

# PRIMERJAVA NEŽELENIH UČINKOV PO CEPLJENJU PROTI PNEVMOKOKU IN GRIPI ALI SAMO PO CEPLJENJU S PNEVMOKOKNIM CEPIVOM

## ADVERSE REACTIONS FOLLOWING PNEUMOCOCCAL AND INFLUENZA VACCINATION COMPARED TO THOSE AFTER ADMINISTRATION OF PNEUMOCOCCAL VACCINE ALONE

Maja Sočan<sup>1</sup>, Tatjana Frelih<sup>2</sup>, Evgen Janet<sup>3</sup>, Teodora Petraš<sup>4</sup>, Brigita Peternef<sup>5</sup>

Prispelo: 29.10.2003 - Sprejeto: 14.11.2003

Izvirni znanstveni članek  
UDK 614.47:616.9

### Izvleček

**Izhodišča:** Virus influence in *Streptococcus pneumoniae* sta pomembna povzročitelja okužb dihal, proti katerima obstaja cepivo. Cepljenje proti gripi in pnevmokoku je priporočljivo za podobne skupine prebivalstva, zato lahko cepimo hkrati. V študiji smo primerjali pojav neželenih učinkov po hkratnem cepljenju in cepljenju s pnevmokoknim cepivom samim.

**Metode:** V preiskavo smo vključili 1285 oseb, ki so prejele cepivo proti pnevmokoku in gripi, ali samo cepivo proti pnevmokoku. Pred cepljenjem smo zbrali demografske podatke in podatke o kroničnih boleznih ter alergijah. Neželene učinke (splošne in lokalne) po cepljenju so preiskovanci spremljali pet dni in jih zapisovali v vprašalnik.

**Rezultati:** Vprašalnik je vrnilo 861 preiskovancev. Statistično značilnih razlik med tistimi, ki so vrnili, in tistimi, ki ga niso vrnili, ni bilo, razen manjšega števila sladkornih bolnikov pri t. i. responderjih in manjšega števila alergikov pri t. i. non-responderjih. Neželeni učinki pri 541 osebah, ki so prejele obe cepivi, in 320 osebami, ki so prejele le pnevmokokno cepivo, niso bili statistično značilno različni z eno samo izjemo. Statistično značilno več težav po cepljenju s pnevmokoknim cepivom (samim ali skupaj z gripo) so imele ženske (razen povišane telesne temperature in otekline na mestu cepljenja) in mlajši od 65 let. Pri nobenem nismo zaznali resnih neželenih učinkov.

**Zaključek:** Cepljenje z obema cepivoma hkrati ne poveča števila neželenih učinkov v primerjavi z dajanjem pnevmokoknega cepiva samega.

**Ključne besede:** cepivo proti pnevmokoku, cepivo proti gripi, simultano cepljenje, neželeni učinki

Original scientific article  
UDC 614.6:616.9

### Abstract

**Background:** Influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* are important respiratory pathogens. Since immunization with influenza virus and pneumococcal vaccines is recommended in similar population groups, both vaccines can be administered simultaneously. Adverse effects of simultaneous pneumococcal and influenza vaccination were compared to those occurring with pneumococcal immunization alone.

**Methods:** Pneumococcal and influenza vaccination or pneumococcal vaccination alone were performed in 1,285 subjects. Demographic data and data on chronic diseases and allergies were collected before the immunization. General and local adverse reactions were recorded for five days following the vaccination.

**Results:** Completed questionnaires were returned by 861 subjects. No statistically significant differences were found between responders and non-responders, except for a lower number of diabetics in the group of responders,

<sup>1</sup>Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana,  
Kontakti naslov: e-mail: maja.socan@ivz-rs.si

<sup>2</sup>Zavod za zdravstveno varstvo Nova Gorica, Kostanjeviška 16/a, 5000 Nova Gorica

<sup>3</sup>Zavod za zdravstveno varstvo Ravne na Koroškem, Ob Suhi 11, 2390 Ravne

<sup>4</sup>Zavod za zdravstveno varstvo Murska Sobota, Arhitekta Novaka 2/b, 9000 Murska Sobota

<sup>5</sup>Zavod za zdravstveno varstvo Kranj, Gosposvetska 12, 4000 Kranj

*and a lower number of allergic subjects among non-responders. There was no statistically significant difference in the rate of adverse reactions between the subjects vaccinated with one vaccine and those given two vaccines (with one exception). In general, more untoward reactions were recorded in subjects <65 years of age and in women (except for fever and local oedema). No serious adverse reactions were documented.*

**Conclusions:** *Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccine does not increase the rate of adverse events compared to vaccination with pneumococcal vaccine alone.*

**Key words:** Pneumococcal vaccine, influenza vaccine, simultaneous vaccination, adverse reactions

## Uvod

Bolezni, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae*, so pogoste in neredko smrtne. Čeprav prvi začetki razvoja cepiva segajo v leto 1911, je odkritje penicilina kot učinkovitega antibiotika za zdravljenje pnevmokoknih okužb zanimanje za cepljenje zmanjšalo (1). Neuspeh antibiotičnega zdravljenja pri resnih invazivnih okužbah in razvoj odpornosti je ponovno vzbudil zanimanje za razvoj polivalentnega pnevmokoknega cepiva. Polisaharidno pnevmokokno cepivo vsebuje antigene 23 serotipov *S. pneumoniae*, ki povzročajo nekaj več kot 90 % bakteriemičnih okužb (2). Učinkovitost cepiva za preprečevanje invazivnih pnevmokoknih okužb pri osebah, starejših od dveh let, je od 60 - 70 % (3). Cenovna učinkovitost pnevmokoknega cepiva je potrjena (4). Proti koncu 20. stoletja je bilo razvito konjugirano pnevmokokno cepivo, ki je primerno tudi za majhne otroke (5, 6). Osebe s povečanim tveganjem za zapleten potek gripe imajo tudi večjo možnost, da zbolijo z invazivnimi pnevmokoknimi okužbami. Zato je smiselno hkrati cepiti proti gripi in s pnevmokoknim cepivom (7) in tako povečati precepljenost populacije, posebno skupin, ki redko obiščejo zdravnika. Študij, ki so analizirale neželene učinke po simultnem cepljenju z obema cepivoma, ni veliko (8-12). Hkratno cepljenje z obema cepivoma je povzročilo enako dober imunski odgovor pri mlajših in starejših preiskovancih ter pri osebah s kroničnimi boleznimi kot cepljenje z vsakim cepivom posebej (8, 13, 14). Nepoznavanje in zaskrbljenost zaradi možnih neželenih učinkov je eden izmed vzrokov za slabo precepljenost proti pnevmokoku (15, 16). Namen naše študije je bil ugotoviti, ali osebe, ki so bile cepljene s pnevmokoknim cepivom in cepivom proti gripi hkrati, navajajo več težav kot tisti, ki so prejeli le pnevmokokno cepivo.

## 1. Preiskovanci in metode

V raziskavo smo vključili osebe, ki so se cepile na lastno željo proti pnevmokoku in gripi hkrati ali pa samo proti pnevmokoku. Pred cepljenjem smo izpolnili vprašalnik, ki je poleg demografskih podatkov (starost, spol, regija) vseboval še podatke o alergijah, boleznih kroničnega poteka (kardiovaskularnih, pljučnih, ledvičnih, jetrnih, presnovnih) in bolezenskih stanjih oziroma zdravilih, ki vplivajo na imunski sistem. Izročili smo jim vprašalnik, ki so ga izpolnjevali pet dni po cepljenju. Hkrati smo jim razložili, kako se vprašalnik izpolnjuje, priložena so bila tudi pisna navodila. Vprašalnik je vseboval vprašanja o splošnem počutju, glavobolu, mišičnih bolečinah, nahodu in povišani telesni temperaturi. Telesno temperaturo so si izmerili le, če jih je mrazilo oziroma so imeli občutek, da imajo vročino. Neželeni učinki na mestu cepljenja, ki so jih opazovali, so bili: bolečina, rdečina in otekline. Neželene učinke so označili kot blage (prisoten, ne moti vsakdanjega življenja), zmerne (prisoten in zmerno ovira), resne (izrazito ovira vsakdanje dejavnosti). Tistih, ki vprašalnika niso vrnili, nismo ponovno poklicali.

Preiskovanci so se cepili od oktobra 2000 do februarja 2001 na območnih Zavodih za zdravstveno varstvo Nova Gorica, Ravne na Koroškem, Murska Sobota, Kranj in na Inštitutu za varovanje zdravja. Cepljeni so bili s 23-valentnim polisaharidnim cepivom (Pnevmo 23, vsakega serotipa 25 mg, Aventis-Pasteur, 05 ml) ali pa s pnevmokoknim cepivom in hkrati še s cepivom proti gripi (Begrivac 2000/2001, ki je vsebovalo A/New Caledonia/20/99 H1N1 15mg HA, A/Moscow/10/99 H3N2 15mg HA, B/Beijing/184/93 15mg HA)

Analizirali smo pogostost neželenih učinkov, časovni potek neželenih učinkov in primerjali pojavnost le-teh:

- pri cepljenjih s cepivom proti pnevmokoku in gripi hkrati in samo s cepivom proti pnevmokoku;
- pri mlajših od 65 let v primerjavi s starejšimi;
- pri moških in ženskah.

Za izračun statistične značilnosti smo uporabili hi-kvadrat test za kategorične spremenljivke in dvosmerni t-test za starost kot edino kontinuirano spremenljivko. Izračunali smo razmerje obetov in 95-odstotni interval zaupanja.

## 2. Rezultati

Vprašalnike je prejelo 1285 preiskovancev, vrnilo jih je 861 (67 %). Tisti, ki so jih vrnilo in tisti, ki jih niso, se niso razlikovali po spolu (p-vrednost 0,62, RO (razmerje obetov) 0,94, 95 % IZ (interval zaupanja) 0,76 - 1,15) in starosti (t-test, p-vrednost 0,75), srčno-žilnih boleznih (p-vrednost 0,87, RO 1,02, 95 % IZ 0,83 - 1,25), pljučnih boleznih (p-vrednost 0,43, RO 0,89, 95 % IZ 0,69 - 1,15), jetrnih boleznih (p-vrednost 0,38, RO 0,59, 95 % IZ 0,17 - 1,93), ledvičnih boleznih (p-vrednost 0,37, RO 0,73, 95 % IZ 0,37 - 1,44), motnjah imunskega sistema (p-vrednost 0,22, RO 0,75, 95 % IZ 0,47 - 1,18). Med tistimi, ki niso odgovorili, je bilo statistično značilno več bolnikov s sladkorno boleznijo (p-vrednost 0,01, RO 0,67, 95 % IZ 0,49 - 0,90) in manj oseb, ki so navajale alergije (p-vrednost 0,01, RO 1,55, 95 % IZ 1,10 - 2,17). Statistično značilnih razlik ni bilo med skupinama glede cepljenja z enim ali obema cepivoma (p-vrednost 0,08, RO 1,24, 95 % IZ 1,00 - 1,51).

Med skupino, ki je prejela le pnevmokokno cepivo, in skupino, ki je prejela cepivo proti gripi in pnevmokoku hkrati, ni bilo statistično značilnih razlik glede spola, starosti, kroničnih bolezni in alergij. Primerjava neželenih učinkov pri tistih, ki so prejeli obe cepivi ali pa samo cepivo proti pnevmokoku, ni, z izjemo enega (rdečina na mestu cepljenja), pokazala statistično značilne razlike (Tabela 1). Zato v sliki 1 prikazujemo potek neželenih učinkov v opazovanem obdobju po cepljenju pri vseh 861 preiskovancih skupaj. Neželeni učinek na mestu cepljenja je imelo 358 (41,6 %) preiskovancev.

Od 861 cepljenih s pnevmokoknim cepivom in cepivom proti gripi ali samo pnevmokoknim cepivom je splošno slabo počutje v prvih petih dneh po cepljenju navedlo 166 (19,2 %) preiskovancev, bolečine po mišicah 141 (16,3 %), glavobol 139 (16,1 %), nahod 86 (10,0 %) in povišano telesno temperaturo 60 (6,9 %) cepljenih oseb. Večinoma so težave ocenili kot take, ki jih ne ovirajo pri vsakdanjih opravilih. Le manjši del pa je svoje težave ocenil z zmernimi ali resnimi tj., da jih je neželeni učinek zmerno ali precej oviral pri vsakdanjih opravilih (tabela 2).

Proti pnevmokoku je bilo cepljenih 422 moških in 439 žensk. Povprečna starost moških je bila 66,8 in žensk 67,8 (dvosmerni-test, p-vrednost 0,22). V moškem delu

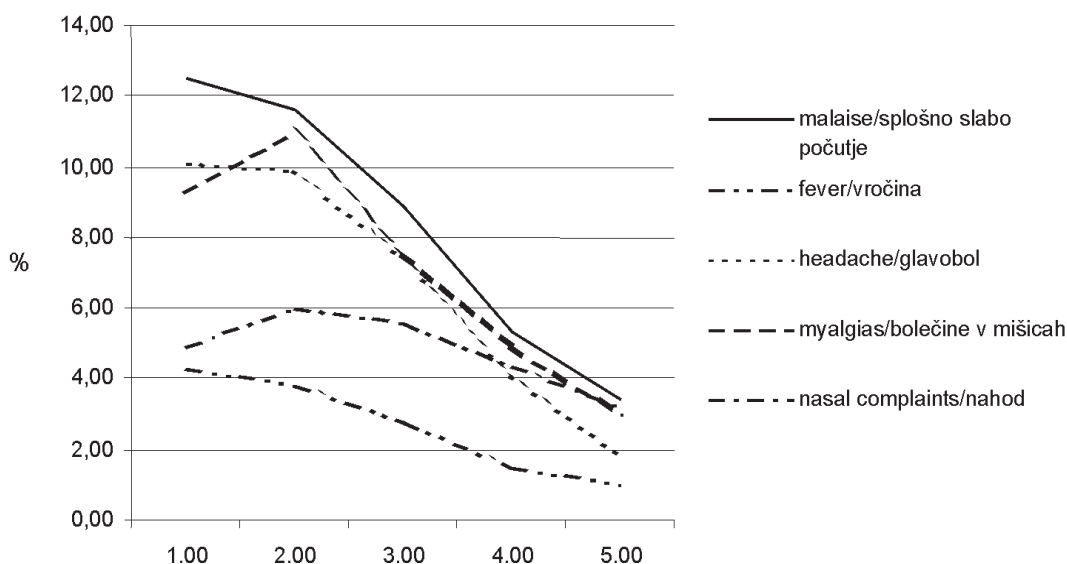
Tabela 1. Primerjava splošnih in lokalnih neželenih učinkov na mestu cepljenja proti pnevmokoku pri preiskovancih, ki so prejeli pnevmokokno cepivo (541 oseb) skupaj s cepivom proti gripi ali pa samo pnevmokokno cepivo (320 oseb).

Table 1. General and local adverse reactions at the site of pneumococcal vaccine administration in subjects immunized simultaneously with pneumococcal and influenza vaccine (n=541) and in subjects receiving pneumococcal vaccine alone (n=320).

|                                                          | Število (%) preiskovancev cepljenih P+G z neželenim učinkom / Subjects (%) with adverse reactions to pneumococcal and influenza vaccine | Število (%) preiskovancev cepljenih s P z neželenim učinkom / Subjects (%) with adverse reactions to pneumococcal vaccine | p- vrednost / p-value | Razmerje obetov (interval zaupanja) / Odds ratio (confidence interval) |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Splošno slabo počutje / Malaise                          | 105 (19,4)                                                                                                                              | 61 (19,1)                                                                                                                 | 0,90                  | 1,02 (0,72 - 1,43)                                                     |
| Vročina / Fever                                          | 40 (7,4)                                                                                                                                | 20 (6,2)                                                                                                                  | 0,52                  | 1,20 (0,69 - 2,07)                                                     |
| Glavobol / Headache                                      | 82 (15,1)                                                                                                                               | 57 (17,8)                                                                                                                 | 0,31                  | 0,82 (0,57 - 1,17)                                                     |
| Bolečine v mišicah / Myalgias                            | 94 (17,4)                                                                                                                               | 47 (14,7)                                                                                                                 | 0,30                  | 1,22 (0,84 - 1,76)                                                     |
| Nahod / Common Cold                                      | 51 (9,4)                                                                                                                                | 35 (10,9)                                                                                                                 | 0,48                  | 0,85 (0,54 - 1,32)                                                     |
| Bolečina na mestu cepljenja / Pain at the injection site | 189 (34,9)                                                                                                                              | 98 (30,6)                                                                                                                 | 0,19                  | 1,22 (0,92 - 1,60)                                                     |
| Rdečina lokalno / Local redness                          | 112 (20,7)                                                                                                                              | 48 (15,0)                                                                                                                 | 0,04                  | 1,48 (1,03 - 2,11)                                                     |
| Oteklina lokalno / Local swelling                        | 88 (16,2)                                                                                                                               | 42 (13,1)                                                                                                                 | 0,21                  | 1,29 (0,87 - 1,89)                                                     |

<sup>a</sup> P+G= pnevmokokno cepivo in cepivo proti gripi / pneumococcal and influenza vaccine

<sup>b</sup> P=pnevmokokno cepivo / pneumococcal vaccine



Slika 1. Delež bolnikov s neželenim učinkom v prvih petih dneh po cepljenju.

Figure 1. Proportion of patients with adverse reactions occurring within the first five days after vaccination.

Tabela 2. Ocena resnosti neželenega učinka po cepljenju s pnevmokoknim cepivom samega ali v kombinaciji skupaj z gripo (blag = prisoten, ne ovira pri vsakodnevem življenju, zmeren = zmerno moti vsakdanje aktivnosti, resen = močno ovira vsakdanje življenje).

Table 2. Severity of adverse reactions to pneumococcal vaccine alone or in combination with influenza vaccine (mild=present, yet not interfering with daily activities, moderate= interfering to some degree with daily activities, severe= interfering notably with normal daily activities).

|                                   | Ni neželenega učinka ali telesna temperatura je normalna (%) / No adverse reactions; normal body temperature (%) | Neželeni učinek je blag (%) / Mild untoward reactions (%) | Neželeni učinek je zmeren (%) ali telesna temperatura je povišana do vključno 37,9 °C (%) / Moderate untoward reactions (%); body temperature elevated to 37.9° C | Neželeni učinek je ocenjen kot resen (%) ali telesna temperatura je povišana nad 38 °C (%) / Severe untoward reactions (%); fever of > 38° C |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Splošno slabo počutje / Malaise   | 695 (80,7)                                                                                                       | 134 (1)                                                   | 26 (3,0)                                                                                                                                                          | 6 (0,7)                                                                                                                                      |
| Telesna temperatura / Temperature | 801 (93,0)                                                                                                       |                                                           | 55 (6,4)                                                                                                                                                          | 5 (0,6)                                                                                                                                      |
| Glavobol / Headache               | 722 (83,9)                                                                                                       | 119 (13,8)                                                | 17 (2,0)                                                                                                                                                          | 3 (0,3)                                                                                                                                      |
| Mišične bolečine / Myalgias       | 720 (83,6)                                                                                                       | 117 (13,6)                                                | 18 (2,1)                                                                                                                                                          | 6 (0,7)                                                                                                                                      |
| Nahod / Common Cold               | 775 (90,0)                                                                                                       | 82 (9,5)                                                  | 4 (0,5)                                                                                                                                                           | 0                                                                                                                                            |

populacije je bilo statistično značilno več kroničnih bolnikov z boleznijo srca in ožilja (p-vrednost 0,02, RO 1,37, 95 % IZ 1,06 - 1,76) in več pljučnih bolnikov (p-vrednost 0,01, RO 1,49, 95 % IZ 1,09 - 2,04). Statistično značilno več žensk je navajalo alergije (p-vrednost manj kot 0,01, RO 0,51, 95 % IZ 0,35 - 0,73). Glede deleža cepljenih proti gripi in pnevmokoku skupaj ali pa samo proti pnevmokoku pa ni bilo statistično pomenljivih

razlik. Cepljenje je razen povišane telesne temperature in otekline na mestu cepljenja prineslo več težav ženskam kot moškim, tako splošnih kot na mestu cepljenja proti pnevmokoku (tabela 3).

Cepljene osebe smo razdelili v dve starostni skupini: stare 64 let (249) ali manj in stare 65 let ali več (612 preiskovancev). Pričakovano in statistično značilno je bilo pri starejših več bolnikov z boleznimi srca in

Tabela 3. *Primerjava neželenih učinkov pri 422 moških in 439 ženskah cepljenih proti pnevmokoku.*  
 Table 3. *Untoward reactions of to pneumococcal vaccination in 422 men and in 430 women.*

|                                                          | Število (%) moških z neželenim učinkom / No.(%) of men with untoward reactions | Število (%) žensk z neželenim učinkom / No.(%) of women with untoward reactions | p- vrednost / p value | Razmerje obetov (interval zaupanja) / Odds ratio (confidence interval) |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Splošno slabo počutje / Malaise                          | 67 (15,9)                                                                      | 99 (22,5)                                                                       | 0,01                  | 0,65 (0,46 - 0,91)                                                     |
| Vročina / Fever                                          | 23 (5,4)                                                                       | 37 (8,4)                                                                        | 0,09                  | 0,63 (0,36 - 1,06)                                                     |
| Glavobol / Headache                                      | 54 (12,8)                                                                      | 85 (19,1)                                                                       | 0,01                  | 0,61 (0,42 - 0,87)                                                     |
| Bolečine v mišicah / Myalgias                            | 58 (13,7)                                                                      | 83 (18,9)                                                                       | 0,04                  | 0,68 (0,47 - 0,97)                                                     |
| Nahod / Common Cold                                      | 14 (3,3)                                                                       | 36 (8,2)                                                                        | >0,001                | 0,38 (0,20 - 0,72)                                                     |
| Bolečina na mestu cepljenja / Pain at the injection site | 118 (27,9)                                                                     | 169 (38,4)                                                                      | >0,001                | 0,62 (0,47 - 0,81)                                                     |
| Rdečina lokalno / Local redness                          | 51 (12,0)                                                                      | 109 (24,8)                                                                      | >0,001                | 0,42 (0,29 - 0,59)                                                     |
| Oteklina lokalno / Local swelling                        | 56 (13,2)                                                                      | 74 (16,8)                                                                       | 0,14                  | 0,75 (0,52 - 1,09)                                                     |

diabetikov (p-vrednost za obe vrsti bolnikov manj kot 0,001, RO za prve 2,91, 95 % IZ 2,19 - 3,87, za diabetike pa RO 2,20, 95 % IZ 1,32 - 3,64) in statistično značilno manj imunsko oslabljenih oseb (p-vrednost 0,01, OR 0,48, 95 % IZ 0,26 - 0,81). Glede spola, alergij, ostalih

kroničnih težav z zdravjem in glede na to, ali so prejeli obe cepivi ali pa samo pnevmokokno, ni bilo razlik. Prav vse težave po cepljenju, ki smo jih spremljali, so bile bolj pogoste pri mlajših od 65 let z eno samo izjemo (tabela 4).

Tabela 4. *Primerjava neželenih učinkov pri mlajših in starejših preiskovancih.*  
 Table 4. *Adverse reactions in younger and older subjects.*

|                                                          | Število (%) starih 64 let ali manj z neželenim učinkom / No. (%) of subjects aged ≤ 64 yrs with adverse reactions | Število (%) starih 65 let ali več z neželenim učinkom / No. (%) of subjects aged ≥ 65 years or more with adverse reactions | p- vrednost / p value | Razmerje obetov (interval zaupanja) / Odds ration (confidence interval) |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Splošno slabo počutje / Malaise                          | 95 (15,5)                                                                                                         | 71 (28,5)                                                                                                                  | > 0,001               | 0,46 (0,33 - 0,63)                                                      |
| Vročina / Fever                                          | 34 (5,5)                                                                                                          | 26 (10,4)                                                                                                                  | 0,01                  | 0,50 (0,30 - 0,85)                                                      |
| Glavobol / Headache                                      | 84 (13,7)                                                                                                         | 55 (22,0)                                                                                                                  | > 0,001               | 0,56 (0,39 - 0,80)                                                      |
| Bolečine v mišicah / Myalgias                            | 82 (13,4)                                                                                                         | 59 (23,7)                                                                                                                  | > 0,001               | 0,50 (0,35 - 0,70)                                                      |
| Nahod / Common Cold                                      | 58 (9,5)                                                                                                          | 28 (11,2)                                                                                                                  | 0,43                  | 0,83 (0,52 - 1,31)                                                      |
| Bolečina na mestu cepljenja / Pain at the injection site | 157 (25,6)                                                                                                        | 130 (52,2)                                                                                                                 | > 0,001               | 0,32 (0,24 - 0,41)                                                      |
| Rdečina lokalno / Local redness                          | 91 (14,9)                                                                                                         | 69 (27,7)                                                                                                                  | > 0,001               | 0,46 (0,33 - 0,63)                                                      |
| Oteklina lokalno / Local swelling                        | 73 (11,9)                                                                                                         | 57 (22,9)                                                                                                                  | > 0,001               | 0,46 (0,32 - 0,65)                                                      |

## Razprava

Čeprav številne študije potrjujejo učinkovitost in varnost cepiva proti gripi (17, 18) in proti pnevmokoku (19-23), je eden pomembnih vzrokov za odklanjanje cepljenja skrb pred pojavom neželenih učinkov. Po podatkih nedavne nemške študije je ne tako majhen delež oseb, pri katerih obstaja tveganje za težak in zapleten potek gripe, prepričanih, da cepljenje samo lahko povzroči gripo (24). Pogosto se postavlja vprašanje, ali je cepljenje z več cepivi hkrati varno in učinkovito (14).

V naši študiji smo analizirali podatke o težavah po cepljenju pri osebah, ki so prejele 23-valentno pnevmokokno cepivo samo ali pa skupaj s cepivom proti gripi. Namen študije je bil, da ugotovimo, ali je kombinacija obeh cepiv, danih v različni roki, povečala število težav v primerjavi z dajanjem pnevmokoknega cepiva samega. Po rezultatih starejše študije, ko so mladi zdravi preiskovanci prejeli hkrati polivalentno cepivo proti pnevmokoku in bivalentno cepivo proti gripi, je bilo pri hkratnem cepljenju več neželenih učinkov (9). Tudi McCue je opisal pri starejših bolnikih, ki so prejeli eno od omenjenih cepiv ali pa obe hkrati, več težav pri hkratnem cepljenju, vendar so bile razlike v številu neželenih učinkov zelo majhne (10). V naši študiji dajanje pnevmokoknega cepiva samega ali pnevmokoknega cepiva in gripe hkrati na dve različni mesti ni bilo povezano z večjim številom splošnih težav po cepljenju, oteklino ali bolečino na mestu dajanja pnevmokoknega cepiva. Po hkratnem cepljenju so preiskovanci navedli večkrat rdečino na roki, kamor so prejeli pnevmokokno cepivo, kar je težko pojasniti. Tudi Honkanen je pri hkratnem cepljenju s pnevmokoknim cepivom in cepivom proti gripi opisal večkrat lokalne neželene učinke kot v skupini, ki je prejela samo cepivo proti gripi (12). V tej študiji glede na način zbiranja podatkov ni bilo mogoče opredeliti, koliko lokalnih neželenih učinkov je povzročilo pnevmokokno cepivo in koliko gripa.

Ponka je primerjal neželene učinke po cepljenju proti gripi in cepljenju s 14-valentnim pnevmokoknim cepivom. Neželeni učinki na mestu cepljenja so bili po obeh cepivih enako pogosti in večinoma zelo blagi (21). Vročina je nastopila pri majhnem deležu starejših cepljenih oseb (3,3 %). Tudi rezultati drugih študij kažejo na nizek odstotek tistih, ki imajo po cepljenju proti pnevmokoku vročino (12).

Po podatkih ene izmed študij pa sistemskih znakov, tj. vročine po cepljenju s pnevmokoknim cepivom, ni nič več, kot bi jo sicer po naključju našli v populaciji (25). V naši študiji je 7 % cepljenih imelo vročino, večinoma manj kot 38°C. Ker študija ni vključeval placeba, je nemogoče zaključiti, kolikokrat je bila vročina posledica nečesa drugega, npr. virusne okužbe. Cepljenje je potekalo od kasne jeseni in zime, torej v času, ko je okužb dihal največ.

Rezultati naše študije so nedvomno prikazali več težav po cepljenju pri ženskah in mlajših od 65 let. Ponka je opisal več neželenih učinkov pri mlajših osebah, pri ženskah pa ne (21). Osebe z višjo koncentracijo protiteles proti nekaterim serotipom *Streptococcus pneumoniae* so imele več neželenih učinkov (21). Enako je potrdila novejša študija - višje koncentracije protiteles proti pnevmokoknemu kapsularnemu polisaharidu so bile povezane z večjim številom lokalnih neželenih učinkov in povišano telesno temperaturo po cepljenju. Mlajše osebe imajo večinoma višje koncentracije protiteles proti pnevmokoku, kar lahko razlaga večjo pogostost neželenih učinkov v tej starostni skupini (26). Težje pa je razložiti razliko deleža neželenih učinkov med moškimi in ženskami. Že v anamnezi so ženske navajale več alergičnih pojavov, kar ni v skladu z epidemiološkimi podatki o alergijah nasploh, saj je po podatkih prevalenčnih študij več alergičnih oseb moškega spola (27). Razen povišane telesne temperature so imele ženske več splošnih težav in težav na mestu cepljenja, tako na mestu cepljenja proti pnevmokoku kot tudi proti gripi. Ugotovitve so skladne s podatki drugih študij (12-18), ostajajo pa povsem nepojasnjene.

Zaključimo, da hkratno cepljenje s pnevmokoknim cepivom in cepivom proti gripi ne povzroči več težav kot cepljenje s pnevmokoknim cepivom samim. Več težav pa cepljenje z enim in drugim cepivom povzroči ženskam in mlajšim ljudem. Čeprav je odstotek cepljenih, ki so navajali eno od težav, ki smo jih spremljali, sorazmerno visok, bo vprašanje, ali so bile težave sploh posledica cepljenja, ostalo brez odgovora. Tudi v populaciji, ki ni prejela cepiva, bi našli določen delež ljudi z glavobolom, mišičnimi bolečinami in vročino (17). Dvojno slepe študije, ki vključujejo placebo, so namenjene ugotavljanju pogostosti težav, ki jih lahko pripišemo cepljenju. Naša študija pa je imela namen ugotoviti razlike v številu težav pri dajanju enega ali dveh cepiv. Ne glede na vzrok so bile težave, ki so jih navajali, ocenjene kot blage in kratkotrajne, ki cepljenih oseb niso ovirale pri vsakdanjem življenju.

## Literatura

1. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA editors. Vaccines. Third Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1999: 553-608.
2. Anon. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm. Rep. 1997; 46(RR-8): 1-24.
3. Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W., et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly. JAMA 1997; 278: 1333-9.
4. Ament A, Fedson DS, Christie P. Pneumococcal vaccination and pneumonia: even a low level of clinical effectiveness is highly cost-effective. Clin Infect Dis 2001; 33: 2078-9.
5. Anon. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm. Rep. 2000; 49(RR-9): 1-35.
6. Schmitt HJ. Pneumococcal conjugate vaccines in Europe, Berlin, Germany, 23-25 August 2000. Report of a European Advisory Board. Vaccine 2001; 19: 3347-54.
7. Fiebach N, Beckett W. Prevention of respiratory infections in adults. Influenza and pneumococcal vaccines. Arch Intern Med 1994; 154: 2545-57.
8. DeStefano F, Goodman RA, Noble GR, McClary GD, Smith SJ, Broome CV. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. JAMA 1982; 247: 2551-4.
9. Mufson MA, Krause HE, Tarrant CJ et al. Polyvalent pneumococcal vaccine given alone and in combination with bivalent influenza virus vaccine. Proc Soc Exp Biol Med 1980; 163: 498-503.
10. McCue JD. Adverse reactions to simultaneous influenza and pneumococcal vaccination. J Fam Pract 1981; 13: 75-7.
11. Toniolo-Neto J, Win Weckx L, Halker E, Haick Lopez C, de Menezes Succi RC, de Paiva TM, Ishida MA, Forleo-Neto E. Safety of simultaneous pneumococcal and influenza vaccination in elderly patients in Brazil. Drugs Aging 1999; 15: Suppl 1: 43-5.
12. Honkanen PO, Keistinene T, Kivela SL. Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. Arch Intern Med 1996; 156: 205-8.
13. Grilli G, Fuiano L, Biasio LR, Pregliasco F, Plebani A, Leibovitz M, Ugazio AG, Vacca F, Profeta ML. Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. Eur J Epidemiol 1997; 13: 287-91.
14. Fletcher TJ, Tunnicliffe WS, Hammond K, Roberts K, Ayres JG. Simultaneous immunisation with influenza vaccine and pneumococcal vaccine in patients with chronic respiratory disease. BMJ 1997; 314: 1663-5.
15. Siriwardena AN, Targeting pneumococcal vaccination to high-risk groups: a feasibility study in one general practice. Postgrad Med J 1999; 75: 208-11.
16. Findlay PF, Gibbons YM, Primrose WR, Ellis G, Downie G. Influenza and pneumococcal vaccination: patient perceptions. Postgrad Med J 2000; 76: 215-7.
17. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. JAMA 1990; 264: 1139-41.
18. Govaert TME, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ 1993; 307: 988-90.
19. Beam TR, Crigler ED, Goldman JK, Schiffam G. Antibody response to polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine in diabetics. JAMA 1980; 244: 2621-4.
20. Hilleman MR, Carlson AJ, McLean AA, Vella PP, Weibel RE, Woodhour AF. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccine: age and doses responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. Rev Infect Dis 1981; 3: suppl. March-April: S31-S42.
21. Pönkä A, Leinonen M. Adverse reactions to polyvalent pneumococcal vaccine. Scand J Infect Dis 1982; 14: 67-71.
22. Fedson DS. Pneumococcal vaccination for older adults: the first 20 years. Drugs Aging 1999; 15: Suppl 1: 21-30.
23. Elkayam O, Paran D, Carspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, Rubins JB. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. Clin infect Dis 2002; 34: 147-53.
24. Rehmet S, Ammon A, Pfaff G, Bocter N, Peterson LR. Cross-sectional study on influenza vaccination, Germany, 1999-2000. Emerg Infect Dis 2002; 8: 1442-7.
25. Nichol KL, Mac Donald R, Hauge M. Side effects associated with pneumococcal vaccination. Am J Infect Control 1997; 25: 223-8.
26. Sankilampi U, Honkaken PO, Phyälä R, Leinonen M. Associations of prevaccination antibody levels with adverse reactions to pneumococcal and influenza vaccines administered simultaneously in the elderly. Vaccine 1997; 15: 1133-6.
27. Thefeld W, Hoffmeister H, Nicolai T, Bellach B, von Mutius E. Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. Clin Exp Allergy 1997; 27: 886-92.