

Д.В. БУХАНОВА, Б.С. БЕЛОВ, д.м.н., Г.М. ТАРАСОВА, к.м.н., Ш. ЭРДЕС, д.м.н. профессор, Т.В. ДУБИНИНА, к.м.н., Г.В. ЛУКИНА, д.м.н. профессор, Н.В. ДЕМИДОВА, к.м.н., А.В. ВОЛКОВ, к.м.н., Н.Н. ЮДКИНА, М.В. ЧЕРКАСОВА, к.м.н., М.Е. ДИАТРОПОВ, д.м.н. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ИММУНОГЕННОСТЬ ТРЕХВАЛЕНТНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СПЛИТ-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Цель работы – изучить эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), системной склеродермией (ССД). Материал и методы. В исследование включены 93 пациента: с РА – 52, с АС – 34, с ССД – 7, а также 40 лиц без ревматических заболеваний (РЗ) (контрольная группа). На момент включения в исследование все пациенты получали лекарственную терапию РЗ. Длительность РЗ составляла от 2 мес. до 46 лет. Вакцину Ваксигрип, включающую актуальные штаммы вируса гриппа на сезоны 2016–2017 или 2017–2018 гг., в количестве 1 дозы (0,5 мл) вводили подкожно на фоне продолжающейся терапии РЗ. Основными этапами контроля являлись визиты через 1, 3 и 6 мес. после вакцинации. Во время визитов выполняли стандартные клинические и лабораторные исследования, клинический осмотр больного с определением активности заболевания. Иммуногенность вакцины оценивали на каждом этапе контроля с помощью коммерческих наборов ИФА производства ООО «ППДП» (г. Санкт-Петербург). Результаты. За весь период наблюдения случаев гриппа или гриппоподобного заболевания не зарегистрировано. В группе с РЗ у 81% больных отсутствовали поствакцинальные реакции. В 14% случаев отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, в 5% случаев – субфебрилитет, миалгия, недомогание, головная боль. Частота поствакцинальных реакций среди больных значительно не отличалась от таковой в группе контроля. Случаев обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств не отмечали. Показатели гуморального иммунного ответа у пациентов с РЗ значительно не отличались от таковых в контрольной группе. Заключение. Полученные данные свидетельствуют о хорошей клинической эффективности и переносимости трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, аутоиммунные заболевания, коморбидные инфекции, коморбидность, грипп, вакцинация, вакцина против гриппа.

D.V. BUKHANOVA, B.S. BELOV, MD, G.M. TARASOVA, PhD in medicine, Sh. ERDES, MD, Prof., T.V. DUBININA, PhD in medicine, G.V. LUKINA, MD, Prof., N.V. DEMIDOVA, PhD in medicine, A.V. VOLKOV, PhD in medicine, N.N. YUDKINA, M.V. CHERKASOVA, PhD in medicine, M.E. DIATROPOV, MD. V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

EFFICACY, SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF A TRIVALENT INACTIVATED SPLIT INFLUENZA VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

The aim of the study was to study the efficacy, safety and immunogenicity of trivalent split influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), systemic scleroderma (SSD). Material and methods. Ninety three patients were enrolled in the study, including 52 patients with RA, 34 with AS, 7 with SSD, and also 40 persons without rheumatic diseases (RD) (control group). At the time of enrolment, all patients received RD drug therapy. The duration of RD was from 2 months up to 46 years. Vaxigrip vaccine, which included the actual strains of influenza virus for the 2016-2017 or 2017-2018 seasons was administered subcutaneously in the amount of 1 dose (0.5 ml) against the backdrop of continuing RD therapy. The main stages of control were visits at 1-, 3- and 6-month intervals after vaccination. Standard clinical and laboratory tests, a clinical examination of the patient and assessment of disease activity were performed during the visits. Immunogenicity of the vaccine was evaluated at each stage of the control procedure using the commercial ELISA kits manufactured by PPDP LLC (St. Petersburg). Results. No cases of influenza or influenza-like illness were recorded during the entire period of observation. 81% of patients had no post-vaccination reactions in the RD group. Pain, swelling and hyperaemia of the skin with a diameter of up to 2 cm at the injection site were reported in 14% of cases and subfebrility, myalgia, malaise, headache in 5% of cases. The frequency of postvaccinal reactions among patients was not significantly different from that in the control group. There were no cases of exacerbation of RD or the occurrence of any new autoimmune disorders. The parameters of the humoral immune response in patients with RD did not significantly differ from those in the control group. Conclusion. The obtained data testify about good clinical efficacy and tolerability of trivalent split influenza vaccine in patients with RD.

Keywords: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, autoimmune diseases, comorbid infections, comorbidity, influenza, vaccination, flu vaccine.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов с различными ревматическими заболеваниями (РЗ) и являются одной из ведущих причин госпитализации и летального исхода [1, 2]. Так, у пациентов с ревматоидным артритом (РА) риск серьезных инфекций в 2 раза выше, чем в популяции, а риск смерти от инфекции выше, чем у лиц без РА соответствующего возраста [3, 4]. На повышенную восприимчивость к инфекциям у пациентов с РЗ влияют как наличие самого аутоиммунного заболевания, так и получаемая иммуносупрессивная терапия [5, 6]. С начала XX в. проблема инфекций в практике ревматолога стала еще более актуальной с появлением новых, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), также увеличивающих риск инфекционных осложнений [7].

Наиболее частая локализация инфекционного процесса при РЗ – респираторный тракт, реже вовлекаются кожа и мягкие ткани, суставы, мочеполовая система [8–10]. Среди пациентов, поступивших в эпидемический сезон в отделение интенсивной терапии с внебольничной пневмонией, острой дыхательной или сердечной недостаточностью, тяжелым острым респираторным синдромом, в 25–30% случаев при обследовании был выявлен вирус гриппа. В 45% случаев наблюдались признаки респираторного дистресс-синдрома [11]. Растет количество случаев госпитализации и смертности в связи с тяжелой пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа [12]. При этом факторами риска развития гриппозной пневмонии являются возраст, астма, а также хронические заболевания легких и иммуносупрессия, что особенно актуально в практике ревматолога.

О важности проблемы гриппа среди больных с РЗ свидетельствуют данные крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего 46 030 пациентов. Частота случаев инфекции, вызванной вирусом гриппа, при РА значимо превышала таковую в контрольной группе: относительный риск (ОР) 1,22; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,41. При этом осложнения, обусловленные указанной инфекцией, среди больных РА развивались в 2,75 раза чаще, чем в контрольной группе, и встречались преимущественно у мужчин в возрасте старше 70 лет [13].

Следовательно, оценка значимости методов вакцинопрофилактики гриппа у больных РЗ представляет собой одну из актуальных задач научной и практической ревматологии.

Цель настоящего исследования – изучить эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное сравнительное исследование, проведенное на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, были включены 93 пациента (68 женщин и 25 мужчин в возрасте от 22 до 82 лет) с различными РЗ: с РА – 52, с анкилозирующим спондилитом (АС) – 34, с си-

стемной склеродермией (ССД) – 7, а также 40 лиц без РЗ (контрольная группа). Длительность течения РЗ составляла от 2 мес. до 46 лет. Критериями включения служили достоверный диагноз РЗ в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010 для РА [14], модифицированными Нью-Йоркскими критериями для АС [15]) и критериями ACR/EULAR 2013 – для ССД [16], а также наличие в ближайшем анамнезе эпизодов гриппа и гриппоподобных заболеваний (согласно определению Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей). В работу включались пациенты, как находящиеся в ремиссии, так и госпитализированные в клинику в связи с обострением заболевания, требующим активной антиревматической терапии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. От всех участников исследования было получено информированное согласие.

В исследование не включали пациентов с непереносимостью компонентов вакцины в анамнезе, наличием признаков текущей инфекции, а также беременных и кормящих грудью женщин.

На момент включения в исследование все пациенты получали лекарственную терапию РЗ. Из них 39 пациентов с РА в качестве базисного препарата получали метотрексат, 12 – ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ИФНО α) и метотрексат, 8 – лефлуномид, 2 – абатацепт, 2 – сульфасалазин, 1 – тофацитиниб и метотрексат. 19 пациентов с АС получали нестероидные противовоспалительные препараты, 15 – ИФНО α . Трехвалентную сплит-вакцину Ваксигрип («Санофи Пастер», Франция), включавшую актуальные штаммы вируса гриппа на сезоны 2016–2017 и 2017–2018 гг., вводили подкожно в количестве 1 дозы (0,5 мл) на фоне продолжающейся антиревматической терапии. При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначали антигистаминные препараты до вакцинации и в течение 3 сут после вакцинации.

Для оценки воспалительной активности заболевания использовали общепринятые индексы DAS28 (Disease Activity Score) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) у больных РА и АС соответственно. Максимальные и минимальные значения показателей DAS28 и BASDAI на момент включения в исследование составляли 1,25–6,6 и 1,2–7,8 соответственно.

Иммуногенность вакцины определяли у 63 человек (17 – с РА, 11 – с АС, 7 – с ССД и 28 – контрольная группа) методом ИФА при помощи наборов, производимых ООО «ППДП» (г. Санкт-Петербург). Результаты ИФА оценивали в единицах оптической плотности, в качестве значимого положительного ответа рассматривали прирост оптической плотности в 0,3 единицы и более.

Основными этапами контроля являлись визиты через 1, 3 и 6 мес. после вакцинации. Во время визитов выполняли осмотр больного, стандартные клинические и лабораторные исследования, определяли активность заболевания по вышеуказанным индексам. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica (StatSoft, версия 12).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За весь период наблюдения случаев гриппа или гриппоподобного заболевания не зарегистрировано. Зафиксирован эпизод миалгии, головной боли и лихорадки до 38,5° у больной РА, получавшей метотрексат и имевшей в анамнезе ежегодные случаи гриппа и гриппоподобных заболеваний, осложнявшихся бактериальной инфекцией. У данной пациентки указанные проявления купировались самостоятельно в течение 3 дней, никаких иных симптомов не наблюдалось.

В 81% случаев переносимость вакцинации была хорошей, поствакцинальные реакции отсутствовали. В 14% случаев были отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, в 5% – субфебрилитет, миалгия, недомогание, головная боль. Указанные реакции не имели связи с диагнозом, проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РЗ или назначения дополнительной терапии и полностью регрессировали в течение 2 сут. Тяжелых поствакцинальных реакций не наблюдали. Достоверных отличий в переносимости вакцинации между пациентами и контрольной группой не отмечено (рис. 1, 2). Случаев обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение всего периода наблюдения не зафиксировано. До вакцинации средние показатели DAS28 и BASDAI составляли 3,56 и 3,85, через 6 мес. – 1,99 и 3,09 соответственно (рис. 3, 4), что демонстрирует отсутствие негативного влияния вакцинации на активность РЗ.

На представленных графиках (рис. 5, 6) отражена динамика изменения прироста оптической плотности в группе пациентов с РЗ и в контрольной группе. Средние значения прироста оптической плотности превышали пороговое на 0,3 оптические единицы и более во всех контрольных точках. Доля ответов на вакцину составляла 70% в группе пациентов с РЗ и 75% в основной группе. Обращает на себя внимание тот факт, что достоверных различий в уровне поствакцинального ответа ни на одном из этапов контроля не обнаружено. Среди пациентов с РЗ среднее значение изменений оптической плотности через 1 мес. после вакцинации было наибольшим в группе ССД (0,653), наименьшим – в группе РА (0,444).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая актуальность проблемы инфекций в ревматологии, в 2011 г. вначале Европейская антиревматическая лига (EULAR) [17], а впоследствии и национальные ревматологические ассоциации ряда стран опубликовали рекомендации, в которых утверждена обязательная иммунизация инактивированной вакциной против гриппа всех пациентов с РЗ при отсутствии противопоказаний. Вопрос безопасности вакцинации являлся одним из ведущих с момента введения вакцин в клиническую практику. В 1979 г. были опубликованы результаты одной из первых работ, посвященных безопасности, эффективности и иммуногенности вакцины против гриппа у пациентов с различными РЗ. Исследование включало 62 пациента с РЗ, в т. ч.

РА и системной красной волчанкой (СКВ). Обострение РЗ после вакцинации наблюдалось в 13 случаях, что авторы связывали с недостаточными возможностями лечения этих пациентов. В контрольной группе невакцинированных больных обострения РЗ встречались с аналогичной частотой. Постиммунизационный ответ на бивалентную цельновирионную вакцину был удовлетворительным, но имел тенденцию к снижению на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) [18]. В дальнейшем был проведен целый ряд исследований, констатирующих безопасность применения вакцины против гриппа у пациентов с РЗ, что отражено в положениях рекомендаций EULAR [17].

Полученные в нашей работе данные свидетельствуют о безопасности вакцинации против гриппа среди пациентов с РА, АС и ССД, что подтверждается отсутствием серьезных поствакцинальных реакций либо обострения РЗ, независимо от проводимой антиревматической терапии, длительности или активности заболевания. Об этом свидетельствуют динамика показателей DAS28 и BASDAI у пациентов с РА и АС, а также отсутствие ухудшения течения ССД и необходимости изменения схемы сосудистой и иммуносупрессивной терапии на протяжении всего периода наблюдения. Данное обстоятельство позволяет поставить вопрос о возможности вакцинации против гриппа как в неактивной фазе заболевания (согласно рекомендациям EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватной терапии.

На сегодняшний день в мировой литературе крайне мало внимания уделяется клинической эффективности вакцины, что и является целью иммунопрофилактики инфекций. Большая часть современных исследований посвящена иммуногенности тех или иных вакцин, влиянию различных факторов на показатели поствакцинального ответа. Имеющиеся немногочисленные, но убедительные данные, свидетельствующие о клинической эффективности вакцинации против гриппа у пациентов с РЗ [19, 20], подтверждаются результатами, полученными нами на протяжении двух эпидемических сезонов. Так, в течение всего периода наблюдения ни одного случая гриппа или гриппоподобного заболевания выявлено не было. Также не выявлено нарастания частоты других ОРВИ после вакцинации против гриппа. Единственный случай лихорадки, предположительно вирусного генеза, купировавшийся самостоятельно, не соответствует определению гриппоподобного заболевания ВОЗ.

Анализируя данные исследований, касающихся оценки иммуногенности вакцины против гриппа, стоит учитывать, что, во-первых, в состав вакцины входят несколько различных штаммов вируса гриппа, обладающих разными показателями иммуногенности, и, во-вторых, из-за высокой степени изменчивости вируса состав вакцины против гриппа каждый год различен.

Изменчивость гуморальных показателей противовирусного иммунитета в зависимости от вакцинного штамма как у пациентов с РА, получавших терапию ингибиторами ФНОα, так и у здорового контроля, показана в работе S. Salemi и соавт., в которой анализировались результаты эпидемических периодов 2005/2006, 2006/2007, 2007/2008 гг. [21].

По данным опубликованного в 2017 г. метаанализа, включавшего 13 исследований, уровни гуморального иммунного ответа на штаммы гриппа H1N1 существенно отличались в группах контроля и пациентов с РА. В то же время иммунный ответ на штаммы гриппа H3N2 и В был сопоставимым. Отмечено снижение уровня иммунного ответа на вакцину при лечении иммуносупрессивными препаратами, иФНОа, ритуксимабом, но не ГК. Процент нежелательных реакций был значимо выше среди пациентов с РА [22]. Вместе с тем, по данным корейских авторов, временная отмена метотрексата ассоциировалась с улучшенным гуморальным ответом на вакцину против сезонного гриппа. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, снижает ли прекращение приема метотрексата частоту гриппа и не ухудшается ли течение заболевания [23].

Рисунок 1. Частота поствакцинальных реакций (ПР) у пациентов с РЗ, %

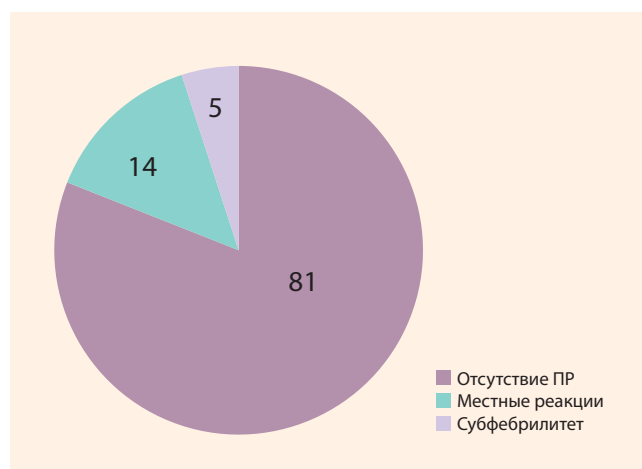
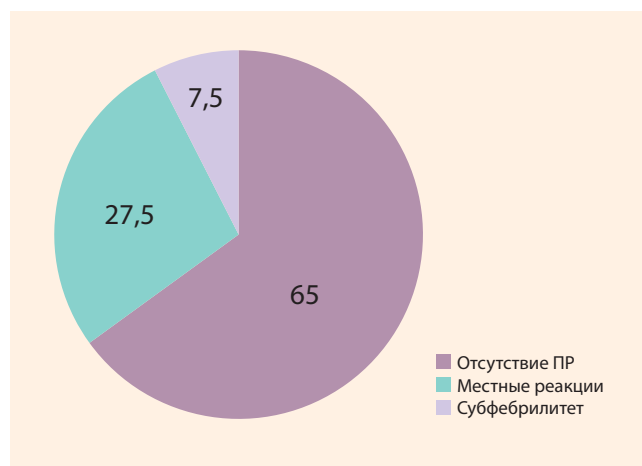


Рисунок 2. Частота поствакцинальных реакций (ПР) в контрольной группе, %



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у больных РА, АС и ССД. Применение данной вакцины на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватной терапии рассматривается как безопасное. Показатели иммуногенности вакцины по эпидемическому штамму вируса H1N1 в обеих исследуемых группах значимо не различались.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Рисунок 3. Динамика показателей DAS28 в течение 6 месяцев после вакцинации

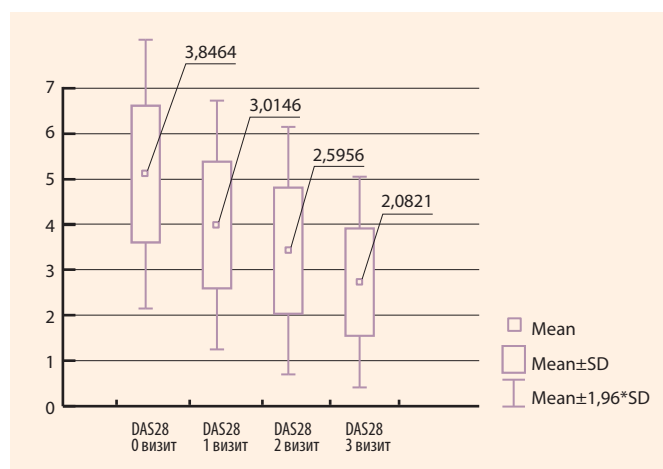


Рисунок 4. Динамика показателей BASDAI в течение 6 месяцев после вакцинации

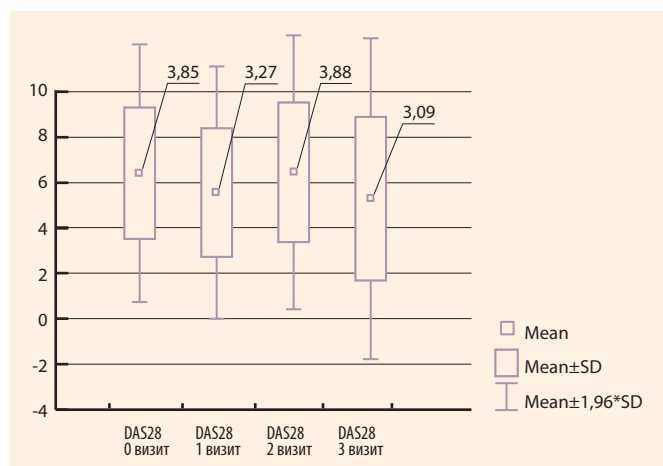


Рисунок 5. Динамика средних уровней поствакцинального ответа в единицах оптической плотности (пациенты с РЗ)

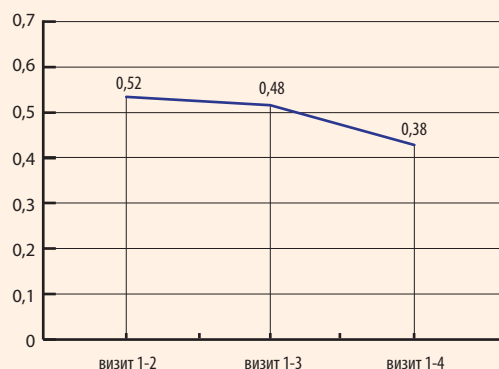
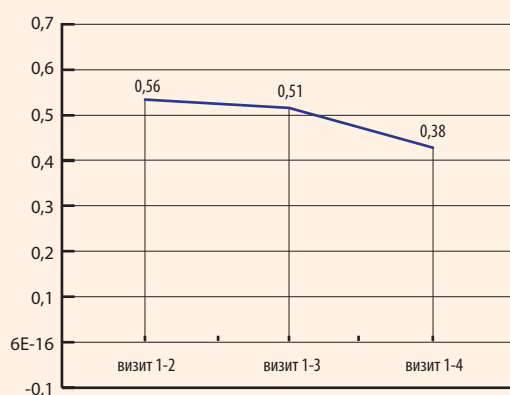


Рисунок 6. Динамика средних уровней поствакцинального ответа в единицах оптической плотности (контрольная группа)



ЛИТЕРАТУРА

- Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*, 2016 Aug, 75(8): 1466-1472. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207688.
- Danza A, Ruiz-Irasterza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*, 2013 Oct, 22(12): 1286-1294. doi: 10.1177/0961203313493032.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 1994 Apr, 37(4): 481-494.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2002 Sep, 46(9): 2287-2293.
- Baum J. Infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1971 Jan-Feb, 14(1): 135-137.
- Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014 Jul, 66(7): 990-997. doi: 10.1002/acr.22281.
- Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015 Jul 18, 386(9990): 258-265. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013 Mar, 65(3): 353-361. doi: 10.1002/acr.21812.
- Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2013 Jan, 52(1): 53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305.
- Juarez M, Misischia R, Alarcon GA. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/ dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am*, 2003, 29: 163-184. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X(02)00100-X.
- Casalino E, Antoniol S, Fidouh N et al. Influenza virus infections among patients attending emergency department according to main reason to presenting to ED: A 3-year prospective observational study during seasonal epidemic periods. *PLoS One*, 2017 Aug 16, 12(8): e0182191. doi: 10.1371/journal.pone.0182191.
- Wuerth BA, Bonnewell JP, Wiemken TL, Arnold FW. Trends in Pneumonia Mortality Rates and Hospitalizations by Organism, United States, 2002-2011 (1). *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(9): 1624-1627. https://doi.org/10.3201/eid2209.150680. PMID: 27532154.
- Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012 Aug 27, 13: 158. doi: 10.1186/1471-2474-13-158.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2010 Sep, 69(9): 1580-1588. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984 Apr, 27(4): 361-368.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72: 1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
- Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2011 Mar, 70(3): 414-422. doi: 10.1136/ard.2010.137216.
- Herron A, Dettliff G, Hixon B et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA*, 1979 Jul 6, 242(1): 53-56. PubMed PMID: 312949.
- Rodriguez-Cundin P, Calvo-Rio V, Blanco R et al. SAT0102 Influence of Vaccination Program To Prevent Acute Respiratory Infection in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 702. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.5211.
- Stojanovich L, Milanovic M, Djokovic A THU0290 Effectiveness and Safety of Influenza Vaccination in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 283. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2454.
- Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol*, 2010 Feb, 134(2): 113-120.
- Huang Y, Wang H, Tam WWS. Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2017 Oct, 33(10): 1901-1908. doi: 10.1080/03007995.2017.1329140.
- Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2017 Sep, 76(9): 1559-1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211128.