

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 transversálnou 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; Štátná 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 pamätových 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 1x 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 IIIb 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 redukciu 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 zaslepenej 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, prekonal 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-