutschland

Das Statistische Bundesamt veröffentlichte für das Jahr 2013 die Ergebnisse des Mikrozensus für den Bereich Gesundheit. Demnach waren 2013 15,1% der deutschen Bevölkerung krank, 14,5% der männlichen und 15,7% der weiblichen Personen (alle Altersgruppen).

Einen detaillierten Überblick über die erfassten stationären Behandlungsdiagnosen der deutschen Bevölkerung (nach dem ICD 10 Code¹¹) für das Jahr 2012 publizierte die Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Im Jahr 2012 betrug der Bevölkerungsstand 80.523.700 Einwohner, davon waren 48,9% (39 381 100) Männer und 51,1% (41 142 600) Frauen. Für 24,3% der Frauen und 22,8% der Männer wurden Behandlungsdiagnosen mittels ICD 10 Codierung¹¹ erfasst. Die häufigsten Diagnosen der Frauen und Männer sind in der Grafik 1 dargestellt.

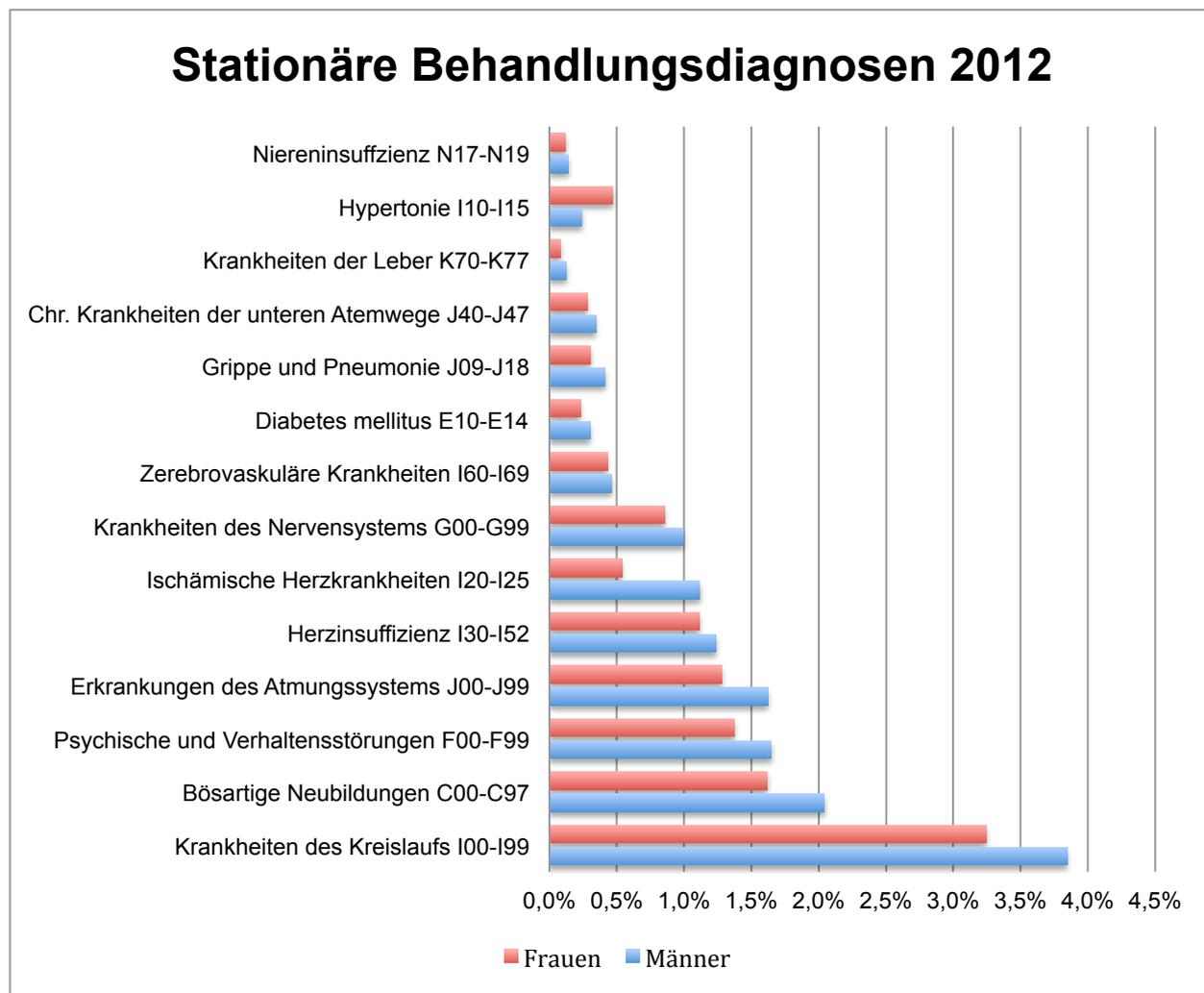
Männer hatten im Vergleich zu Frauen unter den aufgeführten Erkrankungen wie Krankheiten des Kreislaufs, bösartige Neubildungen, Psychische und Verhaltensstörungen, Erkrankungen des Atmungssystems, Herzinsuffizienz, ischämische Herzkrankheiten, zerebrovaskuläre Krankheiten, Diabetes mellitus, Grippe und Pneumonie, Krankheiten der Leber immer den größeren Anteil.

Hypertonie wurde etwas mehr bei weiblichen Patienten dokumentiert.

Niereninsuffizienz und chronische Krankheiten der unteren Atemwege waren bei beiden Geschlechtergruppen ähnlich häufig vertreten.

Grafik 1: Auswahl der 2012 erhobenen stationären Diagnosen (ICD 10 Code¹¹)

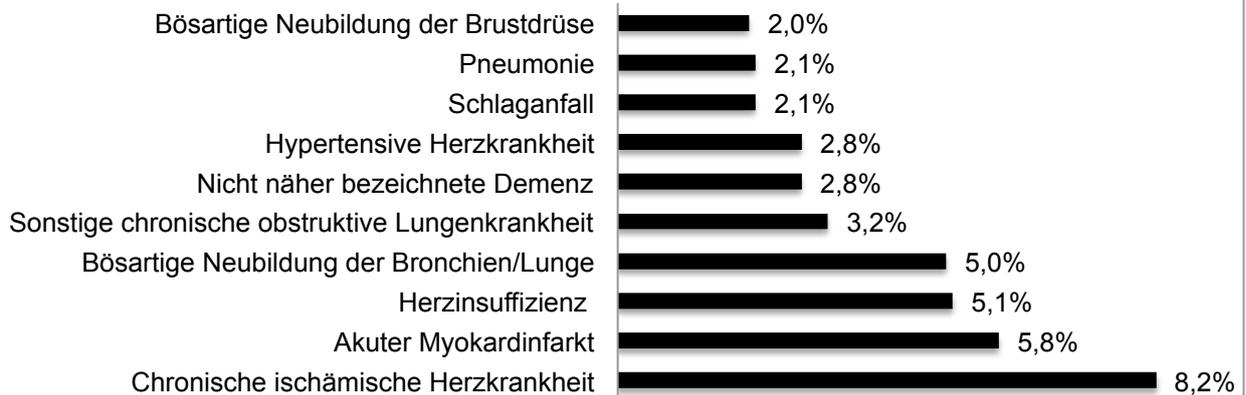
Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl von Frauen (41.142.600) und Männern (39.381.100) in der deutschen Bevölkerung



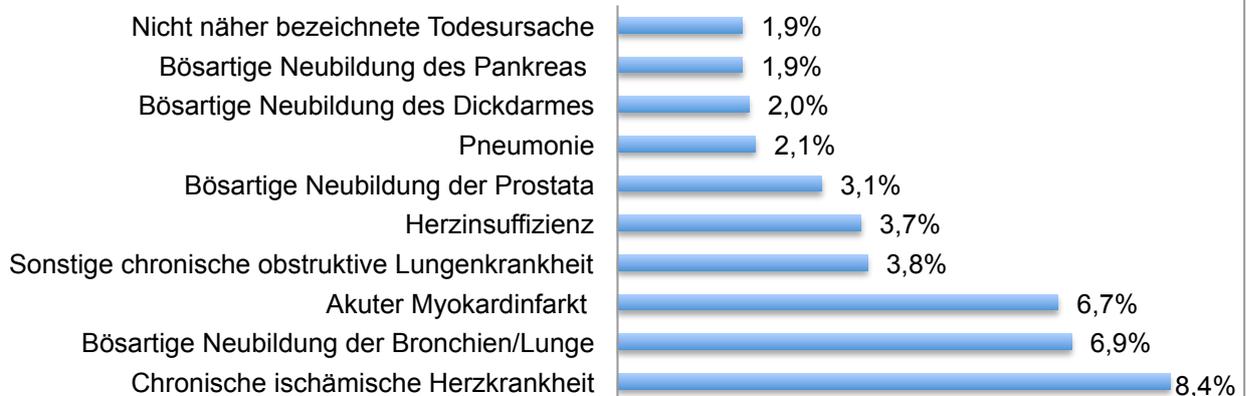
Die zehn häufigsten Todesursachen im Jahr 2013¹⁰ zeigten ebenfalls, dass Erkrankungen in Deutschland bei Frauen und Männern unterschiedlich gehäuft auftreten. Abgesehen von Erkrankungen der primären und sekundären Geschlechtsorgane, zählten nur bei Männern die Pneumonie, die bösartige Neubildung des Pankreas sowie des Dickdarms zu den 10 häufigsten Todesursachen.

Frauen hingegen starben häufig an Demenz und kardiovaskulären Erkrankungen wie der hypertensiven Herzkrankheit, Schlaganfall und Vorhofflattern/Vorhofflimmern.

Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland 2013



Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland, 2013 (Männer)



Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland, 2013 (Frauen)



Die Daten liefern keine Aussage darüber, ob eine bestimmte Erkrankung mit einer höheren oder geringeren Sterblichkeit bei Männern und Frauen einhergeht. Aber sie sind Beispiele dafür, dass die Schwerpunkte bei Prävention und Behandlung von Erkrankungen bei Männern und Frauen in Deutschland unterschiedlich gesetzt werden müssen.

2.2.5. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei pulmonalen Erkrankungen

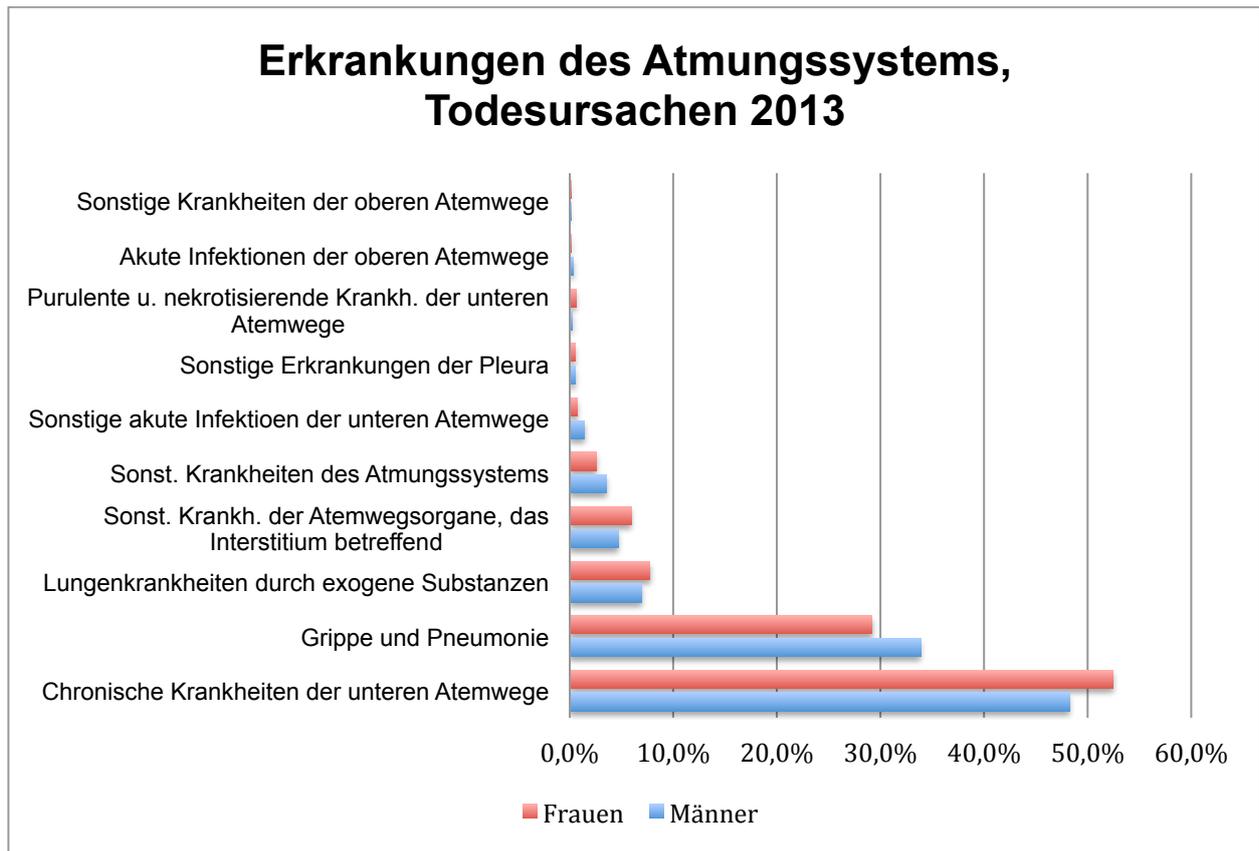
Im Fachgebiet der Pneumologie finden sich zahlreiche Erkrankungen, bei denen die Prävalenz bei einem Geschlecht überwiegt. So erkranken Frauen im Vergleich zu Männern häufiger an einem Asthma bronchiale¹², Adenokarzinom der Lunge (Prävalenz 126:69)¹³ und pulmonalarteriellen Hypertonie (Prävalenz 936:230)¹⁴. Nicht so deutlich, aber dennoch etwas häufiger bei Frauen nachzuweisen sind die interstitielle Lungenerkrankung bei Kollagenosen (Prävalenz 24:10)¹⁵, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose (Prävalenz 62:40)¹⁶, nichtspezifische interstitielle Pneumonie (Prävalenz 24:22 bis 197:189)¹⁷ und respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (Prävalenz 17:15)¹⁸. Eine Erkrankung, die ausschließlich bei Frauen auftritt, ist die Lymphangioliomyomatosis¹⁹.

Bei Männern treten bevorzugt idiopathische Lungenfibrosen (Prävalenz 568:352 bzw. 149:99)^{20,21}, interstitielle Lungenerkrankungen (Prävalenz 12639:9126 bzw. 136:122)²² sowie chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen²³ auf.

Eine weitere Betrachtung von geschlechtsspezifischen Unterschieden neben der Prävalenz ist der Aspekt der Mortalität von pulmonalen Erkrankungen.

Im Jahr 2013 verstarben insgesamt 893.825 Einwohner der Bundesrepublik Deutschland (51,9% waren männlich)¹⁰. Nicht mitgezählt sind hierbei Erkrankungen aufgrund äußerer Ursache mit Todesfolge. Das statistische Bundesamt ermittelte für 2013 einen Anteil von 7,3% der Todesursachen durch eine Lungenerkrankung. Frauen verstarben in 3,9% im Rahmen einer Lungenerkrankung, Männer in 3,4%. Die Erkrankungsgruppen innerhalb der Erkrankungen der Atmungssysteme (nach ICD 10) mit der höchsten Sterberate waren chronische Krankheiten der unteren Atemwege (50,3%, ICD J40-J47), gefolgt von Grippe und Pneumonie (31,4%, ICD 10 J09-J18). An letzterem verstarben Männer häufiger als Frauen (Grafik 3).

Grafik 3: Erkrankungen des Atmungssystem (Klassifikation gemäß ICD 10), Todesursachen 2013, Männer und Frauen



2.2.6. Die Rolle der Sexualhormone

Es gibt somit sowohl geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz von Krankheiten als auch im Verlauf bzw. der Sterblichkeit.

Der offensichtlichste Unterschied zwischen Männern und Frauen sind die Sexualhormone. Verschiedene Studien widmeten sich daher der Frage, inwiefern z.B. Östrogen als weibliches Sexualhormon Einfluss auf die Entstehung von Lungenerkrankungen hat.

Im Bereich der Tumorgenese zeigten Studien, dass Östrogen Einfluss auf die Entstehung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms, insbesondere des Adenokarzinoms hat^{24, 25-27}. Hammoud et. al.²⁸ untersuchte in einem Mausmodell geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entstehung und Progression von Lungenkarzinomen. Dabei wurde weiblichen Mäusen mit intakten Ovarien und ovariectomierten Mäusen sowie männlichen Mäusen Östradiol verabreicht. Nach 10 Wochen wurden die Lungen histologisch untersucht. Weibliche Mäuse wiesen doppelt so häufig Lungentumore auf wie männliche Mäuse. Zwischen ovariectomierten weiblichen Mäusen und männlichen Mäusen

bestand dieser Unterschied nicht. Die Tumoren von weiblichen Mäusen mit intakten Ovarien waren höher differenziert als die von ovariectomierten Mäusen. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass Östrogen als Tumorpromoter fungiert.

Bei Lungenfibrosen ist die Datenlage widersprüchlich. Da Lungenfibrosen häufiger Männer als Frauen betreffen, liegt die These nahe, dass Östrogene einen protektiven Einfluss haben. Zudem gibt es Daten, die einen positiven therapeutischen Effekt auf die pulmonale Hypertension durch Östrogen belegen²⁹. Da Lungenfibrosen Ursache einer pulmonalen Hypertension darstellen, untersuchte Tofovic et al.³⁰ in einem Rattenmodell den Einfluss von Östradiol auf die Bleomycin-induzierte Lungenfibrose. Hierbei wurden weibliche ovariectomierte und nicht-ovariectomierte Ratten untersucht, die mit intratracheal verabreichtem Bleomycin behandelt wurden. Eine Untergruppe erhielt 2-Methoxyestradiol (2ME). Bleomycin induzierte eine Fibrose, Inflammation und pulmonale Hypertonie. Ratten, die mit 2ME behandelt wurden, wiesen eine geringere Inflammation und Mortalität auf als Ratten, die ovariectomiert waren und kein 2ME erhielten. Somit wurde dem Östradiol eine protektive Wirkung in der Entstehung von Lungenfibrosen zugesprochen.

Eine Arbeit von Gharaee-Kermani et al.³¹ kommt zu dem Ergebnis, dass Östradiol die Entstehung der Lungenfibrose fördert. Die Arbeitsgruppe untersuchte ebenfalls an weiblichen ovariectomierten Ratten, welche Auswirkung Östradiol auf die Entstehung der Lungenfibrose nach Bleomycin-Inhalation hat. Ovariectomierte Ratten, die keine Östradiolsubstitution erhielten, wiesen eine verminderte Fibrosierung der Lunge auf. Ratten mit Östradiolsubstitution hingegen hatten eine vergleichbare Fibrosierung wie weibliche Ratten mit intakten Ovarien.

Trotz der teils widersprüchlichen Datenlage gibt es Bestrebungen, eine antiöstrogene Therapiestrategie insbesondere bei malignen Lungenerkrankungen zu entwickeln. So sind Aromataseinhibitoren (z.B. Letrozol³², Anastrozol³³, Exemestan), Östrogenrezeptorantagonisten (Fulvestrant) und selektive Östrogenrezeptorinhibitoren (Tamoxifen³⁴, Raloxifen, Toremifen) ins Visier der Forschung geraten.

Auch außerhalb der Pneumologie werden geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht, insbesondere im Bereich der Immunantwort.

So gibt es bei Autoimmunerkrankungen viele Beispiele, bei denen Frauen häufiger betroffen sind. Genannt seien Schilddrüsenerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, der

systemische Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, systemische Sklerose, Sjögren Syndrom, Myasthenia gravis und Multiple Sklerose³⁵.

Tabelle 2: Verteilung von Autoimmunerkrankungen auf das Geschlecht^{36, 37}

Erkrankung	Prävalenz Deutschland	Frauen : Männer
Hashimoto-Thyreoiditis	5-10%	9 : 1
Systemischer Lupus erythematodes	40/100.000 Einwohner	10 : 1
Rheumatoide Arthritis	1%	2-3 : 1
Systemische Sklerose	1-25/100.000 Einwohner	5 : 1
Sjögren Syndrom	0,2%	20 : 1
Myasthenia gravis	4-10/100.000 Einwohner	2 : 1
Multiple Sklerose	149/100.000 Einwohner	3 : 2

Exazerbationen dieser Erkrankungen werden oft in Zusammenhang mit bestimmten Phasen des Menstruationszyklus und der Schwangerschaft beobachtet als Ausdruck für den Einfluss der weiblichen Hormone auf die T-Lymphozytenfunktion.

T-Zellen sind eine Untergruppe der Lymphozyten und sie erfüllen wichtige Aufgaben im menschlichen erworbenen Immunsystem. Über spezifische Rezeptoren erkennen sie Antigene und können über eine Bindung mit dem Oberflächenantigen CD4 (sog. CD4 positive T-Helferzellen) Zytokine produzieren und somit die humorale Immunantwort steuern. Die T-Helferzellen werden in TH1-Zellen und TH2-Zellen eingeteilt. Die TH1 Zellen entstehen unter Einfluss von IL-12 und sezernieren die Zytokine IFN- γ und IL-2 (zellvermittelte Immunität). Für die humorale Immunantwort sind die TH2-Zellen verantwortlich, die IL-4 vermittelt entstehen. Sowohl IL-12 als auch IL-4 werden durch Makrophagen produziert. Die TH2-Zellen führen durch ihre Wirkung auf B-Lymphozyten zur Herstellung von humoralen Antikörpern.

Weitere wichtige Interleukine sind IL-6 und IL-10.

Einige Untersuchungen haben sich damit beschäftigt, geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Produktion von Interleukinen (IFN- γ , IL-2, IL-4, IL10) zu objektivieren. Eindeutige übereinstimmende Ergebnisse gibt es dennoch nicht. Lediglich eine verminderte T-Lymphozytenzahl bei Männern scheint nachweisbar³⁸.

In vitro Untersuchungen der B-Zellen-Lymphozytenfunktion deuten darauf hin, dass Östrogen die IgG und IgM Produktion stimuliert und Testosteron inhibiert^{39,40}.

Monozyten übernehmen eine wichtige Aufgabe sowohl in der spezifischen als auch in der unspezifischen Immunabwehr. Zusammen mit Makrophagen bilden sie das mononukleäre phagozytierende System (MPS), welches bei der Immunabwehr bei Infektionen eine wichtige Rolle spielt. Monozyten sind zudem an der Produktion von wichtigen Zytokinen beteiligt wie IL-1 β , TNF- α , IL-12, IL-18 und IL-6. Inwiefern sich hier geschlechtsspezifische Unterschiede insbesondere hormoneller Ursache finden lassen, wurde in mehreren Arbeiten untersucht³⁸.

So gibt es Hinweise, dass Östrogen einen hemmenden Effekt auf die Monozytenanzahl hat. Ben Hur et. al zeigte einen Anstieg von Monozyten im peripheren Blut bei Frauen in der Menopause als Folge der abnehmenden Östrogenrezeptor-Produktion⁴¹.

Auch die TNF- α Bildung ist hormonell beeinflusst. Hier gibt es allerdings widersprüchliche Ergebnisse, ob die weiblichen Sexualhormone zu einer vermehrten oder verminderten TNF- α Bildung führen^{42,43}.

Zahlreiche Publikationen beschäftigten sich mit IL-6 als wichtigen Regulator bei Entzündungsreaktionen und Aktivator der Akute-Phase-Proteine sowie als einen wichtigen Bestandteil des Knochenstoffwechsels. Verschiedene Arbeiten zeigen einen ansteigenden IL-6 Spiegel nach der Menopause^{44,45,46}, während unter Hormonsubstitutionstherapie verminderte Spiegel auftraten. Die übereinstimmende Auffassung ist, dass Östrogen zu einem erniedrigten IL-6 Spiegel führt.

Auch tierexperimentelle Untersuchungen deuten auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Immunantwort bei infektiösen Erkrankungen hin.

Weibliche Mäuse im Proöstrus Status (sog. Vorbrunst), bei denen eine Sepsis induziert wurde, wiesen eine niedrigere Letalität als männliche Mäuse auf. Beobachtet wurde bei diesem Experiment eine niedrigere IL - 2 und IL - 3 – Freisetzung bei den männlichen Mäusen.⁴⁷ In prospektiven Studien über Sepsis zeigte sich eine bessere Prognose für Frauen. Bei gleichem Schweregrad, welcher mit etablierten Scores erhoben wurde, zeigten sich bei Männern ansteigende Spiegel für Tumor Nekrose Faktor bis Tag 10. Bei Frauen konnten ansteigende Interleukin - 10 Level nachgewiesen werden. Sowohl bei postmenopausalen Frauen als auch bei Männern erhöhte sich der Östradiolwert im Verlauf der Sepsis, wobei dieser bei den Frauen etwas höher lag. Der Testosteronwert war in beiden Gruppen im Normbereich. Die Komplikationen wie Peritonitis und nekro-

tisierende Pankreatitis waren bei Frauen und Männern vergleichbar. Die Krankenhausmortalität lag dennoch unterschiedlich bei 70% bei den Männern und 23% bei den Frauen⁴⁸.

In der Fachliteratur anerkannt ist, dass weibliche und männliche Hormone einen Einfluss auf das Immunsystem und damit auf die Entstehung und Bekämpfung von Krankheiten haben. Und es ist nachvollziehbar, dass dadurch bedingte Unterschiede zu einem ungleichen Outcome bei Männern und Frauen führen können. Der pathophysiologische Mechanismus ist aber noch nicht vollständig verstanden.

Untersuchungen bei der Pneumonie hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede beziehen sich meist auf nosokomial erworbene Pneumonien, die nach einem Trauma auftreten.

So zeigte Offner et al. ein deutlich erhöhtes Risiko für Männer, nach einem Trauma an einer schweren Infektion zu erkranken⁴⁹. Unter schweren Infektionen zählten neben der Pneumonie allerdings auch Empyeme, Lungenabszesse, abdominelle und pelvine Abszesse, ausgedehnte Wundinfektionen und Meningitiden.

2.3. Fragestellung

Für die Diagnostik und Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie sind die Informationen zum Alter der Patientin bzw. des Patienten, zu Vorerkrankungen, zum häuslichen Umfeld, über eventuelle antimikrobielle Vorbehandlung sowie zu den klinisch erhebbaren Vitalwerten und die Beachtung von Risikofaktoren grundlegend für eine optimale Therapie.

Nicht berücksichtigt wird bisher das Geschlecht, wobei zahlreiche Untersuchungen ein geringeres Überleben für Männer bei der ambulant erworbenen Pneumonie und anderen Infektionskrankheiten regelmäßig dokumentieren. Insgesamt gibt es jedoch wenig aussagekräftige Daten, um Empfehlungen auszusprechen.

Bei bestimmten Krankheitsbildern gehört die Berücksichtigung des Geschlechts heute zum klinischen Alltag. Genannt sei das Beispiel des akuten Myokardinfarkts.

Die vorliegende Arbeit untersucht Daten von 8986 Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von 2002 bis 2011 aufgrund einer ambulant erworbene Pneumonie ambulant oder stationär behandelt und im Kompetenznetz CAPNETZ registriert wurden. Der Fokus liegt auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Demographie, der klinischen Befunde und des Schweregrades, der Komorbiditäten, des Erregerspektrums, der antibiotischen Therapie und der Mortalität. Das Follow Up der Patientinnen und Patienten erfolgte nach 30 und 180 Tagen.

3. Patienten und Methodik

Die untersuchten Daten stammen aus dem Kompetenznetz CAPNETZ und umfassen den Zeitraum 2002 bis 2011 mit insgesamt 8986 Patientinnen und Patienten, davon sind 55,6% männlich und 44,4% weiblich. CAPNETZ wird durch 23 verschiedene Local Clinical Centers (LCC) repräsentiert, die über Deutschland, Österreich und der Schweiz verteilt sind (s. Abbildung 1). Ein LCC ist in der Regel ein Krankenhaus, welches sowohl stationär behandelte Patientinnen und Patienten als auch ambulant behandelte Patientinnen und Patienten von kooperierenden niedergelassenen Arztpraxen für CAPNETZ rekrutiert.



Abb. 1 (www.capnetz.de 2013)

Einschlusskriterien für die Patientinnen und Patienten waren neben dem Einverständnis die Volljährigkeit, Nachweis eines pneumonischen Infiltrats im Röntgen Thorax sowie Vorhandensein eines der folgenden Kriterien: Husten, purulentes Sputum und/oder positiver Auskultationsbefund. Bei Nichtvorhandensein eines Röntgenbild des Thorax, war Fieber (rektale Temperatur $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ oder axilläre/orale/aurikuläre Temperatur $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) ein notwendiges Kriterium.

Ausschlusskriterien waren Widerruf der Zustimmung der Patientin bzw. des Patienten, ein stationärer Krankenhausaufenthalt in den letzten 28 Tagen, Zytostatikatherapie in den letzten 28 Tagen bzw. Neutropenie mit neutrophilen Granulozyten $< 1000/\mu\text{l}$, Steroidtherapie (≥ 20 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag >14 Tage), HIV-Infektion, immunsupprimierende Therapie nach Organ- oder Knochenmark-Transplantation und eine floride Tuberkulose.

Am Tag der Diagnosestellung „Ambulant erworbene Pneumonie“ wurden bei der Patientin bzw. dem Patienten folgende anamnestische Daten erhoben: Geburtsdatum, Geschlecht, Kontaktdatum, Körpergröße und -gewicht, häusliche Versorgung (z.B. ob die Patientin bzw. der Patient aus einem Pflegeheim kommt), Nikotinkonsum sowie Komorbiditäten (chronische Atemwegserkrankung, chronische Nierenerkrankung, chronische Lebererkrankung, Tumorerkrankung, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankung und Diabetes mellitus Typ II) sowie der CRB 65 Score bzw. CURB 65 Score (Kapitel 4.2.).

In der körperlichen Untersuchung wurden die Vitalwerte erhoben und dokumentiert (Blutdruck, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Temperatur, periphere Sauerstoffsättigung) sowie Symptome erfragt (Husten, Sputum, Pleuraschmerz, Verwirrtheit). Das Aufnahme-labor umfasste ein Differentialblutbild sowie Elektrolyte, Nierenretentionswerte, C-reaktives Protein und Glukose.

Mikrobiologische Materialien wie Sputum, Blutkultur, evtl. Punktionsmaterial, Urin (Pneumokokken Antigen Test, Legionellen Antigentest), Tracheobronchialsekret wurden asserviert und hinsichtlich des Erregerspektrums im Rahmen des Kompetenznetzes untersucht und dokumentiert.

Die initial eingeleitete Antibiotikatherapie wurde dokumentiert.

Das erste Follow Up erfolgte nach 14 Tagen und dokumentierte den Status der Patientin bzw. des Patienten. Hier gab die Patientin bzw. der Patient in einem telefonisch geführten Interview an, ob sie bzw. er sich „besser“, „unverändert“ oder „schlechter“ fühle. War die Patientin bzw. der Patient zwischenzeitlich verstorben, wurde das Todes-

datum dokumentiert. Nach insgesamt 30 Tagen wurde bei denjenigen Patientinnen und Patienten erneut der Status erhoben, die bei der ersten Befragung „unverändert“ oder „schlechter“ angegeben hatten. Das abschließende Follow up erfolgte nach 180 Tagen bei allen Patientinnen und Patienten. Hier wurde der Überlebensstatus ermittelt.

Diese Daten wurden für die vorliegende Arbeit hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede untersucht. Für die biostatistischen Auswertungen wurde mit Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics Version 21 gearbeitet. Die deskriptive Analyse wurde mithilfe von Häufigkeitsverteilung und Mittelwerten durchgeführt. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden mittels Chi-Quadrat-Test und t-Test ermittelt.

Für die Überlebensanalysen wurde Chi Quadrat und Kaplan-Meier verwendet.

Um einen Zusammenhang zwischen Auftreten einer Komorbidität und 30-Tage-Mortalität zu ermitteln, wurde mit Hilfe der univariaten Analyse das Quotenverhältnis (Odds Ratio, OR) errechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten

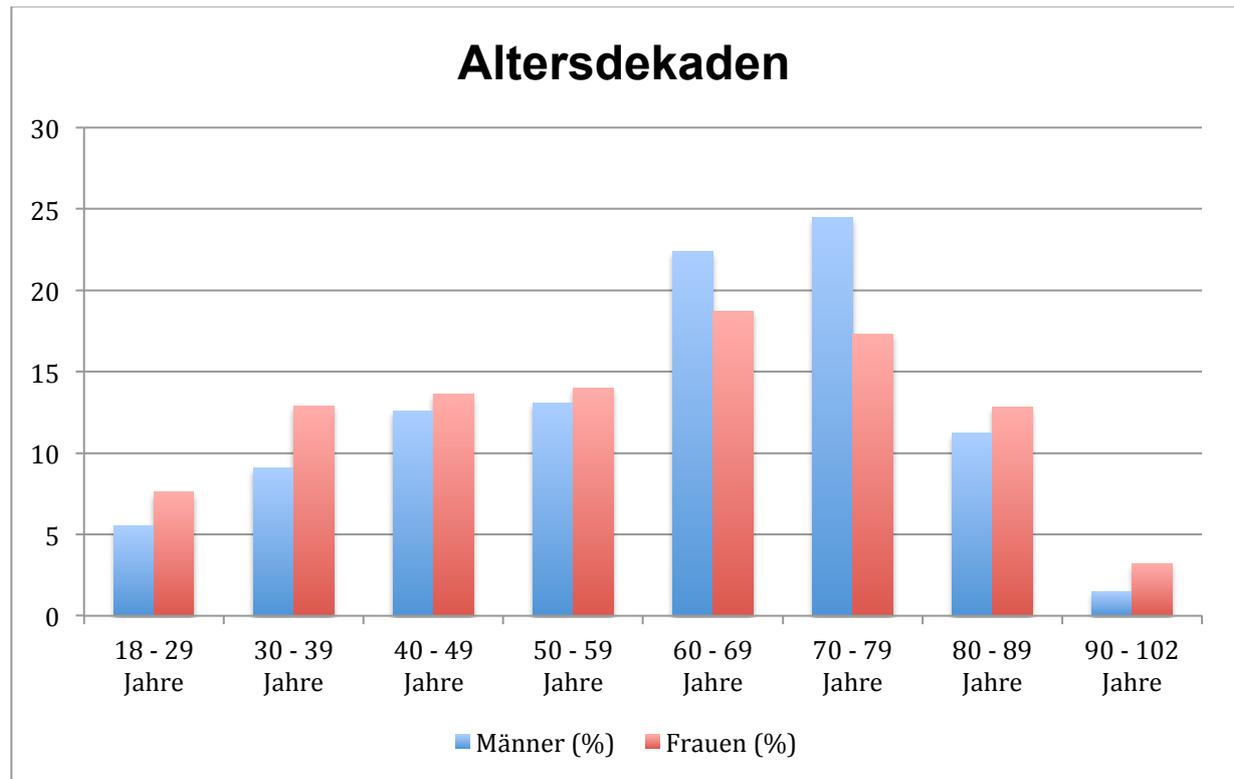
Im Zeitraum von 2002 bis 2011 wurden 9522 Patientinnen und Patienten bei CAPNETZ registriert und davon wurden 2827 (29,7%) Patientinnen und Patienten ambulant und 6695 (70,3%) Patientinnen und Patienten stationär behandelt.

Die Daten für ein vollständiges Follow Up nach 180 Tagen lagen bei 8986 Patientinnen und Patienten vor.

Das Patientenkollektiv bestand zu 55,6% (4996) aus Männern und zu 44,4% (3990) aus Frauen. Das durchschnittliche Alter betrug 61 Jahre bei den Männern und 59 Jahre bei den Frauen. Aus einem Pflegeheim kamen 515 Patientinnen und Patienten (5,7%). Frauen kamen häufiger aus einem Pflegeheim (6,9% vs. 4,8%, $p < 0,001$) als Männer.

Männer waren im Durchschnitt 2 Jahre älter als Frauen. Wie die Grafik 4 zeigt, sind Männer häufiger in den Altersdekaden 60 - 69 und 70 - 79 Jahren vertreten, während Patienten im Alter unter 59 Jahren häufiger weiblich waren.

Grafik 4 Altersdekaden bei Männer und Frauen in Prozent.



4.2. Schweregrad nach CRB 65 Score

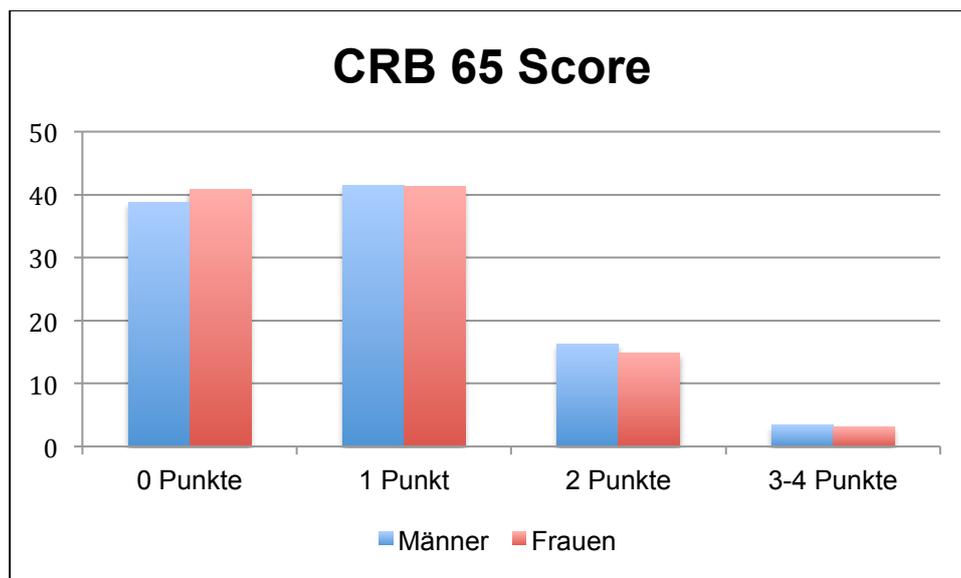
Der CRB 65 Score vergibt jeweils einen Punkt bei Vorliegen folgender Parameter:

- Pneumonie bedingte Desorientiertheit
- Spontane Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$
- Blutdruck (systolisch $< 90\text{mmHg}$ oder diastolisch $\leq 60\text{mmHg}$)
- Alter ≥ 65 Jahre

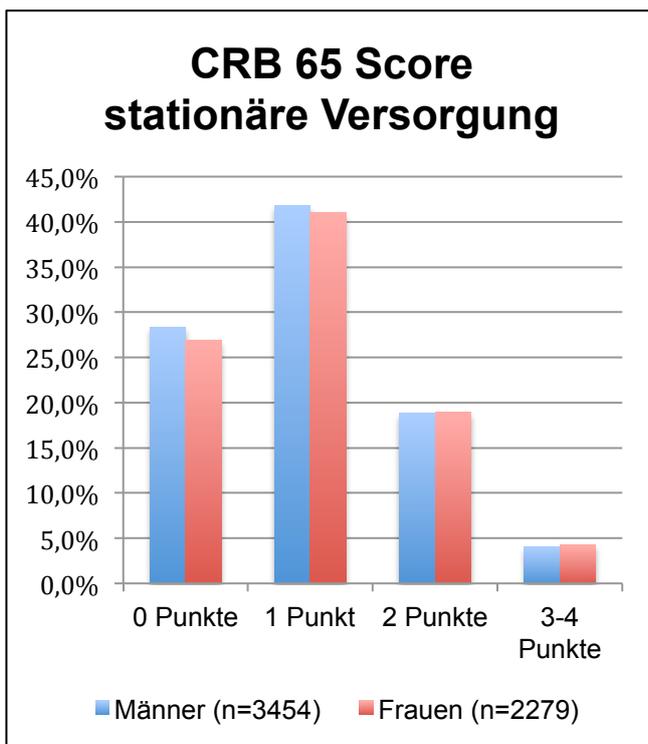
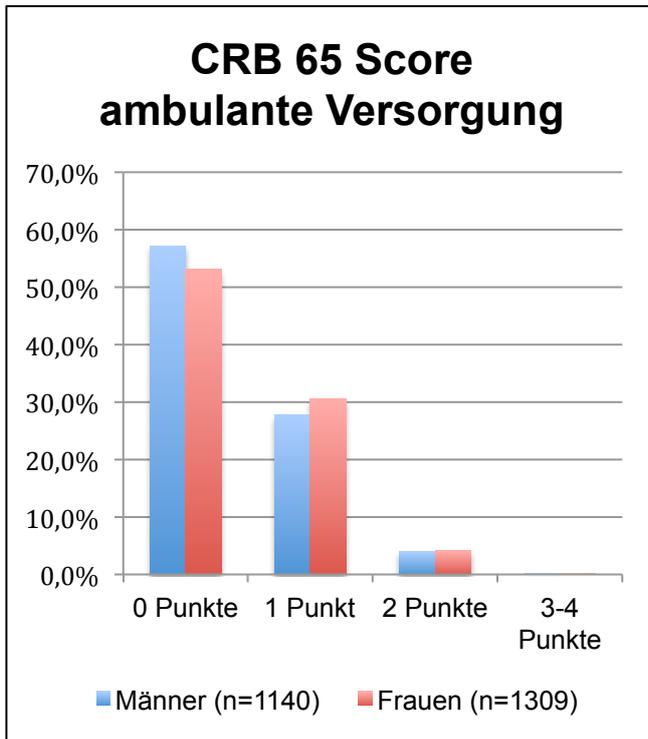
Im gesamten Kollektiv wurde die Atemfrequenz zu 92,4% dokumentiert, weshalb keine vollständige Ermittlung des CRB 65 Score möglich war. In dem untersuchten Patientenkollektiv lagen die Daten zum CRB 65 Score in 8182 Fällen (91,1%) vor. Bei 3588 (89,9%) Frauen und bei 4594 (91,9%) Männern waren die Angaben vollständig. Die Verteilung des Schweregrades zeigte zwischen den Geschlechtern einen leichten Unterschied lediglich in der Gruppe mit 2 Punkten ($p < 0,05$) (siehe Grafik 4a).

Die Unterscheidung in ambulant und stationär behandelte Patientinnen und Patienten weist eine gleichmäßige Verteilung der Schweregrade bei Männern und Frauen auf (Grafik 4b).

Grafik 4a CRB 65 Score: Verteilung von Männer (n=4594) und Frauen (n=3588), prozentuale Angabe innerhalb des Geschlechts.



Grafik 4b: CRB 65 Score bei ambulant und bei stationär behandelten Patientinnen und Patienten



Die 515 Patientinnen und Patienten, die aus einem Pflegeheim kamen, hatten im Durchschnitt einen höheren CRB 65 Score (bei 448 lagen die Daten für den CRB 65 Score vollständig vor):

4,9% CRB 65 Score	= 0
31,1% CRB 65 Score	= 1
34,4% CRB 65 Score	= 2
16,7% CRB 65 Score	= 3 oder 4.

4.3. Klinische und labordiagnostische Daten

Die Daten der körperlichen Untersuchung lagen bei 92,1% (Atemfrequenz) bis 98,7% (Blutdruck nach Riva Rocci) vor. Im Durchschnitt betrug die Atemfrequenz 21 ± 6 pro Minute, die Körpertemperatur $37,7 \pm 1,2$ °Celsius und der nicht invasiv gemessene Blutdruck RR 129 ± 22 / 75 ± 12 mmHg. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ist zwar nachweisbar, jedoch so gering, dass er für den klinischen Alltag nicht von praktischer Bedeutung ist. So haben Frauen eine etwas niedrigere Atemfrequenz von 20 ± 5 pro Minute (Männer 21 ± 6 /min) und eine niedrigere Körpertemperatur von $37,7 \pm 1,1$ °C (Männer $37,8 \pm 1,2$ °C).

Die labordiagnostischen Daten lagen in 85,5% (Harnstoff) bis 94,7% (Leukozyten) vor. Betrachtet wurden Laborwerte, die für ein Infektgeschehen und einen möglichen septischen Verlauf relevant sind. Im Mittel hatte eine Patientin bzw. ein Patient mit einer ambulant erworbenen Pneumonie eine leichte Leukozytose von $12,4 \pm 6,1$ /nl sowie ein deutlich erhöhtes C-reaktives Protein von $123,46 \pm 118,4$ mg/l.

Die Werte für Thrombozyten ($272,1 \pm 114,2$ /nl), Natrium ($136,8 \pm 4,8$ mmol/l) und Harnstoff ($40,5 \pm 30,8$ mg/dl) lagen durchschnittlich im Normbereich.

In der Auswertung hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich, dass Männer eine höhere Leukozytose ($12,6 \pm 5,9$ /nl versus $12,3 \pm 6,3$ /nl), eine niedrigere Thrombozytenzahl ($257,9 \pm 112,7$ /nl versus $290,2 \pm 113,6$ /nl) sowie einen höheren Harnstoff ($43,9 \pm 31,3$ mg/dl versus $36,2 \pm 26,6$ mg/dl) aufwiesen als das weibliche Kollektiv.

4.4. Komorbiditäten

Die am häufigsten angegebene Komorbidität war die chronische Atemwegserkrankung (34,5%), gefolgt von Herzinsuffizienz (18,2%), Diabetes mellitus Typ II (15,9%), Vorliegen einer Tumorerkrankung (9,3%), zerebrovaskulärer Erkrankung (9,3%), chronische Nierenerkrankung (8,1%) und am geringsten war eine chronische Lebererkrankung (3,0%) bekannt.

Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten bei allen Komorbiditäten nachgewiesen werden ($p < 0,01$). So zeigen die Ergebnisse, dass alle der aufgeführten Begleiterkrankungen häufiger bei dem männlichen Kollektiv auftraten (Tabelle 3).

Patientinnen und Patienten, die sich in stationärer Behandlung befanden, wiesen häufiger Begleiterkrankungen auf als ambulant behandelte Patientinnen und Patienten bzw. wurden Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten häufiger stationär behandelt.

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten und Vergleich (t-test)

	Frauen (n = 3990)	Männer (n = 4996)	p-Wert
Chr. Atemwegserkrankung	1261 (31.6%)	1838 (36.8%)	< 0.001
Herzinsuffizienz	626 (15.7%)	1006 (20.1%)	< 0.001
Diabetes mellitus Typ II	553 (13.9%)	877 (17.6%)	< 0.001
Tumorerkrankung bekannt	329 (8.2%)	506 (10.1%)	0.002
Chr. Nierenerkrankung	203 (5.5%)	395 (8.5%)	< 0.001
Zerebrovaskuläre Erkr.	339 (8.5%)	494 (9.9%)	0.026
Chronische Lebererkrankung	88 (2.2%)	178 (3.6%)	< 0.001

	Ambulante Behandlung		Stationäre Behandlung	
	Männer (n=1279)	Frauen (n=1489)	Männer (n=3717)	Frauen (n=2501)
Chr. Atemwegserkrankung	425 (33.2%)	444 (29.9%)	1413 (38.0%)	817 (32.7%)
Herzinsuffizienz	81 (6.3%)	64 (4.3%)	925 (24.9%)	562 (22.5%)
Diabetes mellitus Typ II	96 (7.5%)	74 (5.0%)	781 (21.0%)	479 (19.2%)
Tumorerkrankung bekannt	65 (5.1%)	97 (6.5%)	441 (11.9%)	232 (9.3%)
Chr. Nierenerkrankung	25 (2.0%)	15 (1.0%)	452 (12.2%)	234 (9.4%)
Zerebrovaskuläre Erkr.	36 (2.8%)	18 (1.2%)	458 (12.3%)	321 (12.8%)
Chronische Lebererkrankung	35 (2.7%)	17 (1.1%)	143 (3.8 %)	71 (2.8%)

Aus einem Pflegeheim kamen 515 Patienten (5,7%), wobei Frauen häufiger betroffen waren als Männer (6,9% vs. 4,8%, $p < 0,001$).

In dem vorliegenden Kollektiv hatten Pflegeheimpatientinnen und Patienten in 29,3% einen Diabetes mellitus Typ II, 56,3% eine zerebrovaskuläre Erkrankung, 46,6% eine Herzinsuffizienz, 20,2% eine chronische Nierenerkrankung, 3,7% eine chronische Lebererkrankung, 31,5% eine chronische Atemwegserkrankung und bei 10,5% war eine Tumorerkrankung bekannt.

Die Gegenüberstellung von Männern und Frauen aus einem Pflegeheim hinsichtlich der Komorbiditäten ergibt lediglich einen signifikanten Unterschied bei der Herzinsuffizienz, wobei hier Frauen häufiger betroffen sind (50,9% versus 41,7%, $p < 0,05$) und bei der chronischen Atemwegserkrankung, die häufiger bei Männern auftrat (Frauen 27,5% versus Männer 36,0%, $p < 0,05$). Alle anderen Begleiterkrankungen treten ähnlich häufig beim männlichen wie weiblichen Geschlecht auf.

4.5. Erregerdiagnostik und Erregerspektrum

Bei den 8986 Patientinnen und Patienten lagen in folgender Anzahl Materialien für mikrobiologische Untersuchungen vor:

- 92,9% Blut
- 85,6% Urin
- 50,4% Sputum
- 3,1% Tracheobronchialsekret
- 2,0% Bronchoalveoläre Lavage/PSB (protected specimen brush)

Zudem wurden bei 86,3% der Patientinnen und Patienten Untersuchungen hinsichtlich einer durch *Mycoplasma pneumoniae* hervorgerufenen Pneumonie mittels PCR und/oder Antikörpernachweis aus serologischem und respiratorischem Material durchgeführt.

Es lagen bei 8602 von 8986 Patientinnen und Patienten (95,7%) mindestens eines der aufgeführten Materialien zur Erregerdiagnostik vor. Jedoch ist die erfolgreiche Nachweisrate eines Erregers je nach Material sehr unterschiedlich.

Die besten Trefferquoten lagen mit 46,3% (131/283 Patientinnen und Patienten) bei der Auswertung des Tracheobronchialsekrets und mit 42,9% (76/177 Patientinnen und Patienten) bei der bronchoskopisch gewonnenen BAL/PSB, gefolgt vom Sputum (35,0%; 1580/4513 Patientinnen und Patienten). Wenn ein Pleuraerguss punktiert wurde, gelang in 16,7% der Fälle ein Erregernachweis (10/60 Patientinnen und Patienten).

Die mikrobiologischen Untersuchungen des Urins umfassten den Antigennachweis von Legionellen und Pneumokokken sowie das Anlegen und Auswerten einer Kultur. Insgesamt gelang mit diesen Methoden in 4,6% ein Erregernachweis (102/2199 Untersuchungen).

Das am häufigsten vorliegende Material, das Blut, konnte nur in 2,7% (242/8986 Patientinnen und Patienten) zur Klärung des Haupterregers beitragen.

Das Vorhandensein von biologischem Material war bei Männern und Frauen vergleichbar (Männer 96,1%; Frauen 95,3%).

Tabelle 4: Mikrobiologisches Material und Nachweis von Erregern

	Männer	Erreger gefunden	Frauen	Erreger gefunden
Material vorhanden	4801 (96,1%)	1156 (23,1%)	3801 (95,3%)	972 (24,4%)
Blut	4657 (93,2%)	155 (3,3%)	3689 (92,5%)	87 (2,4%)
Urin	4296 (86,0%)	308 (7,2%)	3398 (85,2%)	249 (7,3%)
Sputum	2602 (52,1%)	938 (36,0%)	1926 (48,3%)	642 (33,3%)
TBS	178 (3,6%)	89 (50,0%)	104 (2,6%)	42 (40,4%)
BAL/PSB	108 (2,2%)	49 (45,4%)	70 (1,8%)	27 (38,4%)
Pleurapunktat	41 (0,8%)	7 (17,1%)	17 (0,4%)	3 (17,6%)

TBS=Tracheobronchialsekret; BAL=Bronchoalveoläre Lavage, PSB= protected specifimen brush

Urin: Erreger gefunden=positiver Nachweis von Pneumokokken / Legionellen AG

Insgesamt gelang bei 2128 Patientinnen und Patienten (24,7% aller Patientinnen und Patienten mit Probematerial) der Erregernachweis.

Folgende Erreger wurden nachwiesen und als pathogen bewertet:

Viren

Adenoviren, Enteroviren, Influenza, Influenza A, Influenza B, Influenza H1N1, RS-Viren

Gramnegative Bakterien

Acinetobacter spp., Branhamella catarrhalis, Burkholderia cepacia, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Citrobacter spp., Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Enterobacter spp., Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus spp., Hafnia alvei, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella bozemanii, Legionella pneumophila, Legionella spp., Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Prevotella buccae, Prevotella denticola, Prevotella spp., Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas paucimobilis, Pseudomonas spp., Serratia marcescens, Serratia spp, Stenothrophomonas maltophilia, Veillonella parvula, Veillonella spp.

Grampositive Bakterien

Enterococcus faecium, Enterococcus spp., Peptococcaceae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus warneri, Streptococcus acidominimus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus constellatus, Streptococcus gallolyticus, Streptococcus intermedius, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptokokken (β -häm) non-A, non-B.

Bakterien ohne Gramfärbung

Mycoplasma pneumoniae

Die am häufigsten gefundenen Erreger waren Str. pneumoniae, Legionella spp., Mycoplasma pneumoniae, H. influenzae, Influenza A, S. aureus, E. coli, Klebsiella pneumoniae und Pseudomonas aeruginosa. Diese 9 Bakterien und Viren betreffen 92,7% aller Erregernachweise.

Weitere 7,3% teilen sich in sehr geringen Fallzahlen (unter 1%) auf die sonstigen über 40 verbliebenen und oben aufgeführten Erreger auf.

Ein besonderes Kollektiv aufgrund der erhöhten Letalität stellen die Pflegeheimpatienten und Pflegeheimpatientinnen dar. Daher wurde untersucht, ob es Unterschiede im Erregerspektrum gab. Bei 428 von 515 Pflegeheimpatienten und -patientinnen war Material für mikrobiologische Untersuchungen vorhanden (83,1%). In 21,4% der Fälle wurde ein Erreger nachgewiesen.

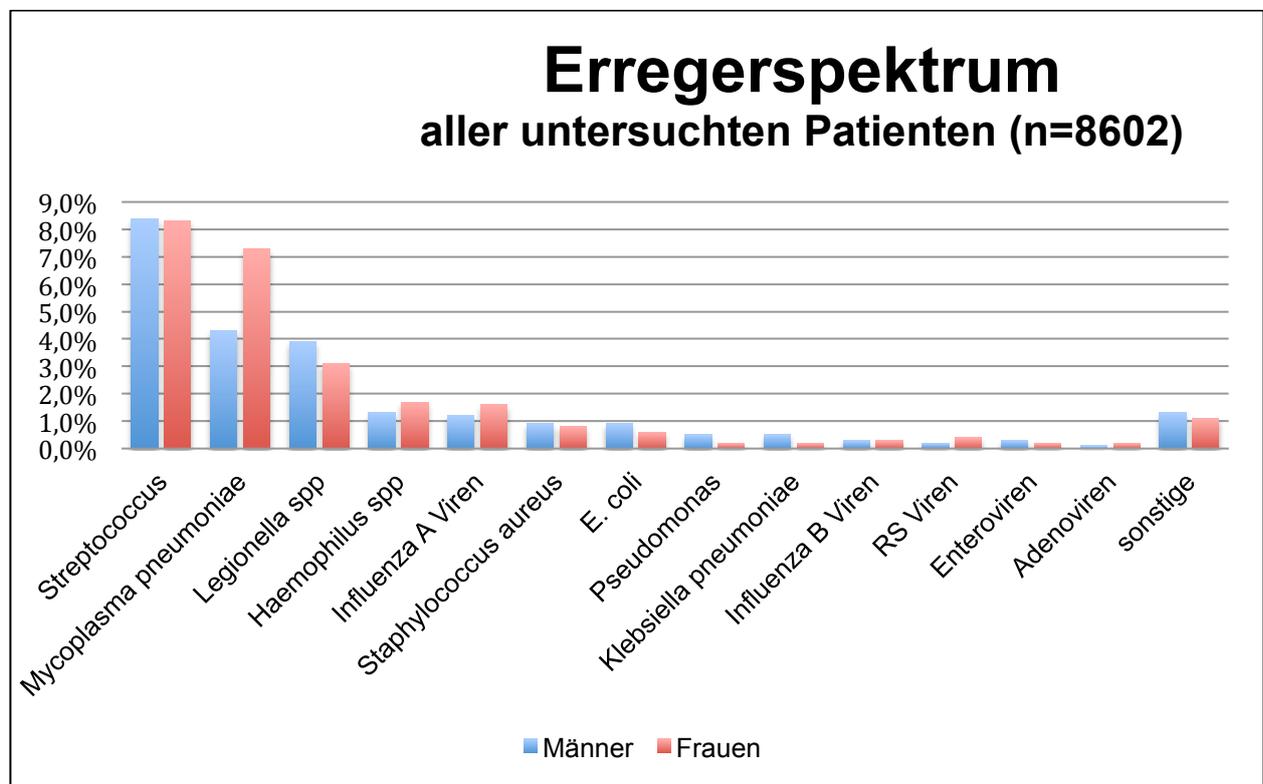
Die häufigsten nachgewiesenen Erreger unter allen Pflegeheimpatienten und -patientinnen waren Streptococcus pneumoniae (7,4%), Legionellen (2,5%), S. aureus (2,5%), Influenza A Viren (1,6%), E. coli (1,4%) sowie Pseudomonas aeruginosa (1,0%).

Bei 70,5% wurden Untersuchungen hinsichtlich einer durch Mycoplasma pneumoniae hervorgerufenen Pneumonie durchgeführt. Bei nur 0,4% wurde eine Pneumonie durch Mycoplasma pneumoniae nachgewiesen.

Haemophilus influenzae und Klebsiella pneumoniae sind zusammengenommen zu 1,0% vertreten. In 1,7% wurden jeweils 1 Fall Str. agalactiae, Str. pyogenes, Enteroviren, Enterococcus faecium, Moraxella catarrhalis, Adenoviren, Prevotella spp., Staph. warneri und Str. intermedius dokumentiert.

Zusammenfassend spiegelt sich das Keimspektrum des gesamten Kollektivs mit Ausnahme der Mycoplasmen auch im Bereich der Pflegeheimpatientinnen und -patienten wider.

Grafik 5: Erregerspektrum aller Patientinnen und Patienten mit mikrobiologischer Untersuchung



Wie die Grafik 5 zeigt, ist Streptococcus pneumoniae der am häufigsten nachgewiesene Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie. Das Vorkommen ist zwischen den Geschlechtern gleich.

3,6 % der Pneumonien wurden durch Legionellen Spezies verursacht, wobei bei Männern eine höhere Anzahl mit 3,9% (188 von 4801) als bei Frauen (119 von 3801; 3,1%) vorlag, die war allerdings nicht signifikant ($p=0,053$).

Unterschiede gibt es bei Mycoplasma pneumoniae, auf deren Unterschiede nun genauer eingegangen werden soll.

4.5.1. Mycoplasma pneumoniae - Pneumonie (MPP)

Insgesamt wurden bei 7755 Patientinnen und Patienten Untersuchungen hinsichtlich einer durch Mycoplasma pneumoniae hervorgerufenen Pneumonie durchgeführt (4315 Männer, 3440 Frauen). Eine MPP lag definitionsgemäß vor, bei

1. positiver PCR der Mycoplasma pneumoniae DNA in respiratorischem Material und/oder
2. positivem IgM Test im Serum mittels ELISA.

Bei 487 von 7755 untersuchten Patientinnen und Patienten (6,3%) stellte sich die Diagnose einer Mycoplasma pneumoniae - Pneumonie. Patientinnen wiesen dabei einen deutlich höheren Anteil auf (8,2% versus 4,8%, $p < 0,001$). Dieser Unterschied besteht auch nach Aufteilen des Kollektivs in Patientinnen und Patienten jünger als 65 Jahre und Patientinnen und Patienten im Alter von 65 Jahren und älter (Tabelle 5) sowie in den Altersdekaden 30-39 Jahre, 60-69 Jahre und 70-79 Jahre (jeweils $p < 0,05$). Über alle Altersgruppen haben Frauen prozentuell immer einen höheren Anteil an M. pneumoniae - Pneumonien als Männer.

Tabelle 5: Ambulant erworbene Pneumonie durch Mycoplasma pneumoniae bezogen auf Altersdekaden.

	Männer	Frauen	p-Wert
18-29 Jahre	50/251 (19,9%)	69/265 (26,0%)	0,117
30-39 Jahre	52/409 (12,7%)	89/463 (19,2%)	0,010
40-49 Jahre	56/563 (9,9%)	50/484 (10,3%)	0,838
50-59 Jahre	18/570 (3,2%)	27/493 (5,5%)	0,068
60-69 Jahre	19/983 (1,9%)	26/663 (3,9%)	0,020
70-79 Jahre	10/1028 (1,0%)	14/578 (2,4%)	0,030
80-89 Jahre	1/458 (0,2%)	5/409 (1,2%)	0,106
90-102 Jahre	0/53 (0%)	1/85 (1,2%)	1,000
unter 65 Jahre	186/2229 (8,3%)	246/1993 (12,3%)	0,000
65 Jahre und älter	20/2086 (1,0%)	35/1447 (2,4%)	0,001
Gesamtkollektiv	206/4315 (4,8%)	281/3440 (8,2%)	0,000

4.6. Therapie

4.6.1. Ambulante und stationäre Versorgung

In dem untersuchten Kollektiv befanden sich 2768 von 8986 Patientinnen und Patienten (30,8%) in ambulanter Behandlung. Frauen wurden häufiger ambulant behandelt als Männer (37,3% versus 25,6%, $p < 0,001$). Dieser Unterschied ist in allen Altersdekaden nachweisbar. Lediglich ab einem Alter von 80 Jahren gleichen sich die Zahlen an. Im Alter ab 80 Jahren wurden 6,9% der Frauen und 6,3% der Männer ambulant behandelt. Die Altersgrenze von 65 Jahren ist prognostisch relevant und wird im CRB 65 Score mit einem Punkt versehen. Auch in der Altersklasse über 65 Jahre wurden mehr Frauen (370/1745 (21,2%)) ambulant behandelt. Bei den männlichen Patienten waren es 350 von 2475 (14,1%), ($p < 0,001$). Die Tabelle 6 verdeutlicht den Trend, dass sich Frauen häufiger in ambulanter Behandlung befanden, unabhängig vom CRB 65 Score.

Tabelle 6: CRB 65 Score und ambulante Behandlung

CRB 65 Score	Männer	Frauen	p-Wert
0 Punkte	732/1784 (41,0%)	790/1463 (54,0%)	0,000
1 Punkt	354/1907 (18,6%)	456/1482 (30,8%)	0,000
2 Punkte	51/749 (6,8%)	61/533 (11,4%)	0,005
3 Punkte	3/141 (2,1%)	2/97 (2,1%)	1,000
4 Punkte	0	0	-

Wie unter 4.2. beschrieben gibt es keinen geschlechtsspezifischen Unterschied im Schweregrad gemessen am CRB 65 Score im gesamten Patientenkollektiv. Aufgrund der ungleichen Verteilung der ambulanten Behandlung zwischen den Geschlechtern, untersuchten diese Arbeit, ob Frauen möglicherweise einen niedrigeren CRB 65 Score haben, wenn man die ambulante Behandlung getrennt von der stationären betrachtet. Tabelle 7 zeigt, dass sich auch innerhalb des ambulant behandelten Patientenkollektivs keine Unterschiede im Schweregrad ergeben.

Somit bietet der CRB 65 Score keine Erklärung dafür, warum Frauen häufiger ambulant behandelt wurden.

Tabelle 7: Verteilung des CRB 65 Score getrennt nach ambulanter und stationärer Behandlung

CRB 65 Score	Ambulante Behandlung		Stationäre Behandlung	
	Männer (n=1140)	Frauen (n=1309)	Männer (n=3454)	Frauen (n=2279)
0 Punkte	732 (64,2%)	790 (60,4%)	1052 (30,5%)	673 (29,5%)
1 Punkt	354 (31,1%)	456 (30,6%)	1553 (45,0%)	1026 (45,0%)
2 Punkte	51 (4,0%)	61 (4,1%)	698 (20,2%)	472 (18,9%)
3 Punkte	3 (0,3%)	2 (0,1%)	138 (4,0%)	95 (3,8%)
4 Punkte	-	-	13 (0,4%)	13 (0,6%)

4.6.2. Antibiotikatherapie

Bei den Patientinnen und Patienten wurde am Aufnahmetag die initial verordnete Antibiotikatherapie dokumentiert. Am häufigsten eingesetzt wurde bei Männern und bei Frauen Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor, Moxifloxacin und Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor plus Clarithromycin, wobei Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor und Moxifloxacin zwischen den Geschlechtern unterschiedlich häufig verordnet wurde (Tabelle 8).

Clarithromycin war der häufigste Kombinationspartner. Als Monotherapie kam es in 3,0% bei den Männern und in 3,6% der Frauen zum Einsatz (Tabelle 9).

Tabelle 8: Initiale Antibiotikatherapie und Kombinationen

	Männer (n=4996)	Frauen (n=3990)	p Wert
Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor (mono)	23,8%	21,1%	0,003
Moxifloxacin	11,1%	15,5%	<0,001
Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor plus Clarithromycin	8,5%	7,1%	0,016
Cephalosporin 3. Generation	6,3%	6,6%	0,517
Cephalosporin 3. Generation plus Clarithromycin	5,9%	5,5%	0,437
Aminopenicillin	5,0%	6,2%	0,023

Levofloxacin	4,1%	4,5%	0,295
Cephalosporin 2. Generation	3,6%	3,7%	0,821
Clarithromycin	3,0%	3,6%	0,109
Cephalosporin 2. Generation plus Clarithromycin	2,9%	2,2%	0,061
Acylaminopenicilline plus β -Laktamaseinhibitor	2,4%	1,4%	0,002
Cephalosporin 3. Generation plus Roxithromycin	2,5%	2,2%	0,405
Cephalosporin 2. Generation plus Roxithromycin	2,4%	1,7%	0,022
Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor plus Roxithromycin	2,5%	2,0%	0,075
Ciprofloxacin	1,2%	1,3%	0,698
Roxithromycin	1,0%	1,3%	0,236
Ketolide	0,8%	1,2%	0,040
Azithromycin	0,6%	1,1%	0,005
Carbapeneme	0,4%	0,2%	0,078
Azithromycin plus sonstige Kombinationen	2,2%	2,1%	0,827
Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor plus diverse Kombinationspartner	2,1%	1,4%	0,010
Acylaminopenicilline plus β -Laktamaseinhibitor plus sonstige Kombinationen	0,6%	0,2%	0,005
sonstige	7,2%	7,8%	0,312

Tabelle 9: Wirkstoffe, die am häufigsten eingesetzt wurden im Vergleich zwischen Männern und Frauen (mehrere Wirkstoffe pro Patientin bzw. Patient möglich)

	Männer (n=4996)	Frauen (n=3990)	p-Wert
Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor	1843 (36,9%)	1257 (31,5%)	<0,000
Clarithromycin	1109 (22,2%)	809 (20,3%)	0,028
Cephalosporin 3. Generation	847 (17,0%)	642 (16,1%)	0,278
Moxifloxacin	617 (12,3%)	663 (16,6%)	<0,000
Cephalosporin 2. Generation	484 (9,7%)	342 (8,6%)	0,072
Roxithromycin	472 (9,4%)	306 (7,7%)	0,003
Aminopenicillin	283 (5,7%)	267 (6,7%)	0,046
Levofloxacin	249 (5,0%)	208 (5,2%)	0,629
Acylaminopenicillin plus β -	228 (4,6%)	117 (2,9%)	<0,000

Laktamaseinhibitor			
Ciprofloxacin	112 (2,2%)	82 (2,1%)	0,560
Azithromycin	82 (1,6%)	87 (2,2%)	0,072
Ketolide	42 (0,8%)	50 (1,3%)	0,058
Carbapenem	39 (0,8%)	14 (0,4%)	0,008

Wie bereits erörtert befanden sich Frauen häufiger in ambulanter Behandlung. Da stellt sich die Frage, ob Moxifloxacin bevorzugt Frauen im ambulanten Bereich verordnet wurde und sich der Geschlechterunterschied stationär aufhebt.

Moxifloxacin wurde ambulant 23,0% (294/1279) bei den männlichen Patienten und 25,1% (373/1489) bei den weiblichen Patienten verordnet ($p=0,212$). Im stationären Bereich betrug der Einsatz bei den Männern 8,7% (323/3717) und bei den Frauen 11,6% (290/2501). Das ist weiterhin ein signifikanter Unterschied ($p<0,000$). Die Bevorzugung bei den Frauen bleibt somit unabhängig vom Behandlungsort bestehen.

4.7. Mortalität

4.7.1. 30 Tage Mortalität

Von insgesamt 8986 Patientinnen und Patienten sind innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung 388 (4,3%) Patientinnen und Patienten verstorben. Männer hatten in diesem Zeitraum eine höhere Letalität: 239/4996 (4,8%) Männer versus 149/3990 (3,7%) Frauen ($p=0,016$).

In den Altersdekaden 18 bis 29 Jahre, 30 bis 39 Jahre, 40 bis 49 Jahre, 50 bis 59 Jahre, 70 bis 79 Jahre, 80 bis 89 Jahre und 90 bis 102 Jahre konnte kein signifikanter Unterschied in den Mortalitätsraten zwischen Frauen und Männer festgestellt werden.

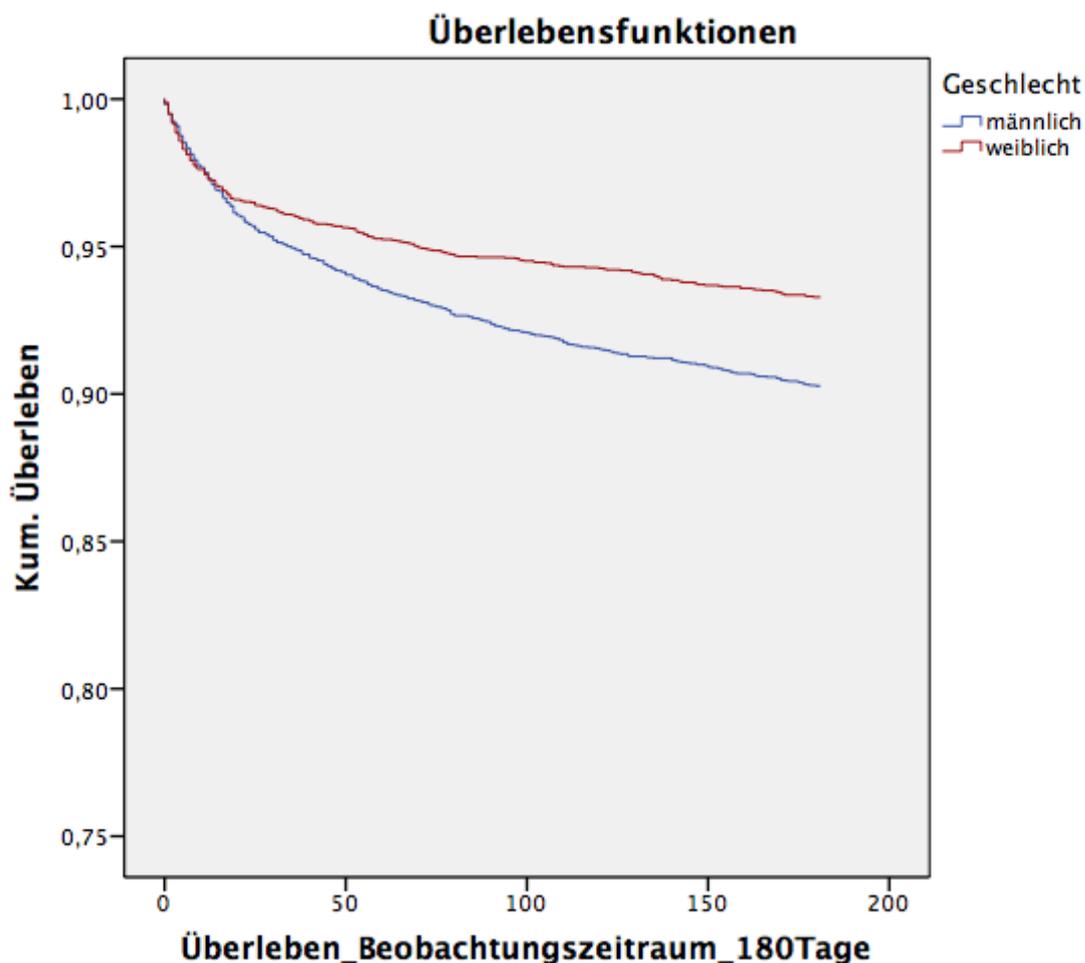
Allerdings zeigte sich in der Altersdekade 60 bis 69 Jahre ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$): Es verstarben 54 von 1119 Männer (4,8%) und 15 von 747 Frauen (2,0%).

Betrachtet man nur die Patientinnen und Patienten, die aus einem Pflegeheim kommen, wiesen männliche Patienten eine 30-Tage-Mortalität von 21,9% und Frauen 24,2% ($p<0,601$) auf. Insgesamt lag die Mortalität von Pflegeheimpatientinnen und -patienten bei 38,8%. Der Anteil von Pflegeheimpatientinnen und -patienten an allen Todesfällen lag bei 30,7%.

4.7.2. 180 Tage Überleben

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 180 Tagen sind 754 Patientinnen und Patienten verstorben. Somit haben 91,6% den Beobachtungszeitraum überlebt. Frauen haben mit 268 Todesfällen von 3990 Patientinnen das bessere Überleben von 93,3% als Männer (486 Todesfälle von 4996 Patienten, entspricht ein Überleben von 90,3%). Die Grafik 6 zeigt die Berechnung mit Hilfe der Kaplan Meier Kurve ($p < 0,001$).

Grafik 6: Überlebenskurve (Kaplan Meier) nach 180 Tagen bei **Männer (blau)** und **Frauen (rot)**



Auch über einen längeren Zeitraum von 180 Tagen zeigt sich der geschlechts-spezifische Unterschied nur im stationären Bereich. Das Überleben bei ambulant behandelten Patientinnen und Patienten lag bei Männern bei 98,5% und bei Frauen bei 99,2% ($p = 0,090$).

Im Kollektiv der stationär behandelten Patientinnen und Patienten überlebten 87,4% der

Männer und 89,8% der Frauen die ersten 180 Tagen ($p=0,007$).

Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv nach Altersdekaden, stellt sich ein Unterschied bei folgenden Gruppen dar:

In der Altersdekade 60 bis 69 Jahre beträgt das Überleben bei Männern 90,2% (110 Todesfälle bei 1119 Patienten), während es bei Frauen bei 96,0% liegt (30 Todesfälle bei 747 Patientinnen) ($p<0,001$).

In der nächsten Dekade 70 bis 79 Jahre verhält es sich ähnlich: 85,8% der Männer überlebten (174 Todesfälle bei 1225 Patienten), bei den Frauen sind es mit 87,7% mehr (62 Todesfälle bei 689 Patientinnen), ($p=0,001$).

Dass in dem männlichen Kollektiv weniger Patienten überlebten, zeigt sich in allen Altersdekaden, allerdings ist der Unterschied im Alter unter 59 Jahren und über 80 Jahren statistisch nicht signifikant.

Pflegeheimpatientinnen und -patienten hatten ein 180-Tage-Überleben von 61,2%. Bei den Männern überlebten 62,4%, bei den Frauen 60,1% die ersten 180 Tage. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

4.7.3. CRB 65 Score und Mortalität

Bei 804 Patientinnen und Patienten gab es keine Angabe zum CRB 65 Score.

Die Mortalität nach 30 Tagen bei den 8182 Fällen mit dokumentierten CRB 65 Score war wie folgt:

CRB 65 Score = 0 Punkte	22/3247	verstorben	(0,7%)
CRB 65 Score = 1 Punkt	116/3389	verstorben	(3,4%)
CRB 65 Score = 2 Punkte	134/1282	verstorben	(10,5%)
CRB 65 Score = 3-4 Punkte	65/264	verstorben	(24,6%)

Die Mortalität nach 180 Tagen bei den 8182 Fällen mit dokumentierten CRB 65 Score war wie folgt:

CRB 65 Score = 0 Punkte	49/3247	verstorben	(1,5%)
CRB 65 Score = 1 Punkt	270/3389	verstorben	(8,0%)
CRB 65 Score = 2 Punkte	251/1282	verstorben	(19,6%)
CRB 65 Score = 3-4 Punkte	100/264	verstorben	(37,9%)

Der in 4.7.2. dargelegte geschlechtsspezifische Unterschied in der Mortalität lässt sich auch nach Unterteilung in den CRB 65 Score nachweisen (die absoluten Fallzahlen können u.a. der Tabelle 6 entnommen werden):

<u>30 Tage Beobachtungszeitraum</u>	Männer	vs.	Frauen in %
CRB 65 Score = 0 Punkte	1,0%		0,3%
CRB 65 Score = 1 Punkt	4,3%		2,3%
CRB 65 Score = 2 Punkte	9,7%		11,4%
CRB 65 Score = 3 oder 4 Punkte	26,6%		21,8%

<u>180 Tage Beobachtungszeitraum</u>	Männer	vs.	Frauen in %
CRB 65 Score = 0 Punkte	2,1%		0,8%
CRB 65 Score = 1 Punkt	10,2%		5,1%
CRB 65 Score = 2 Punkte	19,4%		19,9%
CRB 65 Score = 3 oder 4 Punkte	40,9%		30,9%

4.7.4. Klinische Daten und Laborparameter und 30 Tage Mortalität

Die multivariate Analyse zeigte, dass sowohl für Frauen als auch Männer jeweils höhere Werte für Atemfrequenz, Herzfrequenz, Thrombozyten und Harnstoff sowie

niedrige Werte für den systolischen Blutdruck unabhängige Faktoren für das Risiko, innerhalb von 30 Tagen zu versterben, darstellten.

Tabelle 10: Multivariate Analyse, 30 Tage Mortalität

	Total			Frauen			Männer		
	OR	95% CI	P-Wert	OR	95% CI	P-Wert	OR	95% CI	P-Wert
Atemfrequenz	1.27	1.12-1.42	<0.001	1.05	0.86-1.29	0.60	1.43	1.23-1.57	<0.001
Herzfrequenz	1.36	1.22-1.53	<0.001	1.60	1.33-1.93	<0.001	1.23	1.06-1.43	0.006
RR systolisch	0.75	0.66-0.85	<0.001	0.72	0.58-0.90	0.003	0.76	0.64-0.89	<0.001
Thrombozyten	1.25	1.10-1.41	<0.001	1.28	1.03-1.59	0.027	1.23	1.05-1.43	0.009
Harnstoff	1.74	1.51-2.0	<0.001	1.38	1.11-1.72	0.004	2.02	1.68-2.42	<0.001

4.7.5. Komorbiditäten und das 30 Tage Mortalitätsrisiko

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass bei Männern häufiger Begleiterkrankungen vorliegen als bei Frauen. Und es wurde nachgewiesen, dass Männer häufiger an einer ambulant erworbenen Pneumonie versterben.

In diesem Teil der Arbeit soll untersucht werden, ob und welchen Einfluss die Komorbiditäten auf die 30 Tage Mortalität haben.

Zunächst soll das Auftreten von Komorbiditäten bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden dargelegt werden. Sechs der sieben dokumentierten Komorbiditäten lagen bei Nichtüberlebenden signifikant häufiger vor ($p < 0,001$). Diese waren der Diabetes mellitus Typ II (30,4% vs. 15,3%), die Herzinsuffizienz (46,9% vs. 16,9%), die chronische Niereninsuffizienz (25,0% vs. 7,3%), chronische Lebererkrankung (6,7% versus 2,8%), zerebrovaskuläre Erkrankung (33,8% vs. 8,2%) und die Tumorerkrankung (18,3% vs. 8,9%).

In der Gruppe der Nichtüberlebenden ist der Anteil der Frauen mit 38,4% (149/388) deutlich geringer als der Anteil der Männer (61,6%). Verstorbene männliche Patienten wiesen vier der sieben Komorbiditäten häufiger auf als verstorbene weibliche Patienten: Chronische Nierenerkrankung (25,5% versus 24,2%), chronische Lebererkrankung (8,4% versus 4,0%), chronische Atemwegserkrankung (40,2% versus 30,2%) und bekannte Tumorerkrankung (19,2% versus 16,8%).

Mittels einer univariaten Analyse lässt sich das Risiko berechnen, bei Vorhandensein einer bestimmten Komorbidität innerhalb von 30 Tagen zu versterben. Diese Analyse wurde für Männer und Frauen getrennt durchgeführt.

Tabelle 11: Univariate Analyse, Komorbiditäten und 30 Tage Mortalität

	Total			Frauen			Männer		
	OR	95% CI	P-Wert	OR	95% CI	P-Wert	OR	95% CI	P-Wert
Weibl. Geschlecht	0.77	0.63-0.95	0.016	---	---	---	---	---	---
Diabetes mellitus Typ II	2.43	1.94-3.04	<0.001	3.14	2.10-4.48	< 0.001	2.03	1.52-2.71	< 0.001
Herzinsuffizienz	4.36	3.54-5.36	<0.001	5.88	4.21-8.21	< 0.001	3.54	2.72-4.62	< 0.001
Chronische Nierenerkrankung	4.22	3.31-5.39	<0.001	5.43	3.64-8.09	< 0.001	3.58	2.63-4.86	< 0.001
Chronische Lebererkrankung	2.50	1.65-3.80	<0.001	1.92	0.83-4.48	0.143	2.66	1.64-4.32	< 0.001
Zerebrovaskuläre Erkrankung	5.73	4.58-7.17	<0.001	8.88	6.27-12.59	< 0.001	4.23	3.15-5.69	< 0.001
Tumorerkrankung bekannt	2.30	1.76-3.00	<0.001	2.35	1.50-3.66	0.001	2.23	1.59-3.11	< 0.001
Pflegeheimpatientin/-patient	9.19	7.24-11.66	<0.001	14.12	9.92-20.10	< 0.001	6.88	4.91-9.65	< 0.001

Tabelle 11 zeigt, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen der Diabetes mellitus Typ II, die Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Tumorerkrankungen sowie der Umstand, aus einem Pflegeheim zum kommen, mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, 30 Tage nach der Diagnose „Ambulant erworbene Pneumonie“ zu versterben.

Für chronische Atemwegserkrankungen konnte keine erhöhte 30 Tage Mortalität ermittelt werden.

Tabelle 12: Multivariate Analyse, Komorbiditäten und 30 Tage Mortalität

	Total			Frauen			Männer		
	OR	95% CI	P-Wert	OR	95% CI	P-Wert	OR	95% CI	P-Wert

Weibl. Geschlecht	0.70	0.53-0.92	0.011	---	---	---	---	---	---
Alter	1.45	1.27-1.65	<0.001	1.68	1.35-2.11	<0.001	1.37	1.16-1.61	<0.001
Pflegeheimpatientin/-patient	2.38	1.66-3.42	<0.001	2.04	1.19-3.52	0.010	2.52	1.53-4.15	<0.001
Herzinsuffizienz	1.41	1.07-1.85	0.016	1.28	0.80-2.04	0.31	1.53	1.08-2.16	0.017
Chronische Lebererkrankung	1.99	1.15-3.44	0.014	1.60	0.52-4.92	0.42	2.21	1.17-4.15	0.014
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1.52	1.10-2.11	0.012	1.69	1.0-2.87	0.051	1.44	0.95-2.20	0.089
Tumorerkrankung bekannt	2.04	1.46-2.83	<0.001	1.99	1.12-3.52	0.019	2.12	1.41-3.19	<0.001

Tabelle 12 stellt Risikofaktoren nach Adjustierung aller Komorbiditäten dar. So zeigt sich, dass das weibliche Geschlecht ein unabhängiger protektiver Faktor für die 30 Tage Mortalität ist. Der Umstand, aus einem Pflegeheim zu kommen, erhöht das Sterberisiko um 2,38. Ebenso sind die Herzinsuffizienz, die chronische Lebererkrankung, die zerebrovaskuläre Erkrankung sowie eine diagnostizierte Tumorerkrankung unabhängige Risikofaktoren für die 30 Tage Mortalität.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Männer im Gesamtkollektiv häufiger Komorbiditäten haben und diese mit einem erhöhten Risiko verbunden sind, innerhalb von 30 Tagen zu versterben. Das weibliche Geschlecht ist ein unabhängiger protektiver Faktor.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der ambulant erworbenen Pneumonie gibt. Diese betreffen das Überleben nach 30 und 180 Tagen sowie die Komorbiditäten, das Erregerspektrum und die Therapie.

Die sieben wesentlichen Aussagen dieser Arbeit sind:

1. Männer im Alter zwischen 60 und 69 Jahren mit einer ambulant erworbenen Pneumonie haben ein schlechteres Outcome als Frauen bei vergleichbarem Schweregrad (CRB 65 Score).
2. Komorbiditäten führen zu einer erhöhten Mortalität. Männer weisen mehr Komorbiditäten auf als Frauen.
3. Pflegeheimpatienten und Pflegeheimpatientinnen haben ein deutlich höheres 30 Tage Sterberisiko. Frauen leben häufiger in einem Pflegeheim. Sie haben dennoch kein schlechteres Outcome als Männer aus Pflegeheimen.
4. Bei Frauen wird häufiger *Mycoplasma pneumoniae* als pathogener Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie nachgewiesen.
5. Erhöhte Thrombozytenwerte sind mit einem erhöhten Sterberisiko innerhalb der ersten 30 Tage verbunden.
6. Die Therapie unterscheidet sich bei Frauen und Männern.
7. Das weibliche Geschlecht ist ein unabhängiger Faktor für ein besseres Überleben.

Zu 1)

Männer im Alter zwischen 60 und 69 Jahren mit einer ambulant erworbenen Pneumonie haben ein schlechteres Outcome als Frauen bei vergleichbarem Schweregrad (CRB 65 Score).

Die vorliegende Analyse wies ein schlechteres Outcome für Männer sowohl nach 30 Tagen (Mortalität 4,8% vs. 3,7%) als auch nach 180 Tagen (Überleben 90,3% vs. 93,3%) nach. Dies ist insbesondere in der Altersklasse 60 bis 69 Jahren signifikant.

Eine retrospektive Arbeit aus Ontario/Kanada von Crighton et. al.⁵⁰ untersuchte über 240.000 Patientenfälle, die aufgrund einer Pneumonie oder einer Influenza Infektion im Zeitraum von 1992 bis 2011 hospitalisiert wurden. Die höchste Inzidenz hatten Patientinnen und Patienten im Alter über 65 Jahre, wobei Männer mit 1.393 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner häufiger an einer Pneumonie bzw. Influenza erkrankten. Frauen im selben Alter hatten eine Inzidenzrate von 969 pro 100.000 Einwohner. Im Vergleich dazu erkrankten Patientinnen und Patienten unter 65 Jahre deutlich seltener und bezogen auf das Geschlecht in ähnlicher Anzahl (Inzidenz 83/100.000 bei Männern,

81/100.000 bei Frauen). Die Arbeit gibt leider nicht den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie gegenüber einer Influenzaerkrankung an. Ebenso gibt es keine Angabe zur Mortalität. Es wird aber beschrieben, dass Männer in höherem Alter häufiger an einer Pneumonie oder Influenzaerkrankung erkrankten.

Kaplan et al.⁵¹ untersuchte in einer retrospektiven Arbeit das Überleben eines Patientenkollektivs über 65 Jahre aus den USA, die aufgrund einer ambulant erworbenen Pneumonie im Krankenhaus behandelt wurden. Aus einem Pflegeheim kamen 4,3% der Patientinnen und Patienten. Die Krankenhausmortalität im gesamten Kollektiv betrug 10,6%, wobei Männer die höhere Mortalität als Frauen hatten (11,6% vs. 9,8%). Pflegeheimpatientinnen und -patienten haben ebenso ein geringeres Überleben (Mortalität 17,6% gegenüber 10,3% bei Nicht-Pflegeheimpatientinnen und -patienten). Als signifikante Prädiktoren für das Versterben nach Aufnahme in einem Krankenhaus wurde steigendes Alter, Pflegeheimbewohner und Komorbiditäten benannt. Das männliche Geschlecht wurde mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko von OR 1,15 angegeben.

Riquelme et al.⁵² beschäftigte sich bereits 1997 in seiner Publikation mit dem Patientenkollektiv über 65 Jahre, die an einer Pneumonie in Spanien erkrankten. Die häufigsten Vorerkrankungen waren kardiale Erkrankungen und COPD. Die untersuchten 101 Fälle wiesen folgende Hauptsymptome auf: Dyspnoe (71%), Husten (67%) und Fieber (64%), gefolgt von allgemeiner Schwäche, purulentem Sputum, Appetitlosigkeit, veränderter Befindlichkeit/Verwirrtheit, pleuritischen Schmerzen, Schüttelfrost und Zyanose. 19% hatten weder Husten noch Dyspnoe, Pleuraschmerzen oder purulentes Sputum. In nur 31% zeigte sich ein Symptomenkomplex aus Husten plus Dyspnoe plus Fieber.

Bereits 6 Tage vor der Aufnahme in das Krankenhaus traten die Symptome im Durchschnitt auf.

Die Arbeit zeigt wie unterschiedlich und häufig unspezifisch die Symptome bei älteren Patientinnen und Patienten sind. Als Folge kommt es zu einer verzögerten Diagnosestellung und Einleitung einer Therapie. So wurde in diesem Kollektiv in 40% der Fälle bei der 1. ärztlichen Visite die Pneumonie nicht diagnostiziert, bei 62% der Patientinnen und Patienten erfolgte die richtige Diagnose der ambulant erworbenen Pneumonie erst nach 72 Stunden.

Die Mortalität lag bei 26 von 101 Patientinnen und Patienten (26%), wovon 9 Patienten innerhalb der ersten 72 Stunden verstarben.

Dass das höhere Alter, insbesondere ab dem 65. Lebensjahr zu einem erhöhten Sterberisiko bei der ambulant erworbenen Pneumonie führt, wird durch die Erhebung verschiedener Score berücksichtigt.

Der CURB 65 als auch der CRB 65 sind weltweit gut untersuchte Scores, um Patientinnen und Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie in Gruppen einzuordnen, die eine Vorhersage des Mortalitätsrisikos erlauben. Beide Scores bewerten das Alter ab 65 als Risikofaktor. Eine niedrige Punktzahl ist mit einem geringen Sterberisiko verbunden⁶. Der CURB 65 berücksichtigt dabei den Serumharnstoff, wobei der Grenzwert bei 7mmol/l liegt (bzw. 42mg/dl). Dies erfordert eine Laboruntersuchung und ist gerade im ambulanten Bereich nicht sofort verfügbar. Der CRB 65 hat sich als gleichwertiger Score erwiesen und ist ohne eine Laboruntersuchung ermittelbar. Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde in 8182 von 8986 Fällen (91,1%) der CRB 65 dokumentiert, wobei eine fehlende Atemfrequenz der Hauptgrund für eine fehlende Dokumentation war.

Der CURB 65 konnte aufgrund des neben der Atemfrequenz zusätzlich fehlenden Serum-Harnstoffwertes nur bei 7084 von 8986 (78,8%) Patientinnen und Patienten ermittelt werden.

In den British Thoracic Society Guidelines⁶ als auch in der S3 Leitlinie Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetz CAPNETZ¹ wird die Verwendung des CURB 65 wie auch des CRB 65 Scores in Verbindung mit der klinischen Einschätzung gleichwertig empfohlen.

In dieser Arbeit wurde der CRB 65 untersucht. In der Tabelle 13 wird das Letalitätsrisiko nach CRB 65-Gruppe mit den aktuell geltenden Leitlinien gegenübergestellt, wobei die ATS-Guidelines aus 2007 nur Angaben zum CURB 65 liefern.

Tabelle 13: 30 Tage Letalität innerhalb CRB 65 Gruppen

	Thiemig	BTS Guidelines ⁶	S3 Leitlinie ¹	ATS Guidelines ⁵³	
CRB65 0	0,7%	1,2%	1%	CURB65 0	0,7%
CRB65 1	3,4%	5,3%	8%	CURB65 1	2,1%
CRB65 2	10,5%	12,2%		CURB65 2	9,2%
CRB65 3-4	24,6%	33%	30%	CURB65 3	14,5%
				CURB65 4	40%

Der geschlechtsspezifische Unterschied in der Mortalität spiegelt sich in den einzelnen CRB 65 Gruppen wider (siehe 4.7.3.). Hervorzuheben ist hierbei, dass es kaum einen Unterschied im Schweregrad bei den Frauen im Vergleich zu den Männern gibt (siehe Grafik 4a). Lediglich in der Gruppe 2 sind etwas mehr Männer vertreten (749 vs. 533 bzw. 16,3% vs. 14,9%).

Die höhere Mortalität bei den Männern ist somit nicht durch einen höheren CRB 65 Score bei Diagnosestellung zu erklären.

Eine prospektive Studie von Reade et al.⁵⁴ untersuchte bei über 2000 Patientinnen und Patienten aus den Vereinigten Staaten, ob das geringere Überleben bei Männern durch Unterschiede hinsichtlich Komorbiditäten, Rauchverhalten, Impfstatus oder Krankenversicherungsstatus erklärbar ist.

Im Ergebnis zeigte sich ein schlechteres Outcome für Männer nach 30, 90 und 365 Tagen. Die 30-Tage-Mortalität bei den Männern lag bei 7,0% versus 4,5% bei den Frauen, die 90-Tage Mortalität betrug 11,4% versus 8,6% und die 365-Tage-Mortalität 21,0% versus 16,0%.

Männer rauchten häufiger als Frauen und hatten häufiger Komorbiditäten. Unterschiede in der Pneumokokkenimpfung gab es nicht. Männer waren geringgradig weniger häufig krankenversichert (92,7% vs. 95,8%). Auch wurde erhoben, ob es eine „do not resuscitate“ Anweisung gab, also eine Therapieeinschränkung sowie Ausschluss einer kardiopulmonalen Wiederbelebung. Dies war gering häufiger bei Frauen der Fall (6,7% vs. 4,7%). Der Schweregrad nach dem Pneumonia Severity Index (PSI) war bei Männern leicht höher. Unterschiede in der Therapie gab es nicht, sodass die Autoren im Ergebnis keine hinreichende Erklärung für die erhöhte Sterblichkeit der Männer fanden.

Zu 2)

Komorbiditäten führen zu einer erhöhten Mortalität. Männer weisen mehr Komorbiditäten auf als Frauen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wiesen Männer bei der Diagnosestellung einer ambulant erworbenen Pneumonie bereits mehr Vorerkrankungen auf als Frauen. Nachgewiesen wurde dies für den Diabetes mellitus Typ II, der Herzinsuffizienz, der chronischen Nierenerkrankung, der chronischen Atemwegserkrankung, der zerebrovaskuläre Erkrankung, der Lebererkrankung sowie für die Tumorerkrankung. Die univariate Analyse zeigte für alle Komorbiditäten ein erhöhtes Risiko der 30-Tage-Mortalität. Ebenso war der Umstand, aus einem Pflegeheim zu kommen, mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden.

Welche Risikofaktoren bei der ambulant erworbenen Pneumonie eine Rolle spielen, wurde in zahlreichen Studien europaweit und in den USA sowie Kanada untersucht. Bei immunkompetenten Patientinnen und Patienten sind Atemwegserkrankungen wie COPD, Asthma sowie eine zurückliegende Pneumonie mit einem erhöhten Risiko verbunden, an einer ambulant erworbenen Pneumonie zu erkranken. Bei jungen Erwachsenen steigt das Pneumonierisiko mit der Anzahl zurückliegender Atemwegsinfekte⁵⁵.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit einem bis zu 3-fach erhöhtem Pneumonierisiko verbunden. Zerebrovaskuläre Erkrankungen einschließlich Schlaganfall sowie eine Demenzerkrankung führen ebenso zu einem erhöhten Risiko, an einer Pneumonie zu erkranken. Der Diabetes mellitus Typ II und Tumorerkrankungen werden mit einem moderat erhöhtem Risiko angegeben^{56,57,58,59,60}. Eine Lungenkrebserkrankung wurde mit einem bis zu 5-fach erhöhtem Risiko verbunden⁵⁸.

Auch für chronische Leber- und Nierenerkrankungen konnten diese Studien ein erhöhtes Risiko nachweisen⁵⁶⁻⁵⁸.

Sogenannte Lifestyle Faktoren wurden in dieser Arbeit nicht untersucht, können allerdings auch zu einem erhöhten Risiko führen, an einer ambulant erworbenen Pneumonie zu erkranken. So zeigte sich ein erhöhtes Risiko durch das Rauchen^{59,56,58} sowie durch einen täglichen Alkoholkonsum von über 60g bei Frauen bzw. 80g bei Männern⁶¹ und Untergewicht⁵⁵⁻⁵⁷. Leben in einem Haushalt mit über 10 Personen führe ebenso zu einem erhöhten Pneumonierisiko⁵⁶. Regelmäßiger Kontakt zu Kindern führt bei Frauen

bereits ab einem Kind im Haushalt und bei Männern ab 2 Kindern zu einem Pneumonierisiko⁵⁷.

Obwohl sich zahlreiche Studien mit Risikofaktoren befassen, gibt es kaum Untersuchungen, inwiefern sich diese Faktoren bei Frauen und Männern unterscheiden. Lediglich das männliche Geschlecht wird im Rahmen einer geschlechtsspezifischen Diskussion als Risikofaktor angegeben⁶². In einer Studie von Kornum et al.⁶³ aus Dänemark wird gezeigt, dass ein hoher regelmäßiger Alkoholkonsum von über 50 alkoholischen Getränken pro Woche bei Männern verglichen mit einem Konsum von 1-6 alkoholischen Getränken pro Woche mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, an einer Pneumonie zu erkranken. Dies konnte bei Frauen nicht nachgewiesen werden. Alkoholkonsum bei Männern als unabhängiger Risikofaktor zeigte sich auch in der Arbeitsgruppe von Almirall et al.⁵⁶.

Zu 3)

Pflegeheimpatienten und Pflegeheimpatientinnen haben ein deutlich höheres 30 Tage Sterberisiko. Frauen leben häufiger in einem Pflegeheim. Sie haben dennoch kein schlechteres Outcome als Männer aus Pflegeheimen.

In Deutschland wird die Pneumonie in ambulant und nosokomial erworben unterschieden und entsprechend angepasste Therapieregime empfohlen. Patientinnen und Patienten mit einer Pneumonie, die aus einem Pflegeheim stammen, werden aktuell als ambulant erworben eingestuft (vorausgesetzt die Kriterien für eine nosokomiale Infektion werden nicht erfüllt). Immer mehr Arbeiten befassen sich mit dem Kollektiv der Pflegeheimpatientinnen und -patienten, da hier eine sehr hohe Mortalität besteht. In der vorliegenden Arbeit lag die 30 Tage Mortalität der Pflegeheimpatientinnen und -patienten bei 38,8% - verglichen mit der Mortalität von 4,3% im gesamten Kollektiv ist das ein wichtiger Aspekt, sich mit dieser Patientengruppe genauer zu beschäftigen.

Frauen kamen in dem untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit häufiger aus einem Pflegeheim (6,9% versus 4,8%; $p < 0,001$). Die Mortalität mit 38,8% nach 30 bzw. 180 Tagen war gegenüber dem Gesamtkollektiv deutlich höher, wobei es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gab. 119 der 200 verstorbenen Pflegeheimpatientinnen und -patienten (59,5%) verstarben innerhalb der ersten 30 Tage.

Diese Patientengruppe hat häufiger eine schwere Pneumonie, sind im Schnitt 7 Jahre älter, es liegen mehr kardiovaskuläre und neurologische Vorerkrankungen vor und letztlich stellt die Pneumonie oft ein End-of-Life Ereignis dar mit anderen Behandlungszielen aufgrund der Gesamtprognose als bei Patientinnen und Patienten, die ihre eigene Häuslichkeit haben⁶⁴.

Eine schwedische Arbeitsgruppe um Sund-Levander et. al. publizierte 2003 und 2007 verschiedene Arbeiten zu diesem Thema^{65,66}. Sie untersuchten geschlechtsspezifische Prädiktoren für das Überleben von älteren Pflegeheimbewohnern. Erkrankungen, die in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren bei diesen Patientinnen und Patienten am häufigsten zum Tode führten, waren Pneumonie, zerebrovaskulärer Insult sowie Herzversagen.

Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit waren Frauen mit Mangelernährung und Männer mit einer COPD, Herzinsuffizienz und/oder einer Medikation mit Sedativa.

In einer weiteren Arbeit⁶⁶ befassten sich die Autoren gezielt mit der ambulant erworbenen Pneumonie. Die Pflegeheimbewohner im Alter von 66 bis 99 Jahre wiesen eine Inzidenz für eine Pneumonie von 13,7% im Jahr auf. Die 30 Tage Mortalität betrug 28% und Symptome mit hoher Spezifität waren: Husten, Sputum, Fieber. Ein Symptom mit geringer Spezifität war die kognitive Verschlechterung. Als Risikofaktoren für eine Pneumonie wurden COPD, ein ALD Status („activities of daily living“) > 5 Punkten sowie das männliches Geschlecht angegeben.

Zu 4)

Bei Frauen wird häufiger Mycoplasma pneumoniae als pathogener Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie nachgewiesen.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass es im Erregerspektrum geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. So haben Frauen in allen Altersdekaden häufiger eine durch Mycoplasma pneumoniae hervorgerufene Pneumonie im Vergleich zu der jeweiligen Altersdekade der Männer (8,2% versus 4,8%; $p < 0,001$).

Eine Arbeit aus Spanien von Gutierrez et al.⁶⁷ hat ebenfalls untersucht, welche Unterschiede es im Erregerspektrum gibt und zeigte, dass insbesondere das Alter mit unterschiedlichen Erregern assoziiert war. So trat die Pneumokokken Pneumonie häufiger

bei Patientinnen und Patienten über 75 Jahre auf. Auch Influenza Virus Infektionen und durch Chlamydia spp. hervorgerufene Pneumonien wurden eher bei älteren Patientinnen und Patienten beobachtet. Männer hatten zehnmal häufiger eine Legionellen Pneumonie als Frauen. Bei Mycoplasmen gab es keine Korrelation zu Alter oder Geschlecht.

Redeling et al.⁶⁸ untersuchte an einem Patientenkollektiv aus den USA Häufigkeiten verschiedenster Erkrankungen durch Pneumokokken sowie Verteilung über das Geschlecht. So ist die Pneumokokken - Pneumonie mit 88,1% die häufigste Erkrankung, gefolgt von Meningitis (6,8%), Sepsis (6,3%) und Peritonitis (0,5%). In 1,7% der Fälle lagen 2 Erkrankungen vor. Die Pneumonie war die häufigste Todesursache und bei Männern trat dies um den Faktor 1,6 häufiger auf als bei Frauen. Allerdings befanden sich in diesem Kollektiv auch Patientinnen und Patienten mit immunsupprimierenden Erkrankungen wie einer HIV-Erkrankung und hämatoonkologischer Grunderkrankung (z.B. Leukämie, Hodgkin Lymphom). Patientinnen und Patienten mit Zustand nach einer Organtransplantation waren ebenfalls nicht ausgeschlossen.

Zu 5)

Erhöhte Thrombozytenwerte sind mit einem erhöhten Sterberisiko innerhalb der ersten 30 Tage verbunden.

Die multivariate Analyse konnte bei beiden Geschlechtern eine Erhöhung des 30 Tage Sterberisikos nachweisen für höhere Werte bei der Atemfrequenz, Herzfrequenz, Thrombozyten und Harnstoff sowie niedrige Werte für den systolischen Blutdruck.

Die erhöhte Atemfrequenz und der niedrige systolische Blutdruck spiegeln sich bereits im CRB 65 Score wider, werden mit je 1 Punkt versehen und sind mit einem schlechteren Outcome verbunden. Auch ein erhöhter Harnstoff wird im CURB 65 Score als Risikofaktor anerkannt.

Thrombozyten werden bislang in keinem Risiko Score bei der ambulant erworbenen Pneumonie erfasst (CRB 65 Score, CURB 65 Score, PSI). Die Thrombozytose von >400.000/L kann als Inflammation bei Infektionen verstanden werden. Es gibt Hinweise, dass sie mit einem schlechteren Outcome verbunden ist.

Mirsaeidi et. al.⁶⁹ analysierte in einer retrospektiven Arbeit 500 hospitalisierte Patientinnen und Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie hinsichtlich einer

Thrombozytopenie (<100.000/L) bzw. Thrombozytose (>400.000/L) und der 30 Tage Mortalität. Im Ergebnis waren sowohl die Thrombozytopenie als auch die Thrombozytose mit einer erhöhten 30 Tage Mortalität verbunden. Die Odds Ratio für eine Thrombozytose lag bei 3,26 ($p < 0,001$).

Prina et al.⁷⁰ untersuchte ebenfalls Patientinnen und Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und zeigte, dass eine Thrombozytose mit Komplikationen wie komplizierte Pleuraergüsse und Pleuraempyeme assoziiert ist. Ebenso war das Überleben geringer, wenn Thrombozyten von über 400.000/L vorlagen.

Zu 6)

Die Therapie unterscheidet sich bei Frauen und Männern.

Der Entscheidungsprozess, ob ein Patient/eine Patientin mit ambulant erworbener Pneumonie ambulant oder stationär behandelt werden soll, wurde nicht erhoben bzw. dokumentiert.

Gründe für oder gegen eine ambulante bzw. stationäre Behandlung können aufgrund der vorliegenden Daten nur spekuliert werden. Unter anderem vorstellbar ist, dass sich Patientinnen und Patienten aus persönlichen Gründen für oder gegen eine ambulante oder stationäre Behandlung entschieden. Gründe für die Bevorzugung einer ambulanten Behandlung könnten möglicherweise häusliche Verpflichtungen wie die Kinderversorgung sein. Gründe für eine stationäre Behandlung hingegen eine unzureichende häusliche Versorgung aus Sicht des Arztes. Möglicherweise spielt auch das Krankheitsgefühl des Patienten/der Patientin eine Rolle, sich für oder gegen eine Behandlung im Krankenhaus oder zu Hause zu entscheiden.

Wie bereits erörtert, wiesen die Patientinnen und Patienten dieser Arbeit keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Verteilung des Schweregrades anhand des CRB 65 Scores auf. Dieser Score bietet eine Entscheidungshilfe für oder gegen eine ambulante Behandlung. So sollte eine stationäre Krankenhauseinweisung ab einem CRB 65 Score von 1 Punkt erwogen werden¹. Frauen mit 1 oder mehr Punkten wurden in 75,4% stationär behandelt, Männer hingegen in 85,4%. Frauen mit einem CRB 65 Score von 0 Punkten, wurden in 54,0% ambulant behandelt, Männer in nur 41,0%.

Die amerikanische Arbeitsgruppe Aliyu⁷¹ et al. befasste sich mit der Frage, welche Einflussfaktoren zu einer Hospitalisation bei einer ambulant erworbenen Pneumonie mit

niedrigem Risiko führen. Sie zogen als Bewertung des Schweregrades den Pneumonia Severity Index (PSI) heran, der weniger als 70 Punkte betragen sollte. Dies entspricht der PSI Klasse I bis II mit einer statistischen 30 Tage Mortalität von 0,1-0,6% und der Empfehlung einer ambulanten Behandlung. Im Gegensatz zum CRB 65 Score berücksichtigt der PSI zusätzlich auch Komorbiditäten (Tumor, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Nierenerkrankung, Lebererkrankung). Laut dieser Arbeit waren hohes Fieber, weibliches Geschlecht, Tachykardie, eine afrikanisch-amerikanische Abstammung und das Vorhandensein einer Krankenversicherung Faktoren, die zu einer stationären Aufnahme führten.

Eine weitere Arbeit aus den USA von Mannino⁶² assoziierte ein höheres Alter, männliches Geschlecht, Komorbiditäten, Rauchen und eine verminderte Lungenfunktion mit einer stationären Behandlungsbedürftigkeit. Das Kollektiv bestand aus Patientinnen und Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, die an einer Pneumonie erkrankten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine kanadische Arbeitsgruppe (Carrie et al.⁷²). Sie ermittelten steigende Altersdekade, das männliche Geschlecht und Komorbiditäten als unabhängige Faktoren für eine Hospitalisation bei ambulant erworbener Pneumonie.

Das männliche Geschlecht und die bei Männern häufiger vorliegenden Komorbiditäten könnten erklären, weshalb männliche Patienten im vorliegenden Kollektiv häufiger stationär behandelt wurden, wenngleich laut CRB 65 Score ein niedriges Risiko vorlag.

Ein weiterer Unterschied in der Therapie lag bei der Wahl des Antibiotikums.

Die Erregernachweise bei der ambulant erworbenen Pneumonie unterschieden sich lediglich bei *Mycoplasma pneumoniae* (6,3% aller Pneumonien). Ein Großteil der Pneumonien werden sowohl bei Frauen als auch bei Männern durch Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, Influenza A Viren, *Staphylococcus aureus* und *E. coli* verursacht. Hier gab es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Dennoch gab es Unterschiede in der antibiotischen Therapie. Das am häufigsten eingesetzte Medikament war Aminopenicillin plus β -Laktamase-Inhibitor. Dies erhielten Männer signifikant häufiger als Frauen (23,8% versus 21,1%; $p=0,003$). Frauen hingegen erhielten das am zweithäufigsten verordnete Antibiotikum Moxifloxacin häufiger (15,% versus 11,1%; $p>0,001$). Hierbei gab es keine Unterschiede, ob die Patientinnen und Patienten stationär oder ambulant behandelt wurden.

Beide Medikamente werden empfohlen zur Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie bei ambulanten oder stationären Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren, wobei das Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor das Mittel der Wahl und Moxifloxacin eine Alternative darstellt¹.

Gründe, weshalb Moxifloxacin dem Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor vorgezogen wurde, wurden nicht dokumentiert. Denkbar wäre eine bestehende Penicillinallergie, die möglicherweise häufiger mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert ist⁷³. Ebenso sind Interaktionen zwischen Aminopenicillin plus β -Laktamaseinhibitor und oralen Kontrazeptiva bekannt, die zu einem verminderten kontrazeptivem Schutz führen können.

Zu 7)

Das weibliche Geschlecht ist ein unabhängiger Faktor für ein besseres Überleben.

Diese Arbeit konnte zahlreiche geschlechtsspezifische Unterschiede bei der ambulant erworbenen Pneumonie nachweisen, die das geringere Überleben von männlichen Patienten nachvollziehbar machen, insbesondere die Häufigkeiten von Komorbiditäten. Der wichtigste Faktor für ein besseres Outcome bei weiblichen Patienten ist aber das weibliche Geschlecht selbst – unabhängig von Komorbiditäten und Pathogenese der ambulant erworbenen Pneumonie.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass eine geschlechtsspezifische Betrachtung der ambulant erworbenen Pneumonie bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Hinweise auf die Prognose bieten kann. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Hintergründe des besseren Überlebens beim weiblichen Geschlecht zu klären und um Angriffspunkte zu entwickeln, die zu einer Senkung der Mortalität bei beiden Geschlechtern führt.

Aber auch weitere Faktoren wie Alter, Lebensumstände und Begleiterkrankungen eines Patienten oder einer Patientin ergeben ein ganz individuelles Risiko, an einer ambulant erworbenen Pneumonie zu erkranken, sie zu überleben oder an ihr zu versterben. Um die Therapie und das Management der ambulant erworbenen Pneumonie zu verbessern, wird die Einbeziehung des Geschlechts neben dem Alter, der Komorbiditäten und der Lebensumstände unumgänglich.

6. Literaturverzeichnis

1. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K et al. S3-Leitlinie zu Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie. *Pneumologie* 2009; 1–68.
2. Lopez A, Murray C. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998; 1241–1243.
3. BQS-Bundesauswertung Ambulant erworbene Pneumonie 2008.
4. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, Capnetz Study Group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260: 93–101.
5. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377–382.
6. Lim WS, Baudouin AV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Jeune Le I et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64:iii1–iii55.
7. Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter Berlin 1997;258:566.
8. Ehrenreich B. Gender and objectivity in medicine. *Int J Health*1974;4:617–23.
9. WHO. Vienna Statement zur Frauengesundheit. Wiener Erklärung zur Frauengesundheit 1992.
10. Statistisches Bundesamt 2013. www.destatis.de.
11. World Health Organization. Classification of Diseases (ICD) <http://apps.who.int/classifications/icd/en/> 2015.
12. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax* 2012;67(7):625-31.
13. Muscat JE, Wynder EL. Lung cancer pathology in smokers, ex-smokers and never smokers. *Cancer Lett* 1995 Jan 6;88(1):1–5.
14. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest J* 2010;137:376–387.
15. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in con-

- nective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(5):418-27.
16. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;346:484–490.
 17. Travis WD, Hunning G, King TE, Lynch D, Colby TV, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1338–1347.
 18. Portnoy J. Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease: Long-term Outcome. *Chest J* 2007;131:664.
 19. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, et al. The NHLBI Lymphangiomyomatosis Registry: Characteristics of 230 Patients at Enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105–111.
 20. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJP, West J, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980–985.
 21. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;155:242-8
 22. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;150:967-72
 23. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Transl Res* 2013;162(4):208-18
 24. Pietras RJ, Márquez DC, Chen HW, Tsai E, Weinberg O, Fishbein M. Estrogen and growth factor receptor interactions in human breast and non-small cell lung cancer cells. *Steroids* 2005;70(5-7):372-81
 25. Dougherty SM, Mazhawidza W, Bohn A, Robinson K, Mattingly K et al. Gender difference in the activity but not expression of estrogen receptors α and β in human lung adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:113–134.
 26. Hershberger PA, Vasquez A, Kanterewicz B, Siegfried JM, Nichols M. Regulation of endogenous gene expression in human non–small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands. *Cancer Res* 2005;65:1598–1605.
 27. Stabile LP, Siegfried JM. Estrogen receptor pathways in lung cancer. *Curr Oncol Rep* 2004;6(4):259-67.

28. Hammoud Z, Tan B, Badve S, Bigsby RM. Estrogen promotes tumor progression in a genetically defined mouse model of lung adenocarcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:475–483.
29. Umar S, Rabinovitch M, Eghbali M. Estrogen Paradox in Pulmonary Hypertension: Current Controversies and Future Perspectives. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:125–131.
30. Tofovic SP, Zhang X, Jackson EK, Zhu H, Petrusevska G. 2-methoxyestradiol attenuates bleomycin-induced pulmonary hypertension and fibrosis in estrogen-deficient rats. *Vascul Pharmacol* 2009;51:190–197.
31. Gharaee-Kermani M, Hatano K, Nozaki Y, Phan SH. Gender-based differences in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2005;166:1593–1606.
32. Lipton A, Demers LM, Harvey HA, Kambic KB, Grossberg H, et al. A phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer. *Cancer* 1995;75(8):2132-8.
33. Márquez-Garbán DC, Chen HW, Goodglick L, Fishbein MC, Pietras RJ. Targeting Aromatase and Estrogen Signaling in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann NY Acad Sci* 2009;1155:194–205.
34. Shen H, Yuan Y, Sun J, Gao W, Shu YQ. Combined tamoxifen and gefitinib in non-small cell lung cancer shows antiproliferative effects. *Biomed Pharmacother* 2010;64(2):88-92.
35. Ansar Ahmed, S. Sex Hormones, Immune Responses, and Autoimmune Diseases. *Am J Pathol* 1985;121:531–551.
36. Gerd Herold und Mitarbeiter. *Innere Medizin* 2014.
37. Gleixner, Müller, Wirth. *Neurologie und Psychiatrie*. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 2004.
38. Bouman, A. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005;11:411–423.
39. Kanda. Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1703–11.
40. Naoko Kanda. Estrogen enhancement of anti–double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:328–337.
41. Ben-Hur. Menopause is associated with a significant increase in blood monocyte

- number and a relative decrease in the expression of estrogen receptors in human peripheral monocytes. *Am J Reprod Immunol* 1995;34(6):363–9.
42. Bouman, Moes, Heineman. The immune response during the luteal phase of the ovarian cycle: increasing sensitivity of human monocytes to endotoxin. *Fertil Steril* 2001;76(3):555–9.
 43. Mats Brännström. Variations in peripheral blood levels of immunoreactive tumor necrosis factor α (TNF α) throughout the menstrual cycle and secretion of TNF α from the human corpus luteum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83(2):213–217.
 44. McKane, Khosla, Peterson. Circulating levels of cytokines that modulate bone resorption: effects of age and menopause in women. *J Bone Min Res* 1994;9(8):1313–8.
 45. Rachon. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Endocrinol* 2002;172(2):387–95.
 46. Cioffi, Esposito. Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas* 2002;41(3):187–92.
 47. Zellweger R, Wichmann MW, Ayala A, Stein S, DeMaso CM, et al. Females in proestrus state maintain splenic immune functions and tolerate sepsis better than males. *Crit Care Med* 1997;25:106–110.
 48. Schroder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stuber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg* 1998;133:1200.
 49. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL. Male gender is a risk factor for major infections after surgery. *Arch Surg* 1999;134:935.
 50. Crighton EJ, Elliott SJ, Moineddin R, Kanaroglou P, Upshur REG. An exploratory spatial analysis of pneumonia and influenza hospitalizations in Ontario by age and gender. *Epidemiol Infect* 2006;135:253.
 51. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Watson RS, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly age-and sex-related patterns of care and outcome in the united states. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:766–772.
 52. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, Mensa J, Estruch R, et al. Community-acquired Pneumonia in the Elderly Clinical and Nutritional Aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1908–1914.

53. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007;44: 27–72.
54. Reade MC, Yende S, D'Angelo G, Kong L, Kellum JA, et al. Differences in immune response may explain lower survival among older men with pneumonia. *Crit Care Med* 2009;37:1655–1662.
55. Teepe J, Grigoryan L, Verheij TJM. Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care. *Eur Respir J* 2010;35:1113–1117.
56. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008;31:1274–1284.
57. Schnoor M, Klante T, Beckmann M, Robra BP, Welte T, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in German adults: the impact of children in the household. *Epidemiol Infect* 2007;135(8).
58. Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C. Identification of new risk factors for pneumonia: population-based case-control study. *Br J Gen Pract* 2009;59:329–338.
59. Vinogradova Y, Coupland C., Hippisley-Cox J. Risk of pneumonia in patients taking statins: population-based nested case-control study. *Br J Gen Pract* 2011;61: e742.
60. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schonheyder HC, et al. Diabetes, Glycemic Control, and Risk of Hospitalization With Pneumonia: A population-based case-control study. *Diabetes Care* 2008;31:1541–1545.
61. De Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, Garcia E, Ewig S, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest J* 2006;129:1219–1225.
62. Mannino DM, Davis KJ, Kiri VA. Chronic obstructive pulmonary disease and hospitalizations for pneumonia in a US cohort. *Respir Med* 2009;103:224–229.
63. Kornum JB, Due KM, Norgaard M, Tjonneland A, Overvard K, et al. Alcohol drinking and risk of subsequent hospitalisation with pneumonia. *Eur Respir J* 2011;39:149–155.
64. Ewig S, Klapdor B, Pletz MW, Rohde G, Schütte H, Nursing-home-acquired

- pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. *Thorax* 2012;67(2): 132–8.
65. Sund-levander, M., Örtqvist, Å., Grodzinsky, E., Klefsgård, Ö. & Wahren, L. K. Morbidity, Mortality and Clinical Presentation of Nursing Home-acquired Pneumonia in a Swedish Population. *Scand. J. Infect. Dis.* 35, 306–310 (2003).
 66. Sund-Levander M, Örtqvist Å, Grodzinsky E, Klefsgård Ö, Wahren LK. Morbidity, Mortality and Clinical Presentation of Nursing Home-acquired Pneumonia in a Swedish Population. *Scand J Infect Dis* 2003;35:306–310.
 67. Gutiérrez F, Masia M, Mirete C, Soldan B, Carlos R, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect* 2006;53:166–174.
 68. Redelings MD, Sorvillo F, Simon P. A population-based analysis of pneumococcal disease mortality in California, 1989-1998. *Public Health Rep* 2005;120:157.
 69. Mirsaeidi M. Thrombocytopenia and Thrombocytosis at Time of Hospitalization Predict Mortality in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Chest J* 2010;137: 416.
 70. Prina E, Ferrer M, Ranzani OT, Polverino E, Cilloniz C, et al. Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Thrombocytosis in Pneumonia. Chest J* 2013;143:767–775.
 71. Aliyu ZY, Aliyu MH, McCormick K. Determinants for hospitalization in. *BMC Infect Dis* 2003;3:11.
 72. Carrie AG, Kozyrskyj AL. Disease, temporal and sociodemographic influences on initial treatment of community-acquired pneumonia in Manitoba, Canada. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:95–100.
 73. Park MA, Matesic D, Markus PJ, Li JT. Female sex as a risk factor for penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(1):54-8

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dorina Thiemig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der ambulant erworbenen Pneumonie“ selbstständig und ohne nicht offenlegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, dem Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie der medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin für die Bereitstellung des Themas und für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit.

Insbesondere danke ich Herrn Dr. med. Hartwig Schütte für die wissenschaftliche Betreuung, den konstruktiven, lebhaften Diskussionen und der ständigen Unterstützung während der gesamten Zeit.

Für die Beratung und Unterstützung in statistischen Fragen bin ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus, Leiter des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Universitätsklinikum Tübingen, sehr dankbar.

Ich danke der Capnetz Study Group des Kompetenznetzes CAPNETZ und besonderen Dank gilt den Patientinnen und Patienten, die bereitwillig ihre Daten zur Verfügung gestellt haben.