

## Применение 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом

М.С. Наумцева (naumtseva@bk.ru), Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Ю.В. Муравьев, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков

ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва

### Резюме

Цель исследования – изучение клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование включено 102 человека (78 женщин и 24 мужчины в возрасте 23 – 70 лет), в том числе 72 больных РА и 30 лиц без системных воспалительных ревматических заболеваний (контрольная группа), имеющих в ближайшем анамнезе  $\geq 2$ -х случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). На момент включения все больные получали противовоспалительную терапию: 52 пациента – метотрексат (МТ), 10 – лефлуномид (ЛЕФ), 10 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ). Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной проводили однократно в дозе 0,5 мл п/к на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ, либо за 3 – 4 недели до назначения иФНО- $\alpha$ . Во время контрольных визитов (через 1 месяц, 3 месяца и 1 год после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования.

Результаты. В течение периода наблюдения (12 месяцев) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни у одного участника исследования. У больных РА и в группе контроля отмечено более чем 2-х кратное значимое повышение содержания пневмококковых антител через год после вакцинации.

Переносимость вакцинации была хорошей у 67 (66%) человек. У 27 (26%) пациентов отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции, у 8 (8%) – субфебрилитет. Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечали.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о хорошей клинической эффективности, достаточной иммуногенности и хорошей переносимости 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания, коморбидные инфекции, коморбидность, пневмония, бронхиты, пневмококковая вакцина, вакцинация, иммуногенность, эффективность, переносимость.

### The Use of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis

M.S. Naumtseva (naumtseva@bk.ru), B.S. Belov, G.M. Tarasova, D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, Yu.V. Muravyev, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov  
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

### Abstract

Objective: to study the clinical efficacy, immunogenicity, and safety of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 102 patients (78 women and 24 men, aged 23 – 70 years), including 72 patients with RA and 30 people without systemic inflammatory rheumatic diseases (a control group) who had a recent history of 2 and more cases of lower respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia). When included, all the patients received anti-inflammatory therapy with methotrexate (MT) (n = 52), leflunomide (LEF) (n = 10), or MT + tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors (n = 10). A single 0.5-ml dose of the 23-valent pneumococcal vaccine was administered subcutaneously during continuous MT or LEF therapy for the underlying disease or 3 – 4 weeks before the use of a TNF- $\alpha$  inhibitor. During control visits (1 and 3 months and 1 year after administration of the vaccine), the patients underwent physical examination and routine clinical and laboratory studies.

Results. No clinical and radiological symptoms of pneumonia were recorded in any case during a 12-month follow-up. The RA and control groups showed a more than 2-fold increase in anti-pneumococcal antibody levels 1 year after vaccination. The vaccine was well tolerated by 67 patients. 27 patients were observed to have pain, cutaneous swelling and hyperemia and 8 patients had subfebrility. There were neither episodes of RA exacerbation nor new autoimmune disorders during the follow-up.

Conclusion. The findings suggest that 23-valent pneumococcal vaccine shows a good clinical efficacy, adequate immunogenicity, and good tolerability in the patients with RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, comorbid infections, comorbidity, pneumonia, bronchitis, pneumococcal vaccine, vaccination, immunogenicity, efficacy, tolerability

## Введение

В современной ревматологии для лечения ревматоидного артрита (РА) применяют различные группы лекарственных средств, включая базисные противовоспалительные препараты (БВП) и генно-инженерные противовоспалительные препараты (ГИБП). Последние, механизм действия которых направлен на специфические звенья патогенеза ревматоидного артрита, вошли в клиническую практику относительно недавно, в начале 21 века, и продемонстрировали высокую эффективность. Однако более широкое применение ГИБП сопровождалось повышением частоты инфекционных осложнений. На сегодняшний день ведущее место в структуре коморбидных инфекций (КИ) среди пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) занимают пневмонии. Частота последних, по данным разных авторов, колеблется у больных РА от 30 до 43% [1, 2]. Летальность при пневмонии при РЗ в целом составляет 11 – 22%, при РА – 8 – 22% [3].

В арсенале врачей имеется достаточное количество антиинфекционных препаратов, но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других разделах медицины, невозможно. Выходом из этой ситуации представляется внедрение в клиническую практику вакцин. В течение последних 4-х лет опубликован целый ряд рекомендаций по применению вакцин при РЗ, в частности Европейской антиревматической лигой (The European League Against Rheumatism – EULAR), Американским колледжем ревматологии (American college of Rheumatology – ACR) [4 – 6].

Однако многие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации. Такая позиция, вероятно, обусловлена неверной и недостаточной информированностью в отношении эффективности и безопасности иммунизации, что является одной из причин низкого охвата прививками ревматологических больных [7 – 9].

**Цель исследования** – изучение клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА.

## Материалы и методы

В открытом проспективном сравнительном исследовании участвовали 102 человека (78 женщин и 24 мужчины в возрасте 23 – 70 лет), включая 72 больных РА и 30 лиц без системных воспалительных ревматических заболеваний (контрольная группа), имеющих в ближайшем анамнезе  $\geq 2$  случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии).

Условиями для включения в исследование служили: достоверный диагноз РА, соответствующий критериям EULAR/ACR 2010 [10]; наличие в анамнезе 2 и более случаев острых инфекций нижних дыхательных путей.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР. У всех участников исследования было получено информированное согласие.

Критериями исключения из исследования являлись: непереносимость компонентов вакцины в анамнезе; симптоматика выраженной печеночной и/или почечной недостаточности; факт пневмококковой вакцинации в течение 3-летнего периода до момента включения в исследование; наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей; беременность и кормление грудью.

На момент начала исследования все больные получали противовоспалительную терапию, в том числе 52 человека – метотрексат (МТ), 10 человек – лефлуномид (ЛЕФ), 10 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ). Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной проводили однократно в дозе 0,5 мл п/к на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ, либо за 3 – 4 недели до назначения иФНО- $\alpha$ . При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначали антигистаминные препараты за 2 дня до и через 2 дня после введения вакцины. Во время контрольных визитов (через 1 и 3 месяца, через год после прививки) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровень антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Бирмингем, Великобритания).

Иммунный ответ на вакцину расценивали как защитный, если уровень пневмококковых антител, как минимум, в 2 раза превышал исходный на протяжении периода наблюдения.

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA (версия 7.0, компания StatSoft) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки результатов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона).

## Результаты и обсуждение

В течение периода наблюдения (12 месяцев) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае.

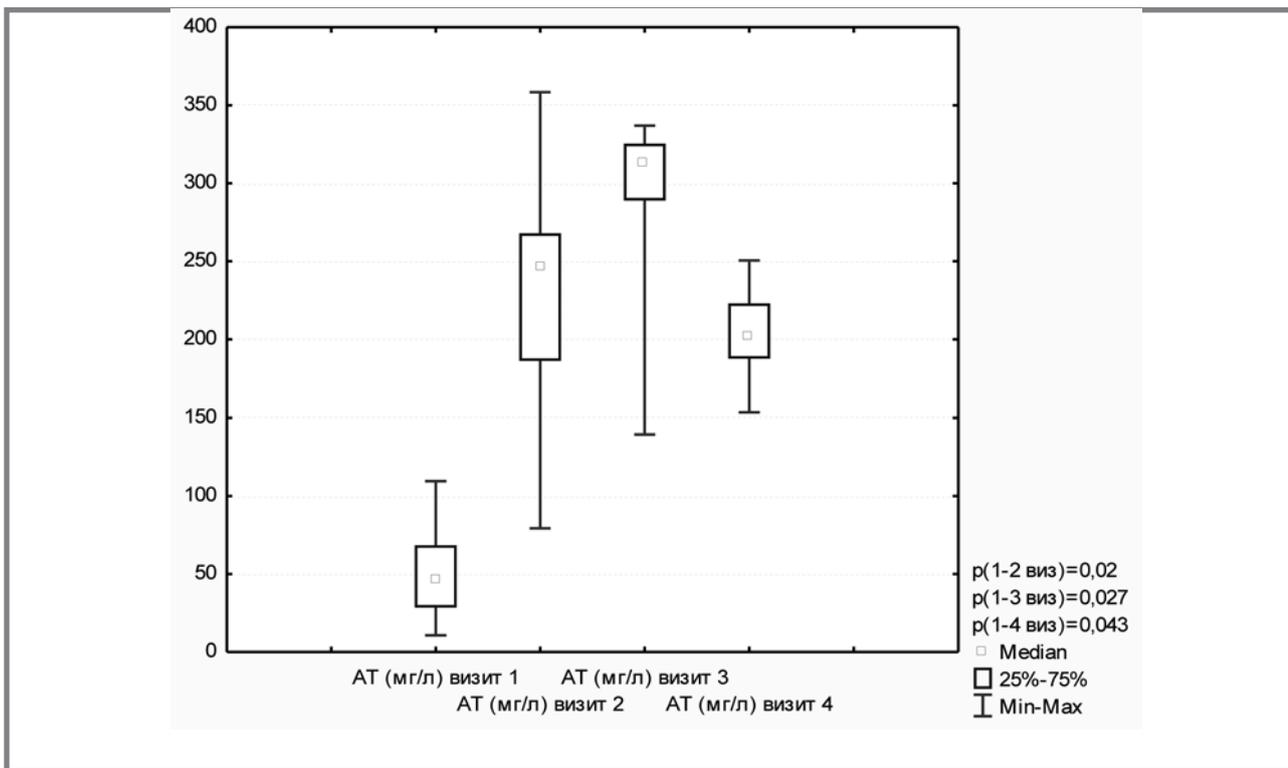
Динамика концентрации пневмококковых антител представлена в таблице 1, из которой следует, что у больных РА концентрация пневмококковых антител по сравнению с исходной значимо повышалась ко второму визиту (через 1 месяц), достигала максимума к третьему (через 3 месяца) и несколько снижались к годовому сроку наблюдения. В группе контроля прослеживалась аналогичная закономерность. В целом при РА уровень иммунного ответа был несколько ниже, чем в контроле, но значимо превышали исходный более чем в 2,5 раза. Аналогичные закономерности наблюдали среди пациентов, получающих различную противовоспалительную терапию (рис. 1 – 3). На рисунке 4 отражена

**Таблица 1.**  
**Концентрации АТ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]**

Группы	I визит (исходно)	II визит (1 мес.)	III визит (3 мес.)	IV визит (12 мес.)
Больные РА (n = 72)	82,2 <sup>a,b,c</sup> [46; 133,5]	245,71 <sup>a</sup> [145,2; 317,71]	325,5 <sup>b</sup> [265; 450,4]	250,62 <sup>c</sup> [187,7; 316,9]
Контроль (n = 30)	100,5 <sup>d,e,f</sup> [78; 127,5]	227,01 [135,5; 301]	355,44 <sup>d</sup> [276; 684]	294,87 <sup>e</sup> [202,7; 350,6]

Примечание: a, b, c, d, e, f – p < 0,05 (парное сравнение сывороток).

**Рисунок 1.**  
**Динамика АТ (мг/л) у больных РА, получающих ЛЕФ (n = 10).**



доля больных РА и лиц контрольной группы, у которых было выявлено повышение количества АТ в 2 и более раза на каждом из этапов наблюдения.

Обращала на себя внимание более выраженная ингибция поствакцинального ответа в группе больных, лечившихся МТ, по сравнению с теми, кто получал комбинированную терапию МТ+ и ФНО-α (рис. 5).

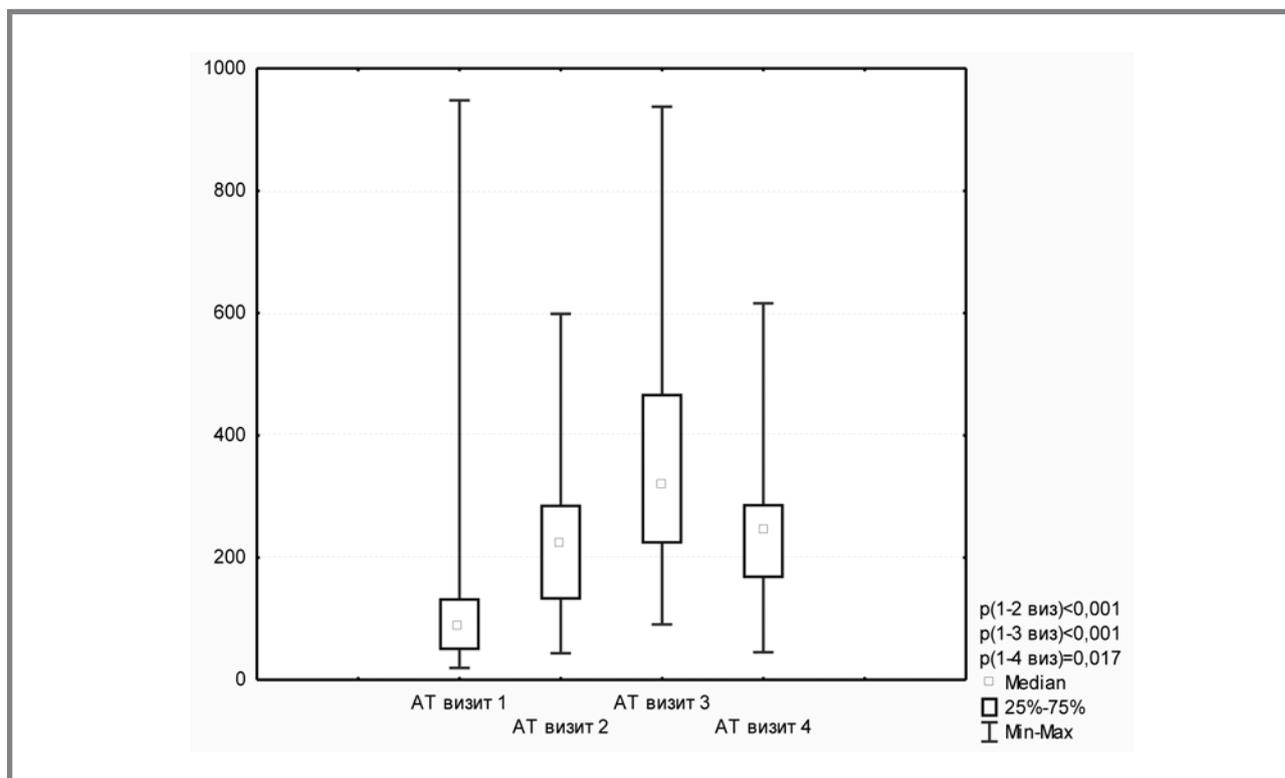
Переносимость прививки была хорошей у 67 (66%) человек. У 27 (26%) пациентов отмечена боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, у 8 (8%) – субфебрилитет. При сопоставлении частоты поствакцинальных реакций прослеживается тенденция к одинаковой их встречаемости в обеих группах (рис 6).

Все поствакцинальные реакции не имели связи с проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РА и полностью регрессировали в течение суток без дополнительных мер.

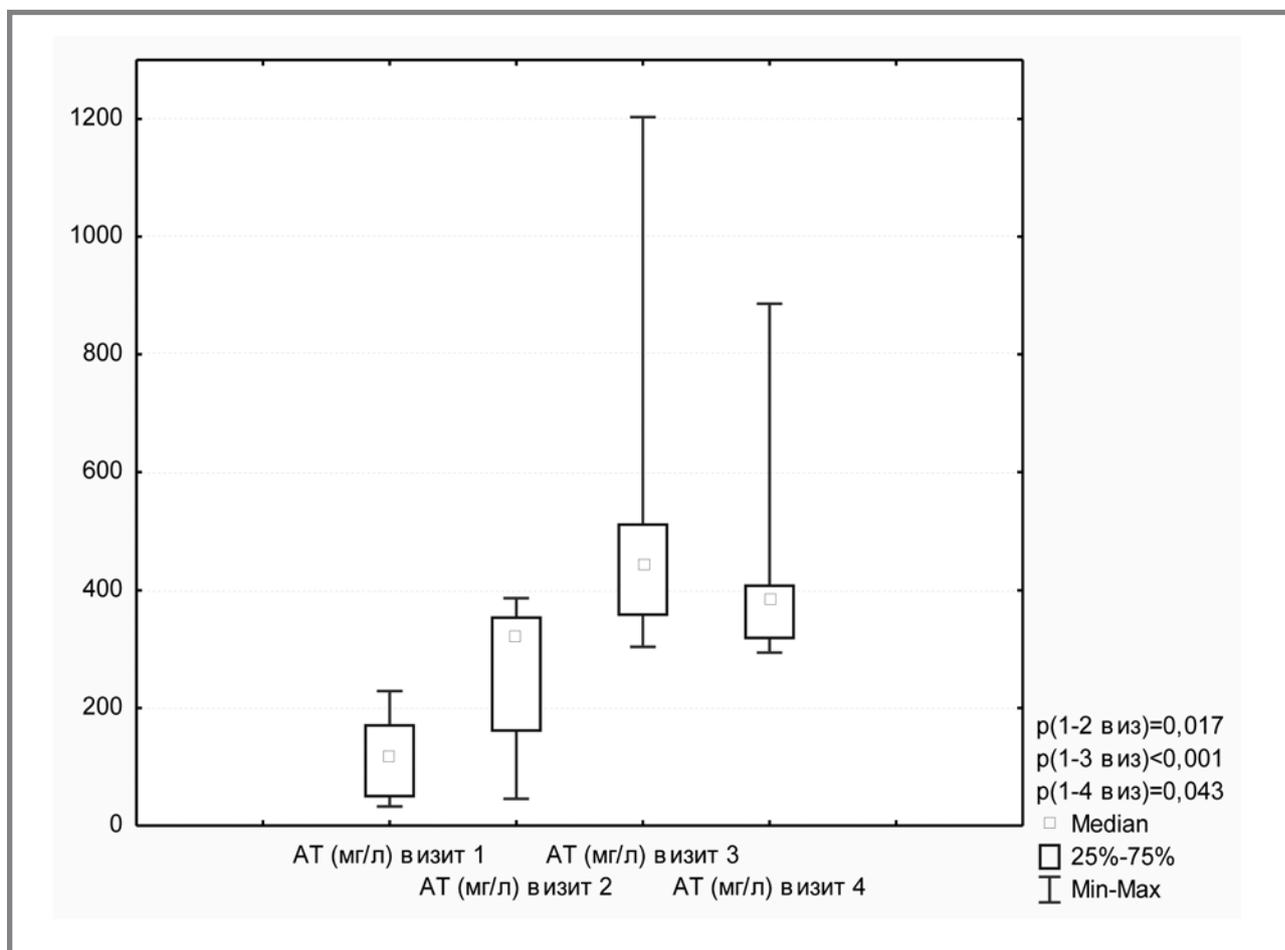
Индекс активности болезни DAS28 (рис. 7) претерпел значимое снижение у больных РА (4,35 и 3,33 на первом и четвертом визитах соответственно, p < 0,001). Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечали.

По мнению экспертов EULAR, иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами необходима всем больным аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них, как упоминалось выше, риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. На сегодняшний день в ряде исследований подтверждена эффективность и безопасность вакцин против различных инфекций при некоторых РЗ [11, 12]. По мнению, в частности шведских авторов, информацию о безопасности вакцинации необходимо распространять среди работников здравоохранения с целью увеличения охвата иммунизацией

**Рисунок 2.**  
Динамика АТ у больных РА, получающих МТ (n = 52)

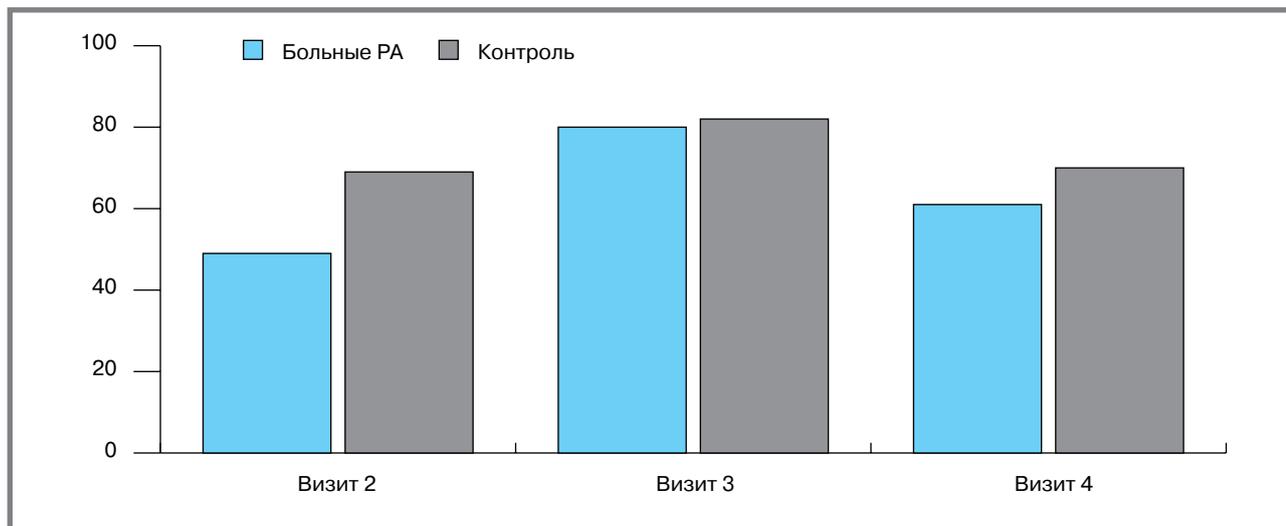


**Рисунок 3.**  
Динамика АТ у больных РА, получающих иФНО-альфа+МТ (n = 10)



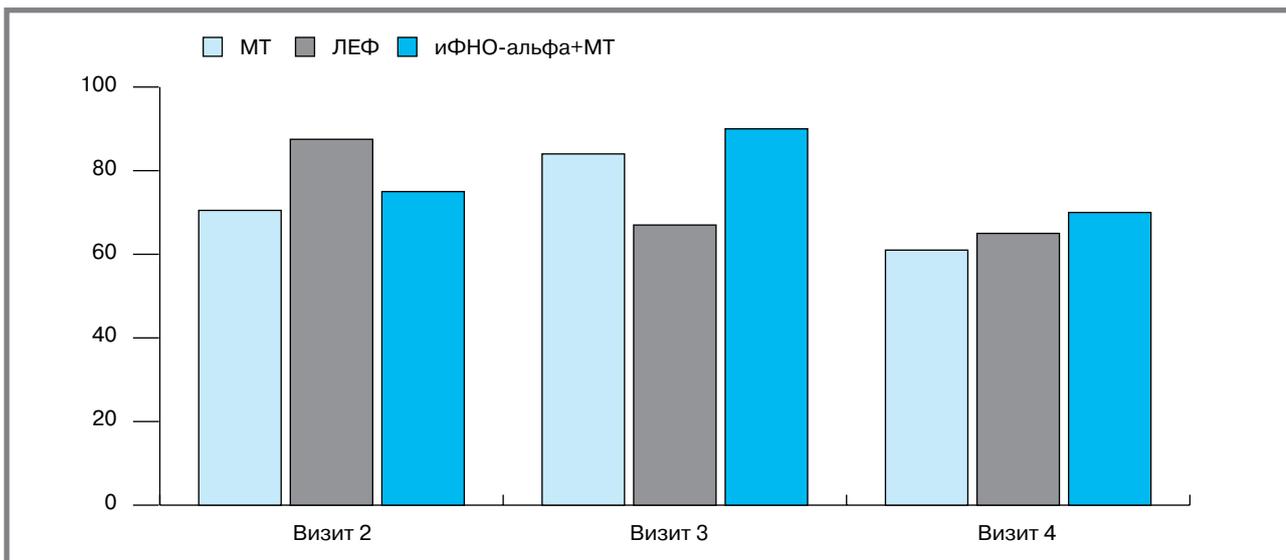
**Рисунок 4.**

**Доля больных РА и лиц контрольной группы, имеющих более чем 2-х кратное повышение антител к пневмококковому полисахариду на протяжении периода наблюдения (%)**



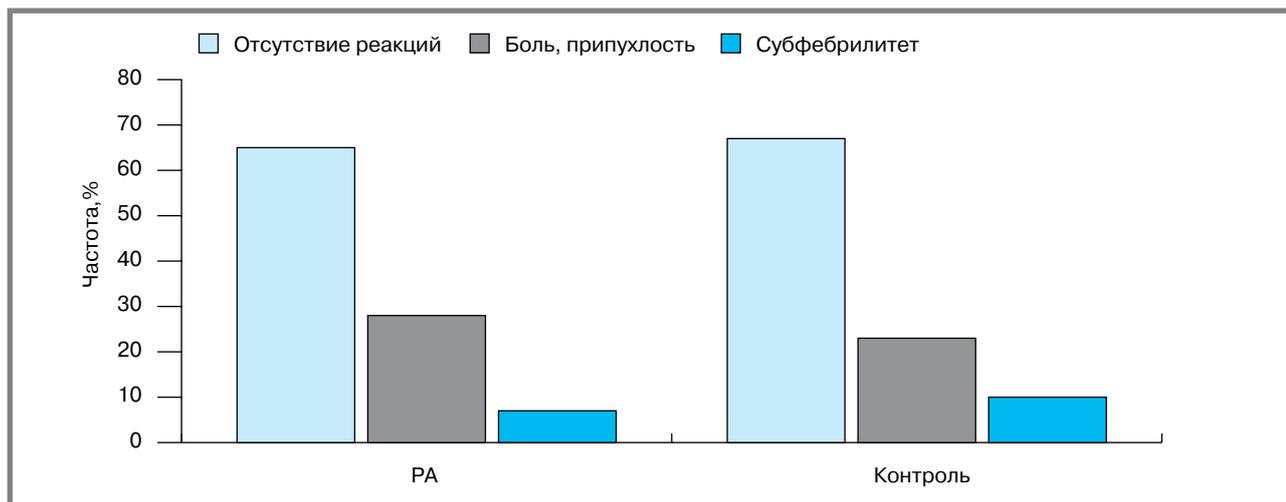
**Рисунок 5.**

**Доля больных РА имеющих более чем 2-х кратное повышение уровня АТ к пневмококковому полисахариду в зависимости от лечения (%)**

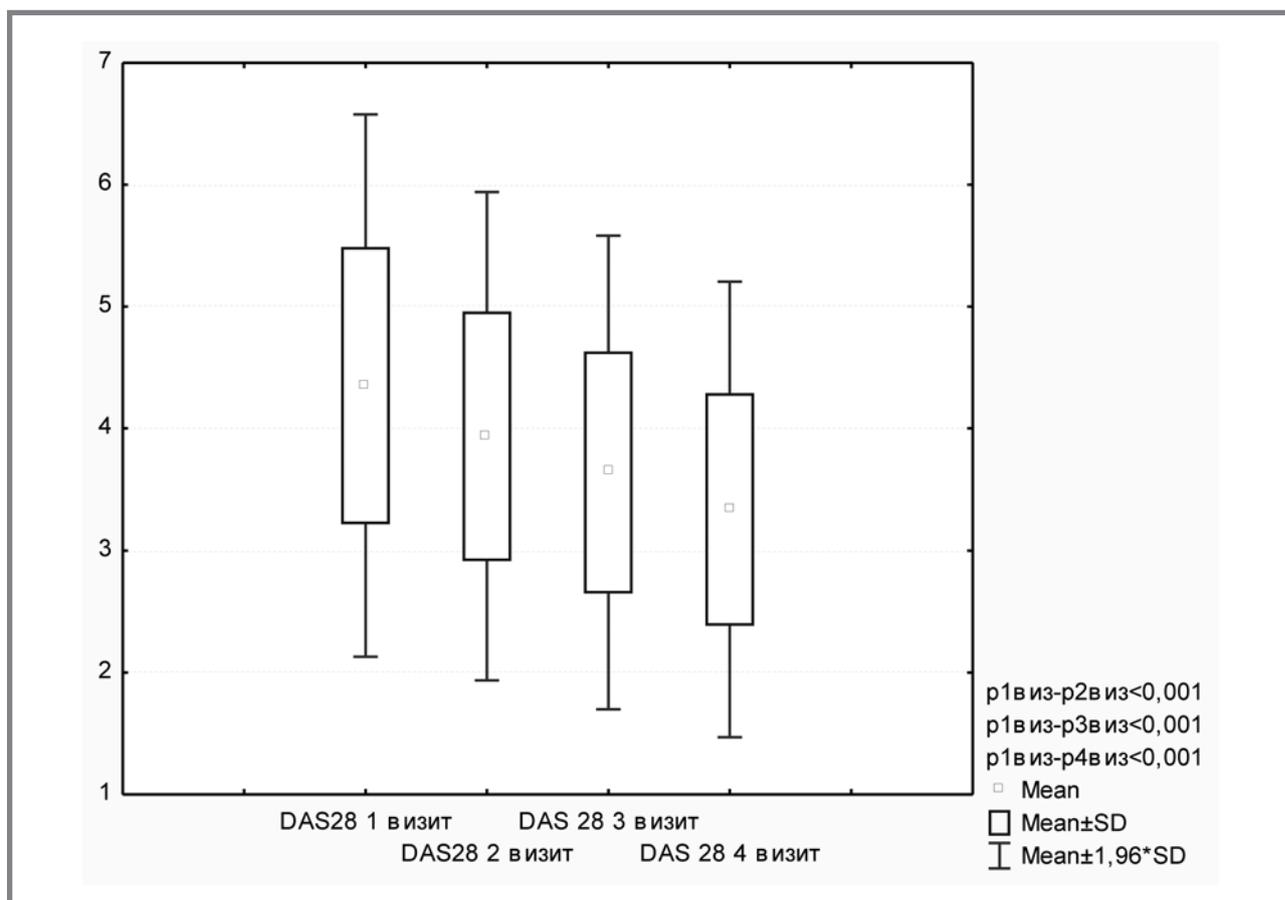


**Рисунок 6.**

**Частота поствакцинальных реакций у больных РА и в контроле**



**Рисунок 7.**  
Динамика индекса DAS28 у больных РА на протяжении года наблюдения (n=72)



лиц с РЗ (в т.ч. с РА) в соответствии с Национальными календарями профилактических прививок. [13, 14]. В отечественных публикациях эта проблема освещена недостаточно [15].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошей клинической эффективности полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РА. Это подтверждается отсутствием клинически и рентгенологически подтвержденных манифестных инфекций нижних дыхательных путей, одним из наиболее частых возбудителей которых является пневмококк.

В пользу достаточной иммуногенности вакцины говорят стойко высокие уровни иммунного ответа даже на фоне проводимой активной противовоспалительной терапии, включающей цитотоксики и генно-инженерные биологические препараты. Больные РА, находящиеся на терапии МТ, имели более низкий уровень антител в течение года наблюдения в сравнении с больными, получающими ЛФ и иФНО- $\alpha$  + МТ. Эти результаты соответствуют данным других исследований, свидетельствующих о значительном ингибирующем влиянии МТ на иммунный ответ при вакцинации [16, 11]. Имеются отдельные публикации о том, что у данной категории пациентов не всегда обеспечивается достаточная концентрация антипневмококковых антител на отдаленных сроках [17], в связи с чем

высказываются предположения о целесообразности ревакцинации каждые три года, тогда как в инструкции по применению вакцины указывается 5-летний срок.

Обращает особое внимание отсутствие какого-либо негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания. Данное обстоятельство позволяет вести речь о возможности вакцинации как в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватного лечения, несмотря на то, что у некоторых больных поствакцинальный ответ может быть неполным.

Безопасность вакцинации также подтверждена значимой положительной динамикой индекса DAS28, что свидетельствует о возможности более углубленного контроля за течением болезни, поскольку отсутствие пневмококковых инфекций способствует осуществлению противовоспалительной терапии в непрерывном режиме.

## Выводы

**1.** Результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошей клинической эффективности, достаточной иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА.

2. Для более детальной оценки эффективности и безопасности данной вакцины в зависимости от времени иммунизации, вида лечения РА, а также

на отдаленных сроках наблюдения необходимы дальнейшие клинические исследования. ■

## Литература

1. Curtis JR Yang S., Patkar N.M., Chen L., Singh A., Cannon G.W. et al. Risk of Hospitalized Bacterial Infections Associated with Biologic Treatment Among U.S. Veterans with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014; 66 (7): 990 – 997.
2. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M., Gunraj N., Thorne J.C., Pope J. et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013; 65 (3): 353 – 361, doi: 10.1002/acr.21812.
3. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, Piirainen H., Paimela L. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand. J. Rheumatol.*, 2006, 35, 273 – 276.
4. van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O., Cervera R., Doran M.F., Dougados M. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (3):414 – 422.
5. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A., Curtis J.R., Kavanaugh A.F., Kremer J.M. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625 – 639.
6. Rubin .L.G., Levin M.J., Ljungman P, Davies E.G., Avery R., Tomblin M. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44 – 100.
7. Lanternier F., Henegar C., Mouthon L., Blanche P., Guillevin L., Launay O. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (7): 1047.
8. Pradeep J, Watts R, Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (6): 837 – 838.
9. Dougados M., Soubrier M., Antunez A., Balint P., Balsa A., Buch M.H. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (1): 62 – 68.
10. Ietaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J., Felson D., Bingham C.O. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep; 62 (9): 2569 – 2581.
11. Mori S, Ueki Y, Akeda Y., Hirakata N., Oribe M., Shiohira Y. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 (8):1362 – 1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658. Epub 2013 Jan 23.
12. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A., Upmanyu R., Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann. Rheum. Dis.* Published Online First: 21 January 2014.
13. Bengtsson C., Kapetanovic M., K Ilberg H., Sverdrup B., Nordmark B. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1831-3. doi: 10.1136/ard.2010.129908. Epub 2010 Jul 5.
14. Hmamouchi I., Winthrop K., Launay O., Dougados M.. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine.* 2015 Mar. 17; 33 (12):1446 – 1452. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.065. Epub 2015 Feb 7.
15. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях, Москва, МДВ, 2009, 252.
16. Kapetanovich M.C., Saxne T., Sjöholm A., Truedsson L., Jonsson G., Geborek P. Influence of methotrexat, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45:106 – 111. Doi: 10.1093/rheumatology/kei193.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices: Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR* 2010, 59: 1102 – 1106.

## References

1. Curtis JR Yang S., Patkar N.M., Chen L., Singh A., Cannon G.W. et al. Risk of Hospitalized Bacterial Infections Associated with Biologic Treatment Among U.S. Veterans with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014; 66 (7): 990 – 997.
2. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M., Gunraj N., Thorne J.C., Pope J. et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013; 65 (3): 353 – 361, doi: 10.1002/acr.21812.
3. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, Piirainen H., Paimela L. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand. J. Rheumatol.*, 2006, 35, 273 – 276.
4. van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O., Cervera R., Doran M.F., Dougados M. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (3):414 – 422.
5. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A., Curtis J.R., Kavanaugh A.F., Kremer J.M. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625 – 639.
6. Rubin .L.G., Levin M.J., Ljungman P, Davies E.G., Avery R., Tomblin M. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):e44 – 100.
7. Lanternier F., Henegar C., Mouthon L., Blanche P., Guillevin L., Launay O. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (7): 1047.
8. Pradeep J, Watts R, Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (6): 837 – 838.
9. Dougados M., Soubrier M., Antunez A., Balint P., Balsa A., Buch M.H. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (1): 62 – 68.
10. Ietaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J., Felson D., Bingham C.O. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep; 62 (9): 2569 – 2581.
11. Mori S, Ueki Y, Akeda Y., Hirakata N., Oribe M., Shiohira Y. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 (8):1362 – 1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658. Epub 2013 Jan 23.
12. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A., Upmanyu R., Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann. Rheum. Dis.* Published Online First: 21 January 2014.
13. Bengtsson C., Kapetanovic M., K Ilberg H., Sverdrup B., Nordmark B. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1831-3. doi: 10.1136/ard.2010.129908. Epub 2010 Jul 5.
14. Hmamouchi I., Winthrop K., Launay O., Dougados M.. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine.* 2015 Mar. 17; 33 (12):1446 – 1452. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.065. Epub 2015 Feb 7.
15. Kostinov M.P., Tarasova A.A. Vaccination for pneumococcal infections and influenza in autoimmune diseases, Moscow. 2009: 252.
16. Kapetanovich M.C., Saxne T., Sjöholm A., Truedsson L., Jonsson G., Geborek P. Influence of methotrexat, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45:106 – 111. Doi: 10.1093/rheumatology/kei193.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices: Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR* 2010, 59: 1102 – 1106.