

# Προσαρμογή της οργάνωσης και λειτουργίας ενός Κέντρου Πολλαπλής Σκλήρυνσης Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου αναφοράς για τη νόσο COVID-19 με σκοπό την παροχή υπηρεσιών υγείας υψηλής εξειδίκευσης σε περίοδο υγειονομικής κρίσης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ (ΕΥ)

Νικόλαος Γρηγοριάδης  
Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής

ΜΕΛΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΟΜΑΔΑΣ

Μαρίνα Κλεοπάτρα Μποζίκη  
Επίκουρη Καθηγήτρια  
Νευρολογίας

Αγγελική-Στυλιανή Συντήλα,  
Νευρολόγος, Ακαδημαϊκή  
Υπότροφος

Χρήστος Μπακιρτζής  
Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός  
Υπότροφος

Ελένη Γρηγοριάδου  
Υποψήφια Διδάκτορας

Ιωάννης Νικολαΐδης  
Νευρολόγος, Ακαδημαϊκός  
Υπότροφος

ΠΗΓΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ

Από ιδίους πόρους

ΓΝΩΣΤΙΚΗ /  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗΙατρική και  
Επιστήμες Υγείας

## Εισαγωγή

Τα Κέντρα Πολλαπλής Σκλήρυνσης στην περίοδο της πανδημίας COVID-19.

Η διαχείριση της Πολλαπλής (ΠΣ), ως χρόνιου νευρολογικού νοσήματος το οποίο συνδέεται με άλλοτε άλλου βαθμού αναπηρία, απαιτεί ολιστική προσέγγιση και συντονισμό στην παροχή υπηρεσιών από επαγγελματίες υγείας ποικίλων ειδικοτήτων, πέραν του Νευρολόγου με εξειδίκευση για τη νόσο. Η οργάνωση και λειτουργία Κέντρων ΠΣ τα οποία αποτελούν εξειδικευμένα Κέντρα αναφοράς και διαχείρισης της νόσου σε κατάλληλα εξοπλισμένες, τόσο από πλευράς υποδομών όσο και προσωπικού, δομές του δημόσιου συστήματος υγείας, αποτελούν ζητούμενο με βάση τις συστάσεις της επιστημονικής ιατρικής κοινότητας και τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (Soelberg et al., 2019; URL1). Αξίζει να αναφερθεί στο σημείο αυτό ότι σε σχέση με τους στόχους και την ίδια την οργανωτική δομή και τη λειτουργία ενός πρότυπου Κέντρου ΠΣ δεν υπάρχει επί του παρόντος κοινά αποδεκτή συμφωνία (consensus), αντιθέτως, το αντικείμενο αυτό αποτελεί πεδίο έρευνας στο οποίο δραστηριοποιούνται διεθνείς επιστημονικοί οργανισμοί. Επιπλέον, στο πλαίσιο της πανδημίας COVID-19 αναδείχθηκαν με επιτακτικότητα οι πάγιες ανάγκες των ασθενών με ΠΣ και των φροντιστών τους, ενώ αναζητήθηκαν και αναζητούνται τρόποι αποτελεσματικότερης διαχείρισης των αναγκών αυτών (Willis and Robertson, 2020; Sormani, 2020). Ταυτόχρονα, στο πλαίσιο της πανδημίας συστήνονται αλλαγές στον τρόπο διαχείρισης της ΠΣ, οι οποίες αφορούν τόσο τη συχνότητα της κλινικής αξιολόγησης από τον θεράποντα Νευρολόγο όσο και την έναρξη και τη συχνότητα χορήγησης νοσοτροποποιητικών παραγόντων (Giannopoli, 2020). Οι αλλαγές αυτές έχουν ως στόχο να ελαχιστοποιηθεί κατά το δυνατό η άμεση αλληλεπίδραση των ασθενών με τις δομές του συστήματος υγείας, μειώνοντας με τον τρόπο αυτόν τον κίνδυνο έκθεσης και λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2. Επί του παρόντος, αναζητούνται αποτελεσματικοί τρόποι αλληλεπίδρασης των ασθενών με ΠΣ και των φροντιστών τους με τα Κέντρα ΠΣ και τις σχετιζόμενες δομές της δημόσιας υγείας οι οποίες, δίχως να απαιτούν την ταυτόχρονη φυσική παρουσία των ενδιαφερόμενων μερών (π.χ. πλατφόρμες και άλ-

λες τεχνολογίες τηλεϊατρικής), δύνανται να εξυπηρετήσουν υπηρεσίες συμβουλευτικής στη διαχείριση της νόσου και της νοσοτροποποιητικής αγωγής.

Οι ανοσολογικές επιδράσεις της λοίμωξης από SARS-CoV-2 και οι δυνητικές επιπτώσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) στα πλαίσια της Πολλαπλής Σκλήρυνσης.

Στο πλαίσιο της πανδημίας COVID-19, πρόσφατες αναφορές για πιθανή διασπορά του SARS-CoV-2 στο ΚΝΣ έθεσαν τους νευρολόγους σε αυξημένη εγρήγορση, προκειμένου να αξιολογήσουν τις πρώιμες νευρολογικές εκδηλώσεις και την πιθανή προγνωστική τους αξία για τη νόσο COVID-19. Επιπλέον, η διαχείριση χρόνιων νευρολογικών παθήσεων, όπως η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), υπέστη τροποποιήσεις, όπως η επέκταση του διαστήματος δόσης της νοσοτροποποιητικής αγωγής, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η έκθεση των ασθενών σε σύστημα υγείας, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2.

Η λοίμωξη από SARS-CoV-2 έχει συνδεθεί με δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος που εκδηλώνεται ως λεμφοπενία σε ασθενείς με COVID-19, και το ποσοστό των λεμφοπενικών ασθενών αυξάνεται ιδιαίτερα σε άτομα με σοβαρή νόσο (Wang et al., 2020). Επιπλέον, έχουν αναφερθεί μεταβολές στη σχετική συχνότητα αρκετών υποομάδων κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως μείωση των κυττάρων CD4+ και CD8+ T-λεμφοκυττάρων, B-λεμφοκυττάρων και κυττάρων του τύπου φυσικού φονέα (NK), επίδραση πλέον εμφανής σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19. Ειδικά η σχετική συχνότητα των CD8+ T-λεμφοκυττάρων φαίνεται ότι παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με δείκτες φλεγμονής, ενώ παρατεταμένη μείωση των CD8+ T-λεμφοκυττάρων μετά τη θεραπεία έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση (Xu et al., 2020). Σε αντίθεση με τις αλλαγές αυτές, τα άτομα με COVID-19 παρουσιάζουν αυξημένη σχετική συχνότητα CD4+ T-λεμφοκυττάρων ανοσοφαινότυπου CCR6 + Th17 (Xu et al., 2020), υποδεικνύοντας την υπερ-ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος προς φλεγμονώδες προφίλ σε συνθήκες νόσου COVID-19. Άλλες προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, επιπροσθέτως της IL-17, επίσης, φέρονται αυξημένες στο περιφερικό αίμα ασθενών με COVID-19, όπως η επαγόμενη από Th-17 κυρραροκίνη IL-6, IL-10, IL-2 και οι κυτταροκίνες χαρακτηριστικές της T-βοηθητικής (Th) τύπου 1 ανοσοαπάντησης IFN-γ και TNF-α (Liu et al., 2020; Zhang et al., 2020).

Οι «καταιγίδες» κυτταροκινών («cytokine storms») χαρακτηρίζονται από υπερπαραγωγή IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A και TNF-α, και άλλων προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 στη ΜΕΘ και έχουν συσχετιστεί με κακή πρόγνωση (Huang et al., 2020). Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι βασικός μεσολαβητής του Συνδρόμου Απελευθέρωσης Κυτταροκινών (Cytokine Release Syndrome / CRS), καθώς επάγει την επέκταση των T κυττάρων, πιο συγκεκριμένα τη διαφοροποίησή τους προς ενεργοποιημένο Th17 ανοσοφαινότυπο και την ενεργοποίηση των B κυττάρων (Wang et al., 2018).

Οι ασθενείς με ΠΣ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Willis and Robertson, 2020). Η λοίμωξη από SARS-CoV-2 έχει παλαιότερα αναφερθεί σε ασθενείς με ΠΣ (Arbour et al., 2020) και δύνανται να αποτελέσει περιβαλλοντικό παράγοντα που συνεισφέρει στην εκδήλωση της νόσου, όπως θεωρείται

ότι συμβαίνει με τους περισσότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες σε άτομα με γενετική προδιάθεση (Kurtzke, 1993). Αυτό το φαινόμενο ενεργοποίησης, ενδεχομένως, συνδέεται με την ικανότητα του ιού να πυροδοτήσει απαντήσεις της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας, όπως υποδεικνύεται από τις σχετιζόμενες με τη SARS-CoV-2 λοίμωξη μεταβολές στους υπο-πληθυσμούς ανοσοκυττάρων. Εντούτοις, είναι καθυστερημένα, πρόσφατα προκαταρκτικά δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν ότι η πλειονότητα των ασθενών με ΠΣ και με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 εμφανίζουν ήπια συμπτώματα, δίχως να απαιτούν νοσηλεία, ακόμη και όταν λαμβάνουν νοσοτροποποιητική αγωγή (Sormani, 2020).

Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο:

- τη συστηματική περιγραφή της οργάνωσης και του τρόπου λειτουργίας ενός Κέντρου ΠΣ με αναφορά σε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τον τρόπο διαχείρισης της νόσου και των ζητημάτων που προκύπτουν από τη χορήγηση ειδικής νοσοτροποποιητικής αγωγής σε σχέση με την επιλογή θεραπείας, την ανάγκη τροποποίησής της και την παρακολούθηση της ασφάλειας, καθώς, επίσης, και τη συστηματική περιγραφή διαρθρωτικών αλλαγών στον τρόπο λειτουργίας ενός Κέντρου ΠΣ σε σχέση με τις ως άνω αναφερόμενες παραμέτρους, στην περίοδο της πανδημίας COVID-19.
- την αξιολόγηση των μεταβολών στη διαχείριση των ασθενών με ΠΣ οι οποίοι λαμβάνουν ενδονοσοκομειακές θεραπείες σε ένα Κέντρο ΠΣ Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου το οποίο είναι νοσοκομείο αναφοράς περιστατικών με λοίμωξη SARS-CoV-2.
- την ανάπτυξη εργαστηριακών πρωτοκόλλων αυξημένης φαρμακοεπαγρύπνισης σε σχέση με τον φαινότυπο ανοσοκυττάρων, την παραγωγή κυτταροκινών και τον συνολικό χαρακτηρισμό του ανοσολογικού προφίλ ασθενών με ΠΣ οι οποίοι λαμβάνουν ενδονοσοκομειακές θεραπείες σε ένα Κέντρο ΠΣ Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου το οποίο είναι νοσοκομείο αναφοράς περιστατικών με λοίμωξη SARS-CoV-2 και η επιπλέον αναδρομική αξιολόγηση του προφίλ σε περίπτωση επιβεβαιωμένης λοίμωξης από SARS-CoV-2.

## Μέθοδος

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιείται στο Κέντρο ΠΣ της Β΄ Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, το οποίο ανήκει στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης, Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο και Κέντρο αναφοράς για τα περιστατικά λοίμωξης από SARS-CoV-2.

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης επί του παρόντος πραγματοποιούνται:

- Αναλυτική περιγραφή της οργάνωσης και του τρόπου λειτουργίας του Κέντρου

ΠΣ της Β΄ Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής με την περιγραφή δεικτών απόδοσης (Key Performance Indicators / KPIs) με βάση το πρότυπο Συστήματος Διαχείρισης Ποιότητας ISO 9001:2015 το οποίο διαθέτει πιστοποιημένα και εφαρμόζει του Κέντρου ΠΣ της Β΄ Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής. Επί του παρόντος, συνοπτική περιγραφή και οδηγίες λειτουργίας του Κέντρου ΠΣ προς τους ασθενείς με ΠΣ και τους φροντιστές τους είναι διαθέσιμες διαδικτυακά στην ιστοσελίδα του Κέντρου (<http://ms-center.gr/>).

- Αναλυτική περιγραφή των διαρθρωτικών αλλαγών της οργάνωσης και του τρόπου λειτουργίας του Κέντρου ΠΣ της Β΄ Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής, προκειμένου να ικανοποιηθούν τα μέτρα ασφάλειας για την πρόληψη του κινδύνου έκθεσης και λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 και ορισμός συμπληρωματικών δεικτών απόδοσης με βάση το πρότυπο ISO 9001:2015.
- Δειγματοληψία και ανάλυση ανοσοφαινοτύπου T- και B-λεμφοκυττάρων σε απόλυτο αριθμό και σε σχετική συχνότητα υποπληθυσμών. Επίσης, θα αξιολογηθεί το προφίλ ενεργοποίησης T- και B-λεμφοκυττάρων, και η σχετική παραγωγή κυτταροκινών και αντισωμάτων, σε σχέση με την κατάσταση συμπτωματικής και/ή ασυμπτωματικής μόλυνσης του SARS-CoV-2.

Ειδικότερα, αναφορικά με την ανάλυση ανοσοφαινοτύπου T- και B-λεμφοκυττάρων σε σχέση με την κατάσταση συμπτωματικής και/ή ασυμπτωματικής μόλυνσης του SARS-CoV-2:

#### Συμμετέχοντες – επιστράτευση

Η μελέτη πραγματοποιείται από το Κέντρο ΠΣ της Β΄ Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης στο Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης. Η έναρξη της μελέτης πραγματοποιήθηκε τον Απρίλιο του 2020 και η επιστράτευση αναμένεται να συνεχιστεί για όλη τη διάρκεια της πανδημίας, προκειμένου να συμπεριληφθούν όλοι οι ασθενείς με ΠΣ που λαμβάνουν ενδονοσοκομειακές θεραπείες, συγκεκριμένα νοσοτροποποιητική αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα natalizumab ή ocrelizumab. Οι επισκέψεις παρακολούθησης με δειγματοληψία περιφερικού αίματος πραγματοποιούνται κατά την ένταξη και σε διαστήματα 3 μηνών μετά την ένταξη για τουλάχιστον 12 μήνες, προκειμένου να καταγραφούν οι αιχμές και η φθορά των επιπτώσεων της πανδημίας COVID-19. Οι συμμετέχοντες παρέχουν γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης από τον θεράποντα Νευρολόγο. Η μελέτη έχει την έγκριση των ρυθμιστικών αρχών του Νοσοκομείου και είναι σύμφωνη με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι για τις αρχές δεοντολογίας στην έρευνα.

#### Δειγματοληψία

- Ρινοφαρυγγικό επίχρισμα και πτύελα προς άμεση απομόνωση RNA – αποθήκευση RNA στους -80°C για αξιολόγηση της κατάστασης λοίμωξης από SARS-CoV-2.

- Ολικό αίμα για την αξιολόγηση ανοσοφαινοτύπου T-κυττάρων και B-κυττάρων μέσω κυτταρομετρίας ροής.
- Ορός αίματος για την ολική ποσοτικοποίηση και την ταξονομική ταυτοποίηση αντισωμάτων και ανάλυση κυτταροκινών με ανοσοηλεκτροφόρηση και ELISA, αντίστοιχα.

#### Κλινικές παράμετροι

- Δημογραφικά στοιχεία, ατομικό ιστορικό, συννοσηρότητες, νευρολογική εξέταση με ποσοτικοποίηση της αναπηρίας με βάση την κλίμακα EDSS
- Αξιολόγηση μαγνητικής τομογραφίας, σύμφωνα με το πρωτόκολλο ρουτίνας αξιολόγησης
- Εκτίμηση της κατάστασης λοίμωξης, εφόσον υπάρχει κλινική υποψία (συμπτώματα και σημεία αναπνευστικής λοίμωξης, πυρετός, γενική κατάσταση κ.λπ.).

#### Αποτελέσματα

Αναλυτική περιγραφή των διαρθρωτικών αλλαγών στη λειτουργία του Κέντρου ΠΣ έχει περιγραφεί με βάση τον οδηγό συστήματος ελέγχου ποιότητας ISO 9001:2015 και έχει κοινοποιηθεί στην ιστοσελίδα του Κέντρου (<http://ms-center.gr/>) προς ενημέρωση των ασθενών και των φροντιστών τους. Ενδεικτικά, αναφέρονται:

- Επέκταση της λειτουργίας του τηλεφωνικού κέντρου και ανάπτυξη δικτύου αποστολής συνταγών, γνωματεύσεων κλπ μέσω εταιριών ταχυμεταφοράς κατ' οίκον, κατόπιν επικοινωνίας και σχετικού αιτήματος του ασθενή ή του φροντιστή του με το Κέντρο. Σημειώνεται εδώ ότι, λόγω διαχειριστικών δυσκολιών από την πλευρά της πλειονότητας των ασθενών και/ή φροντιστών που επιχειρήσαν να ενεργοποιήσουν το μέτρο της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, το μέτρο αυτό, ως επί το πλείστον, δεν ήταν εφαρμόσιμο για τους ασθενείς του Κέντρου.
- Αναθεώρηση του χρονοδιαγράμματος προγραμματισμένων νοσηλείων για την ενδονοσοκομειακή χορήγηση φαρμάκων με διευρυμένα χρονικά διαστήματα μεταξύ των δόσεων, με βάση τις διεθνείς συστάσεις για την ασφαλή χορήγηση νοσοτροποποιητικής αγωγής σε ασθενείς με ΠΣ.
- Επί προγραμματισμένης νοσηλείας για ενδονοσοκομειακή χορήγηση φαρμάκου ανάπτυξη πρωτοκόλλου για την ασφαλή μετακίνηση του ασθενή εντός του νοσοκομείου (Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο αναφοράς για επιβεβαιωμένα κρούσματα λοίμωξης από SARS-CoV-2) με παραλαβή του ασθενή από εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό του Κέντρου στην πύλη του Νοσοκομείου, χορήγηση μέσων προσωπικής προστασίας και μεταφορά του ασθενούς συνοδεία νοσηλευτή σε απομονωμένο και ειδικά διαμορφωμένο χώρο για ενδοφλέβια έγχυση φαρμάκων, εντός του Νοσοκομείου αλλά εκτός της Κλινικής (για ημερήσια νοσηλεία) ή εντός της Κλινικής (για πλήρη νοσηλεία).

Αναφορικά με την ανάλυση ανοσοφαινοτύπου T- και B-λεμφοκυττάρων σε σχέση με την κατάσταση συμπτωματικής και / ή ασυμπτωματικής μόλυνσης του SARS-CoV-2, η πρώτη ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων θα πραγματοποιηθεί το τελευταίο 3μηνο του 2020 και τα αποτελέσματα θα δημοσιευθούν σε επιστημονικό περιοδικό.

## Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αναμένεται να παρέχουν έναν οδικό χάρτη στην οργάνωση και λειτουργία ενός Κέντρου ΠΣ, τόσο από πλευράς παρεχόμενων ιατρικών υπηρεσιών, υλικοτεχνικών υποδομών και βαθμού εξειδίκευσης του προσωπικού δυναμικού, όσο και από πλευράς λειτουργικής εσωτερικής διάρθρωσης και διασύνδεσης με την έρευνα και την εκπαίδευση. Επίσης, στα πλαίσια της παρούσας μελέτης, αναμένεται να περιγραφούν απαραίτητες αποτελεσματικές αλλαγές και να αποτυπωθεί ο βαθμός ετοιμότητας δομών δημόσιας υγείας με υψηλή εξειδίκευση στο να υιοθετήσουν αντίστοιχες αλλαγές στον τρόπο λειτουργίας τους, με σκοπό τη διασφάλιση της ασφάλειας των ασθενών με ΠΣ και των φροντιστών τους σε σχέση με τον κίνδυνο έκθεσης και λοίμωξης από SARS-CoV-2, όσο και σε σχέση με τις ανάγκες παρακολούθησης της νόσου, τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και τη διαχείριση της χορηγούμενης νοσοτροποποιητικής αγωγής. Αναμένεται ότι τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα είναι αξιοποιήσιμα, κατόπιν απαιτούμενων τροποποιήσεων ανά περίπτωση, και θα παρέχουν έναν δυναμικό χάρτη διαρθρωτικών αλλαγών για την προσαρμογή της λειτουργίας δομών δημόσιας υγείας με υψηλή εξειδίκευση σε κάθε περίοδο υγειονομικής ή άλλης κοινωνικής κρίσης, η οποία θα επιβάλλει δραστηκή μείωση στην άμεση αλληλεπίδραση, διά της φυσικής παρουσίας, ασθενών και φροντιστών με το σύστημα δημόσιας υγείας.

Επίσης, από την ανάλυση ανοσοφαινοτύπου αναμένεται να αξιολογηθούν: η ασφάλεια της χορήγησης ενδοανοσοκομειακών νοσοτροποποιητικών αγωγών κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 σε σχέση με τον κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2 και σε σχέση με τυχόν αλλαγές σε ανοσολογικές παραμέτρους, καθώς και η ασφάλεια της χορήγησης ενδοανοσοκομειακών νοσοτροποποιητικών αγωγών κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 σε σχέση με τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19 σε περίπτωση επιβεβαιωμένης λοίμωξης από SARS-CoV-2 και σε σχέση με τυχόν αλλαγές σε ανοσολογικές παραμέτρους.

## Βιβλιογραφία

1. Soelberg Sorensen, P., et al., The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler*, 2019. 25(5): p. 627-636.
2. (URL1) [1/8/2020]; Available from: <https://www.charcot-ms.org/ms-knowledge-hub/the-importance-of-ms-centre-organization>.
3. Willis, M.D. and N.P. Robertson, Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2. *J Neurol*, 2020. 267(5): p. 1567-1569.
4. Sormani, M.P., An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2020. 19(6): p. 481-482.
5. Giovannoni, G., et al., The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 39: p. 102073.
6. Wang, F., et al., Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*, 2020.
7. Xu, Z., et al., Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020. 8(4): p. 420-422.
8. Liu, J., et al., Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv*, 2020: p. 2020.02.16.20023671.
9. Zhang, C., et al., The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*, 2020: p. 105954.
10. Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.
11. Wang, D.Y., et al., Fatal Toxic Effects Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018. 4(12): p. 1721-1728.
12. Arbour, N., et al., Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*, 2000. 74(19): p. 8913-21.
13. Kurtzke, J.F., Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev*, 1993. 6(4): p. 382-427.
14. Sormani, M.P., An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*.