

Peculiarities of vaccination in rituximab treated patients with rheumatoid arthritis: a review of clinical cases

Haroldas Jonas Bikelis¹, Julija Mironova^{1,2} Irena Butrimienė^{2,3},

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

²Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Centre of Rheumatology, Vilnius, Lithuania

³Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Rheumatology, Orthopaedics Traumatology and Reconstructive Surgery, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. Rituximab is one of treatment options for patients with rheumatoid arthritis. It binds to CD20+ B cells and causes their depletion. Therefore, humoral immune response is dampened and COVID-19 vaccination strategy for such patients becomes complicated.

Aim: to present clinical cases of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab and to review literature on the peculiarities of COVID-19 vaccination in such patients.

Methods. A retrospective analysis of 5 clinical cases was performed to evaluate the peculiarities of COVID-19 vaccination in rituximab treated patients with rheumatoid arthritis. Patients written consents to use their medical data for scientific purposes were obtained.

Case series. We present 5 clinical cases of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Centre of Rheumatology during COVID-19 pandemic. Death due to COVID-19 of one patient was recorded. 2 of 4 patients had immune response to COVID-19 vaccine with normal repopulation of B lymphocytes. Remaining 2 patients did not exhibit immune response and did not have repopulated B cells.

Conclusion. The patient data confirm, that rituximab treatment has been associated with a higher risk of worse COVID-19 course, complications and death. Therefore, such patients should be monitored according to the latest guidelines. Due to blunted humoral immune response to the vaccine in patients treated with rituximab and the variable B-cell repopulation timeframe it is advised to aim for individual COVID-19 vaccination strategy.

Keywords: rituximab, COVID-19 vaccine, CD20+ B lymphocytes, humoral immune response, rheumatoid arthritis.

Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų skiepavimo ypatumai gydant rituksimabu: klinikinių atvejų apžvalga

Haroldas Jonas Bikelis¹, Julija Mironova^{1,2} Irena Butrimienė^{2,3},

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Reumatologijos centras, Vilnius, Lietuva

³Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Reumatologijos, ortopedijos – traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Vienas iš vaistų skiriamų reumatoidinio artrito gydymui yra rituksimabas. Jo veikimo mechanizmas yra pagrįstas CD20+ B limfocitų kiekio sumažinimu. Rituksimabas lemia humoralinio imuniteto atsako susilpnėjimą ir todėl yra apsunkinamas šiuo vaistu gydomų pacientų COVID-19 skiepavimo strategijos planavimas.

Tikslas: pristatyti reumatoidiniu artritu sergančių ir rituksimabu gydytų pacientų klinikinius atvejus bei apžvelgti mokslinę literatūrą apie rituksimabu gydytų pacientų vakcinacijos nuo COVID-19 ypatumus.

Metodika. Atlikta retrospektyvi 5 klinikinių atvejų analizė siekiant įvertinti reumatoidiniu artritu sergančių pacientų skiepavimo nuo COVID-19 ypatumus gydant rituksimabu. Klinikinių atvejų aprašymui gauti pacientų rašytiniai sutikimai jų medicininių duomenų naudojimui moksliniais tikslais.

Klinikiniai atvejai. Pateikiami 5 Vilniaus universitetinės ligoninės Santaros klinikų, Reumatologijos centre reumatoidiniu artritu sergančių ir rituksimabu gydytų pacientų klinikiniai atvejai COVID-19 pandemijos metu. Registruota vienos pacientės mirtis. 2 iš 4 pacientų stebėti atsistatę periferinių B limfocitų rodikliai ir susidaręs adekvatus imuninis atsakas po COVID-19 vakcinacijos. Kitiems 2 pacientams periferinė B limfocitų populiacija neatsistatė ir atitinkamai teigiamas humoralinis imuninis atsakas į COVID-19 vakciną nerastas.

Išvados. Dėl rituksimabo sąlygoto humoralinio imuninio atsako į vakciną susilpnėjimo ir varijuojančio periferinių B limfocitų kraujyje atsistatymo laikotarpio, rekomenduojamas individualus pacientų vakcinavimo nuo COVID-19 strategijos pasirinkimas. Gydymas rituksimabu siejamas su didesne sunkios COVID-19 ligos eigos, komplikacijų ir mirties rizika. Todėl šie pacientai turėtų būti prižiūrimi remiantis naujausiomis rekomendacijomis.

Raktažodžiai: rituksimabas, COVID-19 vakcina, CD20+ B limfocitai, humoralinio imuniteto atsakas, reumatoidinis artritas.

Įvadas

COVID-19 pandemijos metu padidėjo gydytojų susirūpinimas dėl imunosupresuotų, autoimuninėmis ligomis sergančių pacientų priežiūros ir jų gydymo taktikos pasirinkimo. Sunkiomis reumatinėmis ligomis (reumatoidinis artritas, vaskulitai, sisteminė raudonoji vilkligė) sergantiems pacientams yra taikomas ligą modifikuojantis gydymas biologiniu vaistu, slopinančiu CD20+ B limfocitus [1]. Vienas iš šiai grupei priklausančių vaistų – rituksimabas (RTX). Tai chimerinis monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie CD20 receptorių, ekspresuojamų ant pre-B limfocitų, subrendusių B limfocitų ir atminties ląstelių paviršiaus [2]. Pirmiausiai registruotas limfomų gydymui, RTX vis dažniau naudojamas autoimuninių ligų gydymui [3]. Rituksimabą skiriant reumatoidiniu artritu (RA) sergantiems pacientams pasiekiamas beveik visiškas periferinių B limfocitų išsekvojimas bei kintantis jų sumažėjimas sinovijoje, limfoidiniame audinyje bei kaulų čiulpuose [4]. Nors tikslus B limfocitų vaidmuo RA patogenezėje nėra iki galo apibrėžtas, tačiau išskiriamos kelios pagrindinės šių ląstelių funkcijos. B limfocitai gali veikti kaip antigeną pateikiančios ląstelės T limfocitams, kurie aktyvuojami ir taip yra sukeliama uždegiminis atsakas. Taip pat B limfocitai atsakingi už uždegiminių citokinų (IL-6, TNF- α ir kt.) ir chemokinių gamybą [5]. Todėl B limfocitai yra potencialus taikynys, gydant sergančiuosius RA. Pateikiami trys pagrindiniai mechanizmai, kuriais RTX sumažina B limfocitų kiekį. Pirmasis mechanizmas – nuo komplemento priklausomas citotoksiškumas (angl. Complement-dependent cytotoxicity, CDC). Prie CD20 receptoriaus

prisijungusio rituksimabo Fc grandies prisijungęs komplemento C1q komponentas inicijuoja membraną atakuojančio komplekso susidarymą, taip sąlygodamas B limfocito žūtį [6]. Antrasis mechanizmas – nuo antikūnų priklausomas ląstelinis citotoksiškumas (angl. Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC). RTX sudaro kompleksą su B limfocitu ir prie jo jungiasi įgimto imuniteto ląstelės, kurios ekspresuoja Fc γ receptorių. Šios ląstelės išskiria citotoksines medžiagas, o makrofagai fagocituoja B limfocitus. Trečiasis rituksimabo sąlygotas B limfocitų išsekvojimo mechanizmas yra siejamas su apoptozės inicijavimu [6,7]. Taigi, žinant rituksimabo veikimo mechanizmus, galima kelti hipotezę, jog pacientams, gydomiems vaistais, nukreiptais prieš CD20, gali būti susilpnintas humoralinis imunitetas ir nesusidaryti pakankamas antikūnų kiekis, juos paskiepijus COVID-19 vakcina. Susirūpinimą kelia ir didesnė sunkios COVID-19 infekcijos rizika, kuri galima rituksimabu gydomiems pacientams [8].

1 klinikinis atvejis

59 m. moteris 2021 m. vasario mėn. kreipėsi į Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) infekcinių ligų centro priėmimo skyrių dėl blogėjančios bendros būklės, susirgus COVID-19 infekcija. Pacientė skundėsi pykinimu, apetito nebuvimu, sausu kosuliu, krūtinės ir pilvo skausmais, bendru silpnumu. Iki kreipimosi pacientė sirgo 7 dienas, nurodė simptomų sunkėjimą dinamikoje. Pacientė 20 metų sirgo RA, nuo 2013 m. RA gydymui buvo skirtas rituksimabas. Iš viso sulašinta XI ciklų (vienkartinė dozė – 1000 mg). Paskutinio ciklo

antra rituksimabo infuzija atlikta apytiksliai prieš 5 mėnesius iki susergant COVID-19. Kiti RA gydymui vartoti medikamentai – metilprednizolonas 8 mg/parai, metotreksatas (MTX) 10 mg/savaitei. Pacientė nuo COVID-19 nebuvo vakcinuota. Duomenų apie CD-20 limfocitų populiaciją periferiniame kraujyje po paskutinės RTX infuzijos nebuvo.

Būklei pablogėjus, progresavus abipusei pneumonijai, pacientė perkelta į reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių, taikyta didelės tėkmės deguonies terapija, tačiau po 13 dienų pacientė mirė, progresavus kardiopulmoniniam nepakankamumui.

Ši pacientė mirė pirmosios pandemijos bangos metu, kai nebuvo vakcinacijos galimybių. Prasidėjus reumatologinių pacientų vakcinacijai, rituksimabu gydomiems pacientams, prieš numatytą RTX infuziją, buvo pradėti tirti CD20 limfocitai kraujyje, norint sužinoti pacientų imuninę būklę ir įvertinti riziką bei numatyti vakcinacijos nuo COVID-19 infekcijos strategiją.

2 klinikinis atvejis

61 m. moteris hospitalizuota į VUL SK reumatologijos skyrių V-ojo rituksimabo ciklo infuzijai. Pacientė 24 metus sirgo RA, 3 metus gydyta rituksimabo ciklais (vienkartinė dozė 1000 mg). RA gydymui taip pat buvo skirta MTX 15mg/savaitei ir metilprednizolono 4 mg/parai. Vakcinuota nuo COVID-19 dviem Moderna dozėmis. Laikotarpis nuo paskutinės rituksimabo ciklo antros infuzijos iki pirmos vakcinos dozės – 180 d. (5 mėn. 29 d.). Hospitalizacijos metu atlikti periferinių B limfocitų atsistatymą atspindintys laboratoriniai tyrimai: CD19+ (0%) (norma 5-

20%), CD19+ (0 mm³) (norma 200-600 mm³), CD20+ (0,6%) (norma 11-16%), CD20+ (5 mm³) (norma 200-400 mm³). Periferinių B limfocitų populiacija vertinta kaip neatsistačiusi. Atliktas SARS-CoV-2 IgG antikūnų kiekis prieš S baltymo receptorių sujungiantį domeną (Anti-RBD IgG) 1,4 BAU/mL (pamatinės biologinės vertės intervalas <7,1 BAU/mL). SARS-CoV-2 IgG titras – neigiamas. Vertinta, kad imunitetas prieš COVID-19 nebuvo susidaręs. Nuspręsta toliau skirti sumažintą RTX dozę (vienkartinė dozė – 500 mg).

3 klinikinis atvejis

75 m. vyras hospitalizuotas į Reumatologijos skyrių RA gydymo korekcijai dėl paūmėjusio artrito. RA sirgo 15 m., 6 m. skirtas gydymas rituksimabu. Iš viso sulašinti 7 RTX ciklai. Taip pat RA gydymui vartotas metilprednizolonas 10 mg/parai. Pacientas paskiepytas viena Janssen vakcinos doze. Laikotarpis nuo paskutinio rituksimabo ciklo antros infuzijos iki pirmos vakcinos dozės – 219 d. (7 mėn. 5 d.). Hospitalizacijos metu atliktuose laboratoriniuose tyrimuose stebėta neatsistačiusi periferinių B limfocitų populiacija: CD19+ (0,3%) (norma 5-20%), CD19+ (2 mm³) (norma 200-600 mm³), CD20+ (0,1%) (norma 11-16%), CD20+ (1 mm³) (norma 200-400 mm³). Anti-RBD IgG antikūnai neigiami (1,6 BAU/mL) (pamatinės biologinės vertės intervalas <7,1 BAU/mL). Įvertinus RTX naudos ir žalos pacientui santykį, atsižvelgus į paciento gretutinę kardiologinę patologiją, tolesnis vaisto skyrimas vertintas kaip pavojingas dėl didelės sunkios COVID-19 infekcijos rizikos, todėl gydymas RTX nutrauktas. Nuspręsta skirti

gydymą janus kinazės inhibitoriumi – upadacitinibu.

4 klinikinis atvejis

61 m. vyras hospitalizuotas į VUL SK reumatologijos skyrių VII rituksimabo ciklo infuzijai. Pacientui RA diagnozuotas prieš 6 m., gydymas rituksimabu (vienkartinė dozė 1000 mg) skirtas 3 m., taip pat skirtas MTX 5 mg /savaitei. Dėl COVID-19 skiepytas Moderna vakcina 2 kartus. Laikotarpis nuo paskutinio rituksimabo ciklo antros infuzijos iki 1 vakcinos dozės 196 d. (6 mėn. 15 d.). Hospitalizacijos metu, siekiant įvertinti periferinių B limfocitų atsistatymą nuo paskutinio rituksimabo ciklo, atlikti tyrimai: CD19+ (5%) (norma 5-20%), CD19+ (116 mm³) (norma 200-600 mm³), CD20+ (4,7%) (norma 11-16%), CD20+ (109 mm³) (norma 200-400 mm³). Periferinių B limfocitų populiacija vertinta kaip atsistačiusi. Anti-RBD IgG: 1962,2 BAU/mL (pamatinės biologinės vertės intervalas <7,1 BAU/mL). SARS-CoV-2 IgG titras – teigiamas. Gydymas RTX pratęstas.

5 klinikinis atvejis

69 m. moteris hospitalizuota į VUL SK reumatologijos skyrių VI-ojo RTX ciklo infuzijai. Pacientė RA sirgo 23 metus. Gydymas rituksimabu (vienkartinė dozė 1000 mg) pradėtas prieš 6 m. Taip pat skirtas MTX 10 mg/savaitei. Nuo COVID-19 infekcijos paskiepyta 2 Comirnaty (Pfizer) vakcinos dozėmis. Laikotarpis nuo paskutinio rituksimabo ciklo antros infuzijos iki 1 vakcinos dozės – 481 d. (15 mėn. 23 d.). Hospitalizacijos metu atliktuose laboratoriniuose tyrimuose stebėta: CD19+ (13%) (norma 5-

20%), CD19+ (109 mm³) (norma 200-600 mm³), CD20+ (15,2%) (norma 11-16%), CD20+ (128 mm³) (norma 200-400 mm³), anti-RBD IgG (1233,8 BAU/mL) (pamatinės biologinės vertės intervalas <7,1 BAU/mL). Periferinių B limfocitų populiacija vertinta kaip atsistačiusi, o SARS-CoV-2 IgG titras – teigiamas. Gydymas RTX pratęstas.

Aprašytų pacientų laboratorinių tyrimų duomenys pateikti 1 lentelėje.

Diskusija

Imunosupresuotiems reumatinėmis ligomis sergantiems bei gretutinių ligų turintiems pacientams yra didesnė sunkių infekcijų rizika. Todėl tokiems ligoniams galima sunkesnė COVID-19 ligos eiga, įskaitant hospitalizaciją, komplikacijas ir mirtį [9]. Viename iš pirmųjų didelės imties tyrimų, remiantis Pasaulinio Reumatologų Aljanso COVID-19 registro duomenimis, rasta didesnė hospitalizacijos rizika pacientams, vartojantiems ≥ 10 mg/parai prednizolono dozę. Ištyrus pacientus, gydytus biologiniais ligą modifikuojančiais vaistais (bLMV) (įskaitant ir CD20 inhibitorius), ši rizika nebuvo padidėjusi [9]. Tačiau tolesnių atliktų tyrimų rezultatai skyrėsi. Europos priešreumatinės lygos (angl. European League Against Rheumatism, EULAR) rekomendacijose teigiama, jog bendrai pacientai, sergantys reumatinėmis bei raumenų ir skeleto ligomis (angl. rheumatic and musculoskeletal diseases, RMD), neturi didesnės rizikos užsikrėsti SARS-CoV-2 ar blogesnės COVID-19 prognozės, lyginant su RMD nesergančiais žmonėmis. Kitaip tariant, ši rizika prilyginama bendros populiacijos rizikai.

1 Lentelė. Pacientų anamnezės ir laboratorinių tyrimų duomenys

	2 pacientė	3 pacientas	4 pacientas	5 pacientė
Lytis	M	V	V	M
Amžius (metai)	61	75	61	69
Dozė (mg)	1000	500	1000	1000
Sulašintų ciklų kiekis iki 1 skiepo	4	7	6	5
Laiko intervalas nuo paskutinės infuzijos iki 1 vakcinos (dienos)	182	219	196	500
CD19+ (%) (norma 5-20%)	0	0,3	5	13
CD19+ (mm ³) (norma 200-600 mm ³)	0	2	116	109
CD20+ (%) (norma 11-16%)	0,6	0,1	4,7	15,2
CD20+ (mm ³) (norma 200-400 mm ³)	5	1	109	128
Anti-RBD IgG (BAU/mL) (pamatinės biologinės vertės intervalas <7,1 BAU/mL)	1,4	1,6	1962,2	1233,8
Kiti RA gydymui vartojami vaistai	MTX 15 mg/sav. GK 4 mg/d.	GK 10 mg/d	MTX 5 mg/sav.	MTX 10 mg/sav.

Anti-RBD IgG = IgG antikūnų kiekis prieš S baltymo receptorių sujungiantį domeną; RA = reumatoidinis artritas; MTX = metotreksatas; GK = gliukokortikosteroidai

Tačiau yra išimčių, kuomet ši rizika yra didesnė. Viena iš išimčių – tai RMD sergančių pacientų gydymas RTX, mikofenolato mofetiliu (MMF), gliukokortikosteroidais ir galimai Janus kinazės inhibitoriais (JAKi). Todėl gydymas rituksimabu siejamas su padidėjusia COVID-19 infekcijos komplikacijų ir mirties rizika [10,11].

Aprašyti klinikiniai atvejai atspindi tendenciją, jog RTX gydymo sąlygotas periferinių B limfocitų kiekio sumažėjimas galėtų būti siejamas su nepakankamu serologiniu atsaku į COVID-19 vakciną. Tai, jog gydymas RTX susilpnina humoralinio imuniteto atsaką į vakciną, rodo tyrimai atlikti su gripo ir pneumokoko vakcinomis [12]. Tačiau tokių tyrimų rezultatų

ekstrapoliavimo pagrindumas COVID-19 vakcinacijai išlieka neaiškus [13]. Schietzel ir kt. atliktos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės išvados rodo, jog CD20 inhibitoriais gydytiems ir dvi COVID-19 vakcinos dozes gavusiems pacientams humoralinis ir ląstelinis imuninis atsakas į SARS-CoV-2 atitinkamai susidaro 41% ir 71% pacientų daliai. Tokiems pacientams siūloma sudaryti individualų vakcinacijos planą nuo SARS-CoV-2 [14]. EULAR rekomendacijose teigiama, jog pacientams, kurie serga RMD ir yra gydomi rituksimabu ar kitu B limfocitų skaičių mažinančiu preparatu, vakcinacija turėtų būti planuojama taip, kad būtų optimizuotas vakcinos imunogeniškumas. Autoriai nepateikia konkrečiau

vakcinavimo laikotarpio dėl patikimų įrodymų trūkumo. Tačiau minimas svarbus veiksnys – labai kintantis B limfocitų atsistatymo periferiniame kraujyje laikotarpis, į kurį būtų galima atsižvelgti sprendžiant, kada skiepyti pacientus [11]. Rituksimabo pusinės eliminacijos laikas yra 20,8 paros, tačiau B limfocitų atsistatymas paprastai prasideda tik praėjus 6-9 mėnesiams po gydymo ir normos ribas pasiekia po 9-12 mėnesių [15]. Ištyrus RA sergančius ir RTX gydomus pacientus, nustatyta, jog RTX skyrimas sukelia periferinių B limfocitų sumažėjimą mažiausiai 5 mėnesius [16]. Papildytose 5 leidimo Amerikos Reumatologų Kolegijos (angl. American College of Rheumatology, ACR) gairėse dėl COVID-19 vakcinų taikymo pacientams, sergantiems RMD, yra rekomenduojama, jog optimalų vakcinavimo laikotarpį nustatytų gydytojas reumatologas. Pažymima, kad kai kurie gydytojai naudoja CD19+ B limfocitus, kaip rodiklį, kuriuo remiantis sprendžiamas pakartotinės vakcinacijos ir tolesnio rituksimabo ciklo paskyrimo laiko pasirinkimas. Pasirinkus nematuoti šio rodiklio ar neturint tokios galimybės, papildoma vakcinos dozė turėtų būti skiriama likus 2-4 sav. iki kito numatomo rituksimabo kurso [18]. Atlikti tyrimai rodo, kad ilgesnis laikotarpis nuo paskutinės rituksimabo infuzijos siejamas su teigiamu serologiniu atsaku [19,20]. Teigiamas serologinis atsakas (apibrėžtas kaip ≥ 15 BAU/mL) pacientams, paskiepytiems per 6 mėnesius po gydymo rituksimabu, buvo mažesnis nei 20%. Pacientų, kurie vakcinas gavo praėjus vieniems metams po rituksimabo infuzijos, šis atsakas siekė apie 50% [21]. Todėl siūloma vengti skiepyti

pacientus 6 mėnesių laikotarpiu po rituksimabo infuzijos [13]. Dar vienas veiksnys, galintis turėti įtakos B limfocitų atsistatymui, yra kumuliacinė RTX dozė [22]. Furer ir kt. atlikto tyrimo metu nustatyta, jog didesnė kumuliacinė RTX dozė, prieš paskutinį RTX ciklą išmatuotas mažas IgG kiekis bei trumpesnis intervalas tarp paskutinės RTX infuzijos ir vakcinacijos koreliavo su prastu humoraliniu imuniniu atsaku į mRNR COVID-19 vakciną [23].

RA sergantys pacientai kartu su RTX neretai gauna gydymą tradiciniais sintetiniais ligą modifikuojančiais vaistais (tsLMV), pvz. metotreksatu (MTX). Tai pastebima ir mūsų pateiktuose klinikiniuose atvejuose. Moor ir kitų autorių atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad pacientams, gydytiems tik CD20 inhibitorių monoterapija, gautas geresnis humoralinis bei ląstelinis imuninis atsakas, lyginant su pacientais, kuriems dar papildomai taikytas imunosupresinis gydymas tsLMV [20]. Pagal ACR gaires rekomenduojamas MTX nutraukimas pacientams su gerai kontroliuojama liga vienai savaitei po kiekvienos mRNR vakcinos dozės (2 savaitėms pacientams, kurie skiepijami vienkartinę vakcinos doze) [17].

Išvados

COVID-19 pandemija iškėlė rimtą iššūkį RA sergančių ir RTX gydomų pacientų priežiūrai. Šiuo metu turimi įrodymai gydymą RTX leidžia vertinti kaip rizikos veiksnį, galintį lemti sunkesnę COVID-19 ligos eigą. Todėl šių pacientų gydymas ir priežiūra reikalauja nuolat domėtis naujausiomis rekomendacijomis bei jas taikyti kasdieninėje medicinos praktikoje. Taip pat šiuo

metu nėra vienareikšmės nuomonės bei pakankamai duomenų, įrodančių konkrečios vakcinacijos laikotarpio pasirinkimo naudą RA sergantiems ir RTX gydomiems pacientams. Tačiau yra aiškūs įrodymai, jog gydymas RTX sumažina vakcinos imunogeniškumą bei humoralinio imuniteto susidarymo galimybes, todėl kiekvienas pacientas turi būti individualiai vertinamas dėl COVID-19 vakcinacijos strategijos pasirinkimo.

Literatūros šaltiniai

1. Mehta, P.; Porter, J.C.; Chambers, R.C.; Isenberg, D.A.; Reddy, V. B-Cell Depletion with Rituximab in the COVID-19 Pandemic: Where Do We Stand? *The Lancet Rheumatology* 2020, 2, e589–e590, doi:10.1016/S2665-9913(20)30270-8.
2. Cerny, T.; Borisch, B.; Introna, M.; Johnson, P.; Rose, A.L. Mechanism of Action of Rituximab. *Anticancer Drugs* 2002, 13 Suppl 2, S3-10, doi:10.1097/00001813-200211002-00002.
3. Randall, K.L. Rituximab in Autoimmune Diseases. *Aust Prescr* 2016, 39, 131–134, doi:10.18773/austprescr.2016.053.
4. Cohen, M.D.; Keystone, E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther* 2015, 2, 99–111, doi:10.1007/s40744-015-0016-9.
5. Mok, C.C. Rituximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: An Update. *Drug Des Devel Ther* 2013, 8, 87–100, doi:10.2147/DDDT.S41645.
6. Abulayha, A.; Bredan, A.; El Enshasy, H.; Daniels, I. Rituximab: Modes of Action, Remaining Dispute and Future Perspective. *Future Oncol* 2014, 10, 2481–2492, doi:10.2217/fon.14.146.
7. Pescovitz, M.D. Rituximab, an Anti-Cd20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. *Am J Transplant* 2006, 6, 859–866, doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x.
8. Jones, J.M.; Faruqi, A.J.; Sullivan, J.K.; Calabrese, C.; Calabrese, L.H. COVID-19 Outcomes in Patients Undergoing B Cell Depletion Therapy and Those with Humoral Immunodeficiency States: A Scoping Review. *Pathog Immun* 2021, 6, 76–103, doi:10.20411/pai.v6i1.435.
9. Gianfrancesco, M.; Hyrich, K.L.; Al-Adely, S.; Carmona, L.; Danila, M.I.; Gossec, L.; Izadi, Z.; Jacobsohn, L.; Katz, P.; Lawson-Tovey, S.; et al. Characteristics Associated with Hospitalisation for COVID-19 in People with Rheumatic Disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. *Ann Rheum Dis* 2020, 79, 859–866, doi:10.1136/annrheumdis-2020-217871.
10. Kroon, F.P.B.; Najm, A.; Alunno, A.; Schoones, J.W.; Landewé, R.B.M.; Machado, P.M.; Navarro-Compán, V. 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, 422–432, doi:10.1136/annrheumdis-2021-221575.
11. Landewé, R.B.M.; Kroon, F.P.B.; Alunno, A.; Najm, A.; Bijlsma, J.W.; Burmester, G.-R.R.; Caporali, R.; Combe, B.; Conway, R.; Curtis, J.R.; 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022, doi:10.1136/annrheumdis-2021-222006.
12. Hua, C.; Barnette, T.; Combe, B.; Morel, J. Effect of Methotrexate, Anti-Tumor Necrosis Factor α , and Rituximab on the Immune Response to Influenza and Pneumococcal Vaccines in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014, 66, 1016–1026, doi:10.1002/acr.22246.
13. Arnold, J.; Winthrop, K.; Emery, P. COVID-19 Vaccination and Antirheumatic Therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2021, 60, 3496–3502, doi:10.1093/rheumatology/keab223.
14. Schietzel, S.; Anderegg, M.; Limacher, A.; Born, A.; Horn, M.P.; Maurer, B.; Hirzel, C.; Sidler, D.; Moor, M.B. Humoral and Cellular Immune Responses on SARS-CoV-2 Vaccines in Patients with Anti-CD20 Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of 1342 Patients. *RMD Open* 2022, 8, e002036, doi:10.1136/rmdopen-2021-002036.
15. Houot, R.; Levy, R.; Cartron, G.; Armand, P. Could Anti-CD20 Therapy Jeopardise the Efficacy of a SARS-CoV-2 Vaccine? *Eur J Cancer* 2020, 136, 4–6, doi:10.1016/j.ejca.2020.06.017.
16. Leandro, M.J.; Cambridge, G.; Ehrenstein, M.R.; Edwards, J.C.W. Reconstitution of Peripheral Blood B Cells after Depletion with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 613–620, doi:10.1002/art.21617.
17. Curtis, J.R.; Johnson, S.R.; Anthony, D.D.; Arasaratnam, R.J.; Baden, L.R.; Bass, A.R.; Calabrese, C.; Gravallesse, E.M.; Harpaz, R.; Kroger, A.; et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 3. *Arthritis & Rheumatology* 2021, 73, e60–e75, doi:10.1002/art.41928.
18. ACR Releases Updated COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Including Timing 3rd Doses with Immunomodulatory Drugs Available online: <https://www.rheumatology.org/About-Us/Newsroom/Press-Releases/ID/1161/ACR-Releases-Updated-COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Including-Timing-3rd-Doses-with-Immunomodulatory-Drugs> (accessed on 21 March 2022).
19. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021, 80, 1357–1359, doi:10.1136/annrheumdis-2021-220604.
20. Moor, M.B.; Suter-Riniker, F.; Horn, M.P.; Aeberli, D.; Amsler, J.; Möller, B.; Njue, L.M.; Medri, C.; Angelillo-Scherrer, A.; Borradori, L.; et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA Vaccines against SARS-CoV-2 in Patients with a History of CD20 B-Cell-Depleting Therapy (RituxiVac): An Investigator-Initiated, Single-Centre, Open-Label Study. *The Lancet Rheumatology* 2021, 3, e789–e797, doi:10.1016/S2665-9913(21)00251-4.
21. Furer, V.; Eviatar, T.; Zisman, D.; Peleg, H.; Paran, D.; Levartovsky, D.; Zisapel, M.; Elalouf, O.; Kaufman, I.; Meidan, R.; 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, 1330–1338, doi:10.1136/annrheumdis-2021-220647.

22. Benucci, M.; Damiani, A.; Infantino, M.; Manfredi, M.; Grossi, V.; Lari, B.; Gobbi, F.L.; Puttini, P.S. Correspondence on “SARS-CoV-2 Vaccination in Rituximab-Treated Patients: Evidence for Impaired Humoral but Inducible

Cellular Immune Response” by Bonelli et Al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021, 80, e166–e166, doi:10.1136/annrheumdis-2021-220829.

23. Factors Associated with Reduced Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (AIIRD) Treated with Rituximab. *ACR Meeting Abstracts*.