

Einsatz bakterieller Impfstoffe beim Menschen

Ein Beitrag zur Verminderung der Anwendung von Antibiotika

Das Auftreten von Bakterien, die resistent gegen antibakteriell wirkende Substanzen wie Antibiotika und Chemotherapeutika sind, ist ein seit der Entdeckung der ersten Antibiotika bekanntes Phänomen. Im „World Health Report 1998“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird den Antibiotika ein bedeutender Anteil des Erfolges zugewiesen, der innerhalb der letzten 50 Jahre im Kampf gegen mikrobiell bedingte Infektionskrankheiten erzielt wurde. Gleichzeitig wird jedoch auf die enormen Probleme mit den sich ausbreitenden Resistenzen hingewiesen, wobei *Mycobacterium tuberculosis* und *Streptokokkus pneumoniae* in diesem Zusammenhang hervorgehoben werden. Nach Ansicht der WHO muß den Impfstoffen künftig bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten mehr Bedeutung zukommen [1].

Der Entwicklung neuer Impfstoffe, die – sofern gut wirksam und breit angewendet – durchaus dazu führen, daß antimikrobiell wirkende Substanzen bei der Bekämpfung bestimmter Infektionskrankheiten kaum noch erforderlich sind, wird international ein hoher Stellenwert beigemessen. Die Entwicklung neuer antibakterieller Substanzen mit vielleicht auch völlig neuen Wirkprinzipien wie z. B. „Beeinträchtigung der Virulenz“ statt „Antibiosis“ [2] wird allerdings auch in Zukunft ihre Bedeutung beibehalten.

Obwohl in diesem Bericht nicht näher behandelt, soll hier trotzdem kurz auf die Bedeutung der Verwendung von Impfstoffen in der Veterinärmedizin auch im Hinblick auf die zunehmenden Antibiotikaresistenzen bei humanmedizinisch relevanten Bakterien eingegangen werden. Bestimmte Veterinärimpfstoffe leisten einen Beitrag zur Verhinderung der Übertragung von Zoonose-Erregern (z.B. Rotlauf beim Schwein, Salmonellen bei Huhn und Rind) vom Tier auf den Menschen. Daß nicht die Gesundheit der Tiere selbst, sondern die Produktion mikrobiologisch unbedenklicher Nahrungsmittel bei der Verwendung von Veterinärimpfstoffen gelegentlich im Vordergrund steht, mag folgendes Beispiel erläutern.

Salmonellen-Impfstoffe beim Geflügel (*S. typhimurium* und *S. enteritidis*)

haben keine positive Auswirkung auf die Gesundheit der Impflinge, da diese Salmonellenspezies für Hühner nicht bzw. nur sehr schwach pathogen sind. Die Impfstoffe dienen ausschließlich der Sanierung bzw. Verminderung der Keimbelastung in den Herden. Dies ist ein Beispiel für Impfstoffe gegen humanpathogene Erreger, die allerdings nicht beim Menschen, sondern bei einem der Lebensmittelgewinnung dienenden Tier eingesetzt werden. Dies ist sicherlich eine Strategie, über die es sich nachzudenken lohnt, zumindest für die Bekämpfung von mit Nahrungsmitteln tierischer Herkunft übertragenen Zoonose-Erregern.

Im folgenden wird über einige bakterielle Impfstoffe aus der Humanmedizin berichtet. Hierfür wurden exemplarisch Impfstoffe ausgewählt, die gegen Infektionserreger gerichtet sind, bei denen besonders häufig über Probleme mit Resistenzen gegen antimikrobiell wirkende Substanzen berichtet wurde. Einleitend der Tenor, unter welchem die Impfstoffe im nachfolgenden ausführlicher beschrieben werden sollen.

Dr. Volker Öppling
Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59,
D-63225 Langen

Mit den erst zu Beginn der neunziger Jahre eingeführten **Haemophilus influenzae-b-Konjugatimpfstoffen** wurden bereits beachtliche Erfolge erzielt.

Die **Pneumokokken-Impfstoffe** sind „der Hoffnungsträger“ in dem hier bearbeiteten Kontext. Zum einen könnten die bereits zur Verfügung stehenden Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe bei breiterer Anwendung einen erheblichen Anteil der invasiven Pneumokokken-Infektion insbesondere bei älteren Menschen verhindern. Zum anderen wurde kürzlich mit der Auswertung einer großen klinischen Studie mit einem neuartigen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Polysaccharid nicht mehr frei, sondern an einen Proteinträger gekoppelt) ein neues Kapitel in der Bekämpfung invasiver Pneumokokken-Infektionen und vielleicht auch der akuten Otitis media sowie der Pneumonie bei Kleinkindern aufgeschlagen.

Die **Tuberkulose-Impfstoffe** sind hier als ein noch nicht allzu erfolgreiches Kapitel der Impfstoffgeschichte aufgeführt.

Schließlich soll noch ein Ausblick auf die innerhalb der nächsten Jahre zu erwartenden Neuentwicklungen im Bereich der bakteriellen Impfstoffe gegeben werden.

Haemophilus influenzae b

Haemophilus influenzae Typ b (Hib) verursacht schwere invasive Erkrankungen wie Meningitis, Bakteriämie, Epiglottitis, septische Arthritis, Pneumonie, Perikarditis und Osteomyelitis, wobei die Meningitis mit mehr als der Hälfte aller invasiven Erkrankungen die weitest- aus größte Bedeutung hat. Die meisten Erkrankungen treten innerhalb der ersten fünf, vornehmlich jedoch innerhalb der ersten zwei Lebensjahre auf.

Antikörper gegen das Kapselpolysaccharid des Erregers (PRP) schützen vor der Erkrankung. Kinder unter zwei Jahren bilden kaum Antikörper gegen dieses Polysaccharid, sofern es in der im Erreger vorkommenden Form geimpft wird. Erst durch Kopplung des Polysaccharids an ein Trägerprotein gelingt es, auch bei Kindern unter zwei Jahren eine ausreichende Immunantwort gegen das

PRP zu induzieren. 1989 wurde der erste Hib-Konjugatimpfstoff in Deutschland zugelassen.

In der Zeit vor der Zulassung dieser Impfstoffe wurde, z.B. in den USA, über eine von 1976 mit 4,5% bis 1984 mit 23,3% zunehmende Resistenz gegenüber dem damals häufig eingesetzten Ampicillin berichtet [3]. Aus Spanien wurde über Resistenzen gegen Ampicillin, Chloramphenicol und Tetrazykline in Größenordnungen zwischen 50 bis 63% berichtet [4]. Heute werden zur Behandlung der Infektion üblicherweise Cephalosporine der dritten Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon) eingesetzt.

In einer Studie, in der in den Jahren 1992 bis 1995 in Deutschland isolierte Hib-Stämme untersucht wurden, konnte bei 10% der Isolate die Bildung von Betalaktamase nachgewiesen werden [5]. Cephalosporine der dritten Generation zeichnen sich allerdings durch eine relativ hohe „Betalaktamase-Festigkeit“ aus.

„Eine hohe Durchimpfungsrate mit Hib-Konjugatimpfstoffen macht den Einsatz von Antibiotika gegen invasive Hib-Erkrankungen überflüssig.“

Seit Einführung der Hib-Konjugatimpfstoffe Anfang 1990 und der Empfehlung der Impfung für Kleinkinder durch die STIKO 1993 ist in den neuen Bundesländern und Berlin mit 98 Fällen im Jahr 1991, 20 Fällen 1993 und fünf Fällen 1997 ein deutlicher Rückgang der gemeldeten Hib-Meningitiden zu verzeichnen. Die Durchimpfungsrate lag in Deutschland 1994 bei ca. 87% [6]. Die Mehrzahl der gemeldeten Meningitiden tritt bei unvollständig oder nicht geimpften Kindern auf [5]. In Kalifornien wurde über einen Rückgang aller invasiven *Haemophilus influenzae*-Infektionen (Serotypen a, b, c, d, e, f und nicht typisierbare) um 99% von 1990 (Einführung der Konjugatimpfstoffe) bis 1996 bei Kindern unter fünf Jahren berichtet. Eine hohe Durchimpfungsrate mit Hib-Konjugatimpfstoffen macht den Einsatz von Antibiotika gegen invasive Hib-Erkrankungen überflüssig.

Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken)

Derzeit sind mehr als 90 Serotypen von Pneumokokken bekannt, die sich hinsichtlich der serologischen Eigenschaften ihrer Kapselpolysaccharide unterscheiden. Durch Pneumokokken hervorgerufene Erkrankungen sind vor allem Pneumonie, Bakteriämie, Meningitis, Otitis media und Sinusitis. Die Erkrankungen treten vorwiegend bei älteren Personen (über 60–65 Jahre) und bei Kindern unter fünf Jahren auf. Geht man in Deutschland von einer Inzidenz von 10,8 invasiven Pneumokokken-Erkrankungen von 100 000 Kindern unter fünf Jahren (ca. 4 Mio.) aus, dann entspricht dies jährlich ca. 430 schweren Erkrankungen, wovon etwas mehr als ein Drittel (4,3/100 000) auf die Meningitis entfallen, die in ca. 25% der Fälle letal verläuft [7, 8]. In den Vereinigten Staaten wird jährlich mit 7 bis 12 Millionen Arztbesuchen aufgrund von durch Pneumokokken verursachter akuter Otitis media bei Kindern unter vier Jahren gerechnet [9].

Unter Zuhilfenahme der für Deutschland zur Verfügung stehenden demographischen Daten (ca. 12,5 Mio. Einwohner älter als 65 Jahre) und den für die USA, Israel und Dänemark publizierten Inzidenzen bei Personen über 65 Jahre (55/100 000) ist in Deutschland mit knapp 7000 invasiven Pneumokokkeninfektionen in dieser Altersgruppe zu rechnen (Mortalität ca. 30%). Hinzu kommen mehr als 100 000 Pneumonien mit einer Mortalität von ca. 5% ebenfalls bei Personen über 65 Jahren [9, 10].

Für *S. pneumoniae* wird weltweit über zunehmende Resistenzen, insbesondere gegen Penicillin berichtet [11–13]. Die weltweite Verbreitung einiger weniger multiresistenter Klone wurde beschrieben [14]. In einer israelischen Studie wurden 58% Penicillin-resistente, 69% gegen mindestens eine antimikrobiell wirkende Substanzklasse (β -Laktam, Erythromycin, Clindamycin, Chloramphenicol, Tetrazyklin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol) resistente und 15% multiresistente (gegen mehr als drei Substanzen) bei den von Mai 1994 bis Februar 1998 gesammelten Stämmen

registriert [15]. Für Deutschland sieht die Resistenzlage bei *S. pneumoniae* anhand von Daten aus dem nationalen Referenzzentrum für Streptokokken in Aachen für das erste Halbjahr 1997 mit Ausnahme des Erythromycin, gegen welches 13,2% der untersuchten Stämme resistent waren, günstig aus. Gegen Penicillin, Cefotaxim, und Chloramphenicol wurden keine Resistenzen nachgewiesen [7].

Durch Serumübertragung konnte bereits in den 30er Jahren gezeigt werden, daß die humorale Immunität eine wichtige Rolle für die Genesung nach einer Pneumokokken-Infektion spielt [16].

„Die humorale Immunität spielt eine wichtige Rolle für die Genesung nach einer Pneumokokken-Infektion.“

Gegen das jeweilige, serotypspezifische Kapselpolysaccharid gerichtete Antikörper spielen bei der humoralen Immunität eine besondere Rolle. Sie sind in der Lage, das Komplementsystem zu aktivieren [17].

Pneumokokken-Impfstoffe, die Polysaccharide von 23 Serotypen enthalten, sind bereits seit 1984 in Deutschland zugelassen. Diese 23 Serotypen rufen ca. 85–90% aller invasiven Pneumokokken-Infektionen hervor [9]. Zahlreiche klinische Studien belegen die präventive Wirksamkeit dieser Impfstoffe gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen. Es werden Schutzraten zwischen 56 und 81% angegeben [9]. Bei zwei Studien wird insbesondere die zu geringe Fallzahl dafür verantwortlich gemacht, daß kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den geimpften Personen und den Kontrollpersonen festgestellt werden konnte [18, 19]. Die Wirksamkeit der 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe gegen nicht bakteriämische Pneumonien aller Altersgruppen sowie Infektionen der oberen Atemwege und die akute Otitis media bei Kindern konnte in klinischen Studien nie eindeutig belegt werden [9].

1996 wurden in Deutschland lediglich 35 von 10 000 Einwohnern geimpft

[10], seit März 1998 wird jedoch die Impfung aller Personen über 60 Jahre von der STIKO empfohlen [20].

In der Fachliteratur ist zweifelsfrei belegt, daß durch einen breiteren Einsatz der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe bei Personen über 60 Jahren ein erheblicher Anteil der invasiven Pneumokokken-Infektionen verhindert werden könnte. Eine breitere Anwendung bei Kindern erscheint jedoch derzeit fraglich. Reine Polysaccharide, wie sie in den zugelassenen Pneumokokken-Impfstoffen enthalten sind, induzieren bei Kindern innerhalb der ersten beiden Lebensjahre eine nur unzureichende Immunantwort und finden deshalb in dieser stark gefährdeten Altersgruppe keine Anwendung. Durch kovalente Kopplung des Polysaccharids an einen Proteinträger kann jedoch auch bei Kleinkindern eine gute Immunantwort gegen Kapselpolysaccharide induziert werden.

Im August 1998 wurde eine kontrollierte Doppelblindstudie mit einem 7-valenten Konjugatimpfstoff ausgewertet, an der insgesamt 37 000 Kinder in Kalifornien teilgenommen hatten. Sie ergab eine Schutzrate von 100% (95% CI: 81,4–100%) hinsichtlich invasiver Infektionen mit den im Impfstoff enthaltenen Pneumokokken-Serotypen [21]. Die sieben verwendeten Polysaccharidserotypen decken 68% der in Deutschland bei Kindern unter 16 Jahren isolierten Serotypen ab. Weitere, in klinischen Prüfungen befindliche 9- bzw. 11-valente Konjugatimpfstoffe würden in Deutschland sogar 80% der Isolate erfassen [7]. In dieser und anderen klinischen Studien [22] wird zudem die Wirksamkeit der Konjugatimpfstoffe bezüglich weiterer klinischer Endpunkte (akute Otitis media, Pneumonien) bei Kindern untersucht. Diese Erkrankungen haben bei Kindern eine enorme Bedeutung auch bezüglich der Verordnung von Antibiotika.

„Innerhalb der nächsten Jahre ist mit der Zulassung der ersten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe zu rechnen.“

Der derzeitige Stand der Entwicklung bei den Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen läßt erkennen, daß – sofern auch deren Unschädlichkeit ausreichend belegt ist – innerhalb der nächsten Jahre mit der Zulassung der ersten Produkte gerechnet werden kann. Nimmt man, extrem konservativ gerechnet, lediglich eine Inzidenz der Pneumokokken-Meningitiden bei Kindern von 4,3/100 000 (Mortalität 25%) [7, 8] an und geht davon aus, daß 68% der auftretenden Stämme mit einem 7-valenten Konjugatimpfstoff erfaßt würden [7], dann könnten jährlich durch Einsatz eines solchen Konjugatimpfstoffes ca. 20–30 durch Pneumokokken verursachte Meningitiden mit Todesfolge in Deutschland verhindert werden. Da in diesem Beispiel andere invasive Erkrankungen noch nicht berücksichtigt sind, liegt die errechnete Zahl mit Sicherheit weit unterhalb des tatsächlichen Nutzens, den diese Impfstoffe in nächster Zukunft erbringen können.

Obwohl für Deutschland derzeit nicht allzu dramatisch, stellt die Resistenzsituation bei den Pneumokokken weltweit ein enormes Problem dar. In einer Studie in Israel konnte gezeigt werden, daß 88–89% der bei akuter Otitis media bei Kindern isolierten, multiresistenten Stämme durch die in 7- und 9-valenten Konjugatimpfstoffen enthaltenen Serotypen erfaßt würden [15]. Die höchsten Resistenzraten werden für Serotypen berichtet, die sowohl in den 23-valenten Polysaccharid- als auch den Konjugatimpfstoffen enthalten sind [23, 24]. Obwohl die Entscheidung über die Zusammensetzung der Impfstoffe sicherlich im wesentlichen nach der vorherrschenden epidemiologischen Situation getroffen wurde, ist sie insgesamt auch als relativ günstig im Hinblick auf die derzeitige Resistenzsituation zu bewerten.

Sollten Pneumokokken-Impfstoffe in Zukunft vermehrt eingesetzt werden, wird sich der Selektionsdruck auf die in den Impfstoffen enthaltenen Serotypen erhöhen. In diesem Zusammenhang wurde die Befürchtung geäußert, daß die Bakterien durch horizontalen Gentransfer einen Shift zu weniger immunogenen Serotypvarianten oder gar an-

Tabelle 1

In der Entwicklung fortgeschrittene bakterielle Impfstoffe, die innerhalb der nächsten fünf Jahre zur Marktreife gelangen könnten

| Kinder | Jugendliche und Erwachsene | Alte Menschen | Reisende |
|---|--|--|---|
| • Meningokokken A/C-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff | • Diphtherie/Tetanus/azelluläre Pertussis Boosterimmunisierung | • Streptococcus pneumoniae Konjugatimpfstoff | • Enterotoxischer E. coli (ETEC)-Impfstoff (oral) |
| • Meningokokken B-Impfstoff | • Lyme disease (Borreliose) | | • Shigellen-Impfstoff |
| • Streptococcus pneumoniae-Konjugatimpfstoffe (7-,9-,11-valent) | | | • Campylobacter-Impfstoff (oral) |
| • Enterotoxischer E. coli (ETEC)-Impfstoff (oral) | | | |

Modifiziert nach Clemens R., Auf welche Impfungen müssen wir uns vorbereiten? Workshop „Impfen im nächsten Jahrtausend“ Frankfurt, 9. September 1998.

deren Serotypen vornehmen könnten und daß hierdurch insbesondere die resistenten Stämme dem Immunsystem entkommen könnten [25]. Die Entwicklung der Resistenzlage sollte künftig daher auch unter diesem Aspekt genau beobachtet werden.

Tuberkulose

Häufiger auftretende Mehrfachresistenzen bei *M. tuberculosis* sind nach Angaben der WHO neben der HIV-assoziierten Tuberkulose die wichtigste Ursache für die Zunahme dieser Erkrankung, an der weltweit 1997 etwa 2,9 Mio. Menschen starben [1]. Man schätzt, daß derzeit ca. 5 Mio. Menschen bereits mit mehrfachresistenten Erregern infiziert sind [26]. Die Tuberkulose hat vor allem eine große Bedeutung in den Entwicklungsländern.

In Deutschland waren 1997 knapp 11 000 Erkrankungsfälle gemeldet, wobei gegenüber dem Vorjahr mit 11 814 Fällen ein leichter Rückgang zu verzeichnen war. Multiresistenzen (Isoniazid und Rifampicin) wurden 1996 bei 1,3% der in Deutschland isolierten Stämme nachgewiesen [27]. Im nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien in Borstel wurde von 1993 bis 1997 ein kontinuierlicher Anstieg der resistenten *M.*

tuberculosis-Stämme von 5,9 auf 11,5% beobachtet [28]. In Deutschland sind Lebendimpfstoffe, die Bacillus Calmette-Guerin (BCG) enthalten, verfügbar.

Ein *M. bovis*-Stamm, von dem alle BCG-Impfstoffe abstammen, wurde im Institut Pasteur in Paris durch fortlaufende Passage entwickelt und bereits 1921 erstmals beim Menschen eingesetzt.

Die klinische Wirksamkeit der BCG-Impfstoffe, insbesondere hinsichtlich der Prävention der Lungentuberkulose bei Jugendlichen und Erwachsenen, konnte nie eindeutig belegt werden. Im Gegensatz hierzu wurde für die Anwendung bei Kindern unter 15 Jahren über eine Wirksamkeit von 52–100% für die Miliartuberkulose und die tuberkulöse Meningitis sowie 2–80% für die Lungentuberkulose berichtet. Wegen der Konzeption dieser Studien (nicht randomisierte Auswahl von Impfungen) sollten diese Zahlen jedoch kritisch betrachtet werden [29, 30].

Nach der BCG-Impfung ist bei 1–10% der Impfungen mit unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen, die z. B. auch lokale Ulzerationen, Lymphadenitis und Lupus erythematodes umfassen. Ein aus Sicht der Seuchenbekämpfung klarer Nachteil der BCG-Impfstoffe ist der Umstand, daß Geimpfte im Tuberkulin-Hauttest von natürlich Infizierten nicht unterschieden werden können.

„Die BCG-Impfung wird in Deutschland seit März 1998 nicht mehr von der STIKO empfohlen.“

Aufgrund der relativ günstigen epidemiologischen Situation, der nicht sicher belegbaren Wirksamkeit der BCG-Impfung und der nicht selten schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen, wird die Impfung seit März 1998 in Deutschland nicht mehr von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen.

In den Vereinigten Staaten ist die Impfung nur für Kinder, die einem hohen Infektionsrisiko ausgesetzt sind und für Personen, die sich in Regionen mit dauerhaft hohem Infektionsdruck aufhalten, empfohlen. Im Rahmen ihres Expanded Programme on Immunization (EPI) empfiehlt die WHO in Ländern mit sehr hoher Inzidenz eine einmalige Impfung direkt bei oder kurz nach der Geburt.

Die Behandlung mit antimikrobiell wirkenden Substanzen hat im Rahmen der Bekämpfung der Tuberkulose derzeit einen sehr hohen Stellenwert. Die Entwicklung eines neuen, besser verträglichen und besser wirksamen Impfstoffes ist leider nicht absehbar.

Neue bakterielle Impfstoffe

Jeder neue, gut verträgliche und gut wirksame bakterielle Impfstoff stellt unabhängig von der jeweiligen Resistenzsituation eine Bereicherung des Behandlungsspektrums dar und wird beim Vorliegen entsprechender Voraussetzungen wie z. B. Fehlen gut wirksamer Antibiotika, hohe Resistenz gegen verfügbare Antibiotika, günstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis oder bei ähnlichem Risiko günstigeres Kosten-Nutzen-Verhältnis, auch Anwendung finden.

In Tabelle 1 ist ein Ausblick auf die bakteriellen Impfstoffe gegeben, bei denen die Entwicklungsarbeiten so weit fortgeschritten sind, daß innerhalb der nächsten fünf Jahre mit marktreifen Produkten gerechnet werden könnte. Bezüglich des Lyme-Borreliose-Impfstoffes sollte angemerkt werden, daß bereits in Kürze mit einer Zulassung in den Vereinigten Staaten zu rechnen ist. Die epidemiologische Situation in Europa ist durch das Vorkommen mehrerer bedeutsamer *Borellia-burgdorferi*-Subtypen jedoch deutlich komplizierter und daher völlig verschieden von der Situation in Nordamerika. Da die Resistenzsituation ein stets dynamischer Prozeß ist, wurde im Zusammenhang mit den aufgeführten Neuentwicklungen auf eine Beschreibung der derzeitigen Resistenzlage verzichtet.

Literatur

- World Health Report 1998 (WHO, Genf)
- Christ W (1998) **Entwicklungen und Trends auf dem Gebiet der Antibiotika – Gibt es neue Wirkprinzipien?** Bundesgesundheitsbl 41: 111–116
- Georges P (1987) **Treatment and prevention of Haemophilus influenzae type b meningitis.** *Pediatr Infect Dis* 6: 787–790
- Campos J, Garcia-Tornel S, Sanfelici I (1984) **Susceptibility studies of multiple resistant Haemophilus influenzae isolated from pediatric patients and contacts.** *Antimicrob Agents Chemother* 25: 706–709
- von Kries R, Heinrich B, Böhm O, Windfuhr A, Helwig H (1997) **Systemische Haemophilus influenzae-Erkrankungen in Deutschland: 1992–1995.** *Monatsschr Kinderheilkd* 145: 136–143
- Kirschner W, Koch J (1995) **Durchimpfungsgrade und Impfverhalten bei Kindern in West- und Ostdeutschland im Jahr 1994.** Robert Koch-Institut (Hrsg) *InFo IV*, pp 10–16
- Siedler S, von Kries R, Lüticken R, Reinert RR (1998) **Nation-wide Study on Systemic Pneumococcal Infections among children in Germany 1997.** Kongreßband, *Pneumococcal Vaccines for the World 1998 Conference*, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, S 52
- Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Bakterielle Meningitis in Deutschland 1997.** *Epidemiologisches Bulletin* 12/98, pp 79–81
- Prevention of Pneumococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)** *MMWR* 1997; 46: No. RR-8, 1–24
- Fedson DS (1997) **Clinical Practice and Public Policy For Pneumococcal Vaccination: The Case for Germany.** Presented at the Paul Ehrlich-Institut, 6. Februar 1997 Langen, Germany
- Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliott JA, Facclam RR, Breiman RF (1996) **The continued emergence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States: an update from the Center for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System.** *J Infect Dis* 174: 986–993
- Defining the Public Health Impact of Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae: Report of a Working Group.** *MMWR* 1996; 45: No. RR-5, 1–20
- Klugman KP (1998) **Antimicrobial Resistance.** Kongreßband, *Pneumococcal Vaccines for the World 1998 Conference*, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, pp 13
- a. Klugmann KP (1990) **Pneumococcal resistance to antibiotics.** *Clin Microbiol Rev* 3: 171–196
- Dagan R, Givon N, Sjkolnik L, Yagupsky P, Fraser D (1998) **Coverage by 7, 9 and 11 valent Pneumococcal Conjugate Vaccines (Pnc-V) of Otitis Media (OM) Pathogens in Israel.** Kongreßband, *Pneumococcal Vaccines for the World 1998 Conference*, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, p 27
- Finland M (1979) **Pneumonia and Pneumococcal Infections with special reference to pneumococcal pneumonia.** *Am Rev Respir Dis* 120: 481–502
- Brown EJ, Hosea SW, Hammer CH (1982) **A quantitative analysis of the interactions of antipneumococcal antibody and complement in experimental pneumococcal bacteraemia.** *J Clin Invest* 69: 85–98
- Forester HL, Jahnigen DW, LaForce FM (1987) **Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population.** *Am J Med* 83: 425–430
- Ortquist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Höfer M, Leinonen M, Lindblad I, Sundelof B, Kalin M (1998) **Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people.** *Lancet* 351: 399–403
- Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut. Stand: März 1998.** *Epidemiologisches Bulletin* 15/98, (<http://www.rki.de>)
- Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Fireman B (1998) **Efficacy of Heptavalent Conjugate Pneumococcal Vaccine (Wyeth Lederle) in 37 000 Infants and Children: Results of the Northern California Kaiser Permanente Trial.** Kongreßband, *Pneumococcal Vaccines for the World 1998 Conference*, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, p 18
- Eskola J, Kilpi T, Lankinen K, Haapakoski J, Eerola M, Takala A, Kayhty H (1998) **Finnish Trial of Two Pneumococcal conjugate Vaccines Against Acute Otitis Media.** Kongreßband, *Pneumococcal Vaccines for the World 1998 Conference*, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, p 20
- Edwards KM, White S, Wandling G, Palmer P, Cullay B, Decker MD (1998) **High Rates of Nasopharyngeal Colonization with Resistant Pneumococci in Infants Attending A Private Pediatric Practice.** Kongreßband, *Pneumococcal Vaccines for the World 1998 Conference*, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, 28
- Ungureanu V, Pana M, Gheorghie M, Vranceanu G (1998) **Study of the Sensitivity to Antimicrobial Drugs of Some Streptococcus Pneumoniae Strains isolated from Different Pathological States.** Kongreßband, *Pneumococcal Vaccines for the World 1998 Conference*, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, p 51
- Hermans PWM, Sluijter M, de Groot R (1998) **Frequent Horizontal Transfer of Pneumococcal Capsular Genes: A Threat for Conjugate Vaccine Strategies?** Kongreßband, *Pneumococcal Vaccines for the World 1998 Conference*, 12–14 Oktober, Washington DC, USA, p 73
- Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Kampf gegen die Tuberkulose notwendiger denn je.** *Epidemiologisches Bulletin* 12/98, p 81
- Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Tuberkulose-Situation in Deutschland 1997.** *Epidemiologisches Bulletin* 16/98, pp 113–114
- Robert Koch-Institut (Hrsg) (1998) **Zur Arzneimittelresistenz von M. tuberculosis in Deutschland.** *Epidemiologisches Bulletin* 36/98, p 256
- ACIP (1988) **Use of BCG Vaccines in the Control of Tuberculosis: A Joint Statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis.** *MMWR* 37: 663–664, 669–675
- The role of BCG Vaccine in the Prevention and Control of Tuberculosis in the United States.** *MMWR* July 1996