

Covid-19, očkování proti SARS-CoV-2 a antivirová léčba u revmatických onemocnění – přepracované stanovisko České reumatologické společnosti

Ladislav Šenolt a kolektiv výboru České reumatologické společnosti: Pavel Horák, Karel Pavelka, Heřman Mann, Dana Tegzová, Marta Olejárová, Ladislav Bortlík, Tomáš Zitko, Eva Dokoupilová, Hana Šmucrová, Pavla Doležalová, Stanislav Macháček, Michal Tomčík, Zbyněk Hrnčíř a Jiří Vencovský

Reumatologický ústav Praha

SOUHRN

Covid-19 je akutní respirační onemocnění způsobené novým typem koronaviru SARS-CoV-2, které může mít průběh asymptomatický až po život ohrožující s multiorgánovým selháním. Pacienti se systémovými a zánětlivými revmatickými onemocněními mají obecně zvýšené riziko infekčních komplikací, což je ovlivněné nejen závažností imunitně podmíněného onemocnění, ale i specifickou imunomodulační a imunosupresivní léčbou. Protože v kontextu infekce SARS-CoV-2 přibývá množství nových poznatků exponenciálně, některé jsou i protichůdné, rozhodla se Česká reumatologická společnost (ČRS) na základě recentní literatury, jakož i mezinárodních vědeckých doporučení, upravit původní stanovisko o covid-19 u revmatických onemocněních. Cíleně bude diskutováno riziko nákazy a prognóza covid-19 u revmatických pacientů, působení antirevmatické léčby na průběh covid-19, nejnovější poznatky o účinnosti a bezpečnosti očkování proti SARS-CoV-2, včetně nového stanoviska k načasování vakcinace a úpravy specifické léčby u jedinců s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními. Závěrem je také diskutováno poskytnutí antivirové léčby rizikovým revmatickým pacientům.

KLÍČOVÁ SLOVA

covid-19 – SARS-CoV-2 – infekce – očkování – zánětlivá a systémová revmatická onemocnění – chorobu modifikující léčba – glukokortikoidy

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.

Reumatologický ústav
Na Slupi 4
128 00 Praha 2

e-mail: senolt@revma.cz

Autoři prohlašují, že nejsou v konfliktu zájmů.

Do redakce doručeno: 20. 2. 2022

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

Čes. Reumatol. 2022; 30(1): 9–18

DOPORUČENÉ POSTUPY

SUMMARY

Šenolt L. and the members of the Committee of the Czech Society for Rheumatology. COVID-19, vaccination against SARS-CoV-2 and antiviral treatment in rheumatic diseases - revised opinion of the Czech Society for Rheumatology

COVID-19 is an acute respiratory disease caused by a new type of coronavirus SARS-CoV-2, which can be asymptomatic or life-threatening with multiorgan failure. Patients with systemic and inflammatory rheumatic diseases generally have an increased risk of infectious complications, which is influenced not only by the severity of the immune-related disease but also by specific immunomodulatory and immunosuppressive treatments. As the number of new findings increases exponentially in the context of SARS-CoV-2 infection, some of which are contradictory, the Czech Society for Rheumatology (ČRS) decided to update the original opinion on COVID-19 in rheumatic diseases based on recent literature as well as international scientific recommendations. The risk of infection and the prognosis of COVID-19 in rheumatic patients, the effect of antirheumatic treatment on the course of COVID-19, the latest findings on the efficacy and safety of vaccination against SARS-CoV-2, including an updated opinion on vaccination timing and specific treatment in individuals with immune-mediated rheumatic diseases. Finally, the indication of antiviral treatment to high-risk rheumatic patients is also discussed.

llow-up.

KEY WORDS

COVID-19 – SARS-CoV-2 – infections – vaccination – inflammatory and systemic rheumatic diseases – disease-modifying treatment – glucocorticoids

ÚVOD

Česká revmatologická společnost (ČRS) vydala koncem roku 2020 Stanovisko k léčbě revmatických onemocnění a očkování v kontextu infekce SARS-CoV-2, které mělo sloužit jako praktický návod jak postupovat v léčbě pacientů se zánětlivými a systémovými revmatickými onemocněními, včetně postupu při očkování proti SARS-CoV-2 během pandemie covid-19 (1). Stanovisko se primárně opíralo o provizorní doporučení Evropské aliance revmatologických asociací (EULAR), revidované verze Americké asociace revmatologů (ACR) a časně poznatky o průběhu nemoci covid-19 u pacientů s autoimunitními zánětlivými revmatickými onemocněními (2, 3).

Na podkladě exponenciálního růstu nových poznatků o covid-19 se ČRS rozhodla shrnout nejnovější poznatky ke covid-19, které se budou cíleně zabývat rizikem infekce a vážného průběhu covid-19 u revmatických pacientů, vlivem antirevmatické léčby a autoimunitních revmatických onemocnění na průběh covid-19, ale také vlivem infekce covid-19 na revmatická onemocnění, včetně nejnovějších poznatků o účinnosti a bezpečnosti očkování proti SARS-CoV-2 u jedinců s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními. Pro informace o obecných preventivních opatřeních infekce SARS-CoV-2, o léčbě

v případě nouzového stavu, při kontaktu se SARS-CoV-2 pozitivní osobou nebo při nákaze infekcí SARS-CoV-2 odkazujeme na původní stanovisko (1).

RIZIKO NÁKAZY SARS-CoV-2 U PACIENTŮ SE SYSTÉMOVÝMI REVMAICKÝMI ONEMOCNĚNÍMI

Pacienti se zánětlivými a autoimunitními revmatickými chorobami mají obecně vyšší riziko infekčních komplikací, které se zvyšuje s věkem, přidruženými nemocemi, vysokou aktivitou revmatického onemocnění a imunosupresivní léčbou (4). Dvě původní metaanalýzy observačních a kontrolovaných studií prokázaly až dvojnásobně vyšší riziko nákazy infekcí SARS-CoV-2 u pacientů s autoimunitními revmatickými onemocněními proti zdravým jedincům (5, 6). Kromě aktivity revmatického onemocnění představovala důležitý rizikový faktor nákazy infekcí SARS-CoV-2 léčba glukokortikoidy. Většina studií hodnotících incidenci covid-19 však byla prováděna během první vlny pandemie a jednalo se často o průřezové a retrospektivní studie. Recentní systematický literární přehled však uvádí, že většina studií poukazuje na podobnou incidenci covid-19 u pacientů s revmatickými onemocněními ve srovnání s běžnou populací (7).

RIZIKO TĚŽKÉHO PRŮBĚHU COVID-19 U SYSTÉMOVÝCH REVMAICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Covid-19 je heterogenní onemocnění, průběh může být asymptomatický až po život ohrožující s multiorgánovým selháním. Většinou se projevuje příznaky běžného nachlazení, tedy časně virové infekce s horečkou, respiračními nebo gastrointestinálními příznaky s lymfopenií. Ve druhé fázi mohou být postiženy plíce a nakonec se může rozvinout multisystémový zánětlivý syndrom (8). Těžký průběh covid-19 je většinou charakterizován nutností hospitalizace a komplikacemi s nutností příjmu na jednotku intenzivní péče, včetně možného úmrtí. Riziko těžkého průběhu covid-19 bylo studováno v kontextu demografických parametrů, komorbidit, léčby, typu nebo aktivity revmatického onemocnění. Publikace hodnotící výskyt těžkého průběhu covid-19 se mezi jednotlivými studii často liší, přičemž většina údajů pochází z menších, často monocentrických, kohortových studií (7). Relativně malými počty pacientů jsou v řadě případů zatíženy i metaanalýzy observačních studií.

V nedávno publikované práci z dánského národního registru byli pacienti s revmatoidní artritidou z důvodu covid-19 častěji hospitalizováni než běžná populace a zároveň byli vystaveni vyššímu riziku závažných následků (9). Rozsáhlé práce na úrovni národních registrů ale ukazují, že zvýšení rizika těžkého průběhu je do značné míry úměrné riziku v běžné populaci a je možné vysvětlit zvýšeným výskytem komorbidit (10, 11). V této souvislosti je třeba zmínit, že pacienti s revmatickými chorobami mají komorbiditu častěji než zdraví jedinci. Na podkladě výsledků mezinárodního EULAR registru GRA (Global Rheumatology Alliance, <https://rheum-covid.org>) bylo na souboru 3729 pacientů s revmatickými onemocněními zjištěno, že úmrtí související s covid-19 bylo spojeno se známými rizikovými faktory, jakými jsou vyšší věk a mužské pohlaví, ale také specifické kardiovaskulární a plicní komorbidity (tab. 1) (12). Multicentrická analýza 2379 pacientů se systémovými revmatickými onemocněními z USA neprokázala sice vyšší riziko úmrtí nebo nutnost ventilační podpory v důsledku covid-19, ale poukázala na horší prognózu s nutností hospitalizace a rozvoj komplikací s následným přijetím na jednotku intenzivní péče, což bylo podmíněno četnější přítomností komorbidit u těchto pacientů (13).

Některé studie uvádějí zvýšené riziko těžkého průběhu covid-19 u pacientů se systémovými nemocemi pojiva. Za zmínku stojí výsledky anglické celopopulační studie na souboru 168 680 pacientů se vzácnými systémovými revmatickými onemocněními, jakými jsou např.

idiopatické zánětlivé myopatie, systémová sklerodermie, systémový lupus erythematosus nebo vaskulitidy, které ukazují více než dvojnásobné riziko úmrtí proti běžné populaci (14). Podobně jako většina studií, i tato práce popisuje výsledky během první vlny pandemie a neohledňuje aktivitu onemocnění ani vliv imunosupresivní léčby, které k riziku těžkého průběhu významně přispívají (12).

VLIV ANTIREVMATICKE LECBY NA PRUBEH COVID-19

Nesteroidní antirevmatika

Léčba nesteroidními antirevmatiky nebo nízkými dávkami aspirinu nezvyšuje náchylnost k infekci SARS-CoV-2 ani nepřináší další riziko zvýšené morbiditity nebo mortality na covid-19, proto není nezbytné jejich užívání přerušovat (15).

Glukokortikoidy

Podávání glukokortikoidů je u revmatických pacientů spojeno nejen se zvýšeným rizikem nákazy, ale zejména s nutností hospitalizace a úmrtím v důsledku onemocnění covid-19 (12, 13, 16). Toto riziko vyplývá především z vysoké aktivity základního revmatického onemocnění, je závislé na dávce glukokortikoidů a platí převážně pro nemocné se systémovým onemocněním pojiva.

Konvenční syntetické chorobu-modifikující antirevmatické léky

Konvenční syntetická chorobu-modifikující antirevmatická léčba riziko nákazy infekcí SARS-CoV-2 nezvyšuje, ale průběh onemocnění covid-19 se může mezi jednotlivými léky lišit. Podle dostupných dat, antimalarika, methotrexát ani leflunomid závažnost onemocnění covid-19 nezhoršují (7, 12). Mezinárodní EULAR registr GRA ukazuje více než dvojnásobné riziko úmrtí s podáváním imunosupresivních léků, jakými jsou azathioprin, cyklofosamid, cyklosporin, mykofenolát nebo takrolimus, ale překvapivě také více než trojnásobné riziko při léčbě sulfasalazinem, a to ve srovnání s monoterapií methotrexátem (tab. 1) (12). Je třeba ale také zmínit, že více než dvojnásobné riziko těžkého průběhu covid-19 bylo spojeno se situací, kdy pacienti nebyli léčeni chorobu-modifikujícími přípravky vůbec, respektive byli léčeni glukokortikoidy.

Biologické léky

Biologická léčba inhibitory TNF nebyla ve většině studií spojena s rizikem těžkého průběhu, hospitalizace nebo

DOPORUČENÉ POSTUPY

Tab. 1 Riziko těžkého průběhu s následkem úmrtí v souvislosti s covid-19 u pacientů se zánětlivými a systémovými revmatickými onemocněními – výsledky mezinárodního EULAR registru Global Rheumatology Alliance (podle 12)

Věk (65–75 let; OR 3,0 a 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 – Evropské aliance revmatologických asociací, OR – odds ratio (poměr šancí)

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

úmrtí v důsledku onemocnění covid-19, dokonce byla ve dvou studiích spojena s mírnějším průběhem covid-19 a méně častou nutností hospitalizace (10, 11).

Rozvoj těžké formy covid-19, včetně zvýšeného rizika nutnosti umělé plicní ventilace nebo úmrtí, byl naopak v několika kohortových studiích a dat z registrů spojen s léčbou rituximabem (tab. 1) (10, 12, 17, 18). Pro ostatní biologické léčivé přípravky (abatacept, inhibitory IL-6R, IL-17A, IL-23 a belimumab) nebylo zvýšené riziko těžkého průběhu onemocnění v souvislosti s covid-19 dosud popsáno (7).

Cílené syntetické chorobu-modifikující antirevmatické léky

Inhibitory Janusových kináz (JAK) mají v kontextu covid-19 protichůdné výsledky. Švédský registr ukazuje více než dvojnásobné riziko hospitalizací v souvislosti s covid-19, pokud jsou pacienti na léčbě JAK inhibitory (11), a mezinárodní EULAR registr GRA ukazuje dvakrát vyšší riziko těžšího průběhu covid-19 při léčbě JAK inhibitory v porovnání s TNF inhibitory (18), nicméně zvýšené riziko mortality prokázáno nebylo (12). Je třeba ale zmínit, že v řadě případů se léčba JAK inhibitory podává častěji pacientům s aktivním a závažnějším průběhem revmatoidní artritidy, což samo o sobě zvyšuje riziko vážného průběhu covid-19.

VLIV COVID-19 NA PRŮBĚH REVMAICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Aktivace imunitního systému

V souvislosti s infekcí SARS-CoV-2, stejně tak jako s ostatními viry (např. viry Epstein-Barr, cytomegalovirus nebo parvovirus B19), je diskutována role při aktivaci autoimunitní reakce (19, 20). Zvažuje se zkřížená reaktivita, včetně molekulárních mimikry nebo náhodná aktivace T-lymfocytů. SARS-CoV-2 může stimulovat tvorbu prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6 a TNF), interferonovou signalizaci a nespecifické mechanismy vrozeného imunitního systému. Dochází k aktivaci procesu známého jako NETóza, při kterém se uvolňují neutrofilní extracelulární pas-ti neboli sítě chromatinu s neutrofilními proteiny, které se stávají stimulem tvorby autoprotilátek. V souvislosti s infekcí SARS-CoV-2 bylo již popsáno více než 20 různých autoprotilátek. Např. antinukleární protilátky, většinou v nízkých titrech, má přibližně třetina pacientů s covid-19 (21). Výskyt těžkého covid-19 s přítomností tromboembolických komplikací je někdy dáván do souvislosti s přítomností antifosfolipidových protilátek (22). Je třeba ale poznamenat, že produkce antifosfolipidových protilátek nevede většinou k trombotickým příhodám a výskyt klasického antifosfolipidového syndromu je po infekci SARS-CoV-2 extrémně vzácný.

Výskyt autoimunitních onemocnění

V souvislosti s covid-19 byl popsán výskyt několika autoimunitních a autoinflamatorních onemocnění, uváděny jsou např. akutní demyelinizační polyradikuloneuriti-da odpovídající Guillianovu-Barrého syndromu, imunitní trombocytopenie nebo diabetes mellitus 1. typu, ale existují také kazuistická sdělení s rozvojem reaktivní artritidy, systémového lupus erythematoses, idiopatické zánětlivé myopatie nebo vaskulitidy (23, 24). Chybí však jednoznačné důkazy o tom, že by akutní infekce SARS-CoV-2 zvyšovala výskyt nových autoimunitních onemocnění, ale je možné, že může přispět k demaskování dosud nedidiagnostikovaného nebo k exacerbaci stávajícího revmatického onemocnění (25).

Postcovidový syndrom

V současnosti je po proběhlém onemocnění covid-19 častěji zmiňován postcovidový syndrom (26). Charakterizován je přetrvávajícími symptomy trvajícími déle než 12 týdnů po vzniku covid-19, které souvisí patofyziologicky s tímto onemocněním a nemá jiné vysvětlení. Jeho příčinou může být aktivace nespecifických mechanismů vrozeného imunitního systému, postižen může být jakýkoliv orgán, nejčastěji srdce a plíce. Odhaduje se, že postco-

DOPORUČENÉ POSTUPY

vidový syndrom postihuje 5–10 % pacientů po proděláním covid-19.

Nedávno bylo na rozsáhlé sestavě (nerevmatických) pacientů zjištěno, že nehledě na věk, pohlaví nebo přítomnost rizikových kardiovaskulárních faktorů, měli jedinci v době 12 měsíců po proděláním covid-19 zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění, včetně cerebrovaskulárních poruch, arytmií, zánětlivých onemocnění srdce, ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, tromboembolického onemocnění a dalších srdečních poruch (27). Riziko bylo zvýšené u všech lidí, nehledě na závažnost covid-19, tedy i v mírných případech bez nutnosti hospitalizace.

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. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou následkem dlouhodobé intenzivní péče, únavového syndromu spojeného s virovým onemocněním nebo perzistující prozánětlivou nebo prokoagulační fází onemocnění (28).

V některých případech mohou mít symptomy organický podklad, jindy mohou být bez známek organického poškození. Na druhé straně mají někteří pacienti po proděláním covid-19 změny funkčních testů nebo strukturu plic aniž by byli symptomatictí. Někdy mohou stav po proděláním covid-19 komplikovat psychosociální faktory, jakými jsou úzkost a deprese spojené s pandemií nebo úmrtím blízkých, sociální izolace při protiepidemických opatřeních, ztráta zaměstnání atd.

Na podkladě vlastních zkušeností a recentní případové studie se postcovidový syndrom poměrně často vyskytuje u pacientů s fibromyalgií, pacienti častěji uvádějí zhoršení únavy, bolesti hlavy a tzv. „mozkovou mlhu“ (29). Je možné, že v řadě případů se jedná jen o symptomatiku zhoršení základního onemocnění.

Multisystémový zánětlivý syndrom

Vzácně se vyskytuje multisystémový zánětlivý syndrom, který se může rozvinout několik málo týdnů po onemocnění covid-19, může být příležitostně doprovázen cytokinovou bouří a velmi vzácně se vyskytuje i u dětí jako tzv. syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s covid-19 u dětí (PIMS-TS – paediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2). Klinicky se může podobat Kawasakiho nemoci, projevuje se febrilním stavem často s exantémem a spektrem projevů poškození různých systémů, zejména kardiovaskulárního a gastrointestinálního, a neléčený

má poměrně vysokou mortalitu (30). V České republice bylo k datu psaní tohoto stanoviska identifikováno již více než 300 dětských pacientů s tímto onemocněním.

ÚČINNOST A BEZPEČNOST VAKCÍNY PROTI SARS-CoV-2 U PACIENTŮ SE SYSTÉMOVÝMI REVMAICKÝMI ONEMOCNĚNÍMI

Česká revmatologická společnost v souladu se stanoviskem EULAR podporuje očkování proti SARS-CoV-2 u všech pacientů s revmatologickými onemocněními, které by mělo být provedeno ideálně v době stabilizovaného revmatického onemocnění (1). Koncem roku 2020 nebyla žádná evidence o účinnosti a bezpečnosti vakcín proti SARS-CoV-2 u pacientů s revmatickými onemocněními a vycházelo se nejvíce z výsledků klinických studií na zdravé populaci a ze zkušeností s očkováním proti chřipce.

Účinnost vakcín proti SARS-CoV-2

V nedávném literárním přehledu bylo shrnuto devět publikací hodnotících účinnost vakcín proti SARS-CoV-2 u revmatických pacientů, pouze menší část měla prospektivní charakter a všichni pacienti dostávali mRNA vakcíny, přičemž účinnost byla přirozeně hodnocena po druhé dávce očkování (7). Výsledkem bylo zjištění, že měřitelná protilátková odpověď se u revmatických pacientů pohybuje zpravidla nad 80 % a ve srovnání se zdravými jedinci je o něco horší. Snížená tvorba protilátek byla spojena s vyšším věkem, léčbou glukokortikoidy, rituximabem a mykofenolátem (7). Některé práce poukazují také na nižší imunogenicitu vakcíny proti SARS-CoV-2 v kontextu léčby methotrexátem, abataceptem nebo JAK inhibitory (31, 32). V nedávné nizozemské práci byla ale zjištěna prakticky srovnatelná míra imunogenicity vakcíny proti SARS-CoV-2 (dvou dávek nebo jedné dávky a prodělaného onemocnění) u revmatických pacientů na imunosupresivní léčbě, s výjimkou těch co jsou na terapii založené na depleci B-buněk (33). Zdá se však, že samotná sérokonverze nemusí nutně odrážet imunogenicitu vakcíny. Nedávno bylo zjištěno, že rituximab a belimumab sice vykazují horší humorální odpověď, ale mají často zachovalou buněčnou imunitní reaktivitu (34) a v polovině případů se při nedostatečné humorální odpovědi může projevit dostatečná T-buněčná odpověď (35, 36), což naznačuje, že ochrana může být u těchto jedinců do určité míry zprostředkována T-lymfocyty.

Účinnost vakcíny je možné potvrdit i výskytem průlomových infekcí. Celkem bylo v pěti studiích na soubo-

DOPORUČENÉ POSTUPY

ru 2989 revmatických pacientů zaznamenáno 19 (0,6 %) případů reinfekce (7). V dosud nejrozsáhlejší EULAR registru COVAX čítajícím 5121 revmatických pacientů byly u plně očkovaných jedinců, resp. po úvodním očkovacím cyklu, průlomové infekce hlášeny u 0,7 % pacientů se zánětlivými a autoimunitními revmatickými onemocněními a u 1,1 % pacientů s nezápětlivými revmatickými onemocněními (37). Tyto výsledky potvrzují podobnou účinnost vakcín proti SARS-CoV-2 u revmatických pacientů jako u zdravých jedinců.

V současnosti nejsou u revmatických pacientů k dispozici data o účinnosti vakcíny proti SARS-CoV-2 na variantu Omicron, ale na souboru 70 155 symptomatických jedinců ze Spojených států amerických bylo prokázáno, že očkování třemi dávkami je ve srovnání s neočkovaním, ale i s obdržením jen dvou dávek, spojeno s lepší ochranou proti variantám Delta i Omicron, ačkoliv výsledky naznačují menší ochranu před Omicron než Delta variantou (38). Největší účinek posilovací dávky očkování proti nákaze infekcí a úmrtí v souvislosti s covid-19 byl ve srovnání s očkováním bez posilovací dávky zaznamenán zejména u osob starších 50 let (39). Na podkladě současných poznatků je možné předpokládat, že u pacientů s imunitně podmíněnými revmatickými onemocněními bude protektivní účinek vakcíny i u mladších jedinců, zejména pak v kontextu závažnosti onemocnění, přidružených komorbidit a imunosupresivní léčby.

Bezpečnost vakcíny proti SARS-CoV-2

V recentním přehledu byla bezpečnost očkování proti SARS-CoV-2 u revmatických pacientů hodnocena v deseti studiích a byla celkově dobrá (7). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly mírné, zpravidla se jednalo o bolest v místě vpichu (19 %); systémové příznaky (únava, myalgie a horečka) byly méně časté (7–12 %) – podobně jako u kontrolní skupiny zdravých jedinců. Nežádoucí příhody se objevily v průměru 1 týden po očkování. Většina pacientů dostávala vakcínu Pfizer/BioNTech (70 %), menší část AstraZeneca/Oxford nebo Moderna (25 %). Výskyt

Tab. 2 Riziko exacerbace základního onemocnění po dvou dávkách očkování proti SARS-CoV-2 u pacientů se zánětlivými a systémovými revmatickými onemocněními (podle 42)

Předchozí onemocnění covid-19 (IRR 2,1)
Anamnéza exacerbace 6 měsíců před očkováním (IRR 2,4)
Kombinovaná imunomodulační léčba (IRR 2,0)

IRR – incidence rate ratio (poměr incidence)

nežádoucích účinků nebyl spojen s typem revmatického onemocnění ani s konkrétní antirevmatickou léčbou. Ve výše zmíněném EULAR registru COVAX byly nežádoucí účinky u revmatických pacientů hlášeny v 37 % případech, z nichž závažné příhody byly zaznamenány vzácně (0,4 % jedinců se zánětlivými a autoimunitními revmatickými onemocněními a 1,9 % jedinců s nezápětlivými revmatickými onemocněními) (37).

Exacerbace revmatického onemocnění po vakcinaci proti SARS-CoV-2

Exacerbace zánětlivého nebo autoimunitního revmatického onemocnění byla na podkladě výsledků z mezinárodního EULAR registru COVAX na souboru 4604 pacientů popsána u 204 (4,4 %) pacientů, z nichž se u 29 (0,6 %) jednalo o vzplanutí závažné (37). Nejčastějšími příznaky byla artritida, polyartralgie a zvýšená únava. Exacerbace revmatického onemocnění nastala v průměru 6 dní po očkování a u 68 (1,5 %) pacientů vedla buď k nasažení nové, nebo navýšení stávající antirevmatické léčby. Nepatrně méně exacerbací bylo pozorováno u pacientů se systémovými onemocněními pojiva a s vaskulitidami a u pacientů na rituximabu nebo na klasické imunosupresivní léčbě. Více menších studií potvrzuje nízké riziko exacerbace revmatických onemocnění v souvislosti s vakcinací proti SARS-CoV-2, které nepřesahovalo 15 % případů (40–42). Vzplanutí bylo po očkování zhruba dvakrát častější v případech již prodělaného onemocnění covid-19, při anamnéze exacerbace revmatického onemocnění 6 měsíců před očkováním a pokud byl pacient na kombinované imunomodulační léčbě (tab. 2) (42).

POSTUP PŘI OČKOVÁNÍ PROTI SARS-CoV-2 U REVMAICKÝCH PACIENTŮ

Jednotný návod jak postupovat s načasováním očkování proti SARS-CoV-2 a s úpravou léčby u pacientů s autoimunitními revmatickými onemocněními není, v čase se vyvíjí a navíc se neopírá o jednoznačnou evidenci jako spíše o odborné názory. Podle přepracované verze ACR doporučení z února 2022 jak postupovat při očkování proti SARS-CoV-2 je možné zjednodušeně konstatovat, že kromě kortikoterapie, hydroxychlorochinu a pravděpodobně také anticytokinové léčby je vhodné přerušit chorobu modifikující léčbu 1–2 týdny po vakcinaci, pokud to umožní klinická aktivita revmatického onemocnění (43). Podrobný návod k načasování očkování a úpravě medikace je uveden v tabulce 3. Pracovní skupina EULAR vydala koncem února 2022 přepracované doporučení

Tab. 3 Návod k načasování očkování a úpravě antirevmatické léčby v souvislosti s podáváním vakcín proti SARS-CoV-2 u revmatických pacientů

Konvenční i cílené syntetické DMARD (methotrexát, sulfasalazin, leflunomid i JAK inhibitory) Imunosupresivní léky (azathioprin, cyklofosfamid (perorální), mykofenolát, inhibitory kalcineurinu)	Přerušete podávání léčby na 1–2 týdny po každé dávce vakcíny, pokud to umožní aktivita onemocnění.
Cyklofosfamid i.v.	Načasujte podání tak, aby k němu došlo přibližně 1 týden po každé dávce vakcíny, pokud je to možné.
Hydroxychlorochin; IVIG	Žádné úpravy terapie ani načasování očkování nejsou nutné.
Cytokinové inhibitory (TNF, IL-6R, IL-1, IL-17, IL-12/23, IL-23)	Úprava terapie ani načasování očkování nejsou pravděpodobně nutné.*
Abatacept s.c. Belimumab s.c.	Přerušete podávání léčby na 1–2 týdny po každé dávce vakcíny, pokud to umožní aktivita onemocnění.
Abatacept i.v.	Načasujte očkování tak, aby proběhlo 1 týden před další dávkou intravenózního abataceptu.
Rituximab	Načasujte podání tak, aby bylo očkování zahájeno přibližně 2–4 týdny před dalším plánovaným cyklem rituximabu; ideálně tedy 5–6 měsíců po podání rituximabu, pokud to umožní aktivita onemocnění.

Návody k vynechání terapie v souvislosti s očkováním vycházejí z předpokladu dobře kontrovaného onemocnění (remise nebo nízká aktivita onemocnění), které dovoluje krátkodobé přerušení léčby. V případě, že tomu tak není, je nutný individuální přístup, který se může lišit případ od případu. Návod je upraven s přihlédnutím k 5. verzi doporučení ACR z 5. 2. 2022 (43) a nové verzi doporučení EULAR (44).

*Panel odborníků ACR nedosáhl konsenzu o tom, zda po očkování proti SARS-CoV-2 léčbu dočasně přerušit, či nikoli; přikláníme se proto k předchozímu stanovisku, doporučení EULAR a zkušenostem s očkováním proti chřipce.

k léčbě a očkování pacientů s revmatickými a muskuloskeletálními onemocněními a shodla se na tom, že by vakcinovaní pacienti měli bezpečně pokračovat v zavedené imunomodulační a imunosupresivní léčbě, protože dočasné přerušení většiny antirevmatických léků s sebou nese riziko vzplanutí, a také poukazuje na skutečnost, že optimální imunitní odpověď očkování proti SARS-CoV-2 není jednoznačně definována (44).

Dlouhodobá kortikoterapie (≥ 10 mg prednisonu a jeho ekvivalentu denně), podávání rituximabu, ale možná také abataceptu, ale zejména imunosupresivních léčiv, jakými jsou cyklofosfamid a mykofenolát, může zásadně snížit imunitní odpověď vakcíny. V těchto případech se proto doporučuje, aby pacienti užívající tyto léky podstoupili třetí očkování, které je možné podat nejméně 1 měsíc po druhém očkování, a to jako součást úvodního očkovacího cyklu tak, aby se maximalizovala odpověď na vakcínu (45). Tento postup se liší od posilovacího (booster) očkování, které se většinou provádí v odstupu minimálně 5 měsíců od základní očkovací série, protože imunita získaná očkováním, jak bylo prokázáno, časem slábne.

ANTIVIROVÁ LÉČBA

Většina pacientů s covid-19 má lehký průběh a postačí symptomatická léčba. Riziko závažného průběhu onemocnění covid-19 lze stratifikovat na základě věku, komorbidit, užívané léčby a závažnosti a typu základního revmatického onemocnění (46). Nemocným s vysokým rizikem je vhodné v časně fázi nákazy SARS-CoV-2 podat antivirovou léčbu, ideálně do 5 dnů trvání příznaků, aby bylo zabráněno rozvoji těžké formy covid-19, minimalizovala se nutnost hospitalizace a riziko úmrtí. Pro tyto účely lze podat terapeutické monoklonální protilátky, pokud jsou účinné proti dané variantě. Protože např. léčivé přípravky REGN-CoV2 nebo bamlanivimab postrádají účinnost proti variantě Omicron SARS-CoV-2 (47), je možné v těchto případech využít remdesivir, ale častěji také perorální antivirotika, jako jsou molnupiravir nebo v brzké době i paxlovid, který má lepší účinnost proti jiným variantám SARS-CoV-2, včetně Omicronu (48).

Při léčbě závažného onemocnění covid-19 našly uplatnění i některé antirevmatické léky, zejména gluko-

DOPORUČENÉ POSTUPY

kortikoidy, inhibitory signalizace IL-6 a Janusovy kinázy (49). Baricitinib např. kormě protizánětlivého účinku blokuje vstup viru do epiteliálních buněk přes receptor ACE2, a vykazuje tak i protivirový mechanismus působení (50). Většinou se tyto přípravky podávají v kombinaci s remdesivirem až během hospitalizace v pozdějších a těžších stadiích onemocnění covid-19.

Závěrem je možné konstatovat, že rizikovým revmatickým pacientům na imunosupresivní nebo biologické léčbě, a to zejména pokud mají přidružená onemocnění a další rizikové faktory pro rozvoj závažného průběhu covid-19, by měla být v časně fázi virového onemocnění poskytnuta antivirová léčba.

ZÁKLADNÍ DOPORUČENÍ PRO KLINICKOU PRAXI

1. Riziko nákazy SARS-CoV-2 není u revmatických pacientů zvýšené. Pacienti se zánětlivým a systémovým revmatickým onemocněním, které je ve stabilizovaném stavu, mají na podkladě současně dostupných údajů podobné riziko nákazy SARS-CoV-2 jako jedinci bez revmatického onemocnění. Vyšší riziko nákazy infekcí SARS-CoV-2 existuje v souvislosti s vysokou aktivitou revmatického onemocnění a pravděpodobně také s kortikoterapií.

2. Vliv aktivity revmatického onemocnění a komorbidit na průběh covid-19. Závažný průběh nemoci covid-19 je u revmatických pacientů spojen se střední až vysokou aktivitou základního imunitně podmíněného onemocnění a podobně jako u běžné populace, s tradičními rizikovými faktory, jakými jsou vyšší věk, mužské pohlaví a komorbidity (zejména obezita, onemocnění srdce a plic, diabetes mellitus nebo chronické onemocnění ledvin).

3. Většina chorobu modifikujících léků nemá vliv na riziko infekce a závažnost covid-19. Na podkladě současných poznatků lze konstatovat, že většina chorobu modifikujících léků nemá zásadní vliv na zvýšení rizika přenosu SARS-CoV-2 ani na závažnost průběhu covid-19. Výjimku představuje rituximab, jehož podávání se zdá být spojeno se zvýšeným rizikem vážného průběhu, včetně úmrtí souvisejícího s covid-19. Zvýšené riziko vážného průběhu a úmrtí v souvislosti s covid-19 je spojeno také s léčbou glukokortikoidy (≥ 10 mg prednisonu a jeho ekvivalentu denně) a s podáváním klasických imunosupresivních léků. Nejednoznačné údaje jsou k dispozici pro JAK inhibitory a sulfasalazin.

4. V době pandemie covid-19 je doporučeno zavedenou revmatologickou léčbu nepřerušovat a glukokortikoidy podávat v co nejnižších terapeutických dávkách. V zásadě platí, že konvenční syntetickou chorobu modifikující léčbu není nutné ukončovat při absenci pří-

znaků infekce ani u SARS-CoV-2 pozitivních pacientů. V těchto případech je ke zvážení přerušování nebo odložení biologické léčby a JAK inhibitorů na dobu trvání inkubační doby infekce SARS-CoV-2 (3–5 dní). V případě mírného průběhu onemocnění covid-19 je třeba zvolit postup individuálně s ohledem na aktivitu revmatického onemocnění. Individuálně je třeba postupovat u pacientů na rituximabu. Pokud se nakazí SARS-CoV-2 pacient léčený rituximabem, doporučuje pracovní skupina EULAR odložit další cyklus rituximabu na tak dlouho, jak to jen klinická situace dovolí, nebo případně nahradit rituximab stejně účinným lékem. Neznamená to však, že bychom pacientům po prodělaném covid-19 neměli již dále podávat rituximab. Přerušit podávání choroby modifikující léčby je doporučeno při zhoršení příznaků (horečka vyšší než 38 °C, dušnost, tachypnoe, hypoxie nebo cyanóza) nebo při vážném průběhu covid-19. Do rozhodování o zachování, snížení nebo přerušování antirevmatické léčby v souvislosti s covid-19 by měl být vždy zapojen revmatolog.

5. Riziko aktivace imunitního systému a exacerbace revmatického onemocnění. Nejsou jednoznačné důkazy o tom, že by akutní infekce SARS-CoV-2 zvyšovala výskyt nových autoimunitních onemocnění, pravděpodobně může vzácně přispět k demaskování dosud nedagnostikovaného nebo k exacerbaci stávajícího revmatického onemocnění, ale toto riziko je nízké. Perzistentní příznaky postcovidového syndromu lze pozorovat častěji u pacientů s fibromyalgií.

6. Pacienti s revmatickými onemocněními by měli být očkováni proti SARS-CoV-2. Vakcíny proti SARS-CoV-2 jsou u těchto jedinců imunogenní, ale protilátková odpověď je ve srovnání se zdravými jedinci o něco nižší. Horší protilátková odpověď je spojena převážně s vyšším věkem, léčbou rituximabem a mykofenolátem, proto je možné u těchto jedinců doporučit třetí očkování v kratším odstupu, nejméně 1 měsíc po druhém očkování, a to jako součást úvodního očkovacího

cyklu. U revmatických pacientů je silně doporučováno podstoupit posilovací (booster) očkování, které zlepšuje ochranu před infekcí a zejména před těžkým průběhem covid-19. Očkování proti SARS-CoV-2 je možné sloučit s očkováním proti chřipce.

7. Načasování očkování a podání antirevmatické léčby je vhodné v některých případech upravit. Kromě kortikoterapie, hydroxychlorochinu a pravděpodobně také anticytokinové léčby je doporučováno chorobu modifikující léčbu přerušit na 1–2 týdny po vakcinaci, ale pouze pokud to umožní klinická aktivita revmatického onemocnění. Podání vakcíny je vhodné načasovat 5–6 měsíců po předchozím cyklu rituximabu, tedy přibližně 2–4 týdny před dalším plánovaným cyklem rituximabu.

8. Nežádoucí příhody a vakcinace proti SARS-CoV-2. Nežádoucí příhody spojené s vakcinací proti SARS-CoV-2 jsou většinou mírné a obdobné jako u zdravých jedinců. Postvakcinační exacerbace revmatického onemocnění je spíše vzácná, zpravidla je mírná, může být spojena i s vynecháním antirevmatické léčby a pohybuje se kolem 5–10 % případů.

9. Podání antivirové léčby. Revmatickým pacientům na imunosupresivní nebo biologické léčbě, a to zejména pokud mají přidružená onemocnění a další rizikové faktory pro rozvoj závažného průběhu covid-19, by měla být včasné fázi virového onemocnění, ideálně do 5 dnů trvání příznaků, poskytnuta antivirová léčba.

LITERATURA

- Šenolt L. a kolektiv Výboru České Revmatologické Společnosti. Stanovisko České revmatologické společnosti k léčbě revmatických onemocnění a očkování v kontextu infekce SARS-CoV-2. *Čes. Revmatol.* 2020; 28(4): 197–205.
- Landewé RB, Machado PM, Kroon F, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(7): 851–858.
- Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(9): e1–e11.
- Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 53–61.
- Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; [annrheumdis-2020-218946](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218946).
- Wang Q, Liu J, Shao R, Han X, Su C, Lu W. 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(5): 851–861.
- Kroon FPB, 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(3): 422–432.
- Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med* 2021; 9(6): 622–42.
- Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, et al. Incidence and severity of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: a nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60(SI): SI59–SI67.
- FAI2R /SFR/SNFM/IF/SOFREMIP/CRI/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(4): 527–538.

- 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(8): 1086–1093.
- Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, 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(7): 930–942.
- D'Silva KM, 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(6): 914–920.
- Rutter M, Lanyon PC, Grainge MJ, et al. COVID-19 infection, admission and death amongst people with rare autoimmune rheumatic disease in England. Results from the RECORDER project. *Rheumatology (Oxford)* 2021; [keab794](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab794).
- Ricciotti E, Laudanski K, FitzGerald GA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids in COVID-19. *Adv Biol Regul* 2021; 81: 100818.
- Fagni F, Simon D, Tascilar K, Schoenau V, Sticherling M, Neurath MF, 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(10): e724–e736.
- Schulze-Koops H, Krueger K, Vallbracht I, Hasseli R, Skapenko A. Increased risk for severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(5): e67.
- Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, 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(9): 1137–1146.
- Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci* 2021; 14(3): 898–907.

DOPORUČENÉ POSTUPY

20. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2021; 20(4): 102792.
21. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review. *Front Immunol* 2021; 12: 645013.
22. 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(8): 65.
23. Schenker HM, Hagen M, Simon D, Schett G, Manger B. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60(1): 479–480.
24. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev* 2021; 20(9): 102883.
25. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol* 2021; 40(7): 2611–2619.
26. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges forp healthcare professionals. *Arch Med Res* 2021; 52(6): 575–581.
27. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022; 28: 583–590.
28. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
29. Metyas S, Chen C, Aung T, Ballester A, Cheav S. Rheumatologic manifestations of post SARS-CoV-2 infection: a Case Series. *Curr Rheumatol Rev* 2022; doi: 10.2174/1573397118666220211155716
30. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(11): e276–e288.
31. Ruddy JA, Connolly CM, Boyarsky BJ, et al. High antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(10): 1351–1352.
32. Seror R, Camus M, Salmon JH, et al. Do JAK inhibitors affect immune response to COVID-19 vaccination? Data from the MAJIK-SFR Registry. *Lancet Rheumatol* 2022; 4(1): e8–e11.
33. Boekel L, Steenhuis M, Hooijberg F, et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol* 2021; 3(11): e778–e788.
34. Sieiro Santos C, Calleja Antolin S, Moriano Morales C, et al. Immune responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open* 2022; 8(1): e001898.
35. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(10): 1322–1329.
36. 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 (Oxford)* 2022: keac089.
37. Machado PM, 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*.
38. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, 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(7): 639–651.
39. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, et al. COVID-19 Incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of delta and omicron variant emergence – 25 U.S. Jurisdictions, April 4 – December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(4): 132–138.
40. Barbhaiya M, Levine JM, Bykerk VP, Jannat-Khah D, Mandl LA. Systemic rheumatic disease flares after SARS-CoV-2 vaccination among rheumatology outpatients in New York City. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(10): 1352–1354.
41. Spinelli FR, Favalli EG, 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(1): 21.
42. Connolly CM, Ruddy JA, Boyarsky BJ, 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(1): 28–32.
43. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/covid-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>
44. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis* 2022; *annrheumdis-2021-222006*.
45. Bijlsma JW; EULAR COVID-19 Task Force. EULAR 2021 updated viewpoints on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs: a guidance to answer patients' questions. *Ann Rheum Dis* 2022; *annrheumdis-2021-221965*.
46. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open* 2021; 7(1): e001464.
47. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med* 2022; 19: 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01678-y>
48. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med* 2022; 28(1): 39–50.
49. Borio LL, Bright RA, Emanuel EJ. A national strategy for COVID-19 medical countermeasures: Vaccines and therapeutics. *JAMA* 2022; 327(3): 215–216.
50. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130(12): 6409–6416.