

# Pneumokokkenimpfung und Serotypen-Replacement: Brauchen wir ein neues Impfstoffkonzept?

S. Kenzel<sup>1,2</sup>  
M. Hufnagel<sup>1</sup>  
R. Berner<sup>1</sup>  
P. Henneke<sup>1,2</sup>

## Infektiologie, Immuntherapie

### Schlüsselwörter

- ▶ invasive Pneumokokkeninfektion
- ▶ Pneumokokken-Serotypen
- ▶ Impfung
- ▶ Polysaccharid-Impfstoffe
- ▶ Konjugatvakzine
- ▶ Serotypen-Replacement

### Keywords

- ▶ invasive pneumococcal disease
- ▶ pneumococcal serotypes
- ▶ vaccination
- ▶ polysaccharide vaccine
- ▶ conjugate vaccine
- ▶ serotype replacement

### Institut

<sup>1</sup>Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

<sup>2</sup>Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg

**eingereicht** 19.1.2010  
**akzeptiert** 18.3.2010

### Bibliografie

**DOI** 10.1055/s-0030-1247868  
Online-Publikation: 17.5.2010  
Dtsch Med Wochenschr 2010;  
135: 1198–1200 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

### Korrespondenz

**PD Dr. med. Philipp Henneke**  
Centrum für Chronische Immundefizienz  
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Mathildenstr. 1  
79106 Freiburg  
Tel. 0761/270-7764  
Fax 0761/270-7760  
eMail philipp.henneke@uniklinik-freiburg.de

## Epidemiologie und Risikofaktoren

Schwere Infektionen durch *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken), insbesondere Pneumonien, Meningitis und Sepsis, gehören zu den führenden Todesursachen weltweit. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation ([www.who.int](http://www.who.int)) sterben jährlich bis zu 10 Millionen Menschen, davon eine Million Kinder, an einer invasiven Pneumokokkeninfektion (invasive pneumococcal disease, IPD). Pneumokokken sind außerordentlich gut an den oberen Respirationstrakt adaptiert und besiedeln dauerhaft den Nasen-Rachen-Raum von ca. 60% aller Kinder in den ersten beiden Lebensjahren und von bis zu 30% aller Erwachsenen [8, 14].

Pneumokokken verursachen ca. 80% aller radiologisch gesicherten Lobärpneumonien bei Kindern. Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes (RKI) erlitten 2005 ca. 200000 Kinder eine Pneumokokkenpneumonie. Im Vergleich dazu ist das Risiko invasiver Pneumokokkeninfektionen im engeren Sinne mit Penetration der Schleimhautbarriere und Erreichen primär steriler Orte des menschlichen Körpers relativ gering. Die Gesamtinzidenz lag 2007 bei 20/100000 bei Kindern unter 2 Jahren und bei 35/100000 bei 80–85-jährigen [21]. Laut RKI erlitten in Deutschland bis 2007 pro Jahr ca. 300 Kinder eine Meningitis, und 20 starben an einer invasiven Pneumokokkeninfektion. Für Kinder ist ein geringes Lebensalter der stärkste Risikofaktor für IPD und Tod durch die Erkrankung. Weiterhin bilden Kindergartenbesuch, chronische Erkrankungen und HIV-Infektionen wichtige Risikofaktoren [16]. Bei Erwachsenen sind der enge Kontakt zu Kindern, Asthma und Rauchen mit gehäuften Pneumokokkeninfektionen assoziiert [13]. Kinder scheinen eine besondere Rolle in der Ausbreitung von Pneumokokkeninfektionen zu spielen, da das Risiko, an einer ambulant erworbenen Pneumonie zu erkranken, proportional mit der Anzahl der im Haushalt lebenden Kinder steigt. Eine Eradikation von Pneumokokken durch antimikrobielle Substanzen ist nicht nur praktisch unmöglich, sondern auch nicht notwendigerweise erstrebenswert. Hingegen bietet die hohe Wirtsspezifität der Pneumokokken eine wesentliche Voraussetzung für eine Impfstrategie zur Vermeidung invasiver Infektionen. Pneumokokken tragen als äußere Hülle eine Polysaccharid-Kapsel. Diese bildet als wesentliche Interaktionsfläche mit löslichen und zellulären Bestandteilen des menschlichen Immunsystems die Grundlage der Einteilung in Serotypen (Agglutination mit spezifischen Seren). Gegenwärtig werden 91 Pneumokokken-Serotypen unterschieden; die meisten können systemische Infektionen verursachen.

## Polysaccharid-basierte Impfstoffe gegen Pneumokokken

Wegen ihrer „Sichtbarkeit“ für das menschliche Immunsystem sind Kapselpolysaccharide naheliegende Impfantigene. Die Entwicklung Polysaccharid-basierter Impfstoffe steht allerdings vor besonderen Herausforderungen. Pneumokokken-Kapselpolysaccharide induzieren nur eine serotypenspezifische Immunität; daher müssen individuelle Polysaccharide im Impfstoff vertreten sein. Polysaccharide sind relativ schwach immunogen bei gleichzeitig sehr hohem Molekulargewicht. Dementsprechend ist die notwendige Polysaccharid-Dosis pro Serotyp in einer Vakzine zwangsläufig hoch, und es kann nur eine begrenzte Zahl von Kapseltypen berücksichtigt werden.

## Polysaccharid-Impfstoffe

Vor mehr als 50 Jahren wurde der erste Polysaccharid-Impfstoff gegen Pneumokokken eingeführt. Er deckt heute als Pneumovax® (Sanofi Pasteur MSD) 23 Serotypen ab (PPV23), die zum Zeitpunkt der Freigabe dieses Präparates (2001) für 72 bis 95% aller invasiven Pneumokokken-Infektionen in USA verantwortlich waren. Pneumovax® enthält je 25 µg Kapselpolysaccharid der Serotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F und 33F.

Die aktuellen Daten zur klinischen Wirksamkeit von PPV23 sind ernüchternd. Während eine Cochrane-Analyse für diesen Impfstoff noch eine Schutzwirkung vor invasiven Infektionen von über 70% errechnete, ermittelten Schweizer Sozialmediziner in einer Metaanalyse ein relatives Risiko von 0,9, und damit eine Reduktion des Erkrankungsrisikos durch die Impfung um lediglich 10% [11]. Die aktuelle Empfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim RKI (2009) sieht den Einsatz von Pneumovax® nur noch für Patienten ab dem 60. Lebensjahr mit chronischen Grunderkrankungen vor. Aufgrund der durch Polysaccharid-Impfstoffe induzierten sogenannten „Immuntoleranz“ stellen Boosterimpfungen ein relevantes Problem dar, da die Immunantwort durch Auffrischimpfungen vermindert statt verstärkt werden kann (= Hyporesponsiveness) und zusätzlich bei Auffrischimpfungen mit PPV23 verstärkte Lokalreaktionen zu beobachten sind. Im Epidemiologischen Bulletin von 07/2008 empfiehlt die STIKO daher eine Auffrischimpfung nach frühestens 5 Jahren nur noch bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion und chronischen Nierenerkrankungen.

## Konjugatimpfstoffe

Reine Polysaccharid-Impfstoffe wirken vor dem 2. Lebensjahr und ab dem 60. Lebensjahr nur sehr unzuverlässig. Das kindliche Immunsystem reagiert auf Polysaccharide in den ersten Lebensjahren lediglich mit einer T-Zell-unabhängigen, kurzfristigen B-Zell-vermittelten IgM-Antwort. Die induzierten spezifischen IgG-Spiegel sind gering; ein immunologisches Gedächtnis wird nicht aufgebaut. Auch die Antikörper-Affinitätsreifung und die Möglichkeit des Immunglobulin-Klassenwechsels von IgM zu IgG („Isotype switching“) ist bei Polysaccharid-Antigenen eingeschränkt. Patienten ab dem 60. Lebensjahr zeigen ebenfalls eine reduzierte, insbesondere B-Zell-abhängige Immunantwort gegen Polysaccharide, die auch als Immunseneszenz bezeichnet wird. Die dargestellten Probleme können z.T. durch die chemische Kopplung der Polysaccharide an Peptidmoleküle, beispielsweise an den immunogenen, jedoch nicht-toxischen Anteil des Diphtherietoxoid CRM197 umgangen werden. So kann eine T-Zell-abhängige Immunantwort mit höheren Antikörpertitern und einem immunologischen Immungedächtnis mit boosterfähigem Schutz bereits in den ersten beiden Lebensjahren induziert werden. Prevenar® wurde als erster Pneumokokken-Konjugatimpfstoff in den USA (Zulassung 2000) entwickelt und deckt die 7 dort häufigsten invasiven Serotypen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F) ab. Eine an 37868 gesunden Säuglingen und Kleinkindern durchgeführte Zulassungsstudie ergab eine Wirksamkeit für die in der Impfung enthaltenen Serotypen von 93,9% (95% Vertrauensbereich [CI] 79,6–98,5%) sowie eine Effektivität von 89,1% (73,7–95,8%) für alle Serotypen [4,5]. Somit konnte rechnerisch durch 411 Impfungen eine invasive Pneumokokkeninfektion und durch 151 Impfungen eine Pneumonie verhindert werden. Seit Einführung der routinemäßigen Prevenar® Impfung ist in allen Ländern mit einer Surveillance ein Rückgang der Inzidenz an invasiven Pneumokokkeninfektionen zu verzeichnen. Dieser Effekt beschränkt sich nicht nur auf die geimpften Kinder, sondern aufgrund eines Herdeneffektes auch auf Erwachsene, vor allem in der Risikogruppe der über 65-Jährigen. Neben dem Rückgang an invasiven Pneumokokkeninfektionen ist auch ein Rückgang der Inzidenz aller Pneumonien, akuter Mittelohrentzündungen, der Pneumokokken-Antibiotikaresistenz und des generellen Antibiotikaverbrauchs dokumentiert [15]. Zum Zeitpunkt der Zulassungsstudie für Prevenar® ergab sich in Deutschland auf Basis der lokalen Serotypen-Epidemiologie eine Effektivität von

Prevenar® für alle Pneumokokkeninfektionen von 62% bei Kindern und 46% bei Erwachsenen. Nicht zuletzt diese mäßige Effektivität hat zu einer Verzögerung bei der generellen Impfpfhlung durch die STIKO geführt. Darüber hinaus führt der Konjugatimpfstoff – im Gegensatz zum Polysaccharid-Impfstoff – zu einer erheblichen Reduktion der Kolonisationsrate durch die in der Vakzine enthaltenen Serotypen (Vakzine-Serotypen) [7].

## Resistenzverhalten und Serotypen-Replacement

Während einerseits die Reduktion der Kolonisationsrate für den Effekt der Herdenimmunität entscheidend ist, birgt die Veränderung der ökologischen Nische andererseits das Risiko, dass andere, sogenannte Nicht-Vakzine-Serotypen an Häufigkeit zunehmen. Dieses als Serotypen-Replacement bezeichnete Phänomen stellt den mittelfristigen Erfolg eines Impfstoffs in Frage [22]. Bereits während der Zulassungsstudien zeigte sich innerhalb weniger Wochen nach Impfung ein Serotypen-Replacement in der nasopharyngealen Flora [18]. Doch die Epidemiologie der Pneumokokken-Serotypen in der ökologischen Nische des humanen Respirationstrakts ist schon per se dynamisch und vielen, sowohl endogenen als auch exogenen Einflussfaktoren unterworfen. Beispielsweise seien die Anwesenheit bestimmter anderer Bakterien in der Mischflora der Atemwege, Antibiotikaeinsatz, Wohndichte und altersassoziierte Immunität genannt. Für die Prävalenz einzelner Serotypen bestehen deutliche regionale Unterschiede. So lag die Prävalenz von Serotyp 14 unter den invasiven Pneumokokkenisolaten zwischen 1997–2006 bei 22% in Bremen, aber bei 44% in Thüringen [12]. Unabhängig von regionalen Unterschieden treten bestimmte Serotypen häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Ferner ist die Serotypenverteilung zeitlichen Schwankungen unterworfen. Beispielsweise wurde in Süd-Korea zwischen 1991 und 2003, also noch vor der Einführung der Konjugatimpfung, bei den invasiven Pneumokokkenisolaten eine spontane Zunahme der Serotypen 19A und 6A von 0% auf 26% beobachtet. Dieses Serotypen-Replacement wurde auf eine lokale, aber auch weltweite serotypenspezifische Änderung des Antibiotikaresistenzspektrums zurückgeführt [2,6].

In den USA ist seit Einführung der Konjugatimpfung, wenn auch in geringem Ausmaß, ein Serotypen-Replacement beobachtet worden. Dieses betrifft insbesondere Sero-

typ 19A, der im 7-valenten Konjugatimpfstoff nicht enthalten war, häufig invasiv ist und eine relativ hohe Resistenzrate gegen Penicillin aufweist. Der relative Anteil von 19A bei invasiven Pneumokokkeninfektionen hat sich zwischen 1999 und 2004 vervierfacht, bleibt aber mit ca. 8% weiter gering [1]. Trotz Serotypen-Replacement ist die Rate invasiver Pneumokokkeninfektionen im gleichen Zeitraum deutlich zurückgegangen [10,15]. Weiter ist bemerkenswert, dass nach Einführung der Konjugatimpfung die Rate von Infektionen durch makrolidresistente Keime überproportional stark zurückgegangen ist [23]. Dieses ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass Makrolidresistenz insbesondere impfpräventable Serotypen betrifft. Mit einer Resistenzrate von 20–30% stellen laut CAPNETZ Infektionen durch makrolidresistente Pneumokokken auch in Deutschland ein signifikantes Problem dar. Etwa die Hälfte dieser Keime ist Serotyp 14 zuzuordnen. Somit könnte auch in Deutschland durch konsequente Umsetzung der Impfpfhlung durch Eradikation der entsprechenden Serotypen die Rate makrolidresistenter Keime deutlich reduziert werden [21,20].

## Fortschritte in der Impfstoffentwicklung

Theoretische Überlegungen und die Erfahrungen mit Prevenar® haben zur Entwicklung höhervalenter Konjugatimpfstoffe geführt. Im Frühjahr 2009 wurde der 10-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff Synflorix® (GlaxoSmithKline) zugelassen. Neben den in Prevenar® enthaltenen Polysacchariden wurden hier zusätzlich Polysaccharide der in Europa prävalenten Serotypen 1, 5 und 7F hinzugefügt. Weiterhin wurden unterschiedliche Trägerproteine (Protein D-Trägerprotein 9, 16 µg aus nicht-typisierbarem Haemophilus influenzae und Protein 3 aus dem Diphtherietoxoid, 6 µg) sowie eine andere Kapselpolysaccharid-Zusammensetzung verwendet (1 µg der Serotypen 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 und 23F, 3 µg der Serotypen 4, 18C, 19F). Der seit Dezember 2009 zugelassene Konjugatimpfstoff Prevenar13® (Wyeth) ist für Kinder ab der 6. Lebenswoche zugelassen und bietet zusätzlichen Schutz gegen die Serotypen 3, 6A und 19A (Trägerprotein CRM197). Mit diesem 13-valenten Impfstoff kann eine Serotypenabdeckung von 84% erreicht werden. Bei Erwachsenen folgen in der Häufigkeit nach Serotyp 14 die Serotypen 3, 4, 7F 9V und 23F, so dass auch hier die Erweiterung des Konjugatimpfstoffes einen protektiven Effekt erzielen dürfte. Das Impfschema um-

fasst für alle Konjugatimpfstoffe drei Dosen im ersten Lebensjahr (mit 2, 3 und 4 Monaten) und eine vierte Dosis im Alter von 12–14 Monaten.

So wäre es naheliegend, höhervalente Konjugatimpfstoffe für eine noch bessere Serotypenabdeckung zu entwickeln. Allerdings ist die Herstellung von Konjugatimpfstoffen sehr aufwendig. Die hochreinen, serotyp-spezifischen Polysaccharide müssen jeweils individuell an das Trägerprotein gekoppelt werden. Die entstehenden Vakzine unterliegen zunächst individuellen Qualitätskontrollen, bevor sie kombiniert und erneut überprüft werden. Bis zur Freigabe einer einzelnen Impfstoffcharge von Prevenar® werden über etwa 12 Monate insgesamt 230000 Arbeitsstunden, 17 Tonnen Rohstoffe und 300000 Liter Wasser investiert und mehr als 5000 Teststufen durchlaufen. Der Ersatz von Serotypen scheint daher zukünftig realisierbarer als die Hereinnahme zusätzlicher Serotypen.

## Ausblick

Der aufwendige Herstellungsprozess von Konjugatimpfstoffen und die komplexe Immunologie gegen Polysaccharide sind ein starker Anreiz zur Entwicklung innovativer, Serotyp-unabhängiger Impfstoffkonzepte. Dabei bieten sich insbesondere unter Pneumokokken konservierte Oberflächenproteine, wie beispielsweise PspA, PspC, PiaA und PiuA, oder Virulenzfaktoren, wie Pneumolysin oder Autolysin, als Antigene an. PspA und PsaA sind bereits in Phase-I-Studien getestet worden und zeigten dabei eine ausreichende Induktion protektiver Antikörper. Die Idee eines universellen Pneumokokken-Impfstoffes könnte mittels zweier anderer Oberflächenproteine, BVH 3 und BVH 11 Realität werden. Dieser Impfstoff befindet sich zurzeit in einer klinischen Phase-II-Studie, nachdem in verschiedenen Mausmodellen protektive spezifische Immunglobulinspiegel induziert werden konnten [3,9,19]. Darüber hinaus ist eine Ganzzellvakzine entwickelt worden, die im Tiermodell über CD4+ und IL17A-produzierende T-Lymphozyten Protektion gegen invasive Infektionen verleiht, die nicht antikörpervermittelt ist [17]. Eine Phase-I-Studie mit einem vom Instituto Butantan (Sao Paulo, Brazil) entwickelten Ganzzell-Impfstoff ist in Vorbereitung.

Konjugatimpfstoffe gegen Pneumokokken bieten die Perspektive, einer der wichtigsten Infektionskrankheiten weltweit vorzubeugen. Dies ist für Kleinkin-

der in hochindustrialisierten Ländern eindrucksvoll belegt worden. Allerdings macht die molekulare Variabilität der Polysaccharid-Kapsel und die Dynamik in der Verteilung von kolonisierenden Pneumokokken-Serotypen eine kontinuierliche und umfangreiche mikrobiologische Surveillance unerlässlich. Da die Herstellung von Konjugatimpfstoffen sehr aufwendig ist und permanenter Innovation bedarf, ist die Suche nach ökonomischeren, aber vergleichbar effektiven Impfstoff-Konzepten notwendig. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt bleiben jedoch Konjugatimpfstoffe die tragende Säule in der Prävention invasiver Pneumokokkeninfektionen. Die Suche nach Alternativen sollte mit der Weiterentwicklung dieses faszinierenden Konzepts, z.B. bezüglich Stabilität und Immunogenität, nicht konkurrieren.

## Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Seit Einführung des Konjugatimpfstoffs gegen Pneumokokken konnte die Inzidenz invasiver Infektionen deutlich gesenkt werden.
- ▶ Der Preis mit dem dieses hocheffektive Impfprogramm erkaufte wird, ist ein erhöhtes Risiko für ein Serotypen-Replacement, das durch eine Zunahme invasiver Infektionen durch Nicht-Vakzine-Serotypen einen nachhaltigen Erfolg der verfügbaren Impfstoffe gefährden könnte.
- ▶ Da eine Ausweitung der Serotypenabdeckung technisch nicht mit dem Konzept von Polysaccharid-Impfstoffen vereinbar ist, könnte eine kontinuierliche und auf die regionale Serotypenprävalenz abgestimmte Anpassung der Impfstoffzusammensetzung eine langfristige Effektivität der Konjugatvakzine sicherstellen.
- ▶ Gleichzeitig sollten innovative, bereits in der Entwicklung befindliche Impfstoffkonzepte weiter verfolgt werden.

**Autorenerklärung:** RB hat von Wyeth-Pfizer, GSK, Sanofi Pasteur und MSD Vortragshonorare erhalten; PH hat von Wyeth-Pfizer und GSK Vortragshonorare erhalten.

## Literatur

- 1 Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction. *Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 144–148
- 2 Bae S, Lee K. Distribution of capsular serotypes and macrolide resistance mechanisms among macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 213–216
- 3 Barocchi MA, Censini S, Rappuoli R. Vaccines in the era of genomics: the pneumococcal challenge. *Vaccine* 2007; 25: 2963–2673

- 4 Black S, Lieu TA, Ray GT, Capra A, Shinefield HR. Assessing costs and cost effectiveness of pneumococcal disease and vaccination within Kaiser Permanente. *Vaccine*, 2000; 19: Suppl 1, S83–86
- 5 Black S, Shinefield H et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187–195
- 6 Choi EH, Kim SH, Eun BW et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 275–281
- 7 Douglas RM, Hansman D, Miles HB, Paton JC. Pneumococcal carriage and type-specific antibody. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1183–1185
- 8 Go C, Asnis DS, Saltzman H. Pneumococcal pericarditis since 1980. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1338–1340
- 9 Hamel J, Charland N, Pineau I et al. Prevention of pneumococcal disease in mice immunized with conserved surface-accessible proteins. *Infect Immun* 2004; 72: 2659–2670
- 10 Hicks LA, Harrison LH, Flannery B et al. Incidence of pneumococcal disease due to non pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis* 2007; 196: 1346–1354
- 11 Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. *CMAJ* 2009; 180: 48–58
- 12 Imohl M, Reinert RR, van der Linden M. Regional differences in serotype distribution, pneumococcal vaccine coverage, and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal disease among German federal states. *Int J Med Microbiol* 2009; 300: 237–247
- 13 Juhn YJ, Kita H, Yawn BP et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 719–723
- 14 Klacsann PG, Bulkley BH, Hutchins GM. The changed spectrum of purulent pericarditis. *Am J Med* 1977; 63: 666–673
- 15 Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1455–1463
- 16 Levine OS, Farley M, Harrison LH et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children. *Pediatrics* 1999; 103: E28–
- 17 Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J Mol Med* 2010; 88: 135–142
- 18 Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* 1996; 348: 271–272
- 19 Ogunniyi AD, Grabowicz M, Briles DE, Cook J, Paton JC. Development of a vaccine against invasive pneumococcal disease based on combinations of virulence proteins of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2007; 75: 350–357
- 20 Pletz MW, Maus U, Hohlfeld JM, Lode H, Welte T. Pneumokokkenimpfung: Konjugatimpfstoff induziert Herdenimmunität und reduziert Antibiotikaresistenz. *Dtsch med Wochenschr* 2008; 133: 358–362
- 21 Reinert RR, Haupts S, van der Linden M et al. Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001–2003. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 985–991
- 22 Spratt BG, Greenwood BM. Prevention of pneumococcal disease by vaccination. *Lancet* 2000; 356: 1210–1211
- 23 Stephens DS, Zughaier SM et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet* 2005; 365: 855–863