

A területen szerzett pneumonia korai és hosszú távú mortalitása

Losonczy György dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Közismert, hogy a területen szerzett pneumonia a súlyos szepszis és a korai halálozás leggyakoribb fertőzőes eredetű oka. A pneumóniával összefüggő mortalitás előre jelezhető az úgynevezett pneumoniasúlyossági indexszel és különféle biomarkerekkel (például prokalcitonin, troponin-I). A pneumococcusfertőzés ténye és a fertőzés súlyossága jellemezhető a vér pneumococcus-DNS-tartalmával. A pneumóniás betegek körében gyakori az akut myocardialis infarctussal kapcsolatos korai halálozás is. A pneumónián átesett betegek várható egyéves és öt-hat éves túlélése rosszabb, mint a megfelelően válogatott kontrollpopulációé. A pneumonia során megjelenő proinflammatorikus citokinek felerősítik az atheroscleroticus plakkokban egyébként is zajló gyulladásos folyamatokat, fokozzák az ér-betegek eredendő prothromboticus hajlamát. Alighanem így magyarázható az az epidemiológiai megfigyelés, hogy a pneumonia a cardiovascularis halálozás önálló kockázati tényezője. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 884–890.

Kulcsszavak: pneumonia, pneumococcus, biomarkerek, korai és késői mortalitás, cardiovascularis mortalitás

Early and late mortality of patients with community acquired pneumonia

Community acquired pneumonia is the most frequent infective cause of severe sepsis and death. The risk of mortality in community acquired pneumonia is predictable by the "pneumonia severity index" and various biomarkers (e.g., procalcitonin, troponin-I). Quantitative testing of pneumococcal load (DNA) in blood has also become possible recently. Early death due to acute myocardial infarction is more frequent among patients with previous community acquired pneumonia. The 1-year and the 5–6 year survival is shorter among these patients. Pro-inflammatory cytokines synthesized during community acquired pneumonia accelerate chronic inflammation ongoing in atherosclerotic plaques. The pro-thrombotic condition present in atherosclerosis is also potentiated by community acquired pneumonia. These pathophysiological mechanisms may explain the epidemiologic fact that community acquired pneumonia is an independent risk factor of cardiovascular mortality. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 884–890.

Keywords: pneumonia, pneumococcus, biomarkers, early and late mortality, cardiovascular mortality

(Beérkezett: 2012. április 4.; elfogadva: 2012. április 26.)

Rövidítések

AMI = akut myocardialis infarctus; CAP = (community acquired pneumonia) területen szerzett pneumonia; CRP = C-reaktív fehérje; PCT = prokalcitonin; PSI = pneumoniasúlyossági index; TNF- α = tumornekrózis-faktor-alfa

A közösségben szerzett pneumonia (community acquired pneumonia, CAP) a súlyos szepszis és a korai halálozás leggyakoribb fertőzőes eredetű oka [1]. Minden életkorban előfordul, de különösen a 65 évnél idősebbeket érinti, ebben a korcsoportban az elmúlt 15 évben a CAP miatti hospitalizáció gyakoribbá is vált [2]. Bár a gyermekkorban adott, hét antigént tartalmazó

pneumococcusoltás csökkentheti a felnőttkorban kialakuló tüdőgyulladások számát és súlyosságát [3], a 65 évnél idősebbek körében a CAP korai (30 napon belüli) mortalitása 10% felett maradt [4, 5].

A CAP harminc napon belüli, közép- és hosszú távú mortalitása. A kockázat előrejelzése

Johnstone és munkatársai [6] 3284, CAP-ban szenvedő, kezdetben kórházban kezelt beteg sorsát követték mintegy öt és fél évig. Az 1. ábra mutatja a 3284, CAP-on átesett beteg közül életben lévők számának arányát az

eltelt idő függvényében. A betegek 12%-a meghalt 30 napon, 28%-a egy éven és 53%-a öt és fél éven belül. Fokozott mortalitási kockázatot jelentett [7] az időskor, a férfi nem és a magas „pneumoniasúlyossági index” (PSI) (1. táblázat). A betegek 66%-a volt 65 évnél idősebb, 53%-uk volt férfi és 19%-uk idősek otthonában élt. A PSI (a többi hasonló pontrendszerhez hasonlóan) pontozza a beteg 1. demográfiai adatait (években megadott életkorát, nemét), 2. társbetegségek fennállását (daganat, májbetegség, pangásos szívelégtelenség, cerebrovascularis kórkép, vesebetegség), 3. öt fizikális eltérés jelenlétét (megváltozott mentális állapot, légzésszám, szisztolés vérnyomás, testhőmérséklet, pulzusszám) és 4. hét laboratóriumi eredményt (vérgáz, urea, nátrium, glükóz, hematokrit, oxigénszaturáció, pleurális folyadék jelenléte). A mortalitás kockázata szerint és a pontszámok összege alapján a CAP-ban szenvedő betegek az I., II., III., IV. és V. osztályba sorolhatók (pontszámok: <70, 71–90, 91–130, >130).

A vizsgált időszak végén bekövetkezett elhalálozás (n = 1738) közvetlen oka leggyakrabban cardiovascularis betegség (31%), légzőszervi kórkép (26%), valamint daganatos megbetegedés (18%) volt. A 2. táblázat összefoglalja a PSI szerint csoportosított 3284 beteg rövid és hosszú távú mortalitási adatait.

A kezdeti hospitalizációt túlélők között közel 500 beteg ismét pneumonia miatt került kórházba (16%). A nem pneumoniás hospitalizációk okai csökkenő sorrendben a következők voltak: egyéb respirációs betegségek (28%), keringési betegségek (16%), gastrointestinális betegség (9%), trauma (7%), daganat (5%).

Johnstone és munkatársai [6] adatai azt igazolják, hogy egyrészt igen magas a CAP miatti hospitalizációt követő hosszú távú morbiditás és mortalitás, másrészt a CAP-ban szenvedő betegek mortalitási kockázatának pontoszerű becslése (például PSI) jó közelítéssel tájékoztat az idő előtti mortalitás valós arányairól. A 2. ábra adatai a fentieket megerősítik, amennyiben 624, CAP-on átesett és 6347 kontrollszemély túlélési arányai (Kaplan–Meier-analízissel összehasonlítva) határozott különbséget mutat.

Biomarkerek

Alapvető CAP-ban is a vérkép, ezen belül a neutrophilia, neutropenia, thrombocytosis vagy thrombopenia értékelése. A szérumpromotocin-koncentráció mérésére szolgáló (PCT-) teszt Magyarországon is elérhető, de – részben költsége miatt – meghatározását viszonylag ritkán kérik. A köztudatban az terjedt el, hogy a PCT fokozódása súlyos bakteriális infekciót jelez. A PCT azonban fokozottá válhat trauma, égés vagy neuroendokrin tumor esetében is. Még nem véglegesen tisztázott, hogy a PCT mennyire alkalmas a virális és bakteriális etiológia megkülönböztetésére CAP-ban. Egy gyakran idézett tanulmányban a PCT-szint alapján a pneumoniás betegek körülbelül 15%-a nem kapott

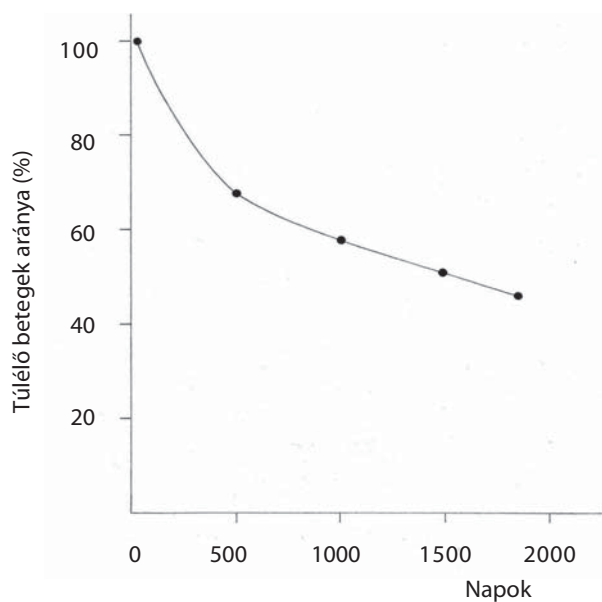
1. táblázat | A területen szerzett pneumonia hosszú távú túlélése a pneumoniasúlyossági index (PSI) függvényében [6]

| PSI | Kiindulási betegszám és (%) (összes n = 3284) | Öt és fél év múlva él, abszolút szám és % |
|-----------|--|--|
| I. és II. | 617 (19) | 525 (85) |
| III. | 613 (19) | 390 (64) |
| IV. | 1306 (40) | 499 (38) |
| V. | 748 (23) | 132 (18) |

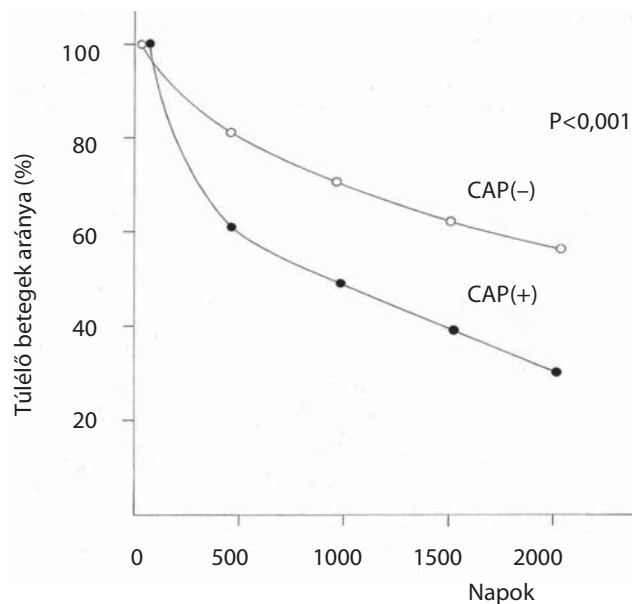
2. táblázat | Rövid, közép- és hosszú távú mortalitás a pneumoniasúlyossági index (PSI) szerint [6]

| PSI kockázati csoport | Túlélők (összes n = 1546; 47%), n (%) | P-érték (a mortalitás százalékos fokozódásának PSI-függése) |
|--------------------------|---|--|
| 30 napos mortalitás | | |
| I. és II. | 612 (99) | <0,001 |
| III. | 591 (96) | |
| IV. | 1168 (89) | |
| V. | 535 (72) | |
| Egyéves mortalitás | | |
| I. és II. | 577 (93) | <0,001 |
| III. | 530 (86) | |
| IV. | 942 (72) | |
| V. | 324 (43) | |
| 5 és fél éves mortalitás | | |
| I. és II. | 525 (85) | <0,001 |
| III. | 390 (64) | |
| IV. | 499 (38) | |
| V. | 132 (18) | |

antibiotikus kezelést [8], ez az arány közelíti a víruspneumoniák relatív gyakoriságához. Egy másik sokat idézett tanulmány szerint azonban a PCT sem szenzitivitását, sem specificitását tekintve nem elég jó biomarker a virális és bakteriális etiológia elkülönítésében [9]. Christ-Crain és munkatársai [10] 302, CAP-ban szenvedő betegben a PCT alapján döntöttek az antibiotikum-terápia leállításának idejéről. A PCT-t 48 óránként mérték. A kontrollcsoporttal szemben (PCT-t nem mértek) a sorozatos PCT-mért betegekben az antibiotikum-kezelést sokkal hamarabb (már öt nap elteltével, 12 nappal szemben) le lehetett állítani anélkül, hogy relapsus következett volna be. Más tanulmányok is alátámasztották, hogy az öt napnál hosszabb antibiotikus terápia nem hoz jobb eredményeket, mint az ötnapos kezelés [11, 12]. Azt is több munkacsoport megerősítette, hogy az intravénás adagolásról orális kezelésre átállás nem jelent a CAP-s beteg számára fokozott kockázatot [13, 14]. Ismét más eredmények szerint viszont súlyos szepszissel kísért CAP-ban a referenciatartomány felső



1. ábra | Területen szerzett pneumónián átesett 3284 beteg túlélési adatai [6]



2. ábra | Területen szerzett pneumónián átesett (CAP+, n = 624) betegek és kontrollszemélyek (CAP-, n = 6347) túlélési adatai (Bordon. Chest, 2011)

határáról nem csökkenő PCT-koncentráció jellegzetes, és e gyakori esetekben az antibiotikus terápia nem állítható le [4].

A 3. táblázat összefoglalja a területen szerzett pneumóniában alkalmazható biomarkerek igazolt használatosságát.

Tekintettel arra, hogy a CAP korai és késői mortalitása is jelentősen befolyásolja a cardiovascularis betegségek súlyosbodása és szövődményei, figyelemre méltó, hogy a BNP [20] és a troponin-I [21] is a CAP súlyosági biomarkerének tekinthető.

Mortalitási kockázat CAP-ban: A bakteriális expozíció mennyiségi értékelése

2008-ban közölték, hogy pneumococcusfertőzésben a vér pneumococcus-DNS-koncentrációjának mérése kétszeres szenzitivitású (közel 100%) a hemokultúra-positivitáshoz képest [22]. Sőt a baktérium-DNS kópiaszáma megbízhatóan előre jelezte a szepszis sokk és az exitus bekövetkeztét [23]. Egy másik közleményben [24] is hasonló következtetésre jutottak. Eddig úgy tartották, hogy a bakteriális fertőzést követő szepszis és többszervi elégtelenség főként a szervezet túlzott gyulladásos reakciójának tulajdonítható. A fenti eredmények felvetik, hogy a lényeg a fertőző baktériumok száma, a fertőzés eredendő súlyossága lehet. A PCR-alapú pneumococcusvizsgálat három órán belül eredményt adhat, viszonylag olcsó és összeköthető a penicillin-rezisztencia genetikai vizsgálatával. Ez az új módszer áttörést hozhat a CAP valóban adekvát kezelésében,

a genomiális bakteriális „terhelés” megállapítása kizoríthat olyan hagyományos érveket, mint „a betegbb ember szélesebb spektrumú antibiotikumot kell kapjon” vagy „a súlyosabb beteg többféle antibiotikummal kezelendő”.

Ellátásszervezés és betegápolás

A CAP-ban szenvedő beteg ellátásának minőségi mutatójaként ajánlják hagyományosan a) a hemokultúra végzését, b) annak az időtartamnak a hosszát, amíg a beteg megkapja az első antibiotikus kezelést, valamint azt, hogy c) az antibiotikum-választás az érvényes ajánlások szerint zajlik-e. Bár ezen szabályok betartása általánosságban helyénvaló, erős klinikai evidencia eddig nem született arra vonatkozóan, hogy különbség van-e a mortalitásban akkor, ha az antibiotikum-kezelést valóban nyolc órán belül kezdik el [25]. Az antibiotikum-kezelésben mutatkozó késlekedés egyik fő oka a megfelelő elkülönítő kórisme folyamata is lehet. Érdemes hangsúlyozni ezzel kapcsolatban, hogy a CAP-ban mutatkozó magas korai mortalitás legalább felerészben nem fertőzéses eredetű [26], vagyis szívelégtelenség, szívizom-ischaemiával, thromboemboliával, dehidrációval, malnutritióval, diabetes mellitusszal és aspirációval függ össze. Ezeknek a felmérésére esetleg kevesebb figyelem jut, ha a három hagyományos főszabályt követik „csak”, vagy ha az ellátó intézmény túlterhelt és a gondos elkülönítő kórismére nem jut idő. Előrehaladást jelentene, ha a CAP-ban szenvedő beteg sürgősségi értékelésében szerepet kapna a szöveti oxigenizáció felmérése [27].

3. táblázat | Területen szerzett pneumoniában alkalmazható biomarkerek

| Biomarker | Értékelés | Referencia |
|------------------------|--|------------|
| Procalcitonin | Az antibiotikus kezelés idejének rövidítése | [10] |
| | Nem elég érzékeny a vírus- és a baktériumfertőzés elkülönítésében | [9] |
| | Nem elég érzékeny a vírus- és a baktériumfertőzés elkülönítésében pneumoniás gyermekekben | [15] |
| | A különféle pneumoniakockázati pontrendszerekkel kifejezett súlyossággal párhuzamosan változik | [16] |
| | Nem teszi erősebbé a pontrendszerek prediktív erejét | [17] |
| C-reaktív protein | Javítja a pontrendszerek prediktív erejét (például PSI) | [17] |
| | Bakteriális fertőzésekben és hospitalizált betegek között magasabb | [18] |
| Proadrenomedullin | Fokozódása arányos a CAP súlyosságával | [19] |
| B-natriureticus peptid | Fokozódása arányos a CAP súlyosságával | [20] |
| Troponin-I | A hypoxia súlyosságával arányosan fokozódik | [21] |

A CAP hosszú távú következményei

Az utóbbi években vált nyilvánvalóvá, hogy a CAP-n átesett betegek mortalitási mutatói legalább kétszer rosszabbak, mint az átlagos lakossági mutatók [28, 29]. Sőt az ötéves mortalitási kockázat is egyértelműen nagyobb a CAP-n átesettek körében [30]. A jelenség hátterében elsősorban cardiovascularis betegségek állnak [27]. Több epidemiológiai tanulmány is igazolta, hogy határozott összefüggés mutatkozik az akut légúti fertőzések és a később bekövetkező szívinfarktus között [31, 32, 33].

A CAP mint a cardiovascularis megbetegedések önálló kockázati tényezője

Közös patogenetikai útvonalakat igazoltak az akut légúti fertőzések, valamint az atherosclerosis és thrombosis között. Az atherosclerosis maga is gyulladásos megbetegedés. A CRP, az IL-6 és a TNF- α vagy a plazmafibrinogén-koncentráció stabil atheroscleroticus betegek körében kisebb-nagyobb mértékben fokozottak és koncentrációik összefüggenek az akut cardiovascularis megbetegedés kialakulásának hosszú távú kockázatával [34, 35]. Ugyanezek a proinflammatorikus mediátorok fokozódnak CAP-ban is, és bebizonyosodott, hogy az IL-6 és az IL-10 CAP után még egy év múlva is fokozott maradhat [36]. Valószínű, bár nem bizonyított, hogy CAP után változó aktivitással, de folyamatosan fennmarad a szisztémás gyulladás, amely az atheroscleroticus plakkok tartós sérülékenységét válthatja ki következményes thrombosisal és az érintett szövet infarktusaival. Akut légúti fertőzések a coronariaerek helyi gyulladását is kiváltják. *Post mortem* vizsgálatok szerint akut fertőzésen átesett betegek korábban kialakult atheroscleroticus plakkjaiban friss macrophag-infiltráció igazolható amellet, hogy az adventitiában is feldúsulnak a macrophagok, a T-lymphocyták és a dendritikus sejtek [37]. Az akut fertőzésekben vagy

endotoxin hatására a keringő thrombocyták is aktiválódnak [38], fokozódik a plazmafibrinogén, IX. faktor, trombin-antitrombin komplex és D-dimer koncentrációja [39]. A prothromboticus mechanizmusok tartósan aktívabbak maradnak CAP-ban szenvedő, elsősorban idős betegek körében. Közös patogenetikai kapocs az atherosclerosis és a CAP között a vascularis endothelialis diszfunkció is: a neutrophil adhézió, a nitrogén-monoxid-szintáz indukciója, az NO myocardialis toxicitása, az érrendszer tónusának csökkenése és a permeabilitás fokozódása. Szepszisben a ciklooxygenáz-2-aktivitás is növekszik és a különféle arachidonsavszármazékok vascularis és cardialis hatásaival is számolni kell [40]. A thrombosiskészséget az endothelin-1 és a nagyobb mennyiségben termelődő von Willebrand-faktor is elősegíti [41].

Akut légzőszervi fertőzésekben a myocardium kontraktilitása csökken, miközben O₂-igénye fokozódik. Az O₂-szállítás ilyen körülmények között pedig gyakran csökken. Az IL-1, a TNF- α és az IL-6, valamint az endothelin-1 és az NO mind fokozott mennyiségben képződik szepszisben, és ezek a proinflammatorikus mediátorok a myocardialis kontraktilitást és ennek révén a coronaria perfúziós nyomását is csökkentik [42]. Az oxigénszállítás csökkenése myocytanecrosishoz vezethet [43], így válik érthetővé, hogy a cardialis troponin miért érzékeny biomarkere a szepszisnek és a szövődmenyes ventricularis diszfunkciónak [44]. Egyes gyakori légzőszervi patogének (például influenzavírusok, *Chlamydia pneumoniae*) megjelennek a coronaria-plakkokban is [45, 46].

A cardiovascularis halálozásban is határozott szezonális jellemző, amely a cardiovascularis megbetegedések hagyományosan ismert kockázati tényezőinek folyamatos fennállásával nem magyarázható [47]. A cardiovascularis halálozás ugyanúgy télen a legmagasabb, mint a légzőszervi fertőzések. *Crawford és munkatársai* [48] mutattak rá, hogy a cardiovascularis mortalitás évszaki fokozódása télen együtt jár a prothromboticus

mechanizmusok laboratóriumi jeleinek változásaival, a magas fibrinogénkoncentrációval és a nagy átmérőjű thrombocyták arányának fokozódásával. Utóbbiakért viszont a téli légúti fertőzések felelősek.

Három vizsgálat [49, 50, 51] eredményei bizonyítják, hogy a légúti fertőzéseket napokkal, hetekkel, sőt hónapokkal követően körülbelül négyszeres, kétszeres és másfélszeres az akut myocardialis infarctus és az agyi vascularis történés kockázata. Felmerülhet azonban, hogy például az életkor, a cukorbetegség vagy a dohányzás mindkét nagy kórképcsoportnak közös kockázati tényezői, ezért a kimutatott időbeli kapcsolat nem feltétlenül jelent ok-okozati összefüggést.

Feltűnően gyakori akut myocardialis infarctus miatt hospitalizáltak körében a megelőző légúti fertőzés [52]. Agyi vascularis történésben szenvedő betegekben ötszörös a valószínűsége annak, hogy *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* vagy *Chlamydia pneumoniae* fertőzésre utaló szerológiai eredmény szülessen [53]. Akut myocardialis infarctus miatt hospitalizáltak körében több mint 7%-os gyakoriságú az egyidejűleg fennálló pneumonia [54]. Érdekes, hogy fordítva is igaz lehet, ugyanis *Musher és munkatársai* [55] adatai arra utalnak, hogy a CAP miatt hospitalizáltak között is körülbelül 7% azon betegek aránya, akik egyidejűleg akut myocardialis infarctusban is szenvednek. A mortalitás kockázata utóbbiak között négyszer magasabb, mint a csak CAP-ban szenvedők között. Nagyobb felmérések is igazolják, hogy CAP-ban a betegek 6%-a AMI-ban is szenved [56]. A kórházi felvétel után intenzív osztályra helyezett CAP-s betegek 50%-ában AMI is zajlott [56]. Más szerzők szerint a rossz kimenetelű CAP- esetek 28%-ában AMI a kezelés sikertelenségének fő oka [57]. Az AMI valószínűségét nyolcszorosnak találták azok között, akik *Streptococcus pneumoniae* vagy *Hemophilus influenzae* okozta CAP miatt kerültek kórházba [58].

Hosszú távú mortalitási adatok

Yende és munkatársai [59] egy évig, *Johnstone és munkatársai* [6] több mint öt évig követték CAP-val kezelt betegek sorsát. A hosszú távú mortalitás oka a betegek egyharmadában cardiovascularis eredetű volt. Egy széles körű finn felmérés azzal az eredménnyel zárult, hogy CAP-n átesett betegek későbbi cardiovascularis mortalitásának valószínűsége az átlagpopulációs valószínűség két és félszerese [60]. A CAP és a cardiovascularis halálozás közötti ok-okozati kapcsolatra utal továbbá, hogy influenza ellen oltottak körében a cardiovascularis mortalitás is alacsonyabb [61]. Ellentmondásos eredmények születtek a pneumococcusellenes vakcináció cardiovascularis mortalitást csökkentő hatásáról [62, 63].

Irodalom

- [1] *Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., et al.*: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, 1303–1310.
- [2] *Fry, A., Shay, D. K., Holman, R. C., et al.*: Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988–2002. *JAMA*, 2005, 294, 2712–2719.
- [3] *Metlay, J. P., Fishman, N. O., Joffe, M., et al.*: Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. *Vaccine*, 2006, 24, 468–475.
- [4] *Venkatesh, B., Kennedy, P., Kruger, P. S., et al.*: Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. *Anaesth. Intensive Care*, 2009, 37, 20–26.
- [5] *Socan, M.*: Treatment of atypical pneumonia with azithromycin: comparison of a 5-day and a 3-day course. *J. Chemother.*, 1998, 10, 64–68.
- [6] *Johnstone, J., Eurich, D. T., Majumdar, S. R., et al.*: Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2008, 87, 329–334.
- [7] *Fine, M. J., Auble, T. E., Yealy, D. M., et al.*: A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 243–250.
- [8] *Christ-Crain, M., Jaccard-Stolz, D., Bingisser, R., et al.*: Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 2004, 363, 600–607.
- [9] *Kruger, S., Ewig, S., Marre, R., et al.*: Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur. Respir. J.*, 2008, 31, 349–355.
- [10] *Christ-Crain, M., Stolz, D., Bingisser, R., et al.*: Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, 174, 84–93.
- [11] *Dunbar, L. M., Wunderink, R. G., Habib, M. P., et al.*: High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37, 752–760.
- [12] *Shorr, A. F., Zadeikis, N., Xiang, J. X., et al.*: A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.*, 2005, 27, 1251–1259.
- [13] *Lee, R. W., Lindstrom, S. T.*: Early switch to oral antibiotics and early discharge guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology*, 2007, 12, 111–116.
- [14] *Omidvari, K., de Boisblanc, B. P., Karam, G., et al.*: Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir. Med.*, 1998, 92, 1032–1039.
- [15] *Don, M., Valent, F., Korppi, M., et al.*: Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2007, 39, 129–137.
- [16] *Huang, D. T., Weissfeld, L. A., Kellum, J. A., et al.*: Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann. Emerg. Med.*, 2008, 52, 48–58. e2.
- [17] *Menendez, R., Martinez, R., Reyes, S., et al.*: Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*, 2009, 64, 587–591.
- [18] *Almirall, J., Bolibar, I., Toran, P., et al.*: Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 2004, 125, 1335–1342.

- [19] Huang, D. T., Angus, D. C., Kellum, J. A., et al.: Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest*, 2009, 136, 823–831.
- [20] Mueller, C., Laule-Kilian, K., Scholer, A., et al.: B-type natriuretic peptide for risk stratification in community-acquired pneumonia. *J. Intern. Med.*, 2005, 258, 391–393.
- [21] Moammar, M. Q., Ali, M. I., Mahmood, N. A., et al.: Cardiac troponin I levels and alveolar–arterial oxygen gradient in patients with community-acquired pneumonia. *Heart Lung Circ.*, 2010, 19, 90–92.
- [22] Kee, C., Palladino, S., Kay, I., et al.: Feasibility of real-time polymerase chain reaction in whole blood to identify *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, 61, 72–75.
- [23] Rello, J., Lisboa, T., Lujan, M., et al.: Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest*, 2009, 136, 832–840.
- [24] Peters, R. P., de Boer, R. F., Schuurman, T., et al.: *Streptococcus pneumoniae* DNA load in blood as a marker of infection in patients with community-acquired pneumonia. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, 47, 3308–3312.
- [25] Pines, J. M., Isserman, J. A., Hinfey, P. B.: The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J. Emerg. Med.*, 2009, 37, 335–340.
- [26] Mortensen, E. M., Coley, C. M., Singer, D. E., et al.: Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 1059–1064.
- [27] Koivula, I., Sten, M., Makela, P. H.: Prognosis after community-acquired pneumonia in the elderly: a population-based 12-year follow-up study. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, 1550–1555.
- [28] Brancati, F. L., Chow, J. W., Wagener, M. M., et al.: Is pneumonia really the old man's friend? Two-year prognosis after community-acquired pneumonia. *Lancet*, 1993, 342, 30–33.
- [29] Kaplan, V., Clermont, G., Griffin, M. F., et al.: Pneumonia: still the old man's friend? *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 317–323.
- [30] Mortensen, E. M., Kapoor, W. N., Chang, C. C., et al.: Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37, 1617–1624.
- [31] Madjid, M., Miller, C. C., Zarubaev, V. V., et al.: Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, 1205–1210.
- [32] Meier, C. R., Jick, S. S., Derby, L. E., et al.: Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet*, 1998, 351, 1467–1471.
- [33] Smeeth, L., Thomas, S. L., Hall, A. J., et al.: Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 2611–2618.
- [34] Sakkinen, P., Abbott, R. D., Curb, J. D., et al.: C-reactive protein and myocardial infarction. *J. Clin. Epidemiol.*, 2002, 55, 445–451.
- [35] Park, C. S., Ihm, S. H., Yoo, K. D., et al.: Relation between C-reactive protein, homocysteine levels, fibrinogen, and lipoprotein levels and leukocyte and platelet counts, and 10-year risk for cardiovascular disease among healthy adults in the USA. *Am. J. Cardiol.*, 2010, 105, 1284–1288.
- [36] Yende, S., D'Angelo, G., Kellum, J. A., et al.: Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, 177, 1242–1247.
- [37] Madjid, M., Vela, D., Khalili-Tabrizi, H., et al.: Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex. Heart Inst. J.*, 2007, 34, 11–18.
- [38] Zhang, G., Han, J., Welch, E. J., et al.: Lipopolysaccharide stimulates platelet secretion and potentiates platelet aggregation via TLR4/MyD88 and the cGMP-dependent protein kinase pathway. *J. Immunol.*, 2009, 182, 7997–8004.
- [39] Puren, A. J., Feldman, C., Savage, N., et al.: Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest*, 1995, 107, 1342–1349.
- [40] Liu, S. F., Newton, R., Evans, T. W., et al.: Differential regulation of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 gene expression by lipopolysaccharide treatment in vivo in the rat. *Clin. Sci. (Lond)*, 1996, 90, 301–306.
- [41] Blann, A. D.: Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb. Haemost.*, 2006, 95, 49–55.
- [42] Merx, M. W., Weber, C.: Sepsis and the heart. *Circulation*, 2007, 116, 793–802.
- [43] Moammar, M. Q., Ali, M. I., Mahmood, N. A., et al.: Cardiac troponin I levels and alveolar–arterial oxygen gradient in patients with community-acquired pneumonia. *Heart Lung Circ.*, 2010, 19, 90–92.
- [44] ver Elst, K. M., Spapen, H. D., Nguyen, D. N., et al.: Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin. Chem.*, 2000, 46, 650–657.
- [45] Naghavi, M., Wyde, P., Litovsky, S., et al.: Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2003, 107, 762–768.
- [46] Ngeb, J., Anand, V., Gupta, S.: Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis – what we know and what we don't. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2002, 8, 2–13.
- [47] Grayston, J. T.: Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *J. Infect. Dis.*, 2000, 181 (Suppl. 3), S402–S410.
- [48] Crawford, V. L., McNerlan, S. E., Stout, R. W.: Seasonal changes in platelets, fibrinogen and factor VII in elderly people. *Age Ageing*, 2003, 32, 661–665.
- [49] Meier, C. R., Jick, S. S., Derby, L. E., et al.: Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet*, 1998, 351, 1467–1471.
- [50] Smeeth, L., Thomas, S. L., Hall, A. J., et al.: Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 2611–2618.
- [51] Clayton, T. C., Thompson, M., Meade, T. W.: Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case control study through a general practice database. *Eur. Heart J.*, 2008, 29, 96–103.
- [52] Spodick, D. H., Flessas, A. P., Johnson, M. M.: Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am. J. Cardiol.*, 1984, 53, 481–482.
- [53] Syrjänen, J., Valtonen, V. V., Iivanainen, M., et al.: Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1988, 296, 1156–1160.
- [54] Lichtman, J. H., Fatbi, A., Radford, M. J., et al.: Acute, severe noncardiac conditions in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Med.*, 2006, 119, 843–850.
- [55] Musher, D. M., Rueda, A. M., Kaka, A. S., et al.: The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, 45, 158–165.
- [56] Ramirez, J., Aliberti, S., Mirsaeidi, M., et al.: Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 47, 182–187.
- [57] Aliberti, S., Amir, A., Peyrani, P., et al.: Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalised pa-

- tients with community-acquired pneumonia. *Chest*, 2008, 134, 955–962.
- [58] *Corrales-Medina, V. F., Serpa, J., Rueda, A. M., et al.*: Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine*, 2009, 88, 154–159.
- [59] *Yende, S., Angus, D. C., Ali, I. S., et al.*: Influence of comorbid conditions on long term mortality after pneumonia in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2007, 55, 518–525.
- [60] *Koivula, I., Stén, M., Mäkelä, P. H.*: Prognosis after community-acquired pneumonia in the elderly: a population-based 12-year follow-up study. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, 1550–1555.
- [61] *Naghavi, M., Barlas, Z., Siadat, S., et al.*: Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*, 2000, 102, 3039–3045.
- [62] *Lamontagne, F., Garant, M. P., Carvalho, J. C., et al.*: Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction. *CMAJ*, 2008, 179, 773–777.
- [63] *Tseng, H. F., Slezak, J. M., Quinn, V. P., et al.*: Pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction and stroke in men. *JAMA*, 2010, 303, 1699–1706.

(Losonczy György dr.,
Budapest, Diós árok I/C, 1125
e-mail: losonczy@pulm.sote.hu)

A rendezvények és a kongresszusi híryananyagok leadásának határideje

a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryananyagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.