

Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями

Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Тарасова Г.М., Новиков А.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Волков А.В., Юдкина Н.Н., Антелави О.А., Хелковская-Сергеева А.Н., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Марина Сергеевна Наумцева;
naumtseva@bk.ru

Contact:
Marina Naumtseva;
naumtseva@bk.ru

Поступила 10.07.15

Цель исследования – изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы. В открытое проспективное сравнительное исследование включено 133 человека в возрасте от 23 до 76 лет, из них женщин – 102 (76,7%), мужчин – 31 (23,3%), в том числе 79 больных ревматоидным артритом, 16 – системной склеродермией, 7 – дерматомиозитом/полимиозитом, а также 31 испытуемый без системных воспалительных РЗ (контрольная группа), имеющих в ближайшем анамнезе не менее двух случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). На момент включения все больные РА получали противовоспалительную терапию, в том числе 52 – метотрексат (МТ), 14 – лефлуномид (ЛЕФ), 13 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α). Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur, Франция) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ, либо за 3–4 нед до назначения ингибиторов ФНО α . Во время контрольных визитов (через 1 мес, 3 мес и 1 год после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровни антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли у 102 пациентов методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Великобритания).

Результаты и обсуждение. В течение периода наблюдения (12 мес) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА и в группе контроля отмечено значимое, более чем двукратное повышение содержания пневмококковых антител через 1 год после вакцинации. Переносимость вакцинации была хорошей: у 90 (68%) пациентов неблагоприятных реакций не было, у 37 (28%) – отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у 6 (4%) – субфебрилитет. Эпизодов обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечали.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о достаточной иммуногенности и хорошей переносимости 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РЗ.

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

Для ссылки: Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):586–90.

ASSESSMENT OF THE IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF 23-VALENT POLYSACCHARIDE PNEUMOCOCCAL VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Naumtseva M.S., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Tarasova G.M., Novikov A.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Volkov A.V., Yudkina N.N., Antelava O.A., Khelkovskaya-Sergeeva A.N., Cherkasova M.V., Murayev Yu.V.

Objective: to investigate the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatic diseases (RD).

Subjects and methods. The prospective open-label comparative study enrolled 133 people (102 (76.7%) women and 31 (23.3%) men) aged 23 to 76 years, including 79 patients with rheumatoid arthritis (RA), 16 with systemic sclerosis, and 7 with dermatomyositis/polymyositis, as well as 31 subjects without systemic inflammatory RD (a control group), who had a recent history of at least two cases of lower respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia). At their inclusion, all the patients with RD were receiving ant-inflammatory therapy, including 52 taking methotrexate (MT), 14 – leflunomide (LEF), and 13 – MT + tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors. The 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine Pneumo-23 (Sanofi Pasteur, France) was administered in a single dose of 0.5 ml subcutaneously during continuous MT or LEF therapy for the underlying disease or 3–4 weeks before the use of TNF- α inhibitors. Clinical examinations of the patients and conventional laboratory studies were performed during control visits (1, 3, and 12 months after vaccination). The serum levels of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies were measured in 102 patients by enzyme immunoassay using commercial VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay kits (The Binding Site Group Ltd, United Kingdom).

Results and discussion. No clinical and radiological symptoms of pneumonia were recorded in any case during the follow-up period of 12 months. The patients with RD and the control group showed a significant, more than double increase in anti-pneumococcal antibodies 12 months following vaccination. Vaccination was well tolerated: 90 (68%)

patients displayed no adverse events; 37 (28%) had pain, cutaneous swelling and hyperemia up to 2 cm in diameter at the site of injection for vaccination; 6 (4%) had low-grade fever. There were no episodes of a RD exacerbation or any new autoimmune disorders during the follow-up period.

Conclusion. The findings were suggestive of the sufficient immunogenicity and good tolerability of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with RD.

Keywords: rheumatoid arthritis; autoimmune diseases; pneumonia; bronchitis; pneumococcal vaccine; vaccination; coinfections; comorbidity; immunogenicity; efficacy; tolerability.

For reference: Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Assessment of the immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):586–90 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-586-590>

В последние годы значимость проблемы коморбидных инфекций (КИ) в практической медицине, в частности, в ревматологии, существенно возросла. Это связано с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфичные звенья патогенеза ревматических заболеваний (РЗ). Данные препараты вошли в клиническую практику относительно недавно, в начале XXI в., и продемонстрировали высокую эффективность. Однако более широкое их применение сопровождалось повышением частоты инфекций. На сегодняшний день ведущее место в структуре КИ среди пациентов с РЗ занимают пневмонии. По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая пневмонии) значимо нарастал у госпитализированного контингента больных ревматоидным артритом (РА) [отношение шансов (ОШ) 2,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,41–2,52], системной красной волчанкой (СКВ; ОШ=5,0; 95% ДИ 4,6–5,4), узелковым полиартериитом (ОШ=5,0; 95% ДИ 4,0–6,0), системной склеродермией (ССД; ОШ=4,2; 95% ДИ 3,8–4,7), синдромом Шегрена (ОШ=3,2; 95% ДИ 2,9–3,5), анкилозирующим спондилитом (ОШ=1,96; 95% ДИ 1,07–3,3) [1]. В структуре КИ у больных РА частота пневмоний, по данным разных авторов, колеблется от 30 до 43% [2, 3]. Летальность при пневмонии при РЗ в целом составляет 11–22%, при РА – 8–22% [4].

В арсенале врачей имеется достаточное количество противоинфекционных препаратов, но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику вакцин. В течение последних 4 лет опубликованы рекомендации по применению различных вакцин при РЗ, изданные рядом научных международных и национальных организаций (включая

Европейскую антиревматическую лигу – EULAR, Американскую коллегию ревматологов – ACR) [5–7].

Однако многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации. Такая позиция, вероятно, обусловлена неверной и недостаточной информированностью последних в отношении эффективности и безопасности иммунизации, что является одной из причин низкого охвата вакцинацией больных ревматологического профиля [8–10].

Цель исследования – изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РЗ.

Материал и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование включено 133 человека, из них женщин – 102 (76,7%), мужчин – 31 (23,3%), в возрасте от 23 до 76 лет, в том числе 79 больных РА, 16 – ССД, 7 – дерматомиозитом/полимиозитом (ДМ/ПМ), а также 31 испытуемый без системных воспалительных РЗ (контрольная группа). Во всех случаях диагноз РЗ был достоверным в соответствии с существующими критериями, а именно: EULAR/ACR 2010 г. – для РА [11], ACR/EULAR 2013 г. – для ССД [12], A. Bohan и J.V. Peterg – для ДМ/ПМ [13, 14]. Дополнительным критерием включения было наличие в анамнезе двух и более случаев острых инфекций нижних дыхательных путей. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. От всех участников исследования было получено информированное согласие.

Критериями исключения 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, а также беременность и кормление грудью.

Таблица 1. Характеристика больных РА

Параметры	В целом (n=79)	Группы лечения		
		МТ (n=52)	ЛЕФ (n=14)	иФНОα+МТ (n=13)
Пол: ж./м., n (%)	58 (73) / 21 (27)	35 (67) / 17 (33)	12 (85) / 2 (15)	11 (85) / 2 (15)
Возраст, годы, M±σ	51,07±13,44	50±12,43	55,28±16,7	49,53±13,67
Длительность заболевания, мес, M±σ	80,89±87,92	78,23±93,6	106,5±89,2	63,92±7,24
РФ (+), n (%)	66 (83)	43 (83)	14 (100)	9 (69)
Дозы препаратов, M±σ	–	17±4,56 мг/нед	20 мг/сут	Инфликсимаб – 200 мг 1 раз в 8 нед (n=1); цертолизумаба пэгол – 200 мг 1 раз в 2 нед (n=2); адалимумаб – 40 мг 1 раз в 2 нед (n=9); этанерцепт – 50 мг 1 раз в 2 нед (n=1)
Прием ГК, n (%)	20 (25)	17 (33)	3 (21)	0
Доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, M±σ	9,01±3,27	8±3,2	0,8±3,8	–

Примечание. МТ – метотрексат, ЛЕФ – лефлуномид, иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α, ГК – глюкокортикоиды.

Таблица 2. Характеристика пациентов с ССД и ДМ/ПМ

Параметры	ССД (n=16)	ДМ/ПМ (n=7)
Пол: ж./м., n (%)	15 (94) / 1 (6)	6 (86) / 1 (14)
Возраст, годы, M±σ	49,87±12,38	55±10
Длительность заболевания, мес, M±σ	158,5±119,20	65,8±50,67
Прием ГК, n (%)	9 (56)	6 (86)
Доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, M±σ	8±2,44	7,3±4,32

Характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2.

Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur, Франция) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания

Таблица 3. Концентрации АТ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]

Группы	Визит			
	1-й (исходно)	2-й (1 мес)	3-й (3 мес)	4-й (12 мес)
Больные РА (n=72)	82,2 ^{а,в,с} [46; 133,5]	245,71 ^а [145,2; 317,71]	325,5 ^а [265; 450,4]	250,62 ^а [187,7; 316,9]
Контроль (n=30)	100,5 ^{а,е,г} [78; 127,5]	227,01 [135,5; 301]	355,44 ^а [276; 684]	294,87 ^а [202,7; 350,6]

Примечание. ^{а,в,с,д,е,г} – p<0,05 (парное сравнение сывороток).

МТ или ЛЕФ либо за 3–4 нед до назначения иФНОα. 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 мес, 3 мес и 1 год после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Иммуногенность и безопасность оценивали у всех лиц, включенных в исследование. Уровни антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Великобритания). Иммуный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если уровни пневмококковых антител как минимум в 2 раза превышали исходные на протяжении периода наблюдения. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона).

Результаты
В течение периода наблюдения (12 мес) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА концентрации пневмококковых антител, по сравнению с исходными показателями, значительно повышались ко второму визиту, достигали максимума к третьему визиту и несколько снижались к годовичному сроку наблюдения (табл. 3). В группе контроля прослеживалась аналогичная закономерность. В целом при РА уровни иммунного ответа были несколько ниже, чем в контроле, но значительно превышали исходные – более чем в

2,5 раза (рис. 1). Аналогичные закономерности наблюдали среди пациентов, получающих различную противовоспалительную терапию (рис. 2).

Переносимость вакцинации была хорошей. У 90 (68%) человек неблагоприятных реакций не было. У 37 (28%) – отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у 6 (4%) – субфебрилитет. Указанные реакции не имели связи с проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РЗ и полностью регрессировали в течение суток без дополнительных мер.

Индекс активности болезни DAS28 (рис. 3) претерпел значимое снижение у больных РА (в среднем 4,3 и 3,34 во время первого и четвертого визитов соответственно; p<0,001). Эпизодов обострения РА либо ССД, ДМ/ПМ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения мы не отмечали.

Обсуждение

В соответствии с рекомендациями экспертов EULAR, иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами настоятельно рекомендуется всем боль-

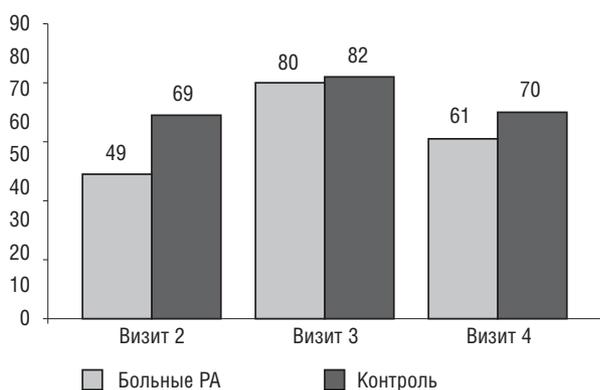


Рис. 1. Частота более чем двукратного повышения уровня АТ к пневмококковому полисахариду на протяжении периода наблюдения, %

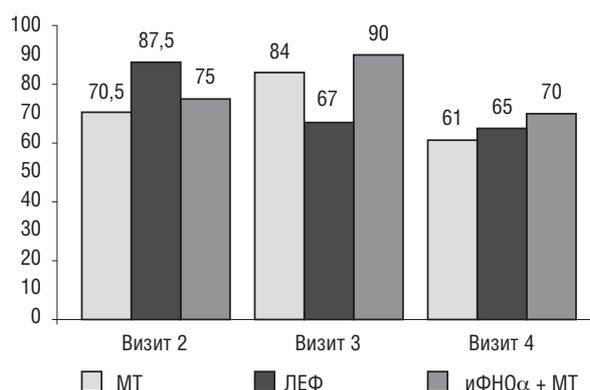


Рис. 2. Частота достаточного ответа на вакцинацию в зависимости от лечения, %

ным 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 подтверждены эффективность и безопасность различных (в том числе вышеупомянутых) вакцин при некоторых РЗ [15, 16]. По мнению шведских авторов [17], указанные данные необходимо распространить среди работников здравоохранения с целью поддержки вакцинации при РЗ (в частности, у больных РА) в соответствии с национальными программами по иммунизации. При этом требуются определенные усилия для лучшей информированности пациентов и врачей относительно необходимости вакцинации [18]. В отечественных публикациях эта проблема освещена явно недостаточно [19].

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина может быть эффективным средством предотвращения пневмококковых инфекций у больных РЗ. За время наблюдения у наших больных не было клинически и рентгенологически манифестных инфекций нижних дыхательных путей, одним из наиболее частых возбудителей которых является пневмококк. При опросе пациентов многие отмечали более легкое течение респираторных инфекций за период наблюдения.

В пользу достаточной иммуногенности вакцины говорят стойко высокие уровни иммунного ответа даже на фоне проводимой активной противовоспалительной терапии, включающей цитотоксические препараты и ГИБП. Больные РА, находящиеся на терапии МТ в течение первого года после вакцинации, имели несколько более низкий уровень антител по сравнению с теми, кто получал ЛЕФ и иФНО α + МТ. Также представляются интересными данные, свидетельствующие о более высоком уровне антител у пациентов, находящихся на терапии иФНО α + МТ, что может быть обусловлено механизмом действия иФНО α . Эти результаты соответствуют данным других исследований [20, 21] и требуют дальнейшего накопления материала с целью более детального анализа.

Абсолютное большинство исследований по оценке иммуногенности различных вакцин при РЗ являются краткосрочными (1–3 мес). Однако представляется несомненно важным оценить продолжительность протективного поствакцинального ответа на протяжении более длительного времени. Как свидетельствуют результаты нашего исследования, в течение годичного срока наблюдения у 61% больных РА сохранялись титры АТ к пневмококковому полисахариду, повышенные более чем в 2 раза от исходного уровня.

В то же время имеются отдельные публикации о том, что у данной категории пациентов не всегда обеспечивается достаточная концентрация антипневмококковых антител в отдаленные сроки [22], в связи с чем высказываются предположения о целесообразности ревакцинации каждые три года, тогда как в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний срок.

Мы не наблюдали 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. В идеале больных аутоиммунными воспалительными РЗ было бы желательно

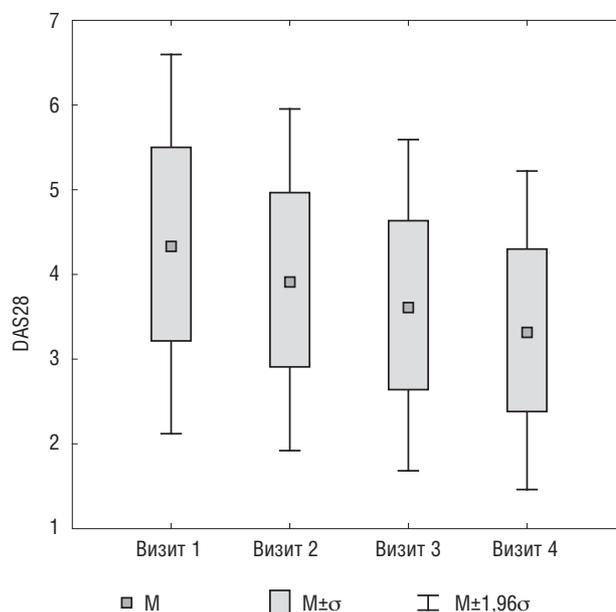


Рис. 3. Динамика индекса DAS28 у больных РА (n=72)

вакцинировать до начала терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Однако в реальной клинической практике это условие в абсолютном большинстве случаев не соблюдается по ряду причин (трудности подбора терапии на начальном этапе, плохая переносимость БПВП, вышеупомянутое негативное отношение врачей к вакцинации и др.). Поэтому возможность иммунизации, в частности пневмококковой вакциной, в активной фазе РЗ при наличии адекватного лечения БПВП и без значимой потери иммунного ответа представляется несомненно важной.

Безопасность исследуемой вакцины также подтверждена значимой положительной динамикой индекса DAS28. Последнее свидетельствует о возможности лучшего контроля за течением болезни, поскольку отсутствие пневмококковых инфекций способствует осуществлению противовоспалительной терапии в непрерывном режиме.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА. Эффективность и безопасность данной вакцины также продемонстрированы у больных ССД и ПМ/ДМ. «Повышает вакцинация частоту аутоиммунных заболеваний или нет, каково влияние нарастающего числа схем вакцинации, иммунизация в различных возрастных группах, риски совпадающих во времени ассоциаций — это по-прежнему вопросы для обсуждения. В настоящее же время с целью устранения разногласий в медицинском обществе и средствах массовой информации необходимо придерживаться рекомендаций, обеспечивая строгий надзор за их выполнением и сообщая о возможных побочных эффектах» [23]. Несомненно, что в целях определения временных интервалов для ревакцинации, более детальной оценки эффективности и безопасности данной вакцины в зависимости от времени иммунизации, вида лечения РЗ, а также на отдаленных сроках наблюдения необходимы дальнейшие клинические исследования. При этом существует постоянная потреб-

ность в проведении подобных крупномасштабных работ в российской популяции пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

- Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(12):1177–81. doi: 10.1136/jech-2011-200168
- Curtis JR, Yang S, Patkar NM, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among U.S. veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014;66(7):990–7. doi: 10.1002/acr.22281
- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013;65(3):353–61. doi: 10.1002/acr.21812
- Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:273–6. doi: 10.1080/03009740600556258
- Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414–22. doi: 10.1136/ard.2010.137216
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, 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):625–39. doi: 10.1002/acr.21641
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44–100. doi: 10.1093/cid/cit684
- Lanternier F, Henegar C, Mouthon L, et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1047. doi: 10.1136/ard.2007.081703
- 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):837–8. doi: 10.1136/ard.2006.060285
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, 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):62–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81. doi: 10.1002/art.27584
- Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):476–81. doi: 10.1136/ard.2010.136929
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344–7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:403. doi: 10.1056/NEJM197502202920807
- Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1362–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658
- Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015 May; 74(5):818–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427
- Bengtsson C, Kapetanovich MC, Kallberg H, et al. 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
- Hmamouchi I, Winthrop K, Launoy O, et al. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine*. 2015 Mar 17;33(12):1446–52. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.065
- Костинов МП, Тарасова АА. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Москва: МДВ; 2009. 252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. *Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii i grippa pri autoimmunnykh zabolevaniyakh* [Vaccine influenza and pneumococcal infection in autoimmune diseases]. Moscow: MDV; 2009. 252 p.]
- Kapetanovich MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexat, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45:106–11. doi: 10.1093/rheumatology/kei193
- Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1362–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658
- 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;59:1102–6.
- Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, et al. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev*. 2012;11(8):572–6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.015