

Übertragbare Krankheiten

Epidemiologie invasiver und nicht-invasiver Pneumokokkeninfektionen 2003

Die sicheren und wahrscheinlichen Fälle invasiver Pneumokokkeninfektionen lagen 2003 mit 924 Meldungen um 4,5% über dem Vorjahresstand. Unter 5- und über 65-Jährige waren die Hauptbetroffenen, wobei Männer durchweg häufiger erkrankten als Frauen. Der Anteil antibiotikaresistenter invasiver Isolate war weitgehend stabil, während sich bei den nicht-invasiven Isolaten der mehrjährig ansteigende Trend reduzierter Penicillinempfindlichkeit fortsetzte. Die potentielle Abdeckung durch den 7-valenten Pneumokokkenimpfstoff betrug 75% der bei unter 2-Jährigen gefundenen invasiven und 64% der nicht-invasiven Serotypen.

INVASIVE PNEUMOKOKKENINFEKTIONEN

Demographie, Geographie

Im Jahre 2003 wurden dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) 924 Fälle invasiver Pneumokokkeninfektionen gemeldet. Dies entspricht einer Inzidenz von 12,5 Fällen pro 100 000 Einwohner und bedeutet im Vergleich zum Vorjahr (884 Fälle) eine Zunahme um 4,5% [1]. 815 Fälle (88,2%) wurden sowohl vom behandelnden Arzt als auch vom in-

volvierten Labor gemeldet, in 10 Fällen (1,1%) fehlte die Labormeldung, in 99 Fällen (10,7%) die ärztliche Ergänzungsmeldung.

Die zeitliche Entwicklung der Fallzahlen zeigt einen zweigipfeligen Verlauf mit wöchentlichen Spitzenwerten von etwa 40 Meldungen im Winter und Frühjahr (Abbildung 1). Die Meldungen verteilten sich sehr ungleichmässig über die verschiedenen Kantone: während aus Glarus keine Fälle gemeldet wurden, lag die Inzidenz beispielsweise im Tessin und im Kanton Genf bei über 20 Fällen pro 100 000 Einwohner (Ew.) (Abbildung 2).

Die Altersverteilung entspricht mit hohen Inzidenzen bei den unter 5-Jährigen und den über 65-Jährigen weitgehend der Situation im Jahre 2002 (Tabelle 1). Männer waren 2003 mit 14,2 gemeldeten Fällen pro 100 000 Ew., wie bereits in den Vorjahren, in stärkerem Masse von invasiven Pneumokokkenkrankungen betroffen als Frauen (10,8 Fälle/100 000 Ew.). Dieser ge-

schlechtsabhängige Trend zieht sich durch sämtliche Altersgruppen (Abbildung 3).

Klinisches Bild, Letalität

820 Meldungen (88,7%) enthielten – teilweise mehrfache – Angaben zur klinischen Erscheinungsform der Pneumokokkeninfektionen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten litt an Pneumonien (Tabelle 2), bei altersstratifizierter Betrachtung in erster Linie die über 65-Jährigen, während bei den unter 5-Jährigen Bakteriämien ohne Fokus dominierten (Abbildung 4). 620 Meldungen (67,1%) machten Angaben zum Verlauf der Infektion: 111 Patienten (17,7%) starben, davon 82 (73,9%) über 65-Jährige, in deren Altersgruppe sich die Letalität im Vergleich zum Vorjahreswert um 52,4% erhöhte (Tabelle 2).

Informationen zum Impfstatus fanden sich bei 773 Fallmeldungen (83,7%). 26 Patienten (3,4%) waren gegen Pneumokokken geimpft, mit Ausnahme eines 8-jährigen Kindes sämtlich Erwachsene. Bei 25 der 26 Geimpften lagen für invasive Pneumokokkenkrankungen prädisponierende Risikofaktoren vor. 421 (54,5%) waren ungeimpft und 331 (42,8%) hatten einen unbekannten Impfstatus.

Nationales Zentrum für invasive Pneumokokken (NZPn)

Das NZPn erhielt 2003 901 Stammisolate von mikrobiologischen Laboren zur Antibiotikaresistenzbestimmung und Serotypisierung. Ein unmittelbarer Abgleich mit den anonymisierten Meldedaten ist nicht möglich. Die Datensätze stimmen jedoch in ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung gut überein (nicht dargestellt). Berücksichtigt man

DATENQUELLEN

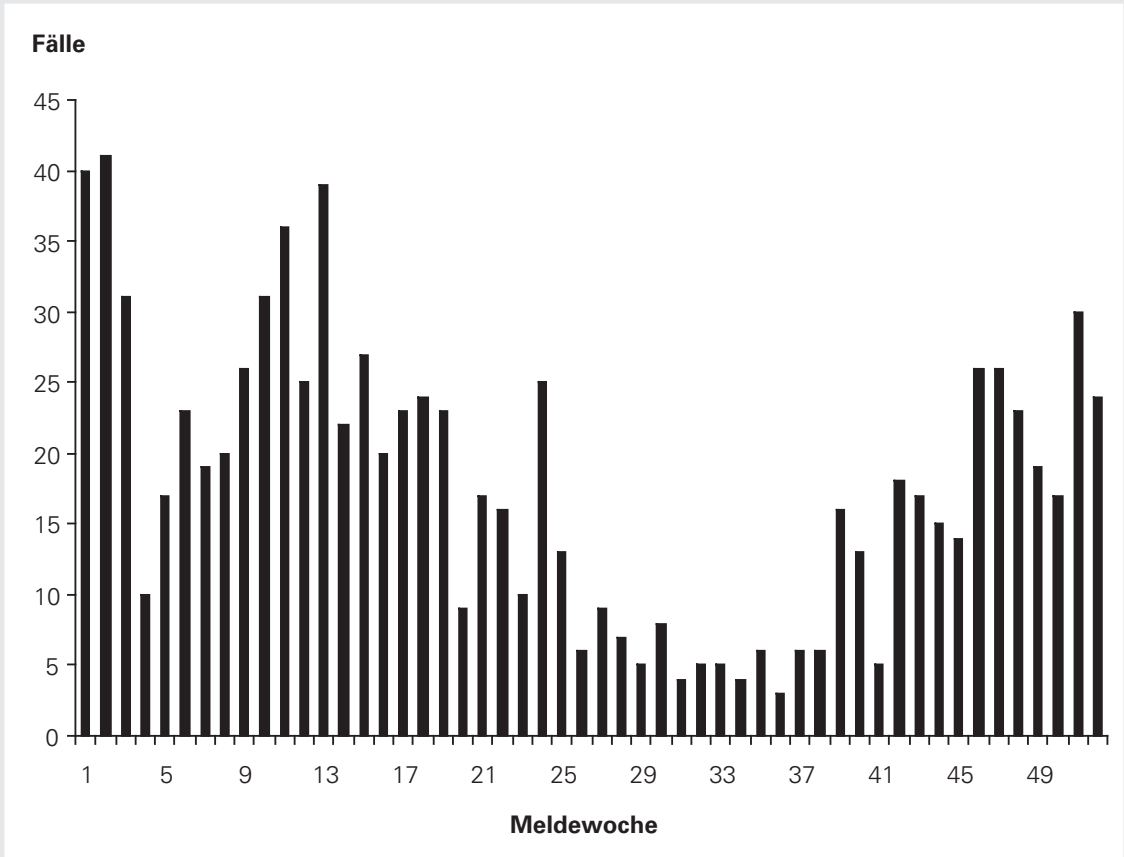
Die epidemiologische Auswertung invasiver Pneumokokkeninfektionen stützt sich auf die im Rahmen der ärztlichen und Labormeldepflicht erhobenen Daten. Invasive Isolate werden am Nationalen Zentrum für invasive Pneumokokken (NZPn), das am Institut für Infektionskrankheiten der Universität Bern angesiedelt ist, serotypisiert und auf Resistenzen untersucht. Die Charakterisierung nicht-invasiver Pneumokokkenisolate wird durch die Überwachung im Rahmen des Sentinella-Netzwerkes möglich. Die daran freiwillig teilnehmenden niedergelassenen Ärzte sind gehalten, bei allen Patienten mit akuter Otitis media und Pneumonie einen Rachen- oder Nasopharyngealabstrich zu entnehmen und an das NZPn zu schicken, wo kulturelle Anzucht und weitergehende Untersuchungen (s. o.) erfolgen.

Tabelle 1

Gemeldete invasive Pneumokokkenkrankungen nach Altersgruppen, 2002 und 2003

Alter (Jahre)	2002			2003		
	n	(n/100 000)	RR (95%-VI)	n	(n/100 000)	RR (95%-VI)
< 1	19	26,4	6,7 (4,1–10,9)	18	25,3	5,9 (3,6–9,7)
1 bis 4	45	14,4	3,7 (2,6–5,2)	50	16,3	3,8 (2,7–5,3)
5 bis 9	14	3,4	0,9 (0,5–1,5)	22	5,4	1,3 (0,8–2,0)
10 bis 15	5	0,9	0,2 (0,1–0,6)	18	3,4	0,8 (0,5–1,3)
16 bis 44	118	3,9	Referenz	129	4,3	Referenz
45 bis 64	205	11,0	2,8 (2,2–3,5)	213	11,3	2,6 (2,1–3,3)
65+	474	41,7	10,6 (8,7–13,0)	472	41,1	9,6 (7,9–11,7)
Alle Altersgruppen	884	12,3		924	12,5	

Abbildung 1
Gemeldete invasive Pneumokokkenerkrankungen nach Meldewoche, 2003



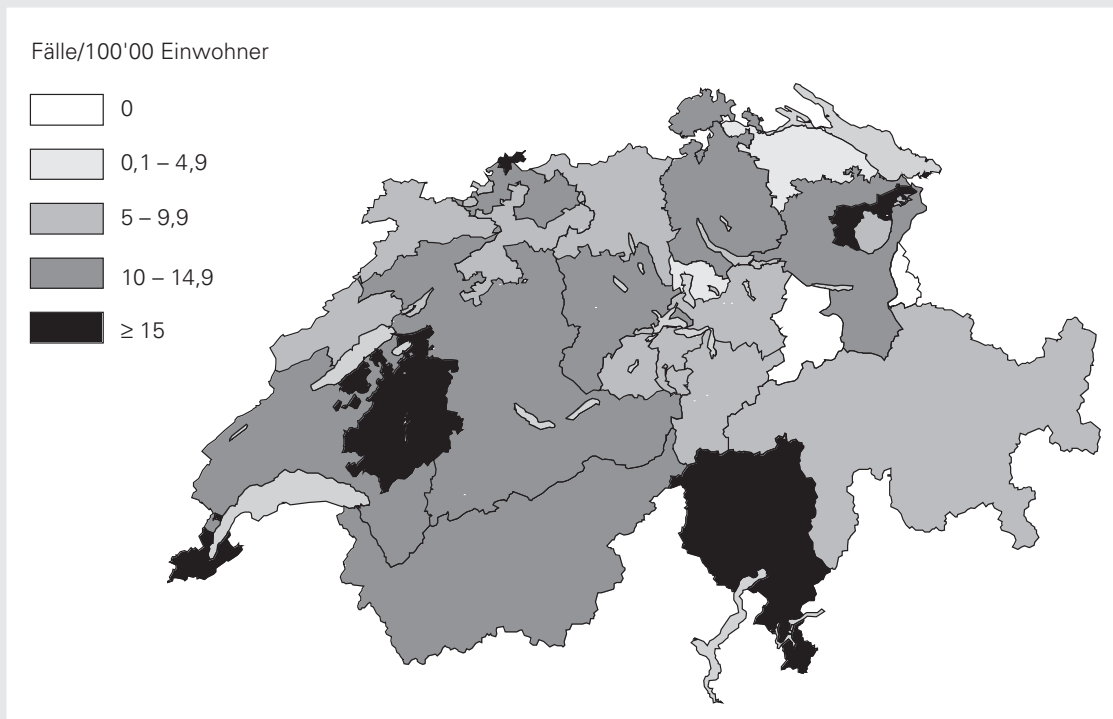
zusätzlich die Heimatkantone der Patienten, lässt sich abschätzen, dass in etwa 80% der dem BAG gemeldeten Fälle Pneumokokkenstämme an das NZPn gesandt wurden. Etwa 160 Isolate gingen an das NZPn, ohne dass die Erkrankungsfälle dem BAG gemeldet wurden.

Tabelle 2
Klinisches Bild und Letalität der gemeldeten invasiven Pneumokokkenerkrankungen, 2002 und 2003

	2002		2003		p (Chi ² -Test)
	n	%	n	%	
Ergänzungsmeldungen	744		825		
Fälle mit klin. Angaben ^a	732	100,0	820	100,0	
Pneumonie/Pleuritis	538	73,5	619	75,5	0,7
Bakteriämie/Sepsis	326	44,5	369	45,0	0,9
Meningitis	64	8,7	74	9,0	0,9
Andere	35	4,8	18	2,2	0,01
Fälle mit Verlaufsangaben	664		627		
Letalität gesamt	89/664	13,4	111/627	17,7	0,07
<1 Jahr	0/16	0	2/13	15,4	0,2 ^b
1-4 Jahre	2/36	5,6	0/38	0	0,5 ^b
5-64 Jahre	29/263	11,0	27/251	10,8	0,9
≥ 65 Jahre	58/349	16,6	82/324	25,3	0,02
bei mindestens einem Risikofaktor	66/362	18,2	74/339	21,8	0,3

^a mehrere Angaben pro Fall möglich
^b Fisher's exact test

Abbildung 2
Inzidenzen gemeldeter invasiver Pneumokokkenkrankungen je Kanton, 2003



Antibiotikaresistenzen

Von 901 Isolaten besaßen 260 (28,9%) eine herabgesetzte Empfindlichkeit auf mindestens eines der untersuchten Antibiotika Penicillin, Ceftriaxon, Erythromycin, Cotrimoxazol oder Levofloxacin und 68

(7,5%) eine herabgesetzte Empfindlichkeit auf 3 oder mehr Wirkstoffklassen. Tabelle 3 zeigt das Resistenzprofil: im Vergleich zu den Vorjahreswerten (13% bzw. 19%) sanken die Anteile von Stämmen mit reduzierter Sensibilität auf Peni-

cillin und Cotrimoxazol geringfügig, während die Anteile der übrigen Resistenzen weitgehend stabil blieben. Bei den unter 2-Jährigen lagen die Anteile reduziert empfindlicher Stämme tendenziell höher als in der untersuchten Gesamtpopulation. In

Tabelle 3

Nationales Zentrum für invasive Pneumokokken, Untersuchungsergebnisse 2003: Anteil (%) der auf Antibiotika eingeschränkt bzw. nicht empfindlichen invasiven Pneumokokkenstämme nach Region und bei unter 2-Jährigen

	n	Penicillin		Erythromycin	TMP/SMX	Levofloxacin
		I ^(a)	R ^(b)	R ^(c)	R ^(d)	R ^(e)
Untersuchte Isolate gesamt	901	8,3	2,8	14,0	16,3	0,9
Westschweiz^f	339	11,8	5,0	19,5	20,4	0,3
Übrige Schweiz	562	6,2	1,4	10,7	13,9	1,2
p für Regionalvergleich		0,01 ^g	0,002 ^g	0,002 ^g	0,01 ^g	0,1 ^g
Alter <2 Jahre	36	16,7	2,3	22,2	30,1	0
p für Vergleich						
<2 Jahre vs alle Altersgruppen		0,1 ^h	1,0 ^h	0,2 ^g	0,06 ^g	nicht durchführbar

^a Intermediär resistent: MHK >0,06 mg/l

^b Resistent: MHK >1,0 mg/l

^c Resistent: MHK >0,25 mg/l

^d Resistent: MHK >0,5/9,5 mg/l

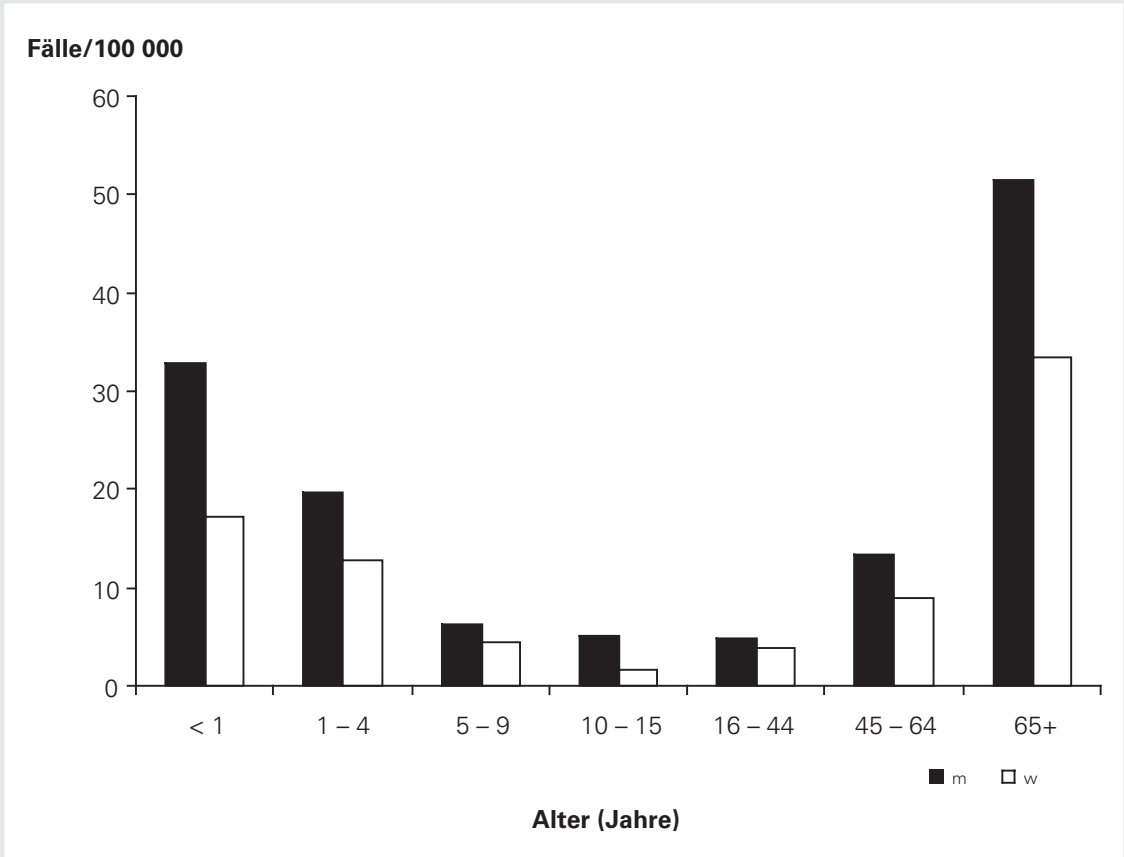
^e Resistent: MHK >2,0 mg/l

^f Genf, Waadt, Wallis, Neuenburg, Freiburg und Jura

^g Chi²-Test

^h Fisher's exact test

Abbildung 3
Gemeldete Fälle invasiver Pneumokokkenerkrankungen nach Alter und Geschlecht, 2003



der Westschweiz (Genf, Waadt, Wallis, Neuenburg, Freiburg und Jura) gab es, wie schon in den Vorjahren, signifikant höhere Anteile resistenter Pneumokokken als in der übrigen Schweiz.

Serotypen
Die häufigsten Serotypen waren 14

(15,6%; 2002: 13,9%), 3 (10,5%; 2002: 10,1%) und 4 (8,7%; 2002: 8,1%). Der Anteil des Serotyps 23F, der 2002 noch mit 8,2% an dritter Stelle lag, sank 2003 auf 6,3%. Die im 7-valenten Konjugatimpfstoff gegen Pneumokokken enthaltenen sieben Serotypen deckten 75% (2002: 48%; $p = 0,3$) der bei unter 2-

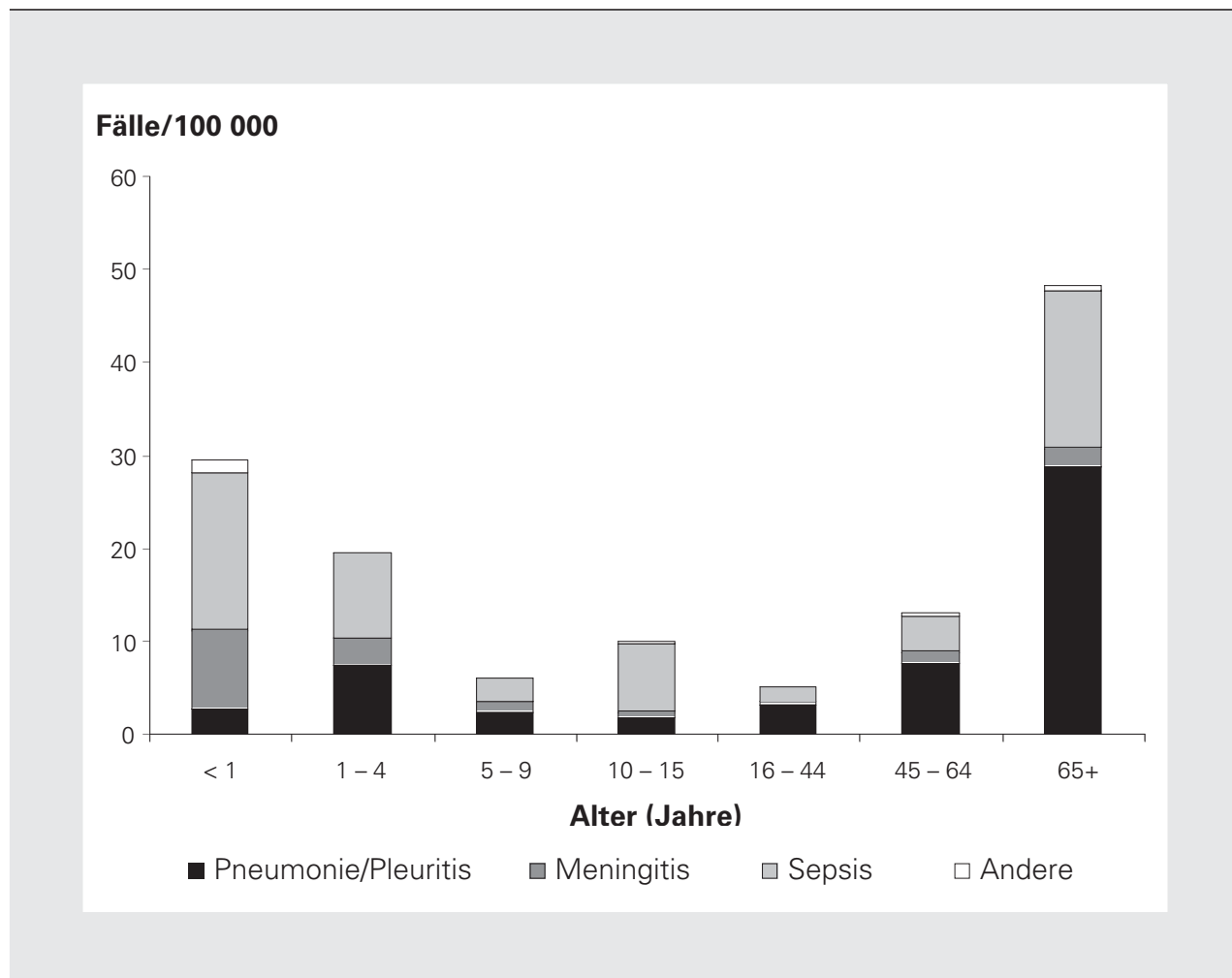
jährigen Patienten gefundenen Stämme ab (Tabelle 4). Von den drei häufigsten Serotypen reagierte einzig Serotyp 14 mit einem Anteil von 21,3% in nennenswertem Masse intermediär oder gänzlich resistent auf Penicillin und machte 33,8% aller multi-, d.h. gegen mindestens drei Wirkstoffklas-

Tabelle 4
Nationales Zentrum für invasive Pneumokokken, Untersuchungsergebnisse 2003: Anteil der in den 7- und 9-valenten Konjugatimpfstoffen enthaltenen Serotypen und -gruppen an den invasiven Stämmen pädiatrischer Herkunft

Alter (J)	n	7-valent		9-valent	
		Serotypen ^a % (95%-VI)	Serogruppen ^b % (95%-VI)	Serotypen ^c % (95%-VI)	Serogruppen ^d % (95%-VI)
< 2	36	75 (59-86)	86 (71-94)	75 (59-86)	86 (71-94)
< 5	63	63 (51-74)	71 (59-81)	67 (54-77)	75 (63-84)
<17	95	55 (45-64)	62 (52-71)	62 (52-71)	69 (60-78)

^a 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
^b 4, 6, 9, 14, 18, 19, 23
^c 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
^d 1, 4, 5, 6, 9, 14, 18, 19, 23

Abbildung 4
Gemeldete Fälle invasiver Pneumokokkenkrankungen nach Alter und klinischem Bild, 2003



sen resistenten Pneumokokken aus. Er kam 2003, wie auch schon im Vorjahr, in der Westschweiz häufiger vor als in der übrigen Schweiz (17,1% versus 14,8%; $p = 0,4$) und wies dort zudem einen signifikant höheren Anteil penicillinunempfindlicher Vertreter auf (36,2% versus 10,8%, $p = 0,004$).

TRÄGERTUM PNEUMOKOKKEN BEI PATIENTEN MIT RESPIRATORISCHER INFektion

Innerhalb des Jahres 2003 wurden im Rahmen des Sentinellanetzwerkes 719 Nasopharyngeal- und Rachenabstriche entnommen und am NZPn analysiert. 587 (81,6%) der Proben stammten von Patienten mit akuter Otitis media, 118 (16,4%) von Patienten mit Pneumo-

nie (keine Angaben für 14 Patienten). Aus 304 (42,3%) Abstrichen konnte *Streptococcus pneumoniae* isoliert werden. Das Pneumokokkenträgertum betrug aufgeschlüsselt nach Alterskategorien: <2 Jahre 63,6%, 2-4 Jahre 53,6%, 5-16 Jahre 38,5%, 17-64 Jahre 20,7% und >64 Jahre 15,8% (keine Altersangaben für 3 Patienten).

Antibiotikaresistenz

Die Suszeptibilität der Isolate für Penicillin, Erythromycin, Cotrimoxazol und Levofloxacin ist in Tabelle 5 dargestellt. Der Anteil für Penicillin nicht suszeptibler Pneumokokken (PNSP) bei Kindern unter 17 Jahren hat im Vergleich zum Vorjahr wiederum leicht zugenommen (2002: 14,6%, 2003: 15,8%, $p > 0,05$) (3). Dieser ansteigende Trend ist seit Beginn der Sentinellaüberwachung

der Pneumokokkenresistenzen zu verzeichnen (1998: 12,0% PNSP). Den höchsten Anteil resistenter Stämme zeigen weiterhin Kinder unter zwei Jahren. In der deutschsprachigen Schweiz stieg der Anteil an PNSP 2003 auf 18,8% (1998: 11,1%, 2002: 17,3%), in der französischsprachigen Schweiz betrug er 2003 25,0% (1998: 19,8%, 2002: 26,3%). Ebenso nahm in dieser Gruppe der Anteil hochresistenter PNSP deutlich zu (1998: 0%, 2003: 4,2%). Von den PNSP waren 13,9% intermediär empfindlich (MHK 0,75 bis 1,5 mg/L) gegen Ceftriaxon.

Der Anteil Makrolid-resistenter Pneumokokken verhielt sich stabil bis leicht rückläufig. Weiterhin sind aber 41,8% der PNSP auch gegen Erythromycin resistent. Der Anteil Cotrimoxazol-resistenter Stämme ist ebenfalls stabil ausser in der Al-

Tabelle 5

Sentinelia 2003: Anteil (%) vermindert empfindlicher nasopharyngealer Pneumokokkenisolate von Kindern und Erwachsenen mit akuter Otitis media oder Pneumonie

	n	Penicillin			Erythromycin	TMP/SMX	Levofloxacin
		I ^a	R ^b	I+R	R ^c	R ^d	R ^e
Gesamt	306	13,7	1,0	14,7	11,4	16,7	0
West^f	152	17,1	1,3	18,4	17,8	19,7	0
Übrige	154	10,4	0,6	11,0	5,2	13,6	0
<17 J	272	14,7	1,1	15,8	11,8	18,4	0
West^f	146	17,8	1,4	19,2	17,1	20,5	0
Übrige	126	11,1	0,8	11,9	5,6	15,9	0
<2 J	96	18,8	3,1	21,2	17,7	27,1	0
West^f	48	20,8	4,2	25,0	27,1	27,1	0
Übrige	48	14,6	4,2	18,8	8,3	27,1	0

^a Intermediär resistent: MHK >0,06 mg/l

^b Resistent: MHK >1,0 mg/l

^c Resistent: MHK >0,25 mg/l

^d Resistent: MHK >0,5/9,5 mg/l

^e Resistent: MHK >2,0 mg/l

^f Genf, Waadt, Wallis, Neuenburg, Freiburg und Jura

tersgruppe der unter 2-Jährigen in der deutschsprachigen Schweiz. In dieser Gruppe stieg er von 12% (2002) auf 27,1% an. PNSP waren zu 46,5% auch gegen Cotrimoxazol resistent. Es konnten 2003 keine Levofloxacin-resistenten Isolate beobachtet werden. Der Anteil der Isolate mit einer ersten Mutation in den Resistenz vermittelnden Genen (Gyrase und Topoisomerase IV) wird zur Zeit untersucht. Für alle drei Antibiotikaklassen (Penicillin, Erythromycin, Cotrimoxazol) ist das Alter unter fünf Jahren der wichtigste Risikofaktor. Für eine Penicillin-Resistenz ist zudem eine während der vorangegangenen acht Wochen verabreichte Antibiotikatherapie prädisponierend.

Antibiotikatherapie

In den Jahren 1998 und 1999 war der Anteil von Kindern mit einer Antibiotikatherapie in den 8 Wochen vor Arztkonsultation in der französischsprachigen Schweiz signifikant höher (24%) als in den übrigen Landesteilen (13%) (3). In den Folgejahren 2001 bis 2003 war ein signifikanter Rückgang des Anteils der Kinder mit Antibiotikatherapie in der französischsprachigen Schweiz zu verzeichnen (21%, 19%, 15%), während der Anteil in den übrigen Landesteilen in etwa konstant blieb (14%, 15%, 11%).

Serotypen

Die häufigsten Serotypen waren in absteigender Reihenfolge 19F (17,5%), 3 (14,0%), 6B (11,7%), 23F (7,0%), 14 (6,6%), 11 (5,8%), 6

(5,0%), 18C (4,3%) und 19A (3,1%). Der 7-valente konjugierte Pneumokokkenimpfstoff deckt bei Kindern unter zwei Jahren 64% der Serotypen und 76% der Serogruppen ab (Tabelle 6). Wenn nur PNSP betrachtet werden, steigt der Prozentsatz der abgedeckten Isolate auf 71% der Serotypen und 100% der Serogruppen. PNSP mit intermediärer Resistenz waren vorwiegend vom Serotyp 19F (38,4%), Isolate mit hoher Resistenz alle vom Serotyp 14.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Invasive Pneumokokkeninfektionen sind schwere Erkrankungen, die 2003 mehr als 900 Menschen in der Schweiz hospitalisierungspflichtig machten und mehr als 100 davon das Leben kosteten. Über die Hälfte der Erkrankungs- und nahezu drei Viertel der Todesfälle traten bei Menschen über 65 Jahren auf und hätten sich teilweise durch die für diese Altersgruppe empfohlene Impfung vermeiden lassen [2].

Im Vergleich mit dem Vorjahr war die epidemiologische Situation 2003 weitgehend stabil. Der beobachtete Anstieg der Letalität invasiver Pneumokokkeninfektionen unter den über 65-Jährigen um die Hälfte ist bislang ohne Erklärung und muss weiterhin im Auge behalten werden. Gleiches gilt für die potentielle Abdeckung der am NZPn bestimmten Serotypen durch den 7-valenten Konjugatimpfstoff. Sollte sich der Anteil von gegenwärtig

75% bei den unter 2-Jährigen halten oder gar ansteigen, wird dies nicht ohne Einfluss auf die Diskussion um eine breitere Impfempfehlung bleiben.

Der vorliegende Bericht macht Sinn und Zweck einer Überwachung invasiver Pneumokokkeninfektionen in der Schweiz deutlich. Er zeigt auch ihre Grenzen: in 100 Fällen fehlten mit der ärztlichen Ergänzungsmeldung wichtige klinische Informationen; der Impfstatus ist nicht sinnvoll auszuwerten, solange er auf einem Drittel aller Meldebögen als «unbekannt» angegeben wird; 160 Stämme, die an das NZPn geschickt werden, ohne die zugehörigen Fälle dem BAG zu melden, bedeuten eine Untererfassung um etwa 20% mit der Gefahr eines Selektionsbias im vorhandenen Datensatz. Jeder Fall einer invasiven Pneumokokkeninfektion in der Schweiz sollte deshalb sowohl vom betreuenden Arzt als auch vom diagnosesichernden Labor auf einem möglichst vollständig ausgefüllten Meldebogen (Erhältlich unter: <http://www.bag.admin.ch/inf-reporting/forms/d/index.htm>) dem Kantonsarzt bzw. dem BAG mitgeteilt werden.

Auch die Erhebung der Resistenzsituation und Serotypenverteilung bei nicht-invasiven Pneumokokken innerhalb des Sentinelia-Netzwerks erweist sich wieder als wertvoll. Sie zeigt einen weiterhin leicht, aber stetig ansteigenden Trend für die Penicillinresistenz. Der Anteil hochpenicillinresistenter Isolate ist jedoch immer noch niedrig. Penicil-

Tabelle 6

Sentinella 2003: Anteil der im heptavalenten konjugierten Impfstoff enthaltenen Serotypen und Serogruppen an nasopharyngealen Isolaten von Kindern mit akuter Otitis media oder Pneumonie

Alter (J)	n	7-valenter Konjugatimpfstoff			
		Alle Isolate		PNSP ^a	
		Serotypen % (95%-VI)	Serogruppen ^b % (95%-VI)	Serotypen % (95%-VI)	Serogruppen ^b % (95%-VI)
< 2 J	96	64 (54–73)	76 (68–85)	71 (62–80)	100 (91–100)
< 5 J	182	58 (51–65)	71 (65–78)	68 (61–75)	92 (85–99)
<17 J	267	49 (43–55)	61 (56–67)	66 (61–71)	88 (83–93)

^a für Penicillin nicht susceptible Pneumokokken

^b inklusive der kreuzreagierenden Serotypen pro Serogruppe

line haben damit weiterhin einen wichtigen Stellenwert für die (empirische) Therapie von Pneumokokkeninfektionen ausserhalb des ZNS.

Der Vergleich mit den Daten zur Überwachung invasiver Pneumokokken zeigt gute Übereinstimmung bezüglich der Resistenzlage. Durch die Sentinella-Erhebung können jedoch für Kinder statistisch präzisere Resultate gewonnen werden.

Erfreulich ist der beobachtete Rückgang des Antibiotikaverbrauchs in den westlichen Landesteilen (gemessen am Anteil der Kinder mit einer Therapie in den vergangenen 8 Wochen). Die weitere Überwachung wird zeigen, ob und wie sich dies auf die Resistenzentwicklung auswirkt. Ein unmittelbarer Rückgang des Anteils nicht-suszeptibler Pneumokokken darf aber nicht erwartet werden, da dieser auch durch die Zirkulation von Klonen beeinflusst wird.

Der Anteil der durch den 7-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoff abgedeckten Isolate ist ähnlich wie bei den invasiven Isolaten im Jahr 2003 gestiegen. In der Rangordnung der Serotypen und -gruppen bleibt Typ 19F bei den nicht-invasiven Pneumokokkenisolaten bestimmend, während bei den invasiven Isolaten Typ 14 vorherrscht. Jedoch ist auch bei den Sentinella-Stämmen hohe Penicillinresistenz mit dem Serotyp 14 assoziiert.

Wir danken Ärzten und Laboren, die ihrer Meldepflicht nachkommen und den darüberhinaus engagierten Sentinella-Ärzten für ihren Einsatz. ■

Nationales Zentrum
für invasive Pneumokokken
Institut für Infektionskrankheiten
Universität Bern

Bibliographie

1. Bundesamt für Gesundheit. Überwachung der Infektionen durch invasive und nicht invasive Pneumokokken im Jahr 2002. BAG Bulletin 2003; Nr. 22: 368–372.
2. Bundesamt für Gesundheit. Empfehlungen für die Pneumokokken-Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff. BAG Bulletin 2000; Nr. 42: 824.
3. Mühlemann K, Matter H, Täuber MG, Bodmer T. Nationwide sentinel surveillance of nasopharyngeal *S. pneumoniae* in Switzerland 1998–99. J Infect Dis 2003; 187(4):589–96.