

Zkušenosti po více než dvou letech

Covid-19 a revmatická onemocnění

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. Revmatologický ústav Praha

Souhrn: V posledních více než dvou letech nastal v diagnostice, ale zejména prevenci a léčbě covidu-19 významný pokrok. Přestože se počty nových pacientů s covidem-19 ve vlnách v různé míře zvyšují, podíl závažných případů se od počátku pandemie až po vlnu omikronu významně snižuje. Nových poznatků o covidu-19 přibývá exponenciálně, většina pochází z časné fáze pandemie nebo časné fáze očkování na variantu delta viru SARS-CoV-2. V přehledovém sdělení bude diskutováno několik zásadních studií, jež se věnují riziku nákazy a závažnosti onemocnění covid-19 u revmatických pacientů, vlivu imunosupresivní léčby na účinnost očkování proti SARS-CoV-2 v kontextu humorální imunogenicity a rizika průlomových infekcí, včetně bezpečnosti očkování a možné exacerbace imunitně podmíněného revmatického onemocnění.

Klíčová slova: covid-19, SARS-CoV-2, imunitně podmíněná revmatická onemocnění

Je to již více než dva a půl roku, co se svět potýká s pandemií onemocnění covid-19, které je provázeno zvýšenou morbiditou a mortalitou [1].

Na začátku pandemie nebylo známo, zda mají lidé s revmatickým onemocněním vyšší riziko nákazy nebo závažného průběhu covidu-19 než běžná populace. Ovlivnění imunitního systému, ať již přímo jako důsledek systémového revmatického onemocnění, nebo nepřímo působením imunosupresivní léčby, může potenciálně přispívat k horšímu průběhu covidu-19 [2].

V tomto přehledovém článku bude diskutováno riziko nákazy a závažnost covidu-19 u revmatických onemocnění, vliv infekce na jejich průběh a účinnost a bezpečnost očkování proti SARS-CoV-2 u jedinců s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními.

Vliv revmatického onemocnění a léčby na riziko nákazy a závažnosti covidu-19

Systémová revmatická onemocnění zvyšují riziko infekčních komplikací [3] a současné poznatky naznačují, že lidé s revmatickými onemocněními mají pravděpodobně i mírně zvýšené riziko nákazy infekcí SARS-CoV-2 [4]. Toto riziko se podle různých studií pohybuje v rozpětí několika málo desítek procent až po dvojnásobek. Interpretace údajů je však zatížena potenciálním vlivem komorbidit a imunosupresivní léčby, aktivitou revmatického onemocnění, věkem, ale možná i opatrnějším chováním lidí s revmatickým onemocněním.

V kontextu toho poukazuje poslední systematický literární přehled na podobné riziko nákazy infekcí SARS-CoV-2 u lidí s revmatickými onemocněními v porovnání s běžnou populací [5].

Průběh covidu-19 je velmi heterogenní, ve většině případů je asymptomatický a mírný, často se známkami běžného nachlazení s bolestí hlavy, horečkou, únavou, bolestí v krku a respiračními nebo gastrointestinálními příznaky, až po méně častý zápal plic, tromboembolické komplikace nebo život ohrožující stavy s rozvojem multisystémového zánětlivého syndromu a multiorgánového selhání [6]. Těžký průběh covidu-19 bývá často spojen s nutností hospitalizace a příjmem na JIP včetně možného úmrtí.

Více než dvojnásobné riziko úmrtí proti běžné populaci bylo popsáno v anglické celopopulační studii u 168 680 pacientů se systémovými revmatickými onemocněními, jakými jsou idiopatické zánětlivé myopatie, systémová sklerodermie, systémový lupus erythematosus nebo vaskulitidy [7].

Některé evropské i americké studie poukazují na častější nutnost hospitalizace, přijetí na JIP a těžký průběh covidu-19 u revmatických pacientů v porovnání s běžnou populací [8, 9].

Výstupy jednotlivých studií se mezi sebou někdy lišily, většinou se jednalo o výsledky během první vlny pandemie, často šlo o malé počty pacientů a při interpretaci nebyla vždy zohledňována přítomnost komorbidit, aktivita onemocnění ani imunosupresivní léčba [9]. Rozsáhlé práce na úrovni národních registrů včetně mezinárodního EULAR registru GRA (Global Rheumatology Alliance, <https://rheum-covid.org>) na souboru 3 729 pacientů s revmatickými onemocněními ukazují, že zvýšení rizika těžkého průběhu a úmrtí na covid-19 je do značné míry úměrné riziku v běžné populaci a lze je vysvětlit zvýšeným výskytem komorbidit u revmatických pacientů, a to zejména kardiovaskulárních a plicních, vyšším věkem a mužským pohlavím [8, 10, 11].

Zvýšené riziko nákazy, ale zejména těžkého průběhu covidu-19 (hospitalizace a úmrtí) je spojeno s dávkou glukokortikoidů [8, 9, 12]. Syntetická ani biologická choroba modifikující léčba riziko nákazy infekcí SARS-CoV-2 nezvyšuje, ale podle dostupných dat konvenční léčiva typu metotrexátu závažnost covidu-19 zásadně nezhoršují [5, 8].

Tabulka 1 Riziko závažného průběhu covidu-19 s následkem úmrtí u pacientů s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními. Výsledky mezinárodního EULAR registru Global Rheumatology Alliance. Upraveno podle [8].

Věk (65–75 let: OR: 3,0; nad 75 let: OR: 6,2)
Mužské pohlaví (OR: 1,5)
Kardiovaskulární onemocnění (OR: 1,9)
Plicní onemocnění (OR: 1,7)
Střední až vysoká aktivita onemocnění (OR: 1,9)
Prednison (ekvivalent) v dávce > 10 mg/den (OR: 1,7)
Rituximab (OR: 4,0)
Imunosupresivní léčiva (OR: 2,2)
Sulfasalazin (OR: 3,6)

EULAR – Evropská aliance revmatologických asociací; OR – odds ratio (poměr šancí).

Imunosupresivní léčiva: azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin, mykofenolát nebo takrolimus.

Více než trojnásobné riziko úmrtí na covid-19 představuje ve srovnání s monoterapií metotrexátem léčba sulfasalazinem a více než dvojnásobné riziko úmrtí představují azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin, mykofenolát nebo takrolimus (tab. 1) [8]. Rozvoj těžké formy covidu-19 včetně úmrtí byl opakovaně prokázán při léčbě rituximabem, riziko těžkého průběhu, ale ne úmrtí, bylo v některých studiích spojeno také s inhibitory Janus kináz [8, 10, 13, 14]. Dvojnásobné riziko těžkého průběhu covidu-19 bylo také spojeno se stavem, kdy pacienti nebyli léčeni chorobu modifikujícími léky vůbec, respektive byli léčeni glukokortikoidy.

Vliv infekce virem SARS-CoV-2 na závažnost revmatických onemocnění

SARS-CoV-2, stejně jako některé jiné viry, může stimulovat imunitní systém k tvorbě prozánětlivých cytokinů a autoprotilátek. Antinukleární protilátky má přibližně třetina pacientů s covidem-19 [15], zvýšená přítomnost antifosfolipidových protilátek je někdy u pacientů s covidem-19 spojována s výskytem tromboembolických příhod [16], nicméně výskyt klasického antifosfolipidového syndromu je po infekci SARS-CoV-2 extrémně vzácný. V kontextu infekce SARS-CoV-2 byly sice popsány vzácné kazuistiky reaktivní artritidy nebo dalších imunitně podmíněných onemocnění, např. systémového lupus erythematoses, idiopatické zánětlivé myopatie nebo vaskulitidy [17, 18], je však pravděpodobné, že spíše dochází k demaskování dosud nediagnostikovaného nebo k exacerbaci stávajícího revmatického onemocnění, než ke zvýšenému výskytu nových autoimunitních onemocnění [19].

Častěji se však setkáváme s postcovidovým syndromem, který je charakterizován přetrvávajícími symptomy trvajícími déle než 12 týdnů po vzniku covidu-19, které souvisejí patofyziologicky s tímto onemocněním a nemají jiné vysvětlení [20]. Postihuje revmatické pacienty i zdravé jedince, v řadě případů dochází k symptomatickému zhoršení základního onemocnění, častěji se vyskytuje u pacientů s fibromyalgií, zhoršuje se únava, akcentují se bolesti hlavy a tzv. mozková mlha [21]. Postižen může být jakýkoli orgán, nejčastěji srdce a plíce, mezi obvyklé příznaky postcovidového syndromu patří těžká únava, svalová slabost, bolest kloubů, kožní vyrážky, zvýšené vypadávání vlasů, zvýšená teplota a zvýšené pocení, zažívací potíže, perzistující kašel, bolesti na hrudi, palpitace, parestezie nebo změny nálady.

Symptomy mají někdy organický podklad, jindy jsou bez známk organického poškození. Někteří pacienti mají naopak po proděláném covidu-19 změny funkčních testů nebo strukturu plic,

aniž by byli symptomatictí. Postcovidový syndrom postihuje přibližně 5–10 % pacientů po proděláním covidu-19.

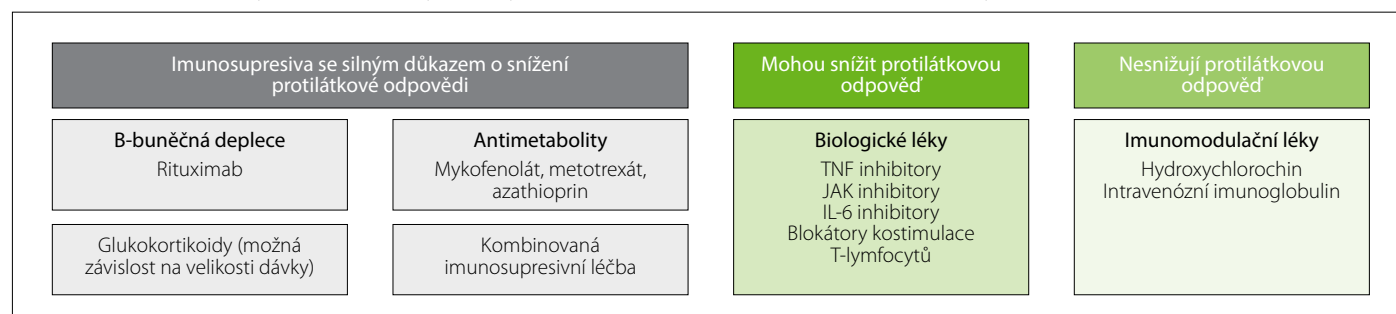
Několik týdnů po onemocnění covid-19 se může velmi vzácně rozvinout smrtelný multisystémový zánětlivý syndrom [22], který je provázen febrilním stavem, exantémem a postižením různých systémů, zejména kardiovaskulárního a gastrointestinálního, někdy je doprovázen cytokinovou bouří. Velmi vzácně se vyskytuje i u dětí jako tzv. syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s covidem-19 (PIMS-TS, paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2) a podobá se Kawasakiho nemoci. V ČR bylo identifikováno již více než 300 dětských pacientů s PIMS-TS (konzultováno s prof. MUDr. Pavlou Doležalovou, DrSc.).

Účinnost očkování proti SARS-CoV-2, imunogenicitu a průlomové infekce u pacientů s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními

Účinnost očkování proti SARS-CoV-2 v podobě imunogenicity (měřené neutralizačními IgG protilátkami) je u pacientů s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními a u pacientů na imunosupresivní léčbě dostatečná, je ale nižší než v běžné populaci a v průměru se pohybuje nad 80 % [5, 23]. V některých případech se předpokládá, že horší odpověď na očkování je způsobena samotným charakterem autoimunitního onemocnění [24], ale v jiných se považuje za příčinu snížené imunogenicity podávaná imunosupresivní léčba. V současnosti je nejčastěji skloňován rituximab, který ze všech antirevmatických léků nejvíce zhoršuje imunitní odpověď na vakcínu proti SARS-CoV-2 [25]. Jiné studie uvádějí negativní ovlivnění sérokonverze u pacientů léčených glukokortikoidy, mykofenolát mofetilem nebo abataceptem [5, 23], v dalších případech také metotrexátem nebo inhibitory Janus kináz [12, 26, 27]. Vliv jednotlivých antirevmatických léčiv je uveden na obr. 1.

Je třeba zmínit, že účinnost byla v těchto studiích hodnocena po úvodním cyklu, tedy po druhé dávce očkování. Nižší imunogenicitu rituximabu byla ale v polovině případů provázena dostatečnou T-buněčnou odpovědí [28], což naznačuje, že samotná sérokonverze nemusí nutně odrážet imunogenicitu vakcíny, tj. že ochrana může být u těchto jedinců do určité míry zprostředkována T lymfocyty. Navíc je třeba zmínit, že u pacientů s imunitně podmíněnými zánětlivými onemocněními, kteří měli slabou odpověď na standardní dvoudávkový režim očkování a dostali třetí dávku, mělo již 84 % pacientů odpověď dostatečnou [29].

Obrázek 1 Vliv jednotlivých antirevmatických léčivých přípravků na humorální imunogenicitu vakcíny proti SARS-Cov-2. Upraveno podle [27].



Účinnost očkování je tak vhodnější hodnotit pomocí tzv. průlomových infekcí, tedy když onemocnění covid-19 propukne u očkováných jedinců.

Přestože v dosud nejrozsáhlejší EULAR registru COVAX (5 121 revmatických pacientů) byly po úvodním očkovacím cyklu hlášeny průlomové infekce u méně než 1 % pacientů s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními, což odpovídalo účinnosti očkování u zdravých jedinců [30], někteří pacienti byli navzdory ukončenému prvnímu cyklu dvoudávkového očkování vnímavější k opětovnému onemocnění a závažnému průběhu covidu-19 [31]. Jednalo se převážně o jedince s preexistujícím postižením plic léčené rituximabem nebo mykofenolát mofetilem. V těchto případech bylo s cílem maximalizovat odpověď na vakcínu doporučováno podstoupit třetí očkování (minimálně měsíc po druhém) jako součást úvodního očkovacího cyklu. Tento postup se liší od posilovacího (booster) očkování, které se většinou provádí v odstupu minimálně pěti měsíců od základní očkovací série.

Po posilovacím očkování třetí dávkou bylo v roce 2021 prokázáno významné snížení nákazy onemocněním covid-19 na rozsáhlé sestavě 127 928 izraelských pacientů s revmatickými onemocněními [32]. V době psaní článku nebyla k dispozici data o účinnosti vakcíny proti SARS-CoV-2 na variantu omikron u revmatických pacientů, ale na rozsáhlém souboru symptomatických jedinců ze Spojených států amerických bylo prokázáno, že očkování třemi dávkami je ve srovnání s neočkovanými jedinci, ale i s obdržetím jen dvou dávek, spojeno s lepší ochranou proti oběma variantám [33].

V běžné populaci bylo očkování posilovací třetí dávkou vysoce účinné proti symptomatické infekci delta varianty, ale méně účinné proti symptomatické infekci varianty omikron (47,3 %), přesto však vede k silné ochraně před závažným průběhem covidu-19 [34]. Lze tak předpokládat, že tomu bude podobně u pacientů s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními, jimž jsou posilovací očkování silně doporučována.

Nežádoucí účinky a exacerbace revmatického onemocnění v kontextu očkování proti SARS-CoV-2

Bezpečnost očkování proti SARS-CoV-2 u revmatických pacientů byla hodnocena v deseti studiích a byla podobná jako u kontrolní skupiny zdravých jedinců [5]. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (NÚ) byly mírné, zpravidla se jednalo o bolest v místě vpichu (u méně než 20 % jedinců); systémové příznaky (únava, myalgie a horečka) byly méně časté. Závažné příhody byly v EULAR registru COVAX zaznamenány vzácně (0,4 % jedinců se zánětlivými a autoimunitními revmatickými onemocněními a 1,9 % jedinců s nezánnětlivými revmatickými onemocněními) [30]. Výskyt NÚ se objevil v průměru týden po očkování a nebyl spojen s typem revmatického onemocnění ani s konkrétní antirevmatickou léčbou.

Další obavou z očkování revmatických pacientů může být případná exacerbace základního onemocnění. Na podkladě výsledků z mezinárodního EULAR registru COVAX na souboru 4 604 pacientů s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními

byla exacerbace popsána u 4,4 % pacientů, z nichž se pouze u 0,6 % jednalo o vzplanutí závažné [30].

Exacerbace revmatického onemocnění nastala většinou do týdne po očkování. Nejčastějšími příznaky byla artritida, polyartralgie a zvýšená únava. Nízké riziko (méně než 15 % případů) exacerbace revmatických onemocnění v souvislosti s vakcinací proti SARS-CoV-2 bylo potvrzeno v dalších menších studiích [35–37]. Vzplanutí po očkování bylo častější v případech již prodělaného onemocnění covid-19, při anamnéze exacerbace revmatického onemocnění 6 měsíců před očkováním a pokud byla podávána kombinovaná imunosupresivní léčba [37].

Závěr

V posledních více než dvou a půl letech nastal pokrok zejména v prevenci a léčbě covidu-19, jsou k dispozici účinné vakcíny a antivirová léčiva. U revmatických pacientů, podobně jako v běžné populaci, se podíl závažných případů covidu-19 od počátku pandemie až po časovou fázi vlny omikronu snížil přibližně o 70 % [38]. Stále však zůstává mnoho nezodpovězených otázek, které se týkají nejen potenciální závažnosti budoucích variant viru SARS-CoV-2, ale také účinnosti inovovaných vakcín na omikron, případně další varianty viru SARS-CoV-2.

Lidé s revmatickým onemocněním mají mírně zvýšené riziko nákazy infekcí SARS-CoV-2 a závažného průběhu covid-19 v porovnání se zdravou populací, ale toto riziko je do značné míry podmíněno zvýšeným výskytem komorbidit u těchto jedinců, aktivitou revmatického onemocnění, ale také podáváním glukokortikoidů, rituximabu a některých dalších imunosupresivních léků [39].

Pacientům s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními je proto silně doporučováno podstoupit plné očkování proti SARS-CoV-2 včetně dodatečného očkování navíc, které zvyšuje imunogenicitu a snižuje výskyt průlomových infekcí u pacientů na rizikové imunosupresivní léčbě, u kterých lze očekávat nedostatečnou humorální odpověď. Očkování proti SARS-CoV-2 je u revmatických pacientů provázeno mírnými NÚ, závažné jsou velmi vzácné, podobně jako v běžné populaci. Exacerbace revmatického onemocnění po očkování proti SARS-CoV-2 nejsou časté, většinou jsou mírné, přechodné a vzácně vyžadují změnu léčby.

Přepřpracované stanovisko České revmatologické společnosti ČLS JEP k očkování revmatických pacientů a podrobný návod k načasování očkování proti SARS-CoV-2 a úpravě medikace bylo publikováno nedávno [40].

V případě onemocnění covid-19 by pacienti s revmatickým onemocněním měli přechodně přerušit podávanou imunosupresivní léčbu, glukokortikoidy se nevysazují. Při léčbě těžkého covidu-19 se využívají i některé antirevmatické léky, převážně pak glukokortikoidy, inhibitory signalizace IL-6 a Janus kináz, které se většinou podávají v kombinaci s remdesivirem během hospitalizace. V časné fázi infekce je vhodné rizikovým pacientům podat antivirovou léčbu, např. molnupiravir [41].

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumné organizace 023728.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

- 1 Zylke, J. W. – Bauchner, H.: Mortality and morbidity: the measure of a Pandemic. *JAMA*, 2020, 324, s. 458–459.
- 2 Wang, Q. – Liu, J. – Shao, R., et al.: Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*, 2021, 41, s. 851–861.
- 3 Listing, J. – Gerhold, K. – Zink, A.: The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*, 2013, 52, s. 53–61.
- 4 Akiyama, S. – Hamdeh, S. – Micic, D., et al.: Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80, s. 384–391.
- 5 Kroon, F. P. B. – Najm, A. – Alunno, A., et al.: Risk and prognosis of SARS-CoV-2 infection and vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic literature review to inform EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81, s. 422–432.
- 6 Osuchowski, M. F. – Winkler, M. S. – Skirecki, T., et al.: The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med*, 2021, 9, s. 622–642.
- 7 Rutter, M. – Lanyon, P. C. – Grainge, M. J., et al.: COVID-19 infection, admission and death amongst people with rare autoimmune rheumatic disease in England. Results from the RECORDER Project. *Rheumatology*, 2021, keab794, doi: 10.1093/rheumatology/keab794.
- 8 Strangfeld, A. – Schäfer, M. – Gianfrancesco, M. A., et al.: COVID-19 Global Rheumatology Alliance: Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80, s. 930–942.
- 9 D'Silva, K. M. – Jorge, A. – Cohen, A., et al.: COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: a US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73, s. 14–920.
- 10 FAI2R/SFR/SNFI/SOFREMI/CRIM/IMIDIATE consortium and contributors: Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*, 2020, 80, s. 527–538.
- 11 Bower, H. – Frisell, T. – Di Giuseppe, D., et al.: ARTIS Study Group: Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: a nationwide Swedish cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80, s. 1086–1093.
- 12 Fagni, F. – Simon, D. – Tascilar, K., et al.: COVID-19 and immune-mediated inflammatory diseases: effect of disease and treatment on COVID-19 outcomes and vaccine responses. *Lancet Rheumatol*, 2021, 3, s. e724–e736.
- 13 Schulze-Koops, H. – Krueger, K. – Vallbracht, I., et al.: Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80, s. e67.
- 14 Sparks, J. A. – Wallace, Z. S. – Seet, A. M., et al.: COVID-19 Global Rheumatology Alliance: Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80, s. 1137–1146.
- 15 Tang, K. T. – Hsu, B. C. – Chen, D. Y.: Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review. *Front Immunol*, 2021, 12, s. 645013.
- 16 Foret, T. – Dufrost, V. – Salomon Du Mont, L., et al.: Systematic review of antiphospholipid antibodies in COVID-19 patients: culprits or bystanders? *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23, s. 65.
- 17 Schenker, H. M. – Hagen, M. – Simon, D., et al.: Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology*, 2021, 60, s. 479–480.
- 18 Zacharias, H. – Dubey, S. – Koduri, G., et al.: Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev*, 2021, 20, s. 102883.
- 19 Ahmed, S. – Zimba, O. – Gasparyan, A. Y.: COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol*, 2021, 40, s. 2611–2619.
- 20 Pavli, A. – Theodoridou, M. – Maltezos, H. C.: Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res*, 2021, 52, s. 575–581.
- 21 Metyas, S. – Chen, C. – Aung, T., et al.: Rheumatologic manifestations of post SARS-CoV-2 infection: a case series. *Curr Rheumatol Rev*, 2022, doi: 10.2174/1573397118666220211155716.
- 22 Jiang, L. – Tang, K. – Levin, M., et al.: COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20, s. e276–e288.
- 23 Furer, V. – Eviatar, T. – Zisman, D., et al.: Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80, s. 1330–1338.
- 24 Simon, D. – Tascilar, K. – Fagni, F., et al.: SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80, s. 1312–1316.
- 25 Spiera, R. – Jinich, S. – Jannat-Khah, D.: Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80, s. 1357–1359.
- 26 Seror, R. – Camus, M. – Salmon, J. H., et al.: Do JAK inhibitors affect immune response to COVID-19 vaccination? Data from the MAJIK-SFR Registry. *Lancet Rheumatol*, 2022, 4, s. e8–e11.
- 27 Paik, J. J. – Sparks, J. A. – Kim, A. H. J.: Immunogenicity, breakthrough infection, and underlying disease flare after SARS-CoV-2 vaccination among individuals with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, 65, s. 102243.
- 28 Krasselt, M. – Wagner, U. – Nguyen, P., et al.: Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions. *Rheumatology*, 2022, keac089, doi: 10.1093/rheumatology/keac089.
- 29 Syversen, S. W. – Jysum, I. – Tveter, A. T., et al.: Immunogenicity and safety of standard and third-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheumatol*, 2022, doi: 10.1002/art.42153.
- 30 Machado, P. M. – Lawson-Tovey, S. – Strangfeld, A., et al.: Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*, 2021, annrheumdis-2021-221490, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490.
- 31 Liew, J. – Gianfrancesco, M. – Harrison, C., et al.: SARS-CoV-2 breakthrough infections among vaccinated individuals with rheumatic disease: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registry. *RMD Open*, 2022, 8, s. e002187.
- 32 Bieber, A. – Sagi, I. – Novack, L., et al.: BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and booster in patients with autoimmune rheumatic diseases: a national cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221824.
- 33 Accorsi, E. K. – Britton, A. – Fleming-Dutra, K. E., et al.: Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 omicron and delta variants. *JAMA*, 2022, 327, s. 639–651.
- 34 Abu-Raddad, L. J. – Chemaitelly, H. – Ayoub, H. H., et al.: Effect of mRNA vaccine boosters against SARS-CoV-2 omicron infection in Qatar. *N Engl J Med*, 2022, 386, s. 1804–1816.
- 35 Barbhuiya, M. – Levine, J. M. – Byrker, V. P., et al.: Systemic rheumatic disease flares after SARS-CoV-2 vaccination among rheumatology outpatients in New York City. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80, s. 1352–1354.
- 36 Spinelli, F. R. – Favalli, E. G. – Garufi, C., et al.: Low frequency of disease flare in patients with rheumatic musculoskeletal diseases who received SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24, s. 21.
- 37 Connolly, C. M. – Ruddy, J. A. – Boyarsky, B. J., et al.: Disease flare and reactogenicity in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases following two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74, s. 28–32.
- 38 Kawano, Y. – Patel, N. J. – Wang, X., et al.: Temporal trends in COVID-19 outcomes among patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: From the first wave to Omicron. *medRxiv*, 2022, doi: <https://doi.org/10.1101/2022.06.19.22276599>.
- 39 Grainger, R. – Kim, A. H. J. – Conway, R., et al.: COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18, s. 191–204.
- 40 Šenolt, L., et al.: Výbor České Revmatologické Společnosti ČLS JEP: Covid-19, očkování proti SARS-CoV-2 a antivirová léčba u revmatických onemocnění – přepracované stanovisko ČRS ČLS JEP. *Čes Revmatol*, 2022, 30, s. 9–18.
- 41 Borio, L. L. – Bright, R. A. – Emanuel, E. J.: A national strategy for COVID-19 medical countermeasures: vaccines and therapeutics. *JAMA*, 2022, 327, s. 215–216.