

COVID-19 u pacientů s roztrúsenou sklerózou liečených ofatumumabom

MUDr. Eva Recmanová

Neurologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Keď sa v roku 2019 začala celosvetová pandémia COVID-19, vynorili sa obavy ohľadom priebehu ochorenia u osôb s roztrúsenou sklerózou (RS). Ukazuje sa, že táto infekcia prebieha podobne u pacientov s RS ako vo zvyšku populácie pri zohľadnení rovnakých rizikových faktorov. Do klinicky závažnejších foriem progredujú predovšetkým pacienti s komorbiditami, pacienti na terapii anti-CD20 a po recentnom podaní kortikosteroidov. Ofatumumab je plne humánna monoklonálna protilátka anti-CD20 schválená na liečbu dospelých pacientov s aktívnou relaps-remitujúcou RS (RR RS). Najnovšie publikované výsledky z otvorenej štúdie ALITHIOS nenaznačujú, že by sa pacienti liečení ofatumumabom nachádzali vo zvýšenom riziku ťažkého priebehu COVID-19. Dlhodobu sa diskutuje otázka vakcinácie proti infekcii SARS-CoV-2 v kontexte potenciálnych rizík a na strane druhej vytvorenia imunitnej odpovede na vakcínu proti COVID-19 u pacientov liečených anti-CD20 terapiou.

Kľúčové slová: roztrúsená skleróza, ofatumumab, COVID-19, očkovanie.

COVID-19 in patients with multiple sclerosis treated with ofatumumab

When the global COVID-19 pandemic began in 2019, there were concerns about the course among patients with multiple sclerosis (MS). It seems that the course of this infection in MS patients is similar to the general population, given the same risk factors. Patients with comorbidities, patients on anti-CD20 therapy and after recent administration of corticosteroids progress to more clinically severe forms. Ofatumumab is a fully human anti-CD20 monoclonal antibody approved for treatment of adult patient with active relapsing-remitting MS (RR MS). The most recently published results from the open-label ALITHIOS study do not indicate that patient treated with ofatumumab are at increased risk of severe COVID-19. The issue of vaccination has been discussed for a long time in the context of potential risk and, on the other hand, because of the sufficient effectiveness of vaccination against SARS-CoV-2 infection in patients treated with anti-CD20 therapy.

Key words: multiple sclerosis, ofatumumab, COVID-19, vaccination.

Úvod

SARS-CoV-2 sa prvýkrát objavil v roku 2019 v ľudskom čínskom meste Wu-chan, odkiaľ sa rýchlo rozšíril do celého sveta. Iba málokto sa odvážil odhadnúť, aký bude jeho priebeh u pacientov s roztrúsenou sklerózou. Postupom času sme začali zhromažďovať dáta o priebehu choroby pri jednotlivých typoch imunomodulačných liečiv a efekte týchto liečiv na postvakcinačnú

odpoveď. Nová analýza, ktorej výsledky boli publikované na kongrese Americkej neurologickej spoločnosti (AAN) v apríli 2022, hodnotí priebeh COVID-19 u pacientov liečených ofatumumabom, vplyv dlhodobej liečby na hladinu protilátok (Hauser et al., 2022). Otvorená prospektívna štúdia KYRIOS sledovala imunitnú odpoveď na mRNA vakcínu proti COVID-19 u účastníkov liečených ofatumumabom (Ziemssen et al., 2022).

Koronavírus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 patrí do čeľade Coronaviridae. Genóm vírusu tvorí jednovláknovú ribonukleovú kyselinu, ktorá obsahuje pomerne zložitú genetickú informáciu. Do hostiteľskej bunky človeka sa dostáva endocytózou po väzbe jeho povrchového spike proteínu na angiotenzín konvertujúci enzým (Wang et al., 2020).



MUDr. Eva Recmanová
Neurologické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín
kmetova.eva1@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(2):111-115

Článek přijat redakcí: 17. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 10. 12. 2022

Imunitná odpoveď proti vírusu SARS-CoV-2 je komplexná a začína na 1. línii infikovaných epitelových buniek sliznice spolu s koordinovanou odpoveďou vrodenej imunity. Jej zapojenie je bezprostredné a pripravuje podmienky pre indukciu špecifickej T- a B-lymfocytarnej imunity. K vytvoreniu špecifických protilátok dochádza v priebehu 5–15 dní. Protilátky izotypu IgM sa objavujú ako prvé, veľmi skoro nasledované protilátkami izotypov IgA a IgG (Maggi et al., 2020).

COVID-19 je zoonotické ochorenie prenesené z netopierov cez neznámeho hostiteľa na človeka. Nákaza sa prenáša kvapôčkovou infekciou, pričom najväčšia vírusová nálož je tvorená pred klinickou manifestáciou ochorenia, čo výrazne uľahčuje šírenie vírusu v populácii. Dýchací trakt je prvým orgánom, ktorý je zasiahnutý. SARS-CoV-2 infiltruje tiež epitelové bunky nosnej sliznice. Výsledkom je prechodná strata čuchu a chuti u infikovaných osôb. Po pomnožení sa vírus ďalej šíri hematogénnou cestou do ďalších orgánov vnímavých k tejto infekcii.

V súčasnosti je dosť dôkazov, že nervová sústava patrí medzi systémy najviac postihnuté touto infekciou. Neuroinvázia sa uskutočňuje niekoľkými cestami. Jednak hematogénnym prestupom cez hematoencefalickú membránu, ďalej bunkami imunitného systému alebo z infikovaných buniek čuchového epitelu pozdĺž čuchového nervu do čuchového laloka. K sekundárnemu poškodeniu nervovej sústavy vedie aj kardiorespiračné zlyhanie a metabolické abnormality v priebehu infekcie či autoimunitné reakcie indukované vírusom (El-Sayed et al., 2021; Keyhanian et al., 2021).

Infekcia SARS-CoV-2 môže prebiehať asymptomaticky, pod obrazom nekomplikovanej infekcie horných ciest dýchacích so stratou čuchu a chuti, ale aj ako systémové ochorenie s obojstranným zápalom pľúc, vaskulárnym postihnutím centrálnej nervovej sústavy (CNS), encefalitídou či transverzálnou myelitídou (Berlit, 2021).

COVID-19 u pacientov s RS

Na základe rozsiahlych epidemiologických dát z veľkých národných registrov a postmarketingových štúdií je zrejme, že

pacienti s RS nie sú vo zvýšenom riziku nákazy SARS-CoV-2 oproti zdravej populácii. Samotná RS sa teda nejaví ako rizikový faktor. Do klinicky závažnejších foriem progredujú predovšetkým chorí s RS, ktorí trpia komorbiditami. Významným faktorom je vyšší vek, obezita, mužské pohlavie, kardiovaskulárne choroby, diabetes či onkologické ochorenie. Viacero rozsiahlych štúdií preukázalo špecificky pri RS ako významný rizikový faktor ťažšieho priebehu COVID-19 v zmysle hospitalizácie či pneumónie vysoký stupeň disability, recentné užívanie vysokých dávok kortikosteroidov v posledných 2 mesiacoch pred infekciou a liečbu deplečnou terapiou anti-CD20 (Louapre et al., 2020; Salter et al., 2021; Sormani et al., 2021; Šťastná et al., 2021).

Ofatumumab

Ofatumumab je plne humánna monoklonálna protilátka anti-CD20 indikovaná na terapiu RR RS. Podobne ako ostatné anti-CD20 protilátky (rituximab, okrelizumab) sa viaže na antigén CD20 na povrchu B-lymfocytov. Tým aktivuje od protilátok závislú bunkovú cytotoxicitu, ktorá vedie k usmrteniu buniek. Liečba anti-CD20 monoklonálnymi protilátkami vedie k lýze nezrelých, prechodových, naivných a pamäťových B-lymfocytov. Deplécia vytvára priestor pre vývoj de novo B-lymfocytov s možnosťou opätovného nastolenia fyziologickej regulácie imunitnej odpovede. K distribúcii účinnej látky dochádza cez lymfatický systém, čo vedie k vyššej koncentrácii v lymfatických uzlinách predstavujúcich rezervoár autoreaktívnych T-lymfocytov a kde nastáva interakcia T- a B-lymfocytov (Sospedra, 2018). Na rozdiel od rituximabu – chimérickej protilátky, a okrelizumabu – humanizovanej protilátky, reprezentuje ofatumumab 4. generáciu monoklonálnych protilátok, čo sa odráža v miere imunogenicity. Imunogenicitu, teda schopnosť vyvolať po vpravení do organizmu imunitnú odpoveď, klesá spolu so znižujúcim sa podielom cudzodej sekvencie (Teeling et al., 2006).

Ofatumumab sa po iniciačnom dávkovacím režime podáva 1× mesačne v dávke 20 mg subkutánne pomocou autoinjektora samotným pacientom v domácom prostredí bez nutnosti premedikácie (on-line na sukl.cz).

Klinické štúdie s ofatumumabom

V dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, klinických štúdiách fázy III ASCLEPIOS I a II bol porovnávaný ofatumumab s teriflunomidom u pacientov s RR RS (Hauser et al., 2020). Do tejto registračnej štúdie s mediánom sledovania 20 mesiacov bolo zahrnutých 1882 pacientov, z čoho 1703 pokračovalo v otvorenej extenzii fázy IIb nazvanej ALITHIOS, v ktorej všetci pacienti užívali ofatumumab. Posledný zber dát bol ukončený 25. septembra 2021. Výsledky po 4 rokoch sledovania ukázali, že pacienti užívalí ofatumumab po celý čas mali nižší ročný výskyt relapsov (ARR), znížené riziko zhoršenia disability potvrdené po 3 a 6 mesiacoch a redukcii aktivity na magnetickú rezonanciu v porovnaní s pacientmi, ktorí boli prevedení na ofatumumab po predchádzajúcom podávaní teriflunomidu (Hauser et al., 2022).

Hodnotenie bezpečnosti ofatumumabu po 4 rokoch ukázalo konštantné výsledky oproti zaslenej časti sledovania. Nezistil sa zvýšený nárast nežiaducich príhod, častejší výskyt infekcií, reakcií v mieste podania ani malignít. Najčastejšími nežiaducimi príhodami boli nazofaryngitída, infekcie horných ciest dýchacích a infekcie močových ciest (Hauser et al., 2022).

Pacienti liečení ofatumumabom a COVID-19

V novej analýze štúdie ALITHIOS, ktorej výsledky boli prezentované na AAN 2022, prekonalo ochorenie COVID-19 do 25. septembra 2021 245 (potvrdených 210, suspektných 35) z celkových 1703 pacientov (14,4 %) (Tab. 1). Prípady boli vyhodnotené ako potvrdené pri pozitívnom PCR alebo antigénnom teste. Ako suspektné boli označené prípady bez verifikácie laboratorným testom, ale so symptómami konzistentnými s COVID-19. Najviac prípadov bolo hlásených medzi októbrom 2020 a januárom 2021. Medzi všetkými reportovanými prípadmi bola väčšia časť ľahkého (44,1 %) až stredne ťažkého priebehu (46,5 %), 7,8 % pacientov malo ťažký priebeh a 1,2 % život ohrozujúci priebeh COVID-19 (Tab. 2). Z celkového počtu infikovaných pacien-

tov bolo 23 hospitalizovaných a 2 zomreli. Obaja pacienti boli stredného veku, neboli očkovaní a mali rizikové faktory ťažšieho priebehu – 1. pacient mal diabetes mellitus a hypertenziu, 2. pacientka ľahkú nadváhu a 2,5 mesiaca pred infekciou bola preliečená 4 g metylprednizolónu intravenózne pre atak RS. Fatálnych prípadov v tejto analýze bolo menej (0,8 %) než u zvyšných pacientov s RS, respektíve populácie ľudí bez RS (1,97 %, resp. 2,1 %). Miera hospitalizácie s COVID-19 bola u pacientov v štúdiu nižšia než u paci-

entov s RS na inej biologickej liečbe. 98,4 % pacientov sa po ochorení zotavilo, zotavilo s následkami alebo bolo v procese zotavovania. 0,8 % pacientov nebolo v čase zberu dát vyliečených a dvaja pacienti (0,8 %) zomreli. Vyššie prezentované dáta nenaznačujú zvýšené riziko ťažšieho priebehu COVID-19 a rizika úmrtia u pacientov liečených ofatumumabom v porovnaní so zvyškom pacientov s diagnózou RS.

Z celkového počtu 1703 pacientov v štúdiu ALITHIOS sa nechalo zaočkovať 559

pacientov, 476 bolo plne očkovaných (z toho 27 dostalo booster), 74 pacientov bolo čiastočne očkovaných a v 9 prípadoch nebola očkovacia látka špecifikovaná. Za plne očkovaných sa považovali ľudia najmenej 14 dní po podaní druhej dávky vakcíny. Väčšina pacientov (78,9 %) dostala mRNA vakcínu. Infekcia COVID-19 sa vyskytla iba v malom počte očkovaných. V skupine plne zaočkovaných osôb išlo o 7 pacientov (1,5 %), v skupine čiastočne očkovaných o 11 osôb (1,97 %). V 3 prípadoch bol stav hodnotený ako ťažký a v 1 prípade ako život ohrozujúci (Obr. 1). U žiadneho pacienta nebola hlásená reinfekcia (Cross et al., 2022).

Výsledky tejto analýzy majú svoje limity. Do otvorenej extenzie ALITHIOS pokračovali pacienti s relaps-remitujúcou formou RS, ktorí museli pri vstupe do štúdie splniť niekoľko kritérií, ako napríklad vek do 55 rokov a neprítomnosť vybraných komorbidít, čo nemusí úplne reprezentovať reálnu populáciu pacientov s RS. Medzi tý-

Tab. 1. Demografické a klinické charakteristiky pacientov v štúdiu ALITHIOS (Cross et al., 2022)

Charakteristika	Ofatumumab 20 mg Celkovo N = 1703 ^a	Celkovo COVID-19 n = 245	Akékoľvek nežiaduce príhody súvisiace s COVID-19		
			Potvrdený COVID-19 n = 210	Podозrenie na COVID-19 N = 35	Hospitalizovaný celkovo COVID-19 n=23
Vek (roky), priemer ± SD	38,6 ± 9,06	37,9 ± 8,75	38 ± 8,79	37,5 ± 8,58	41,7 ± 7,5
Ženy, n (%)	1186 (69,6)	171 (69,8)	147 (70,0)	24 (68,6)	13 (56,5)
BMI v kg/m², priemer ± SD	25,42 ± 5,92	25,42 ± 5,94	25,49 ± 6,02	25 ± 5,49	27,32 ± 5,32
Kategória BMI, n (%)					
Nadváha: BMI 25 až < 30 kg/m ²	427 (25,1)	62 (25,3)	52 (24,8)	10 (28,6)	9 (39,1)
Obezita: BMI ≥ 30 kg/m ²	307 (18,0)	45 (18,4)	40 (19,0)	5 (14,3)	7 (30,4)
EDSS, priemer ± SD	2,84 ± 1,38	2,63 ± 1,21	2,65 ± 1,23	2,49 ± 1,07	2,67 ± 1,10
EDSS > 3,5; n (%)	430 (25,2)	44 (18,0)	40 (19,0)	4 (11,4)	3 (13,0)
Typ RS, n (%)					
RRRS	1621 (95,2)	239 (97,6)	204 (97,1)	35 (100)	22 (95,7)
SPRS	82 (4,8)	6 (2,4)	6 (2,9)	0	1 (4,3)
Vybrané nežiaduce príhody pred zahájením liečby ochorenia COVID-19, n (%)^b					
Srdcové ochorenie	9 (0,5)	9 (3,7)	8 (3,8)	1 (2,9)	0
Poruchy metabolizmu a výživy	14 (0,8)	14 (5,7)	13 (6,2)	1 (2,9)	1 (4,3)
Respiračné, hrudné a mediastinálne ochorenie	28 (1,6)	28 (11,4)	25 (11,9)	3 (8,6)	1 (4,3)
Cievne ochorenie	18 (1,1)	18 (7,3)	15 (7,1)	3 (8,6)	2 (8,7)

AE – nežiaduca príhoda; BMI – index telesnej hmotnosti; EDSS – Expanded Disability Status Scale; RS – roztrúsená skleróza; RRRS – relabujúca-remitentná RS; SPRS – sekundárne progresívna RS; ^aN = 1703 predstavuje populáciu zahradenú do štúdie ALITHIOS. ^bRozdelenie nežiaducich príhod bolo založené na nasledujúcich systémových triedach orgánov (SOC) MedDRA: "Srdcové ochorenie", "Poruchy metabolizmu a výživy", "Respiračné, hrudné a mediastinálne ochorenie" a "Cievne ochorenie".

Cross et al., 2022

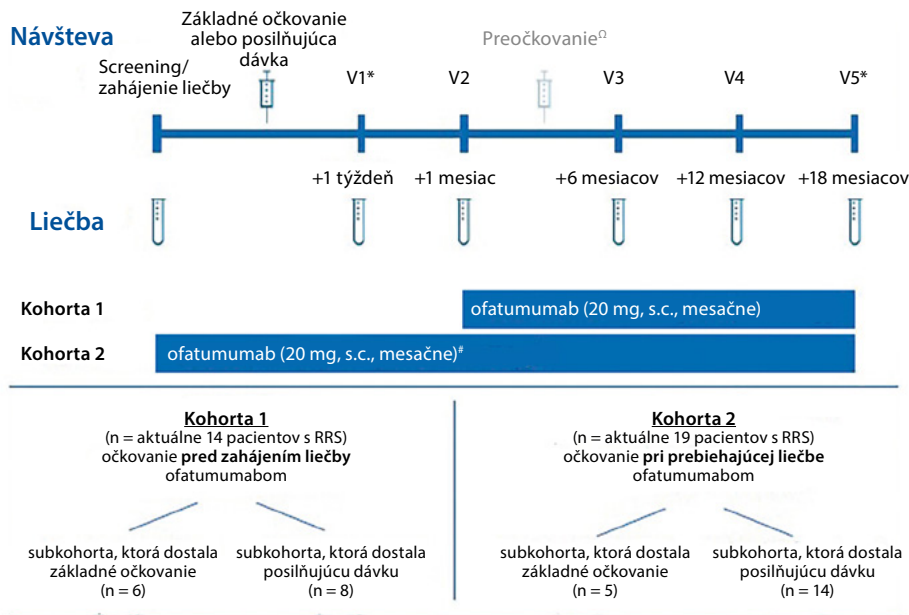
Tab. 2. Klasifikácia COVID-19 podľa závažnosti priebehu (upravené podľa Cross et al., 2022)

SEVERITY CTCAE v 5.0
1. MILD (mierny)
■ asymptomatický – mierne symptómy
■ iba klinické pozorovanie bez intervencie
2. MODERATE (stredne závažný)
■ minimálna neinvazívna intervencia
■ bez obmedzenia sebestačnosti (ADL)*
3. SEVERE (závažný, ale nie život ohrozujúci)
■ medicínsky významná intervencia
■ obmedzená sebestačnosť (ADL)*
■ hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie
4. LIFE THREATENING (život ohrozujúci)
■ urgentná intervencia
5. DEATH related to adverse event
*hygiena, obliekanie, užitie liekov, príjem potravy, bez prítomnosti na lôžko
CTCAE v5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0

Obr. 1. Vakcinačný status COVID-19 v štúdiu ALITHIOS (Cross et al., 2022)

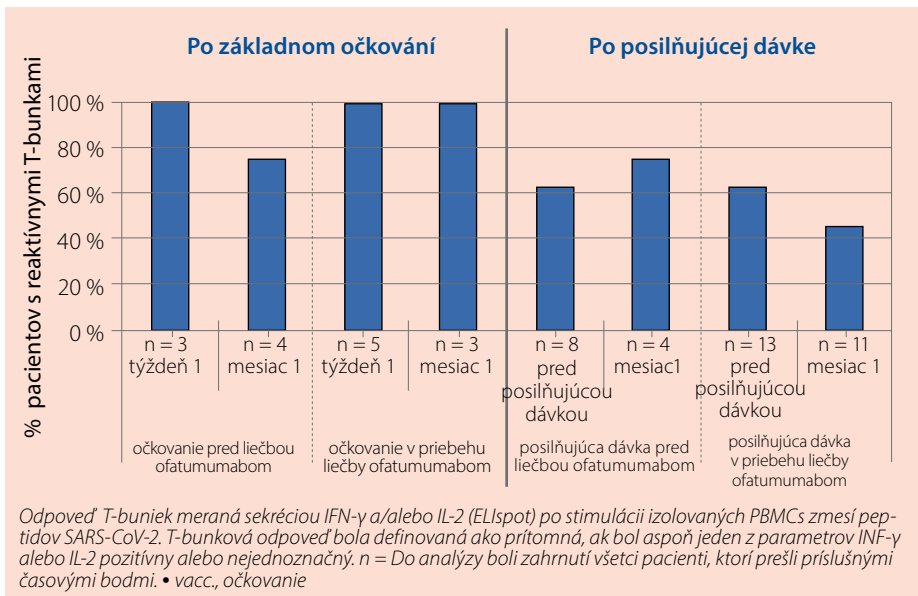


Obr. 2. Usporiadanie štúdie KYRIOS (Ziemssen et al., 2022)



* Liečbu ofatumumabom je potrebné zahájiť najmenej 4 týždne pred očkovaním. [□]V1 a V5 sú vynechané u pacientov, ktorí v rámci štúdie dostanú len posilňujúcu dávku. [□]Ďalšie očkovanie je povolené kedykoľvek podľa uváženia lekára. Za 1 mesiac po prvom preočkovaní bude uskutočnená ďalšia návšteva vrátane odberu krvi. V., očkovanie vakcínou modRNA podľa SmPC; V, návšteva

Obr. 3. T-bunková odpoveď po vakcinácii SARS-CoV-2 (Ziemssen et al., 2022)



mito skupinami môžu existovať relevantné rozdiely v prevalencii známych rizikových faktorov ako vyšší vek, stupeň disability, typ RS a pridružené ochorenia.

Vplyv dlhodobej liečby ofatumumabom na hladinu protilátok

V štúdiu ASCLEPIOS II bol u pacientov na ofatumumabe zaznamenaný častejší pokles koncentrácie protilátok triedy IgM pod dolnú hranicu normy (0,34 g/l) v porovnaní s pacientmi liečenými teriflunomidom

(14,3 % vs. 4,5 %). Nepozorovala sa korelácia medzi nízkou hladinou IgM a výskytom infekcií. U žiadneho pacienta sa nezistil pokles koncentrácie protilátok triedy IgG pod dolnú hranicu normy (Hauser et al., 2020). 4-ročné dáta z otvorenej extenzie štúdie ALITHIOS preukázali, že dlhodobá liečba ofatumumabom neznižuje obranyschopnosť organizmu. Hladina protilátok IgG zostala stabilná po celý čas liečby. Priemerná hladina IgM v čase klesala, u 23 pacientov s infekciou COVID-19 klesla pod dolnú hranicu normy. V 22 prípadoch išlo o ľahký

alebo stredne ťažký priebeh. 1 pacient bol hospitalizovaný s pneumóniou. Všetci pacienti sa zotavili. Nedokázala sa súvislosť medzi koncentráciou protilátok IgM a IgG a výskytom infekcie COVID-19 alebo jej závažnosťou (Cross et al., 2022).

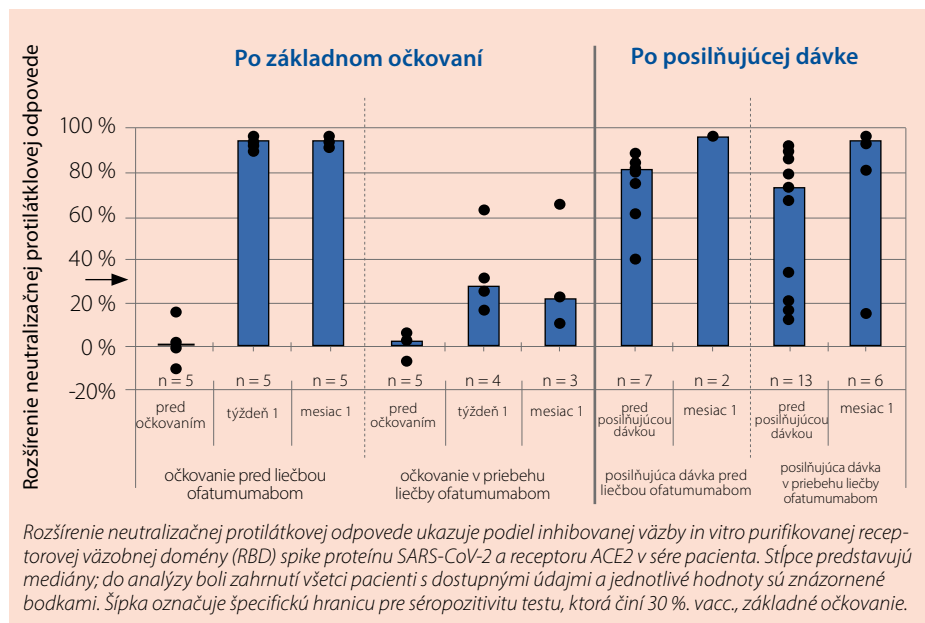
Imunitná odpoveď na očkovanie proti COVID-19 pri liečbe ofatumumabom

Dôležitou otázkou u pacientov s RS na biologickej liečbe je účinnosť očkovania. Otvorená prospektívna štúdia KYRIOS sledovala imunitnú odpoveď na mRNA vakcínu proti COVID-19. Randomizovaných bolo 33 pacientov z ôsmich centier v Nemecku do 2 kohort. Štúdia porovnávala imunitnú odpoveď u pacientov, ktorí boli zaočkovaní pred začatím terapie ofatumumabom, verzus v skupine pacientov očkovaných počas liečby a imunitnú odpoveď po úvodnej a posilňovacej dávke vakcíny (Obr. 2). 31 pacientov bolo zaočkovaných vakcínou BioNTech/Pfizer a dvaja pacienti vakcínou Moderna. U všetkých pacientov, ktorí boli očkovaní v priebehu liečby ofatumumabom, došlo k postvakcinačnej imunitnej odpovedi už po týždni. Hladinu T-lymfocytov liečba ofatumumabom neovplyvnila. T-bunková odpoveď bola v oboch skupinách pacientov po posilňujúcej dávke vakcíny porovnateľná (Obr. 3) (Ziemssen et al., 2022).

Neutralizačné protilátky predstavujú najlepší indikátor ochrany proti reinfekcii u osôb po prekonanom ochorení a ochranu pred infekciou u osôb vakcinovaných. Ak sú v sére prítomné, naviažu sa na špecifické epitopy spike proteínu vírusu, čím zabránia jeho väzbe na bunkové receptory a vstup do bunky (on-line na ecdc.europa.eu). K zvýšenej koncentrácii neutralizačných protilátok došlo u všetkých očkovaných v štúdiu KYRIOS, aj keď nárast bol nižší než v kontrolnej skupine a séropozitivitu týždeň po vakcinácii dosiahlo iba 50 % očkovaných. Po posilňujúcej dávke vakcíny došlo k zvýšeniu koncentrácie neutralizačných protilátok v oboch kohortách porovnateľne (Obr. 4) (Ziemssen et al., 2022).

Záver

Liečba anti-CD20 preparátmi u pacientov s RS sa v súčasnosti považuje za najri-

Obr. 4. Vývoj neutralizačních protilátek proti SARS-CoV-2 (Ziemssen et al., 2022)

LITERATÚRA

- Berlit P. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie publiziert bei. Available from: www.awmf.org.
- Cross AH, Delgado S, Habek M, et al. COVID-19 outcomes and vaccination in people with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab. *Neurol Ther*. 2022;11(2):741-758.
- El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Covid-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective. *Environmental Sci Pollution Research*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12969-9>.
- European Centre for Disease Prevention and Control – Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>.
- Hauser SL, Bar Or A, Cohen JA, et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383:546-557.
- Hauser SL, Cross H, Winthrop A, et al. Long-term efficacy of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *AAN*. 2022: P5.005.
- Hauser SL, Cross H, Winthrop A, et al. Long-term efficacy of ofatumumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *AAN*. 2022: P5.005.
- Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: from pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol*. 2021;350:577436. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577436>.
- Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2020;77(9). <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581>.
- Maggi E, Canonica GW, Moretta L. Covid-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.001>.
- Möhn N, Konen FF, Pul R, et al. Experience in multiple sclerosis patients with covid-19 and disease-modifying therapies: a review of 873 published cases. *J Clin Med*. 2020;9:4067. doi:10.3390/jcm9124067.
- Salter A, Fox RJ, Newsome SD, et al. Outcomes and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in a North American Registry of Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0688>.
- Sormani MP, de Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease-

zikovejšiu v súvislosti s infekciou COVID-19. Nové dáta zo štúdie ALITHIOS a KYRIOS priniesli priaznivé správy pre pacientov liečených ofatumumabom. Nezistilo sa vyššie riziko ťažšieho priebehu alebo vyššej úmrtnosti na COVID-19 v porovnaní s ostatnou populáciou a väčšina prípadov bola nezávažná. U všetkých očkovaných pacientov počas liečby ofatumumabom došlo po vakcinácii k vytvoreniu imunitnej odpovede a k infekcii došlo iba v malom počte osôb. Limitáciou týchto štúdií môžu byť prísne vstupné kritériá, ktoré nemusia odrážať stav reálnej populácie pacientov s RS. V štúdiu KYRIOS bol zahrnutý malý počet pacientov. Výraznejší náhľad do problematiky COVID-19 u pacientov s RS nám prinesú dáta z reálnej klinickej praxe zbierané vo veľkých registroch.

- Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 2021;89(4). <https://doi.org/10.1002/ana.26028>.
14. Sospedra M. B cells in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(3):256-262.
15. Stastna D, Menkyova I, Drahota J, et al. Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;54:103104. doi:10.1016/j.msard.2021.103104.
16. SÚKL. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_cs.pdf.
17. Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *Journal of Immunology*. 2006;177(1):362-371.
18. Wang MY, Zhao R, Gao LJ F, et al. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
19. Ziemssen T, Bopp T, Ettle B, et al. Kyrios clinical trial: Tracking the immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in an open-label multicenter study in participants with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab. *AAN*. 2022: P1.288.