

Vårdprogram för Samhällsförvärvad Pneumoni

Svenska Infektionsläkarföreningen

2007

Innehåll:

BAKGRUND

Viktiga förändringar sedan vårdprogrammet 2004
Programgrupp 2007

MÅLSÄTTNING

Definition av pneumoni
Evidensgradering

INCIDENS OCH MORTALITET

ETIOLOGI

KLINISK OCH RADIOLOGISK BILD

HANDLÄGGNING

Allmänna undersökningar

BEDÖMNING AV SVÅRIGHETSGRADEN AV SJUKDOMEN

Generella rekommendationer
CRB-65

MIKROBIOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR

Blododling
Sputumodling
Nasofarynxodling
Pneumokockantigen i urin
Diagnostik av mykoplasma och chlamydophila
Legionelladiagnostik
Luftvägsvirus (influenza, parainfluenza, RS, adeno)
Bronkialsekretodling

SMITTSAMHET

ANTIBIOTIKABEHANDLING

Resistensutveckling
Empirisk antibiotikabehandling för patienter med icke allvarlig pneumoni
(CRB-65 poäng 0-1)
Empirisk antibiotikabehandling för patienter med allvarlig pneumoni
(CRB-65 poäng 2-4)
Övergång från parenteral till peroral antibiotika
Antibiotikabehandling vid känd etiologi
Behandlingstid

ÖVRIG HANDLÄGGNING

BEHANDLINGSSVIKT

Orsaker till behandlingssvikt
Utredning som bör övervägas vid behandlingssvikt
Byte av antibiotika vid pneumoni med okänd etiologi och terapissvikt

PLEURALA INFEKTIONER, EMPYEM, LUNGABSCESS

UTSKRIVNING

UPPFÖLJNING

PREVENTION

Influensavaccination
Pneumokockvaccination

BAKGRUND

År 2004 gav Svenska Infektionsläkarföreningen ut evidensbaserade riktlinjer för samhällsförvärvad pneumoni. En omarbetad version av dessa riktlinjer finns publicerad på engelska ¹.

I arbetet med att till 2004 ta fram riktlinjer gjordes en sökning på MEDLINE för tiden januari 1966-augusti 2003 med följande sökord: ""pneumonia or empyema or lung abscess or pulmonary infection or chest infection or respiratory tract infection" not "child or children or childhood or infant or paediatric or tuberculosis or in vitro or cystic fibrosis or human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome or review"". Bland över 9000 träffar togs drygt 500 artiklar fram och diskuterades.

I enlighet med planen från 2004 har nu en revision 3 år senare genomförts. Inför denna gjordes en ny litteratursökning med samma sökord (se ovan), nu för tidsperioden september 2003 – mars 2007. Totalt identifierades 2396 nya originalartiklar med abstracts, bland vilka drygt 200 artiklar togs fram och diskuterades.

Viktiga förändringar sedan vårdprogrammet 2004

I vårdprogram 2004 rekommenderades CURB-65 som allvarlighetsindex. Då nya studier talar för att CRB-65 (konfusion, andningsfrekvens, blodtryck och ålder, dvs CURB-65 utan urea) är prognostiskt jämförbart med CURB-65, rekommenderas CRB-65 som allvarlighetsindex i vårdprogram 2007.

Den mikrobiologiska diagnostiken utvecklas snabbt. Samtidigt som allt fler PCR-analyser har blivit tillgängliga har betydelsen av serologisk diagnostik minskat. För diagnostik av atypiska patogener rekommenderas nu i första hand PCR på luftvägssekret.

Hos kritiskt sjuka patienter rekommenderas bensylpenicillin i kombination med kinolon som ett av förstahandsalternativen. Cefalosporinernas plats i terapiarsenalen har tonats ned, framför allt på grund av den ökande ESBL-problematiken. Enligt nya data är kinoloner att föredra som antibiotikabehandling vid verifierad legionellainfektion. Den rekommenderade behandlingstiden har förkortats för legionellainfektion, liksom för allvarlig pneumoni med oklar etiologi.

I vårdprogrammet 2004 hänvisades ofta till evidensgraderingen i det brittiska vårdprogrammet ². Vi har nu gjort en självständig gradering av evidens och styrka för de rekommendationer som används i denna reviderade version av vårdprogrammet.

Programgruppen planerar en ny uppdatering av vårdprogrammet år 2010.

Gruppen är också ansvarig för Infektionsläkarföreningens kvalitetsregister för pneumoni.

Programgrupp 2007

Gunilla Goscinski, Uppsala

Jonas Hedlund, Stockholm

Hans Holmberg, Örebro (ordförande)

Christer Lidman, Stockholm

Carl Spindler, Stockholm

Kristoffer Strålin, Örebro

Åke Örtqvist, Stockholm

MÅLSÄTTNING

Dessa riktlinjer gäller omhändertagandet av vuxna, icke immunsupprimerade patienter med samhällsförvärd lunginflammation.

Definition av pneumoni

Symtom/statusfynd förenliga med akut nedre luftvägsinfektion i kombination med lungröntgenförändringar talande för denna sjukdom. Vanliga symtom är feber, hosta, dyspné, nytillkommen uttalad trötthet och andningskorrelerad bröstsmärta.

Evidensgradering

I enlighet med vårdprogrammet 2004 används evidensgraderingen enligt British Thoracic Society (Tabell 1).

Tabell 1. Beskrivning av evidensgradering och styrka av rekommendationer som används i aktuellt vårdprogram.

Evidensgradering	Definition	Styrka av rekommendationer
Ia	En aktuell, välgjord och systematisk översikt av studier utformade för att besvara den aktuella frågan	A+
Ib	En eller flera noggranna studier utformade för att besvara den aktuella frågan	A-
II	En eller flera prospektiva kliniska studier som belyser, men inte strikt besvarar frågan	B+
III	En eller flera retrospektiva kliniska studier som belyser, men inte strikt besvarar frågan	B-
IVa	Formell kombination av experters åsikter	C
IVb	Annan information	D

INCIDENS OCH MORTALITET

Den årliga incidensen av samhällsförvärd pneumoni i västliga länder är omkring 1%³⁻⁶, med tydligt ökande incidens hos äldre individer⁴⁻⁶. Bland dem som insjuknar i pneumoni sjukhusvårdas 22-42% av fallen^{3,4,6,7} (Ib).

Mortaliteten hos patienter med samhällsförvärd pneumoni som vårdas på infektionsklinik i Sverige är 3,5-6%⁸⁻¹². 3 månaders-mortaliteten var 12% i en studie⁹ (Ib). Patienter som sjukhusvårdats för pneumoni har också på längre sikt (år) en högre mortalitet jämfört med åldersmatchade personer¹³⁻¹⁶ (Ib).

ETIOLOGI

Samhällsförvärd pneumoni kan orsakas av ett stort antal mikroorganismer. Bland sjukhusvårdade patienter i Sverige är dock *Streptococcus pneumoniae* (pneumokocker) helt dominerande följt av *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* (mykoplasma) och olika luftvägsvirus (framför allt influensa)^{10-12, 17-20} (Ib). Frekvensen av mykoplasmainfektioner har visat sig variera mycket från år till år^{21, 22} (II). Fynd av flera etiologiska agens förekommer i varierande frekvens²³⁻²⁶, men den kliniska betydelsen av detta är oklar.

Pneumokocker och *H. influenzae* är vanliga etiologier i alla åldersgrupper² (Ia), medan mykoplasma framför allt drabbar patienter under 50 års ålder^{11, 12, 19, 27} (Ib).

I svenska studier av sjukhusvårdade pneumonipatienter har man sett låga frekvenser av *Chlamydophila pneumoniae*^{11, 28} och *Legionella* spp.^{10-12, 19, 29}. Utbrott av *C. pneumoniae*³⁰ och *Legionella* spp.³¹ förekommer dock (Ib). *Chlamydophila psittaci*, Gram-negativa tarmbakterier och *Staphylococcus aureus* är ovanliga etiologier^{10-12, 19} (Ib). *Legionella* spp., Gram-negativa tarmbakterier och *S. aureus* är dock vanligare etiologier bland svårt sjuka pneumonipatienter, vilka kräver intensivvård, även om pneumokocker och i mindre utsträckning *H. influenzae* dominerar som etiologier också bland dessa patienter³²⁻³⁴ (II). Epidemiologiska uppgifter som utlandsvistelse (*legionella*), fågelkontakt (*C. psittaci*) och kontakt med personer med luftvägssymtom i omgivningen (mykoplasma, influensa) kan ha ett diagnostiskt värde (IV).

KLINISK OCH RADIOLOGISK BILD

Etiologiskt agens vid samhällsförvärd pneumoni kan hos den enskilde patienten inte med säkerhet förutsägas med hjälp av den kliniska och röntgenologiska bilden^{23, 35, 36} (II). Äldre patienter (> 75 år) har dessutom ofta mer ospecifika symptom och kan sakna feber³⁷ (II). Vissa kliniska fynd, såsom akut sjukdomsdebut, hållsmärta och LPK >15 x 10⁹/L kan tala för pneumokocketiologi^{27, 38-41}. Lunginflammation orsakad av så kallade atypiska bakterier: mykoplasma, *Chlamydophila* spp. och *legionella*, har ingen helt gemensam klinisk bild. Låg ålder, långsamt injuknande, torrhosta, LPK < 10 x 10⁹/L och interstitiella lungröntgeninfiltrat kan tala för mykoplasma^{35, 42, 43}, medan CNS påverkan, leverpåverkan, hyponatremi och relativ bradykardi ger stöd för *Legionella* spp.⁴³⁻⁴⁵. Ett uteblivet behandlingssvar på β -lactam antibiotika kan tala för någon av dessa patogener som pneumoniorsak^{27, 46-48} (II).

Den röntgenologiska förbättringen inträder som regel efter den kliniska. Detta gäller speciellt infektioner orsakade av pneumokocker och *legionella*³⁶ (II). Normalisering av röntgenbilden tar längre tid hos äldre patienter och hos patienter där flera lunglobber är involverade⁴⁹ (Ib).

HANDLÄGGNING

Tabell 2 visar handläggningen på sjukhus av vuxna patienter med misstänkt pneumoni.

Allmänna undersökningar

Hos alla patienter med misstänkt pneumoni rekommenderas (D):

- a) Lungröntgen.
- b) Pulsoximetri. Hos patienter med $\text{SaO}_2 < 92\%$ och hos patienter med allvarlig pneumoni (se nästa sida) bör mätning av artärblodgaser övervägas.
- c) Blodprover: Hb, LPK, Trombocyter, CRP, SR, Kreatinin/Urea, Albumin, Na, K och ALAT.

BEDÖMNING AV SVÅRIGHETSGRADEN AV SJUKDOMEN

Generella rekommendationer

Bedömning av sjukdomens svårighetsgrad är avgörande för val av vårdnivå (hemmet, vårdavdelning eller intensivvårdsavdelning) och behandling.

Flera prognostiska faktorer har visat sig vara kopplade till ökad mortalitet hos pneumonipatienter^{11, 35, 50-69}, men ingen enskild faktor kan användas för att prediktera död². Genom att kombinera olika riskfaktorer har flera prognostiska modeller utarbetats^{54, 63, 70-72}.
Bruk av dessa modeller har visat sig minska antalet inläggningar⁷³ och minska sjukvårdskostnaden⁷⁴. **Modellerna bör ses som ett hjälpmedel men ersätter inte den kliniska bedömningen.** Flera av dessa modeller är komplicerade att använda i kliniskt bruk. I föregående vårdprogram rekommenderades användning av CURB-65^{45, 75}. För att förenkla bedömningen av allvarligheten ytterligare rekommenderar vi nu istället CRB-65⁷⁵⁻⁷⁹, ett rent kliniskt index, som använder sig av 4 olika prognostiska markörer. CRB-65 har visat sig vara prognostiskt jämförbart med CURB-65^{76, 79}.

CRB-65

- **Confusion:** nyttillkommen desorientering/sänkt medvetandegrad (Ib).
- **Respiration:** andningsfrekvens, $\geq 30/\text{min}$ (Ib).
- **Blodtryck:** systoliskt blodtryck < 90 mm Hg och/eller diastoliskt blodtryck ≤ 60 mm Hg (Ib).
- **65:** Ålder ≥ 65 år (Ib).

Varje uppfylld CRB-65 markör ger 1 poäng. Uppfyllda poäng adderas och en summa på 0-4 poäng erhålles (Figur 1).

Hos patienter som uppvisar 0 CRB-65 poäng är mortaliteten låg (0-1%)⁷⁵⁻⁷⁸, och dessa patienter behöver som regel inte sjukhusvårdas av medicinska skäl (B+). Vid beslut om behandling i hemmet skall patientens egna önskemål och sociala situation beaktas (D).

Hos patienter som uppvisar 1 CRB-65 poäng är mortaliteten högre (0%-14%)⁷⁵⁻⁷⁸, och dessa patienter bör ofta initialt vårdas på sjukhus (B+). Poliklinisk vård med noggrann uppföljning kan övervägas som alternativ (B+).

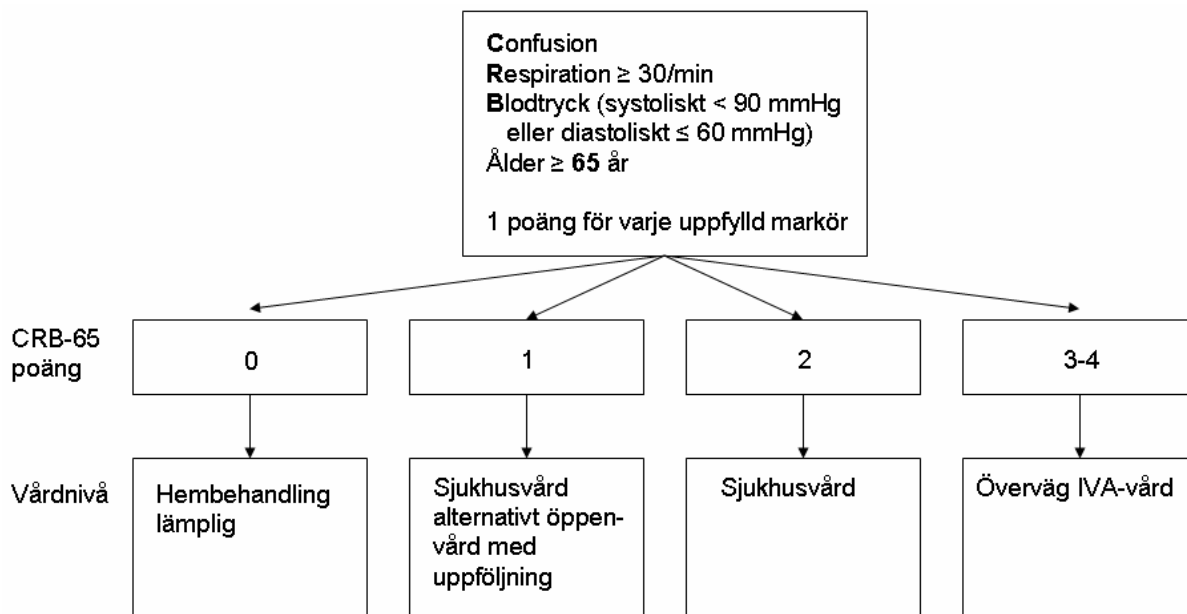
Hos patienter som uppvisar 2 CRB-65 poäng är mortaliteten 10%-21%⁷⁵⁻⁷⁸. Dessa patienter bör som regel vårdas på sjukhus.

Hos patienter som uppvisar 3-4 CRB-65 poäng är mortaliteten hög (23%-55%)⁷⁵⁻⁷⁸ och här bör intensivvård övervägas (B+).

Tabell 2. Sammanfattande bild över handläggningen av vuxna patienter med samhällsförvärd pneumoni som bedöms på sjukhus.

Frågeställning	Åtgärd	Resultat
Infektionens svårighetsgrad	CRB-65: medvetandegrad/konfusion, andningsfrekvens, blodtryck och ålder	Identifikation av lämplig vårdnivå, provtagning och initial antibiotikabehandling
Mikrobiologiska undersökningar	Alla patienter: odling från blod, sputum och/eller nasofarynx, överväg pneumokockantigen i urin Misstänkt atypiskt agens: dessutom test för legionella, mykoplasma och chlamydomydia Vid allvarlig pneumoni (CRB-65 2-4) odling från blod, sputum och/eller nasofarynx, pneumokockantigen i urin, test för legionella, mykoplasma och chlamydomydia, ev bronkoskopi	Möjlighet att senare anpassa antibiotikabehandlingen till etiologisk diagnos
Initialt antibiotikaval	Icke allvarlig pneumoni (CRB-65 0-1): penicillinV eller bensylpenicillin Misstänkt atypiskt agens: makrolid eller doxycyklin Allvarlig pneumoni (CRB-65 2): bensylpenicillin ¹ Misstänkt atypiskt agens: lägg till makrolid eller kinolon Kritiskt sjuk patient (CRB-65 3-4) bensylpenicillin + kinolon alternativt cefalosporin + makrolid	Justering av behandlingen när etiologin har identifierats. Övergång till peroral terapi när patienten är kliniskt förbättrad och är feberfri
Initiala observationer (minst 2 ggr/dygn)	Kroppstemperatur Andningsfrekvens SaO ₂ Blodtryck Mentalt status Vätskebalans	Tidig upptäckt av sviktande respiration och cirkulation
Utebliven förbättring (efter 48-72 timmar)	Förnya rutinmässigt: Anamnes och status Utvidga vid behov: Kemlabprovtagning Mikrobiologiska undersökningar Överväg: Bronkoskopi Radiologisk undersökning av thorax	Pneumonidiagnos ifrågasätts: embolism, vaskulit, malignitet? Progredierande infektion upptäcks: empyem, ARDS, metastaserande infektion/endokardit Ovanlig patogen övervägs: atypisk patogen, Pneumocystis jiroveci, Mycobacterium tuberculosis, annan resistent patogen Antibiotikaval omprövas: Preparat och dosering?
Uppföljning	Icke-rökare (fr.a. yngre) med okomplicerat förlopp: Telefonkontakt/återbesök efter 6-8 veckor Rökare, immunsupprimerade patienter, recidiverande pneumoni eller långdraget förlopp: Återbesök efter 6-8 veckor med lungröntgen, kontroll avvikande prover Rökavvänjning	Ytterligare utredning vid behov (bronkoskopi och/eller CT thorax)

¹ Överväg cefalosporin iv under influensasäsong eller vid allvarlig bakomliggande sjukdom, såsom KOL.



Figur 1. Allvarlighetsbedömning med CRB-65.

MIKROBIOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR

Mikrobiologisk diagnostik är viktig för en riktad antibiotikabehandling⁸⁰ och möjliggör epidemiologisk övervakning (IVA). För patienter med allvarlig pneumoni ska utförlig etiologisk diagnostik utföras, medan valet av undersökningar vid icke allvarlig pneumoni bör styras av klinisk bild (ålder, bakomliggande sjukdomar och prognostiska markörer), epidemiologiska riskfaktorer och tidigare antibiotikabehandling (C). Rekommenderade rutinundersökningar visas i Tabell 3 och 4.

Blododling

Två blododlingar rekommenderas för alla pneumonipatienter som sjukhusvårdas⁸¹ (B-), om möjligt tagna före första antibiotikados.

Sputumodling

Sputumprov för allmän odling och resistensbestämning är önskvärt från alla patienter som förmår hosta upp⁸²⁻⁸⁵ (B+). Genom inhalation av 3% koksaltlösning kan fler sputumprover erhållas (inducerat sputum)^{86, 87} (II)

Sputumproverna skall utodlas kvantitativt och bedömas mikroskopiskt avseende representativitet^{18, 82, 88} (B+).

Nasofarynxodling

Odling från nasofarynxsekret (aspirat eller pinnprov) bör utföras hos alla patienter som inte lyckas hosta upp ett purulent sputumprov (D). Fynd av pneumokocker men även H. influenzae kan vara vägledande⁸⁹⁻⁹¹ (Ib).

Pneumokockantigen i urin

Snabbtest (Binax NOW) för påvisande av pneumokockantigen i urin ökar det diagnostiska utbytet vid pneumokockinfektion⁹²⁻⁹⁷ (Ib). I en svensk studie⁹⁶ var sensitiviteten 79% jämfört

med blododling och 54% jämfört med blod- och luftvägsodling. Ett negativt resultat utesluter alltså inte pneumokocketiologi. En patient kan vara testpositiv flera veckor efter en pneumokockinfektion^{98,99} och möjligen bli falskt positiv vid en senare pneumoni. För att möjliggöra riktad initial antibiotikabehandling^{100,101} bör urinantigentestet övervägas hos alla patienter som sjukhusvårdas för pneumoni (D). Testet är användbart också vid pågående antibiotikabehandling⁹⁴ (B+).

Diagnostik av mykoplasma och chlamydophila

PCR-metoder för mykoplasma är numera väl etablerade och kommer sannolikt att ersätta serologi i den akuta diagnostiken^{102,103} (Ib). PCR för *C. pneumoniae*^{104,105} finns tillgänglig på åtskilliga svenska laboratorier.

Serologi med akut- och konvalescentserum är fortfarande en referensmetod och eftersom metoden är allmänt tillgänglig har den ett kliniskt värde för diagnostik av mykoplasma, *C. pneumoniae* och *Chlamydophila psittaci* (C). En hög antikroppstitr mot mykoplasma i akutserum indikerar infektion med detta agens.

Legionelladiagnostik

Test för påvisande av legionellaantigen i urin har hög specificitet för infektion av *Legionella pneumophila* serogrupp 1¹⁰⁶ (Ia). Sensitiviteten av testet varierar dock med infektionens allvarlighetsgrad. I en nylig studie av patienter med pneumoni orsakad av *L. pneumophila* serogrupp 1 var sensitiviteten 38% bland de lindrigast sjuka och 86% bland de svårast sjuka patienterna¹⁰⁷. Urinantigentestet bör finnas tillgängligt på alla länssjukhus (C) och skall utföras på alla patienter med allvarlig pneumoni och där legionella misstänks¹⁰⁸ (B+).

Legionelladiagnostik med odling och PCR bör alltid utföras på sputum/bronkialsekret hos patienter med allvarlig pneumoni och hos patienter med icke allvarlig pneumoni, där legionella misstänks (B+). PCR för legionella på nedre luftvägssekret har visat sig öka det diagnostiska utbytet jämfört med odling^{105,109} (Ib).

Luftvägsvirus (influenza, parainfluenza, RS, adeno)

Antigendetektion med immunofluorescens på nasofarynxaspirat är huvudmetod för påvisande av influensavirus¹¹⁰ och RS-virus¹¹¹ (Ib). Ett antal kommersiella snabbtest för influensavirus med hög specificitet men med varierande sensitivitet har blivit tillgängliga¹¹². Användning av snabbtest har visat sig kunna minska antibiotikaanvändningen hos patienter som sjukhusvårdas för influensa¹¹³. På senare tid har även PCR-metoder visat lovande resultat¹¹⁰.

Bronkialsekretodling

Bronkoskopi bör övervägas hos kritiskt sjuka patienter (CRB-65 poäng 3-4) och hos patienter som inte svarar på antibiotikabehandlingen^{114,115} (B+). Provtagning med skyddad borste eller bronkoalveolärt lavage bör utföras och analyseras med diagnostiska metoder för olika patogener (Tabell 3).

SMITTSAMHET

Mykoplasma¹⁰², influensavirus, RS-virus, adenovirus, och *Mycobacterium tuberculosis*¹¹⁶ kan spridas med aerosol (Ia). Vid misstänkt eller verifierad infektion med något av dessa agens bör patienten inte dela rum med någon annan patient om sjukhusvård erfordras (A-).

Tabell 3. Mikrobiologiska metoder för etiologisk diagnostik av pneumoni.

Patogen	Odling	DNA-påvisning (PCR)	Direktpreparat (mikroskopi)	Antigenbestämning	Antikroppsstegring (tid)
Pneumokocker	blod, sputum, nasofarynx, pleuravätska		Gramfärgning av sputum, pleuravätska	urin	
Haemophilus influenzae	blod, sputum, nasofarynx, pleuravätska		Gramfärgning av sputum, pleuravätska		
Legionella species	sekret från nedre luftvägar	sekret från nedre luftvägar		urin	6 veckor
Mycoplasma pneumoniae		farynx, sputum			2-4 veckor
Chlamydophila pneumoniae		farynx, sputum			6 veckor
Chlamydophila psittaci		farynx, sputum			6 veckor
Influenta virus		nasofarynx		nasofarynx	2-4 veckor
RS-virus		nasofarynx		nasofarynx	2-4 veckor
Mycobacterium tuberculosis	sekret från nedre luftvägar ¹ , VSK ²	sekret från nedre luftvägar ¹ , VSK ²	sekret från nedre luftvägar ¹ , VSK ²		
Pneumocystis jiroveci		sekret från nedre luftvägar ¹	sekret från nedre luftvägar ¹		

¹ Sputum som induceras med några minuters inhalation av 3%-ig koksaltlösning, alternativt bronkoskopi.

² Ventrikelsköljning.

Tabell 4. Rekommenderad mikrobiologisk provtagning för patienter med samhällsförvärd pneumoni som kräver sjukhusvård.

Alla patienter	Misstänkt atypiskt agens	Patienter med allvarlig pneumoni (CRB-65 2-4)
Två blododlingar	Två blododlingar	Två blododlingar
Sputumodling och/eller nasofarynxodling	Sputumodling och/eller nasofarynxodling	Sputumodling och nasofarynxodling
Överväg pneumokockantigen i urin		Pneumokockantigen i urin
	Legionellaantigen i urin	Legionellaantigen i urin
	PCR för legionella ¹ , mykoplasma och chlamydophila på sputum eller nasofarynxsekret	PCR för legionella ¹ , mykoplasma och chlamydophila på sputum eller nasofarynxsekret
		Överväg bronkoskopi

¹ Om legionella PCR ej finns tillgänglig rekommenderas legionellaodling.

ANTIBIOTIKABEHANDLING

Pneumokocker är dominerande etiologiskt agens och har också högst mortalitet bland de vanligare etiologierna⁵³, varför all behandling måste ha god effekt mot denna bakterie (A+). De nordamerikanska pneumoniriktlinjerna^{117,118} rekommenderar rutinmässig antibiotikatäckning även av atypiska patogener hos sjukhusvårdade patienter. Risken för legionella som etiologi vid icke-allvarlig pneumoni i Sverige är dock liten och enligt vår kliniska erfarenhet är det heller inte nödvändigt att rutinmässigt täcka för mykoplasma och *Chlamydophila species*⁸ (III). Två meta-analyser bekräftade också nyligen att antibiotikabehandling med täckning även för atypiska patogener inte är bättre än enbart β -laktambehandling för att åstadkomma läkning vid icke allvarlig pneumoni¹¹⁹ och vid pneumoni som kräver sjukhusvård¹²⁰ (Ia).

Sjukhusvårdade patienter med icke allvarlig pneumoni och normal tarmabsorption kan behandlas med antibiotika peroralt¹²¹⁻¹²³ (B+).

I Sverige har vi god erfarenhet av behandling med Penicillin V vid icke allvarlig pneumoni^{8,9,124-126} (II). Argumenten för denna tradition har varit ekologiska (IVb), biverkningsmässiga⁹ (III) och ett alltjämt gynnsamt resistensläge hos pneumokocker¹²⁷⁻¹³⁰ (Ib). Den högre absorptionen, längre halveringstiden och lägre proteinbindningen av amoxicillin i kombination med en bättre effekt på β -laktamasnegativa *H. influenzae*, gör att amoxicillin ofta rekommenderas som förstahandsbehandling vid pneumoni internationellt^{2,131}. Högdos amoxicillin (1 g x 3) har visat sig vara effektiv även mot pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (MIC 0,1-1 μ g/ml)^{132,133} (II).

Resistensutveckling

I ett europeiskt perspektiv har Sverige en låg frekvens av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin¹²⁸. Det rapporterade antalet fall av sådana isolat har varit stabilt i Sverige under de senaste åren¹²⁹. Andelen fall med nedsatt penicillinkänslighet bland invasiva pneumokockisolat har också legat relativt stabilt mellan 2 och 4%¹²⁹ (Ib).

Bland konsekutiva kliniska pneumokockisolat, i huvudsak från nasofarynxodling, har man dock noterat en successiv ökning av andelen isolat med nedsatt känslighet för penicillin, från 4% 1997 till 6,7% 2006¹²⁹ (Ib). Under samma tidsperiod har man även noterat en ökning av andelen pneumokockisolat med resistens mot erytromycin (2%-7,2%), tetracyklin (3%-7%) och trimetoprim-sulfa (4,5%-9,2%)¹²⁹ (Ib).

Studier talar för att azitromycin¹³⁴ (Ib) och perorala cefalosporiner¹³⁵ (II) är särskilt benägna att driva fram resistens hos pneumokocker.

På senare år har negativa effekter av antibiotika på bakteriepopulationer utanför luftvägarna uppmärksammas. Bruk av kinoloner och parenterala cefalosporiner har kopplats till infektioner med extended-spektrum β -laktamas (ESBL) producerande Gramnegativa bakterier¹³⁶⁻¹³⁹ (Ib), meticillin-resistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA)¹³⁹⁻¹⁴² (II) och *Clostridium difficile*^{9,139,143,144} (Ib). Eftersom vi i Sverige har ökande problem med både MRSA och ESBL rekommenderar programgruppen att cefalosporiner och kinoloner i första hand ska reserveras för patienter med allvarlig pneumoni och patienter som sviktat på initial empirisk behandling (A-; se rekommendationer nedan).

Empirisk antibiotikabehandling för patienter med icke allvarlig pneumoni (CRB-65 poäng 0-1)

Peroral behandling

För patienter som behandlas i hemmet är Penicillin V 1g x 3 förstahandsval (D). En del sjukhusvårdade patienter kan också behandlas adekvat med penicillin peroralt i samma dos^{124, 126} (D). Amoxicillin rekommenderas vid misstanke om H. influenzae (0,5g x 3) och vid misstanke om pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet (1g x 3) (C).

För patienter med penicillinallergi rekommenderas en makrolid (t ex erytromycin 500mg x 2), doxycyklin 100mg x 1 (200mg x1 första dagen) eller klindamycin 300mg x 3 (C). Vid misstanke om atypiska agens rekommenderas en makrolid (t ex erytromycin 500mg x 2), alternativt doxycyklin 100mg x 1 (200mg x1 första dagen) (C).

Parenteral behandling

Vid mer påverkad patient eller osäker tarmabsorption bör antibiotika ges parenteralt. Bensylpenicillin 1-3g x 3 är förstahandsval (D). Denna behandling har också erfarenhetsmässigt god effekt mot majoriteten av H. influenzae (IVb). Vid misstanke om pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet ges 3g x 3 (D). För patienter med penicillinallergi rekommenderas en makrolid (t ex erytromycin 1g x 3) alternativt klindamycin 600mg x 3 (C). Vid misstanke om atypiska agens rekommenderas makrolid (t ex erytromycin 1g x 3), alternativt doxycyklin 100mg x 1 (200mg x 1 första dagen) (C).

Empirisk antibiotikabehandling för patienter med allvarlig pneumoni (CRB-65 poäng 2-4)

Parenterala antibiotika givet inom 4 timmar efter ankomst till sjukhuset har visat sig förbättra prognosen hos äldre sjukhusvårdade pneumonipatienter¹⁴⁵ (Ib).

Hos patienter med CRB-65 poäng 2 är bensylpenicillin 3g x 3 förstahandsval (D).

Cefuroxim 1,5g x 3 eller cefotaxim 1g x 3 är alternativ, särskilt hos patienter med allvarliga bakomliggande sjukdomar som kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller om patienten insjuknat i pneumoni i anslutning till influensasjukdom (ökad risk för S. aureus pneumoni)^{55, 146} (B+).

Hos kritiskt sjuka patienter, CRB-65 poäng 3-4 eller vid misstanke på legionella/annan atypisk patogen rekommenderas bensylpenicillin 3g x 3 tillsammans med moxifloxacin 400mg x 1/levofloxacin 750mg x 1 eller 500mg x 2, alternativt cefuroxim 1,5g x 3/cefotaxim 1g x 3 tillsammans med erytromycin 1g x 3 (C). Levofloxacindosen 750 mg x1 motiveras av nya studier som visat behandlingsfördel jämfört med 500mg x 1^{147, 148} (Ib).

Vid allvarlig penicillinallergi (anafylaxi, Quinckeödem eller urtikaria) rekommenderas klindamycin 600mg x 3 i kombination med moxifloxacin 400mg x 1/levofloxacin 750mg x 1 eller 500mg x 2 (D).

Övergång från parenteral till peroral antibiotika

Patienter som erhållit parenteral behandling initialt bör ställas över på peroral regim så snart som en klinisk förbättring inträtt och patienten är feberfri (<38°C)¹⁴⁹⁻¹⁵² (B+).

Antibiotikabehandling vid känd etiologi

Så snart en etiologi har identifierats⁸⁰ skall riktad behandling ges (C).

Vid verifierad legionellainfektion rekommenderas behandling med en kinolon (moxifloxacin 400mg x 1 eller levofloxacin 750mg x 1 eller 500mg x 2)¹⁵³⁻¹⁵⁵, alternativt azitromycin 500 mg x 1 initialt¹⁵⁶ (B+).

Behandlingstid

För patienter med icke-allvarlig pneumoni (CRB-65 poäng 0-1) föreslås 7 dagars behandling^{157, 158} (B+). Även för patienter med allvarlig pneumoni (CRB-65 poäng 2-4), utan känd etiologi och med okomplicerat förlopp räcker sannolikt 7 dagars behandling¹⁴⁸ (II). En verifierad legionella infektion bör behandlas i 10 dagar^{147, 153, 154} (B-). Om infektion med *S. aureus* eller Gramnegativa tarmbakterier misstänks/är verifierad föreslås 14-21 dagars behandling (C).

ÖVRIG HANDLÄGGNING

Kroppstemperatur, andningsfrekvens, syrgasmättnad, hjärtfrekvens, blodtryck och mentalt status (vakenhet, förvirring) skall initialt följas minst två gånger per dygn (C). För patienter med allvarlig pneumoni (CRB-65 poäng 2-4) skall registrering av andningsfrekvens, syrgasmättnad, hjärtfrekvens och blodtryck göras betydligt mer frekvent, initialt ofta 1-2 gånger per timme (C).

Om patienten har sjunkande blodtryck trots parenteral vätsketillförsel eller en andningsfrekvens > 30 per minut trots syrgasbehandling bör intensivvård övervägas (C).

Ställningstagande till begränsningar av vårdnivå bör dock alltid göras hos äldre multisjuka personer eller hos personer med svåra bakomliggande sjukdomar (D).

Alla patienter med pneumoni ska vid behov ges syrgasbehandling med målsättningen att upprätthålla $\text{SaO}_2 \geq 92\%$ ($\text{PaO}_2 \geq 8 \text{ kPa}$) (C). Syrgasbehandling av patienter med KOL skall följas med upprepade blodgasanalyser (C).

Indikation för CPAP (continuous positive airway pressure) med mask vid pneumoni är låg saturation och svårmobiliserat sekret (D). Dokumentation av effekten är dock mycket sparsam. För mekanisk ventilation med ansiktsmask (noninvasiv), t ex BiPAP (Bilevel positive airway pressure) är effekten mer dokumenterad^{159, 160}. Vid koldioxidretention kan CPAP ofta förvärra situationen, medan behandling med BiPAP ökar den alveolära ventilationen.

Flaskblåsning och tidig mobilisering har visat sig vara gynnsamma vid pneumoni^{161, 162} (II).

Obstruktivitet vid pneumoni behandlas med steroider och inhalation av β_2 -stimulerare. Det föreligger ingen kontraindikation till att använda steroider vid pneumoni¹⁶³ (II).

Sängbundna pneumonipatienter bör vändas regelbundet (helst varje timme) för att motverka sekretstagnation, utveckling av atelektaser och försämrat gasutbyte (D).

Förnyad lungröntgenundersökning under vårdtiden är inte indicerat för patienter som svarat tillfredsställande på given behandling (C).

BEHANDLINGSSVIKT

För patienter som inte förbättras inom 48-72 timmar från behandlingsstart bör en noggrann genomgång göras av sjukhistoria, klinik och laboratorieresultat¹⁶⁴ (B+).

Orsaker till behandlingssvikt^{2, 164-166}

- Felaktig diagnos, exempelvis lungembolism, lungödem, systemisk vaskulit, malignitet.
- Lungkomplikationer (pleuravätska, empyem, lungabscess, ARDS).
- Extrapulmonella komplikationer (metastatisk infektion/endokardit, ny nosokomial infektion, tromboflebit av antibiotika, tromboembolism sekundärt till immobilisering).
- Öväntat agens (t ex *Pneumocystis jiroveci*, *M. tuberculosis*), resistent patogen, dubbelinfektion, inadekvat antibiotikabehandling.
- Långsamt behandlingssvar.
- Läkemedelsreaktion.
- Dålig peroral antibiotikaabsorption.

Utredning som bör övervägas vid behandlingssvikt (D)

- Kemlabprovtagning: Hb, LPK med differentialräkning, CRP, SR, kreatinin/urea, Na, K, Ca, albumin, ALAT, ASAT, bilirubin, ALP, LD, CK, D-dimer.
- Radiologi: ny lungröntgen, CT-thorax.
- Mikrobiologisk diagnostik: urinodling, legionella- repektive pneumokockantigen i urin, PCR för legionella, mykoplasma och chlamydophila i luftvägssekret eller serologi för mykoplasma.
- Bronkoskopi.

Byte av antibiotika vid pneumoni med okänd etiologi och terapissvikt

Initial behandling med penicillin V (CRB-65 poäng 0-1)

Byte till amoxicillin (vid misstanke på *H. influenzae* 0,5g x 3 eller pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet 1g x 3), alternativt bensylpenicillin 1-3g x 3 (D).

Byte till en peroral makrolid eller doxycyklin vid misstanke på atypiskt agens (D).

Initial behandling med makrolid eller doxycyklin (CRB-65 poäng 0-1)

Byte till bensylpenicillin 1-3g x 3 eller amoxicillin 0,5-1 g x 3 (D).

Initial behandling med bensylpenicillin (CRB-65 poäng 0-1)

Byte till makrolid eller doxycyklin (D).

Initial behandling med bensylpenicillin (CRB-65 poäng 2-4)

Byte till parenteral cefalosporin + parenteral makrolid, alternativt tillägg av moxifloxacin eller levofloxacin (D).

Initial behandling med parenteral cefalosporin (CRB-65 poäng 2-4)

Byte till eller tillägg av parenteral makrolid eller moxifloxacin/levofloxacin. (D).

PLEURALA INFEKTIONER, EMPYEM, LUNGABSCCESS

För tolkning av analys av pleuravätska se tabell 5, som är hämtad från British Thoracic Society's riktlinjer¹⁶⁷ (www.brit-thoracic.org.uk/c2/uploads/PleuralDiseaseInfection.pdf), där också övrig information om handläggning av pleurala infektioner, empyem och lungabscess kan erhållas.

Tabell 5. Karakteristik av pleuravätska.

Makroskopiskt utseende	Laboratorieanalys	Behandling
Klar	pH > 7,2 LD < 17 mikrokat/l Glukos > 2,2 mmol/l Direktmikroskopi och odling negativ	Eventuellt pleuradränage för symtomlindring
Klar eller grumlig	pH < 7,2 LD > 17 mikrokat/l Glukos < 2,2 mmol/l Direktmikroskopi och/eller odling ofta positiv	Pleuradränage
Pus (empyem)	Direktmikroskopi och/eller odling ofta positiv	Pleuradränage oavsett biokemisk analys

UTSKRIVNING

Sjukhusvårdade patienter kan som regel skrivas ut när förbättring inträtt och patienten varit kliniskt stabil i 1 dygn¹⁵⁰ (B+).

UPPFÖLJNING

I samband med utskrivningen ska patienterna ges information om sjukdomen (C). Då rökning utgör en riskfaktor för att insjukna i pneumoni¹⁶⁸ och för att utveckla invasiv pneumokocksjukdom¹⁶⁹, bör vikten av att sluta röka understrykas. Patienter som sjukhusvårdats för pneumoni ska erbjudas uppföljning inom 6-8 veckor. Denna uppföljning kan utgöras av ett återbesök på aktuell klinik eller hos distriktsläkare. För patienter med okomplicerat förlopp kan denna kontroll utgöras av ett telefonsamtal¹⁷⁰ (B-). Lungröntgen ska inkluderas i kontrollen för patienter som har haft ett komplicerat förlopp eller har kvarvarande symtom. Lungröntgen är också motiverad vid recidiverande pneumoni, immunosuppression samt för patienter med ökad risk för underliggande malignitet, framför allt rökare³ (C).

Patienter med kvarvarande symtom och/eller lungröntgenförändringar bör utredas med CT-thorax och eventuellt bronkoskopi¹⁷¹ för diagnostik av lungembolism, systemisk vaskulit, malignitet, empyem och tuberkulos¹⁷¹ (C).

PREVENTION

Då pneumoni är associerad med mortalitet⁵³ och morbiditet¹⁷², bör åtgärder vidtas för att förebygga sjukdomen. Dessa åtgärder bör omfatta ansträngningar för rökavvänjning, influensavaccination samt pneumokockvaccination.

Influensavaccination

Influensavaccinering av vuxna med inaktiverat influensavirus ger ett ca 70%-igt skydd mot influensa^{173, 174} (Ia). Hos äldre personer är skyddet mot att insjukna i influensa sämre, ca 50%¹⁷⁵ (Ib), men vaccinationen minskar också risken för allvarlig sjukdom och komplikationer, såsom pneumoni, med upp till 50%¹⁷⁶⁻¹⁷⁹ (II). I denna åldersgrupp minskar vaccination också risken för död, oavsett orsak, under influensasäsong med ca 15-20% om vaccinet matchar den cirkulerande influensatypen¹⁸⁰ (II). Årlig influensavaccination rekommenderas därför till alla personer som har ökad risk för att utveckla allvarlig influensa (A+). De patientgrupper som omfattas är de som är ≥ 65 år gamla och/eller har någon av följande underliggande riskfaktor; sjukhemsboende, kronisk hjärtsjukdom framför allt hjärtsvikt, kronisk lungsjukdom, instabil diabetes mellitus, kronisk njursvikt, eller cancersjukdom¹⁸¹.

Det inaktiverade influensavaccinet är både immunogent och ofarligt¹⁸²⁻¹⁸⁴, och upprepade vaccinationer leder varken till fler biverkningar eller försämrat antikroppssvar¹⁷⁴ (II). Vaccination av hälso- och sjukvårdspersonal har visats minska dödligheten hos patienter inom geriatrik och sjukhemsvård¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ (Ib). Eftersom äldre och nedsatta patienter återfinns inom alla vårdformer rekommenderas därför årlig vaccination av all hälso- och sjukvårdspersonal för att minska risken för vårdrelaterad influensasmitta till patienterna (B+). Kostnads-effektivitetsdata som motiverar generell influensavaccination av friska vuxna < 65 år saknas.

Pneumokockvaccination

De senaste åren har flera meta-analyser fastslagit att det 23-valenta pneumokockpolysaccharidvaccinet (23-PPV) ger ett gott skydd mot invasiv pneumokocksjukdom, även hos äldre personer. Sammantaget ger 23-PPV ett ca 50-60% skydd mot invasiv pneumokocksjukdom hos vuxna och möjligen också ett visst skydd mot pneumokockpneumoni och död i pneumoni totalt¹⁸⁸ (Ia). Två randomiserade kontrollerade studier har visat motsvarande skyddseffekt mot invasiv pneumokocksjukdom även hos äldre individer^{189, 190} (Ib), fynd som stöds av resultaten från flera prospektiva kohortstudier och fall-kontrollstudier, samt meta-analyser som inkluderat såväl randomiserade som icke-randomiserade studier^{178, 179, 188, 191-195}¹⁹⁶ (Ib). Meta-analyserna av randomiserade studier har inte visat någon skyddseffekt mot pneumoni NUD eller pneumokockpneumoni. Några nya observationella studier^{179, 197, 198}, men inte alla¹⁹⁴, har dock indikerat att vaccinet har en skyddseffekt på 10-20% mot pneumoni NUD hos äldre personer (III).

De få studier som finns indikerar att 23-PPV har dålig skyddseffekt hos immunsupprimerade, med undantag av splenektomerade patienter^{191, 192}. Hos patienter med HIV har varierande, men i huvudsak negativa, resultat erhållits.^{199, 200}

Pneumokockvaccination ska därför erbjudas till immunkompetenta personer med ökad risk för pneumokocksjukdom, samt till personer med aspleni (A-). De huvudsakliga riskfaktorerna för pneumokockpneumoni hos immunkompetenta personer är ålder ≥ 65 år, sjukhemsvård,

aspirationstendens, hjärtsvikt, kronisk lungsjukdom, kronisk leversjukdom och instabil diabetes mellitus²⁰¹.

Polysackaridvaccinet innehåller 23 av de 91 olika pneumokocktyperna, vilket ger en ca 90%-ig ”täckning” av de typer som orsakar invasiv infektion. Vaccinet ger generellt sett en signifikant antikroppsstegring, även hos äldre personer. Hos en enskild individ kan dock svaret utebli mot en enstaka typ, trots att svaret mot övriga typer är gott, vilket illustrerar att vaccinet egentligen är att betrakta som 23 vacciner i ett²⁰².

Antikroppshalten efter pneumokockvaccination sjunker successivt och når basnivån efter ca 5-10 år. Revaccination ger då en signifikant stegring av antikroppshalten även hos äldre personer²⁰³ (Ib). Att revaccinera är ofarligt, även om risken för signifikanta lokala biverkningar är något större än vid primovaccination^{203, 204} (Ib). Sammantaget kan, trots att skyddseffekten av revaccination inte har studerats, därför en revaccination av immunkompetenta personer övervägas när det gått > 5 år sedan primovaccinationen (B+).

Det nya 7-valenta pneumokockkonjugatvaccinet, som är utvecklat för barn, har hos äldre personer eller andra högriskgrupper inte visats ge bättre immunstimulering än det 23-PPV²⁰⁵.

REFERENSER

1. Hedlund J, Strålin K, Örtqvist Å, Holmberg H, and the Community-Acquired Pneumonia Study Group of the Swedish Society of Infectious Diseases. Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis* 2005;37:791-805.
2. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001;56 Suppl 4:IV1-64.
3. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1(8534):671-4.
4. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137(9):977-88.
5. Foy HM, Cooney MK, Allan I, Kenny GE. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. *JAMA* 1979;241(3):253-8.
6. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact. *Am J Med* 1985;78(6B):32-7.
7. Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J* 1997;10(7):1530-4.
8. Hedlund J, Örtqvist A, Ahlqvist T, Augustinsson A, Beckman H, Blanck C, et al. Management of patients with community-acquired pneumonia treated in hospital in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002;34(12):887-92.
9. Lidman C, Burman LG, Lagergren A, Örtqvist Å. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002;34(12):873-9.
10. Holmberg H. Aetiology of community-acquired pneumonia in hospital treated patients. *Scand J Infect Dis* 1987;19(5):491-501.
11. Örtqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leinonen M, et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990;3(10):1105-13.
12. Burman LA, Trollfors B, Andersson B, Henrichsen J, Juto P, Kallings I, et al. Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests, and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens. *J Infect Dis* 1991;163(5):1087-93.
13. Hedlund JU, Örtqvist AB, Kalin ME, Granath F. Factors of importance for the long term prognosis after hospital treated pneumonia. *Thorax* 1993;48(8):785-9.
14. Koivula I, Sten M, Makela PH. Prognosis after community-acquired pneumonia in the elderly: a population-based 12-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1999;159(14):1550-5.

15. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003;163(3):317-23.
16. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1617-24.
17. Fransen H, Tunevall G. Bacteria and serologic reactions against bacteria in patients hospitalized with acute respiratory illness. *Scand J Infect Dis* 1969;1(3):191-202.
18. Kalin M, Lindberg AA, Tunevall G. Etiological diagnosis of bacterial pneumonia by gram stain and quantitative culture of expectorates. Leukocytes or alveolar macrophages as indicators of sample representativity. *Scand J Infect Dis* 1983;15(2):153-60.
19. Berntsson E, Blomberg J, Lagergard T, Trollfors B. Etiology of community-acquired pneumonia in patients requiring hospitalization. *Eur J Clin Microbiol* 1985;4(3):268-72.
20. de Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, Lode H, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004;125(4):1343-51.
21. Lind K, Benzou MW, Jensen JS, Clyde WA, Jr. A seroepidemiological study of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Denmark over the 50-year period 1946-1995. *Eur J Epidemiol* 1997;13(5):581-6.
22. Lagerström F, Bader M, Foldevi M, Fredlund H, Nordin-Olsson I, Holmberg H. Microbiological etiology in clinically diagnosed community-acquired pneumonia in primary care in Örebro, Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(7):645-52.
23. Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69(5):307-16.
24. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Horowitz S, Friedman MG, Leiononen M, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51(2):179-84.
25. Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, Niki Y, Matsushima T. Is it possible to distinguish between atypical pneumonia and bacterial pneumonia?: evaluation of the guidelines for community-acquired pneumonia in Japan. *Respir Med* 2004;98(10):952-60.
26. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):397-405.
27. Holmberg H, Bodin L, Jonsson I, Krook A. Rapid aetiological diagnosis of pneumonia based on routine laboratory features. *Scand J Infect Dis* 1990;22(5):537-45.
28. Kraggsbjerg P, Persson K, Holmberg H. Regional differences of *Chlamydia pneumoniae* as causative agent of pneumonia in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1992;24(1):113-4.
29. Kallings I, Kallings LO. Epidemiological patterns in legionellosis in Sweden. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A]* 1983;255(1):71-5.
30. Boman J, Allard A, Persson K, Lundborg M, Juto P, Wadell G. Rapid diagnosis of respiratory *Chlamydia pneumoniae* infection by nested touchdown polymerase chain reaction compared with culture and antigen detection by EIA. *J Infect Dis* 1997;175(6):1523-6.
31. Darelid J, Bengtsson L, Gastrin B, Hallander H, Lofgren S, Malmvall BE, et al. An outbreak of Legionnaires' disease in a Swedish hospital. *Scand J Infect Dis* 1994;26(4):417-25.
32. Örtqvist A, Sterner G, Nilsson JA. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1985;17(4):377-86.
33. Sörensen J, Forsberg P, Håkanson E, Maller R, Sederholm C, Soren L, et al. A new diagnostic approach to the patient with severe pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1989;21(1):33-41.
34. Sörensen J, Cederholm I, Carlsson C. Pneumonia: a deadly disease despite intensive care treatment. *Scand J Infect Dis* 1986;18(4):329-35.
35. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax* 1989;44(12):1031-5.
36. Macfarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984;39(1):28-33.
37. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157(13):1453-9.
38. Lehtomaki K, Leinonen M, Takala A, Hovi T, Herva E, Koskela M. Etiological diagnosis of pneumonia in military conscripts by combined use of bacterial culture and serological methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7(3):348-54.
39. Örtqvist A, Grepe A, Julander I, Kalin M. Bacteremic pneumococcal pneumonia in Sweden: clinical course and outcome and comparison with non-bacteremic pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Scand J Infect Dis* 1988;20(2):163-71.

40. Ponka A, Sarna S. Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteraemic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur J Respir Dis* 1983;64(5):360-8.
41. Bohte R, Hermans J, van den Broek PJ. Early recognition of *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(3):201-5.
42. Foy HM, Kenny GE, McMahan R, Mansy AM, Grayston JT. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an urban area. Five years of surveillance. *JAMA* 1970;214(9):1666-72.
43. Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987;81(2):133-9.
44. Sopena N, Pedro-Botet ML, Sabria M, Garcia-Pares D, Reynaga E, Garcia-Nunez M. Comparative study of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* or *Chlamydia pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 2004;36(5):330-4.
45. Mulazimoglu L, Yu VL. Can Legionnaires disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest* 2001;120(4):1049-53.
46. Cunha BA. Clinical features of legionnaires' disease. *Semin Respir Infect* 1998;13(2):116-27.
47. Fernandez JA, Lopez P, Orozco D, Merino J. Clinical study of an outbreak of Legionnaire's disease in Alcoy, Southeastern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(10):729-35.
48. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Dominguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumonia* and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998;113(5):1195-200.
49. Mittl RL, Jr., Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):630-5.
50. British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. The British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. *Q J Med* 1987;62(239):195-220.
51. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11(4):586-99.
52. Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Chereschsky A, Epton MJ, et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;51(10):1010-6.
53. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275(2):134-41.
54. Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH, Lave JR, Kapoor WN. Validation of a pneumonia prognostic index using the MedisGroups Comparative Hospital Database. *Am J Med* 1993;94(2):153-9.
55. Hedlund J, Kalin M, Örtqvist A. Recurrence of pneumonia in middle-aged and elderly adults after hospital-treated pneumonia: aetiology and predisposing conditions. *Scand J Infect Dis* 1997;29(4):387-92.
56. Conte HA, Chen YT, Mehal W, Scinto JD, Quagliarello VJ. A prognostic rule for elderly patients admitted with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999;106(1):20-8.
57. Venkatesan P, Gladman J, Macfarlane JT, Barer D, Berman P, Kinnear W, et al. A hospital study of community acquired pneumonia in the elderly. *Thorax* 1990;45(4):254-8.
58. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1450-5.
59. Fine MJ, Hanusa BH, Lave JR, Singer DE, Stone RA, Weissfeld LA, et al. Comparison of a disease-specific and a generic severity of illness measure for patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1995;10(7):359-68.
60. Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(2):369-73.
61. Macfarlane JT, Finch RG, Ward MJ, Macrae AD. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982;2(8292):255-8.
62. Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995;21(1):24-31.
63. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243-50.
64. Gomez J, Banos V, Ruiz Gomez J, Soto MC, Munoz L, Nunez ML, et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(7):556-60.
65. Leroy O, Devos P, Guery B, Georges H, Vandenbussche C, Coffinier C, et al. Simplified prediction rule for prognosis of patients with severe community-acquired pneumonia in ICUs. *Chest* 1999;116(1):157-65.

66. Leroy O, Georges H, Beuscart C, Guery B, Coffinier C, Vandebussche C, et al. Severe community-acquired pneumonia in ICUs: prospective validation of a prognostic score. *Intensive Care Med* 1996;22(12):1307-14.
67. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(2):312-8.
68. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, Reinach SG, Hurwitz MD, Thorburn JR, et al. Community-acquired pneumonia of diverse aetiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a "severity of illness" core. *Intensive Care Med* 1989;15(5):302-7.
69. Hasley PB, Albaum MN, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, Marrie TJ, et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? *Arch Intern Med* 1996;156(19):2206-12.
70. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
71. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1102-8.
72. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56(4):296-301.
73. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143(12):881-94.
74. Orrick JJ, Segal R, Johns TE, Russell W, Wang F, Yin DD. Resource use and cost of care for patients hospitalised with community acquired pneumonia: impact of adherence to infectious diseases society of america guidelines. *Pharmacoeconomics* 2004;22(11):751-7.
75. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58(5):377-82.
76. Barlow G, Nathwani D, Davey P. The CURB65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2007;62(3):253-9.
77. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006;260(1):93-101.
78. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27(1):151-7.
79. Myint PK, Kamath AV, Vowler SL, Maisey DN, Harrison BD. Severity assessment criteria recommended by the British Thoracic Society (BTS) for community-acquired pneumonia (CAP) and older patients. Should SOAR (systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate) criteria be used in older people? A compilation study of two prospective cohorts. *Age Ageing* 2006;35(3):286-91.
80. Strålin K. Usefulness of aetiological tests for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; in press, available online at: www.sciencedirect.com/science/journal/09248579
81. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278(23):2080-4.
82. Bartlett JG, Finegold SM. Bacteriology of expectorated sputum with quantitative culture and wash technique compared to transtracheal aspirates. *Am Rev Respir Dis* 1978;117(6):1019-27.
83. Drew WL. Value of sputum culture in diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J Clin Microbiol* 1977;6(1):62-5.
84. Cordero E, Pachon J, Rivero A, Giron-Gonzalez JA, Gomez-Mateos J, Merino MD, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(5):362-7.
85. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):165-9.
86. Fishman JA, Roth RS, Zanzot E, Enos EJ, Ferraro MJ. Use of induced sputum specimens for microbiologic diagnosis of infections due to organisms other than *Pneumocystis carinii*. *J Clin Microbiol* 1994;32(1):131-4.
87. Chuard C, Fracheboud D, Regamey C. Effect of sputum induction by hypertonic saline on specimen quality. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;39(4):211-4.
88. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975;50(6):339-44.
89. Hedlund J, Örtqvist A, Kalin M. Nasopharyngeal culture in the pneumonia diagnosis. *Infection* 1990;18(5):283-5.

90. Kalin M. Bacteremic pneumococcal pneumonia: value of culture of nasopharyngeal specimens and examination of washed sputum specimens. *Eur J Clin Microbiol* 1982;1(6):394-6.
91. Strålin K, Törnqvist E, Kaltoft MS, Olcén P, Holmberg H. Etiologic diagnosis of adult bacterial pneumonia by culture and PCR applied to respiratory tract samples. *J Clin Microbiol* 2006;44(2):643-5.
92. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001;39(10):3495-8.
93. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):286-92.
94. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003;41(7):2810-3.
95. Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Verdaguier R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):222-6.
96. Strålin K, Kaltoft MS, Konradsen HB, Olcén P, Holmberg H. Comparison of two urinary antigen tests for establishment of pneumococcal etiology of adult community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004;42(8):3620-5.
97. Andreo F, Dominguez J, Ruiz J, Blanco S, Arellano E, Prat C, et al. Impact of rapid urine antigen tests to determine the etiology of community-acquired pneumonia in adults. *Respir Med* 2006;100(5):884-91.
98. Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW S. pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003;37(1):153-4.
99. Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Martinez E, Garcia E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003;21(2):209-14.
100. Guchev IA, Yu VL, Sinopalnikov A, Klochkov OI, Kozlov RS, Stratchounski LS. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: An innovative approach to targeted therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:1608-16.
101. Strålin K, Holmberg H. Usefulness of the *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2005;41(8):1209-10.
102. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(4):697-728.
103. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(4):263-73.
104. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, Carlone GM, Fields BS, Guarner J, et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001;33(4):492-503.
105. Murdoch DR. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1162-70.
106. Kashuba AD, Ballow CH. *Legionella* urinary antigen testing: potential impact on diagnosis and antibiotic therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24(3):129-39.
107. Blazquez RM, Espinosa FJ, Martinez-Toldos CM, Alemany L, Garcia-Orenes MC, Segovia M. Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large outbreak of *Legionella pneumoniae* in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(7):488-91.
108. Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ, Schellekens JF, Den Boer JW, Yzerman EP, et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002;8(12):1448-54.
109. Bernander S, Hanson HS, Johansson B, Von Stedingk LV. A nested polymerase chain reaction for detection of *Legionella pneumophila* in clinical specimens. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(1):95-101.
110. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis* 2006;194 Suppl 2:S98-110.
111. Kellogg JA. Culture vs direct antigen assays for detection of microbial pathogens from lower respiratory tract specimens suspected of containing the respiratory syncytial virus. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115(5):451-8.
112. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* 2007.
113. Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. *Arch Intern Med* 2007;167(4):354-60.

114. Meduri GU, Baselski V. The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing nonopportunistic bacterial pneumonia. *Chest* 1991;100(1):179-90.
115. Pereira Gomes JC, Pedreira Jr WL, Jr., Araujo EM, Soriano FG, Negri EM, Antonangelo L, et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000;118(6):1739-46.
116. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med* 2003;348(13):1256-66.
117. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000;31(2):383-421.
118. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, 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 Suppl 2:S27-72.
119. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005;330(7489):456.
120. Shefet D, Robenshtok E, Paul M, Leibovici L. Empirical atypical coverage for inpatients with community-acquired pneumonia: systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2005;165(17):1992-2000.
121. Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, Clancy L, Feely J. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *BMJ* 1995;310(6991):1360-2.
122. MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis* 1997;24(3):457-67.
123. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxe A, Bisbe-Company V, Penarroja-Matutano G, et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001;111(5):367-74.
124. Nordbring F. Current practice in penicillin dosing. *J Antimicrob Chemother* 1981;8 Suppl C:1-6.
125. Örtqvist A. Antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in clinical practice: a European perspective. *J Antimicrob Chemother* 1995;35(1):205-12.
126. Fredlund H, Bodin L, Back E, Holmberg H, Krook A, Rydman H. Antibiotic therapy in pneumonia: a comparative study of parenteral and oral administration of penicillin. *Scand J Infect Dis* 1987;19(4):459-66.
127. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8(3):278-82.
128. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-87.
129. Olsson-Liljequist B, Henriques Normark B, Struwe J, Söderblom T. Streptococcus pneumoniae: Annual Resistance Surveillance and Quality Control (RSQC) programme. In: Cars O, Olsson-Liljequist B, editors. *Swedres 2006, A report on Swedish Antibiotic utilisation and resistance in human medicine*. Solna: Smittskyddsinstitutet; 2006. p. 22-3. Available online at: www.smittskyddsinstitutet.se/publikationer/arsrapporter-och-verksamhetsberattelser/swedres/swedres-2006/
130. Backhaus E, Berg S, Trollfors B, Andersson R, Persson E, Claesson BE, et al. Antimicrobial susceptibility of invasive pneumococcal isolates from a region in south-west Sweden 1998-2001. *Scand J Infect Dis* 2007;39(1):19-27.
131. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Örtqvist Å, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138-80.
132. Pallares R. Treatment of pneumococcal pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999;14(3):276-84.
133. Garau J. Role of beta-lactam agents in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(2):83-99.
134. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant Streptococcus pneumoniae. *Emerg Infect Dis* 2005;11(6):829-37.
135. Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996;38 Suppl A:117-32.
136. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis* 2006;42(1):37-45.
137. Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, Lopez-Perezagua Mdel M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. *Urology* 2006;68(6):1169-74.

138. Urbanek K, Kolar M, Loveckova Y, Strojil J, Santava L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(4):403-8.
139. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38 Suppl 4:S341-5.
140. MacKenzie FM, Bruce J, Struelens MJ, Goossens H, Mollison J, Gould IM. Antimicrobial drug use and infection control practices associated with the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in European hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(3):269-76.
141. Lee SS, Kim HS, Kang HJ, Kim JK, Chung DR. Rapid spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a new hospital in the broad-spectrum antibiotic era. *J Infect* 2007;55(4):358-62.
142. LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K, Ouellette MF, Coulombe MA, Corriveau MP, et al. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006;12(9):1398-405.
143. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2003;9(6):730-3.
144. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1254-60.
145. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164(6):637-44.
146. Woodhead MA, Radvan J, Macfarlane JT. Adult community-acquired staphylococcal pneumonia in the antibiotic era: a review of 61 cases. *Q J Med* 1987;64(245):783-90.
147. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, Zadeikis N, Xiang JX, Tennenberg AM. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004;20(4):555-63.
148. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003;37(6):752-60.
149. Nathwani D. Sequential switch therapy for lower respiratory tract infections: a European perspective. *Chest* 1998;113(3 Suppl):211S-8S.
150. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1278-84.
151. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001;161(5):722-7.
152. Cunha BA. Oral or intravenous-to-oral antibiotic switch therapy for treating patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001;111(5):412-3.
153. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: time for a change. *Ann Intern Med* 1998;129(4):328-30.
154. Mykietiuik A, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Dorca J, Verdaguier R, Manresa F, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella* pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40(6):794-9.
155. Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Frances L, Ramos Guevara RM, Sanchez-Nieto JM, Segovia Hernandez M, et al. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005;40(6):800-6.
156. Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS, Herbert M, Inverso J, Knirsch C, et al. Azithromycin in the treatment of *Legionella* pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1475-80.
157. Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther* 1999;6(4):217-22.
158. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332(7554):1355.
159. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(12):1438-44.
160. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1585-91.
161. Björkqvist M, Wiberg B, Bodin L, Barany M, Holmberg H. Bottle-blowing in hospital-treated patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1997;29(1):77-82.

162. Mundy LM, Leet TL, Darst K, Schnitzler MA, Dunagan WC. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;124(3):883-9.
163. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1456-61.
164. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164(5):502-8.
165. Rome L, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85(6):1511-30, xi.
166. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1730-54.
167. Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 2003;58 Suppl 2:ii18-28.
168. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999;116(2):375-9.
169. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342(10):681-9.
170. Holmberg H, Kraggsbjerg P. Association of pneumonia and lung cancer: the value of convalescent chest radiography and follow-up. *Scand J Infect Dis* 1993;25(1):93-100.
171. Menendez R, Perpina M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003;18(2):103-11.
172. Metlay JP, Fine MJ, Schulz R, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, et al. Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1997;12(7):423-30.
173. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001269.
174. Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM, Westendorp RG, Osterhaus AD. Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999;159(2):182-8.
175. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272(21):1661-5.
176. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123(7):518-27.
177. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331(12):778-84.
178. Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Örtqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003;21(25-26):3906-11.
179. Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Örtqvist A. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004;23(3):363-8.
180. Örtqvist A, Granath F, Askling J, Hedlund J. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *Eur Respir J* 2007;in press.
181. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-10):1-42.
182. Govaert TM, Sprenger MJ, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Knottnerus JA. Immune response to influenza vaccination of elderly people. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Vaccine* 1994;12(13):1185-9.
183. Honkanen PO, Keistinen T, Kivela SL. Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156(2):205-8.
184. Beyer WE, Palache AM, de Jong JC, Osterhaus AD. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002;20(9-10):1340-53.
185. Burls A, Jordan R, Barton P, Olowokure B, Wake B, Albon E, et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable--is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine* 2006;24(19):4212-21.

186. Hayward AC, Harling R, Wetten S, Johnson AM, Munro S, Smedley J, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333(7581):1241.
187. Thomas RE, Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005187.
188. Dear K, Holden J, Andrews R, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD000422.
189. Örtqvist A, Hedlund J, Burman LÅ, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;351(9100):399-403.
190. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Laara E, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999;17(20-21):2493-500.
191. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325(21):1453-60.
192. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993;270(15):1826-31.
193. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal KA, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995;155(21):2336-40.
194. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348(18):1747-55.
195. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004;19(4):353-63.
196. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22(23-24):3214-24.
197. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159(20):2437-42.
198. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodriguez T, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006;43(7):860-8.
199. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000;160(17):2633-8.
200. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355(9221):2106-11.
201. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146(11):2179-85.
202. Örtqvist A, Henckaerts I, Hedlund J, Poolman J. Non-response to specific serotypes likely cause for failure to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly. *Vaccine* 2007;25(13):2445-50.
203. Torling J, Hedlund J, Konradsen HB, Örtqvist Å. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine* 2003;22(1):96-103.
204. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, Butler JC, Thompson RS, Chen RT, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999;281(3):243-8.
205. Abraham-Van Parijs B. Review of pneumococcal conjugate vaccine in adults: implications on clinical development. *Vaccine* 2004;22(11-12):1362-71.