



# Empfehlungen zur Prävention von *Haemophilus influenzae* Typ b-Infektionen bei Kindern

November 1991  
Bundesamt für Gesundheit, Fachgruppe für Impffragen

## Das Wichtigste in Kürze

*Jedes Jahr erkranken in der Schweiz mehr als 150 Kinder im Alter unter 5 Jahren an einer invasiven Infektion durch Haemophilus influenzae Typ b. Seit Ende 1990 steht eine neue Generation von sehr sicheren und wirksamen Impfstoffen gegen diese Infektion in unserem Lande zur Verfügung.*

*Dieses Dokument beschreibt die epidemiologische Situation vor der Einführung dieser Impfstoffe, gibt Empfehlungen für die Anwendung der verschiedenen kombinierten Impfstoffe bei Kindern unter 5 Jahren und erklärt das Überwachungssystem, das in der Zukunft erlauben soll, die Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe zu kontrollieren.*

#### **Herausgeber**

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)

#### **Aktuelle Version im Internet**

[www.bag.admin.ch/infinfo](http://www.bag.admin.ch/infinfo)

#### **Weitere Informationen**

Bundesamt für Gesundheit  
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit  
Abteilung Übertragbare Krankheiten  
3003 Bern  
Telefon 031 323 87 06  
[epi@bag.admin.ch](mailto:epi@bag.admin.ch)

#### **Autoren**

##### **Bundesamt für Gesundheit**

Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten

##### **Fachgruppe für Impffragen**

N.Billo, Bern; U.Bollag, Einsiedeln; R.Gamp, Aarau; J. Haber, Aarau; R.Hagmann, Solothurn; Ch. Herzog, Basel; U.Hess, Bern; W. Hitzig, Zürich; M. Just, Basel; F. van der Linde, St. Gallen; F. Méan, Lausanne; F. Reigel, Bern; K. Schopfer, Bern; R. Steffen, Zürich; S. Suter, Genf; B. Vaudaux, Lausanne; H. Zimmermann, Bern; P. Zuber, Bern.

##### **Referenzierungsvorschlag**

Bundesamt für Gesundheit, Fachgruppe für Impffragen. Empfehlungen zur Prävention von *Haemophilus influenzae* Typ b-Infektionen bei Kindern. Richtlinien und Empfehlungen (ehemals Supplementum VII). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 1991

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache.

##### **BAG-Publikationsnummer**

BAG OeG 11.06 1500 d 1000 f 20EXT0609/20EXT06010

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

## Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze	1
Impressum	2
Klassifikation des <i>Haemophilus influenzae</i>	4
Klinisches Bild	4
Allgemeine Epidemiologie	4
Tabelle 1: Epidemiologische Charakteristika der Infektionen durch <i>H. influenzae</i> bei Kindern unter 5 Jahren	4
Die Epidemiologie in der Schweiz	4
Tabelle 2: In der Schweiz gemeldete Fälle von <i>Haemophilus influenzae</i> -Infektionen, 1988–1990	5
Abbildung 1: Inzidenz der invasiven <i>Haemophilus influenzae</i> -Infektionen nach Alter in der Schweiz, 1988–1990	5
Überwachung der Hi-Infektionen in der Schweiz	5
Die Immunantwort gegen Hib	6
Prävention durch Impfung	6
Polysaccharid-Impfstoffe	6
Konjugierte Impfstoffe	6
Tabelle 3: Charakteristika und Immunogenität von konjugierten Impfstoffen gegen <i>Haemophilus influenzae</i> Typ b	6
Tabelle 4: Die wichtigsten Studien zur Wirksamkeit der konjugierten Impfstoffe	6
Sicherheit	7
Empfehlungen	7
Schema für die <i>Haemophilus influenzae</i> – Impfung in Abhängigkeit vom Alter	7
Kontraindikationen	7
Andere Präventionsmassnahmen	7
Literatur	7

## Klassifikation des *Haemophilus influenzae*

*Haemophilus influenzae* (Hi) ist ein gramnegatives Stäbchen, das unbekapselt oder mit einer Kapsel aus Polysacchariden aus Polyribosyl-ribitolphosphat (PRP) auftreten kann. Zwischenformen (teilweise bekapselt) sind entdeckt worden, daneben gibt es Stämme, die von der bekapselten zur unbekapselten Form wechseln können. Sechs verschiedene Typen von Kapseln konnten aufgrund ihrer unterschiedlichen Antigenität identifiziert und in Serotyp (Serovar) a bis f unterteilt werden. Eine breit angelegte Analyse von bekapselten Hi-Stämmen aus der ganzen Welt zeigte, dass 90% davon zum Typ b gehörten (Hib). In der gleichen Studie wurde auch gezeigt, dass die Hib-Stämme eine klonale Struktur aufweisen und dass die Mehrzahl der invasiven Infektionen von Hib auf neun unterschiedliche Klone, welche sich aufgrund ihrer enzymatischen Aktivität und ihres Genoms differenzieren lassen, zurückgeführt werden konnten (1). Stämme mit einer Resistenz gegenüber Ampicillin wurden in gewissen Studien in bis zu 25% der Fälle isoliert. Stämme mit einer Mehrfachresistenz werden mehr und mehr beobachtet (2).

## Klinisches Bild

Hib-Infektionen gehören zu den häufigsten Ursachen für eine bakterielle Meningitis bei Kindern unter fünf Jahren. Als zweithäufigstes Krankheitsbild rufen diese Erreger Epiglottitiden

hervor. Andere Formen von Infektionen durch bekapselte Erreger sind seltener und umfassen Pneumonien, Sepsis, eitrige Arthritis, Cellulitis, Osteomyelitis und Pericarditis. Das Antibiotikum der ersten Wahl ist Ceftriaxon oder andere Cephalosporine. Infektionen durch nichtkapseltragende Stämme verlaufen im allgemeinen harmloser. Bis zu 80% der gesunden Individuen haben diese Bakterien als asymptomatische Träger in ihren Atemwegen, ein Nachweis von unbekapselten Hi in den oberen Atemwegen ist deshalb ohne jede klinische Bedeutung (3). Mittelohrentzündungen, Konjunktivitiden und Sinusitiden beim Kind sowie Superinfektionen bei chronischer Bronchitis stehen meist in einem Zusammenhang mit unbekapselten Hi.

## Allgemeine Epidemiologie

Der Mensch stellt das einzige bekannte Reservoir dar. Primärinfektionen des Respirationstraktes sind häufig und können mehrere Monate andauern. Solche Herde können sich bis in die Konjunktiva oder den Geschlechtstrakt ausbreiten. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich dabei um unbekapselte Stämme, die zu asymptomatischen Infektionen führen. Hib-Infektionen sind ubiquitär. Gewisse Volksstämme (Eskimos in Alaska, Navajos, Apachen-Indianer, Aborigines in Australien, Schwarzafrikaner) zeigen eine signifikant höhere Erkrankungshäufigkeit als die Bevölkerung in den industrialisierten Ländern (Tabelle 1). Die Prävalenz innerhalb der verschie-

denen Altersgruppen kann ebenfalls sehr unterschiedlich sein. So zeigen z. B. die Eskimos praktisch keine Epiglottitiden, aber sechs- bis zehnmal mehr Meningitiden im ersten Lebensjahr (4). Die Gründe dafür sind bislang noch unbekannt.

Invasive Infektionen durch Hib treten in industrialisierten Ländern unter der Allgemeinbevölkerung vor allem bei Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten auf. Die Inzidenz für Meningitiden erreicht ihren Höhepunkt im Alter vor 12 Monaten, während dieser für Epiglottitiden im Alter zwischen zwei und drei Jahren liegt.

## Die Epidemiologie in der Schweiz

Die Daten für die Schweiz aus den Jahren 1988 bis 1990 sind in der Tabelle 2 dargestellt. Diese umfasst alle Meldungen von Hi-Infektionen. Sie treten während des ganzen Jahres auf; jährliche Höhepunkte sind im Juni und im Dezember/Januar festzustellen. Die Hib-Meningitis betrifft in erster Linie Kinder in einem Alter von unter fünf Jahren (87% der Fälle). In dieser Altersgruppe ist dies das vorwiegende Krankheitsbild einer Hib-Infektion. Es muss darauf hingewiesen werden, dass in den Jahren 1988 bis 1990 bei 16 Kindern im Alter unter sechs Monaten eine Meningitis als Folge einer Hib-Infektion aufgetreten ist. Die höchste Inzidenz für Meningitiden findet sich im Alter zwischen sechs Monaten und einem Jahr. Von einer Epiglottitis sind ältere Kinder betroffen; die maximale Inzidenz liegt dafür

Tabelle 1

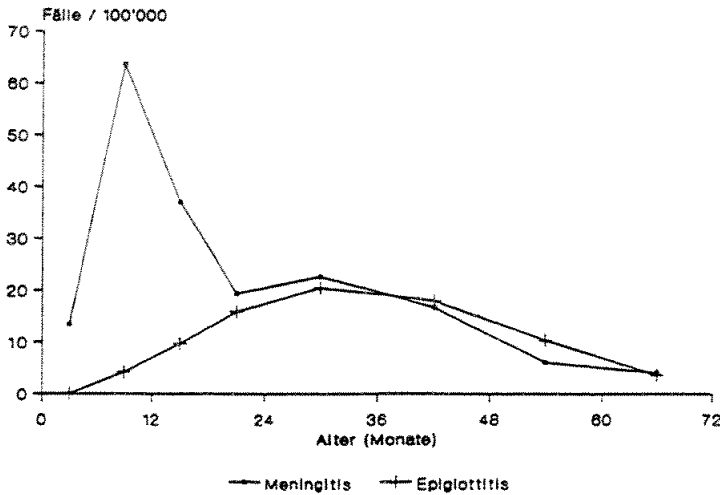
**Epidemiologische Charakteristika der Infektionen durch *H. influenzae* bei Kindern unter 5 Jahren** (nach [5] und [11])

Herkunft	Inzidenz* von invasiven Infektionen	Inzidenz* von Meningitis	Inzidenz* von Epiglottitis	Letalität %
Schweiz (1988–1990)	42	23	13	1,9
Finnland (1985–1986)	52	24	15	3,3
Frankreich (Val de Marne et Haut Garonne 1980–1986)	24	15	2	2,1
Eskimos		282		3
Navajos		152		4
Australien (Aborigines)	450	153	0	
Australien (Sydney)	39	20	12	
Gambia		60		37

\* Anzahl Fälle / 100 000 Kinder unter 5 Jahren / Jahr

Abbildung 1

**Inzidenz der invasiven *Haemophilus influenzae*-Infektionen nach Alter in der Schweiz, 1988–1990**



bei zwei Jahren (Abb. 1). Im Unterschied zur Meningitis haben nur fünf Kinder, die weniger als ein Jahr alt waren, in der Periode von 1988 bis 1990 eine Epiglottitis gezeigt. Andere Folgen der Hib-Infektionen im pädiatrischen Bereich waren: Cellulitis, Pneumonie, Sepsis, Osteomyelitis, Arthritis, Laryngotracheitis und Konjunktivitis. Zu bemerken ist allerdings, dass bis heute die Typisierung der hier beteiligten Stämme nicht verifiziert wurde. Die vorgefundenen Infektionen, die zu positiven Blutkulturen führten, lassen deshalb auch nicht notwendigerweise auf kapseltragende Stämme schliessen.

Im Gegensatz zu Kindern sind bei Patienten im Alter von mehr als 20 Jahren und vor allem bei denjenigen über 60 Jahre bei Hi-Infektionen häufiger

andere Krankheitsbilder als Epiglottitis und Meningitis zu beobachten. Dies könnte möglicherweise mit dem Meldesystem durch die Laboratorien zusammenhängen. Tatsächlich werden banale Infektionen wie Otitis, Konjunktivitis und Sinusitis von Pädiatern nicht routinemässig mikrobiologisch abgeklärt. Unter den gemeldeten Krankheitsbildern findet man Pneumonien, Sepsis sowie vereinzelte andere Diagnosen.

Im Zusammenhang mit Hi wurden 1988 bis 1990 18 Todesfälle registriert. Es handelte sich dabei um sieben Fälle von Meningitis und zwei Fälle von Epiglottitis bei Kindern unter fünf Jahren, zwei Fälle von Sepsis, eine Meningitis und zwei Pneumonien bei Patienten von mehr als 40 Jahren. Die Letalität der Hi-Infektionen bei Kindern unter

fünf Jahren betrug in den Jahren 1988 bis 1990 1,9%.

## Überwachung der Hi-Infektionen in der Schweiz

Gemäss der Meldeverordnung von 1987 sind die Ärzte verpflichtet, Fälle von Meningitis und Sepsis, die auf Hi zurückzuführen sind, innerhalb von 24 Stunden schriftlich zu melden (hier ist auch an Epiglottitiden zu denken, bei denen Blutkulturen nicht in jedem Falle angesetzt werden). Die Laboratorien sind verpflichtet, den Nachweis von Hi in Blut oder Liquor zu melden. Der Kantonsarzt verlangt vom behandelnden Arzt zusätzliche Informationen (Ergänzungsmeldung). Diese erlauben, die Angaben zu klinischen Aspekten, zur Epidemiologie und zum Impfstatus des Patienten zu ergänzen.

Ein nationales Referenzzentrum besteht seit 1991 am «Laboratoire central de bacteriologie de l'Hôpital cantonal universitaire de Geneve». Die Laboratorien sind gebeten, eine Probe von jedem Stamm, der isoliert wurde, an das nationale Referenzzentrum zu senden (ein vorläufiges Formular für die Übersendung dieser Stämme kann beim Zentrum oder beim BAG bezogen werden). Dieses Vorgehen erlaubt eine Verifizierung und Typisierung von jedem in der Schweiz isolierten Stamm und gibt somit Aufschluss über die Evolution der Phänotypen in unserer Bevölkerung wie auch über Antibiotika-Resistenzen und mögliche Impfmisserfolge. Das Zentrum ist auch in der Lage, Stämme, welche in der Schweiz isoliert wurden, mit solchen aus anderen Regionen zu verglei-

Tabelle 2

**In der Schweiz gemeldete Fälle von *Haemophilus influenzae*-Infektionen, 1988–1990**

	Total		<5 Jahre	
Gemeldete Fälle 1988–90	597		475	
Meningitis	296	49,6%	258	54,3%
Epiglottitis	176	28,0%	144	30,3%
Sepsis	16	2,7%	8	1,7%
Pneumonie	32	5,4%	5	1,1%
Ceillulitis	14	2,3%	13	2,7%
Andere / unbekannte Diagnose	72	12,1%	47	9,9%
Verstorben	18	3,0%	9	1,9%
Geschlechtsverhältnis (M:W)	1,6:1		1,5:1	
Meningitis	1,4:1		1,3:1	
Epiglottitis	1,8:1		1,9:1	

chen (5), (6).

## Die Immunantwort gegen Hib

In der Folge werden in diesem Dokument nur die Aspekte berücksichtigt, die den Typ Hi betreffen, gegen den ein Impfstoff vorliegt. Es wurde beobachtet, dass die Empfänglichkeit für Hib-Infektionen mit steigendem Alter abnimmt, wobei die maximale Inzidenz zwischen sechs und zwölf Monaten liegt, und dass sie nach dem Erreichen des fünften Altersjahrs nur noch gering ist. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Vorhandensein von Hib-Antikörpern. Wie diese Antikörper induziert werden, ist noch nicht ganz geklärt. Eine Theorie postuliert, dass diese Immunität von asymptomatischen Hib-Expositionen resultiere. Diese Annahme ist allerdings wenig wahrscheinlich, hat sich doch gezeigt, dass die Erfolgchance,

bei einer asymptomatischen Bevölkerung Hib zu isolieren, kaum über 1% beträgt (7). Eine Immunantwort aufgrund von Kreuzreaktionen wurde ebenfalls vorgeschlagen, weil verschiedene Bakterien, die als Kommensalen auftreten, Kapseln mit Polysacchariden tragen, die dem PRP sehr ähnlich sind (8).

## Prävention durch Impfung

### Polysaccharid-Impfstoffe

Gereinigte PRP-Polysaccharide wurden in den siebziger Jahren in den Vereinigten Staaten und in Finnland als Vakzine evaluiert. Sie waren bei ganz kleinen Kindern unwirksam. Bei einer Impfung nach Erreichen des 18. Lebensmonats hingegen konnte eine Schutzwirkung in der Grössenordnung von 90% errechnet werden. Untersuchungen nach der Markteinführung dieses Produkts im Jahre 1985 in den

USA zeigten allerdings viele Impfmisserfolge, und die Berechnungen zur Wirksamkeit zeigten eine breite Streuung (9). Dieser Impfstoff wurde in unserem Lande wegen seiner beschränkten Wirksamkeit nie registriert.

### Konjugierte Impfstoffe

Durch Konjugieren des Antigens mit einem Trägerprotein wurde es möglich, Impfstoffe herzustellen, die zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt eine bessere Antikörperproduktion bewirken und eine sekundäre Immunantwort induzieren. Ein Vergleich dieser verschiedenen Impfstoffe gestaltet sich schwierig, da sie nur begrenzt unter vergleichbaren Bedingungen in ähnlichen Bevölkerungsgruppen evaluiert wurden und zudem die Dosierungen in verschiedenen Laboratorien vorgenommen wurden.

Eine kurze Übersicht der auffälligsten Unterschiede bei den konjugierten Impfstoffen gibt Tabelle 3. Für den Impfstoff PRP-T wurde bis zum Zeitpunkt des Erstellens dieser Empfeh-

Tabelle 3

### Charakteristika und Immunogenität von konjugierten Impfstoffen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b (nach [9], [12] und [13])

Impfstoff	Polysaccharid	Trägerprotein	Bindung	Induzierter AK-Titer* (Mittelwert)		
				Alaska**	Cal/NY**	Finnland***
PRP-D	mittelgross	Diphtherie-Toxoid	Spacer	0,20 (20%)	0,13 (22%)	0,6
PRP-OMP	mittelgross	Aussenmembran-Protein von Meningokokken Gr.B	Spacer	0,53 (29%)	0,98 (52%)	
HbOC	klein	Diphtherie-Toxin der Mutante CRM <sub>197</sub>	Direkt	3,70 (81%)	7,41 (94%)	4,3
PRP-T	gross	Tetanus-Toxoid	Spacer	NA	NA	6,2

\* Gemessen in µg/ml. Der angegebene Prozentwert entspricht den Kindern, die einen Titer ≥1 µg/ml aufweisen.

\*\* Zahlen aus den Vereinigten Staaten für Kinder von 12 Monaten, die im Alter von 2, 4 und 6 Monaten mit PRP-D oder HbOC und im Alter von 2 und 4 Monaten mit PRP-OMP geimpft wurden.

\*\*\* Zahlen aus Finnland für Kinder von 7 Monaten, die mit zwei Dosen PRP-D, HbOC oder PRP-T im Alter zwischen 3 und 6 Monaten geimpft wurden.

Tabelle 4

### Die wichtigsten Studien zur Wirksamkeit der konjugierten Impfstoffe

Impfstoff	Impfschema	Wirksamkeit, % (95%-CI)	Referenz
PRP-D	3 Dosen und Booster. Kinder im Alter von 3, 4, 6 und 14 Monaten in Finnland	94 (83–98)	[14]
PRP-D	3 Dosen. Eskimo-Kinder im Alter von 2, 4 und 6 Monaten	33 (–57–73)	[9]
PRP-OMP	2 Dosen. Navajo-Kinder im Alter von 2 und 4 Monaten	95 (72–99)	[15]
HbOC	3 Dosen. Kinder in Kalifornien im Alter von 2, 4 und 6 Monaten	100 (64–100)	[16]

lungen noch kein Antrag für eine Registrierung in der Schweiz gestellt. Prospektive Studien zur Wirksamkeit der konjugierten Impfstoffe wurden erst mit drei Impfstoffen durchgeführt; diese sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

**Sicherheit**

Die klinischen Evaluationen der Verabreichung dieser Impfstoffe erfassten Hunderttausende von Kindern, hauptsächlich aus den USA und Finnland. Die Resultate dieser Studien wie auch die Beobachtungen nach der Kommerzialisierung haben bis heute keine ungewöhnlichen Impfreaktionen gezeigt, und es ist somit anzunehmen, dass diese Produkte eine sehr grosse Sicherheit in der Anwendung aufweisen. Unspezifische Reaktionen wie leichtes Fieber, Rötungen oder lokalisierte Schwellungen wurden innerhalb der ersten 48 Stunden bei weni-

Impfstoff/ Alter	2 Monate	4 Monate	6 Monate	15 Monate
PRP-D		1. Dosis	2. Dosis	Dosis Rappel
PRP-OMP		1. Dosis	2. Dosis	Rappel
HbOC	1. Dosis	2. Dosis	3. Dosis	Dosis Rappel

ger als 5% der geimpften Kinder beschrieben.

**Empfehlungen**

Aufgrund der unterschiedlichen Immunogenität, die bei den drei in der

Schweiz erhältlichen Impfstoffen zu beobachten ist, und aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten über die Wirksamkeit variieren die Impfschemata für die verschiedenen Produkte. Bei Kindern, bei denen der günstigste Zeitpunkt für diese Impfung verpasst wurde, kann mit den verschiedenen Impfstoffen gemäss dem Impfschema ein zufriedenstellender Impfschutz erreicht werden. Wegen des bereits fortgeschrittenen Reifezustandes des Immunsystems genügt eine einzige

Dosis eines konjugierten Impfstoffes ab dem Alter von 15 Monaten.

**Kontraindikationen**

Es wird empfohlen, bei erhöhtem Fieber nicht zu impfen. Andere spezifische Kontraindikationen sind bis heute für die konjugierten Impfstoffe nicht bekannt.

**Andere Präventionsmassnahmen**

Eine Antibiotika-Prophylaxe kann bei Kleinkindern angezeigt sein, die noch keine eigene Immunität besitzen und die familiäre Kontakte mit einem Fall

**Schema für die *Haemophilus influenzae* – Impfung in Abhängigkeit vom Alter**

Produkt	Alter bei der Erstimpfung (in Monaten)	Basisimpfung	Rappel
PRP-D	4–11	2 Dosen im Abstand von 2 Monaten	15 Monate
	12–14	1 Dosis	15 Monate
	15–59	1 Dosis	
PRP-OMP	2–11	2 Dosen im Abstand von 2 Monaten	15 Monate
	12–14	1 Dosis	15 Monate
	15–59	1 Dosis	
HbOC	2–6	3 Dosen im Abstand von 2 Monaten	15 Monate
	7–11	2 Dosen im Abstand von 2 Monaten	15 Monate
	12–14	1 Dosis	15 Monate
	15–59	1 Dosis	

**Literatur**

- Musser JM, Kroll JS, Granoff DM, Moxon ER, Brodeur BR, Campos J, Dabernat Hetal. Global genetic structure and molecular epidemiology of encapsulated *Haemophilus influenzae*. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 75–111.
- Feigin RD, Murphy FM, *Haemophilus influenzae* infections. In: Harrison. Principles of Internal Medicine. New York: MacGraw-Hill; 1987: 601–7.
- Moxon ER, *Haemophilus influenzae*. In: Mandell GL, Douglas GR, Bennett JE, Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1990: 1722–9.
- Ward JI; Lum MK W, Hall DB, Silimperi DR, Bender TR, Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Alaska: Background epidemiology for a vaccine efficacy trial. *J Infect Dis* 1986; 153: 17–26.
- Bijlmer HA, World-wide epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis, industrialized versus nonindustrialized countries. *Vaccine* 1991; 9, Suppl: S 5–9.
- Kayser FH, Morenzoni G, Samanam P, The second European collaborative study on the frequency of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 810–7.
- Howard AJ, Dunkin KT, Millar GW, Nasopharyngeal carriage and antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in healthy children. *Epidemiol Infect* 1988; 100: 193–203.
- Handzel ZT, Argaman M, Parke JC, Schneerson R, Robbins JB. Heteroimmunization to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b induced by enteric cross-reacting bacteria. *Infect Immun* 1975; 11: 1045–52.
- Ward J. Prevention of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: lessons from vaccine efficacy trials. *Vaccine* 1991; 9, Suppl: S 17–24.
- Cartwright KAV, Begg NT, Hüll D. Chemoprophylaxis for *Haemophilus influenzae* type b. *BMJ* 1991; 302: 546–7.
- Bundesamt für Gesundheitswesen. *Haemophilus influenzae*-Infektionen in der Schweiz. Bulletin des BAG 1990; 39:632–6. Office fédéral de la sante publique. Infections à *H. influenzae* en Suisse. Bulletin de l'OFSP 1990: 39:632–

- 6.
12. Immunization Practices Advisory Committee. Haemophilus b conjugate vaccines for Haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older. MMWR 1991; RR-1.
13. Mäkelä PH, Eskola J, Pettola H, Takala AK, Kähyty, H. Clinical experience with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Pediatrics 1990; 85: suppl. 4:651-3.
14. Eskola J, Kähyty H, Takala AK, Peltola H, Rönberg P, Kela E, Pekkanen E, McVerry P, Mäkelä H. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive Haemophilus influenzae type b disease. N Engl J Med 1990; 323: 1381-7.
15. Santosham M, Wofff M, Reid R, Hohenboken M, Bateman M, Goepf J, Corese M, Sack D, et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of Haemophilus influenzae type b -polysaccharide and Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex. N Engl J Med 1991; 324: 1767-72.
16. Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Hiatt R, Polen M, Vittinghoff E, and the Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine. Pediatr Infect Dis J 1991; 10:97-104.