

Forekomst og diagnostik af invasive pneumokokinfektioner

Stud.med. Mie Agerbæk Jørgensen, reservelæge Susanna Deutch, overlæge Bjarne K. Møller & overlæge Lars J. Østergaard

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Forskningsafsnit O, Infektionsmedicinsk Afdeling og Klinisk Immunologisk Afdeling

Resumé

Ved invasive pneumokokinfektioner forstås pneumoni, meningitis og sepsis forårsaget af *Streptococcus pneumoniae*. Årlig indlægges ca. 7.000 patienter med pneumokokpneumoni, ca. 935 med pneumokoksepsis og ca. 110 med pneumokokmeningitis. Dette svarer til tallene for andre europæiske lande, Australien og USA. Hyppigheden af invasiv pneumokokinfektion er højest hos børn og ældre og væsentligt højere i udviklingslande end i industrialiserede lande. Årsagerne hertil er ukendte, men faktorer som rygning, boligforhold, ernæring og genetiske faktorer er fundet at have sammenfald med pneumokokinfektioner. Mortaliteten for invasive pneumokokinfektioner ligger på mellem 10% og 35% og er højest for meningitis og septikæmi.

Der findes ingen metoder, som muliggør en hurtig og korrekt diagnostik af pneumokokinfektioner. De nyere urinagentest, der er baseret på immunkromatografi, har en høj specificitet for pneumokokpneumoni hos voksne, og sensitiviteten varierer i forskellige undersøgelser fra 52% til 100%. Antigenestenes diagnostiske værdi er utilstrækkeligt undersøgt for meningitis og sepsis. Som indikationsområder for urinagentesten kan følgende kliniske situationer overvejes: 1) pneumoni, hvor antibiotisk behandling rettet mod atypiske agens overvejes, og 2) pneumoni med manglende forventet behandlingsrespons på penicillinbehandling. Værdien af antigenest i den primære sundhedssektor er uafklaret.

Ved invasive pneumokokinfektioner forstås pneumoni, meningitis og sepsis forårsaget af *Streptococcus pneumoniae*. Virulente serotyper omgives af en kompleks polysaccharidkapsel. På basis af antigener i denne kapsel er der i dag identificeret mere end 90 serotyper [1, 2]. Da pneumokokinfektioner spiller en stor rolle mht. hyppighed, alvorlighed og diagnostisk afklaring, har vi valgt at gennemgå litteraturen på disse områder.

Materiale og metoder

Litteratursøgningen er foretaget i vinteren/foråret 2002/2003 ved søgninger online på MEDLINE og dækker artikler fra 1966 til maj 2003. Følgende termer er anvendt under søgningen enten alene eller i kombination: *S. pneumoniae*, *epidemiology*, *prevalence*, *diagnosis*, *pneumococcus*, *vaccines*. Derudover er der foretaget en gennemgang af referencelister på de fundne artikler.

Sygdomshyppighed

Pneumokoksepsis

I danske undersøgelser har man fundet en incidens for pneumokoksepsis på 17 pr. 100.000 indbyggere pr. år [3]. I tilsvarende undersøgelser fra Sverige og Skotland rapporteres der om en incidens på henholdsvis 9,6 og 9,0 pr. 100.000 indbyggere pr. år [4, 5]. Incidensen for pneumokoksepsis er størst hos børn under to år og hos ældre over 65 år. I Danmark kan den aldersspecifikke incidens hos børn under to år estimeres til mellem 13 og 42 pr. 100.000 indbyggere pr. år [3, 6]. **Tablet 1** viser en opsummering af studier der har undersøgt incidensen af invasive pneumokokinfektioner.

Undersøgelser fra Gambia viser faldende incidens med stigende alder hos børn. Her findes en incidens for pneumokoksepsis på 171 pr. 100.000 børn/år blandt børn under 35 mdr. [15]. I Chile er incidensen 90,6 pr. 100.000 pr. år blandt spædbørn i alderen 0-11 mdr. og 18,5 pr. 100.000 pr. år blandt børn i alderen 12-23 mdr. Lignende høje incidensrater ses blandt inuitter i Alaska: 624 pr. 100.000/år for børn under 24 mdr. En øget forekomst ses også blandt aboriginer i Australien og blandt White Mountain-indianere i USA [7, 11]. Hos kaukasi-der i Alaska ses der en incidens på 16 pr. 100.000 pr. år, hvilket svarer til det danske niveau.

I USA så man i slutningen af 1980'erne i New York en incidens blandt voksne på 18,8 pr. 100.000 indbyggere pr. år [9]. I et nyere studie fra USA vises en uændret incidens, selv efter øget fokusering på brug af den 23-valente polyssaccharidvaccine. Derimod ser det ud til, at incidensen blandt spædbørn er faldende fra 188 pr. 100.000 børn pr. år i 1998 til 59 pr. 100.000 børn pr. år i 2001 [17] i den periode, hvor den nye konjugerede 7-valente vaccine blev introduceret.

- I Danmark indlægges der årligt ca. 7.000 patienter med pneumokokpneumoni, ca. 935 patienter med pneumokoksepsis og ca. 110 med pneumokokmeningitis.
- Invasive pneumokokinfektioner er væsentlig hyppigere i udviklingslande samt hos børn og ældre.
- Mortaliteten for invasive pneumokokinfektioner ligger på mellem 10% og 35% og er højest for meningitis og septikæmi.
- Efter introduktion af vaccinationsprogrammer i USA ses en tendens til faldende sygdomshyppighed hos børn, men uændret sygdomshyppighed hos voksne.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Meningitis

I 2001 blev der anmeldt 112 tilfælde af pneumokokmeningitis [18], hvilket svarer til en incidens på 2,2 pr. 100.000 danskere pr. år. Dette er en fordobling i forhold til først i 1990'erne [19]. I Göteborg var incidensen i perioden 1981-1995 stabil og lå på omkring 1,4 pr. 100.000 indbyggere pr. år, mens den i Skotland lå på 0,8 pr. 100.000 indbyggere pr. år [4, 5]. Den aldersspecifikke incidens af pneumokokmeningitis for alle tre lande er størst i aldersgruppen 0-2 år. Undersøgelser fra Chile viser en incidens på 26,7 tilfælde pr. 100.000 småbørn (0-59 mdr.) [16]. Blandt børn under to år blandt inuitter i Alaska, var incidensen for meningitis 84 pr. 100.000 indbyggere [13]. Også her gælder det, at infektionshyppigheden er størst blandt de 0-2-årige.

Pneumoni

Vurdering af en eksakt incidens for pneumokokpneumonier er vanskelig, da pneumokokker også forekommer som normalflora i de øvre luftveje hos 5-25% [20]. Ved lungebiopsi eller transtrakeal aspiration (TTA) kan man skaffe diagnostisk materiale uden oral kontaminering. Ved brug af disse metoder fandt man, at 30% af indlæggelseskrævende pneumonier i Danmark skyldes pneumokokker [21]. I Danmark blev der i 2000 registreret 23.550 indlæggelser for pneumoni [22]. Det

kan herved estimeres, at der årligt forekommer ca. 7.000 indlæggelser for pneumokokpneumoni, svarende til en incidens på ca. 1.300 pr. 100.000 pr. år.

Sværhedhedsgrad**Sepsis**

I en svensk undersøgelse fra 2002 findes en letalitetsrate på 15% for invasiv pneumokokinfektion [4].

Pneumokokbakteriæmi har en mortalitet på mellem 12% [23] og 27% [21]. Multivariate analyser viser, at stigende alder, samtidig kronisk lungesygdom og behov for respiratorbehandling er uafhængige faktorer, som alle er forbundet med øget dødelighed [23].

Meningitis

Dødeligheden blandt patienter med meningitis var 18-26% [19, 23]. Blandt befolkningen over 60 år var der en større risiko for at dø af infektionen (30%) end blandt dem, der var i alderen 0-20 år (7%) og 21-60 år (17%) [19].

Pneumoni

Dødeligheden ved pneumokokpneumoni er på mellem 12% og 14% [23, 24]. Risikoen øges ved samtidig pneumokokæmi. Således fandtes i en dansk undersøgelse [21] ingen døde

Tabel 1. Forekomst af invasive pneumokokinfektioner.

Studie	Periode	Samlet incidens pr. 100.000 pr. år	Incidens for børn <5 år pr. 100.000 pr. år	Incidens for ældre >65 år pr. 100.000 pr. år
White mountain Apache-population [7]	1983-1990	207	2.396	172 ^a
South Carolina [8]	1986-1987	18,7	162,3	52,8
Monroe County New York [9]	1985-1989	18,8	175,4 (<12 mdr.)	56,3
Danmark [6]	1989-1994	10-18	13 til 23	27-55
Israel [10]	1989-1990		42 og 104 for børn <12 mdr.	
Australske aboriginer [11]	1986-1990	222	935	121 ^a
Australske nonaboriginer [11]	1986-1990	13	87	3 ^a
Auckland, New Zealand [12]	1984-1992		56	
Alaska, kaukasider [13]	1986-1990	16		
Alaska inuitter [13]	1986-1990	74	624 (<2 år)	
Skotland [5]	1988-1999	9,8	33,1 (<2 år)	20
Sverige [4]	1981-1995	10,3	15,3	20,4-37. Stigende med alderen
England og Wales [14]	1995-1997	6,6	14,5	21,3
Danmark [3]	1995-1999	17-27	42 (<2 år)	42-100. Stigende med alderen
Gambia [15]	1993-1995		171,4 (0-35 mdr.)	
Chile [16]	1989-1993		80,6 (0-11 mdr.) 17,9 (12-23 mdr.)	
USA [17]	1998-2001	Fald fra 24,3 til 17,3	Fald fra 188 til 59 (<2 år)	49,5-60,1

a) Over 60 år.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

blandt 24 patienter med TTA-verificeret pneumokokpneumoni uden pneumokokæmi, mens tre ud af 11 med TTA-verificeret pneumokokpneumoni og pneumokokæmi døde. Derudover er der vist stigende mortalitet ved stigende alder [23].

Diagnostik af pneumokokker

En ætiologisk diagnose af pneumokokinfektioner er vigtig for at kunne vælge en målrettet behandling og for at opnå den optimale epidemiologiske overvågning.

Der findes i dag flere metoder til diagnosticering af *S. pneumoniae*. Disse spænder fra test, der tager udgangspunkt i polysaccharidkapslen (Quellens reaktion og antigendetektionskit), over dyrkning og gramfarvning af ekspektorat, blod eller spinalvæske, til polymerasekædereaktion (PCR)-detektion og DNA-sekventering af bakterien.

Der er imidlertid ingen metode, der muliggør, at man bliver i stand til at give et fuldstændig nøjagtigt og sikkert svar. En pneumokokdiagnose stilles derfor ud fra en guldstandard, der er en kombination af forskellige kliniske tegn og mikrobiologiske metoder [20, 24]. Guldstandard varierer fra studie til studie, hvilket gør det umuligt at foretage metaanalyser over diagnostisk effektivitet af nye metoder.

Mikroskopi og dyrkning

Der er problemer forbundet med mikroskopi og dyrkning af ekspektorat. Langt fra alle, og specielt ikke børn, kan frembringe et brugbart ekspektorat [25], derudover kan prøven blive tilblandet pneumokokker i oropharynx, hvor bakterien findes som en del af normalfloraen hos 5-25%, afhængigt af alder og årstid [20]. For at undgå disse problemer er der anvendt flere metoder som f.eks. TTA og transtorakal aspiration. Disse metoder har vist sig at være gode og sikre [21], men er dog tids- og resursekrævende og forbundet med ubehag og risiko for patienterne [25]. For at bedre diagnostikken på ekspektorater kan repræsentativiteten af prøven vurderes. Denne defineres som en prøve med mindre end 5-10 epitelceller og mere end 25-50 lymfocytter pr. lavopløsningsfelt i mikroskopet ($\times 100$) [26, 27]. Bruges dette kriterium til vurdering af egnethed, har mikroskopisk diagnostik for pneumokokker en specificitet på 97% og en sensitivitet på 34% [27].

Antigendetektion

Fælles for de forskellige typer antigendetektionskit er, at testen kan udføres hurtigt (testsvaret er klar efter ca. 15 min), og der kræves ikke laboratorieuddannet personale for at udføre testen. Testmaterialet er nemt at få fat i, idet det drejer sig om urinprøver og serumprøver. Sidstnævnte er dog yderst ringe valideret. I **Tabel 2** findes en opsummering af de studier, hvor man har evalueret forskellige antigendetektionskit.

Latexagglutination

Latexagglutination til detektion af kapselantigener har vist sensitiviteter fra 0% for Bactigentest på urin [29] og op til 93%

- Antigendetektionskit til diagnosticering af invasiv pneumokoks sygdom er hurtige metoder, der kan anvendes på urin.
- Specificiteten ved de forskellige antigendetektionskit er høj. Sensitiviteten er derimod mere varierende. De bedste resultater synes opnået med test, der var baseret på immunkromatografi, når disse anvendes på urin.
- Antigentestenes diagnostiske værdi er utilstrækkeligt undersøgt for meningitis og sepsis.
- På hospitaler kan antigentesten tænkes anvendt ved valg eller skift af antibiotikabehandling mod pneumonier.
- Der foreligger ikke tilstrækkelig evidensgrundlag for vurdering af antigentestens brug i almen praksis.

på Wellcogen Kit i ekspektorat [26] blandt patienter med pneumokokpneumoni [39]. Specificiteten ligger derimod højt - i alle studier omkring de 90%. Dette giver en positiv prædiktiv værdi (PPV) fra 0% [29, 31] til 33%. Mens negativ prædiktiv værdi (NPV) ligger i området 76-97%.

Serotypespecifik latexagglutination

Serotypespecifik latexagglutination har en relativ høj sensitivitet (76%), hvis testen anvendes på urin, mens den anvendt på serum kun er på 14%. Specificiteten ligger på hhv. 86% for urin og 97% for serum. Det har dog kun været muligt at finde et studie, hvor sikre værdier kunne udregnes. Derfor er det usikkert, om disse resultater er udtryk for de egentlige værdier.

Counterimmunoelktroforese

Counterimmunoelktroforese har en sensitivitet fra 9% [31] til 41% [29], mens specificiteten ligger på 95-96%. PPV fra 11% til 38% og NPV fra 84% til 95%.

Binax NOW *S. pneumoniae*

Dette kit detekterer vha. immunokromatografi polysaccharid C, der findes i kapslen på alle pneumokokserotyper. Også denne testtype har en høj specificitet. Ved pneumoni: 91-100%, ved bakteriæmi: 78-97% og ved meningitis: 100%. Sensitiviteten varierer afhængigt af studie og afficeret organsystem: ved pneumoni: 87-100%, ved bakteriæmi: 72-82% og ved meningitis: 100%. PPV ligger fra 62% [33] til 100% [28], mens NPV ligger fra 82% [34] til 100% [28]. Der er dog svagheder ved Binax testen. I to studier fandt man, at testen blev positiv hos ellers raske børn, der var koloniseret med pneumokokker i oropharynx, i hhv. 22% og 25% af tilfældene [37, 38]. Dette betyder altså, at der forekommer en del falsk positive antigentest hos børn. Et positivt testresultat skal derfor vurderes med omhu. På nuværende tidspunkt er samme problematik ikke undersøgt hos raske voksne, der er koloniseret med pneumokokker.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

En anden svaghed ved Binax' test kan være, at det C-poly-saccharid, som testen detekterer, ikke kun findes i kapslen på pneumokokker, men også hos andre streptokokspecies som f.eks. *Streptococcus mitis*.

Som det fremgår af Tabel 2 og ovenstående, er sensitiviteten meget varierende imellem de enkelte testtyper fra 0% ved brug af BLA og WLA og op til 100% ved brug af immunkromatografi. Men også inden for det enkelte testkit ses der stor variation. Således svinger sensitiviteten af Binax' immunkromatografikit fra 52% til 100%. På den baggrund er det ikke muligt, at det hurtige antigen-detektionskit kan bruges som eneste metode, når en pneumokokpneumoni skal erkendes. Ligeledes vil der opstå problemer med falsk positive resultater, hvis testen bruges i områder med høj forekomst af personer med pneumokok-kolonisation i oropharynx - som det f.eks. ses i udviklingslandene og i særdeleshed hos børn.

Som kliniske indikationsområder for urinantigentesten på indlagte patienter kan følgende situationer tænkes: 1) pneumoni, hvor antibiotisk behandling rettet mod atypiske agens overvejes. Et positivt pneumokoksvar vil kunne »spare« makrolid- eller kinolonbehandling, 2) pneumoni med mang-

lende forventet behandlingsrespons på penicillinbehandling. Et positivt pneumokoksvar vil kunne hindre skift af intravenøs penicillinbehandling, da også penicillinresistente pneumokokker, erhvervet i Danmark vil være følsomme over for de penicillinkoncentrationer, der kan opnås ved intravenøs behandling. Evidensgrundlaget for brug af testen i almen praksis er ringe, og yderligere undersøgelser må initieres for at belyse denne tests værdi i primærsektoren. En ulempe ved f.eks. Binaxtestsystemet er dog prisen (ca. 500 kr.), og spørgsmålet er derfor, om testen vil være økonomisk rentabel mht. sparede antibiotikaomkostninger.

Konklusion

I Danmark indlægges der årligt ca. 7.000 patienter med pneumokokpneumoni, ca. 935 patienter med pneumokoksepsis og ca. 110 med pneumokokmeningitis. Dette svarer til tallene for andre europæiske lande, Australien og USA. Hyppigheden af invasiv pneumokokinfektion er højest hos børn og ældre og væsentlig højere i udviklingslande end i industrialiserede lande. Årsagerne hertil er ukendte, men der er fundet sammenfald mellem faktorer som rygning, boligforhold, ernæring

Tabel 2. Antigen-detektion.

Testtype ^a	Patienter	Kontrolpersoner	Testens sensitivitet i %	Testens specificitet i %	Prævalens i %	PPV i %	NPV i %
<i>Pneumoni</i>							
Binax [28]	20 voksne	169 voksne	80	100	10	100	98
Binax [28]	54 voksne	169 voksne	52	100	24	100	87
CIE	101 børn	102 børn	41	95	12	53	92
BLA			0	89	12	0	87
SSLA [29]			76	86	10	38	97
Binax [30]	88 børn	198 børn	100	66	^b		
CIE	11 voksne	141 voksne	9	96	4,8	1.116	95
BLA			27	93		17	96
DLA			36	91		0	97
WLA [31]			0	97			95
Tube Latex agglutinationstest [32]	26 børn	6 voksne og 30 børn	42	100	^c		
Binax [33]	28 voksne	63 voksne	82	78	31	62	97
Binax [34]	67 voksne	87 voksne	72	97	44	94	82
Binax [35]	27 voksne	156 voksne	70	100	15	54	95
<i>Meningitis</i>							
Binax [36]	8 pneumokok-positive. 25 i alt	32 voksne	100	91	16	67	100
<i>Raske bærere</i>							
Binax [37]	138 raske børn med kolonisation	71 raske børn uden kolonisation	22	96	66	91	39
Binax [38]	89 raske børn med kolonisation	13 raske børn uden kolonisation	55	85	87	96	22

PPV: positiv prædiktiv værdi, NPV: negativ prædiktiv værdi, CIE: *counter immuno electrophoresis*, BLA: Bactigen, DLA: Directigen, WLA: Wellcogen, SSLA: serotypespecifik latexagglutination, Binax: immunkromatografisk test.

a) Alle test er udført på urin.

b) Dowell *et al* [30] definerer kun sikker pneumokokpneumoni på basis af positiv bloddyrkning. På den baggrund er det ikke muligt at udregne prævalens, PPV og NPV.

c) Rosario *et al* [32] oplyser i deres studie ikke hvilken patogen mikroorganisme, der er skyld i pneumonier, kun at denne er fastslået med klinisk og radiologisk evidens. Det er derfor ikke muligt at udregne prævalens, PPV og NPV.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

og genetiske faktorer og pneumokokinfektioner. Efter introduktion af vaccinationsprogrammer i USA ses tendens til fallende sygdomshyppighed hos børn, men uændret sygdomshyppighed hos voksne. Mortaliteten for invasive pneumokokinfektioner ligger på mellem 10% og 35% og er højest for meningitis og septikæmi.

De nyere urinantigentest, der er baseret på immunkromatografi, har en høj specificitet for pneumokokpneumoni hos voksne, og sensitiviteten varierer i forskellige undersøgelser fra 52% til 100%. På hospitaler kan testen tænkes anvendt ved valg eller skift af antibiotikabehandling til pneumonier. Antigenestenes diagnostiske værdi er utilstrækkeligt undersøgt for meningitis og sepsis, og ligeledes er metodens brug i almen praksis uafklaret.

Korrespondance: *Mie Agerbæk Jørgensen*, Forskningsafsnit Q, Infektionsmedicinsk Afdeling, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: mjoe@studmed.au.dk

Antaget: 5. november 2003
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Danmarks Lungeforening og Fonden af den 17.12.1981 takkes for økonomisk støtte.

Litteratur

- Swartz MN. Attacking the pneumococcus - a hundred years' war. *N Engl J Med* 2002;346:722.
- Ortqvist A. Pneumococcal vaccination: current and future issues. *Eur Respir J* 2001;18:184-95.
- Konradsen HB, Kaltoft MS. Invasive pneumococcal infections in Denmark from 1995 to 1999: epidemiology, serotypes, and resistance. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:358-65.
- Dahl MS, Trollfors B, Claesson BA et al. Invasive pneumococcal infections in Southwestern Sweden: a second follow-up Period of 15 years. *Scand J Infect Dis* 2001;33:667-72.
- Kyaw MH, Clarke S, Jones IG et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1988-99. *Epidemiol Infect* 2002;128:139-47.
- Nielsen SV, Henriksen J. Incidence of invasive pneumococcal disease and distribution of capsular types of pneumococci in Denmark, 1989-94. *Epidemiol Infect* 1996;117:411-6.
- Usen S, Adegbola R, Mulholland K et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the Western Region, The Gambia. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:23-8.
- Torzillo PJ, Hanna JN, Morey F et al. Invasive pneumococcal disease in Central Australia. *Med J Aust* 1995;162:182-6.
- Cortese MM, Wolff M, Almeida-Hill J et al. High incidence rates of invasive pneumococcal disease in the White Mountain Apache Population. *Arch Intern Med* 1992;152:2277-82.
- Bennett NM, Buffington J, LaForce FM. Pneumococcal bacteremia in Monroe County, New York. *Am J Public Health* 1992;82:1513-6.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
- Samuelsson S. Purulent meningitis 2001. *Epi-NYT* 41, 2002.
- Samuelsson S. Purulent meningitis 2000. *Epi-NYT* 49, 2001.
- Levine MM, Lagos R, Levine OS et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in Metropolitan Santiago, Chile, a newly industrializing country. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(4):287-93.
- Davidson M, Parkinson AJ, Bulkow LR et al. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in Alaska, 1986-1990 - ethnic differences and opportunities for Prevention. *J Infect Dis* 1994;170:368-76.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
- Ostergaard L, Andersen PL. Etiology of community-acquired pneumonia. *Chest* 1993;104:1400-7.
- Statistikbanken, www.statistikbanken.dk/ juli 2002
- Kalin M, Ortqvist A, Almela M et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis* 2000;182:840-7.
- Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56:296-301.
- Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxen H et al. Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. *Clin Infect Dis* 2002;34:583-90.
- Boersma WG, Lowenberg A, Holloway Y et al. Pneumococcal capsular antigen detection and pneumococcal serology in patients with Community acquired pneumonia. *Thorax* 1991;46:902-6.
- Roson B, Carratala J, Verdaguer R et al. Prospective study of the usefulness of sputumgram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000;31:869-74.
- O'Neill KP, Lloyd-Evans N, Campbell H et al. Latex agglutination test for diagnosing pneumococcal pneumonia in children in developing countries. *BMJ* 1989;298:1061-4.
- Boersma WG, Lowenberg A, Holloway Y et al. Pneumococcal antigen persistence in sputum from patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1992;102:422-7.
- Ballard TL, Roe MH, Wheeler RC et al. Comparison of Three Latex Agglutination Kits and Counterimmunoelectrophoresis for the Detection of Bacterial Antigens in a Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:630-4.
- Burel E, Dufour P, Gauduchon V et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:840-1.
- Murdoch DR, Laing RT, Mills GD 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;39:3495-8.
- Dominguez J, Gali N, Blanco S et al. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001;119:243-9.
- Hamer DH, Egas J, Estrella B et al. Assessment of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in children with nasopharyngeal pneumococcal carriage. *Clin Infect Dis* 2002;34:1025-8.
- Adegbola RA, Obaro SK, Biney E et al. Evaluation of Binax Now Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:718-9.
- Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ et al. Pneumococcal bacteremia in charleston county, south carolina. A decade later. *Arch Intern Med* 1990;150:1401-5.
- Dagan R, Engelhard D, Piccard E et al. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel. The Israeli pediatric bacteremia and meningitis group. *JAMA* 1992;268:3328-32.
- Voss L, Lennon D, Okesene-Gafa K et al. Invasive pneumococcal disease in a pediatric population, Auckland, New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:873-8.
- Sleeman K, Knox K, George R et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: Vaccination implications. *J Infect Dis* 2001;183:239-46.
- Dowell SF, Garman RL, Liu G et al. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:824-5.
- Rosario M, Capeding Z, Nohynek H et al. Evaluation of a new tube latex agglutination test for detection of type-specific pneumococcal antigens in urine. *J Clin Microbiol* 1991;29:1818-21.
- Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW Assay for detection of Streptococcus pneumoniae urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;36:286-92.
- Marcos MA, Martinez E, Almela M et al. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet* 2001;357:1499-500.