

RS a NMOSD v době pandemie covid-19 – co vše jsme se již naučili?

MUDr. Dominika Šťastná¹, MUDr. Ingrid Menkyová^{1,2}, doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

²II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Když se v roce 2019 začal šířit covid-19, vyvstaly i obavy ohledně jeho průběhu u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) a neuromyelitis optica a poruchami jejího širšího spektra (NMOSD). Ukazuje se, že tato infekce probíhá obecně u pacientů s RS obdobně jako u ostatní populace se zohledněním týchž rizikových faktorů. Ve větším riziku těžšího průběhu jsou však pacienti na terapii antiCD20 a po recentním podání glukokortikoidů. Publikací zabývajících se průběhem covidu-19 u pacientů s NMOSD je jen málo, avšak dostupná data varují před výrazně horším průběhem a vyšší mortalitou v této populaci. Tato zjištění se již odrazila i v přednostní vakcinaci a podávání monoklonálních protilátek k profylaxi těžkého průběhu covidu-19 u těchto rizikových skupin. Bezpečnost vakcín u pacientů s RS a NMOSD se zdá být dobrá, nicméně vyvstávají otázky nad jejich efektivitou zejména u pacientů léčených S1P modulátory a anti-CD20.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, neuromyelitis optica, covid-19, rizikové faktory, monoklonální protilátky, očkování.

MS and NMOSD during the pandemic COVID-19 – what have we already learnt?

When COVID-19 started to spread in 2019, concerns about its course among patients with multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) arose. It seems that the course of this infection in MS patients is similar to the general population as well as the basic risk factors. However, anti-CD20 therapy and recent glucocorticoid administration are associated with a more severe COVID-19 course. Contrarily, it seems that NMOSD patients are at higher risk of worse COVID-19 course and death, even though the COVID-19 reports are scarce. These findings have been already reflected in the preferential vaccination and administration of monoclonal antibodies as the prophylaxis of severe COVID-19 in these risk groups. The safety of vaccination among MS and NMOSD patients appears to be good, but questions remain about their efficacy, especially in patients treated with S1P modulators and anti-CD20.

Key words: multiple sclerosis, neuromyelitis optica, COVID-19, risk factors, monoclonal antibodies, vaccination.

Úvod

Když se koncem roku 2019 objevil v čínském Wu-chanu covid-19, jen málokdo se odvažoval hádat, jaký průběh bude mít u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) a neuromyelitis optica a poruchami jejího širšího spektra (NMOSD). Jaký vliv bude mít na průběh této nové infekce imunomodulační terapie? Postupem času jsme na některé otázky získali odpovědi. Objevily se však otázky nové, například s ohledem na vakcinaci či profylaktické podávání monoklonálních protilátek (mAb). V následujícím textu shrneme dosavadní stav poznání v této oblasti a také informace užitečné pro klinickou praxi.

ničky nové, například s ohledem na vakcinaci či profylaktické podávání monoklonálních protilátek (mAb). V následujícím textu shrneme dosavadní stav poznání v této oblasti a také informace užitečné pro klinickou praxi.

Koronavirus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 patří do čeledi *Coronaviridae*, čeledi obalených virů obratlovců s pozitivní jednovláknovou ribonukleovou kyselinou

(RNA). Stejně jako u předchozích 6 známých lidských koronavirů se jedná o zoonotické onemocnění přenesené z netopýrů, respektive z intermediálních hostitelů hmyzožravých luskounů (Zhang et al., 2020). Nákaza se přenáší především kapénkovou cestou a její inkubační doba je nejčastěji čtyři dny (Guan et al., 2020).

Infekce virem SARS-CoV-2 může proběhnout zcela asymptomaticky, pod obrazem



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Dominika Šťastná, dominika.stastna@vfn.cz
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze
Kateřinská 30, 120 00 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 289–294
Článek přijat redakcí: 2. 5. 2021
Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2021

Tab. 1. Klasifikace covidu-19 dle závažnosti průběhu

Asymptomatická infekce	Pacienti s pozitivním výsledkem testu prokazujícím přítomnost virové RNA či antigenu, bez symptomů onemocnění
Mírný průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a symptomy onemocnění, avšak bez dušnosti, potřeby oxygenoterapie nebo radiologických známek pneumonie
Středně závažný průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a klinickými či radiologickými známkami pneumonie (horečka, kašel, dušnost, tachypnoe), avšak bez známek těžké pneumonie (periferní saturace hemoglobinu ≥ 92 % na atmosférickém vzduchu, resp. ≤ 90 % u pacientů s chronickým plicním onemocněním)
Závažný průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a klinickými či radiologickými známkami pneumonie, navíc splňující alespoň jedno z následujících kritérií: <div> <div>■</div> dechová frekvence ≥ 30 dechů za minutu <div>■</div> $SpO_2 \leq 92$ % na atmosférickém vzduchu (resp. ≤ 90 % u pacientů s chronickým plicním onemocněním) <div>■</div> $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg </div>
Kritický průběh	Pacienti s prokázanou infekcí a klinickými či radiologickými známkami pneumonie, navíc splňující alespoň jedno z následujících kritérií: <div> <div>■</div> ARDS <div>■</div> $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg <div>■</div> Septický šok <div>■</div> Jiné orgánové selhání </div>

Upraveno dle World Health Organisation, 2020

ARDS – syndrom akutní dechové tísně; PaO_2/FiO_2 – poměr arteriálního kyslíku s parciálním tlakem a podílu inšpirovaného kyslíku; SpO_2 – saturace krve kyslíkem

nekomplikované infekce horních cest dýchacích, ale i jako systémové horečnaté onemocnění s bilaterální intersticiální pneumonií. V případě závažného či kritického průběhu infekce dochází až k rozvoji respiračního selhání, případně šokového stavu s následným syndromem multiorgánového selhání (World Health Organisation, 2020). Klasifikace závažnosti průběhu onemocnění je uvedena v tabulce 1.

Virus SARS-CoV-2 se do buňky dostává endocytózou po vazbě jeho povrchového spike (S) proteinu na angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2) patřící do renin angiotenzinového systému. Imunitní odpověď proti viru SARS-CoV-2 je stejně jako u jiných virů komplexní a začíná koordinovanou odpovědí vrozené imunity spolu s obrannou reakcí infikovaných epiteliálních buněk sliznic. V této fázi jsou dominantní hlavně buňky vrozené

imunity (neutrofily, monocyty, dendritické buňky) a interferonový systém. Do počátečních fází se poměrně rychle zapojí i NK buňky. Mechanismy adaptivní imunity zprostředkované T a B lymfocyty a odvozenými cytokiny se aktivují následně v řádu jednotek dní. Protilátky izotypu IgM se objevují po 6–7 dnech, následované protilátkami dalších izotypů IgA a IgG v řádu týdnů (Maggi et al., 2020).

Předpokládá se, že u disponovaných jedinců spouští SARS-CoV-2 také produkci orgánově specifických autoprotilátek. Mechanismem autoimunitní reakce mohou být molekulární mimikry, tzv. bystander activation, spočívající v aktivaci antigen prezentujících buněk, které aktivují prozánětlivé cytokiny ničící tkáň, či spreading epitopů z rozpadající se tkáň. Může také dojít k odhalení kryptických antigenů, které byly doposud imunitnímu systému skryty (Ehrenfeld et al., 2020).

Neurologický obraz covidu-19

Ovlivnění centrálního nervového systému (CNS) v průběhu covid-19 je multifaktoriální. Receptor ACE2, jehož přítomnost je pro napadení virem SARS-CoV-2 klíčová, je bohužel přítomen v mnoha tkáních včetně neuronů, astrocytů, oligodendrocytů, mikroglíi

Tab. 2. Výsledky nejrozsáhlejších studií zabývajících se průběhem covidu-19 u pacientů s RS

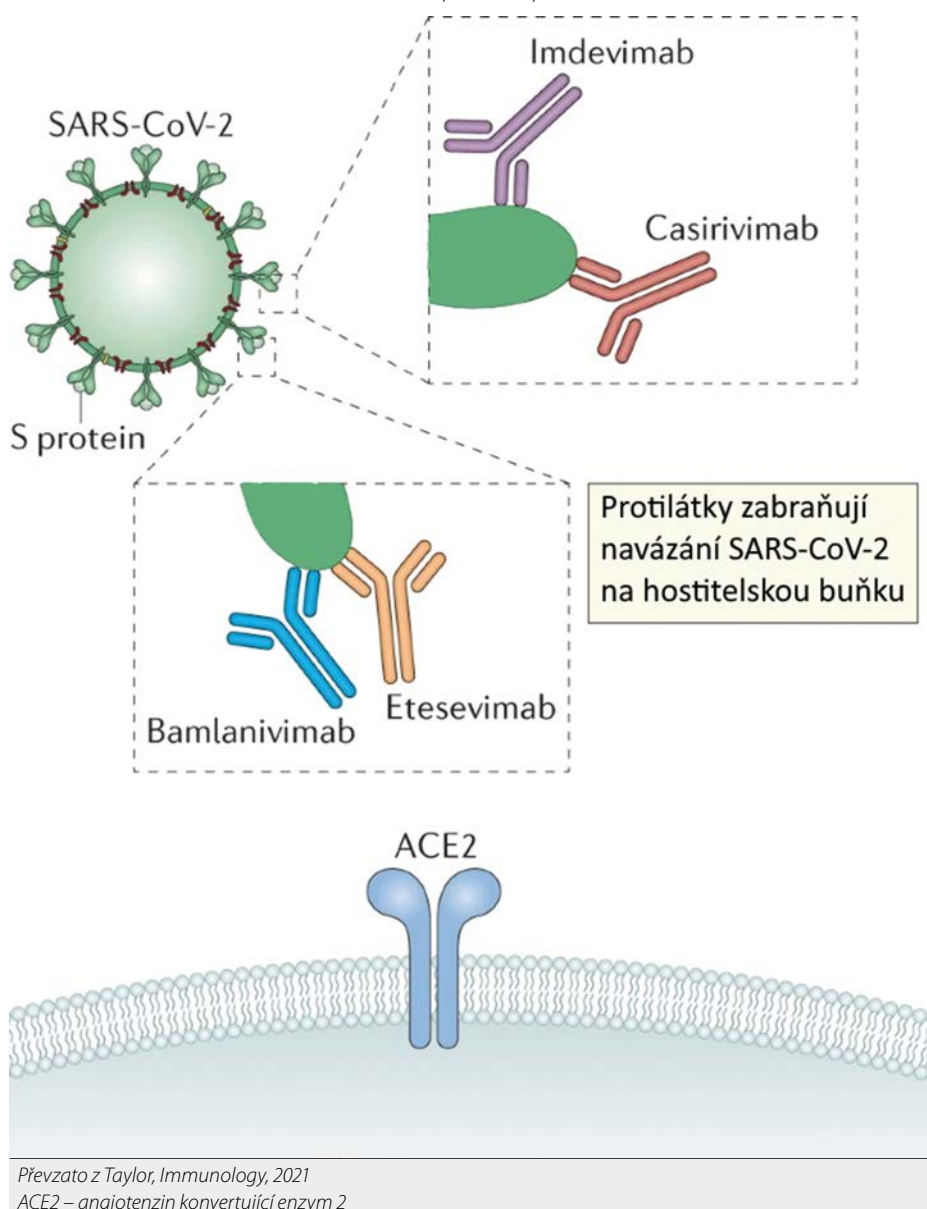
	Covisep	Musc-19	COViMS	ReMuS
Sběr dat	1. 3.–21. 4. 2020	1. 1.–10. 9. 2020	1. 4.–12. 4. 2020	1. 3. 2020–28. 2. 2021
Počet pacientů celkem (vč. suspektních)	347	844	1 626	958
Počet pacientů s potvrzeným covidem-19	301	279	1 345	958
Věk (průměr)	44,6	45	47,7	43,4
Pohlaví (procento žen)	71 %	70,3 %	82,7 %	71,58 %
Doba trvání RS (roky)	13,5	10,2	13,1	12,52
Výstup	Hospitalizovaní vs. nehospitalizovaní	Lehký průběh vs. pneumonie/hospitalizovaní vs. JIP/smrt	Lehký průběh vs. hospitalizace vs. JIP/UPV vs. smrt	Lehký průběh vs. pneumonie
Závažnější průběh covidu-19	21 % hospitalizovaných	11,7 % pneumonie	6,9 % pneumonie	5,4 % pneumonie
Zemřelí	3,5 %	1,5 %	3,3 %	0,33 %
Rizikové faktory závažného průběhu	Vyšší věk	Vyšší věk	Vyšší věk	Vyšší věk
	Obezita		Obezita	Vyšší BMI
		Mužské pohlaví		
	EDSS 6 a více	Vyšší EDSS	Vyšší EDSS	
		SoluMedrol 1 měsíc před covidem-19	Glukokortikoidy 2 měsíce před covidem-19	Glukokortikoidy 2 měsíce před covidem-19
		Anti-CD20	Anti-CD20	Anti-CD20
			Černá rasa	
			KV komorbidita	
			Diabetes	

Upraveno dle Louapre, JAMA Neurology, 2020; Sormani, Annals of Neurology, 2020; Salter, JAMA Neurology, 2021

RS – roztroušená skleróza; Covisep – francouzský registr pacientů s RS; Musc-19 – italský registr pacientů s RS; COViMS – severoamerický registr pacientů s RS; ReMuS – český registr pacientů s RS; JIP – jednotka intenzivní péče; UPV – umělá plicní ventilace; EDSS – Kurtzkeho stupnice stavu invalidity; Anti-CD20 – ocrelizumab + rituximab; KV – kardiovaskulární

INZERCE

Obr. 1. Mechanismus účinku monoklonálních protilátek proti SARS-CoV-2



a endotelových buněk cévního řečiště CNS. Neuroinvaze SARS-CoV-2 se uskutečňuje hematogenním přestupem přes krevně-mozkovou bariéru, dále buňkami imunitního systému nebo z infikovaných buněk čichového epitelu podél čichového nervu do čichového laloku. Svou roli mají kromě přímé invaze viru i kardiopulmonální selhání a metabolické abnormality v průběhu infekce či autoimunitní reakce indukovaná virem (Keyhanian et al., 2021).

Některé příznaky jako bolest hlavy a závratě jsou obecným jevem při virových onemocněních. Ke specifickým projevům patří ztráta chuti a čichu, vzácně jiné kraniální neuropatie. Vaskulární postižení CNS souvisí s hyperkoagulačním stavem provázeným arteriálními i venózními trombózami. Na en-

dotelu mozkových cév je vyšší exprese ACE2, což značí predispozici k virem indukované vaskulitidě a cévní mozkové příhodě (CMP). Byly popsány i případy Fuillainova-Barréova syndromu, Millerova-Fischerova syndromu, encefalitidy s průkazem viru SARS-CoV-2 v likvoru a také případ transverzální myelitidy (Berlit, 2021).

Covid-19 u pacientů s RS v České republice i ve světě

Na základě již relativně rozsáhlých dat z národních i mezinárodních registrů se ukazuje, že onemocnění covid-19 probíhá u pacientů s RS obdobně jako u zdravé populace. Samotná RS se tedy nejvíce jeví být rizikovým faktorem. Zatím největší publikované práce pochází ze severoamerického registru

COViMS (Salter et al., 2021), francouzského registru Covisep (Louapre, Collongues, et al., 2020) a italského registru Musc-19 (Sormani et al., 2021).

Dle těchto prací i dat českého národního registru ReMuS se potvrzuje, že pacienti s RS nesou stejná rizika těžšího průběhu covidu-19 jako zdravá populace (vyšší věk, mužské pohlaví, vyšší body mass index, kardiovaskulární komorbidity, diabetes). Ve větším riziku těžšího průběhu covidu-19, ať už ve smyslu pneumonie či hospitalizace, jsou pak pacienti s vyšším stupněm neurologického postižení, pacienti užívající chorobu modifikující léky (DMD) cílící na molekulu CD20 exprimovanou na povrchu B-lymfocytů (anti-CD20) a pacienti, kteří byli v posledních 1–2 měsících léčeni vysokými dávkami glukokortikoidů (tabulka 2) (Louapre et al., 2020; Salter et al., 2021; Sormani et al., 2021).

NMOSD – nízká, ale varovná čísla

Publikovaných prací zabývajících se covidem-19 u pacientů s NMOSD je jen málo, shodují se však v jednom. Je třeba upozornět. Ze 46 publikovaných potvrzených a vysoce suspektních případů infekce virem SARS-CoV-2 v této populaci byl průběh onemocnění mírný u 20 pacientů (43,38 %). Celkem 20 pacientů (43,38 %) muselo být hospitalizováno, 6 pacientů (13,04 %) zemřelo. Celkem 5 zemřelých pacientů bylo na terapii rituximabem, 1 pacient byl léčen prednisonem (Alonso et al., 2021; Ciampi et al., 2020; Creed et al., 2020; Fan et al., 2020; Louapre, Maillart, et al., 2020; Sahraian et al., 2020; Zeidan et al., 2020).

S těmito zjištěními korespondují i data českého registru ReMuS. K 28. 2. 2021 bylo referováno 13 pacientů s laboratorně potvrzeným covidem-19 se známým datem uzdravení, resp. smrti. Celkem 4 pacienti (2 léčení rituximabem, 1 inebilizumabem a 1 prednisonem) byli hospitalizováni pro pneumonii a 2 z nich v souvislosti s covidem-19 zemřeli.

Profylaxe těžkého průběhu

Na základě mezinárodních studií i analýzy dat z českého prostředí byli již pacienti s RS a NMOSD na terapii anti-CD20 zařazeni do indikační skupiny mAb pro profylaxi těžkého průběhu covidu-19. První u nás dostupnou mAb byl

na začátku března 2021 bamlanivimab, později se přidala ve stejné indikaci i směs dvou monoklonálních protilátek casirivimab/imdevimab. Předpokládá se, že kombinovaný preparát využije více vazebných míst na povrchu S proteinu viru SARS-CoV-2 a mohl by tak být potenciálně efektivnější. To je důležité zejména vzhledem k nově se objevujícím mutacím tohoto viru. Z tohoto důvodu je nasnadě v blízkém časovém horizontu i kombinace bamlanivimab/etesevimab a řada dalších vyvíjených mAb.

Principem účinku mAb je blokování vstupu SARS-CoV-2 do hostitelské buňky díky vazbě na její S protein. Tímto způsobem dojde k inhibici vazby viru na ACE2 (Obr. 1). MAB rovněž aktivují protilátkami zprostředkovanou buněčnou imunitu, což vede ke zničení infikované buňky. MAB jsou indikovány v časných stádiích covidu-19, lze je podat do 10. dne trvání symptomů u pacientů nevyžadujících oxygenoterapii (Taylor et al., 2021).

Očkovat či neočkovat, to je oč tu běží

U pacientů s RS a NMOSD je indikována i primární prevence spočívající v přednostní vakcinaci. Dle dostupných dat je výskyt nežádoucích účinků v této populaci napříč jednotlivými DMD srovnatelný s populací zdravou. Je však třeba dalších studií sledujících dlou-

hodobý efekt vakcinace. Problematická se nicméně jeví odpověď imunitního systému na očkování. První data zabývající se vakcínou od společnosti Pfizer–BioNTech (BNT162b2) poukazují na nedostatečnou protilátkovou odpověď u pacientů léčených anti-CD20 a modulátory S1P receptorů (Achiron et al., 2021). Vzhledem k tomu, že má v boji s virovými infekcemi obecně dominantní roli zejména imunita buněčná, obrací se nyní pozornost vedle protilátkové imunity i k ní. Informací o dynamice této složky imunitního systému po vakcinaci proti covidu-19 u pacientů na zmiňovaných DMD je však nedostatek. Očkování u pacientů s RS i NMOSD je nadále doporučováno bez ohledu na typ DMD, nicméně je třeba vždy individuálního načasování ve vztahu k aktivitě nemoci, event. v případě terapie anti-CD20, alemtuzumabem nebo kladribinem ve vztahu k termínu jejich podání.

Na základě doporučení Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti je u pacientů léčených anti-CD20 vhodné podání 1. dávky vakcíny za 5 měsíců po poslední infuzi, podání 2. dávky pak za 21 (28) dní. Poté je vhodné 4–6 týdnů vyčkat, a teprve potom podat další infuzi anti-CD20. Prodloužení intervalu mezi infuzemi efekt antiCD20-terapie nenařuší. V případě terapie alemtuzumabem nebo kladribinem

je vhodné očkovat nejdříve za šest měsíců po posledním pulzu léčby, eventuálně dříve, ale vždy za předpokladu normalizace krevního obrazu. Očkovat by se neměli pacienti v době ataky. Po podání vysokodávkovaného glukokortikoidu je vhodné odložit podání vakcíny alespoň o čtyři týdny. V případě akutní infekce jakéhokoliv původu je třeba vyčkat minimálně dva týdny po odeznění příznaků (Horakova, 2021).

Závěr

Poměrně rozsáhlá data dostupná díky registrům pacientů s RS přinesla příznivé zprávy. Ukazuje se, že tito lidé nesou stran covidu-19 stejná rizika jako ostatní populace a průběh infekce je u nich ve většině případů mírný. Ve vyšším riziku těžšího průběhu jsou však pacienti na terapii antiCD20 a pacienti po recentním podání glukokortikoidů. Publikací zabývajících se průběhem covidu-19 u pacientů s NMOSD je jen málo, dostupná data nicméně varují před výrazně horším průběhem a vyšší mortalitou v této populaci. Tato zjištění byla zohledněna při určování preventivních i terapeutických strategií spočívajících v přednostní vakcinaci a profylaktickém podávání mAb proti covidu-19. Pro vyhodnocení efektivity vakcín u konkrétních DMD budou zapotřebí další data, pro jejichž sběr mají registry zásadní význam.

LITERATURA

- Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Magalashvili D, Sonis P, Dolev M, Menascu S, Flechter S, Falb R, Gurevich M. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2021; 14: 175628642110128. <https://doi.org/10.1177/17562864211012835>.
- Alonso R, Silva B, Garcea O, Diaz PEC, dos Passos GR, Navarro DAR, Valle LAG, Salinas LCR, Negrotto L, Luetic G, Tkachuk VA, Míguez J, de Bedoya FHD, Goirry LG, Sánchez NER, Burgos M, Steinberg J, Balbuena ME, Alvarez PM, Rojas JL. COVID-19 in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder patients in Latin America. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2021; 51: 102886. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102886>.
- 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. www.awmf.org.
- Ciampi E, Uribe-San-Martín R, Soler B, Fernández R, García P, Navarrete-Asenjo C, Miguel Tirapegui J, Torres R, Polanco J, Suárez F, José Cuello M, Cárcamo C. (2020). COVID-19 in MS and NMOSD: A multicentric online national survey in Chile. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102392>.
- Creed MA, Ballesteros E, Jr LJG, Imitola J. Mild COVID-19 infection despite chronic B cell depletion in a patient with aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder.

- Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2020: 44. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102199>.
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V, Semenova N, Amital H, Shoenfeld Y. (2020). Covid-19 and autoimmunity. In *Autoimmunity Reviews* 2020; 19(8): 102597. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>.
- Fan M, Qiu W, Bu B, Xu Y, Yang H, Huang D, Lau AY, Guo J, Zhang MN, Zhang X, Yang CS, Chen J, Zheng P, Liu Q, Zhang, C, Shi FD. Risk of COVID-19 infection in MS and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2020; 7(5): 787. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000787>.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen KY, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Zhong N. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Horakova D. (2021). Doporučení Výboru Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie ČNS ČLS JEP. https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2021/03/2021_3_6-dh-doporučení-update.pdf.
- Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajjigaseemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. In *Journal of Neuroimmunology* 2021; 350. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577436>.

- Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, Deschamps R, Créange A, Wahab A, Pelletier J, Heinzle O, Labauge P, Guilloton L, Ahle G, Goudot M, Bigaut K, Laplaud DA, Vukusic S, Lubetzki C, de Sèze J. 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>.
- Louapre C, Maillart E, Papeix C, Zeidan S, Biotti D, Lepine Z, Wahab A, Zedet M, Labauge P, Tilikete C, Pique J, Tourbah A, Mathey G, Dimitri Boulous D, Branger P, Kremer LD, Marignier R, Collongues N, de Seze J. (2020). Outcomes of coronavirus disease 2019 in patients with neuromyelitis optica and associated disorders. *European Journal of Neurology*, ene.14612. <https://doi.org/10.1111/ene.14612>.
- 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>.
- Sahraian MA, Azimi A, Navardi S, Rezaeianesh N, Nasir Moghadas A. Evaluation of COVID-19 infection in patients with Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A report from Iran. In *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020; 44: 102245. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102245>.
- Salter A, Fox RJ, Newsome SD, Halper J, Li DKB, Kanellis P, Costello K, Bebo B, Rammohan K, Cutter GR, Cross AH. (2021). Outcomes and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in a North American Registry of Patients With Mul-

tiple Sclerosis. JAMA Neurology. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2021.0688>.

16. Sormani MP, de Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, Radaelli M, Immovilli P, Capobianco M, Trojano M, Zaratini P, Tedeschi G, Comi G, Battaglia MA, Patti F, Salvetti M, Nozzolillo A, Bellacosa A, Protti A, Mantero V. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 2021; 89(4).

<https://doi.org/10.1002/ana.26028>.

17. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of covid-19. *Nature Reviews. Immunology* 2021: 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>.

18. World Health Organisation. (2020). Clinical management of covid-19. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1328457/retrieve>.

19. Zeidan S, Maillart E, Louapre C, Roux T, Lubetzki C, Papeix C. Covid-19 infection in NMO/SD patients: a French survey. In *Journal of Neurology* 2020; 268(4): 1188–1190. Springer. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10112-1>.

20. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the covid-19 Outbreak. *Current Biology* 2020; 30(7): 1346–1351.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>.