



E N E R G Y

Ean **NE**uro-covid **ReG**istr**Y**

(Consortio del Registro Neuro-covid di EEN)

Versione 02

Marzo 2021

Comitato scientifico di base

Claudio Bassetti, Dipartimento di Neurologia, Ospedale Universitario, 3010 Berna, Svizzera.

Ettore Beghi, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, Italia.

Raimund Helbok, Dipartimento di Neurologia, Unità di Cura Neurocritica, Innsbruck, Austria.

Elena Moro, Divisione di Neurologia, Centro Ospedaliero Universitario, Grenoble, Francia.

Pille Taba, Clinica Neurologica di Tartu - Ospedale Universitario.

Michael Crean. Stampa e comunicazione, Accademia Europea di Neurologia, Vienna, Austria.

Comitato consultivo

Tutti i membri della Task Force EAN Covid-19.

Comitato scientifico allargato

Due rappresentanti dell'Italia, della Spagna e del Portogallo; un rappresentante di qualsiasi altro paese partecipante.

Gestione dei dati

Lalit Kaltenbach, Dipartimento di Statistica Medica, Informatica ed Economia Sanitaria, Università di Medicina di Innsbruck, Austria.

Giorgia Giussani, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Italia.

Analisi statistica

Dipartimento di Statistica Medica, Informatica ed Economia Sanitaria, Università di Medicina di Innsbruck, Austria.

Elisa Bianchi, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Italia.

Tabella delle modifiche

Data	Pagina/Sezione	Descrizione della modifica
29 luglio	Pag. 6 / sezione procedura	Aggiunta della frase con la quale si consente l'inserimento di dati retrospettivi del paziente
7 settembre	Pag. ... Pag. ... Pag. ...	Obiettivi secondari: Aggiunto "... e paesi non europei". Metodologia: "Saranno inclusi tutti i pazienti affetti da COVID-19 che i neurologi sono stati invitati a visitare o sono disponibili nei registri locali e che hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Sono idonei per inclusione sia i casi retrospettivi che quelli prospettici". CRF: Aggiunto "Condizione definita di COVID-19".
19 settembre	Pag. 8	Informazioni sulla condivisione dei dati con i paesi terzi.
21 marzo, 2021	Pag. 6	La frase "... adattamenti in base ai dati demografici, alle comorbilità, al centro e al paese " è stata cambiata in " ... adattamenti in base ai dati demografici, alle comorbilità, vaccinazione, al centro e al paese "
21 marzo, 2021	Pag. 13	Aggiunta di informazioni sulla vaccinazione alla visita dei 6 mesi e dei 12 mesi

Contesto e motivazione

Una pandemia inaspettata causata dal virus COVID-19 sta devastando la popolazione mondiale e l'economia globale. L'Europa è attualmente il continente con il maggior numero di persone colpite e di decessi. Nonostante l'aumento esponenziale del numero di infezioni, le informazioni disponibili sull'intero spettro della malattia sono ancora insufficienti. I rapporti recenti suggeriscono chiaramente che l'infezione da COVID-19 si diffonde anche ad organi diversi da quelli del sistema respiratorio, compreso il sistema nervoso centrale e periferico. Il coinvolgimento del sistema nervoso può essere dovuto ad un'azione diretta del virus sul tessuto nervoso e/o ad un'azione indiretta attraverso l'attivazione di meccanismi immunomediati. Inoltre, la necessità di una gestione prolungata della terapia intensiva nei pazienti affetti da COVID-19 in gravi condizioni comporta noti effetti avversi sul sistema nervoso centrale e periferico, tra cui la sindrome dell'Unità di Terapia Intensiva (ICU) e la debolezza acquisita in Unità di Terapia Intensiva.

Attualmente, le informazioni disponibili sul coinvolgimento del sistema nervoso durante questa pandemia si basano sui rapporti relative ai casi e sulle serie cliniche retrospettive. Tali fonti sono esposte a bias di selezione anche se diversi indicatori suggeriscono che le complicanze neurologiche nei pazienti affetti da COVID-19 sono associate a esiti peggiori. Inoltre, sia le differenze nella diffusione dell'infezione in Europa che la variabilità delle misure adottate per contrastare la pandemia impediscono una corretta sorveglianza delle caratteristiche cliniche dell'infezione, inclusa l'insorgenza di disturbi neurologici.

Le informazioni attualmente disponibili possono fornire un quadro del complesso spettro di sintomi, segni e diagnosi associati all'infezione da COVID-19. Tuttavia, alla luce delle profonde differenze in termini di tempistica e gravità della pandemia in Europa, è impossibile definire l'associazione tra la compromissione delle funzioni neurologiche ed esito dell'infezione. Di conseguenza, adottare misure preventive adeguate senza una raccolta sistematica delle informazioni in una coorte di pazienti ben definita è molto complesso. Solo la creazione di un registro può far luce sulla portata e sulle caratteristiche generali delle complicanze neurologiche della pandemia da COVID-19 e sulla correlazione di tali complicanze con le caratteristiche demografiche e cliniche degli individui colpiti.

Obiettivi

L'obiettivo principale che ha portato alla compilazione di un Registro Internazionale è quello di fornire dati epidemiologici sulle manifestazioni neurologiche (sintomi/segni e diagnosi) nei pazienti con infezione da COVID-19 segnalati dai neurologi nei servizi ambulatoriali, nei pronto soccorso e nei reparti ospedalieri. Il registro EAN può essere utilizzato come registro a *sé stante* per i pazienti affetti da COVID-19 o come *addendum ad* un registro esistente che non si focalizza su segni e sintomi neurologici.

1. Obiettivi primari:

- a. Valutare la prevalenza di manifestazioni neurologiche in pazienti con infezione da COVID-19 *confermata*;
- b. Valutare le caratteristiche generali delle manifestazioni neurologiche.

2. Obiettivi secondari:

- a. Raccogliere dati epidemiologici sulle manifestazioni neurologiche dell'infezione da COVID-19 nei paesi europei ed extraeuropei;
- b. Valutare la prevalenza di manifestazioni neurologiche in pazienti con sospetta infezione da COVID-19;

- c. Studiare l'esito delle manifestazioni neurologiche nei pazienti affetti da COVID-19 (compresa l'incidenza di nuove manifestazioni neurologiche)
- d. Valutare l'incidenza delle manifestazioni neurologiche durante il follow-up.

Ipotesi di lavoro

1. Le manifestazioni neurologiche sono relativamente comuni nei pazienti affetti da COVID-19.
2. Ci può essere variabilità nelle manifestazioni neurologiche tra i diversi paesi.
3. Manifestazioni neurologiche e complicanze contribuiscono a peggiorare l'esito nei pazienti con infezione da COVID-19 confermata.

Ente promotore

Il Registro è promosso e approvato dalla European Academy of Neurology (EAN).

Partecipanti al Registro

Le Società Nazionali di Neurologia o le divisioni di Neurologia dei singoli centri accademici possono richiedere di partecipare al Consorzio ENERGY.

Disegno dello studio

Metodologia

Ai neurologi è stato chiesto di utilizzare il presente protocollo di studio nei loro istituti/cliniche, di valutare e registrare i dati demografici e altri dati, i sintomi e i segni neurologici secondo l'allegato elettronico Scheda Raccolta Dati (eCRF) nei pazienti con diagnosi confermata e con sospetta infezione da COVID-19. Saranno inclusi nel Registro tutti i pazienti affetti da COVID-19 che i neurologi sono stati invitati a visitare o che sono disponibili nei registri locali e che hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Sono idonei per l'inclusione sia i casi retrospettivi che quelli prospettici.

Il requisito minimo è quello di registrare i pazienti affetti da COVID-19 con sintomi e/o segni neurologici e/o disturbi neurologici definiti (vedasi criteri di inclusione). Tuttavia, si incoraggia l'inclusione di TUTTI i pazienti con infezione da COVID-19 confermata al fine di fornire i numeri per il calcolo della frazione di popolazione colpita, e alla quale possono essere attribuiti disturbi neurologici, e il confronto dello spettro complessivo della malattia in persone con e senza manifestazioni neurologiche. Ai centri che accettano di includere tutti i pazienti affetti da COVID-19 può essere assegnato un ulteriore medico con la funzione di responsabile della registrazione.

Pazienti

Criteri di inclusione

Per tutti i pazienti affetti da COVID-19

- Età: pari o superiore a 18 anni
- Sintomi suggestivi di infezione da COVID-19 O infezione da COVID-19 confermata
- Deve essere stato fornito il consenso informato (secondo i requisiti previsti dalle agenzie di regolamentazione locali).

Per i pazienti affetti da COVID-19 con segni, sintomi e/o disturbi neurologici definiti

- Età: pari o superiore a 18 anni
- Sintomi suggestivi di infezione da COVID-19 O un'infezione da COVID-19 confermata
- Valutazione neurologica/consulenza
- Deve essere stato fornito il consenso informato (secondo i requisiti previsti dalle agenzie di regolamentazione locali).

Criteria di esclusione

- Sintomi che suggeriscono un'infezione (polmonare/sistemica) diversa da COVID-19 E da altre infezioni confermate.

Procedura

L'inclusione dei pazienti può essere effettuata prospetticamente, al momento della visita o alla dimissione del paziente, a seconda di quale sia la modalità più conveniente, oppure retrospettivamente a condizione che tutti i criteri di inclusione siano soddisfatti. Le visite possono essere effettuate ovunque purché all'interno di strutture sanitarie (servizi ambulatoriali, pronto soccorso, reparti ospedalieri). Se al momento della visita il quadro clinico del paziente è incompleto, al momento della dimissione il neurologo è invitato a contattare il medico curante per completare l'e-CRF. La raccolta dei dati sarà ridotta al minimo per evitare l'attrito e la perdita di dati a causa dei vincoli posti dalla pandemia. Non sono necessarie ulteriori indagini oltre all'esame neurologico dettagliato e ad un'analisi delle variabili comuni registrate durante la pandemia. La registrazione dei pazienti continuerà fino alla fine del focolaio epidemico.

Tutti i pazienti registrati che presentano sintomi neurologici saranno seguiti per 12 mesi. I pazienti saranno contattati telefonicamente a 6 e 12 mesi per verificare le condizioni cliniche, le capacità funzionali e per identificare le manifestazioni neurologiche che potrebbero essersi verificate dopo la fase acuta della malattia. Il neurologo (o un partner designato del team di studio locale) supervisionerà il follow-up.

Per definire ogni variabile e facilitare la raccolta dei dati nell'e-CRF si allega una guida al presente protocollo.

Piano di analisi statistica

Le statistiche descrittive saranno eseguite su tutte le variabili raccolte nel registro. Le statistiche inferenziali includeranno analisi univariate e multivariate. Per ogni sintomo, segno e diagnosi neurologica verranno eseguite delle tabulazioni incrociate che terranno conto dei dati demografici e di altre variabili cliniche, comprese le comorbilità e le principali complicanze dell'infezione. Tali dati saranno presentati per l'intero campione e per ogni paese separatamente. Le diagnosi neurologiche effettuate al momento dell'infezione saranno confrontate con la condizione all'ultima osservazione (paziente guarito, in vita con compromissione funzionale, deceduto). La prevalenza dei sintomi, dei segni e delle diagnosi neurologiche sarà calcolata utilizzando il numero di consulti neurologici come denominatore e i sintomi/segni e, separatamente, le diagnosi neurologiche come gruppo. Saranno inoltre effettuate analisi multivariate utilizzando modelli di regressione logistica con condizione all'ultima osservazione (paziente in vita con o senza compromissione funzionale / deceduto) come variabile dipendente e diagnosi neurologiche come variabili indipendenti, e apportando adattamenti in base ai dati demografici, alle comorbilità, vaccinazione, al centro e al paese. Nei pazienti sopravvissuti i dati di follow-up saranno analizzati con curve Kaplan-Meier utilizzando la comparsa di una diagnosi neurologica come variabile di esito e i dati demografici e le

comorbilità come predittori prognostici. I confronti saranno testati con Log-rank e i predittori prognostici indipendenti saranno valutati utilizzando i modelli di rischio di Cox, adattandoli al centro e al paese. La significatività sarà fissata al livello del 5% ($p=0,05$).

Calcolo della dimensione del campione. Gli endpoint primari di questo registro sono la determinazione della prevalenza e delle caratteristiche generali delle manifestazioni neurologiche nei pazienti affetti da COVID 19. Le ipotesi formulate dal presente questo registro sono di carattere esplorativo, pertanto, non è stato effettuato il calcolo della dimensione del campione.

Rapporto tra benefici e rischi

ENERGY non interferirà nelle decisioni diagnostiche e terapeutiche dei medici curanti per la gestione della malattia. L'identificazione precoce dei sintomi e dei segni neurologici può rappresentare un beneficio per i pazienti sottoposti ad esame neurologico e può portare ad un trattamento specifico. L'individuazione di possibili complicanze può pertanto favorire una migliore gestione dei pazienti inclusi nel presente registro.

La raccolta dei dati effettuata in modo consecutivo si tradurrà in una migliore comprensione delle manifestazioni e delle complicanze delle malattie neurologiche in pazienti con infezione da COVID-19 sospetta o confermata. Tale aspetto sarà importante per l'identificazione precoce dei sintomi neurologici fondamentali durante la pandemia.

Raccolta di dati

I dati acquisiti di routine verranno raccolti in un eCRF (REDCap) sul web e memorizzati in un database protetto da password non accessibile direttamente da Internet. La password verrà fornita ad ogni sito partecipante. Ad ogni centro verrà assegnato un codice numerico generato dal database centrale. I dati saranno archiviati in modo sicuro presso il Dipartimento di statistica medica, Informatica ed Economia Sanitaria dell'Università di Medicina di Innsbruck, Austria, che ha ricevuto tale incarico dell'ufficio centrale EAN. Tutte le procedure dovranno essere conformi al Regolamento UE 2016/679 (Il Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati, RGPD) sulla protezione delle persone fisiche in materia di trattamento dei dati personali e di circolazione.

Norme etiche

I Responsabili Scientifici (PI) garantiranno che lo studio venga condotto in piena conformità con la Dichiarazione di Helsinki e con le Buone Prassi Cliniche.

Comitato etico

Il protocollo sarà presentato dal PI ai comitati etici locali (CE). Qualsiasi modifica al protocollo richiederà la revisione e l'approvazione da parte della CE prima di poter essere apportata all'indagine. Saranno utilizzati solo i dati individuali raccolti dopo che il paziente avrà fornito il consenso informato. Ad ogni paziente idoneo verrà assegnato un codice anonimo.

Riservatezza dei dati

I Responsabili Scientifici garantiranno la massima riservatezza per i partecipanti e per i centri. Tutto il personale medico o amministrativo che ha accesso ai dati è soggetto all'obbligo di riservatezza e di protezione dei dati. Il protocollo di studio, la documentazione, i dati e tutte le altre informazioni generate saranno pertanto conservate secondo severi protocolli che disciplinano gli accordi di riservatezza.

Lo sponsor dello studio (European Academy of Neurology) e i rappresentanti delle autorità locali potranno ispezionare tutti i documenti e i registri che il responsabile scientifico locale ha l'obbligo di conservare per i partecipanti inclusi in questo registro. I dati di ricerca contenuti nel registro, utili ai fini dell'analisi statistica e della rendicontazione scientifica, saranno trasmessi ai Responsabili dei Dati e agli Statistici che lavorano al registro. A tale scopo, i dati verranno sottoposti a

deidentificazione e resi anonimi al momento dell'inserimento nell'eCRF da parte dei centri locali /Responsabili Scientifici. I singoli partecipanti e i loro dati di ricerca saranno identificati mediante un numero di identificazione univoco. Il sistema eCRF utilizzato dai siti clinici e dal personale di ricerca sarà sicuro e protetto da password. Nel caso in cui un centro non fosse temporaneamente in grado di accedere all'eCRF o di completarlo, su richiesta sarà disponibile un CRF cartaceo. Per garantire un'elevata correttezza della gestione del registro e dei dati contenuti, si consiglia di ricorrere raramente all'utilizzo del CRF cartaceo. Tali dati saranno inseriti nell'eCRF presso la sede centrale dell'EAN avvalendosi della collaborazione del personale di ricerca dell'Università di Medicina di Innsbruck e dell'Istituto Mario Negri di Milano.

Condivisione dei dati e proprietà

Laddove ENERGY sia un *addendum* ad altri registri o banche dati, possono essere attivate collaborazioni formali con organizzazioni europee e internazionali per condividere variabili comuni nell'intento di fornire un ampio quadro, anche a livello mondiale, e favorire i confronti. Per i paesi che possiedono registri/database indipendenti e che desiderano condividere i loro dati, ma non sono disposti a utilizzare il presente registro, tali dati saranno confrontati in modalità aggregata utilizzando piani statistici predefiniti. I dati raccolti dai singoli centri saranno accessibili a tali centri senza alcuna restrizione. Tutti i partecipanti devono essere registrati come membri attivi del Consorzio del Registro Neuro-COVID dell'EAN.

I dati raccolti possono essere utilizzati anche per testare le ipotesi scientifiche trasmesse da qualsiasi membro attivo. Tuttavia, tali ipotesi devono essere illustrate secondo protocolli *ad hoc* da sottoporre all'approvazione del Comitato Scientifico di base del Registro. I rapporti scientifici devono essere pubblicati per conto dell'EAN e delle società neurologiche affiliate.

I siti partecipanti saranno informati di eventuali accordi di condivisione dei dati con organizzazioni di paesi non appartenenti all'Unione Europea.

Pubblicazione e Paternità

I dati saranno messi a disposizione della comunità scientifica mediante abstract o documenti scientifici presentati a riviste scientifiche sottoposte a peer-reviewed. L'autore del principale testo destinato alla pubblicazione dovrà attenersi alle raccomandazioni del Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) che definisce la paternità sulla base dei seguenti quattro criteri:

- fornire contributi sostanziali alla concezione o alla progettazione dell'opera o all'acquisizione, analisi o interpretazione dei dati utilizzati per l'opera;
- redigere l'opera o revisionarla in modo critico per quel che concerne importanti contenuti intellettuali;
- fornire l'approvazione finale per la versione da pubblicare, e
- essere responsabili di tutti gli aspetti del lavoro al fine di garantire che le questioni relative all'accuratezza o all'integrità di qualsiasi parte dell'elaborato siano adeguatamente analizzate e risolte.

Un comitato di redazione composto dal Comitato Scientifico di base redigerà il lavoro e sarà l'autore

del testo destinato alla pubblicazione. Tutte le pubblicazioni saranno realizzate a nome del Consorzio ENERGY. Tutti coloro che soddisfano i criteri di paternità saranno elencati come autori. Ogni centro sarà citato almeno con il nome di un autore e indicato con la dicitura "a nome del Consorzio ENERGY" nelle principali pubblicazioni di PubMed. Ulteriori autori saranno indicati in base al contributo apportato al registro da ciascun sito. Sarà specificato il contributo di ciascun autore all'interno del Consorzio.

Scheda di raccolta dati

ID del centro

Codice del paziente

Luogo dove viene effettuata la visita

- Ospedale
- Pronto soccorso
- Servizio ambulatoriale
- Altro (spec.)

Anno di nascita

Sesso

Altezza

Peso

Fumatore/fumatrice (no/sì)

Fonte di contagio

- Sul posto di lavoro
- Un familiare
- Interazione sociale
- Viaggi
- Altro (specificare)

Data di comparsa dei primi sintomi dell'infezione

Condizione definitiva di COVID-19

Comorbilità nella storia clinica (no/sì)

Se sì, indicare tutte le voci pertinenti

- Ipertensione arteriosa
- Diabete
- Malattie cardiovascolari
- Malattia renale cronica
- Malattia epatica cronica
- Malattia bronchiale cronica/polmonare
- Anemia
- Cancro
- Malattia immunomediata
- Altro non neurologico (specificare)

Scala di Rankin Pre-morbosa Modificata per la malattia neurologica

Complicanze da COVID-19 rilevanti (non presenti nella storia clinica) (No/Sì)

Se sì, indicare tutte le voci pertinenti

- Dispnea
- Polmonite
- Malattie cardiovascolari
- Insufficienza renale/dialisi
- Disturbo della coagulazione/coagulopatia intravascolare disseminata
- Shock settico
- Ossigenazione extracorporea a membrana
- Altro (specificare)

Ricovero in ospedale (no/sì)

Ricovero in terapia intensiva (no/sì)

Ventilazione meccanica (No/Sì)

Nuovi sintomi/segni/diagnosi neurologiche (no/sì)

Se presenti indicare:

Data di insorgenza dei sintomi/segni neurologici

Indicare tutte le condizioni rilevanti e dichiarare se sono correlate/non correlate a COVID-19

- Mal di testa
- Iposmia/ipogeusia
- Disfunzione autonoma
- Vertigini
- Mialgia
- Disturbi del sonno
- Eccessiva sonnolenza diurna/ipersonnia
- Deficit cognitivo
- Sindrome disesecutiva
- Delirio iperattivo
- Delirio ipoattivo/encefalopatia acuta
- Stupor/coma
- Sincope
- Crisi epilettiche/stato epilettico
- Meningite/Encefalite
- Ictus
- Disturbi del movimento
- Atassia

- Disturbo del midollo spinale
- Neuropatia periferica
- Altro (specificare)

Test diagnostici

- Analisi del liquido cerebrospinale (CSF) (No/Sì)
- TAC/Risonanza magnetica (No/Sì)

Risultato

- Scala Rankin modificata alla dimissione
- Se il paziente è deceduto, data del decesso
- In caso di decesso, autopsia (No/Sì)

Follow-up

a 6 mesi

- Scala Rankin modificata
- Vaccinazione (No/Sì)
- Comparsa di nuovi problemi neurologici (No/Sì)
- In caso affermativo, data di insorgenza e indicazioni relative
- Se il paziente è deceduto, data del decesso
- In caso di decesso, autopsia (No/Sì)

a 12 mesi

- Scala Rankin modificata
- Vaccinazione (No/Sì)
- Comparsa di nuovi problemi neurologici (No/Sì)
- In caso affermativo, data di insorgenza e indicazioni relative
- Se il paziente è deceduto, data del decesso
- In caso di decesso, autopsia (No/Sì)