



Influenza und ambulant erworbene Pneumonie in hausärztlich tätigen Arztpraxen in Deutschland

Akute respiratorische Erkrankungen (ARE) gehören in Deutschland zu den am häufigsten vergebenen Diagnosen bei Erwachsenen und Kindern im ambulanten Bereich [1–4]. Unter den verschiedenen Erregern, die akute respiratorische Infektionen verursachen können, spielt das Influenzavirus eine bedeutende Rolle [5]. Laut Schätzungen der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) wurden in den letzten 10 Jahren zwischen etwa 1 und 8 Mio. Konsultationen in ambulanten Praxen pro Saison der Influenza zugeschrieben, was auch relevante ökonomische Folgen für das Gesundheitssystem hat [6–8]. Obwohl eine Influenzaerkrankung in den meisten Fällen ohne weitere Komplikationen ausheilt, kann Influenza, insbesondere bei älteren Menschen und bei Menschen mit chronischen Grunderkrankungen, zu schweren Verläufen mit Komplikationen, Hospitalisierung und Tod führen [9, 10]. Eine Pneumonie kann primär durch Influenzaviren ausgelöst werden, zählt aber auch zu den wichtigen Komplikationen einer Influenza [6, 11]. In Deutschland erkranken jährlich 400.000 bis 600.000 Menschen an ambulant erworbener Pneumonie, von denen zwischen 30 und 50 % hospitalisiert werden [12].

Eine Verbesserung der zielgerichteten Prävention wird durch eine weitere Erforschung des Zusammenhangs von Influenza bzw. Pneumonie mit Vor- und Folgeerkrankungen erwartet. Zwar existieren zahlreiche Publikationen, die sich verstärkt nach der Pandemie 2009, ausgelöst durch Influenza-A(H1N1)-

pdm2009-Viren, mit Fragen zu Risikofaktoren und möglichen Komplikationen von Influenzaerkrankungen beschäftigt haben [13–18], ein Großteil dieser Studien wurde aber im stationären Bereich durchgeführt, sodass vorwiegend schwere Krankheitsverläufe erfasst wurden. Für den ambulanten Bereich hingegen existieren bislang nur wenige longitudinale Studien zu der Fragestellung, ob ein erhöhtes Risiko für Influenza und Pneumonie aufgrund von Vorerkrankungen besteht, sowie zu Komplikationen und langfristigen Folgeerkrankungen, die durch Influenza und Pneumonie gefördert werden [17, 19–23].

Basierend auf den ICD-10-Diagnosecodes, die mittels der in den Arztpraxen eingesetzten Arzteinformationssysteme (AIS) dokumentiert werden, wurde ein computergestütztes Tool zur Erfassung und Übertragung von kodierten Diagnosen vor, während und nach einer Influenza- oder Pneumonie-Erkrankung bzw. einer anderen ARE etabliert. Bisher lag der Schwerpunkt in vergleichbaren Projekten im ambulanten Bereich auf Aspekten der Versorgungsforschung [4, 8, 22, 24]. In der hier vorgestellten Studie stand die Schaffung einer Datenbasis zur Untersuchung von Risikofaktoren sowie Komplikationen von Influenza und ambulant erworbener Pneumonie im Mittelpunkt.

Hier stellen wir unseren methodischen Ansatz zur Datenerhebung vor und untersuchen die Validität der erhobenen Daten durch einen Vergleich der Studienkohorte mit den Ergebnissen

der syndromischen ARE-Surveillance in Deutschland und der Häufigkeit chronischer Grundkrankheiten in der Allgemeinbevölkerung.

Methoden

Datenerfassung

Im Auftrag des Robert Koch-Instituts (RKI) wurde ein Software-Tool, nachfolgend bezeichnet als Daten-Export-Tool (DET) [25], zur elektronischen Erfassung von Diagnosecodes in hausärztlich tätigen Arztpraxen entwickelt. DET nutzt als Schnittstelle ein in die AIS integriertes Expertensystem für Impfungen (Impfdoc®; <http://www.impfdoc.de/index.html>). Das System basiert auf Diagnosecodes der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM). Die Daten von Patienten mit einer kodierten ARE wurden auf Veranlassung des/der behandelnden Arztes/Ärztin automatisiert ausgelesen und anschließend anonymisiert und verschlüsselt im XML-Format an einen Webserver des RKI übermittelt und in einer internen Datenbank gespeichert (für technische Detailinformationen siehe https://influenza.rki.de/Content/DET/Handbuch_DET-RKI.pdf) [25].

Jede teilnehmende Praxis erhielt zu Beginn der Teilnahme ein Sicherheitszertifikat zur Signierung und Verschlüsselung der übermittelten Daten.

Die technische Funktionalität des DET sowie die Plausibilität und Validität der mit Hilfe des Tools erfassten Daten wurden in 20 Pilotpraxen getestet. Die in der Pilotphase bewerteten Daten umfassten einen Zeitraum von insgesamt 8 Monaten (Oktober 2012–Juni 2013) und beinhalteten Daten von ca. 15.000 Patienten¹. Bei der Testung wurden 11 häufig in hausärztlich tätigen Praxen verwendete AIS berücksichtigt.

Im Studienzeitraum zwischen Januar 2012 und April 2015 wurden mittels DET fallbasierte, anonymisierte Informationen für Patienten erfasst, bei denen eine Influenza oder Pneumonie (J09–J18) bzw. eine andere akute respiratorische Erkrankung (ARE; J00–J06, J20–J22, J44.0) diagnostiziert wurden. Zu jedem dieser Patienten wurden alle Konsultationen mit dem Konsultationsdatum, den ICD-10-Codes und den Diagnosezusätzen im Zeitraum 6 Monate vor und nach dem Tag dieser Diagnose übermittelt. Zusätzlich wurden Informationen zum Alter, Geschlecht und zur Influenzaimpfung erfasst.

Rekrutierung von Arztpraxen

Die Rekrutierung von Studienpraxen erfolgte durch einen externen Auftragnehmer. Die Datenübermittlung jeder rekrutierten Praxis wurde auf Plausibilität und Validität getestet. Insgesamt konnten 89 Arztpraxen deutschlandweit rekrutiert werden, darunter 41 (46 %) allgemeinmedizinische, 20 (22 %) pädiatrische, 7 (8 %) hausärztlich tätige internistische Arztpraxen sowie 21 (24 %) Gemeinschaftspraxen mit den genannten Fachrichtungen.

Falldefinitionen

Für die deskriptive Analyse wurden Influenza-Patienten eingeschlossen, deren Diagnosestellung (J09–J11) innerhalb der virologisch definierten Influenzawellen erfolgte, um die Wahrscheinlichkeit eines Missklassifikationsfehlers zu

verringern, da nur für die Diagnosecodes J09 und J10 ein Virusnachweis gefordert wird [26]. Als Pneumonie-Patienten wurden alle Patienten definiert, bei denen im gesamten Studienzeitraum mindestens einmal die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie (J12–J18) übermittelt worden war. Wenn beim gleichen Patienten eine Influenza- und Pneumonie-Diagnose gestellt wurde, erfolgte die Zuordnung zu beiden Patientengruppen.

Patienten mit einer ARE der oberen Luftwege (ARE-O; leichte Atemwegsinfekte) wurden über die Diagnosecodes J00–J06 definiert, wenn diese außerhalb der Influenzawellen diagnostiziert worden waren (s. oben). Aus dieser Untergruppe wurden Patienten mit Influenza- und/oder Pneumonie-Diagnosen ausgeschlossen.

Für alle o. g. Diagnosen wurde festgelegt, dass Codes, die innerhalb von 14 Tagen häufiger als einmal vergeben wurden, nur einmal – zum Zeitpunkt der ersten Erfassung – in die Analyse eingehen. In die Auswertungen dieser Arbeit wurden Diagnosecodes mit den Zusätzen „G“ (gesicherte Diagnose), „V“ (Verdachtsdiagnose) und „O“ (ohne Angaben) eingeschlossen. Diagnosen mit den Zusätzen „A“ (ausgeschlossene Diagnose) und „Z“ ([symptomloser] Zustand nach der betreffenden Diagnose) wurden ausgeschlossen.

Berechnung der dokumentierten Aufenthaltsdauer eines Patienten im Studienkollektiv

Das Studiendesign sieht vor, dass jeder Patient eine theoretische Beobachtungszeit von insgesamt einem Jahr hat (6 Monate vor und 6 Monate nach einer Diagnosestellung von Influenza, Pneumonie oder einer anderen ARE). Das Softwaretool DET erfasst somit automatisch für jeden Patienten alle vorhandenen Konsultationen für diesen definierten Zeitraum. Davon zu unterscheiden ist die dokumentierte Aufenthaltsdauer eines Patienten im Studienkollektiv. Diese wird als Differenz zwischen dem Datum der ersten und der letzten verfügbaren Diagnose für jeden Patient im Datensatz berechnet.

Durchschnittliche Rate der Arztkontakte mit ARE-Diagnosen pro Patient

Jede Arztkonsultation, welche mindestens eine ARE-Diagnose beinhaltet, wird als ein Arztkontakt mit ARE-Diagnose definiert. Die durchschnittliche Rate der Arztkontakte mit ARE-Diagnosen wurde für jede Influenzasaison (zwischen der 40. Kalenderwoche eines Jahres und der 39. Kalenderwoche des Folgejahres) als Summe aller Arztkontakte mit ARE-Diagnosen für eine Altersgruppe dividiert durch die Gesamtanzahl der Patienten mit ARE-Diagnosen in der untersuchten Altersgruppe berechnet. Dieser Parameter wurde für zwei aufeinanderfolgende Influenzajahre berechnet, von der 40. Kalenderwoche (KW) 2012 bis zur 39. KW 2014 und gemittelt.

Pneumonie als Folgediagnose

Pneumonie-Diagnosen, welche innerhalb von 30 Tagen nach einer Influenza-Diagnose (in der Welle) oder einer ARE-O-Diagnose (außerhalb der Welle) dokumentiert wurden, werden in dieser Arbeit als Folgediagnose bezeichnet.

Berechnung der Prävalenz chronischer Erkrankungen

Die Prävalenz einer chronischen Erkrankung wurde berechnet als Anteil der Patienten mit wenigstens einem ICD-10-Diagnosecode der entsprechenden chronischen Erkrankung dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten innerhalb des Studienzeitraums bezogen auf 100.000. Für diese Auswertung wurden drei Grundkrankheiten ausgewählt, die als Risikofaktoren für einen schweren Erkrankungsverlauf oder Komplikationen einer Influenza beschrieben sind: Asthma, kodiert durch einen Code der Kategorien J45 (Asthma bronchiale) oder J46 (Status asthmaticus; inkl. akutes schweres Asthma bronchiale), Diabetes mellitus (E10–E14) und ischämische Herzkrankheit (I20–I25).

¹ Im Text dieser Publikation wird für eine bessere Lesbarkeit die Form „Patient“ verwendet; gemeint sind jedoch alle Patienten und Patientinnen.

A. Zanuzdana · K. Köpke · W. Haas

Influenza und ambulant erworbene Pneumonie in hausärztlich tätigen Arztpraxen in Deutschland

Zusammenfassung

Obwohl akute respiratorische Erkrankungen, einschließlich Influenza und Pneumonie, überwiegend in der primärärztlichen Versorgung behandelt werden, fehlen in Deutschland weitgehend epidemiologische Daten aus dem ambulanten Bereich bezüglich Risikofaktoren sowie Komplikationen dieser Erkrankungen. Im Rahmen der am Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführten wissenschaftlichen Studie wurden diese Fragestellungen anhand der ICD-10-Diagnosecodes untersucht. Ziele dieses Beitrags sind die Vorstellung der Studienmethodik sowie die deskriptive Darstellung des Patientenkollektivs. Zwischen Januar 2012 und April 2015 wurden mithilfe der im Auftrag des RKI entwickelten Software anonymisierte, fallbasierte

Informationen aus der Praxissoftware von 89 Arztpraxen zu allen Patienten erfasst, bei denen eine Influenza, Pneumonie oder andere akute respiratorische Erkrankung (ARE) diagnostiziert wurde. Zu jedem Patienten wurden alle Diagnosen mit Datum retrospektiv sowie prospektiv (jeweils sechs Monate) übermittelt, sowie Angaben zu Alter, Geschlecht und Influenzaimpfung. 156.803 Patienten mit ARE wurden erfasst, davon 7909 Patienten mit Influenza- (in den Influenzawellen) und 8528 Patienten mit Pneumonie-Diagnose(n). Die dokumentierten Influenza-Diagnosen bildeten deutlich die Influenzawellen in Deutschland ab. 1,6 % der Influenza-Fälle hatten eine Pneumonie als Folgediagnose innerhalb von 30 Tagen

nach einer Influenza. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wurden chronische Erkrankungen (Asthma und Diabetes) im Patientenkollektiv signifikant häufiger diagnostiziert. Die in der Studie erhobenen Routinedaten aus deutschen Hausarztpraxen stellen eine solide Grundlage für die Untersuchung von Forschungsfragen bezüglich Risikofaktoren und Komplikationen der Influenza und Pneumonie sowie anderer akuter Atemwegserkrankungen im zeitlichen Verlauf dar.

Schlüsselwörter

Influenza · Pneumonie · Akute respiratorische Erkrankungen · ICD-10 · Ambulante Versorgung

Influenza and community acquired pneumonia in German primary care

Abstract

Influenza and community-acquired pneumonia (CAP) impose a considerable annual burden on the German primary care system. Yet there is a lack of epidemiological data from the country's outpatient sector on groups at risk as well as on the complications of these diseases. The Robert Koch Institute (RKI) initiated the study to identify population groups at increased risk for influenza or CAP as well as related comorbidities and sequelae. We present the methodology of the study and the descriptive analysis of the patients. ICD-10-based data was collected in 89 primary health care practices between January 2012 and April 2015 using a data extraction tool

developed on behalf of the RKI. Case-based anonymized information was recorded for all patients in whom influenza, CAP or other acute respiratory infections (ARI) were diagnosed. For each patient information on all diagnoses including the date were retrospectively and prospectively collected (each for six months) as well as age, sex and influenza vaccination. Data on 156,803 patients with ARI was collected, of them 7909 patients with influenza (within influenza waves) and 8528 patients with CAP diagnoses. Influenza diagnoses showed a strong seasonal pattern and captured annual influenza waves in Germany. Of the influenza cases 1.6 % had

a following diagnosis of CAP within 30 days. Age-specific prevalence of chronic diseases such as asthma and diabetes was significantly higher in the study population as compared to the German population. The developed tool delivers in a standardized fashion ICD-10-coded epidemiological data on population-based burden of influenza and CAP in Germany. As the descriptive analysis showed, the collected dataset is a reliable and solid basis for the further investigations of the study questions.

Keywords

Influenza · Pneumonia · Acute respiratory diseases · ICD-10 · Primary care

Statistische Methoden

Die deskriptive Analyse erfolgte mithilfe von Stata, Version 14 und Microsoft Excel 2010.

Für die Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der ARE-, Influenza- und Pneumonie-Diagnosen erfolgte ein Vergleich mit der wöchentlich geschätzten Konsultationsinzidenz der Arbeitsgemeinschaft Influenza des RKI (AGI) über drei Saisons (2012/13; 2013/14 und 2014/15) [6]. Der Spearman-Korrelationskoeffizient „r“ wurde berechnet.

Der Chi-Quadrat-Test wurde angewendet, um zu prüfen, ob sich die altersgruppenspezifischen Prävalenzen zwischen den Patienten mit Influenza-, Pneumonie- und ARE-O-Diagnosen und der allgemeinen Bevölkerung statistisch signifikant unterscheiden. Zusätzlich wurden auch die altersgruppenspezifischen Prävalenzen zwischen den Patienten mit ARE-O- und Patienten mit Influenza-Diagnosen bzw. den Patienten mit ARE-O- und Patienten mit Pneumonie-Diagnosen untersucht. Aufgrund des multiplen Testens wurde

die Bonferroni-Korrektur angewendet, welche für den einzelnen Vergleich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,0004 ergab, um das Signifikanzniveau von 0,05 für alle Gruppenvergleiche in dieser Arbeit nicht zu überschreiten [27].

Datenschutz

Im Projekt wurden fallbasierte anonymisierte Daten erfasst, welche keine Identifizierung eines Patienten zulassen. Das Datenschutzkonzept des Projekts wurde durch den Bundesbeauftragten für den

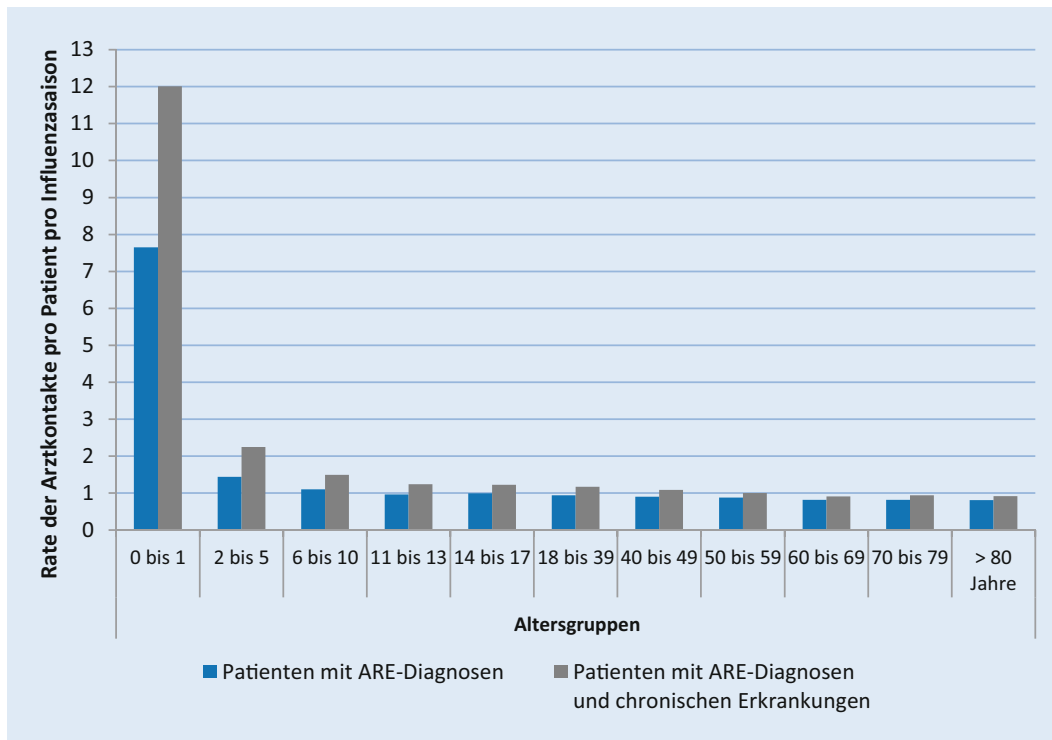


Abb. 1 ◀ Durchschnittliche Rate der Arztkontakte mit einer ARE-Diagnose pro Patient pro Influenzasaison, berechnet getrennt für alle Patienten mit ARE-Diagnosen und für Patienten mit ARE-Diagnosen und drei ausgewählten chronischen Erkrankungen (Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und/oder ischämische Herzerkrankung), für den Zeitraum von der 40. KW 2012 bis zur 39. KW 2015 (Influenzasaisons 2012/2013 und 2014/2015)

Datenschutz und die Informationsfreiheit geprüft.

Ergebnisse

Studienkollektiv

Im Studienzeitraum wurden Daten zu 156.803 Patienten mit mindestens einem ICD-10-Code für Influenza (J09–J11), Pneumonie (J12–J18) oder ARE (J00–J06, J20–J22, J44.0) erhoben.

70,1 % aller Patienten ($n = 109.935$) im Datensatz hatten eine dokumentierte Aufenthaltsdauer im Studienkollektiv von 12 Monaten und länger.

Die durchschnittliche Rate der Arztkontakte war in den jüngsten Altersgruppen von 0 bis 1 Jahr (7,6 Arztkontakte) und 2 bis 5 Jahre (1,4 Arztkontakte) pro Patient und Influenzasaison von der 40. KW 2012 bis zur 39. KW 2014 im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen am höchsten. Patienten mit mindestens einer der ausgewählten chronischen Vorerkrankungen (Asthma, Diabetes mellitus oder ischämische Herzerkrankung) hatten in allen Altersgruppen eine höhere durchschnittliche Rate von Arztkontakten verglichen mit allen Patienten im

Studienkollektiv, vor allem in den zwei jüngsten Altersgruppen (▣ **Abb. 1**).

Anzahl erfasster Diagnosen und Patienten

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 11.791 Influenza- und 10.983 Pneumonie-Diagnosen erfasst (▣ **Abb. 2** zeigt den Verlauf dieser Diagnosen für drei Influenzasaisons 2012/2013, 2013/2014 und 2014/2015). Diese Diagnosen verteilten sich auf 10.046 bzw. 8528 Patienten. 73 % ($n = 8607$) aller Influenza-Diagnosen wurden während der Influenzawellen vergeben (das entspricht 7909 Influenza-Patienten). Für Pneumonie-Diagnosen lag der Anteil der Diagnosen innerhalb der Influenzawellen bei 43,8 % ($n = 4697$). Die durchschnittliche Anzahl der Pneumonie-Diagnosen pro Woche betrug 108,5 innerhalb und 59,1 außerhalb der Influenzawellen.

Von allen Influenza-Diagnosen wurden 1810 (15,4 %) Diagnosen als ICD-10-Codes J09 (Grippe durch bestimmte nachgewiesene Influenzaviren) oder J10 (Grippe durch sonstige nachgewiesene Influenzaviren) kodiert, davon 1593 (88 %) Diagnosen innerhalb der Influenzawellen.

Die Gesamtzahl der im Studienzeitraum vergebenen ARE-Diagnosen betrug 358.264. Die Gruppe von Patienten mit ARE-O-Diagnosen (J00–J06) umfasste 126.419 Patienten mit insgesamt 292.050 ARE-O-Diagnosen, davon 83.392 Patienten mit insgesamt 176.668 ARE-O-Diagnosen außerhalb der Influenzawellen (im Durchschnitt 2,2 ARE-O-Diagnosen pro Patient im Studienzeitraum).

51 % der erfassten Influenza- bzw. Pneumonie-Diagnosen und 48 % der ARE-O-Diagnosen wurden bei männlichen Patienten dokumentiert. Der Median des Alters lag bei 19 Jahren für Influenza-Diagnosen (6 Jahre bei Kindern bzw. 44 Jahre bei Erwachsenen), bei 32 Jahren für Pneumonie-Diagnosen (3 Jahre bei Kindern bzw. 67 Jahre bei Erwachsenen) und bei 11 Jahren für ARE-O-Diagnosen (4 Jahre bei Kindern bzw. 38 Jahre bei Erwachsenen; ▣ **Abb. 3a, b**).

Saisonalität der erfassten ARE-Diagnosen

Der Vergleich mit den Daten der AGI zeigt eine hohe Korrelation zwischen der geschätzten ARE-Konsultationsinzidenz der AGI und den erfassten ARE-Diagno-

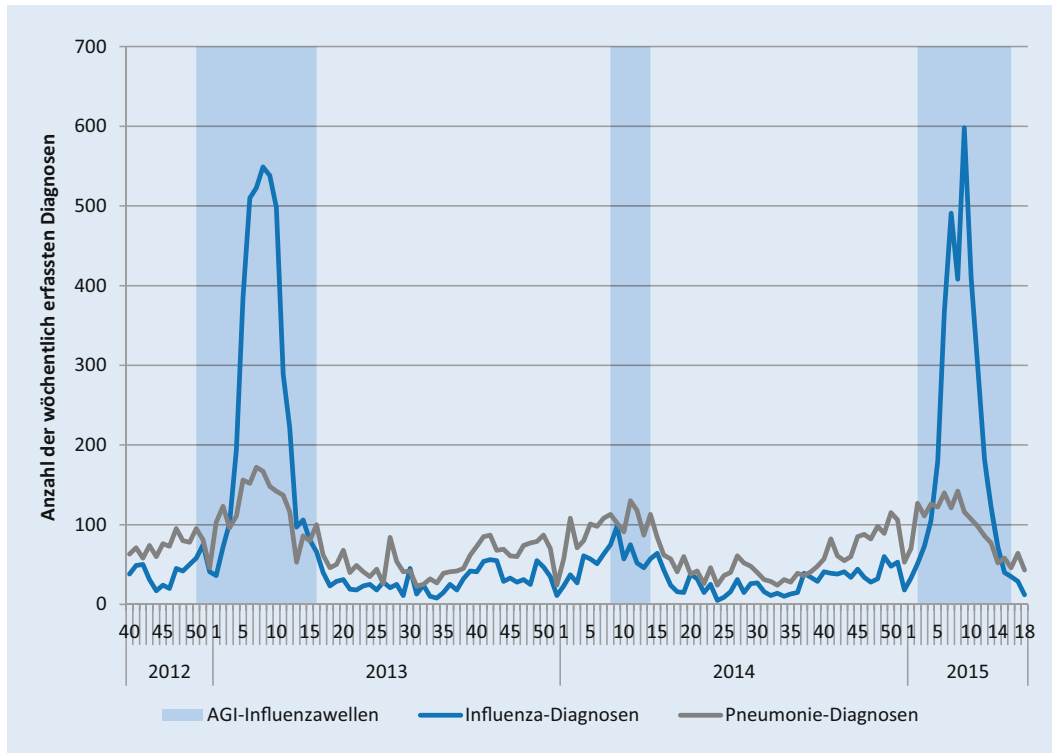


Abb. 2 ◀ Anzahl der wöchentlich erfassten Influenza-Diagnosen ($n = 11.229$) und Pneumonie-Diagnosen ($n = 10.002$) in Studienpraxen, nach Kalenderwoche und Jahr von der 40. KW 2012 bis zur 18. KW 2015 (Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0,83$)

sen in den Arztpraxen unserer Studie ($r = 0,94$) (▣ Abb. 4).

Pneumonie als Folgediagnose einer Influenza- oder ARE-O-Diagnose

Eine Pneumonie als Folgediagnose bei Influenza-Erkrankung (innerhalb der Welle) wurde insgesamt in 297 Fällen diagnostiziert. In 119 Fällen (40,1 %) erfolgte die Diagnosestellung innerhalb von zwei Wochen und in 138 Fällen (46,5 %) innerhalb von 0 bis 30 Tagen nach einer Influenza-Diagnose (▣ Abb. 5). Von diesen wurden eine Pneumonie in 32,6 % ($n = 45$) am gleichen Tag und 73,9 % ($n = 102$) innerhalb der ersten Woche diagnostiziert. Insgesamt wurde in 1,6 % aller Influenza-Fälle ($n = 8607$) eine Pneumonie als Folgediagnose innerhalb von 30 Tagen gestellt.

Eine Pneumonie-Diagnose bei ARE-O-Patienten (außerhalb der Welle) wurde in 3341 Fällen gestellt, davon 30,7 % ($n = 1026$) innerhalb der ersten 0 bis 30 Tage. Insgesamt wurde in 0,35 % aller ARE-O-Fälle ($n = 292.050$) eine Pneumonie als Folgediagnose innerhalb von 30 Tagen gestellt.

Vergleich der Prävalenz von chronischen Erkrankungen im Studienkollektiv und der allgemeinen Bevölkerung

Die altersspezifische Prävalenz von Asthma bronchiale war in allen drei Patientengruppen bei Kindern ($p < 0,0004$) und in den gekennzeichneten Altersgruppen bei Erwachsenen ($p < 0,0004$) höher verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, wobei Patienten mit Pneumonie-Diagnosen sich durch deutlich höhere Prävalenzen von den anderen Gruppen unterschieden (▣ Abb. 6a, b).

Die Diagnose von Diabetes bei Kindern mit ARE-O-Diagnosen wurde signifikant häufiger in den Altersgruppen 11 bis 13 sowie 14 bis 17 Jahre diagnostiziert, verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung (Daten hier nicht gezeigt). Auch bei Erwachsenen wurde Diabetes signifikant häufiger in der Gruppe von Patienten mit ARE-O-Diagnosen diagnostiziert als in der allgemeinen Bevölkerung, mit der Ausnahme der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen.

Die Prävalenz von ischämischer Herzkrankheit in der Gruppe von Patienten mit ARE-O-Diagnosen lag auf einem mit der allgemeinen Bevölkerung vergleich-

baren Niveau (keine statistisch signifikanten Unterschiede).

Beim Vergleich der altersspezifischen Prävalenz von Diabetes und ischämischen Herzkrankheiten zwischen den Patientengruppen mit Influenza- und ARE-O-Diagnosen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Ergebnisse der Tests hier nicht gezeigt). Bei Patienten mit Influenza fand sich eine höhere Prävalenz von Asthma in den Altersgruppen 0–2 und 3–6 Jahre ($p < 0,0004$). Die Prävalenz von den chronischen Erkrankungen in der Gruppe von Patienten mit Pneumonie-Diagnosen war im Vergleich zu Patienten mit ARE-O-Diagnosen signifikant höher für alle drei analysierten Erkrankungen in allen Altersgruppen, mit Ausnahme der Diabetes-Prävalenz bei Kindern und bei Erwachsenen in der Altersgruppe 40–49 Jahre und der Prävalenz von ischämischen Herzkrankheiten bei 40- bis 49-Jährigen.

Diskussion

Wir konnten mit dem hier dargestellten Ansatz ein valides Instrument zur Erfassung des zeitlichen Verlaufs von ICD-10-codierten Diagnosen bei Patienten mit

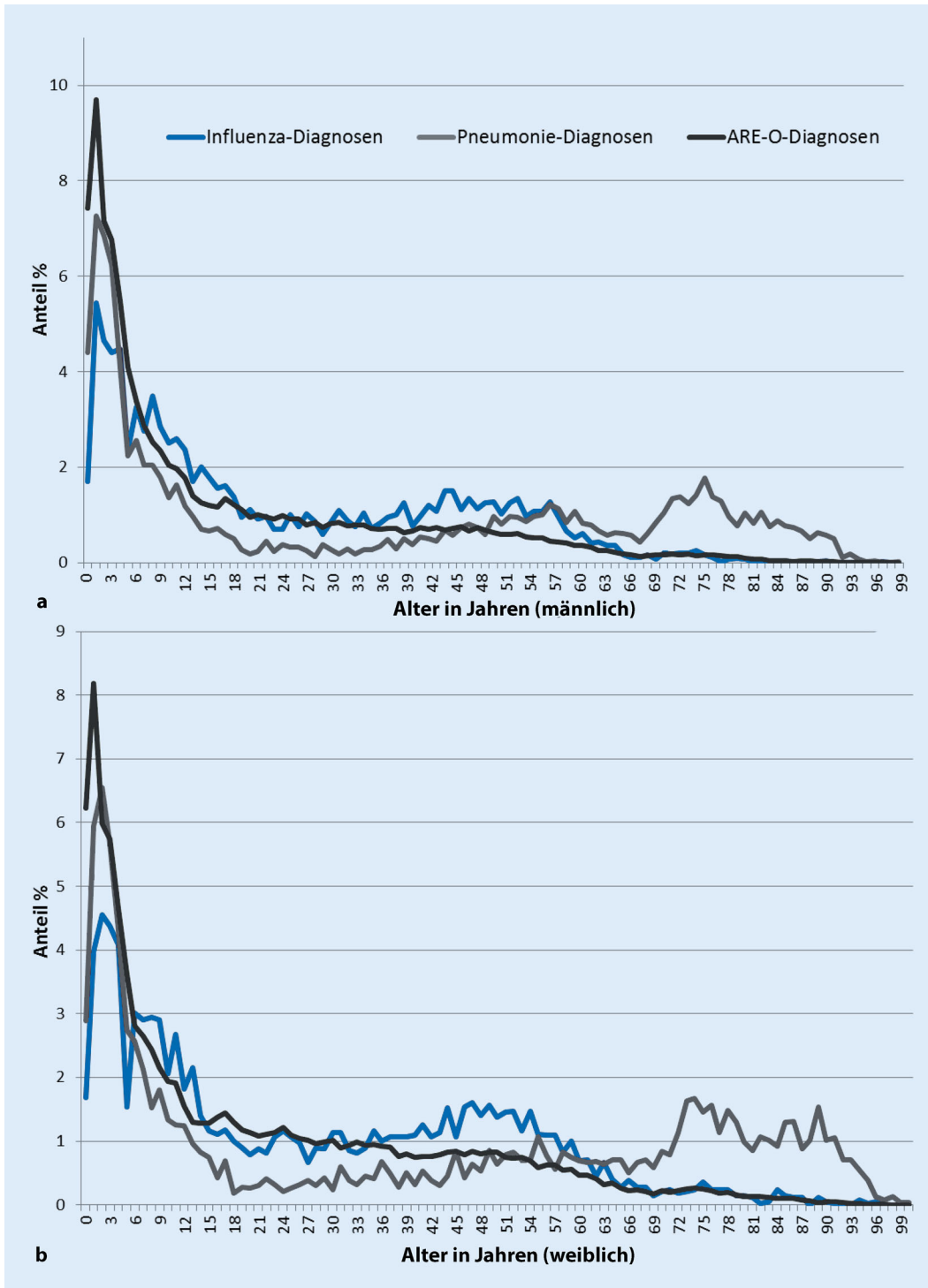


Abb. 3a,b ◀ Verteilung von Influenza-, Pneumonie- und ARE-O-Diagnosen nach Geschlecht und Alter (Influenza-Diagnosen (n (männlich) = 4387, n (weiblich) = 4220), Pneumonie-Diagnosen (n (männlich) = 5651, n (weiblich) = 5332) und ARE-O-Diagnosen (n (männlich) = 39.438, n (weiblich) = 43.954))

Influenza und Pneumonie etablieren und eine große Studienkohorte von Patienten im ambulanten Bereich aufbauen zur Untersuchung von Risikofaktoren und Folgeerkrankungen. Die Anzahl von Pneumonie-Diagnosen war innerhalb der Influenzawellen fast doppelt so hoch wie außerhalb von diesen, und bei ca. 2 %

der Patienten mit Influenza wurde innerhalb von 30 Tagen eine nachfolgende Pneumonie diagnostiziert. Bereits in der hier dargestellten deskriptiven Untersuchung der Daten wird deutlich, dass chronische Erkrankungen bei Patienten mit Influenza und Pneumonie gehäuft diagnostiziert werden.

Die Validität unseres Ansatzes zur Untersuchung des zeitlichen Verlaufs wird an der guten Übereinstimmung der erfassten ICD-10-Codes für ARE mit den Ergebnissen der ARE-Surveillance der AGI während des Untersuchungszeitraums besonders deutlich. Auch die Saisonalität der erfassten Influenza-

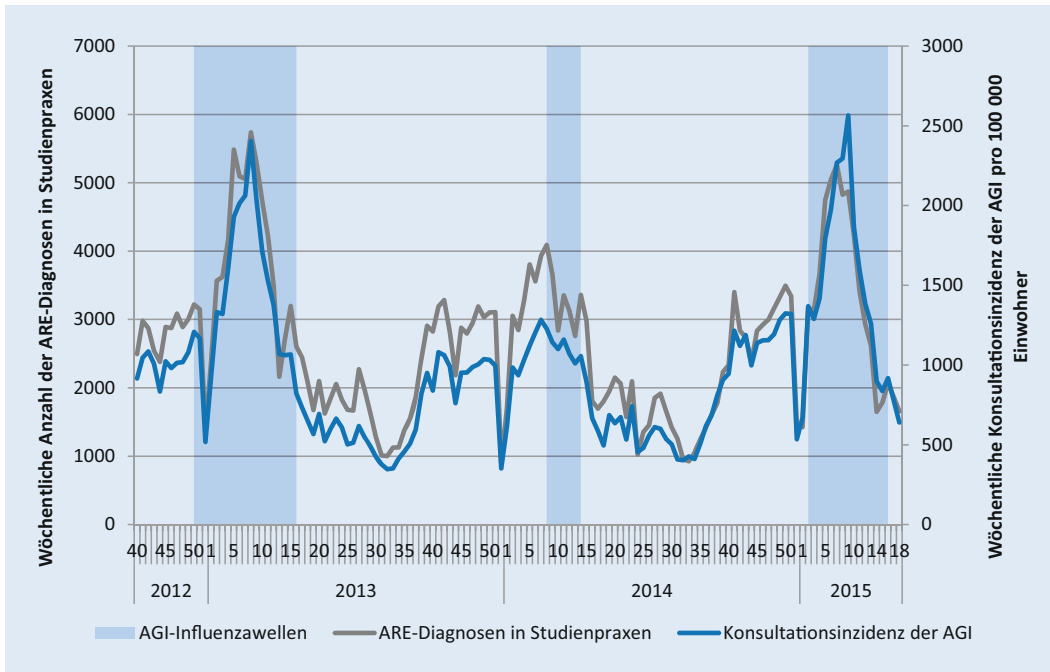


Abb. 4 ◀ Vergleich der Verläufe der wöchentlichen Anzahl von ARE-Diagnosen in den Studienpraxen ($n = 358.264$) und von der AGI wöchentlich geschätzter Konsultationsinzidenz von der 40. KW 2012 bis zur 18. KW 2015 (Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0,94$)

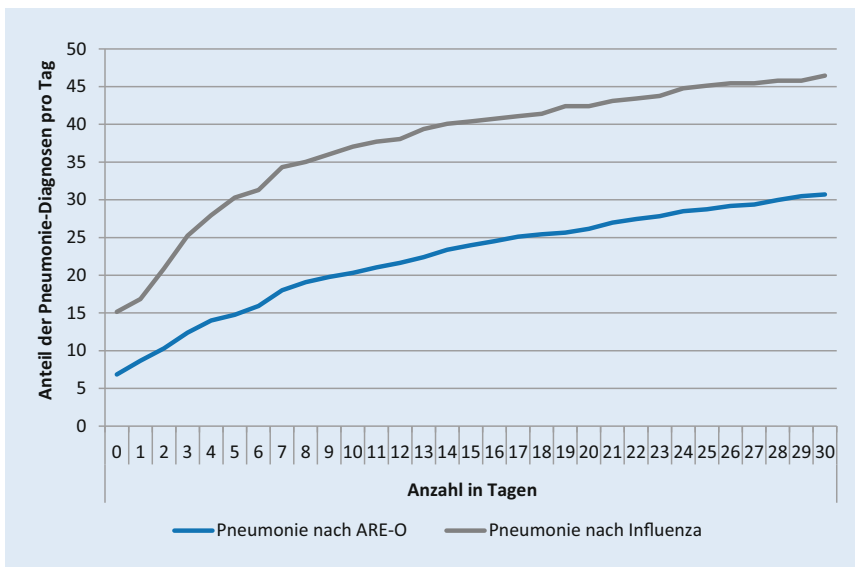


Abb. 5 ▲ Kumulativer prozentualer Anteil von Pneumonie-Diagnosen, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Diagnose von Influenza oder ARE-O ($n = 138$ und $n = 1026$) vergeben wurden, an allen Pneumonie-Diagnosen nach Influenza ($n = 297$) oder ARE-O (3341)

und Pneumonie-Diagnosen mit 42,8 % aller Pneumonien innerhalb der Influenzawellen sowie die Zunahme der Erkrankungsfälle in den Wintermonaten entspricht den Angaben in der Literatur [23, 28, 29].

Zwei der drei Influenzawellen im Studienzeitraum waren mit 7,7 (7,1–8,1) Millionen (2012/13) bzw. 6,2 Mio. (5,5–6,7 Mio.) (2014/15) Influenza-bedingten Konsultationen besonders

schwer, was sich in der hohen Anzahl von Influenza- und Pneumonie-Diagnosen in den teilnehmenden Arztpraxen wiederfindet [6]. Die Altersverteilung der Influenza-, Pneumonie- und ARE-O-Diagnosen in unserer Studie mit einem hohen Anteil an Säuglingen und Kleinkindern ist zum einen auf eine Verteilung der Fachrichtungen unter den teilnehmenden Arztpraxen mit einem hohen Anteil von Pädiatern zurückzu-

führen, aber auch auf die unterschiedliche Vulnerabilität von verschiedenen Altersgruppen in Bezug auf ARE, Influenza und Pneumonie [30, 31]. Altmann et al. konnten in ihrer Untersuchung von hospitalisierten Kindern in Deutschland während der Influenzapandemie 2009 und der ersten postpandemischen Influenzawelle 2010/11 zeigen, dass die jüngsten Altersgruppen <1 Jahr besonders betroffen waren [15].

Die beobachteten Unterschiede im Altersmedian von Influenza und Pneumonie sowie ARE-O bei Kindern und Erwachsenen entsprechen den Angaben aus der Literatur [11, 32] und liegen für Influenza und Pneumonie niedriger als die beobachteten Werte für hospitalisierte Patienten [16].

Darüber hinaus beeinflussen das individuelle Konsultationsverhalten, u. a. bei ARE, sowie weitere Faktoren, wie z. B. die Notwendigkeit einer Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung, die Zusammensetzung des Patientenkollektivs [33]. Säuglinge und Kleinkinder sowie Patienten mit chronischen Vorerkrankungen werden laut unseren deskriptiven Ergebnissen häufiger beim Arzt mit einer ARE-Diagnose vorstellig verglichen mit allen Patienten. Am Beispiel von Kindern mit Asthma konnten die Studien von Da-wood et al. und Miller et al. zeigen, dass

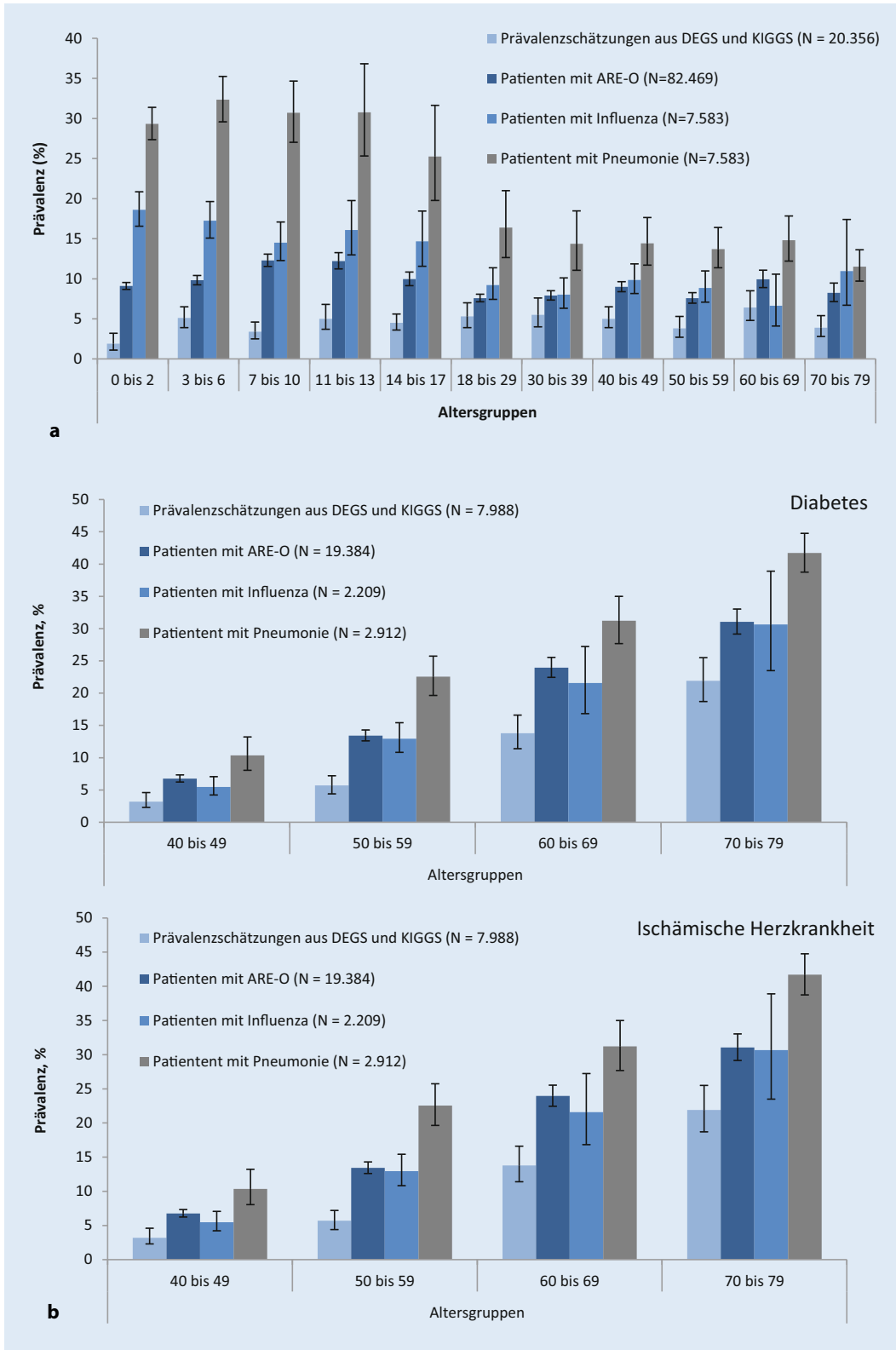


Abb. 6 ◀ (a und b) Altersspezifische Prävalenz ausgewählter chronischer Erkrankungen von Patienten mit Influenza-Diagnose, Pneumonie-Diagnose und ARE-O-Diagnose bei Erwachsenen und Kindern, im Vergleich zu Daten aus den bevölkerungsbasierten Surveys DEGS [46–48] und KiGGS [49, 50] (Prävalenz von Asthma in der allgemeinen Bevölkerung ist angegeben als 12-Monats-Prävalenz, von Diabetes und ischämischer Herzkrankheit als Lebenszeitprävalenz). **a** Asthma (Kinder und Erwachsene). **b** Diabetes und ischämische Herzkrankheit (Erwachsene)

Influenza zu höheren Raten der ambulanten Konsultationen wegen Influenza führt [34, 35].

Das Auftreten einer Pneumonie als Folgeerkrankung einer Influenza wird meist innerhalb eines Zeitfensters von 30 Tagen untersucht. In unserem Studienkollektiv traten 46 % in diesem Zeitfenster auf. Bei ca. 2 % der Influenzafälle wurde eine Pneumonie-Diagnose innerhalb von 30 Tagen dokumentiert; dies steht in guter Übereinstimmung mit Daten aus anderen Studien im ambulanten Bereich, die einen Anteil von Pneumonien von 0,38–3,2 % zeigten [17, 19, 21]. In unserer Untersuchung wurde etwa 1/3 von diesen als eine Komplikation der Influenza zugerechneten Pneumonien am gleichen Tag mit der Influenza und 86 % innerhalb der ersten 14 Tage danach diagnostiziert. Dies steht im Einklang mit der Untersuchung von Nordstrom et al., welche die kumulative Inzidenz von Pneumonie innerhalb von 30 Tagen nach einer Influenza-ähnlichen Erkrankung und/oder Oseltamivir-Verschreibung altersspezifisch anhand der Versichertendaten berichtet [19]. Den Ergebnissen dieser Studie zufolge wurde der größte Anteil von Pneumonien in drei untersuchten Altersgruppen von Patienten mit einer Influenza-ähnlichen Erkrankung (ILI) ohne Oseltamivir-Therapie innerhalb von 0 bis 14 Tagen nach einer ILI-Diagnose diagnostiziert. Gleichzeitig belegen unsere Daten, dass ein Teil der Pneumonie-Diagnosen so spät vergeben wird, dass eine spezifische Therapie der Influenza oder frühe Therapie mit Antibiotika zur Verhinderung einer Pneumonie nicht mehr möglich ist. Pathogenetisch werden bei der Influenza eine kombinierte viral-bakterielle Pneumonie in etwa 30 % der Fälle und eine Superinfektion nach etwa 14 Tagen unterschieden [36]. Ob das in unserer Studie beobachtete Drittel von zeitgleichen Diagnosen der kombinierten viral-bakteriellen Form entspricht oder für diesen Verlauf das Konsultationsverhalten in bestimmten Alters- oder Patientengruppen, oder weitere Faktoren wie Vorerkrankungen, Alter, vorangegangene Pneumonie-Erkrankungen, Typ des Pneumonie-Erregers und ggf. der

Influenza-Impfstatus eine Rolle spielen, müssen weiterführende Analysen zeigen.

Menschen mit chronischen Grundkrankheiten stehen im Mittelpunkt der Impfpflicht der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) zum Schutz vor Influenza [37]. Aus diesem Grund wählten wir für die Untersuchung der altersspezifischen Prävalenzen von Patienten mit Influenza- und Pneumonie-Diagnose im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ICD-10-Diagnosen von Diabetes, Asthma und Herz-Kreislaufkrankungen entsprechend den STIKO-Empfehlungen aus, die jeweils große Teile der deutschen Bevölkerung betreffen. Insgesamt zeigen die geschätzten Prävalenzen aus unserem Studienkollektiv, dass Patienten mit Diagnosen für akute respiratorische Erkrankungen der oberen Atemwege, Influenza oder Pneumonie im Hinblick auf chronische Vorerkrankungen eine höhere Morbidität als die allgemeine Bevölkerung Deutschlands aufweisen. In allen drei untersuchten Patienten-Subgruppen wurde eine Asthma-Diagnose signifikant häufiger gestellt verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung. Dies bestätigt die Bedeutung von Asthma als Risikofaktor für Influenza oder schwere Verläufe nach Influenza, wie in der Literatur beschrieben [13, 14, 17, 18, 34]. Besonders hoch war in unserer Untersuchung die Prävalenz von Asthma in der Subgruppe von Patienten mit Pneumonie-, gefolgt von Patienten mit Influenza- bzw. ARE-O-Diagnosen.

Auch Diabetes ist eine häufig beschriebene Komorbidität bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie [13, 23, 29], was sich ebenso in Daten unserer Studie widerspiegelt: Die Prävalenz von Diabetes bei erwachsenen Patienten lag auf einem höheren Niveau als in der allgemeinen Bevölkerung in fast allen Altersgruppen und in jeder der untersuchten Patientengruppen.

Eine höhere Prävalenz von chronischen Erkrankungen in unserem Studienkollektiv kann auch darauf hindeuten, dass Patienten mit chronischen respiratorischen Erkrankungen und mit zunehmenden Alter generell häufiger ihren Arzt wegen ihres Grundleidens aufsuchen und dadurch auch ARE durch den

Hausarzt erfasst werden, derentwegen die Patienten nicht zum Arzt gegangen wären [38]. Andererseits könnten solche Patienten wegen einer ARE häufiger ihren Arzt konsultieren, um schwere Verläufe der Erkrankung (z. B. Asthma-Exazerbation) rechtzeitig vorzubeugen.

Unsere Untersuchung unterliegt einer Reihe von Limitationen. Die wichtigste Limitation besteht in der Zusammensetzung der Studienkohorte aufgrund der begrenzten Anzahl von teilnehmenden Studienpraxen und der Auswahl von ARE als Einschlusskriterium von Patienten in die Studie. Letztere bedingt die beobachtete höhere Morbidität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Durch die Definition der Gruppe von Patienten mit ARE-O-Diagnosen wurde jedoch eine große interne Referenzgruppe etabliert, die das Spektrum von Erkrankungen im ambulanten Sektor widerspiegelt und die Untersuchung von spezifischen Risikofaktoren und Folgeerkrankungen von Influenza und Pneumonie erlaubt. Ein Nachteil dieses Ansatzes liegt in der Tatsache, dass in Bezug auf die untersuchten chronischen Erkrankungen Patienten mit Influenza und ARE-O sich ähnlich verhalten (▣ Abb. 6), was für vergleichende Analysen einem konservativen Ansatz entspricht. Ein wesentlicher Vorteil besteht jedoch darin, dass auch Diagnosen von Erkrankungen untersucht werden können, für welche keine bevölkerungsrepräsentativen Zahlen oder Studienergebnisse verfügbar sind [39].

Weiterhin können die im ambulanten Bereich aufgezeichneten ICD-10-Diagnosen nur begrenzt validiert werden [40–42]. Die Validität der kodierten Diagnosen hängt vom Kodierungsverhalten ab, was wiederum von der Erfahrung des/der kodierenden Arztes/Ärztin, von dem Krankheitsbild des einzelnen Patienten und nicht zuletzt von externen Faktoren wie Leistungsabrechnung oder Algorithmen in der Praxissoftware beeinflusst wird [43]. Da eine Influenza-Erkrankung in vielen Fällen die gleichen Symptome wie viele andere Atemwegserkrankungen verursacht, ist eine Unterscheidung zwischen der Diagnose einer „echten“ Influenza und einem anderen Atemwegsinfekt ohne labordiagnosti-

sche Sicherung nicht möglich und hängt von einer Reihe weiterer Faktoren ab [11, 17, 22]. Da eine labordiagnostische Sicherung der Influenzadiagnose nur für die Kodierung J09 und J10 gefordert wird und keine weiteren Informationen zum labordiagnostischen Nachweis vorliegen, kann eine Missklassifikation daher nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Um den positiven prädiktiven Wert der klinischen Diagnose zu erhöhen und damit einen Missklassifikationsfehler soweit als möglich zu reduzieren, wurden daher alle Diagnosen außerhalb der virologisch durch die Arbeitsgemeinschaft Influenza des RKI definierten Influenzawelle ausgeschlossen.

Auch die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie wird nicht immer radiologisch gesichert, da dies nicht Bestandteil der Diagnosecodes J12–J18 ist. Dies gilt auch für die Diagnosen mit dem Zusatz „G“ (gesicherte Diagnose). Obwohl in der aktuellen S3–Leitlinie eine radiologische Untersuchung empfohlen wird, wird dort auch auf die begrenzte Sensitivität, Spezifität und Zuverlässigkeit des Infiltratnachweises in der Röntgenaufnahme hingewiesen [12]. In der Studie von Hagaman et al. [44] wurden bei 21 % der Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie keine Infiltrate in der initialen Röntgenaufnahme nachgewiesen; erst im Verlauf von 48 h haben sich bei mehr als der Hälfte dieser Patienten Infiltrate gebildet [44]. Darüber hinaus kann die Interpretation der Röntgenaufnahme stark von der Einschätzung des untersuchenden Arztes abhängen [45].

Schließlich konnte ein Teil der Patienten – beispielsweise aufgrund von Arztwechsel, Geburt oder Tod – nicht über den nach Studienprotokoll vorgesehenen vollständigen Zeitraum von einem Jahr beobachtet werden, sodass für Patienten dieser Gruppe teilweise eine unvollständige Datenerfassung erfolgte.

Schlussfolgerung

Trotz der beschriebenen Limitationen stellen die in der Studie erhobenen Routinedaten aus deutschen Hausarztpraxen eine solide Grundlage für die Untersuchung von Forschungsfragen bezüglich

Risikofaktoren und Komplikationen der Influenza und Pneumonie sowie anderer akuter Atemwegserkrankungen im zeitlichen Verlauf dar. Unsere Daten zeigen die Bedeutung der Influenza für die Entwicklung der ambulant erworbenen Pneumonie in der ambulanten Krankenversorgung und belegen das präventive Potenzial sowie die Notwendigkeit von frühzeitigen Kontrolluntersuchungen, insbesondere bei Personen mit chronischen Grundkrankheiten.

Korrespondenzadresse

A. Zanuzdana

Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut
Postfach 65 02 61, 13302 Berlin, Deutschland
ZanuzdanaA@rki.de

Danksagung. Die Autoren möchten sich herzlich bei den Ärztinnen und Ärzten sowie dem Personal in den teilnehmenden Studienpraxen bedanken, die mit ihrer Datenübermittlung aktiv an der Studie mitgewirkt haben. Herrn Schrörs (FA Impfdoc) möchten wir für die Unterstützung bei der Optimierung des Erfassungsinstruments und die engagierte Rekrutierung der teilnehmenden Arztpraxen danken. Für die Etablierung, Administration und Konfiguration der gesamten für das Projekt erforderlichen IT-Infrastruktur und die exzellente technische Unterstützung bei der Auswertung danken wir Herrn Kästner und Herrn Dr. Claus. Unser besonderer Dank gilt dem Bundesministerium für Gesundheit für die Förderung der Studie (Förderkennzeichen IIA5-2511-FSB-717).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Zanuzdana, K. Köpke und W. Haas geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Grobe T, Bitzer E, Schwartz F (2013) BARMER GEK Arztreport 2013. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Bd. 18
2. Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen (2012) Die häufigsten Diagnosen in der allgemeinärztlichen Praxis nach Geschlecht, Nordrhein-Westfalen, 2012. <https://www.lzg.nrw.de/00indi/0data/03/html/0301900052012.html>. Zugegriffen: 22. Okt 2015
3. Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen (2003) Die häufigsten Diagnosen in der Kinderarztpraxis nach Geschlecht, Nordrhein-Westfalen, 2003. <https://www.lzg.nrw.de/00indi/0data/03/html/0302100052003.html>. Zugegriffen: 22. Okt 2015

4. Kühlein TLG, Gutscher A, Szecsenyi J (2008) Kontinuierliche Morbiditätsregistrierung in der Hausarztpraxis: vom Beratungsanlass zum Beratungsergebnis. Urban & Vogel GmbH, München
5. Monto AS (2002) Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 112(Suppl 6A):4s–12s
6. Robert Koch-Institut Arbeitsgemeinschaft Influenza. Saisonberichte. <https://influenza.rki.de/Saisonbericht>. Zugegriffen: 13. Mai 2015
7. Robert Koch-Institut (2014) Die Arbeitsgemeinschaft Influenza als zentrales Instrument im Gesamtkonzept der Influenzüberwachung in Deutschland. *Epidemiol Bull* 40:1
8. Ehlik B, Anastassopoulou A, Hain J, Schroder C, Wahle K (2015) Cost for physician-diagnosed influenza and influenza-like illnesses on primary care level in Germany – results of a database analysis from May 2010 to April 2012. *BMC Public Health* 15:578
9. Schaberg T (2009) Klinische Präsentation der Influenza beim Erwachsenen. In: Haas W (Hrsg) Influenza. Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit. Elsevier GmbH, München, S 155–166
10. Widdowson M, Monto A (2013) Epidemiology of influenza. In: Webster R, Monto A, Braciale T, Lamb R (Hrsg) Textbook of influenza. John Wiley & Sons, Ltd, Oxford, S 250–265
11. Robert Koch-Institut Arbeitsgemeinschaft Influenza. SEEDare-Berichte. <https://influenza.rki.de/Materials.aspx>. Zugegriffen: 13. Mai 2015.
12. Ewig S, Höffken G, Kern WV et al (2016) Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie* 70:151–200
13. Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V et al (2011) Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLOS Med* 8:e1001053
14. Mertz D, Kim TH, Johnstone J et al (2013) Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 347:f5061
15. Altmann M, Fiebig L, Buda S, von Kries R, Dehnert M, Haas W (2012) Unchanged severity of influenza A(H1N1)pdm09 infection in children during first postpandemic season. *Emerging Infect Dis* 18:1755–1762
16. Reed C, Chaves SS, Perez A et al (2014) Complications among adults hospitalized with influenza: a comparison of seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. *Clin Infect Dis* 59:166–174
17. Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller Y, Jefferson T, Jick H (2000) Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:834–842
18. Antonova E, Rycroft C, Ambrose C, Heikkinen T, Principi N (2012) Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health* 12:966
19. Nordstrom BL, Sung I, Suter P, Szneci P (2005) Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Curr Med Res Opin* 21:761–768
20. Tessmer A, Welte T, Schmidt-Ott R et al (2011) Influenza vaccination is associated with reduced severity of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 38:147–153
21. Sessa A, Costa B, Bamfi F, Bettoncelli G, D'Ambrosio G (2001) The incidence, natural history and

- associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy. *Fam Pract* 18:629–634
22. Böhlen F (2010) Influenza-Patienten in der Hausarztpraxis: Möglichkeiten der Deskription und Analyse im Rahmen des CONTENT-Projekts. In: Laux GKT, Gutscher A, Szecsenyi J (Hrsg) *Versorgungsforschung in der Hausarztpraxis. Ergebnisse aus dem CONTENT-Projekt 2006–2009.* Urban & Vogel GmbH, München, S27–33
 23. von Baum H, Schweiger B, Welte T et al (2011) How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German Competence Network for Community-Acquired Pneumonia. *Eur Respir J* 37:1151–1157
 24. Kersting MGA, Hauswaldt J, Hummers-Pradier E (2010) Routinedaten aus hausärztlichen Arztinformationssystemen – Export, Analyse und Aufbereitung für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 72:323–331
 25. Robert Koch-Institut Studie „Influenza und Pneumonie“. DET-RKI Download und Installation. <https://influenza.rki.de/InfluPneuDownload.aspx>. Zugriffen: 14. April 2015.
 26. der Heiden MA, Kopke K, Buda S, Buchholz U, Haas W (2013) Estimates of excess medically attended acute respiratory infections in periods of seasonal and pandemic influenza in Germany from 2001/02 to 2010/11. *PLOS ONE* 8:e64593
 27. Bender R, Lange S, Ziegler A (2002) Multiples Testen. *Dtsch Med Wochenschr* 127:T4–T7
 28. Allewelt M, Lode H (2003) Saisonale Einflüsse auf bakterielle respiratorische Infektionen im Kinder- und Erwachsenenalter. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 46:1–8
 29. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW et al (2004) The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 39:1642–1650
 30. Monto AS, Sullivan KM (1993) Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect* 110:145–160
 31. Sebastian R, Skowronski DM, Chong M, Dhaliwal J, Brownstein JS (2008) Age-related trends in the timeliness and prediction of medical visits, hospitalizations and deaths due to pneumonia and influenza, British Columbia, Canada, 1998–2004. *Vaccine* 26:1397–1403
 32. Ewig S, Birkner N, Strauss R et al (2009) New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 64:1062–1069
 33. Rattay P, Butschalowsky H, Rommel A et al (2013) Utilization of outpatient and inpatient health services in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 56:832–844
 34. Dawood FS, Kamimoto L, D’Mello TA et al (2011) Children with asthma hospitalized with seasonal or pandemic influenza, 2003–2009. *Pediatrics* 128:e27–e32
 35. Miller EK, Griffin MR, Edwards KM et al (2008) Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics* 121:1–8
 36. van der Sluijs KF, van der Poll T, Lutter R, Juffermans NP, Schultz MJ (2010) Bench-to-bedside review: Bacterial pneumonia with influenza – pathogenesis and clinical implications. *Crit Care* 14:219–219
 37. Robert Koch-Institut (2015) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2015. *Epidemiol Bull* 34:327–362
 38. Hauswaldt J, Hummers-Pradier E, Junius-Walker U (2012) Leistungsansprüche von chronisch Kranken, Multimorbiden und Häufignutzern. *Dtsch Arztebl Int* 109:814–820
 39. Aschengrau A, Seage G (2014) Cohort studies. In: Aschengrau A, Seage G (Hrsg) *Essentials of epidemiology in public health.* Jones & Bartlett Learning, Burlington, S205–232
 40. Schubert I, Ihle P, Köster I (2010) Interne Validierung von Diagnosen in GKV-Routinedaten: Konzeption mit Beispielen und Falldefinition. *Gesundheitswesen* 72:316–322
 41. Erler ABM, Muth C, Gerlach FM, Brennecke R (2009) Garbage in – Garbage out? Validität von Abrechnungsdiagnosen in hausärztlichen Praxen. *Gesundheitswesen* 71:823–831
 42. de Lusignan S, van Weel C (2006) The use of routinely collected computer data for research in primary care: opportunities and challenges. *Fam Pract* 23:253–263
 43. Schubert I, Ihle P, Köster I et al (2014) Datengutachten für das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Daten für die Versorgungsforschung. Zugang und Nutzungsmöglichkeiten. PMV forschungsgruppe an der KJP. Universität zu Köln, Köln
 44. Hagaman JT, Rouan GW, Shipley RT, Panos RJ (2009) Admission chest radiograph lacks sensitivity in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci* 337:236–240
 45. Moncada DC, Rueda ZV, Macias A, Suarez T, Ortega H, Velez LA (2011) Reading and interpretation of chest X-ray in adults with community-acquired pneumonia. *Braz J Infect Dis* 15:540–546
 46. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch M (2013) Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 5/6:650–655
 47. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C (2013) Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 56:668–677
 48. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013) Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 5/6:698–706
 49. Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U, Schlack R, Schlaud M (2007) Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 5/6:686–700
 50. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M, Group KS (2014) Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 7:771–778