

Pneumokokkeninfektionen – was gibt es Neues?*

Update Pneumococcal Infections

Autor

C. Theilacker

Institut

Arud Zentren für Suchtmedizin, Zürich

eingereicht 22.4.2014
akzeptiert nach Revision
15.5.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1377567>
Pneumologie 2014; 68: 662–665
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

PD Dr. med.
Christian Theilacker
Arud Zentren für Suchtmedizin
Konradstr. 1
CH-8005 Zürich
Schweiz
christian.theilacker@gmail.com

Zusammenfassung

▼
Pneumokokken sind weiterhin der wichtigste Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie. Die Transmission der Erkrankung findet über die Kolonisierung des Nasopharynx vor allem von Kindern statt. Die Impfung mit der Pneumokokkenkonjugatvakzine senkt diese Kolonisationsrate und führt sekundär zu herdprotektiven Effekten. Außer im Kindesalter tritt die Erkrankung vor allem bei älteren, komorbiden Menschen auf und hat bei diesem Kollektiv eine konstant hohe Sterblichkeit. Das höchste Erkrankungsrisiko haben Menschen mit HIV/AIDS und hämatologischen und soliden Neoplasien. Für eine rasche Deeskalation einer empirischen Therapie bei Pneumokokkeninfektionen auf ein Schmalspektrumpenicillin wäre eine schnellere Erregerdiagnose wünschenswert. Leider fehlt dem Pneumokokken-Antigentest im Urin für die Routinediagnostik die nötige Sensitivität. Einen Fortschritt stellt dagegen der direkte Erregernachweis aus der Blutkultur mittels MALDI-TOF dar. In mehreren Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie von einem Makrolid plus Betalaktam die Mortalität von invasiven Pneumokokkeninfektionen senkt. Bisher ist es jedoch nicht hinreichend geklärt, ob diese Beobachtung auf günstige Effekte der Kombinationstherapie oder auf Verzerrungen, bedingt durch das Studiendesign, beruht.

Einleitung

▼
Mit weltweit jährlich über 1 Mio. Todesfällen stellen Pneumokokken den wichtigsten Erreger bei der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern wie Erwachsenen dar und sind damit zugleich auch die wichtigste impfpräventable Er-

Abstract

▼
Pneumococci remain the most important cause for community-acquired pneumonia. The colonization of the nasopharynx is prerequisite for their transmission and the colonization of toddlers are an important reservoir also for infections in the elderly. Since pneumococcal conjugate vaccines reduce the colonization rate of children its widespread use has also resulted in a reduction of invasive pneumococcal disease in adults. Advanced age and comorbidity are the most important risk factors for pneumococcal pneumonia and the mortality in this risk group is still very high. The strongest risk factor for invasive pneumococcal infections, however, is HIV/AIDS and solid or hematologic malignancies. A more rapid identification could aid de-escalation of empiric antibiotic therapy. The pneumococcal urinary antigen test, however lacks sensitivity for this purpose. In contrast, the direct identification of pathogens from positive blood culture bottles by MALDI-TOF is a very encouraging development in diagnostic microbiology. In several cohort studies patients treated with a combination of a betalactam plus macrolide had a lower mortality than patients treated with betalactam monotherapy. If these observations reflect a truly beneficial effect of combination therapy or rather confounding of the studies remains unclear and evidence from interventional studies is needed.

krankung [4]. Gemäß US-amerikanischen Berechnungen liegt bei Erwachsenen nach der 5. Lebensdekade das Lebensrisiko, an einer Pneumokokkenpneumonie oder einer invasiven Pneumokokkeninfektion zu erkranken, bei über 10% [31]. In dem vorliegenden Artikel sollen neuere Entwicklungen in der translationalen und klinischen Forschung zu Pneumokokkeninfektionen dargestellt werden. Für Informationen zur Pneumokokken-

* Professor Hartmut Lode zum 75. Geburtstag gewidmet.

impfung bei Erwachsenen sei auf den Artikel von Mathias Pletz in diesem Heft verwiesen.

Der Nasopharynx als Dreh- und Angelpunkt der Transmission

Obwohl wir Pneumokokken hauptsächlich als Infektionserreger wahrnehmen, ist die invasive Infektion doch für den Erreger selbst nicht selten eine Sackgasse und zudem untauglich für die Transmission an andere Menschen [19]. Viel häufiger und auch bedeutsamer für die Verbreitung ist die asymptomatische Besiedlung des Nasopharynx. Die Kolonisation des Menschen stellt für Pneumokokken das einzige Reservoir für ihre Transmission dar [2,19]. Sie ist zudem eine obligate Voraussetzung für die Etablierung einer Pneumokokkeninfektion, wobei die Infektion zumeist einer Besiedlung in kurzem Abstand folgt [8,38]. Demzufolge sollten Präventionsstrategien zur Eindämmung der Verbreitung von Pneumokokkeninfektionen bei Reduktion des Trägertums in der Allgemeinbevölkerung ansetzen. Die Kolonisation mit Pneumokokken ist stark altersabhängig. Die Besiedlung beginnt kurz nach der Geburt, und bis zum 2–3 Lebensjahr sind bis zu 30–55% der Kleinkinder besiedelt. Danach fällt die Prävalenz in westlichen Industrienationen auf 5–10% ab [28]. Es überrascht nicht, dass bei engem zwischenmenschlichen Kontakt wie z. B. in Kindergärten und Massenunterkünften die Kolonisationsprävalenz deutlich ansteigt [2]. Die mittlere Verweildauer von Pneumokokken im Nasopharynx beträgt 4–8 Wochen, und die horizontale Disseminierung über eine Tröpfcheninfektion folgt meist kurz nach der erfolgreichen Kolonisierung des Nasopharynx [2]. Für die natürliche Immunität gegen kolonisierende Pneumokokken scheinen weniger Antikörper als CD4⁺ T_H17-Zellen eine Rolle zu spielen [15]. Im Nasopharynx konkurrieren Pneumokokkenstämme sowohl untereinander als auch mit anderen Bakterien der endogenen Flora wie *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*, *Staphylococcus aureus* oder *Neisseria meningitidis*. Welcher Pneumokokkenstamm sich durchsetzt, hängt vor allem von seiner Adaptation an diesen Lebensraum ab [36]. Kapselserotypen mit besonders mächtiger Kapsel können sich der mukosalen Immunität besser entziehen, und deshalb finden sich stark verkapselte Serotypen wie 19F, 23F und 6B als Kolonisationsstämme besonders häufig [36,37].

Während der Polysaccharidimpfstoff für Pneumokokken keinerlei Effekte auf die Kolonisationsflora hat, gelang es mit dem 7-valenten und anschließend mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff die Kolonisationsraten bei geimpften Kindern etwa zu halbieren [8,9]. Da kolonisierte Kleinkinder das wesentliche Reservoir auch für Infektionen im Erwachsenenalter darstellen, führte die Einführung des 7-valenten Konjugatimpfstoffs (PCV-7) zu einer zunächst unerwarteten Herdenimmunität auch im Erwachsenenalter. So gingen in den USA im Rahmen des Impfprogramms bei Kleinkindern invasive Infektionen durch die im Impfstoff enthaltenen Serotypen bei den über 65-Jährigen um 92% zurück [22]. Da in dieser Altersgruppe Serogruppen, die nicht in PCV-7 enthalten sind, häufiger vorkommen, war der Gesamteffekt auf die Inzidenz von Pneumokokkeninfektionen bei älteren Patienten insgesamt nur moderat [22]. Mit der höheren Abdeckung von Serotypen im Erwachsenenalter durch den 13-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (PCV-13) darf man gespannt sein, wie sich die Herdenimmunität nach seiner breitflächigen Einführung entwickeln wird. Aufgrund der Bedeutung der nasopharyngealen Kolonisation für die Transmission wird inzwischen auch disku-

tiert, ob man die Reduktion der Kolonisationsprävalenz als weiteres Zulassungskriterium für zukünftige Impfstoffe verwenden soll [8].

Update zur Epidemiologie

Pneumokokken stellen unverändert den wichtigsten Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie (engl. community-acquired pneumonia, CAP) dar. Ihr Anteil wird stabil auf 30–55% geschätzt. In einer kürzlich erschienenen Studie aus Spanien lag der Anteil von Pneumokokken bei 44% [3]. In der deutschen CAPNETZ-Studie wurde ein Anteil von Pneumokokken bei der CAP von 30% ermittelt, wobei die Schwankungen zwischen den Untersuchungen am ehesten auf Unterschiede in der Studiendiagnostik zurückzuführen sind [23]. Patienten mit Pneumokokken-CAP bieten klinisch ein schwereres Krankheitsbild als Patienten mit anderen CAP-Erregern. So mussten Patienten mit Pneumokokken-CAP in der CAPNETZ-Studie häufiger hospitalisiert werden, hatten einen höheren CURB-Punktwert bei Aufnahme und wiesen häufiger eine respiratorische Partialinsuffizienz auf [23]. Etwa 25–30% der Fälle von Pneumokokken-CAP verlaufen bakteriämisch. Damit stellt die CAP mit 80% den wichtigsten Fokus für invasive Pneumokokken-Erkrankungen dar [12]. Die Sterblichkeit der bakteriämischen CAP bei Erwachsenen über 65 Jahren ist mit 20% hoch [12]. Bei der Pneumokokken-Meningitis und Pneumokokken-Bakteriämien ohne Fokus steigt die Letalität sogar auf 40% an [12]. Anhand der Pneumokokken-CAP konnte elegant gezeigt werden, dass die Erregerlast direkt mit der Krankheitsschwere korreliert. So stieg in einer spanischen Studie mit der Konzentration von Pneumokokken-DNA im Blut auch das Risiko für die Entwicklung eines septischen Schocks, Lungenversagen und Tod [25]. In mehreren Kohortenstudien weisen Patienten mit bakteriämischer Pneumokokken-CAP eine höhere Sterblichkeit auf als Patienten mit nicht-bakteriämischer Pneumokokken-CAP [20,30]. Dagegen korrelierte der Nachweis von Pneumokokken in der Blutkultur in der CAPNETZ-Studie nicht mit der Sterblichkeit [23]. Erwachsene mit invasiven Pneumokokkeninfektionen sind überwiegend multimorbide Patienten. Daten aus den Niederlanden zufolge weisen etwa 60% der Patienten über 65 Jahren mit invasiver Pneumokokkeninfektion eine interistische Komorbidität auf, und weitere 20% haben einen primären oder sekundären Immundefekt [12]. Grunderkrankungen mit einem besonders hohen Risiko für eine invasive Pneumokokkeninfektion sind solide und hämatologische Neoplasien sowie HIV/AIDS. Hier liegt das Erkrankungsrisiko 20–50-fach über dem der Allgemeinbevölkerung [14]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Lungen- oder Herzerkrankung sowie erhöhtem Alkoholkonsum ist das Risiko immerhin noch um das 3–10-fache erhöht [14].

Schnelldiagnostik bei der rationalen Antibiotikatherapie

Pneumokokken sind in Deutschland weiterhin gegenüber Penicillin hochsensibel und bei Erregernachweis ist eine Deeskalation der antibiotischen Therapie auf ein Schmalspektrumpenicillin gefahrenlos möglich [10]. Mit einer Schnelldiagnostik für Pneumokokken könnte somit der Einsatz von Breitspektrumantibiotika bei der CAP verringert werden. Die konventionelle Kulturdiagnostik ist hierfür zu langsam und unsensitiv. Zudem wird

sie durch Antibiotikagaben vor Abnahme der Kulturen erheblich in ihrer Sensitivität gemindert [16]. Eine Beschleunigung der Pneumokokkendiagnostik stellt der Antigentest im Urin dar. Kommerziell erhältlich ist ein Urinantigentest, basierend auf dem Pneumokokken-Zellwandantigen (Binax-NOW S. pneumoniae Urinary Antigen Test®). Mit diesem Bedside-Test kann mit geringem apparativen Aufwand innerhalb von 15 Minuten eine Erregerdiagnose gestellt werden. In Metaanalysen wird die Sensitivität mit 69–74% und die Spezifität mit 84–97% für die Diagnose der Pneumokokkenpneumonie angegeben [29]. Wird bei Patienten mit CAP neben der leitliniengerechten Basisdiagnostik auch ein Test für Pneumokokken-Antigen im Urin durchgeführt, so wird die Erregerdiagnose in zusätzlichen 11–15% der Fälle allein aufgrund des Antigentests gestellt [27,32]. Leider stehen diese ermutigenden Ergebnisse im Gegensatz zu den Erfahrungen aus kontrollierten Interventionsstudien. Hier konnte bisher kein Vorteil einer diagnostischen Strategie unter Berücksichtigung des Urin-Antigens belegt werden [7,33]. Dementsprechend wird der Test in den deutschen Leitlinien nicht empfohlen [10]. Ein neuer Antigentest, basierend auf einem Multiplex-ELISA der Kapselpolysaccharide des 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs (Prevenar®), befindet sich derzeit in klinischer Erprobung. Für die 13 Kapselserotypen, die mit dem Test erfasst werden, scheint er eine deutlich höhere Sensitivität als der Binax-Now-Test aufzuweisen [24]. Da jedoch andere Serotypen nicht erfasst werden, eignet sich der Test in seinem derzeitigen Format nur für seroepidemiologische Untersuchungen.

Ein zweiter Ansatzpunkt zur Beschleunigung der mikrobiologischen Diagnostik ist eine schnellere Speziesdiagnose aus einer positiven Blutkultur. Hier hat die MALDI-TOF Massenspektrometrie die diagnostische Mikrobiologie revolutioniert. Mit der Entwicklung von speziellen Protokollen zur Probenbearbeitung können mit dieser Technologie inzwischen Bakterien direkt in einer positiven Blutkulturflasche identifiziert werden. Die Dauer bis zur Erregerdiagnose wird so um etwa 30 h auf 1–2 h verkürzt [6]. Die korrekte Erregerdiagnose auf Speziesniveau wird bei Bakterienisolaten in 80–95% und bei Diagnostik direkt aus der Blutkultur in 66–87% der Fälle gestellt [6,34]. Probleme ergaben sich jedoch bisher bei der Identifikation von *Streptococcus* species, wo aufgrund des hohen Verwandtschaftsgrads die sichere Differenzierung von *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus mitis/oralis* häufig nicht gelang [6]. Dieses Problem konnte jedoch mit neueren Diagnosealgorithmen weitgehend beseitigt werden, die Pneumokokken in über 90% der Fälle richtig identifizieren [11,26]. In mehreren Studien konnte inzwischen auch gezeigt werden, dass der Einsatz von MALDI-TOF zur Blutkulturdiagnostik zumindest bei Gram-negativen Bakteriämien das klinische Management relevant beeinflussen kann [5,34]. Ob dies auch bei bakteriämischen Pneumokokkeninfektionen gelingt, muss in klinischen Studien untersucht werden.

Rolle von Makroliden in der Kombinationstherapie bei CAP

Makrolide besitzen neben ihren antibiotischen Eigenschaften auch antiinflammatorische und immunmodulatorische Eigenschaften. In In-vitro- und In-vivo-Studien konnte gezeigt werden, dass Makrolide die Produktion inflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha, IL-6, IL-8 und Interferon- γ senken und Gewebsdestruktion und Inflammation in der Lunge günstig beeinflussen. [13]. Auch in großen Kohortenstudien konnten günstige Effekte

der Kombination eines Betalaktams mit einem Makrolid auf das Überleben bei Pneumokokkenpneumonie gezeigt werden [17,18,35]. In einer Metaanalyse zum Einfluss von Makrolid-basierten Behandlungen der CAP auf die Mortalität ergab sich zwar eine 22%-Reduktion der Mortalität, dieser Effekt war jedoch nicht mehr nachweisbar, wenn nur kontrollierte Interventionsstudien analysiert wurden [1]. Trotz der Indizien aus Kohortenstudien kann derzeit nicht sicher beantwortet werden, ob Makrolide in der Kombination mit Betalaktamen tatsächlich den Verlauf von Pneumokokkeninfektionen günstig beeinflussen, da diese Studien zumeist von einer Verzerrung durch Indikation (Confounding by indication) beeinflusst werden. Gemeint ist hiermit, dass Patienten, bei denen Makrolide in Kombination verordnet werden, sich klinisch von Patienten mit einer Monotherapie unterscheiden. Tatsächlich zeigte die Analyse von 451 Patienten einer TREAT-Kohorte, dass Patienten, die eine Monotherapie mit einem Betalaktam erhielten, älter waren, mehr Komorbidität aufwiesen und schwerere klinische Symptome aufwiesen als Patienten, die kombiniert behandelt wurden [21]. Mehr Evidenz zur Kombinationstherapie bei der Pneumokokkenpneumonie wird hoffentlich die erste Interventionsstudie zu dieser Fragestellung bringen. In der CAP-Start-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01660204) wird in einer multizentrischen randomisierten Interventionsstudie eine Betalaktam-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie mit einem Makrolid und einer Monotherapie mit einem Fluorchinolon verglichen. Erste Ergebnisse werden für 2014 erwartet.

Interessenkonflikt



Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Asadi L, Sligl WI, Eurich DT et al. Macrolide-Based Regimens and Mortality in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 371–380
- 2 Bogaert D, de Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144–154
- 3 Capelastegui A, España PP, Bilbao A et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 134
- 4 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Disease. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J (Hrsg). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Washington DC: Public Health Foundation; 2012: 233–246
- 5 Clerc O, Prod'homme G, Vogne C et al. Impact of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry on the Clinical Management of Patients With Gram-negative Bacteremia: A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1101–1107
- 6 Drancourt M. Detection of microorganisms in blood specimens using matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: a review. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1620–1625
- 7 Falguera M, Ruiz-González A, Schoenenberger JA et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2010; 65: 101–106
- 8 Goldblatt D, Ramakrishnan M, O'Brien K. Using the impact of pneumococcal vaccines on nasopharyngeal carriage to aid licensing and vaccine implementation; a PneumoCarr meeting report March 27–28, 2012, Geneva. *Vaccine* 2013; 32: 146–152
- 9 Gounder PP, Bruce MG, Bruden DJT et al. Effect of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Colonization by *Streptococcus pneumoniae*-Alaska, 2008–2012. *J Infect Dis* 2014; 209: 1251–1258

- 10 Höffken G, Lorenz J, Kern W et al. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. *Pneumologie* 2010; 64: 149–154
- 11 Ikryannikova LN, Filimonova AV, Malakhova MV et al. Discrimination between *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus mitis* based on sorting of their MALDI mass spectra. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 1066–1071
- 12 Jansen AGSC, Rodenburg GD, de Greeff SC et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: Syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine* 2009; 27: 2394–2401
- 13 Kovaleva A, Remmelts HFF, Rijkers GT et al. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012; 67: 530–540
- 14 Kyaw MH, Rose CE, Fry AM et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005; 192: 377–386
- 15 Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. *J Mol Med* 2010; 88: 135–142
- 16 Mandell L. Prospective randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2010; 65: 93–94
- 17 Martínez JA, Horcajada JP, Almela M et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389–95
- 18 Metersky ML, Ma A, Houck PM et al. Antibiotics for bacteremic pneumonia: Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest* 2007; 131: 466–73
- 19 Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *New Engl J Med* 2003; 348: 1256–66
- 20 Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine* 2000; 79: 210–221
- 21 Paul M, Nielsen AD, Gafter-Gvili A et al. The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis. *Eur Respir J* 2007; 30: 525–531
- 22 Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32–41
- 23 Pletz MW, Baum von H, van der Linden M et al. The burden of pneumococcal pneumonia – experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie* 2012; 66: 470–475
- 24 Pride MW, Huijts SM, Wu K et al. Validation of an immunodiagnostic assay for detection of 13 *Streptococcus pneumoniae* serotype-specific polysaccharides in human urine. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19: 1131–1141
- 25 Rello J, Lisboa T, Lujan M et al. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest* 2009; 136: 832–840
- 26 Rychert J, Burnham C-AD, Bythrow M et al. Multicenter evaluation of the Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of Gram-positive aerobic bacteria. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2225–2231
- 27 Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *Plos ONE* 2013; 8: e60273
- 28 Shak JR, Vidal JE, Klugman KP. Influence of bacterial interactions on pneumococcal colonization of the nasopharynx. *Trends Microbiol* 2013; 21: 129–135
- 29 Sinclair A, Xie X, Teltscher M et al. 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: 2303–2310
- 30 Skovgaard M, Schönheyder HC, Benfield T et al. Impact of positive chest X-ray findings and blood cultures on adverse outcomes following hospitalized pneumococcal lower respiratory tract infection: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 197
- 31 Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP et al. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 2012; 307: 804–12
- 32 Sordé R, Falco V, Lowak M et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 2011; 171: 166–72
- 33 van der Eerden MM, Vlaspolder F, de Graaff CS et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005; 60: 672–678
- 34 Vlek ALM, Bonten MJM, Boel CHE. Direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry improves appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia. *Plos ONE* 2012; 7: e32589
- 35 Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1837–1842
- 36 Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EAM et al. Association of Serotype with Risk of Death Due to Pneumococcal Pneumonia: A Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 692–699
- 37 Weinberger DM, Trzciński K, Lu Y-J et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000476
- 38 Weiser JN. The pneumococcus: why a commensal misbehaves. *J Mol Med* 2010; 88: 97–102