

# PATOLOGIA NEUROLOGICA E COVID-19: UNO STUDIO COMPARATIVO TRA I PAZIENTI OSPEDALIZZATI DURANTE LA PRIMA E LA SECONDA ONDATA A BRESCIA, LOMBARDIA, ITALIA.

V. Cristillo,<sup>1</sup>A. Pilotto,<sup>1</sup> A. Benussi,<sup>1</sup> M. Giunta,<sup>1</sup> M. Locatelli,<sup>1</sup> I. Libri,<sup>1</sup> S. Cotti Piccinelli,<sup>1</sup> V. Mazzoleni,<sup>1</sup> S. Masciocchi,<sup>1</sup> D. Pezzini,<sup>1</sup> S. Gipponi,<sup>1</sup> A. Scalvini,<sup>1</sup> E. Premi,<sup>2</sup> E. Cottini,<sup>1</sup> M. Gamba,<sup>2</sup> A. Padovani,<sup>1</sup> ed il gruppo Neuro Covid

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Unità di Neurologia, Università di Brescia, Italia

<sup>2</sup> Stroke Unit, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili, Brescia, Italia.

## Introduzione

A Marzo 2020 la malattia causata dal virus SARS-CoV2 è divenuta una pandemia, determinando un grave problema sanitario a livello mondiale. Molti paesi, come l'Italia, hanno sperimentato un pattern di diffusione del COVID-19 caratterizzato da una prima ondata durante la primavera del 2020, seguita da un secondo picco a partire dalla fine dell'estate 2020, fino alla primavera del 2021.

Sintomi e sindromi neurologiche concomitanti all'infezione da SARS CoV-2 sono state associate ad un aumento del rischio di mortalità ed a outcome peggiori. In questo lavoro, abbiamo voluto valutare l'impatto della diversa organizzazione del sistema sanitario, confrontando le caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti neurologici affetti da COVID-19 ospedalizzati durante la prima e la seconda ondata della pandemia in un centro hub Neuro-COVID.

## Metodi

Questo studio di coorte ha incluso 223 pazienti adulti (≥18 anni) con infezione da SARS-CoV-2 ricoverati per patologia neurologica presso l'Unità Neuro-COVID dell'ASST Spedali Civili di Brescia, dal 21 febbraio al 5 giugno 2020 e dal 1 novembre 2020 al 30 aprile 2021. L'ospedale era un centro designato per le malattie cerebrovascolari acute e le manifestazioni del SNC durante l'epidemia di COVID-19, in un'area metropolitana di oltre 1.200.000 persone.

Durante la seconda ondata, il sistema di organizzazione sanitaria è cambiato: la medicina territoriale è stata coinvolta per identificare precocemente i pazienti a maggior rischio, si è provveduto a standardizzare la gestione dei pazienti neurologici affetti da COVID-19 attraverso linee guida interne specifiche per ictus, encefalite, delirium, crisi, cefalea; è stato predisposto un team multidisciplinare comprensivo di neurologo, cardiologo, internista ed infettivologo; la terapia è stata aggiornata secondo linee guida specifiche per COVID19, favorendo un utilizzo precoce di steroide ed eparina.

## Risultati

In questo studio sono stati inclusi 223 pazienti, di cui 112 ricoverati durante la prima ondata e 111 ricoverati durante il secondo picco di diffusione del coronavirus. I pazienti ricoverati durante la seconda ondata erano più giovani, presentavano un indice di comorbidità minore ed una ridotta severità di patologia respiratoria, con conseguente minore necessità di ossigeno-terapia (n = 41, 36,9% vs n = 79, 70,5%, p < 0,001).

L'incidenza delle malattie cerebrovascolari osservata è risultata significativamente più bassa nei pazienti COVID-19 della seconda ondata (n=25, 22.5% vs n=54, 48.2%, p=0,001), evidenziando una gravità minore, come suggerito dal punteggio del National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) (4,5±5,5 vs 9,91±8,6, p=0,008), con un numero sovrapponibile di trattamenti di rivascolarizzazione meccanica e farmacologica eseguiti.

I tassi di mortalità sono risultati più bassi durante la seconda ondata, correggendo per età e gravità del COVID-19 (n=32, 38,6% vs n=19, 17,1%, p=0,009).

Il modello di regressione di Cox ha identificato l'età (p=0,001), la gravità del COVID-19 (BCRSS, p<0,001) e la comorbidità (CIRS, p=0,028) come predittori indipendenti di mortalità nei pazienti ospedalizzati. Infine il trattamento steroideo è anch'esso predittore indipendente di sopravvivenza (ExpB 2.084, IC 1.072-4.050, p=0.007) correggendo per età, BCRSS, CIRS e ondata nel campione globale.

## Conclusioni

I pazienti affetti da patologia neurologica e infezione da SARS-CoV2 ricoverati durante la seconda ondata hanno mostrato una gravità di malattia respiratoria inferiore, una ridotta incidenza di disturbi cerebrovascolari, minore risposta infiammatoria sistemica e ridotta mortalità ospedaliera. Le diverse strategie di gestione adottate e le lezioni apprese dalle prime fasi della pandemia spiegano ampiamente le grandi differenze osservate nelle misure di outcome, indipendentemente dalla riduzione della gravità dell'infezione da SARS-CoV-2 proposta in recenti lavori. Sono necessari studi multicentrici più ampi per confermare ed estendere questi risultati al fine di comprendere l'impatto globale dell'organizzazione del sistema sanitario, della terapia immunomodulatrice e dell'ampio uso della vaccinazione sull'esito dei pazienti neurologici con malattia COVID-19.

Table 1. Demographic, clinical, laboratory characteristics of all included patients.

\*p values were calculated by t-test,  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, as appropriate; <sup>†</sup> patients with BCRSS  $\geq 2$ ; Abbreviations: BCRSS, Brescia-COVID Respiratory Severity Scale; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale; qSOFA, quick sequential organ failure assessment; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale

	NeuroCOVID Total (n=223)	NeuroCOVID 1 <sup>o</sup> wave (n=112)	NeuroCOVID 2 <sup>o</sup> wave (n=111)	p Value
Age, years	67.74±16.5	72.6±12.1	62.9±18.9	<0.001
Sex, female	107 (48%)	53 (47.3%)	54 (48.6%)	0.843
Hospital length of stay, days	11.6±10.1	9.75±7.9	13.55±11.6	0.005
Days between symptoms' onset and hospitalization*	1.97±4.75	2.79±7.5	0.40±0.74	0.037
qSOFA score	0.67±0.7	0.87±0.7	0.48±0.7	<0.001
BCRSS	0.87±0.96	1.24±0.97	0.50±0.8	<0.001
Modified Rankin Scale pre-morbid	1.40±1.4	1.22±1.2	1.59±1.6	0.033
CIRS pre admission	1.24±0.2	1.28±0.2	1.21±0.2	0.026
Lymphocytes	1.36±0.8	1.21±0.6	1.51±0.9	0.006
C-reactive protein (mg/L)	41.2±61.7	50.5±67.4	31.96±54.2	0.027
Creatine kinase (U/L)	219.4±554.5	276.38±755.6	165.6±235.7	0.159
D-dimer (mg/L)	1742.4±2986.2	1385.6±1683.1	2032.5±3707.9	0.109
Therapy:				
Oxygen therapy	120 (53.8%)	79 (70.5%)	41 (36.9%)	<0.001
High-dose Treatment	10 (4.5%)	4 (3.6%)	6 (5.4%)	0.479
Standard-dose treatment	55 (24.7%)	5 (4.7%)	50 (48.1%)	<0.001
Outcomes measures				
Modified Rankin Scale at discharge (without deaths)	2.08±1.7	2.40±1.6	1.81±1.7	0.019
Modified Rankin Scale at discharge (with deaths)	2.98±2.2	3.53±2.1	2.41±2.1	<0.001
In Hospital mortality	51 (22.9%)	35 (31.3%)	16 (14.4%)	0.004

	Stroke Total (n=79)	Stroke 1 <sup>o</sup> wave (n=54)	Stroke 2 <sup>o</sup> wave (n=25)	p Value
Age, years		76.8±9.6	64.9±20.3	0.009
Sex				0.637
Female		25 (46.3%)	13 (52.0%)	
Male		29 (53.7%)	11 (47.8%)	
Hospital length of stay, days		8.44±7.0	15.96±14.0	0.016
qSOFA score		0.91±0.7	0.48±0.7	0.008
BCRSS		1.43±0.9	0.48±0.8	<0.001
Modified Rankin Scale pre-morbid		1.31±1.1	1.08±1.15	0.391
NIH Stroke Scale at admission		10.7±7.1	7.58±7.0	0.080
CIRS pre-admission		1.33±0.26	1.21±0.17	0.030
Lymphocytes		1.11±0.5	1.57±0.9	0.006
C-reactive protein (mg/L)		51.4±70.1	45.8±76.9	0.750
Creatine kinase (U/L)		197.4±220.3	151.8±139.0	0.349
D-dimer (mg/L)		2113.2±2050.6	2897.4±2642.7	0.327
Oxygen therapy		43 (79.6%)	10 (40.0%)	0.001
Standard Dose Steroid Therapy		2 (3.7%)	10 (40.0%)	<0.001
Acute phase therapies				
Intravenous fibrinolysis		11 (20.8%)	4 (16.0%)	0.763
Endovascular therapy		8 (15.1%)	6 (24.0%)	0.358
Bridging therapy		4 (7.4%)	2 (8.0%)	0.926
Outcome Measures				
Modified Rankin Scale at discharge		3.00±1.5	1.56±1.5	0.002
NIH Stroke Scale at discharge		6.71±6.6	2.44±3.0	0.001
In Hospital mortality		19 (35.2%)	7 (28.0%)	0.612

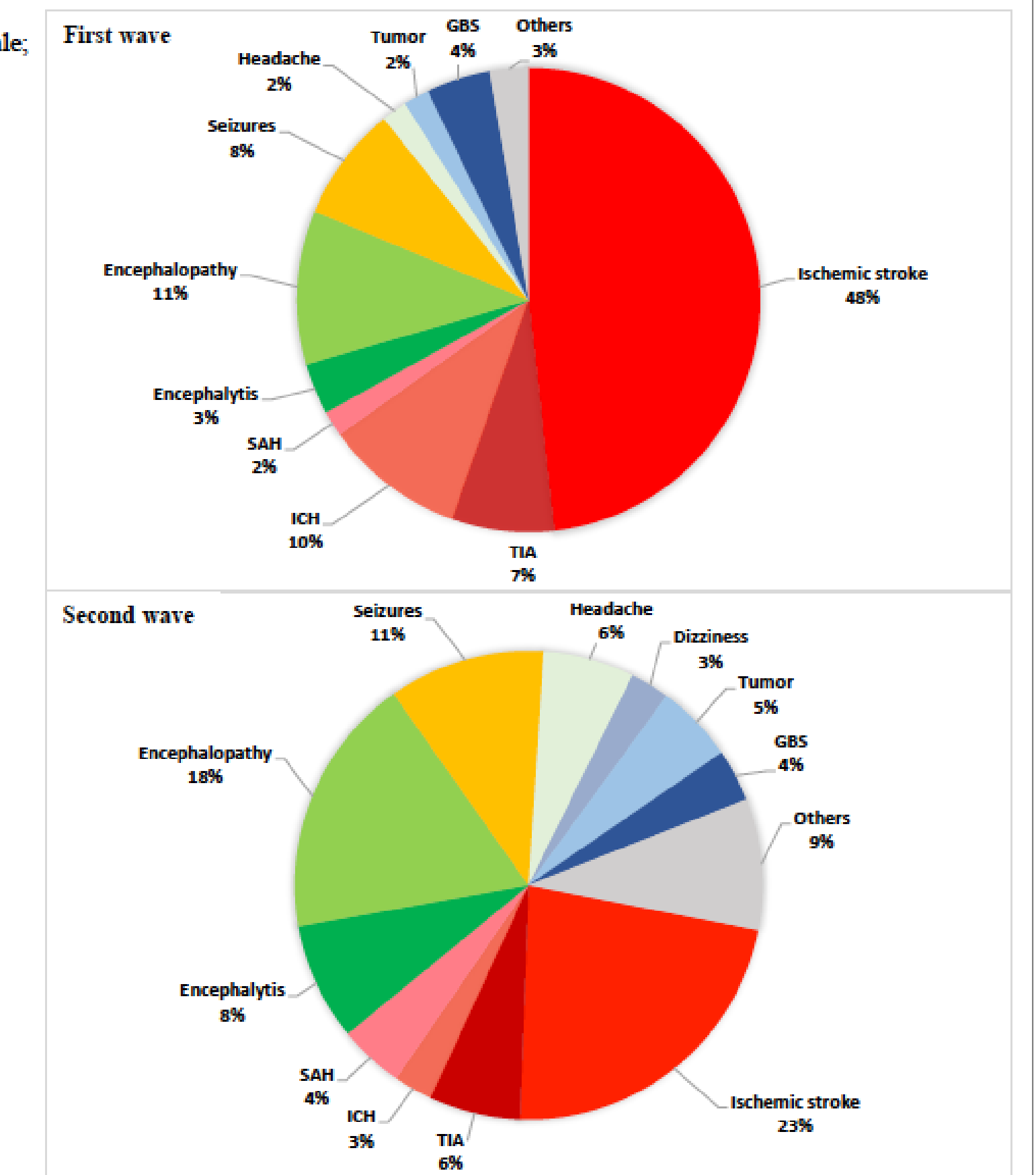
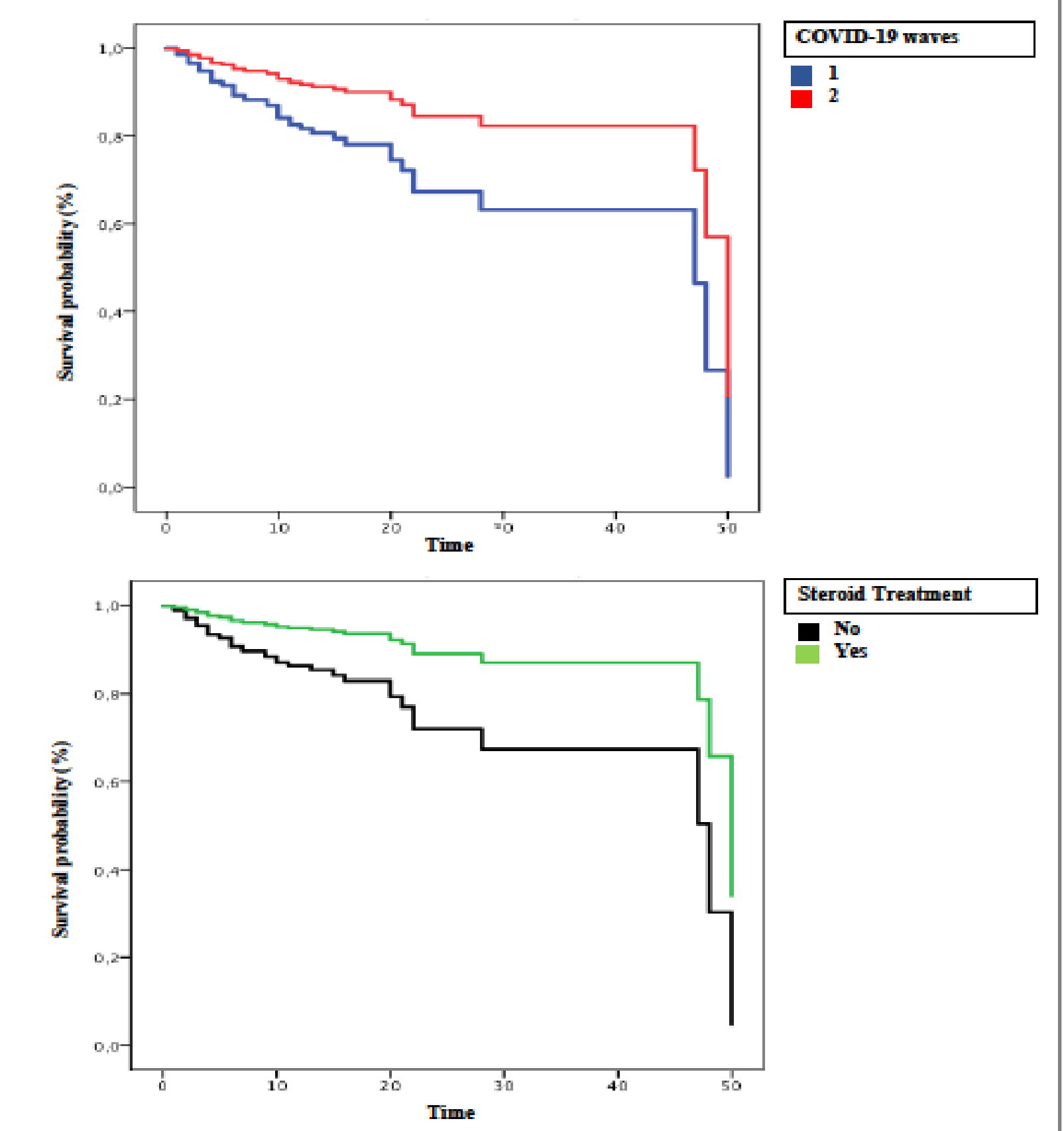


Figure 1.: Diagnosis' distribution of Neuro-COVID patients during 1 and 2 waves respectively.



## References

- Benussi A, Pilotto A, Premi E, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology* 2020;95:e910-e920.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767-783.
- Garcia-Azorin D, Martinez-Pias E, Trigo J, et al. Neurological Comorbidity Is a Predictor of Death in Covid-19 Disease: A Cohort Study on 576 Patients. *Front Neurol* 2020;11:781.
- Portacci A, Carpagnano GE, Tummolo MG, et al. COVID-19 Clinical Phenotypes and Short-term Outcomes: Differences Between the First and the Second Wave of Pandemic in Italy. *Expert Rev Respir Med* 2021.