

# Vårdprogram för samhällsförvärvad pneumoni

**Svenska infektionsläkarföreningen**

**2016**



## Innehåll

<b>1. Inledning</b> .....	<b>4</b>
Processen bakom vårdprogrammet.....	4
Viktiga förändringar sedan 2011.....	4
Programgruppen 2016.....	5
Definition av pneumoni.....	5
Avgränsningar.....	5
Evidensgradering.....	5
<b>2. Incidens och mortalitet</b> .....	<b>6</b>
<b>3. Etiologi</b> .....	<b>6</b>
Klinisk bild kopplat till etiologi.....	7
<b>4. Biomarkörer</b> .....	<b>8</b>
C-reaktivt protein (CRP).....	8
Procalcitonin (PCT).....	8
CRP jämfört med PCT.....	9
Neutrofil/lymfocyt-kvot (NL-kvot).....	9
Laktat.....	9
<b>5. Mikrobiologiska undersökningar</b> .....	<b>10</b>
Odlingar.....	10
Pneumokockantigen i urin.....	10
Legionellaantigen i urin.....	10
PCR för bakterier.....	10
PCR för virus.....	11
Diagnostik av tuberkulos.....	11
Diagnostik via bronkoskopi.....	11
<b>6. Smittsamhet</b> .....	<b>12</b>
<b>7. Radiologiska undersökningar</b> .....	<b>12</b>
Lungröntgen.....	12
Datortomografi.....	12
Ultraljud.....	12
<b>8. Primär handläggning</b> .....	<b>13</b>
Laborativa undersökningar.....	13
Bedömning av allvarlighetsgrad med CRB-65.....	13
<b>9. Handläggning vid cirkulatorisk och respiratorisk svikt</b> .....	<b>15</b>
Cirkulatorisk svikt.....	15
Respiratorisk svikt.....	15

<b>10. Antibiotikaresistens .....</b>	<b>17</b>
<b>11. Antibiotikabehandling.....</b>	<b>17</b>
Empirisk antibiotikabehandling .....	18
Övergång från parenteral till peroral antibiotikabehandling.....	19
Antibiotikabehandling vid känd etiologi .....	19
Behandlingstid .....	20
<b>12. Antiviral terapi.....</b>	<b>20</b>
<b>13. Fortsatt handläggning efter inläggning .....</b>	<b>21</b>
Högflödessystem för syrgastillförsel .....	22
Noninvasiv ventilation (NIV) .....	22
Steroider.....	23
Statiner .....	23
<b>14. Värdering av terapivar och handläggning vid utebliven förbättring .....</b>	<b>24</b>
Värdering av terapivar.....	24
Handläggning vid utebliven förbättring.....	24
Byte av antibiotikabehandling vid okänd etiologi och terapisvikt .....	25
<b>15. Pleurala infektioner .....</b>	<b>25</b>
<b>16. Lungabscess.....</b>	<b>27</b>
Predisponerande faktorer .....	27
Etiologi och klinisk bild.....	27
Diagnostik .....	28
Behandling .....	28
<b>17. Utskrivning.....</b>	<b>29</b>
<b>18. Lungröntgen.....</b>	<b>29</b>
<b>19. Prevention.....</b>	<b>30</b>
Influensavaccination .....	30
Pneumokockvaccination .....	30
<b>20. Referenser.....</b>	<b>32</b>

# 1. Inledning

## Processen bakom vårdprogrammet

År 2004 gav Svenska Infektionsläkarföreningen (SILF) ut evidensbaserade riktlinjer för handläggning av samhällsförvärvad pneumoni. Riktlinjerna baserades på en litteratursökning på MEDLINE för tiden januari 1966 till 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 drygt 9000 träffar togs drygt 500 originalartiklar fram och diskuterades. Riktlinjerna publicerades elektroniskt på SILFs hemsida och en bearbetad version publicerades internationellt 2005 (1).

År 2007 genomfördes en första revision av riktlinjerna. Inför denna gjordes en ny litteratursökning med samma sökord som ovan, denna gång för tidsperioden september 2003 till mars 2007. Totalt identifierades 2396 nya originalartiklar, bland vilka drygt 200 artiklar togs fram och diskuterades.

År 2010-11 genomfördes en andra revision av riktlinjerna. På samma sätt som vid föregående revision gjordes en litteratursökning på MEDLINE, med samma sökord, för tidsperioden april 2007 till juli 2010. Denna gång identifierades 2990 nya originalartiklar, bland vilka drygt 300 togs fram och diskuterades.

Det här är den tredje revisionen av vårdprogrammet. Hösten 2015 genomfördes en ny litteratursökning på MEDLINE för tidsperioden augusti 2010 till augusti 2015, med ovanstående sökord. Sökningen begränsades till engelskspråkiga artiklar med abstrakt. Totalt identifierades 5616 nya originalartiklar, varav 408 togs fram och diskuterades. Dessa artiklar har tillsammans med ett antal andra artiklar legat till grund för de reviderade riktlinjerna.

## Viktiga förändringar sedan 2011

- Flera nya avsnitt har tillkommit sedan föregående vårdprogram, bland annat ett helt nytt kapitel om handläggning vid cirkulatorisk och respiratorisk svikt och ett kapitel om lungabscess.
- Kapitlet om fortsatt handläggning efter inläggning på sjukhus har omarbetats och utökats och omfattar nu även avsnitt om höglödssystem för syrgastillförsel och statiner vid pneumoni.
- Kapitlet om biomarkörer har expanderats betydligt.
- Avsnittet om pleurala infektioner har omarbetats och utökats.
- Som bilaga till vårdprogrammet finns nu också en kortversion som syftar till att man i en klinisk situation snabbt ska kunna hitta konkreta rekommendationer.
- En anpassad information till patienter om sjukdomen återfinns nu också som en separat länk i anslutning till vårdprogrammet på SILFs hemsida.

Programgruppen planerar en ny uppdatering av vårdprogrammet år 2021. Gruppen är också ansvarig för SILFs nationella kvalitetsregister för pneumoni.

## Programgruppen 2016

Simon Athlin, Universitetssjukhuset Örebro (sekreterare)  
Jonas Hedlund, Karolinska Universitetssjukhuset Solna (ordförande)  
Christer Lidman, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge  
Anders Lundqvist, Södra Älvsborgs Sjukhus Borås  
Pontus Naucler, Karolinska Universitetssjukhuset Solna  
Anna Nilsson, Skånes Universitetssjukhus Malmö  
Carl Spindler, Karolinska Universitetssjukhuset Solna  
Kristoffer Strålin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

## Definition av pneumoni

Pneumoni definieras som en infektion i lungparenkymet med symtom och statusfynd förenliga med akut nedre luftvägsinfektion och med radiologiska förändringar som talar för pneumoni. Vanliga symtom är feber, hosta, dyspné, nytillkommen uttalad trötthet och andningskorrelerad bröstsmärta.

## Avgränsningar

Dessa riktlinjer gäller handläggning av vuxna, icke immunsupprimerade patienter med samhällsförvärd pneumoni, som bedöms på sjukhus. För handläggning av patienter med samhällsförvärd pneumoni i primärvården, respektive av patienter med sjukhusförvärd pneumoni, hänvisas till Läke-medelsverkets behandlingsrekommendationer (2, 3). I riktlinjerna benämns samhällsförvärd pneumoni som pneumoni och SILFs nationella kvalitetsregister för pneumoni benämns som svenska pneumoniregistret.

## Evidensgradering

Evidensgradering och styrka av rekommendationer är i överensstämmelse med British Thoracic Society enligt Tabell 1 (4).

**Tabell 1.** Beskrivning av evidensgradering och styrka av rekommendationer.

Evidensgrad	Definition	Styrka av rekommendation
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

## 2. Incidens och mortalitet

I Europa är pneumoni den ledande orsaken till död orsakad av infektioner (5). Den årliga incidensen av samhällsförvärd pneumoni i industriländer är omkring 1% (6-8) med tydligt högre incidens hos äldre individer (6). Bland dem som insjuknar i pneumoni sjukhusvårdas omkring 20-40% av fallen (6, 9) (Ib). I en stor tysk studie var incidensen av pneumoni som krävde sjukhusvård 0,3% (10).

Den vårdtidsrelaterade mortaliteten hos patienter med pneumoni som vårdas på infektionsklinik i Sverige har de senaste åren varit omkring 4% enligt det svenska pneumoniregistret (11) men i en svensk studie var mortaliteten 12% inom tre månader (12) (Ib). Patienter som sjukhusvårdats för pneumoni har också på längre sikt (år) en högre mortalitet jämfört med åldersmatchade personer (13-16) (Ib). Pneumoni är associerad till ökad morbiditet på både kort och lång sikt, bl a vid hjärt-kärlsjukdom (17, 18). Män sjukhusvårdas oftare än kvinnor (19). Tidigare data har visat en högre mortalitet hos män än hos kvinnor (19, 20), medan en färsk studie har visat en något högre mortalitet för kvinnor (21).

## 3. Etiologi

Samhällsförvärd pneumoni kan orsakas av ett stort antal mikroorganismer. Att fastställa etiologi kan vara svårt även vid omfattande diagnostik, framför allt hos patienter som antibiotikabehandlats före provtagning (22). I det svenska pneumoniregistret har mikrobiologisk etiologi påvisats i omkring en tredjedel av fallen (11).

Hos patienter som vårdas för samhällsförvärd pneumoni på sjukhus i Sverige är *Streptococcus pneumoniae* (pneumokocker) helt dominerande följt av *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* (mykoplasma) och olika luftvägsvirus (11, 22-29) (Ib). Även hos patienter som vårdas för samhällsförvärd pneumoni på intensivvårdsavdelningar i Europa dominerar pneumokocker, följt av *Staphylococcus aureus* och *Legionella* spp (legionella) (30).

Allmän pneumokockvaccination av barn har minskat insjuknandet i pneumoni som kräver sjukhusvård hos vuxna i USA sannolikt som en följd av flockimmunitet (31). I en nyligen publicerad amerikansk studie påvisades pneumokocker hos endast 5 % av sjukhusvårdade patienter med pneumoni men huruvida resultaten kan överföras till svenska förhållanden är osäkert (32). I det svenska pneumoniregistret har påvisad förekomst av pneumokocker varit oförändrad mellan 2008 och 2014. I en metaanalys av Said et al (2013) påvisades pneumokocker med blododling, sputumodling och/eller urinantigen test i 5-51% av fallen med pneumoni hos vuxna (33). I svenska studier med extensiv diagnostik har pneumokocker påvisats i 48-63% av fallen (22, 29).

Fynd av flera mikroorganismer samtidigt förekommer (34-36). Med nya diagnostiska metoder, främst PCR, har man funnit att virusassocierad pneumoni är vanligt hos såväl barn som vuxna (37, 38) och att blandinfektioner med virus och bakterier kan vara associerade med allvarlig pneumoni (22, 37). Den kliniska signifikansen av att påvisa virus med PCR hos patienter med pneumoni är dock ofta oklar och varierar för olika virus. Detektion av influensa, RS-virus, rhinovirus och humant metapneumovirus hos vuxna patienter med samhällsförvärd pneumoni indikerar dock att fyndet har en etiologisk betydelse (38, 39).

Pneumokocker är den vanligaste etiologin i alla åldersgrupper (40) (Ia). Mykoplasma ses framför allt hos patienter under 50 års ålder men förekommer även hos äldre (22, 29, 41) (Ib). Frekvensen av pneumoni orsakad av mykoplasma varierar cykliskt med högre incidens var 4-7 år (40, 42, 43) (Ib).

I senare svenska studier av sjukhusvårdade pneumonipatienter är legionella, gramnegativa tarmbakterier och *S. aureus* relativt ovanliga agens (11, 22, 29) (Ib). Dessa patogener är vanligare bland svårt sjuka patienter med behov av intensivvård. Pneumokocker och *H. influenzae* dominerar emellertid även i denna grupp (40, 44-47) (II).

*H. influenzae* är det vanligaste bakteriefyndet vid exacerbation av kronisk bronkit hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) (48), men om *H. influenzae* är vanligare som etiologi vid pneumoni bland KOL-patienter är inte klarlagt (40). Pneumokocker är den vanligaste etiologin vid pneumoni även hos dessa patienter (49, 50).

Pneumoni orsakad av *Chlamydophila pneumoniae/psittaci* (chlamydophila) kan ses i varierande grad. Seroprevalensen av *C. pneumoniae* är hög i befolkningen och ibland kan höga titrar av immunoglobuliner påvisas även hos friska individer (51-53). I Sverige är andelen diagnostiserade fall bland sjukhusvårdade patienter låg (22, 29) och bakteriens patogenicitet har ifrågasatts (40). Utbrott av *C. pneumoniae* pneumoni har dock rapporterats (54-56).

Epidemiologiska uppgifter som utlandsvistelse (t ex legionella, resistent pneumokocker) och kontakt med personer med luftvägssymtom i omgivningen (t ex mykoplasma, influensa) kan ge etiologisk vägledning (IV). Inkubationstiden vid infektion med mykoplasma är 2-3 veckor (57) och för influensa 1-3 dygn.

### **Klinisk bild kopplat till etiologi**

Etiologisk agens vid samhällsförvärd pneumoni kan hos den enskilde patienten inte med säkerhet förutsägas med hjälp av den kliniska och röntgenologiska bilden (58-60) (II). Äldre patienter (>75 år) har dessutom ofta mer ospecifika symptom och kan sakna feber (61) (II).

Vissa kliniska fynd, såsom akut sjukdomsdebut, hållsmärta och LPK  $>15 \times 10^9/L$  kan tala för pneumokocketiologi (62-66). Pneumoni orsakad av så kallade atypiska patogener (t ex mykoplasma, legionella, chlamydophila) har ingen gemensam klinisk bild. Låg ålder, långsamt insjuknande, torrhosta, LPK  $<10 \times 10^9/L$  och interstitiella lungröntgeninfiltrat kan tala för mykoplasma (58, 67, 68), medan kombinationen av CNS-påverkan, leverpåverkan, hyponatremi och relativ bradykardi ökar sannolikheten för legionella (68-70). Ett uteblivet behandlingssvar vid pågående peroral penicillinbehandling ger ibland misstanke om atypisk etiologi men utesluter inte pneumokocker (63, 71) (III).

## 4. Biomarkörer

Serumnivåer av inflammatoriska biomarkörer har studerats vid pneumoni avseende möjligheten att ge stöd för beslut om insättande och utsättande av antibiotika, prognosbedömning, val av vårdnivå samt utskrivning från vårdavdelning (72). Även inflammatoriska biomarkörers potential att särskilja mellan bakteriell och viral etiologi har studerats (72-74).

### C-reaktivt protein (CRP)

C-reaktivt protein (CRP) är en polypeptid som upptäcktes i början på 1930-talet i samband med studier på pneumonipatienter. Namnet C-reaktivt protein härrör från att man noterade att polypeptiden reagerade med C-polysackariden i pneumokockens cellvägg (75). CRP syntetiseras i levern och återfinns i låga nivåer (<3 mg/L) hos friska individer men kan stiga till följd av stimulering av bl a cytokiner i samband med infektion eller inflammation. Pneumonier orsakade av pneumokocker och legionella orsakar ofta kraftig CRP-stegring (22, 63) medan atypiska bakterier och virala infektioner kan ge mer diskret CRP-stegring. En senare studie har emellertid inte kunnat diskriminera mellan bakteriell och viral etiologi hos patienter med CRP-65 poäng 0-2 (76).

Kinetiken hos CRP kan indikera prognosen vid pneumoni. I en studie av sjukhusvårdade patienter kunde man se en ökad risk för komplicerad pneumoni med behov av mekanisk ventilation, inotrop stöd och ökad 30-dagars mortalitet om CRP inte hade reducerats med minst 50% vid behandlingsdag 4 (77). I en annan studie såg man en ökad risk för 30-dagars mortalitet om CRP inte hade reducerats med minst 25% vid behandlingsdag 2 (78). CRP har också visats korrelera till utbredning av lunginfiltrat (79).

### Procalcitonin (PCT)

Procalcitonin (PCT) är ett prekursorhormon till thyroideahormonet calcitonin (80). PCT produceras huvudsakligen från cellvävnad utanför thyroidea och återfinns i mycket låga nivåer i serum hos friska personer. Utsöndringen av PCT stimuleras av olika inflammations- och infektionstillstånd och höga nivåer ses vid sepsis och multipel organdysfunktion (81, 82). PCT har under senare år använts i ökad utsträckning för diagnostiska, prognostiska och även terapeutiska överväganden vid pneumoni (83).

I en nyligen publicerad svensk studie av sjukhusvårdade patienter med samhällsförvärd pneumoni var höga nivåer av PCT vid ankomsten associerat med invasiv sjukdom och pneumokocketiologi (74). Även i en tidigare svensk studie fann man en korrelation mellan höga nivåer av PCT och pneumokocketiologi (73).

Beslut om antibiotikabehandling vid pneumoni baserat på serumnivåer av PCT enligt olika algoritmer har tidigare studerats (84, 85). I en systematisk översikt inkluderades 14 randomiserade kontrollerade studier av vuxna patienter med akuta luftvägsinfektioner inklusive pneumoni där patienterna antibiotikabehandlades antingen enligt en PCT-algoritm eller standardrekommendationer (86). Studier där PCT hade använts för annat syfte än att vägleda insättning eller utsättning av antibiotika exkluderades. Man fann inte högre mortalitet eller ökad frekvens av behandlingssvikt i patientgrupperna som antibiotikabehandlats enligt PCT-algoritmen. Patienter som antibiotikabehandlats enligt PCT-algoritmen hade signifikant reducerad behandlingstid från 8 till 4 dagar (medianvärden). Dock inkluderade endast 3 av 14 ingående studier enbart patienter med samhällsförvärd pneumoni.



## **CRP jämfört med PCT**

Studier har funnit att CRP och PCT är av samma värde för att förutsäga död inom 28 dagar, om provet tas på en pneumonipatient vid ankomst till sjukhus, och om resultatet kombineras med ett bedömningsverktyg för allvarlighetsgrad såsom CRB-65 eller pneumonia severity index (PSI) (87). Andra studier har visat att CRP är en oberoende markör för allvarlighet såväl akut som senare i förloppet (77, 88). En retrospektiv slutenvårdsstudie av äldre patienter (medelålder 80 år) med flera bakomliggande sjukdomar fann att CRP bättre än PCT urskiljer om pneumoni föreligger eller ej (89). Vilken analys (CRP eller PCT) som är av störst värde är således inte säkert klarlagt (90). Vi föreslår att man i huvudsak fortsätter att använda CRP som är väl etablerat i Sverige och är ett billigare test (B-).

## **Neutrofil/lymfocyt-kvot (NL-kvot)**

Förändring i antal och fördelning av LPK ses mycket tidigt i förloppet vid allvarliga septiska infektioner och når max/min-värden inom 4 h efter insjuknandet (91). Totala LPK och neutrofiler stiger ofta, men bara i cirka 50% av fallen, medan lymfocyternas antal ibland kan sjunka. Genom att dividera antalet neutrofiler med antalet lymfocyter får man en kvot (NL-kvot) som är användbar för att värdera sannolikheten för allvarlig bakteriell infektion i det akuta skedet. Om NL-kvoten är >10 vid akuta thorakala symtom ökar sannolikheten för infektion eftersom det är ovanligt att exempelvis hjärtinfarkt och lungemboli ger sådana kvoter. Vid en NL-kvot >20 är sambandet ännu starkare. Vid lymfocytopeni med lymfocyter <0,5 x 10<sup>9</sup>/L ökar sannolikheten också för allvarlig septisk infektion. NL-kvoten skall dock användas som en pusselbit i den totala bedömningen och inte ensamt fria eller fälla när man bedömer sannolikheten för allvarlig bakteriell pneumoni.

## **Laktat**

Svåra bakteriella infektioner som pneumoni kan förutom försämrat gasutbyte i lungorna leda till försämrad hjärtfunktion och hypovolemi. I kombination med störd mikrocirkulation perifert leder detta till försämrad syrgasleverans, vilket kan resultera i cellulär hypoxi och anaerob metabolism, med produktion av laktat som följd (92). Ett förhöjt laktatvärde i blod är idag ett etablerat tecken på hypoperfusion och en markör för dålig prognos vid bakteriella infektioner (93, 94). Enligt de nya internationella kriterierna för sepsis krävs för diagnosen septisk chock både hypotension med behov av inotrop stöd och serum-laktat >2 mmol/L (95).

## 5. Mikrobiologiska undersökningar

Mikrobiologisk diagnostik är viktig för att rikta antibiotikabehandlingen och möjliggöra epidemiologisk övervakning (96) (IVa). För patienter med allvarlig pneumoni ska utförlig mikrobiologisk diagnostik utföras, medan valet av undersökningar vid icke allvarlig pneumoni bör styras av klinisk bild (t ex ålder, bakomliggande sjukdomar och prognostiska markörer), epidemiologiska riskfaktorer och tidigare antibiotikabehandling (C). Rekommenderade rutinundersökningar visas i Tabell 2.

### Odlingar

Utöver blododlingar (97) (B-) är sputumprov för allmän odling och resistensbestämning önskvärt från alla patienter som förmår hosta upp (98-101) (B+). Genom inhalation av 3%-ig koksaltlösning (sk inducerat sputum) kan fler sputumprover erhållas (102, 103) (II). Sputumproverna skall odlas kvantitativt och bedömas mikroskopiskt avseende representativitet (24, 98, 104) (B+).

Odling från nasofarynxsekret (aspirat eller prov med flockad pinne eller bomullspinne) bör utföras hos alla patienter som inte lyckas hosta upp ett purulent sputumprov på akuten (C). Fynd av pneumokocker men även *H. influenzae* i ett nasofarynxprov bör beaktas då det kan utgöra ett signifikant etiologiskt fynd, men ett bärarskap av dessa patogener är också möjligt (105-107) (Ib).

### Pneumokockantigen i urin

Snabbtest för att påvisa pneumokockantigen i urin ökar det diagnostiska utbytet vid pneumokockinfektion (108-113) (Ib). BinaxNOW® har länge varit det enda kommersiella testet på marknaden, men flera liknande tester har nyligen introducerats, vilka dock ännu inte fullständigt utvärderats. BinaxNOW® har en sensitivitet på 70-75% och specificitet på 95-97% för att påvisa pneumokocketiologi vid pneumoni (114, 115). I en svensk studie var sensitiviteten 79% jämfört med blododling och 54% jämfört med blod- och luftvägsodling (22, 96). Ett negativt resultat utesluter inte pneumokocketiologi och bör inte föranleda bredare antibiotikabehandling. Testet är användbart också under pågående antibiotikabehandling då det påvisar antigen i urin när pneumokocker redan har lyserat (116) (B+). Testet kan vara positivt flera veckor efter en pneumokockinfektion och kan därför vara vilseledande vid en senare, men i tiden näraliggande pneumoni med annan etiologi (117-119).

### Legionellaantigen i urin

Test för att påvisa legionellaantigen i urin har hög specificitet för infektion av *L. pneumophila* serogrupp 1 (120) (Ia). Sensitiviteten av testet varierar dock med infektionens allvarlighetsgrad. I en spansk studie av patienter med legionellapneumoni var sensitiviteten 38% bland de lindrigt sjuka och 86% bland de svårt sjuka patienterna (121).

### PCR för bakterier

PCR för mykoplasma är numera väl etablerat och har i den akuta diagnostiken helt ersatt serologi (122-124) (Ib). PCR för chlamydophila finns också tillgänglig på åtskilliga svenska laboratorier (125). PCR för legionella på nedre luftvägssekret har visat sig öka det diagnostiska utbytet jämfört med odling (126, 127) (Ib). PCR för andra bakterier, såsom pneumokocker och *H. influenzae*, har i nyare studier ökat det diagnostiska utbytet (128).

PCR har högre känslighet än vanlig odling och påverkas inte i samma utsträckning av antibiotikabehandling (129-131). Metoden kan därför vara av värde hos patienter som påbörjat antibiotikabehandling före provtagning. Ett observandum är att PCR på luftvägssekret kan bli positivt även vid asymtomatiskt bärarskap. PCR för pneumokocker på blodprov med nuvarande metoder är inte kliniskt användbart pga låg sensitivitet (132, 133).

## PCR för virus

PCR är idag helt dominerande vid diagnostik av luftvägsvirus, då dessa metoder visat sig fungera väl (134). En nackdel är att även avdödat virus påvisas. PCR för influensa- och RS-virus med hög sensitivitet och specificitet och med svar inom ett par timmar finns tillgängligt på många sjukhus i Sverige. På flera laboratorier finns även PCR för ett flertal andra luftvägsvirus. Vid negativt prov och kvarstående stark klinisk misstanke bör nytt prov övervägas då provtagningstekniken inte alltid är optimal och virusnivåerna kan vara låga tidigt i sjukdomsförloppet (135).

## Diagnostik av tuberkulos

Diagnostik avseende *Mycobacterium tuberculosis* på nedre luftvägssekret bör övervägas vid långvarig hosta och hos patienter med epidemiologi och/eller lungröntgenförändringar som inger misstanke om tuberkulos (C). För handläggning av tuberkulos hänvisas till Socialstyrelsens rekommendationer (136).

## Diagnostik via bronkoskopi

Bronkoskopi bör övervägas hos kritiskt sjuka patienter (CRB-65 poäng 3-4) och hos patienter som inte svarar på given antibiotikabehandling (137, 138) (B+). Skyddad borste och/eller bronksköljvätska analyseras för såväl vanliga bakterier som atypiska patogener, tuberkulos, *Pneumocystis jiroveci* samt eventuellt för luftvägsvirus. Då vissa influensatyper, t ex influensa A H1N1, huvudsakligen binder in till receptorer i nedre luftvägarna kan ett negativt prov i nasofarynx förekomma samtidigt med positivt prov i nedre luftvägar (139).

**Tabell 2.** Rekommenderad mikrobiologisk provtagning för vuxna patienter med samhällsförvärd pneumoni som kräver sjukhusvård (C).

Mikrobiologiskt test	CRB-65 0-2	CRB-65 3-4	Terapisvikt
Blododling x II	X	X	X
Sputumodling	X	X	X
Nasofarynxodling	X	X	X
Pneumokockantigen i urin	X	X	X
Legionellaantigen i urin	Överväg	X	Överväg
Odling alt. PCR för legionella på nedre luftvägssekret	Överväg	X	Överväg
PCR för mykoplasma <sup>a</sup>	Överväg	X	X
PCR för influens <sup>a</sup>	Överväg	X	X
PCR för övriga virus	Överväg	Överväg	Överväg
Diagnostisk bronkoskopi	-	Överväg	Överväg
Diagnostik avseende chlamydophila, tularemi, tuberkulos m fl	Överväg	Överväg	Överväg

<sup>a</sup> Diagnostik på farynxsekret (flockad pinne, bomullspinne eller aspirat), sputum eller bronksekret (bronkoalveolärt lavage eller skyddad borste).

## 6. Smittsamhet

Patienter med influensa- och RS-virus ska vårdas på enkelrum under den akuta fasen pga hög smittsamhet, alternativt tillsammans med patienter med samma infektion (122, 140-142) (A-). Också andra virus som t ex metapneumovirus, coronavirus, rhinovirus, adenovirus samt även mykoplasma kan spridas luftburet. Patienter som har misstänkt eller verifierad infektion med något av dessa agens bör därför också vårdas på enkelrum (143-146) (C).

För att minska smittspridning är frikostig provtagning viktigt då även höggradigt smittsamma patienter kan ha avvikande eller enbart lindriga symptom. Vid risk för smittspridning av influensa bör profylax i form av t ex oseltamivir ges till medpatienter som vårdas i samma rum. I normalfallet bedöms patienten vara smittfri efter 5 dagar från insjuknandet och efter minst 24 h feberfrihet. Om patienten är allvarligt sjuk eller immunosupprimerad kan höga virusnivåer kvarstå betydligt längre tid varför upprepad provtagning kan vara av värde (135).

## 7. Radiologiska undersökningar

En radiologisk undersökning bör göras för att bekräfta diagnosen hos patienter som bedöms på sjukhus (40). Ett antal olika radiologiska metoder finns att tillgå, där konventionell röntgen (lungröntgen), datortomografi och ultraljud är de vanligaste metoderna.

### Lungröntgen

Vanlig lungröntgen (inklusive sidobild) är den mest etablerade radiologiska undersökningen vid misstanke om pneumoni. Fördelarna med lungröntgen är att metoden är lättillgänglig på de flesta sjukhus och att stråldosen är relativt låg, samt att det är lätt att jämföra undersökningar över tid och mellan sjukhus. Till nackdelarna hör en relativt låg sensitivitet för att detektera pneumoniska infiltrat, framför allt tidigt i sjukdomsförloppet. Andra bakomliggande lungsjukdomar kan också försvåra bedömningen (147, 148).

### Datortomografi

Datortomografi ger högre upplösning och möjligheter till bättre kartläggning av pneumoniska infiltrat än lungröntgen (149). Nackdelarna med datortomografi är, förutom en avsevärt högre stråldos, att det ofta är en mindre tillgänglig undersökning. Datortomografi av lungorna kan därför inte anses vara förstahandsundersökning vid misstanke om pneumoni, men är ett värdefullt komplement till lungröntgen i de fall där misstanke om pneumoni kvarstår trots normal lungröntgen, eller när lungröntgenbilden är svårtolkad (147, 149).

### Ultraljud

Ultraljudsundersökning av lungorna i syfte att visualisera pneumoniska infiltrat har under de senaste åren blivit en alltmer använd metod. Flera studier och metaanalyser har visat goda resultat när ultraljud utförts av en erfaren undersökare och jämförts med konventionella radiologiska metoder (150, 151). Fördelen med ultraljud av lungorna är framförallt att det är en enkel undersökning som kan utföras bedside, vilket möjliggör undersökning även vid svår sjukdomsbild. Nackdelar med metoden är svårigheten att jämföra undersökningar med varandra över tid och att risken för att resultatet kan variera stort beroende av vem som utför undersökningen. Om pneumonidiagnosen har ställts primärt med ultraljudsundersökning bör en konventionell lungröntgen ändå utföras för att bekräfta diagnosen.

## 8. Primär handläggning

Efter att diagnosen pneumoni har misstänkts och röntgenologisk diagnostik har utförts eller planerats för att bekräfta diagnosen, tar den fortsatta primära handläggningen vid enligt nedan. Handläggningen utgörs av laborativa prover, allvarlighetsbedömning (Figur 1), mikrobiologisk diagnostik (Tabell 2), initiering av antibiotikabehandling (Tabell 6) och planering av uppföljning vid behandling i hemmet.

### Laborativa undersökningar

Hos alla patienter med misstänkt samhällsförvärd pneumoni rekommenderas (C):

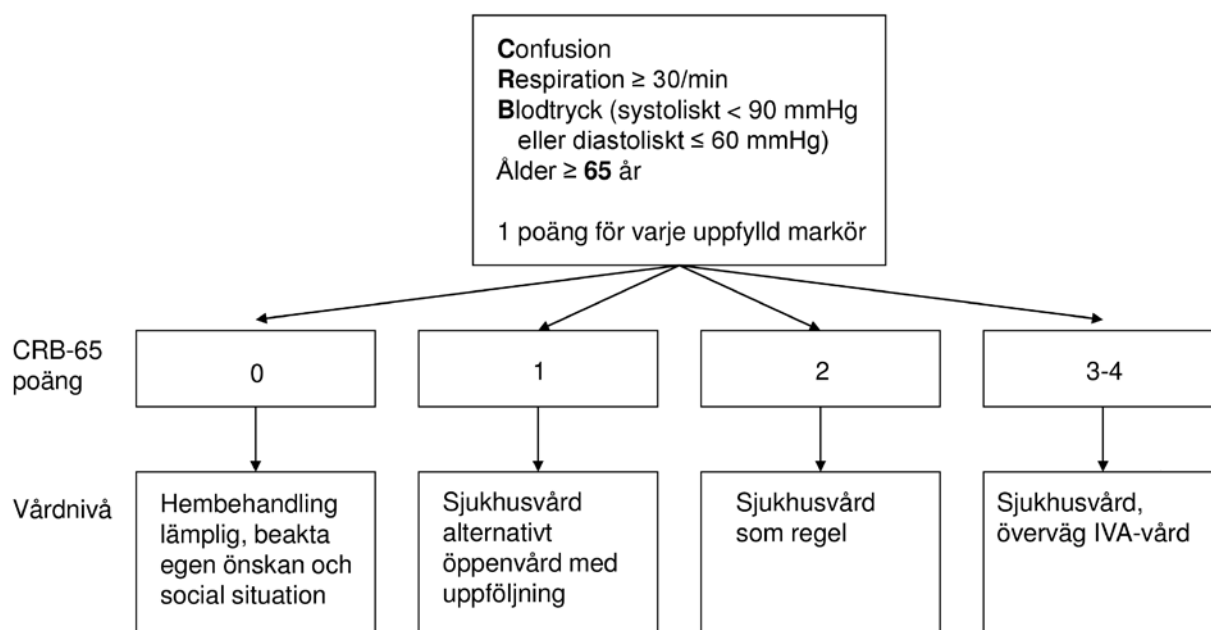
- Lungröntgen
- Pulsoximetri
- Blodprover: Hb, LPK, trombocyter, CRP, kreatinin, albumin, Na och K.

Vid svår pneumoni bör även blodgas inklusive laktat, differentialräkning av leukocyter, leverprover och koagulationsprover tas. Blodgas bör även tas vid misstanke om koldioxidretention, t ex vid bakomliggande respiratorisk insufficiens. NL-kvot kan också vara av värde för att indikera septisk infektion i tidigt skede när CRP fortfarande är lågt.

### Bedömning av allvarlighetsgrad med CRB-65

Bedömning av sjukdomens allvarlighetsgrad är avgörande för val av vårdnivå (hemmet, vårdavdelning eller intensivvårdsavdelning) och behandling. Flera prognostiska faktorer har visat sig vara kopplade till ökad mortalitet men ingen enskild faktor kan ensam användas för att prediktera död (4). Genom att kombinera olika riskfaktorer har flera prognostiska modeller utarbetats (152-155). Bruk av dessa modeller har visat sig minska antalet inläggningar (156) och minska sjukvårdskostnader (157). Flera av dessa modeller är dock alltför komplicerade för att använda i kliniskt bruk.

**Figur 1.** CRB-65 för allvarlighetsbedömning och stöd i beslut om vårdnivå (A-).



Vi rekommenderar att bedömningsverktyget CRB-65 tillämpas vilket är ett rent kliniskt verktyg baserat på 4 prognostiska markörer (158-162). Figur 1 beskriver hur CRB-65 bör användas för att stödja beslut om vårdnivå och behandling vid samhällsförvärvad pneumoni.

Tabell 3 visar mortalitetsfrekvenser för olika CRB-65 poäng. I två metaanalyser som jämförde förmågan hos olika bedömningsverktyg att prediktera död vid pneumoni visade sig CRB-65 vara likvärdigt med de mer komplicerade PSI och CURB-65 (163, 164). CRB-65 har också visat sig vara bättre än allmänna prognostiska modeller, t ex SEWS och SIRS, för bedömning av allvarlighetsgrad vid pneumoni (159). Det bör poängteras att CRB-65 ska ses som ett hjälpmedel som inte ersätter den samlade kliniska bedömningen.

**Tabell 3.** Mortalitet vid samhällsförvärvad pneumoni vid olika CRB-65 poäng.

CRB-65 poäng	Mortalitet, %	
	Tidigare internationella studier (158-162, 164-169)	Nationella pneumoni-registret 2008-2014 <sup>a</sup>
0	0-3	0,6
1	0-14	2,9
2	7-22	7,8
3-4	17-55	20,6

<sup>a</sup> Den totala mortaliteten i svenska pneumoniregistret under 2008-2014 var 4,5%.

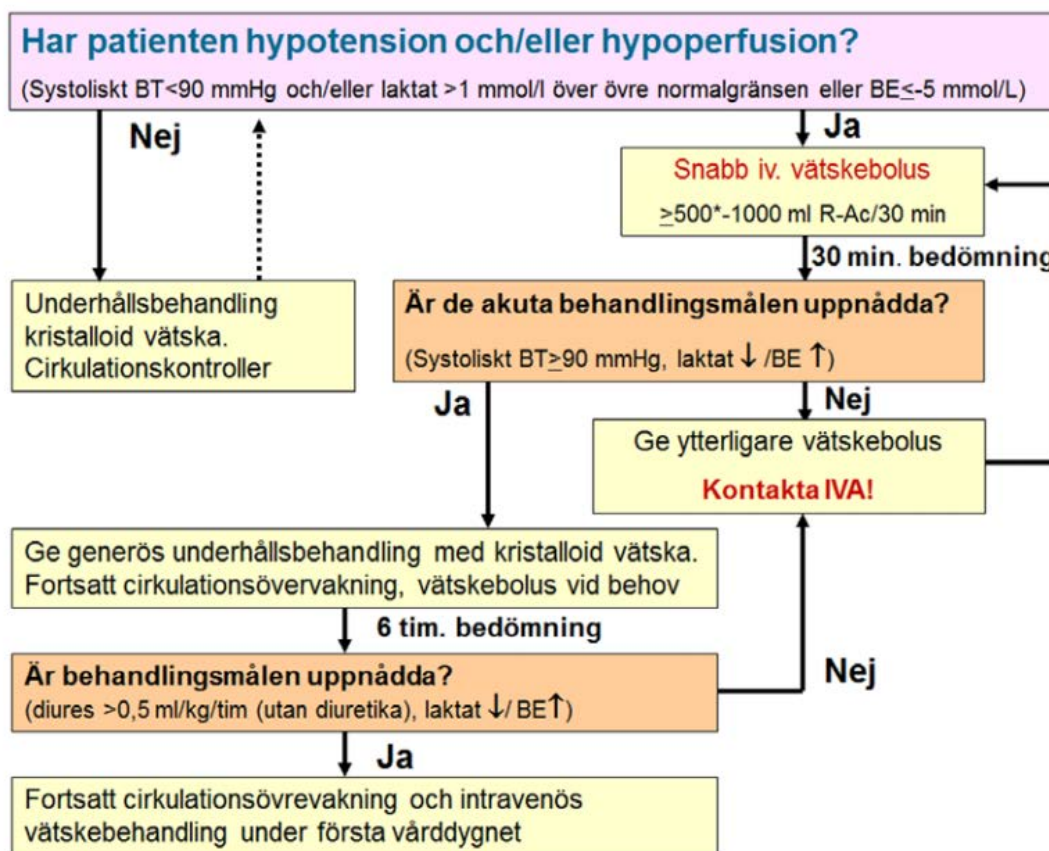
## 9. Handläggning vid cirkulatorisk och respiratorisk svikt

Den initiala handläggningen vid svår pneumoni skiljer sig inte på något avgörande sätt från handläggningen av sepsis oavsett genes. Svår pneumoni är inte sällan orsaken till sepsis eller septisk chock. Det grundläggande vid handläggningen är att korrigera eventuell sviktande cirkulation och respiration hos patienten.

### Cirkulatorisk svikt

Vad gäller cirkulatorisk svikt, så rekommenderar vi den handläggning som finns beskriven i SILFs vårdprogram för svår sepsis och septisk chock (92).

**Figur 2.** Behandling vid cirkulatorisk svikt (Källa: SILFs vårdprogram för svår sepsis och septisk chock).



### Respiratorisk svikt

Respiratorisk svikt är vanlig vid svår pneumoni och kan uppstå av två principiellt olika orsaker. Dels kan inflammationen i luftvägarna, i första hand i alveolerna, leda till "mismatch" mellan ventilerade och perfunderade delar av lungparenkymet, vilket i sin tur kan leda till akut respiratorisk svikt. Akut respiratorisk svikt är förknippat med ökad mortalitet vid svår pneumoni men data tyder även på ett försämrat utfall vid mindre allvarlig pneumoni (170). Dels kan infektionen leda till ett okontrollerat inflammatoriskt svar med sepsis eller septisk chock som följd. Orsaken till den respiratoriska svikten är då multifaktoriell, där shuntningsfenomen, vätskeutträde i alveolerna och bakterieorsakade cytotoxiska effekter på luftvägsepitetet har betydelse (171, 172).

Vid svår pneumoni kan respiratorisk svikt uppstå av det ena eller av båda dessa tillstånd och leder till förhöjd andningsfrekvens och ofta till låg saturation. Förhöjd andningsfrekvens vid svår pneumoni kan således orsakas av ren hypoxi såväl som av hypoxi i kombination med hypoperfusion.

Den viktigaste åtgärden vid respiratorisk svikt är att snabbt optimera saturationen hos patienten.  $SpO_2 \geq 93\%$  bör eftersträvas hos majoriteten av patienter med svår pneumoni. Lägre värden kan accepteras vid underliggande svår lungsjukdom med risk för koldioxidretention.  $SpO_2$ -värdet ska alltid tolkas i relation till andningsfrekvensen och syrgasfraktionen i inandningsluften. Patienter med till synes normal  $SpO_2$ , men med förhöjd andningsfrekvens, bör i de flesta fall ges syrgas. Blodgas bör alltid tas för en mer korrekt bedömning av ventilationen hos en patient med svår pneumoni.

Syrgas kan ges på grimma upp till 5 L/min, eller med mask 0-15 L beroende på typ av mask, se Tabell 4. Ett nyttillkommet alternativ till syrgastillförsel är att ge syrgas via högfödessystem (t ex Optiflow™). Vid svårigheter att uppnå adekvat  $SpO_2$  bör kontinuerlig övertrycksbehandling sk continuous positive airway pressure (CPAP) övervägas. Se mer under avsnittet "Fortsatt handläggning efter inläggning" nedan.

Kontakt med intensivvårds/narkosläkare bör tas på frikostig indikation vid svårigheter att uppnå adekvat saturation med ovan beskrivna åtgärder.

**Tabell 4.** Syrgasflöde ( $O_2$  L/min) och vilken syrgasfraktion ( $FiO_2$  i %) det motsvarar vid olika typer av syrgasbehandling (Källa: Sv intensivvårdsregistret v 4.0).

O <sub>2</sub> flöde (L/min)	Näskateter FiO <sub>2</sub>	AGA-mask FiO <sub>2</sub>	Hudson RCI-mask FiO <sub>2</sub>	Reservoarmask FiO <sub>2</sub>
1	22%	---	---	---
2	24%	---	---	---
3	26%	---	---	---
4	28%	33%	---	---
5	---	35%	40%	---
6	---	37%	44%	56%
7	---	40%	48%	60%
8	---	---	52%	64%
9	---	---	56%	68%
10	---	---	60%	72%
11	---	---	---	76%
12	---	---	---	80%

**Tabell 5.** Skattning av  $PaO_2$  utifrån uppmätt  $SpO_2$  (Källa: Sv intensivvårdsregistret v 4.0).

SpO <sub>2</sub>	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
PaO <sub>2</sub>	5,9	6,0	6,1	6,3	6,5	6,7	6,9	7,1	7,3	7,6	8,0	8,3	8,7	9,2



## 10. Antibiotikaresistens

I ett europeiskt perspektiv har Sverige en låg frekvens av pneumokocker med nedsatt känslighet (MIC  $\geq$ 0,12 mg/mL) för penicillin (173). Det rapporterade antalet fall av sådana isolat har varit stabilt i Sverige under de senaste åren (174). Andelen fall med nedsatt penicillinkänslighet bland invasiva pneumokockisolat har också legat relativt stabilt på 2-6% de senaste åren (174-176) (Ib).

I konsekutiva *H. influenzae* isolat, huvudsakligen från nasofarynxodling, har andelen  $\beta$ -laktamasproducerande *H. influenzae* legat stabilt kring 15% under de senaste åren, medan andelen isolat med annan  $\beta$ -laktamresistens ökat något (177). Andelen *H. Influenzae* isolat som är amoxicillinresistenta bedöms vara ca 20-25%. Resistensen mot trimetoprim-sulfa har ökat till 31%. Lokala variationer förekommer och huruvida dessa siffror är representativa för pneumonipatienter är oklart (178).

Internationellt sett har man sedan år 2000 funnit en ökad prevalens av makrolidresistens hos mykoplasmastrammar. I Japan har >80% och i Kina 69-100% av studerade isolat den punktmutation som leder till makrolidresistens (179). Aktuella resistenssiffror i USA och Europa är ca 10% (180, 181). I ett svenskt material från 1996-2013 sågs dock inga resistenta strammar (182). Mykoplasma har i sällsynta fall utvecklat resistens under pågående behandling (183, 184).

Bruk av makrolider har visat sig driva fram resistens hos streptokocker hos friska bärare (185) medan azitromycin (186) (Ib) och perorala cefalosporiner (187) (II) har visat sig kunna öka förekomsten av resistens hos pneumokocker.

Bruk av parenterala cefalosporiner och kinoloner har kopplats till infektioner med *Clostridium difficile* (Ib) och extended-spektrum  $\beta$ -laktamasproducerande (ESBL) gramnegativa bakterier (188-191) (Ib). Kinolonbruk har även kopplats till infektioner med meticillin-resistenta *S. aureus* (MRSA) (191-194) (Ib). Eftersom vi i Sverige har ökande problem med 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).

## 11. Antibiotikabehandling

Pneumokocker är dominerande etiologiskt agens och har också högst mortalitet bland de vanligare etiologierna (29, 74, 195), varför all behandling måste ha god effekt mot denna bakterie (A+). De nordamerikanska pneumoniriktlinjerna rekommenderar rutinmässig antibiotikatäckning även av atypiska patogener hos sjukhusvårdade patienter (196). Dessa rekommendationer är dock baserade på observationsstudier (197). Risken för legionella som etiologi vid icke allvarlig pneumoni i Sverige är liten och enligt vår kliniska erfarenhet är det heller inte nödvändigt att rutinmässigt täcka för mykoplasma och chlamydophila (198) (III). Detta förhållningssätt stöds av två nya randomiserade behandlingsstudier från Nederländerna (199) och Schweiz (200) av sjukhusvårdade patienter som inte intensivvårdades. I dessa studier fann man ingen skillnad i mortalitet mellan monoterapi med  $\beta$ -laktam och  $\beta$ -laktam + makrolid eller monoterapi med kinolon (Ib).

Behandling med antibiotika peroralt kan övervägas hos sjukhusvårdade patienter med icke

allvarlig pneumoni och normal tarmabsorption (201-203) (B+). I Sverige har vi god erfarenhet av behandling med penicillin V vid icke allvarlig pneumoni (12, 198, 204-206) (II). Argumenten för denna tradition har varit ekologiska (IVb), biverkningsmässiga (12) (III) och ett fortsatt gynnsamt resistensläge hos pneumokocker i Sverige (173, 174, 207, 208) (Ib).

Den högre absorptionen, längre halveringstiden och lägre proteinbindningen av amoxicillin i kombination med effekt på  $\beta$ -laktamkänsliga *H. influenzae*, gör att amoxicillin ofta rekommenderas som förstahandsbehandling vid pneumoni internationellt (4, 209). Högdos amoxicillin (1 g x 3) har visat sig vara effektiv även mot pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin (210, 211) (II).

Om patienten är mer påverkad eller har en osäker tarmabsorption bör antibiotika ges parenteralt. Bensylpenicillin 3 g x 3 är då förstahandsval (C). Denna behandling har också erfarenhetsmässigt god effekt mot majoriteten av *H. influenzae* (IVa). Vid misstanke om pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet ges istället 3 g x 4 (C).

### **Empirisk antibiotikabehandling**

I Tabell 6 redovisas den rekommenderade empiriska antibiotikabehandlingen för pneumoni relaterat till allvarlighetsgrad och misstanke om etiologiskt agens. Hos patienter med CRB-65 poäng 0-2 riktas behandlingen i första hand mot pneumokocker om klinik, epidemiologi, laboratorieresultat och röntgenfynd inte inger misstanke om något annat specifikt agens.

Vid behandling av sepsis eller septisk chock då primärt infektionsfokus ej är fastställt hänvisar vi till SILFs vårdprogram för svår sepsis och septisk chock (92). Man ska också beakta vikten av legionellabehandling vid svår sepsis med pneumoni.

Observationsstudier har visat motsägelsefulla resultat avseende vikten av tidigt insatt antibiotikabehandling vid pneumoni (212-214). I en nyligen publicerad studie från Storbritannien (212) och i en amerikansk studie av äldre sjukhusvårdade patienter (215) har antibiotika givet inom 4-8 h efter ankomst till sjukhuset visat sig förbättra prognosen (213) (Ib). Vår rekommendation är att empirisk behandling påbörjas inom 4 h, efter att odlingar tagits och om möjligt efter att lungröntgen har utförts (A-). Lungröntgen får dock inte fördröja behandlingen vid allvarlig sjukdomsbild.

De senaste åren har några observationsstudier publicerats som visar en minskad mortalitet vid dubbelbehandling med  $\beta$ -laktam + makrolid vid pneumokocketiologi medan andra studier inte har kunnat bekräfta detta (216-223). Vid allvarlig pneumoni med CRB-65 poäng 3-4 eller vid behov av respiratorvård rekommenderas empirisk dubbelbehandling med  $\beta$ -laktam + makrolid/kinolon (216, 221) (B+).

Vid pneumoni med sepsis har de flesta patienter en ökad distributionsvolym på grund av ökad mängd vätska i det extracellulära rummet och vissa har initialt även ökat renalt clearance (224). I enlighet med SILFs vårdprogram för svår sepsis och septisk chock rekommenderas en andra dos av  $\beta$ -laktamantibiotikum efter halva dosintervallet. Efterföljande doser anpassas till njurfunktionen och eventuell bestämning av serumkoncentration.

**Tabell 6.** Rekommenderad initial antibiotikabehandling vid samhällsförvärd pneumoni hos patienter som vårdas på sjukhus (C).

Patientkategori	Rekommenderad initial antibiotikabehandling
<b>CRB-65 poäng 0-1</b>	
Normalpatienten	Bensylpenicillin 3 g x 3 (alt. penicillin V 1 g x 3)
Misstanke om pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin <sup>a</sup>	Bensylpenicillin 3 g x 4 alt. amoxicillin 1 g x 3
Misstanke om <i>H. influenzae</i> <sup>b</sup>	Bensylpenicillin 3 g x 3 alt. amoxicillin 750 mg x 3
Misstanke om atypisk genes <sup>c</sup>	erytromycin 500 mg – 1 g x 2 (po) alt. Doxycyklin 200 mg x 1 i 3 dygn följt av 100 mg x 1
Penicillinallergi	Doxycyklin 200 mg x 1 i 3 dygn följt av 100 mg x 1 alt. erytromycin 500 mg – 1 g x 2 (po)
<b>CRB-65 poäng 2</b>	
Normalpatienten	Bensylpenicillin 3 g x 3
Misstanke om pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin <sup>a</sup>	Bensylpenicillin 3 g x 4
Insjuknande i anslutning till influensasjukdom	Cefotaxim 1-2 g x 3
Allvarlig bakomliggande lungsjukdom	Piperacillin/tazobactam 4 g x 4
Misstanke om atypisk genes <sup>c</sup>	Bensylpenicillin 3 g x 3 + erytromycin 1 g x 3 (iv) alt. doxycyklin 200 mg x 1
Allvarlig penicillinallergi (typ 1)	Levofloxacin 750 mg x 1 eller moxifloxacin 400 mg x 1
<b>CRB-65 poäng 3-4</b>	
Normalpatienten	Cefotaxim 2 g x 3 + makrolid (t ex erytromycin 1 g x 3) alt. bensylpenicillin 3 g x 4 + kinolon (levofloxacin 750 mg x 1 eller moxifloxacin 400 mg x 1)
Allvarlig bakomliggande lungsjukdom	Piperacillin/tazobactam 4 g x 4 + makrolid (t ex erytromycin 1 g x 3) alt. kinolon (levofloxacin 750 mg x 1 eller moxifloxacin 400 mg x 1)
Allvarlig penicillinallergi (typ 1)	Klindamycin 600 mg x 3 + kinolon (levofloxacin 750 mg x 1 eller moxifloxacin 400 mg x 1)

<sup>a</sup> Insjuknande i samband med utlandsresa eller vid kända omgivningsfall.

<sup>b</sup> Patient med kronisk bronkit eller KOL.

<sup>c</sup> Vid misstänkt smitta med mykoplasma i Sydostasien eller *C. psittaci* ges doxycyklin 200 mg x 1.

## Övergång från parenteral till peroral antibiotikabehandling

Patienter som erhållit parenteral behandling initialt bör ställas över på peroral regim så snart som en tydlig klinisk förbättring inträtt (225-229) (B+).

## Antibiotikabehandling vid känd etiologi

Så snart en etiologi har fastställts ska riktad behandling ges (96) (C). Vid verifierad legionellainfektion rekommenderas behandling med kinolon (levofloxacin 750 mg x 1 eller 500 mg x 2 eller moxifloxacin 400 mg x 1) (230-232), alternativt azitromycin 500 mg x 1 (233, 234) (B+).

**Tabell 7.** Rekommenderad peroral antibiotikabehandling vid känd etiologi.

<b>Etiologi</b>	<b>Förstahandsval</b>
Pneumokocker (MIC <0,12 mg/L)	Penicillin V 1 g x 3
Pneumokocker (MIC 0,12-2 mg/L)	Amoxicillin 1 g x 3
Pneumokocker (MIC >2 mg/L)	Se resistensbesked
<i>H. influenzae</i> - $\beta$ -laktamasnegativa ampicillin känsliga (BLNAS) - $\beta$ -laktamaspositiva ampicillin resistenta (BLPAR) - $\beta$ -laktamasnegative ampicillin resistent (BLNAR)	Amoxicillin 750 mg x 3  Amoxicillin/clavulansyra 500 mg x 3 alt. doxycyklin 200 mg x 1 Doxycyklin 200 mg x 1
<i>S. aureus</i> (meticillinkänslig)	Flukloxacillin 1 g x 3
MRSA	Klindamycin 300 mg x 3 alt. trimetoprim-sulfa 160/800 mg x 2 alt. linezolid 600 mg x 2
Legionella	Levofloxacin 750 mg x 1 eller moxifloxacin 400 mg x 1 alt. azitromycin 500 mg x 1
Mykoplasma och Chlamydophila pneumoniae	Doxycyklin 200 mg x 1 i 3 d följt av 100 mg x 1 alt. makrolid t ex erytromycin 0,5 – 1 g x 2
Chlamydophila psittaci	Doxycyclin 200 mg x 1 alt. erytromycin 0,5 - 1 g x 2

## Behandlingstid

För patienter med icke allvarlig pneumoni (CRB-65 poäng 0-1) rekommenderas 7 dagars behandling (235) (B+). En mindre studie har visat att kortare behandling kan vara tillräcklig (236). Även för patienter med allvarlig pneumoni (CRB-65 poäng 2-4) utan känd etiologi och med okomplicerat förlopp räcker sannolikt 7 dagars behandling (237) (II). En verifierad legionellainfektion bör dock behandlas 10 dagar (230, 231, 238) (B-) och vid okomplicerad *S. aureus* pneumoni med bakteriemi bör behandlingstiden vara minst 2 veckor, varav 1 vecka med intravenös behandling (239) (C). Vid långsamt terapivar eller komplikation med empyem- eller abscessutveckling skall behandlingstiden förlängas och individualiseras i förhållande till det kliniska förloppet (C).

## 12. Antiviral terapi

Vid klinisk misstanke om influensa bör personer som tillhör en riskgrupp och övriga med allvarlig sjukdom behandlas med antiviral terapi (240-242) (B-), då behandling med neuraminidashämmare har visats minska risken för komplikationer och död samt minska behovet av antibiotika (243-245). Till riskgrupperna räknas patienter >65 års ålder, gravida och personer med någon av följande sjukdomar eller tillstånd: kronisk hjärt- eller lungsjukdom, kronisk lever- eller njursvikt, instabil diabetes mellitus, extrem fetma (BMI >40) eller neuromuskulär sjukdom som påverkar andningen, samt kraftigt nedsatt immunförsvar pga sjukdom eller behandling (242). En ny metaanalys av randomiserade studier visade att antiviral behandling förkortar sjukdomsförloppet och minskade antalet komplikationer vid influensa (246). Resultaten skiljer sig från tidigare resultat i en Cochrane-analys (247).

Behandlingen bör sättas in snarast och i de flesta rekommendationer anges att behandlingen ska ges senast inom 48 h från sjukdomsdebut för bästa effekt (A-). Minskad dödlighet har dock kunnat ses vid behandlingsstart upp till 5 dygn efter insjuknande (240, 244, 248) (B-). Hos svårt sjuka patienter med påvisat influensavirus bör behandling inledas även i ett senare skede (C). Vid behov av sjukhusvård bör man därför inte avstå från behandling även om det passerat flera dagar sedan sjukdomsdebuten. Vid sjukhusvård tillkommer även vinsten av minskad risk för nosokomial smittspridning som behandlingen sannolikt innebär (249). I första hand rekommenderas oseltamivir (Tamiflu®) 75 mg x 2 i 5 dagar. Under pandemin 2009 rekommenderades dubbel dos av oseltamivir vid svåra fall av influensa i syfte att öka effekten men senare studier har inte visat på någon ökad effekt och denna behandlingsregim kan därför inte rekommenderas (250, 251). Nya läkemedel är under utveckling.

Före insättande av antiviral behandling på klinisk och epidemiologisk misstanke bör man ta luftvägssekret för influensa-PCR. Vid negativt prov avslutas behandlingen med oseltamivir i de flesta fall. Vid fortsatt klinisk misstanke om influensa är ett nytt prov av värde då provtagningstekniken inte alltid är optimal. Vid mycket svår sjukdom bör även bronkoskopi utföras då fr a H1N1 huvudsakligen binder till receptorer i nedre luftvägarna, vilket kan medföra att ett nasofarynxprov kan vara negativt medan prov på BAL eller skyddad borste kan påvisa influensavirus på samma patient (139) (C).

Där peroral eller inhalerad antiviral terapi inte är möjlig kan zanamivir 600 mg x 2 ges intravenöst (240). Vid nedsatt njurfunktion bör dosen justeras. Detta läkemedel ska finnas på apoteket Scheele, tel 0771-450450, men kräver licensansökan. Observera att zanamivir inte bör ges som inhalation till intuberad patient (252).

Erfarenheter från H1N1-pandemin under 2009 har visat att 25-30% av de svårast sjuka influensapatienterna hade samtidig bakteriell infektion (253). Det är därför viktigt att driva den mikrobiologiska diagnostiken. Vanligaste bakteriell etiologi var pneumokocker, *H. influenzae* och *S. aureus* (254).

Profylax med oseltamivir 75 mg x 1 i 10 dagar rekommenderas till riskpatienter som exponerats i familj eller på sjukhus (240, 242). Till gravida som exponerats på detta sätt rekommenderas profylax med zanamivir (2 inhalationer x 1 i 10 dagar) under första trimestern och oseltamivir under senare delen av graviditeten (242, 255).

### **13. Fortsatt handläggning efter inläggning**

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

Alla patienter med pneumoni ska vid behov ges syrgasbehandling med målsättningen att upprätthålla  $\text{SaO}_2 \geq 93\%$  ( $\text{PaO}_2 \geq 9,2 \text{ kPa}$ ) (C). Syrgasbehandling av patienter med KOL skall följas med upprepade blodgasanalyser (C).

Motståndsandning och sekretmobilisering har sannolikt positiva effekter för att minska syrgasbehov och för att påskynda förbättring för vissa patienter men det vetenskapliga stödet är mycket begränsat (256, 257). Tidig mobilisering har dock visats förkorta vårdtiden (258).

## **Högflödessystem för syrgastillförsel**

Högflödessystem för syrgastillförsel är en sedan länge väletablerad metod för att ge syrgas inom neonatologi och har relativt nyligen även börjat användas för vuxna. Flera kommersiella system finns tillgängliga i Sverige (Optiflow™ m fl). Högflödessystemen har flera fördelar jämfört med traditionell syrgastillförsel med gramma eller mask. Systemet kan leverera uppvärmd och befuktad syrgas med flöden upp till 70 L/min och med syrgasfraktion i luften upp till 100%. Det höga flödet leder till en reduktion av dead space i luftvägarna och skapar ett kontinuerligt övertryck (PEEP) i luftvägarna motsvarande ca 3 cm H<sub>2</sub>O. Att syrgasen är uppvärmd och befuktad anses också minska risken för sekretstagnation och atelektasbildning (259). I en randomiserad studie på pneumonipatienter har högflödessystem visat sig leda till minskad 90-dagar mortalitet jämfört med konventionell syrgastillförsel (260).

## **Noninvasiv ventilation (NIV)**

Behandling med CPAP och Bilevel PAP (BiPAP) kan användas i vården för patienter med måttlig eller svår pneumoni (261). Både CPAP och BiPAP ingår definitionsmässigt i begreppet noninvasiv ventilation (NIV) trots att CPAP egentligen inte är ett ventilationshjälpmedel. I litteraturen används NIV istället ofta synonymt med BiPAP.

Den vetenskapliga dokumentationen för NIV vid pneumoni är bristfällig och omfattar nästan enbart jämförelser med invasiv ventilation på intensivvårdade patienter med svår hypoxi. Slutsatserna från dessa studier är att NIV är ett bra alternativ till invasiv ventilation för vissa selekterade diagnosgrupper såsom immunsuppression, exacerbation av KOL med akut respiratorisk acidosis eller om man av annan anledning inte ville respiratorbehandla. I dessa studier blev majoriteten av pneumonipatienterna till slut intuberade trots initialt försök med NIV (262-264). Det finns få studier som jämför NIV och sedvanlig syrgasbehandling vid samhällsförvärd pneumoni, och resultaten av dessa studier är inte konklusiva (263, 265, 266). Två nyligen publicerade studier har dock visat snabbare reversering av hypoxemi hos pneumonipatienter som behandlades med CPAP jämfört med konventionell syrgasbehandling (267, 268).

Det finns goda kliniska erfarenheter av CPAP hos pneumonipatienter. Indikationerna för denna behandling är vanligen hypoxemi, sekretmobilisering och atelektasprofylax (C).

Behandling med BiPAP är väldokumenterad vid akut exacerbation av kronisk bronkit och respiratorisk acidosis (263, 265, 269) (Ia). Fördelen med BiPAP gentemot CPAP är att den förutom hypoxibehandling även bidrar med andningsunderstöd samt elimination av koldioxid. BiPAP-behandling blir alltmer tillgänglig utanför intensivvården, vilket på sikt kan komma att öka användandet hos patienter med samhällsförvärd pneumoni (270). Sammanfattningsvis finns goda kliniska erfarenheter, men i nuläget otillräcklig vetenskaplig dokumentation som visar att NIV leder till klinisk förbättring hos patienter med samhällsförvärd pneumoni.

## Steroider

Peroral eller parenteral steroidbehandling har väldokumenterad god effekt på allvarlig P. jiroveci pneumoni hos patienter med HIV och vid akut exacerbation av kronisk bronkit (271, 272). Som adjuvant terapi vid svår samhällsförvärvad pneumoni är steroider alltjämt kontroversiellt. En anledning till svårigheten att nå konsensus i denna fråga är den stora heterogeniteten i patientmaterial och kortison doser som använts i olika studier.

Enstaka studier har visat uttalad positiv effekt av steroider vid svår samhällsförvärvad pneumoni (273-276). Ett flertal metaanalyser av randomiserade studier har publicerats de senaste åren. I en metaanalys kunde man med hög säkerhet visa att kortikosteroidbehandling förkortade tiden till klinisk stabilitet och vårdtiden på sjukhus (277). Med en lägre grad av säkerhet (moderate certainty) kunde man visa en reduktion av mortalitet, lägre risk för sk acute respiratory distress syndrome (ARDS) och minskat behov av invasiv ventilation. I en färsk metaanalys bestående av randomiserade studier och kohortstudier noterade författarna att steroidbehandling vid pneumoni och svår pneumoni inte gav några större biverkningar samt att tiden till klinisk stabilitet och vårdtiden på sjukhus var kortare för patienter som behandlades med steroider (278). I denna analys fann man dock ingen skillnad i mortalitet mellan grupperna vilket är samma konklusion som gjorts i tidigare systematiska genomgångar av litteraturen (279, 280), inklusive den senast publicerade Cochrane-analysen (281).

Det finns inga randomiserade kontrollerade studier avseende effekten av systemisk behandling med kortikosteroider som adjuvant behandling vid allvarlig influensa. I en metaanalys fann man en ökad mortalitet vid kortikosteroidbehandling av denna patientgrupp. De inkluderade observationsstudierna i denna metaanalys var dock av låg kvalitet varför resultatet bör tolkas med försiktighet (281).

Trots att det således tillkommit ett antal studier och metaanalyser som försökt bringa klarhet i huruvida steroidbehandling bör övervägas som adjuvant behandling vid svår samhällsförvärvad pneumoni, kvarstår programgruppens tidigare bedömning att det inte finns vetenskapligt stöd för att rekommendera steroidbehandling vid svår pneumoni som standard men att det liksom tidigare i klinisk praxis finns anledning att överväga adjuvant steroidterapi i moderata doser för de mest allvarliga respiratorkrävande fallen av pneumoni med hög förväntad mortalitet (C).

## Statiner

Det finns inget bra stöd i litteraturen för att tillägg av statiner vid samhällsförvärvad pneumoni förbättrar det kliniska förloppet. En nyligen publicerad randomiserad studie visade att tillägg av statiner under de första 4 dagarna inte förkortade tiden till klinisk stabilitet och inte heller påverkade cytokinsvaret, men studien inkluderade enbart 34 patienter och avbröts i förtid (282). Några motsvarade långtidsstudier av tillägg av statinbehandling vid pneumoni finns inte rapporterade.

Vad gäller patienter som redan står på statiner vid insjuknande i pneumoni kunde man i en metaanalys av 13 studier se en lägre 30-dagars mortalitet när man jämförde alla patienter, men den skyddande effekten försvann när man jämförde effekten i viktiga subgrupper (283). I en senare sk nested fall-kontrollstudie (ca 25 000 patienter) från Taiwan visade man att patienter som hade haft hjärtinfarkt och som behandlades med statiner hade 15% reducerad risk att insjukna i pneumoni (284). Däremot, i en amerikansk fall-kontrollstudie (ca 125 000 patienter) påvisades ingen minskad incidens av pneumoni 30 d -1 år efter hjärtinfarkt (285). I

en annan fall-kontrollstudie i Taiwan (ca 11500 patienter) rapporterar man lägre risk för intensivvård, akut respirationsvikt och död på sjukhus för statinanvändare (286). Sammanfattningsvis bedömer programgruppen att det inte finns underlag för att rekommendera insättning av statiner i samband med samhällsförvärvad pneumoni (C).

## 14. Värdering av terapivar och handläggning vid utebliven förbättring

### Värdering av terapivar

För patienter som inte förbättras inom 48-72 h från behandlingsstart avseende allmäntillstånd, kroppstemperatur, andningsfrekvens, saturation och cirkulation bör en noggrann genomgång göras av sjukhistoria, klinik och laboratorieresultat (196, 287) (B+). CRP ökar ofta första vård dygnen trots adekvat terapi men en nedgång ska förväntas efter tre dygn och om CRP har minskat med >50% är sannolikheten hög för ett okomplicerat kliniskt förlopp (288). PCT korrelerar till terapivar och kan vara av värde att följa vid allvarlig sjukdomsbild då det är särskilt angeläget att terapivalet är korrekt (72).

### Handläggning vid utebliven förbättring

Orsaker till utebliven förbättring av empirisk antibiotikabehandling (4, 287, 289, 290) (Ib):

- Felaktig diagnos, exempelvis lungembolism, lungödem, lungblödning, systemisk vaskulit, malignitet, kryptogen organiserande pneumoni och eosinofila infiltrat.
- Lungkomplikationer, såsom pleuravätska, empyem, lungabscess och ARDS.
- Extrapulmonella komplikationer såsom metastatisk infektion vid endokardit, tromboflebit av antibiotikatillförsel, tromboembolism sekundärt till immobilisering, eller tillkomst av en nosokomial infektion.
- Pneumoniagens som inte täcks av given antibiotikabehandling, t ex atypisk bakterie, *P. jiroveci*, *M. tuberculosis*, *Francisella tularensis*, resistent patogen, virus eller dubbelinfektion.
- Långsamt behandlingssvar trots adekvat terapi.
- Läkemedelsreaktion.
- Dålig peroral antibiotikaabsorption.

Utredning som ska övervägas vid utebliven förbättring (C):

**Kemisk blodprovstagning:** Hb, LPK med differentialräkning, CRP, SR, kreatinin, urea, Na, K, Ca, albumin, ALAT, ASAT, bilirubin, ALP, LD, Pro-BNP.

**Mikrobiologisk diagnostik:** Se Tabell 2 ovan.

**Bilddiagnostik:** ny lungröntgen, CT-thorax, ultraljud hjärta/lungor.

**Bronkoskopi**

**Diskussion med lungmedicinsk specialist**



## Byte av antibiotikabehandling vid okänd etiologi och terapisivikt

Gör förnyad bedömning av svårighetsgrad och justera eventuellt behandlingen.

**Tabell 8.** Rekommenderad antibiotikabehandling vid okänd etiologi och terapisivikt.

Sviktande terapi	Rekommenderat antibiotikaval <sup>a</sup>
<b>Icke allvarligt sjuk patient</b>	
Penicillin V - misstanke om <i>H. influenzae</i> - misstanke om pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin - misstanke om atypisk genes	Amoxicillin 750 mg x 3 Amoxicillin 1 g x 3 alt. bensylpenicillin 3 g x 4  Doxycyklin alt. makrolid
Doxycyklin eller makrolid	Bensylpenicillin 1-3 g x 3 alt amoxicillin 750 mg – 1 g x 3
Bensylpenicillin	Doxycyklin alt. makrolid
<b>Allvarligt sjuk patient</b>	
Bensylpenicilin	Tillägg av kinolon alt byte till cefalosporin + makrolid
Cefalosporin	Tillägg av makrolid alt kinolon
Piperacillin-tazobactam	Tillägg av makrolid alt kinolon

<sup>a</sup> För dosering av doxycyklin, kinolon och makrolid se Tabell 6.

## 15. Pleurala infektioner

Pleuravätska som orsakats av pneumoni, sk parapneumoniska effusioner (PPE), ses hos 36-57% av sjukhusvårdade patienter med samhällsförvärd pneumoni och kan vara orsaken till kvarstående feber trots adekvat antibiotikabehandling (291).

Vid de flesta pleurala infektioner sker en progress med olika stadier från 1) steril okomplicerad PPE till 2) en komplicerad PPE med infektion i pleurarummet (fibrinopurulent stadium) till 3) ett organiserat stadium med ärrbildning och utveckling av pleurasvål. Vid empyem finner man pus i pleurahålan (292). PPE resorberas i de flesta fall med enbart antibiotikabehandling, men man kan inte rent kliniskt skilja mellan patienter med parapneumoniska effusioner som läker ut med enbart antibiotikabehandling och patienter med infektioner i pleurarummet där dränagebehandling är nödvändig för att läka ut infektionen. Tidig diagnostisk thoracocentes bör därför övervägas för patienter med  $\geq 10$  mm pleuravätska i sidoläge (292).

Thoracocentes med inläggande av dränage utförs som regel i ultraljudsgenomlysning vilket minimerar risken för organperforation och ökar det diagnostiska utbytet (293). Provtagning av den aspirerade pleuravätskan utförs företrädesvis med hepariniserad blodgasspruta och analyseras i en blodgasapparat. Ett pH-värde  $< 7,2$  predikterar pleural infektion och behov av dränagebehandling. Om pH-analys inte finns tillgängligt rekommenderas analys av LD och glukos från pleuravätska enligt Tabell 9 (292). Om kemiska analyser inte visar tecken till infektion extraheras dränaget. Vid purulent utbyte, eller kemiska tecken till infektion kvarlämnas dränaget och spolats regelbundet med 20-30 ml NaCl/6 h via trevägskran. Vid purulent utbyte behövs ingen kemisk analys. Vid dränagebehandling är grövre pigtailkatetrar

med dimension 10-14 F tillräckliga för de flesta fall av pleurala infektioner (292). Ibland krävs emellertid grövre drän med aktivt sug, sk Bülau-drän.

Intrapeural fibrinolys med streptokinas eller urokinas har framför allt använts vid behandling av pleurala fibrösa septa med svårigheter att adekvat dränera pleuravätska (292). Behandlingen förbättrar dränage av pleuravätska men en stor randomiserad studie har visat att denna kortsiktiga dränagefördel inte innebär minskad mortalitet, minskad andel patienter som behöver opereras, kortare vårdtid eller bättre lungfunktion på längre sikt (294).

Intrapeural instillation av kombinationen vävnadsplasminogenaktivator (Actilyse<sup>®</sup>) och deoxyribonukleas, DNas (Pulmozyme<sup>®</sup>) har i djurförsök (kanin) visat sig ge ett effektivt pleuradränage (295). Kombinationen har sedan studerats i en blindad, placebokontrollerad studie med 210 inkluderade patienter där man, jämfört med placebo, fann minskad mängd pleuravätska, minskat antal patienter som behövde opereras och kortare vårdtid (296). Denna positiva behandlingseffekt sågs inte då man gav endast den ena av de två komponenterna. En observationsstudie som omfattade 107 patienter med pleural infektion som behandlades med Actilyse<sup>®</sup> och Pulmozyme<sup>®</sup> har också visat motsvarande positiva effekter (297).

I båda ovanstående studier gavs Actilyse<sup>®</sup> 10 mg och Pulmozyme<sup>®</sup> 5 mg intrapeuralt två gånger dagligen upp till maximalt sex doser. Enligt studieprotokollet gavs först Actilyse<sup>®</sup> 10 mg spätt i 50 ml 0,9% NaCl följt av 10-25 ml 0,9% NaCl flush. Dränet var sedan avstängt 40-60 min varefter vätskan fick dränera fritt i 40-60 min. Proceduren upprepades sedan med Pulmozyme<sup>®</sup> 5 mg spätt i 50 ml 0,9% NaCl följt av 10-25 ml 0,9% NaCl flush. Behandlingen kan vara smärtsam för patienten. Ett behandlingsalternativ som inte är utvärderat i studieform men som används på infektionskliniken i Malmö är att först ge Marcain<sup>®</sup> och sedan instillera Actilyse<sup>®</sup> + Pulmozyme<sup>®</sup> i samma seans enligt nedan.

#### **Beredning av Actilyse<sup>®</sup> och Pulmozyme<sup>®</sup> med Marcain<sup>®</sup>**

1. Ge 10 ml Marcain<sup>®</sup> (2,5 mg/ml) i 100 ml NaCl intrapeuralt. Låt verka i 30 min.
2. Blanda 50 mg Actilyse<sup>®</sup> i tillhörande spädningsvätska (50 ml). Vätskan dras upp i en 60 ml spruta. Därefter tillsätts 5 mg Pulmozyme<sup>®</sup> inhalationslösning i sprutan. Instillera vätskan i pleura. Spola sedan genom pleuradränet med ca 10ml NaCl så att all Actilyse<sup>®</sup> + Pulmozyme<sup>®</sup> vätska hamnar i pleura.
3. Låt dränet vara stängt i 1½ h och låt under denna tid patienten rotera och ändra kroppsläge med ca 10 min intervall så att lösningen når så stor del av empyemet som möjligt. Därefter öppnas dränet.

Behandlingen kan behöva upprepas efter en – flera dagar för att nå optimalt dränage.

Resultatet av den intrapeurala instillationen och behovet av eventuellt upprepad behandling samt dränageläget ska kontrolleras med röntgenundersökningar. I komplicerade fall rekommenderas tidig kontakt med thoraxkirurg (292, 298).

Vid samhällsförvärvade pleurala infektioner dominerar grampositiva aeroba kocker: alfastreptokocker, pneumokocker och *S. aureus* och i omkring 25% av fallen ses anaeroba bakterier. Gramnegativa bakterier är mindre vanligt förekommande och ses framför allt hos patienter med andra kroniska sjukdomar (299). Initial empirisk antibiotikabehandling ska täcka grampositiva aeroba kocker inklusive *S. aureus*, *Enterobacteriaceae* och anaeroba bakterier (299), förslagsvis ges cefotaxim + metronidazol eller piperacillin/tazobactam (300). Vid identifierad etiologi ges riktad antibiotikabehandling mot aktuella patogener.

Behandlingstidens längd har inte studerats i detalj i kliniska studier men uppgår ofta till minst tre veckor (292).

**Tabell 9.** Behandling av pleuravätska utifrån utseende och laboratorieanalyser.

Makroskopiskt utseende	Laboratorieanalys	Behandling
Klar	pH >7,2 LD <17 mikrokat/L Glukos >3,4 mmol/L Odling negativ	Eventuellt pleuradränage för symptomlindring
Klar eller grumlig	pH <7,2 LD >17 mikrokat/L Glukos <3,4 mmol/L Odling ofta positiv	Pleuradränage
Pus (empyem)	Odling ofta positiv	Pleuradränage oavsett biokemisk analys

## 16. Lungabscess

Lungabscess är ett ovanligt tillstånd som kan ses som en komplikation till pneumoni. Vid lungabscess ses nekros av lungparenkym som ett resultat av en mikrobiell infektion (301). Tillståndet kan definieras som en suppurativ lunginfektion med destruktion av lungparenkym vilket leder till bildning av en eller flera stora kaviteter. Efter bildning av bronkopulmonell fistel ses en gas/vätskenivå i kaviteten (302). Ett liknande tillstånd med flera små kaviteter, mindre än 2 cm i diameter, kan benämnas nekrotiserande pneumoni (302, 303). De båda tillstånden bör dock ses som olika uttryck av samma patologiska process med progress av pneumoni till följd av otillräcklig antibiotikabehandling. Hos patienter med lungabscess kan också ett pleuraempyem samtidigt förekomma (304).

### Predisponerande faktorer

Den i särklass viktigaste predisponerande faktorn till lungabscess är aspirationspneumoni med ett stort inokulum av virulenta bakterier vilket leder till nekros av lungparenkymet (303). Aspirationstillbud ses vid sänkt medvetandegrad men kan också orsakas av dysfagi sekundärt till sjukdomar i esofagus eller neuromuskulära sjukdomar, intestinal obstruktion, tonsillektomi och endotrakeal intubation (303). Dessutom kan periodontal sjukdom, bronkiektasier, lunginfarkt, septisk embolisering, bronk obstruktion och intraabdominella infektioner predisponera för utvecklande av lungabscess.

### Etiologi och klinisk bild

De agens som orsakar lungabscess är som regel av endogent ursprung. Majoriteten av de bakterier som är involverade ingår i de övre luftvägarnas normalflora. Anaeroba bakterier som *Prevotella* spp, fusobakterier, peptostreptokocker och *Bacteroides* spp dominerar men aeroba bakterier såsom *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* och *Pseudomonas aeruginosa* är inte ovanliga. Ofta föreligger en blandinfektion (303, 305, 306).

Patienter som söker för lungabscess har ofta haft symptom i flera veckor med allmän sjukdomskänsla, låggradig feber och produktiv hosta. Viktminskning och anemi är vanligt.

Anamnestiskt framkommer ibland alkoholism, aspirationstendens eller en tidigare episod av medvetslöshet. Lungabscesser är oftast lokaliserade till höger överlob posteriora segment, medan engagemang av samma segment på vänster sida förekommer något mindre ofta. Lungabscesser lokaliserade till underlobernas apikala delar är näst vanligast (307).

## Diagnostik

Diagnosen ställs oftast radiologiskt. Lungröntgen visar i typiska fall kavitet(er) med gasvätskenivå(er). Undersökning med datortomografi kan ge information om eventuella bronkobstruerande processer och kan bättre skilja parenkymatösa förändringar från pleurala (303). För etiologisk diagnostik är bronkoskopi med steril skyddad odlingsborste och BAL att föredra (303, 306). Metoden har god specificitet och låg risk för komplikationer. Metodens känslighet för att isolera strikt anaeroba bakterier är dock begränsad (308).

Antibiotikabehandlingen bör därför riktas också mot vanliga anaeroba bakterier även om sådana inte kunnat identifieras. Vid bronkoskopi kan också obstruktiva processer visualiseras. Odlingar från sputum har lägre specificitet än odling via bronkoskopi och resultaten kan vara svårtolkade eftersom de bakterier som orsakar lungabscess som regel också ingår i svalgets normalflora. Vid samtidig förekomst av pleuraempyem erbjuder odling av pleuravätska en möjlighet till etiologisk diagnostik även om falskt negativa resultat inte är ovanliga. Viktiga differentialdiagnoser till lungabscess är karcinom och tuberkulos. Tumör kan också vara ett predisponerande tillstånd.

## Behandling

Tidiga antibiotikastudier visade god effekt av såväl bensylpenicillin som klindamycin och bensylpenicillin betraktades då som förstahandsmedel vid behandling av lungabscess (309). I senare jämförande studier har det dock visat sig att klindamycin är klart mer effektivt än bensylpenicillin även om det vid behandling med klindamycin finns rapporter om resistent bakterier från munfloran som orsakat terapivikt (310, 311). En studie från Taiwan har också visat att en stor andel lungabscesser orsakades av *K. pneumoniae* (312).

För empirisk antibiotikabehandling av lungabscess finns flera alternativ men enligt vår kännedom saknas konsensus internationellt. Behandling med  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktaminhibitor såsom piperacillin/tazobactam intravenöst följt av amoxicillin/clavulansyra peroralt har prövats med framgång (313, 314). I en studie var moxifloxacin i monoterapi lika effektivt som  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktaminhibitor (315). En annan rekommenderad kombination är andra- eller tredje generationens cefalosporin + klindamycin eller + metronidazol (312). Efter inledande intravenös behandling och febern har gått i regress kan fortsatt peroral behandling utgöras av amoxicillin/clavulansyra, klindamycin eller moxifloxacin (312, 313).

Efter att en etiologi har fastställts ska riktad behandling ges mot aktuella patogener men med bevarad anaerob täckning i allmänhet. Behandlingstiden bör styras av det kliniska och röntgenologiska svaret men den totala behandlingstiden bör vara 6-8 veckor eller mer (316).

Av alla lungabscesser behandlas 80–90% framgångsrikt med antibiotika och sjukgymnastik med kroppsläge som dränerar abscessen (317). Vid otillfredsställande effekt av antibiotikabehandling har perkutan dränering prövats. Metoden är dock kontroversiell på grund av att den innebär risk för att patienten utvecklar bronkopleural fistel (317). Kirurgisk resektion är sällan indicerad utom vid samtidig malign process. Endoskopiskt dränage via bronkoskop med inläggning av pigtailkateter är ett alternativ, vilket naturligtvis förutsätter att abscessen har tillräckligt bred förbindelse med luftvägarna (317).

## 17. Utskrivning

Sjukhusvårdade patienter kan som regel skrivas ut när förbättring inträtt och patienten varit kliniskt stabil och med normaliserad saturation i ett dygn (226, 229) (B+).

I samband med utskrivning ska patienterna ges information om sjukdomen (C). Då rökning utgör en riskfaktor för att insjukna i pneumoni (318) och för att utveckla invasiv pneumokocksjukdom (319), ska vikten av att sluta röka understrykas och stöd för rökavvänjning erbjudas.

Patienter som sjukhusvårdats för samhällsförvärd pneumoni har en ökad morbiditet och mortalitet och bör erbjudas uppföljning. Efter ett okomplicerat förlopp, där patienten har svarat snabbt på behandlingen och är väsentligen frisk i övrigt, kan det räcka med ett uppföljande telefonsamtal, eventuellt med kompletterande provtagning (320) (B-). Patienter med komplicerat kliniskt förlopp bör kontrolleras med ett återbesök på vårdcentral, alternativt på den klinik där patientens övriga sjukdomar kontrolleras, eller på den egna kliniken. Äldre patienter har en ökad risk för kardiella och pulmonella komplikationer efter genomgången pneumoni och bör kontrolleras generöst (18, 321, 322). I efterförloppet kan patienter i alla åldrar besväras av obstruktivitet. I samband med uppföljning bör profylaktiska åtgärder aktualiseras – se avsnittet ”Prevention” nedan.

## 18. Lungröntgen

Lungröntgen ska inkluderas i kontrollen av 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 rökare >40 år och före detta rökare >50 år (323, 324) (C). Patienter med kvarvarande symtom och/eller lungröntgenförändringar bör utredas med datortomografi och eventuellt bronkoskopi (325) för diagnostik av exempelvis lungembolism, systemisk vaskulit, kryptogen organiserande pneumoni, malignitet, empyem och tuberkulos (C).

## 19. Prevention

Eftersom samhällsförvärd pneumoni är associerad med avsevärd morbiditet och icke obetydlig mortalitet bör åtgärder vidtas för att förebygga sjukdomen. Dessa åtgärder bör omfatta ansträngningar för rökavvänjning samt vaccination mot influensa och pneumokocker. För en utförlig genomgång av influensa- och pneumokockvaccination av vuxna hänvisar vi till Socialstyrelsens/Folkhälsomyndighetens nyligen gjorda genomgång av vaccination till riskgrupper (326, 327).

### Influensavaccination

Influensavaccinering av vuxna med inaktiverat influensavirus ger ca 70% skydd mot influensa (328, 329) (Ia). Hos äldre personer utgör vaccinering ca 50% skydd mot att insjukna i influensa (330) (Ib). Under influensasäsong minskar en vaccination också risken för komplikationer, såsom pneumoni och död oavsett orsak, om vaccinet matchar den cirkulerande influensatypen (331, 332) (II). Årlig influensavaccination rekommenderas därför till alla personer som har ökad risk för att utveckla allvarlig influensa (A+). Till riskgrupperna räknas personer  $\geq 65$  års ålder, gravida vecka  $>16$  samt vuxna och barn  $>6$  mån med någon av följande sjukdomar eller tillstånd: kronisk hjärt- eller lungsjukdom (inkl tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion/hostkraft/ökad sekretstagnation tex extrem fetma, neuromuskulär sjukdom eller flerfunktionshinder), kronisk lever- eller njursvikt, diabetes mellitus, samt kraftigt nedsatt immunförsvar pga sjukdom eller behandling (327). Generell vaccination av gravida har rekommenderats sedan flera år i USA och sedan pandemin 2009 i Sverige.

Det inaktiverade influensavaccinet är både immunogent och ofarligt (333-335), och upprepade vaccinationer leder varken till fler biverkningar eller försämrat antikroppssvar (336) (II). Vaccination av hälso- och sjukvårdspersonal har visats minska dödligheten hos patienter inom geriatrik och sjukhemsvård (337-339) (Ib). Eftersom äldre och nedsatta patienter återfinns inom alla vårdformer rekommenderas årlig vaccination av all hälso- och sjukvårdspersonal för att minska risken för vårdrelaterad influensasmitta till patienterna (B+).

### Pneumokockvaccination

Det finns i Sverige två vacciner, ett 23-valent polysackaridvaccin (PPV23) och ett 13-valent konjugatvaccin (PCV13), som är godkända för vaccination av vuxna för att skydda mot pneumokocksjukdom. En metaanalys visar att PPV23 ger 74% skydd mot invasiv pneumokocksjukdom hos vuxna (340) (Ia) och äldre individer (341, 342) (Ib). Någon säker skyddseffekt mot pneumokockpneumoni, eller pneumoni oavsett etiologi, har inte konsekvent kunnat påvisas i randomiserade studier (340) (Ia). De få studier som finns indikerar att PPV23 har dålig skyddseffekt hos immunsupprimerade patienter, med undantag av dem som är splenektomerade (343, 344).

Nyligen publicerades en randomiserad studie från Nederländerna där personer  $>65$  år, som inte tidigare vaccinerats med PPV23, erhöll en dos PCV13 eller placebo (345). För pneumoni orsakad av serotyper som ingick i vaccinet påvisades en skyddseffekt på 46% och mot invasiv sjukdom orsakad av vaccintyper en vaccineffekt på 75%. Effekten mot pneumokockpneumonier oavsett serotyp var 31%. Man kunde dock inte notera någon minskning av totalt antal pneumoniepisoder hos de vaccinerade. Nyligen publicerade data från Stockholm visar på en avsevärd ökning av serotyper som inte ingår i PCV13 hos personer  $>65$  år efter att PCV13 börjat användas i barnvaccinationsprogrammet (175).

Enligt Folkhälsomyndighetens rekommendation från 2016 bör alla personer  $\geq 65$  år vaccineras, samt personer med diagnoser eller tillstånd enligt Tabell 10 nedan (346).

**Tabell 10.** Riskgrupper som rekommenderas pneumokockvaccination

Diagnos/tillstånd	Vaccination rekommenderas	
	Hela gruppen	Efter individuell bedömning
Kronisk hjärt- eller lungsjukdom		x
Tillstånd med nedsatt lungfunktion/hostkraft/sekretstagnation		x
Kronisk lever- eller njursjukdom		x
Diabetes mellitus		x
Aspleni/hypospleni	x	
Likvorläckage eller barriärskada pga kirurgi eller trauma	x	
Cochleaimplantat	x	
Kraftigt nedsatt immunförsvar, t ex stamcells- eller benmärgstransplantation, hematologisk cancer, sickelcellsanemi	x	
Kraftigt nedsatt immunförsvar pga sjukdom eller behandling, t ex lungcancer, behandling med TNF-alfa-hämmare eller cytostatika		x
Personer $\geq 65$ år	x	
Alkoholmissbruk		x
Rökare		x

Till individer  $\geq 65$  år som inte ingår i någon annan riskgrupp rekommenderas endast PPV23. För övriga riskgrupper rekommenderas en dos PCV13 och en dos PPV23, vilken ges minst 2 mån efter PCV13 dosen. För personer som genomgått stamcellstransplantation rekommenderas ett speciellt vaccinationsschema med 3 doser PCV13 som ges med en mån mellanrum, följt av en påfyllnadsdos PCV13 efter 6 mån, samt 1 dos PPV23 efter ytterligare 2 mån. Om en patient redan tidigare vaccinerats med PPV23 rekommenderas 1 dos PCV13 tidigast 1 år efter PPV23 dosen.

Ej tidigare vaccinerade patienter som haft en invasiv pneumokockinfektion löper ökad risk för återinsjuknande i invasiv pneumokocksjukdom (347), varför programgruppen rekommenderar att denna grupp patienter oavsett ålder vaccineras med PCV13 följt av PPV23 (C), där den första vaccinationen lämpligen ges 1-2 mån efter vårdtillfället (341).

Efter pneumokockvaccination sjunker antikroppshalten successivt och når basnivån efter ca 5-10 år. Revaccination med PPV23 ger då en signifikant stegring av antikroppshalten även hos äldre personer (348) (Ib). Vid tidig revaccination ses lägre antikropsvar och kortare överlevnad av antikropparna, möjligen beroende på toleransutveckling, men denna risk tycks liten om det gått mer än 5 år sedan den primära vaccinationen (348-350) (Ib). Risken för signifikanta lokala biverkningar är något större än vid primovaccination (348, 351) (Ib). Det finns inga studier av skyddseffekten av revaccination och det generella värdet av sådan kan ifrågasättas. Sammantaget kan en revaccination med PPV23  $>5$  år efter primovaccinationen rekommenderas till personer med aspleni och övervägas till övriga högriskgrupper, men inte rekommenderas generellt till alla patientgrupper med indikation för pneumokockvaccinering (346) (B+).

## 20. Referenser

1. Hedlund J, Strålin K, Örtqvist Å, Holmberg H. Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2005;37:791-805.
2. Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektioner i öppen vård. *Läkemedelsverket* (19)3. 2008.
3. Läkemedelsverket. Sjukhusförvärd pneumoni - behandlingsrekommendation: Information från Läkemedelsverket. 2016.
4. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2001;56 Suppl 4:IV1-64.
5. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057-65.
6. 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. *American journal of epidemiology*. 1993;137(9):977-88.
7. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *The European respiratory journal*. 2000;15(4):757-63.
8. Schnoor M, Hedicke J, Dalhoff K, Raspe H, Schafer T. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *The Journal of infection*. 2007;55(3):233-9.
9. Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *The European respiratory journal*. 1997;10(7):1530-4.
10. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64(12):1062-9.
11. Naucler P. Rapport från Pneumoniregistret 2012. *Infektionsläkaren*. 2013;17(3):33-8.
12. Lidman C, Burman LG, Lagergren A, Örtqvist Å. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2002;34(12):873-9.
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. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Archives of internal medicine*. 2003;163(3):317-23.
15. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(12):1617-24.
16. Bruns AH, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, El Moussaoui R, Groenwold RH, Prins JM, et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia compared with the general Dutch population. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010.
17. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS medicine*. 2011;8(6):e1001048.
18. Corrales-Medina VF, Taljaard M, Yende S, Kronmal R, Dwivedi G, Newman AB, et al. Intermediate and long-term risk of new-onset heart failure after hospitalization for pneumonia in elderly adults. *American heart journal*. 2015;170(2):306-12.e6.
19. Pletz MW, von Baum H, van der Linden M, Rohde G, Schutte H, Suttorp N, et al. The burden of pneumococcal pneumonia - experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2012;66(8):470-5.
20. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(6):766-72.
21. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Mirsaeidi M, Ramirez JA. Outcomes in females hospitalised



- with community-acquired pneumonia are worse than in males. *The European respiratory journal*. 2013;41(5):1135-40.
22. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(2):202-9.
  23. Fransen H, Tunevall G. Bacteria and serologic reactions against bacteria in patients hospitalized with acute respiratory illness. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1969;1(3):191-202.
  24. 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.
  25. Berntsson E, Blomberg J, Lagergard T, Trollfors B. Etiology of community-acquired pneumonia in patients requiring hospitalization. *European journal of clinical microbiology*. 1985;4(3):268-72.
  26. Holmberg H. Aetiology of community-acquired pneumonia in hospital treated patients. *Scand J Infect Dis*. 1987;19(5):491-501.
  27. Ortqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leinonen M, et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *The European respiratory journal*. 1990;3(10):1105-13.
  28. 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.
  29. Stralin K, Olcen P, Tornqvist E, Holmberg H. Definite, probable, and possible bacterial aetiologies of community-acquired pneumonia at different CRB-65 scores. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(6-7):426-34.
  30. Walden AP, Clarke GM, McKechnie S, Hutton P, Gordon AC, Rello J, et al. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Critical care (London, England)*. 2014;18(2):R58.
  31. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *The New England journal of medicine*. 2013;369(2):155-63.
  32. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England journal of medicine*. 2015;373(5):415-27.
  33. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Andreo F, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273.
  34. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Horowitz S, Friedman MG, Leinonen 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.
  35. 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. *Respiratory medicine*. 2004;98(10):952-60.
  36. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(2):397-405.
  37. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63(1):42-8.
  38. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *The Journal of infectious diseases*. 2016;213(4):584-91.
  39. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(4):325-32.
  40. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3:iii1-55.

41. von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Luck C, Ewig S. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia revisited within the German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *BMC infectious diseases*. 2009;9:62.
42. Lind K, Benzon 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.
43. Lagerstrom F, Bader M, Foldevi M, Fredlund H, Nordin-Olsson I, Holmberg H. Microbiological etiology in clinically diagnosed community-acquired pneumonia in primary care in Orebro, Sweden. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;9(7):645-52.
44. Örtqvist A, Sterner G, Nilsson JA. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1985;17(4):377-86.
45. Sörensen J, Forsberg P, Håkanson E, Maller R, Sederholm C, Soren L, et al. A new diagnostic approach to the patient with severe pneumonia. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1989;21(1):33-41.
46. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *The Netherlands journal of medicine*. 2012;70(2):90-101.
47. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrus A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011;66(4):340-6.
48. Eldika N, Sethi S. Role of nontypeable *Haemophilus influenzae* in exacerbations and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006;12(2):118-24.
49. File TM, Jr., Monte SV, Schentag JJ, Paladino JA, Klugman KP, Lavin B, et al. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. *International journal of antimicrobial agents*. 2009;33(1):58-64.
50. Cilli A. Community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Current infectious disease reports*. 2015;17(1):444.
51. Grayston JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1992;15(5):757-61.
52. Persson K, Boman J. Comparison of five serologic tests for diagnosis of acute infections by *Chlamydia pneumoniae*. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2000;7(5):739-44.
53. Persson K, Haidl S. Evaluation of a commercial test for antibodies to the chlamydial lipopolysaccharide (Medac) for serodiagnosis of acute infections by *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and *Chlamydia psittaci*. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2000;108(2):131-8.
54. 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. *The Journal of infectious diseases*. 1997;175(6):1523-6.
55. Ekman MR, Grayston JT, Visakorpi R, Kleemola M, Kuo CC, Saikku P. An epidemic of infections due to *Chlamydia pneumoniae* in military conscripts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1993;17(3):420-5.
56. Fajardo KA, Zorich SC, Voss JD, Thervil JW. Pneumonia Outbreak Caused by *Chlamydia pneumoniae* among US Air Force Academy Cadets, Colorado, USA. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(6):1049-51.
57. Foy HM, Kenny GE, McMahan R, Kaiser G, Grayston JT. *Mycoplasma pneumoniae* in the community. *American journal of epidemiology*. 1971;93(1):55-67.
58. 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.
59. 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*. 1990;69(5):307-16.
60. 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.
  61. 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. *Archives of internal medicine*. 1997;157(13):1453-9.
  62. 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. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 1988;7(3):348-54.
  63. Holmberg H, Bodin L, Jonsson I, Krook A. Rapid aetiological diagnosis of pneumonia based on routine laboratory features. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1990;22(5):537-45.
  64. 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. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1988;20(2):163-71.
  65. Ponka A, Sarna S. Differential diagnosis of viral, mycoplasma and bacteriaemic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur J Respir Dis*. 1983;64(5):360-8.
  66. Bohte R, Hermans J, van den Broek PJ. Early recognition of *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 1996;15(3):201-5.
  67. 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.
  68. 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.
  69. 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*. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2004;36(5):330-4.
  70. Mulazimoglu L, Yu VL. Can Legionnaires disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest*. 2001;120(4):1049-53.
  71. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Dominguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumoniae* and other community-acquired pneumonias. *Chest*. 1998;113(5):1195-200.
  72. Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Current opinion in infectious diseases*. 2013;26(2):159-67.
  73. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*. 2000;28(2):68-73.
  74. Johansson N, Kalin M, Backman-Johansson C, Larsson A, Nilsson K, Hedlund J. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia - correlation with aetiology and severity. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2014;46(11):787-91.
  75. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(47):48487-90.
  76. Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, Blanc FX, Benjoar M, Ficko C, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. *Critical care (London, England)*. 2015;19:366.
  77. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *The American journal of medicine*. 2008;121(3):219-25.
  78. Nseir W, Farah R, Mograbi J, Makhoul N. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Journal of critical care*. 2013;28(3):291-5.
  79. Tamayose M, Fujita J, Parrott G, Miyagi K, Maeshiro T, Hirata T, et al. Correlations between extent of X-ray infiltration and levels of serum C-reactive protein in adult non-severe community-

- acquired pneumonia. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2015;21(6):456-63.
80. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS letters*. 1984;167(1):93-7.
81. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(4):1512-25.
82. Müller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Critical care medicine*. 2000;28(4):977-83.
83. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Critical care (London, England)*. 2010;14(1):203.
84. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama*. 2009;302(10):1059-66.
85. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(1):84-93.
86. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(9):Cd007498.
87. Menendez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64(7):587-91.
88. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal*. 2008;32(3):726-32.
89. Nouvenne A, Ticinesi A, Folesani G, Cerundolo N, Prati B, Morelli I, et al. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study. *BMC geriatrics*. 2016;16:16.
90. Brown JS. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64(7):556-8.
91. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PloS one*. 2012;7(10):e46561.
92. Vårdprogram Svår sepsis och septisk chock - tidig identifiering och initial handläggning 2015.
93. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*. 2013;41(2):580-637.
94. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive care medicine*. 2007;33(11):1892-9.
95. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
96. Strålin K. Usefulness of aetiological tests for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;31:3-11.
97. 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.
98. 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.
99. Drew WL. Value of sputum culture in diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Journal of clinical microbiology*. 1977;6(1):62-5.
100. 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. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2002;21(5):362-7.

101. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(2):165-9.
102. 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*. *Journal of clinical microbiology*. 1994;32(1):131-4.
103. Chuard C, Fracheboud D, Regamey C. Effect of sputum induction by hypertonic saline on specimen quality. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2001;39(4):211-4.
104. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc*. 1975;50(6):339-44.
105. Hedlund J, Ortqvist A, Kalin M. Nasopharyngeal culture in the pneumonia diagnosis. *Infection*. 1990;18(5):283-5.
106. Kalin M. Bacteremic pneumococcal pneumonia: value of culture of nasopharyngeal specimens and examination of washed sputum specimens. *European journal of clinical microbiology*. 1982;1(6):394-6.
107. Stralin K, Tornqvist E, Kalsoft MS, Olcen 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.
108. 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.
109. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(3):286-92.
110. 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. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(7):2810-3.
111. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(2):222-6.
112. Stralin K, Kalsoft MS, Konradsen HB, Olcen 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.
113. 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. *Respiratory medicine*. 2006;100(5):884-91.
114. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2303-10.
115. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Kimura N, Inoue M, Ishigatsubo Y, et al. Sensitivity and specificity of the *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test for unconcentrated urine from adult patients with pneumonia: a meta-analysis. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2013;18(8):1177-83.
116. Chen M, Zhou M, Xiao W, Ai B, Liu X, Li Y. The urinary antigen tests have high sensitivity in diagnosis of *Pneumococcus* caused community-acquired pneumonia posterior to antimicrobial therapy. *Cell biochemistry and biophysics*. 2014;70(2):1029-34.
117. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(1):153-4.
118. 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. *The European respiratory journal*. 2003;21(2):209-14.

119. Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, et al. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2009;28(2):197-201.
120. Kashuba AD, Ballow CH. Legionella urinary antigen testing: potential impact on diagnosis and antibiotic therapy. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1996;24(3):129-39.
121. 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 pneumonia in Spain. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2005;24(7):488-91.
122. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(4):697-728.
123. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2003;9(4):263-73.
124. Nilsson AC, Alemo B, Bjorkman P, Dillner L, Melhus A, Nilsson B, et al. Around-the-clock, rapid diagnosis of influenza by means of membrane chromatography antigen testing confirmed by polymerase chain reaction. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(2):177-9.
125. 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). *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001;33(4):492-503.
126. Bernander S, Hanson HS, Johansson B, Von Stedingk LV. A nested polymerase chain reaction for detection of *Legionella pneumophila* in clinical specimens. *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 1997;3(1):95-101.
127. Murdoch DR. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2003;36(9):1162-70.
128. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;62(7):817-23.
129. Abdeldaim GM, Stralin K, Olcen P, Blomberg J, Molling P, Herrmann B. Quantitative *fucK* gene polymerase chain reaction on sputum and nasopharyngeal secretions to detect *Haemophilus influenzae* pneumonia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2013;76(2):141-6.
130. Stralin K, Herrmann B, Abdeldaim G, Olcen P, Holmberg H, Molling P. Comparison of sputum and nasopharyngeal aspirate samples and of the PCR gene targets *lytA* and *Spn9802* for quantitative PCR for rapid detection of pneumococcal pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):83-9.
131. Johansson N, Kalin M, Giske CG, Hedlund J. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* from sputum samples with real-time quantitative polymerase chain reaction for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2008;60:255-61.
132. Abdeldaim G, Herrmann B, Molling P, Holmberg H, Blomberg J, Olcen P, et al. Usefulness of real-time PCR for *lytA*, *ply*, and *Spn9802* on plasma samples for the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2010;16(8):1135-41.
133. Avni T, Mansur N, Leibovici L, Paul M. PCR using blood for diagnosis of invasive pneumococcal disease: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(2):489-96.
134. 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.
135. Nilsson AC, Brytting M, Serifler F, Bjorkman P, Persson K, Widell A. Longitudinal clearance of seasonal influenza A viral RNA measured by real-time polymerase chain reaction in patients identified at a hospital emergency department. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2010;42(9):679-86.
136. Tuberkulos-vägledning för sjukvårdspersonal. Socialstyrelsen. 2009.
137. Meduri GU, Baselski V. The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing nonopportunistic

- bacterial pneumonia. *Chest*. 1991;100(1):179-90.
138. 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.
139. Ison MG, Lee N. Influenza 2010-2011: lessons from the 2009 pandemic. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2010;77(11):812-20.
140. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *The New England journal of medicine*. 2003;348(13):1256-66.
141. Laurie KL, Guarnaccia TA, Carolan LA, Yan AW, Aban M, Petrie S, et al. Interval Between Infections and Viral Hierarchy Are Determinants of Viral Interference Following Influenza Virus Infection in a Ferret Model. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(11):1701-10.
142. Tsang TK, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Leung GM, et al. Influenza A Virus Shedding and Infectivity in Households. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(9):1420-8.
143. Wallensten A, Fredlund H, Runeheggen A. Multiple human-to-human transmission from a severe case of psittacosis, Sweden, January-February 2013. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;19(42).
144. Hoellein A, Hecker J, Hoffmann D, Gottle F, Protzer U, Peschel C, et al. Serious outbreak of human metapneumovirus in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(3):623-7.
145. Pica N, Bouvier NM. Environmental factors affecting the transmission of respiratory viruses. *Current opinion in virology*. 2012;2(1):90-5.
146. Liao RS, Appelgate DM, Pelz RK. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility for the elderly in Oregon. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2012;53(2):171-3.
147. Hayden GE, Wrenn KW. Chest radiograph vs. computed tomography scan in the evaluation for pneumonia. *The Journal of emergency medicine*. 2009;36(3):266-70.
148. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, Wunderink RG, Kline JA. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(2):401-5.
149. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *The European respiratory journal*. 2001;18(1):196-208.
150. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, Naithani N, Gilman RH, Steinhoff MC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory research*. 2014;15:50.
151. Ye X, Xiao H, Chen B, Zhang S. Accuracy of Lung Ultrasonography versus Chest Radiography for the Diagnosis of Adult Community-Acquired Pneumonia: Review of the Literature and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(6):e0130066.
152. 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. *The New England journal of medicine*. 1997;336(4):243-50.
153. Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH, Lave JR, Kapoor WN. Validation of a pneumonia prognostic index using the MedisGroups Comparative Hospital Database. *The American journal of medicine*. 1993;94(2):153-9.
154. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(4):1102-8.
155. 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.
156. 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. *Annals of internal medicine*. 2005;143(12):881-94.
157. 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.

158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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. *The European respiratory journal*. 2006;27(1):151-7.
162. 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.
163. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):884-90.
164. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):878-83.
165. Schuetz P, Koller M, Christ-Crain M, Steyerberg E, Stolz D, Muller C, et al. Predicting mortality with pneumonia severity scores: importance of model recalibration to local settings. *Epidemiol Infect*. 2008;136(12):1628-37.
166. Schaaf B, Kruse J, Rupp J, Reinert RR, Droemann D, Zabel P, et al. Sepsis severity predicts outcome in community-acquired pneumococcal pneumonia. *The European respiratory journal*. 2007;30(3):517-24.
167. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiropoulos J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *The European respiratory journal*. 2008;31(2):349-55.
168. Bont J, Hak E, Hoes AW, Macfarlane JT, Verheij TJ. Predicting death in elderly patients with community-acquired pneumonia: a prospective validation study reevaluating the CRB-65 severity assessment tool. *Archives of internal medicine*. 2008;168(13):1465-8.
169. Man SY, Lee N, Ip M, Antonio GE, Chau SS, Mak P, et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax*. 2007;62(4):348-53.
170. Sanz F, Restrepo MI, Fernandez E, Mortensen EM, Aguar MC, Cervera A, et al. Hypoxemia adds to the CURB-65 pneumonia severity score in hospitalized patients with mild pneumonia. *Respiratory care*. 2011;56(5):612-8.
171. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(7):656-65.
172. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9572):1553-64.
173. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9459):579-87.
174. 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.
175. Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, Browall S, Nannapaneni P, Sjöström K, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. *The European respiratory journal*. 2016;47(4):1208-18.
176. Naucler P, Darenberg J, Morfeldt E, Ortqvist A, Henriques Normark B. Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal



- pneumonia. *Thorax*. 2013;68(6):571-9.
177. Swedres-Swarm. Swedres-Swarm 2015 Solna/Uppsala: 2016 ISSN 1650-6332.
178. Resman F, Ristovski M, Forsgren A, Kaijser B, Kronvall G, Medstrand P, et al. Increase of beta-lactam-resistant invasive *Haemophilus influenzae* in Sweden, 1997 to 2010. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(8):4408-15.
179. Cao B, Qu JX, Yin YD, Eldere JV. Overview of antimicrobial options for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: focus on macrolide resistance. *The clinical respiratory journal*. 2015.
180. Brown RJ, Macfarlane-Smith L, Phillips S, Chalker VJ. Detection of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* in England, September 2014 to September 2015. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2015;20(48):30078.
181. Zheng X, Lee S, Selvarangan R, Qin X, Tang YW, Stiles J, et al. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae*, United States. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(8):1470-2.
182. Gullsbj K, Bondeson K. No detection of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* from Swedish patients, 1996-2013. *Infection ecology & epidemiology*. 2016;6:31374.
183. Nilsson AC, Jensen JS, Bjorkman P, Persson K. Development of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*-infected Swedish patients treated with macrolides. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2014;46(4):315-9.
184. Chironna M, Sallustio A, Esposito S, Perulli M, Chinellato I, Di Bari C, et al. Emergence of macrolide-resistant strains during an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(4):734-7.
185. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9560):482-90.
186. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(6):829-37.
187. Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1996;38 Suppl A:117-32.
188. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(1):37-45.
189. 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.
190. 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.
191. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38 Suppl 4:S341-5.
192. 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. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2007;13(3):269-76.
193. 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. *The Journal of infection*. 2007;55(4):358-62.
194. LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K, Ouellette MF, Coulombe MA, Corriveau MP, et al. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(9):1398-405.
195. 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.
196. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
197. Nie W, Li B, Xiu Q. beta-Lactam/macrolide dual therapy versus beta-lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(6):1441-6.
198. 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. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2002;34(12):887-92.
199. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *The New England journal of medicine*. 2015;372(14):1312-23.
200. Garin N, Genne D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. beta-Lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA internal medicine*. 2014;174(12):1894-901.
201. 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.
202. MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24(3):457-67.
203. 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. *The American journal of medicine*. 2001;111(5):367-74.
204. Nordbring F. Current practice in penicillin dosing. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1981;8 Suppl C:1-6.
205. Örtqvist A. Antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in clinical practice: a European perspective. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1995;35(1):205-12.
206. 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. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1987;19(4):459-66.
207. 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. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(3):278-82.
208. 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. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2007;39(1):19-27.
209. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Örtqvist Å, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *The European respiratory journal*. 2005;26(6):1138-80.
210. Pallares R. Treatment of pneumococcal pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1999;14(3):276-84.
211. Garau J. Role of beta-lactam agents in the treatment of community-acquired pneumonia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2005;24(2):83-99.
212. Daniel P, Rodrigo C, McKeever TM, Woodhead M, Welham S, Lim WS. Time to first antibiotic and mortality in adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a matched-propensity analysis. *Thorax*. 2016;71(6):568-70.
213. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *Jama*. 2016;315(6):593-602.
214. Quattromani E, Powell ES, Khare RK, Cheema N, Sauser K, Periyannayagam U, et al. Hospital-reported data on the pneumonia quality measure "Time to First Antibiotic Dose" are not associated

- with inpatient mortality: results of a nationwide cross-sectional analysis. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2011;18(5):496-503.
215. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Archives of internal medicine*. 2004;164(6):637-44.
216. Waterer GW. Are macrolides now obligatory in severe community-acquired pneumonia? *Intensive care medicine*. 2010;36(4):562-4.
217. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine*. 2010;36(4):612-20.
218. Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttorp N. Impact of intravenous {beta}-lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;63(5):1025-33.
219. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Sole-Violan J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Critical care medicine*. 2007;35(6):1493-8.
220. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Archives of internal medicine*. 2001;161(15):1837-42.
221. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(4):440-4.
222. Dwyer R, Ortvist A, Aufwerber E, Henriques Normark B, Marrie TJ, Mufson MA, et al. Addition of a macrolide to a ss-lactam in bacteremic pneumococcal pneumonia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2006;25(8):518-21.
223. Naucler P, Stralin K. Routine atypical antibiotic coverage is not necessary in hospitalised patients with non-severe community-acquired pneumonia. *International journal of antimicrobial agents*. 2016.
224. Taccone FS, Bond O, Cavicchi FZ, Hites M. Individualized antibiotic strategies. *Current opinion in anaesthesiology*. 2016;29(2):166-71.
225. Nathwani D. Sequential switch therapy for lower respiratory tract infections: a European perspective. *Chest*. 1998;113(3 Suppl):211S-8S.
226. 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. *Archives of internal medicine*. 2002;162(11):1278-84.
227. 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. *Archives of internal medicine*. 2001;161(5):722-7.
228. Cunha BA. Oral or intravenous-to-oral antibiotic switch therapy for treating patients with community-acquired pneumonia. *The American journal of medicine*. 2001;111(5):412-3.
229. Carratala J, Garcia-Vidal C, Ortega L, Fernandez-Sabe N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*. 2012;172(12):922-8.
230. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: time for a change. *Annals of internal medicine*. 1998;129(4):328-30.
231. Mykietiuk A, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with Legionella pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(6):794-9.
232. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(6):800-6.
233. Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS, Herbert M, Inverso J, Knirsch C, et al. Azithromycin in the treatment of Legionella pneumonia requiring hospitalization. *Clinical infectious diseases : an official*

- publication of the Infectious Diseases Society of America. 2003;37(11):1475-80.
234. Gershengorn HB, Keene A, Dzierba AL, Wunsch H. The association of antibiotic treatment regimen and hospital mortality in patients hospitalized with *Legionella pneumoniae*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(11):e66-79.
235. 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. *American journal of therapeutics*. 1999;6(4):217-22.
236. 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.
237. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(6):752-60.
238. 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.
239. Corey GR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48 Suppl 4:S254-9.
240. Läkemedelsverket. Behandling av och profylax mot influensa med antivirala medel - uppdaterad rekommendation. 2011(22(5)):11-30.
241. Ison MG. Optimizing antiviral therapy for influenza: understanding the evidence. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(4):417-25.
242. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer för profylax och behandling av influensa. 2015 15052.
243. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Archives of internal medicine*. 2003;163(14):1667-72.
244. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(12):1568-75.
245. Ruf BR, Szucs T. Reducing the burden of influenza-associated complications with antiviral therapy. *Infection*. 2009;37(3):186-96.
246. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9979):1729-37.
247. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(4):Cd008965.
248. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(9):1198-204.
249. Lee N, Ison MG. Diagnosis, management and outcomes of adults hospitalized with influenza. *Antiviral therapy*. 2012;17(1 Pt B):143-57.
250. Lee N, Hui DS, Zuo Z, Ngai KL, Lui GC, Wo SK, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(11):1511-9.
251. Noel ZR, Bastin ML, Montgomery AA, Flannery AH. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *Journal of intensive care medicine*. 2016.
252. Kiatboonsri S, Kiatboonsri C, Theerawit P. Fatal respiratory events caused by zanamivir nebulization. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(4):620.
253. Brink M, Claesson J, Cronqvist J, Golster M, Kawati R, Martling CR, et al. Synpunkter på

- intensivvård av patienter med nya influensan A(H1N1). SFAI:s fokusgrupp för influensapandemi. Svensk förening för Anestesi och Intensivvård 2009.
254. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(38):1071-4.
255. INFPREG. Kunskapscentrum för infektioner under graviditet 2016. Available from: <http://www.medscinet.se/infpreg/>.
256. Yang M, Yan Y, Yin X, Wang BY, Wu T, Liu GJ, et al. Chest physiotherapy for pneumonia in adults. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013(2):Cd006338.
257. Andrews J, Sathe NA, Krishnaswami S, McPheeters ML. Nonpharmacologic airway clearance techniques in hospitalized patients: a systematic review. *Respiratory care.* 2013;58(12):2160-86.
258. 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.
259. Vincent JL. High-flow oxygen cannula: a very effective method to correct severe hypoxemia. *Journal of thoracic disease.* 2015;7(8):E207-8.
260. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *The New England journal of medicine.* 2015;372(23):2185-96.
261. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *The European respiratory journal.* 36(2):362-9.
262. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *The New England journal of medicine.* 1998;339(7):429-35.
263. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999;160(5 Pt 1):1585-91.
264. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *The New England journal of medicine.* 2001;344(7):481-7.
265. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2003;168(12):1438-44.
266. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *Jama.* 2000;284(18):2352-60.
267. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest.* 2010;138(1):114-20.
268. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicoli F, Del Forno M, Nava S, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive care medicine.* 2014;40(7):942-9.
269. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2000;355(9219):1931-5.
270. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet (London, England).* 2009;374(9685):250-9.
271. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2006;3:CD006150.
272. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2009(1):CD001288.
273. Torres A, Ferrer M. What's new in severe community-acquired pneumonia? Corticosteroids as adjunctive treatment to antibiotics. *Intensive care medicine.* 2016;42(8):1276-8.
274. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone

- infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(3):242-8.
275. Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, Kawakami M, Hirota N, Yamaguchi H, et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung*. 2007;185(5):249-55.
276. Monton C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rano A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *The European respiratory journal*. 1999;14(1):218-20.
277. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015;163(7):519-28.
278. Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, Zhang SG, Wang LX, Kan QC. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2016;149(1):209-19.
279. Gorman SK, Slavik RS, Marin J. Corticosteroid treatment of severe community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2007;41(7):1233-7.
280. Salluh JI, Povoia P, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza FA, Bozza PT. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Critical care (London, England)*. 2008;12(3):R76.
281. Chen Y, Li K, Pu H, Wu T. Corticosteroids for pneumonia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(3):Cd007720.
282. Viasus D, Garcia-Vidal C, Simonetti AF, Dorca J, Llopis F, Mestre M, et al. The effect of simvastatin on inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ open*. 2015;5(1):e006251.
283. Chopra V, Rogers MA, Buist M, Govindan S, Lindenauer PK, Saint S, et al. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2012;125(11):1111-23.
284. Lin CF, Chang YH, Liu JC, Chuang MT, Chien LN. Statin use associated with a reduced risk of pneumonia requiring hospitalization in patients with myocardial infarction: a nested case-control study. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16:24.
285. Polgreen LA, Cook EA, Brooks JM, Tang Y, Polgreen PM. Increased statin prescribing does not lower pneumonia risk. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(12):1760-6.
286. Chung SD, Tsai MC, Lin HC, Kang JH. Statin use and clinical outcomes among pneumonia patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20(9):879-85.
287. 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. *Archives of internal medicine*. 2004;164(5):502-8.
288. Akram AR, Chalmers JD, Taylor JK, Rutherford J, Singanayagam A, Hill AT. An evaluation of clinical stability criteria to predict hospital course in community-acquired pneumonia. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(12):1174-80.
289. Rome L, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. *The Medical clinics of North America*. 2001;85(6):1511-30, xi.
290. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1730-54.
291. Heffner JE, McDonald J, Barbieri C, Klein J. Management of parapneumonic effusions. An analysis of physician practice patterns. *Arch Surg*. 1995;130(4):433-8.
292. Davies HE, Davies RJ, Davies CW. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii41-53.
293. Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest*. 2003;123(2):436-41.

294. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *The New England journal of medicine*. 2005;352(9):865-74.
295. Zhu Z, Hawthorne ML, Guo Y, Drake W, Bilaceroglu S, Misra HL, et al. Tissue plasminogen activator combined with human recombinant deoxyribonuclease is effective therapy for empyema in a rabbit model. *Chest*. 2006;129(6):1577-83.
296. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *The New England journal of medicine*. 2011;365(6):518-26.
297. Piccolo F, Popowicz N, Wong D, Lee YC. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease therapy for pleural infection. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(6):999-1008.
298. Pothula V, Krellenstein DJ. Early aggressive surgical management of parapneumonic empyemas. *Chest*. 1994;105(3):832-6.
299. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CW, Gillespie SH, Davies RJ. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(7):817-23.
300. Meyer CN, Rosenlund S, Nielsen J, Friis-Moller A. Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011;43(3):165-9.
301. Desai H, Agrawal A. Pulmonary emergencies: pneumonia, acute respiratory distress syndrome, lung abscess, and empyema. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(6):1127-48.
302. Seo H, Cha SI, Shin KM, Lim J, Yoo SS, Lee J, et al. Focal necrotizing pneumonia is a distinct entity from lung abscess. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2013;18(7):1095-100.
303. Yazbeck MF, Dahdel M, Kalra A, Browne AS, Pratter MR. Lung abscess: update on microbiology and management. *American journal of therapeutics*. 2014;21(3):217-21.
304. Schattner A, Dubin I, Gelber M. Double jeopardy - concurrent lung abscess and pleural empyema. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2016.
305. Stock CT, Ho VP, Towe C, Pieracci FM, Barie PS. Lung abscess. *Surgical infections*. 2013;14(3):335-6.
306. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsirgogianni K, Tsavlis D, Kioumis I, Kosmidis C, et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment options. *Annals of translational medicine*. 2015;3(13):183.
307. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung. *Chest*. 1987;91(6):901-9.
308. Bartlett JG. How important are anaerobic bacteria in aspiration pneumonia: when should they be treated and what is optimal therapy. *Infectious disease clinics of North America*. 2013;27(1):149-55.
309. Schiza S, Siafakas NM. Clinical presentation and management of empyema, lung abscess and pleural effusion. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006;12(3):205-11.
310. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, Dorca J, Rufi G, Boada J, et al. Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. High rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melaninogenicus*. *Archives of internal medicine*. 1990;150(12):2525-9.
311. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, Abrutyn E, Pesanti EL, Levy RS, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Annals of internal medicine*. 1983;98(4):466-71.
312. Wang JL, Chen KY, Fang CT, Hsueh PR, Yang PC, Chang SC. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: *Klebsiella pneumoniae* versus anaerobes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(7):915-22.
313. Allewelt M, Schuler P, Bolcskei PL, Mauch H, Lode H. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004;10(2):163-70.
314. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Dorca J, Roson B, Tubau F, Manresa F, et al. Efficacy and safety of sequential amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2003;22(3):185-7.
315. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection*. 2008;36(1):23-30.

316. Lorber B. Bacterial lung abscess. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 925-9.
317. Wali SO. An update on the drainage of pyogenic lung abscesses. *Annals of thoracic medicine*. 2012;7(1):3-7.
318. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest*. 1999;116(2):375-9.
319. 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. *The New England journal of medicine*. 2000;342(10):681-9.
320. Holmberg H, Kraggsbjerg P. Association of pneumonia and lung cancer: the value of convalescent chest radiography and follow-up. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1993;25(1):93-100.
321. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367(9516):1075-9.
322. Chen YG, Lin TY, Huang WY, Lin CL, Dai MS, Kao CH. Association between pneumococcal pneumonia and venous thromboembolism in hospitalized patients: A nationwide population-based study. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2015;20(5):799-804.
323. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet (London, England)*. 1987;1(8534):671-4.
324. Regionalt Cancercentrum UÖ. Lungcancer. Årsrapport från nationella lungcancerregistret (NLCR) 2014. Uppsala: 2014.
325. Menendez R, Perpina M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect*. 2003;18(2):103-11.
326. Folkhälsomyndigheten. Folkhälsomyndighetens allmänna råd om vaccination mot pneumokocker. 2015.
327. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om influensavaccination till riskgrupper. 2016 16029
328. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD001269.
329. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, Johnson E, Truscon R, Teich E, et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *The New England journal of medicine*. 2009;361(13):1260-7.
330. 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.
331. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9492):1165-74.
332. Örtqvist A, Granath F, Askling J, Hedlund J. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *The European respiratory journal*. 2007.
333. 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.
334. Honkanen PO, Keistinen T, Kivela SL. Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. *Archives of internal medicine*. 1996;156(2):205-8.
335. 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.
336. 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. *Archives of internal medicine*. 1999;159(2):182-8.
337. 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.
338. 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.
339. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(2):CD005187.
340. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(1):Cd000422.
341. 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 (London, England)*. 1998;351(9100):399-403.
342. 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.
343. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *The New England journal of medicine*. 1991;325(21):1453-60.
344. 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.
345. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England journal of medicine*. 2015;372(12):1114-25.
346. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om pneumokockvaccination till riskgrupper. 2016.
347. Font B, Lliminana C, Fontanals D, Pineda V, Segura F. Eleven-year study of recurrent pneumococcal bacteremia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2001;20(9):636-8.
348. Töröling 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.
349. Waites KB, Canupp KC, Chen YY, DeVivo MJ, Nahm MH. Revaccination of adults with spinal cord injury using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Spinal Cord Med*. 2008;31(1):53-9.
350. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis*. 2008;198(7):1019-27.
351. 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.