



Probabilità di morte dei casi COVID-19 in Puglia

Enzo Coviello*, Anna Maria Nannavecchia**, Francesco Cuccaro*, Lucia Bisceglia**

* Unità di Epidemiologia e Statistica Asl BT – Barletta

** AReSS Puglia - Bari

Introduzione

Un importante indicatore per valutare la gravità di un nuovo agente infettivo come il SARS-CoV2 è il Case Fatality Ratio (CFR) che, in generale, è definito come la proporzione di casi che muoiono a causa di un'infezione.

Definizioni collegate sono l'Infection Fatality Ratio (IFR), la proporzione di morti tra gli infetti, e il Symptomatic Case Fatality Ratio (sCFR) dove per caso si intende colui che, oltre all'infezione, mostra i sintomi collegati.

L'obiettivo di questo studio è stimare il CFR (intesa come IFR) per COVID-19 utilizzando i dati messi a disposizione dall'attuale sistema informativo ISS.

La stima di questo indicatore può sembrare semplice, ma è esposta a due importanti distorsioni che non possono essere ignorate.

Casi COVID-19 in Puglia

Si sono utilizzate le informazioni contenute nel file della sorveglianza ISS dei casi di COVID-19 in Puglia: 4491 casi diagnosticati dal 26 febbraio al 31 maggio 2020.

Per ciascuno di questi casi è stato accertato lo stato clinico: guarito, deceduto o vivo (non guarito) al 15 agosto 2020. Due casi persi di vista sono stati esclusi dalle successive analisi.

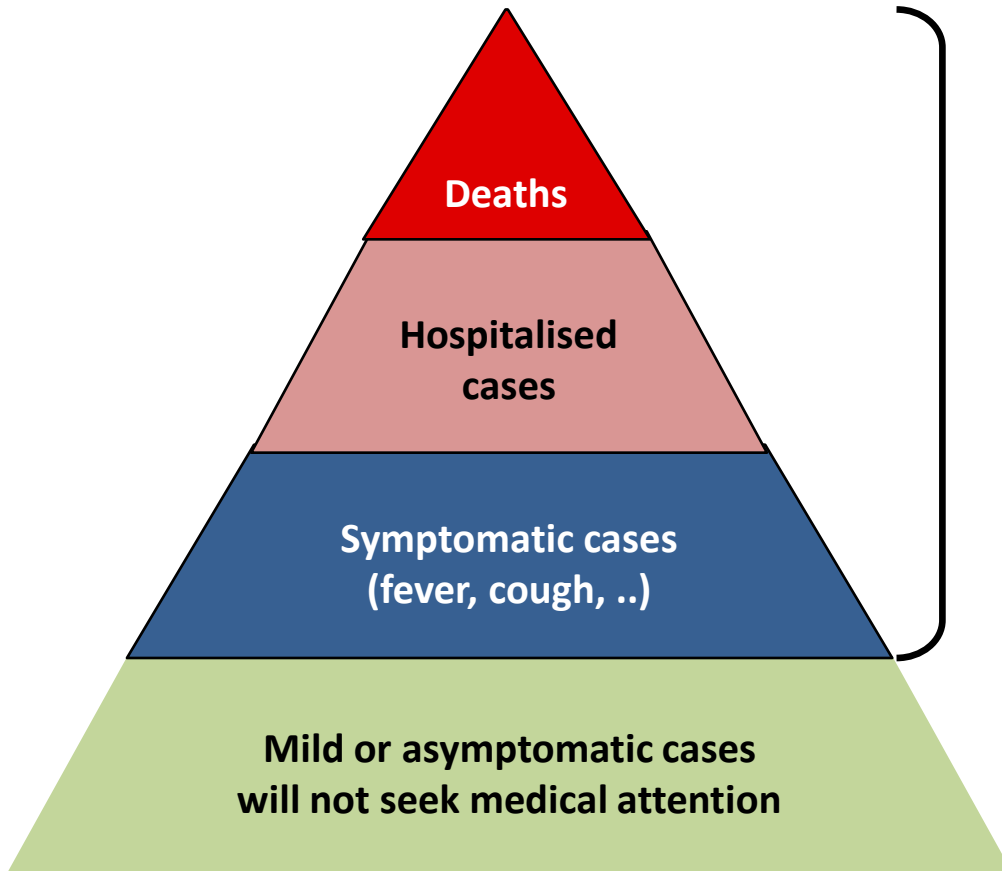
Oltre al genere e all'età l'analisi ha considerato il modo in cui il caso è stato rilevato (sintomatico / contact tracing) e la presenza di cronicità.

Quest'ultima informazione è stata integrata mediante linkage con la Banca Dati Assistiti della Regione Puglia.

Stime naive

	CLASSE DI ETA'			Total	SESSO		Totale	MALATTIA CRONICA			Totale
	0-69	70-79	80+		Femmine	Maschi		No	Sì	Non Noto	
Deceduto	96	141	314	551	249	302	551	34	495	22	551
CFR (%)	3.0	28.5	41.2	12.3	11.4	13.2	12.3	1.9	20.9	7.7	12.3
Gaurito	3131	353	448	3932	1941	1990	3931	1802	1868	262	3932
	96.9	71.3	58.8	87.6	88.6	86.7	87.6	98.1	79.0	91.6	87.6
Total	3232	495	762	4489	2192	2296	4488	1837	2366	286	4489

Bias 1 nella stima del CFR

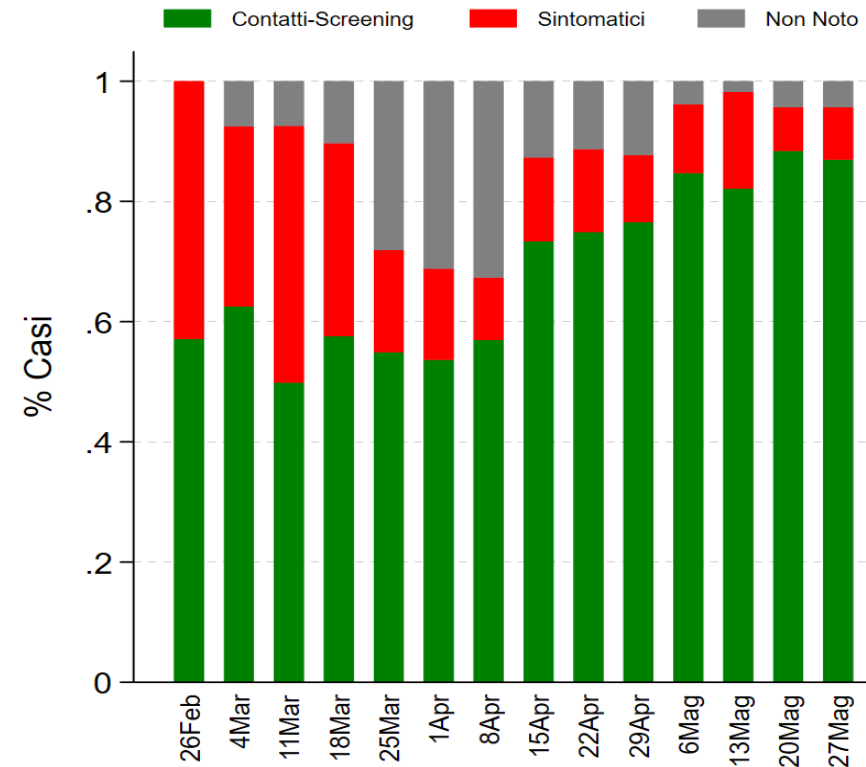
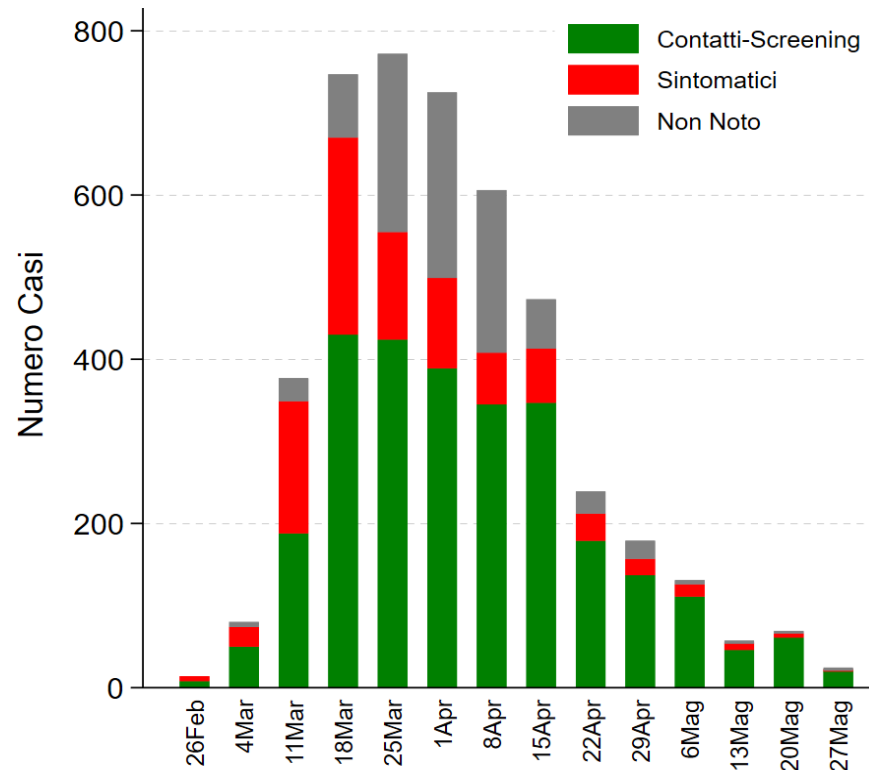


La sorveglianza rileva, soprattutto nelle prime fasi della pandemia, i casi con sintomi che ricercano cure mediche. Il denominatore è sottostimato perché costituito prevalentemente dai casi sintomatici/ospedalizzati

Pertanto il CFR tende a essere più alto rispetto al valore calcolabile su tutta la popolazione dei soggetti infetti.

Modalità di accertamento del caso

Il contact tracing rileva attivamente le nuove infezioni e spesso rileva casi pauci o asintomatici all'esecuzione del tampone. Escluse le prime settimane è abbastanza evidente che nelle successive il contact tracing ha rilevato una percentuale crescente di nuovi casi.

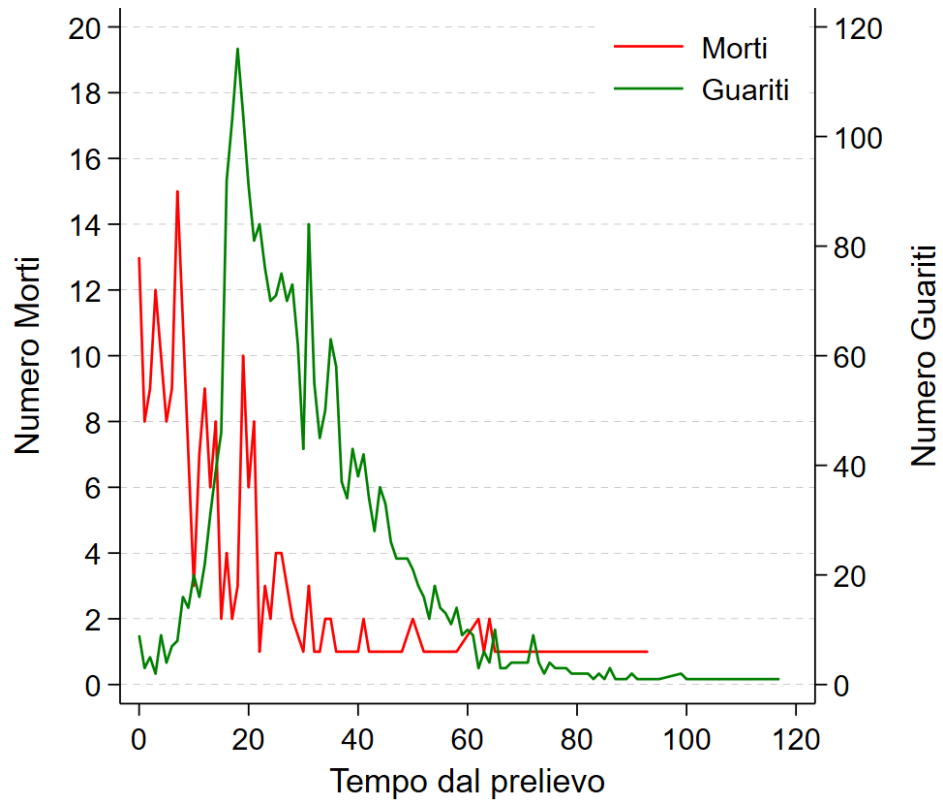


Casi da contact tracing

La mortalità in questo gruppo di casi può correggere, almeno in parte, il primo bias.

	CLASSE DI ETA'			Totale	SESSO		Totale	MALATTIA CRONICA			Totale
	0-69	70-79	80+		Femmine	Maschi		No	Sì	Non Noto	
Deceduto	25	38	55	118	47	71	118	6	109	3	118
CFR (%)	1.3	20.8	39.6	5.4	4.3	6.5	5.4	0.5	11.8	2.0	5.4
Gaurito	1851	145	84	2080	1057	1022	2079	1121	813	146	2080
	98.6	79.2	60.4	94.6	95.7	93.3	94.5	99.4	88.1	98.0	94.6
Total	1878	183	139	2200	1104	1095	2199	1128	923	149	2200

Bias 2 nella stima del CFR



C'è un tempo tra l'infezione/insorgenza di sintomi e la morte o la guarigione.

L'esito finale dell'infezione non è conosciuto per una parte dei casi noti a una certa data. Per i casi di diagnosi recente non è noto se nei giorni successivi moriranno o guariranno.

Pertanto, nel corso dell'epidemia e particolarmente nelle fasi di crescita rapida del numero di casi, il rapporto tra numero di morti e di casi rilevati fino a uno stesso tempo sottostima il vero CFR.

Kaplan-Meier like approach (Griffin, Ghani, 2005)

Il metodo permette di tener conto che per una parte dei casi l'esito finale dell'infezione non è noto.

Si considerano morte e guarigione come eventi competitivi e si stima per ciascuno di essi l'incidenza cumulativa.

La stima del CFR è data dal rapporto tra l'incidenza cumulativa della morte rispetto alla somma dell'incidenza cumulativa della morte e della guarigione.

Nelle slide successive l'incidenza cumulativa della morte sarà indicata come probabilità di morte.

		CFR (%)	95% Conf Interval
	Totale	4.9	4.0 - 5.8
Classe di Età	0-69	1.1	0.8 - 1.7
	70-79	18.6	13.4 - 24.9
	80+	38.2	30.3 - 46.9
Genere	Maschi	5.8	4.5 - 7.3
	Femmine	4.0	3.0 - 5.3
Cronicità	No	0.5	0.2 - 1.0
	Sì	10.8	9.0 - 13.0

Confronto delle probabilità di morte

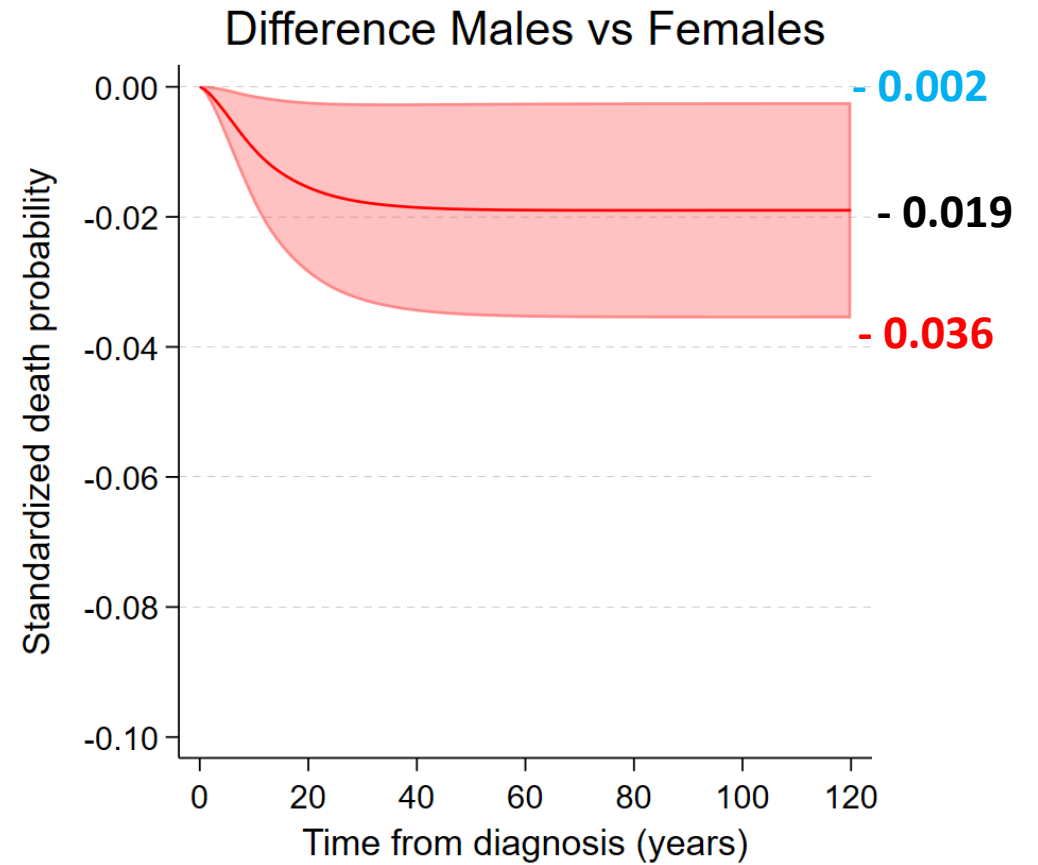
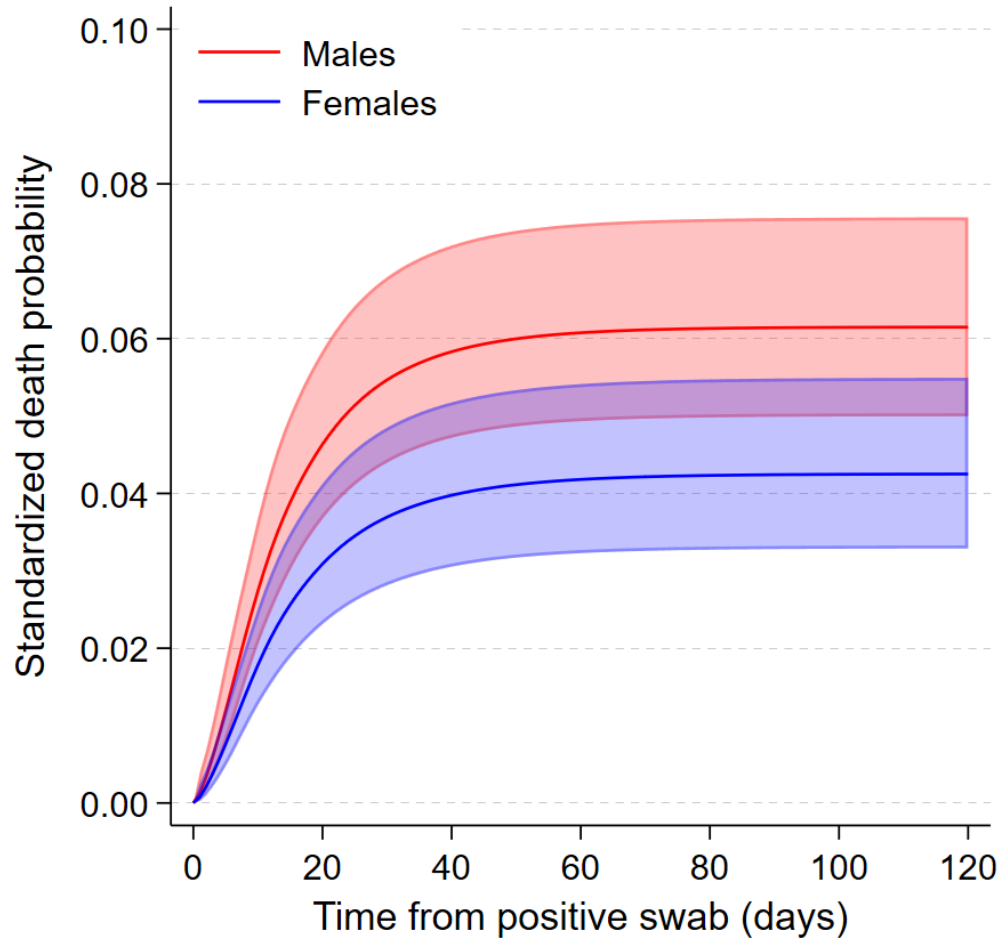
Per il confronto delle probabilità di morte tra gruppi si sono adattati due modelli di regressione parametrici flessibili, uno per l'evento morte e uno per l'evento guarigione. L'azzardo di morte e l'azzardo di guarigione dei due modelli sono quindi combinati per calcolare la probabilità di morte in un contesto di rischi competitivi.

Nei due modelli sono incluse le variabili: genere, classe di età (0-69, 70-79, 80+) e presenza di cronicità.

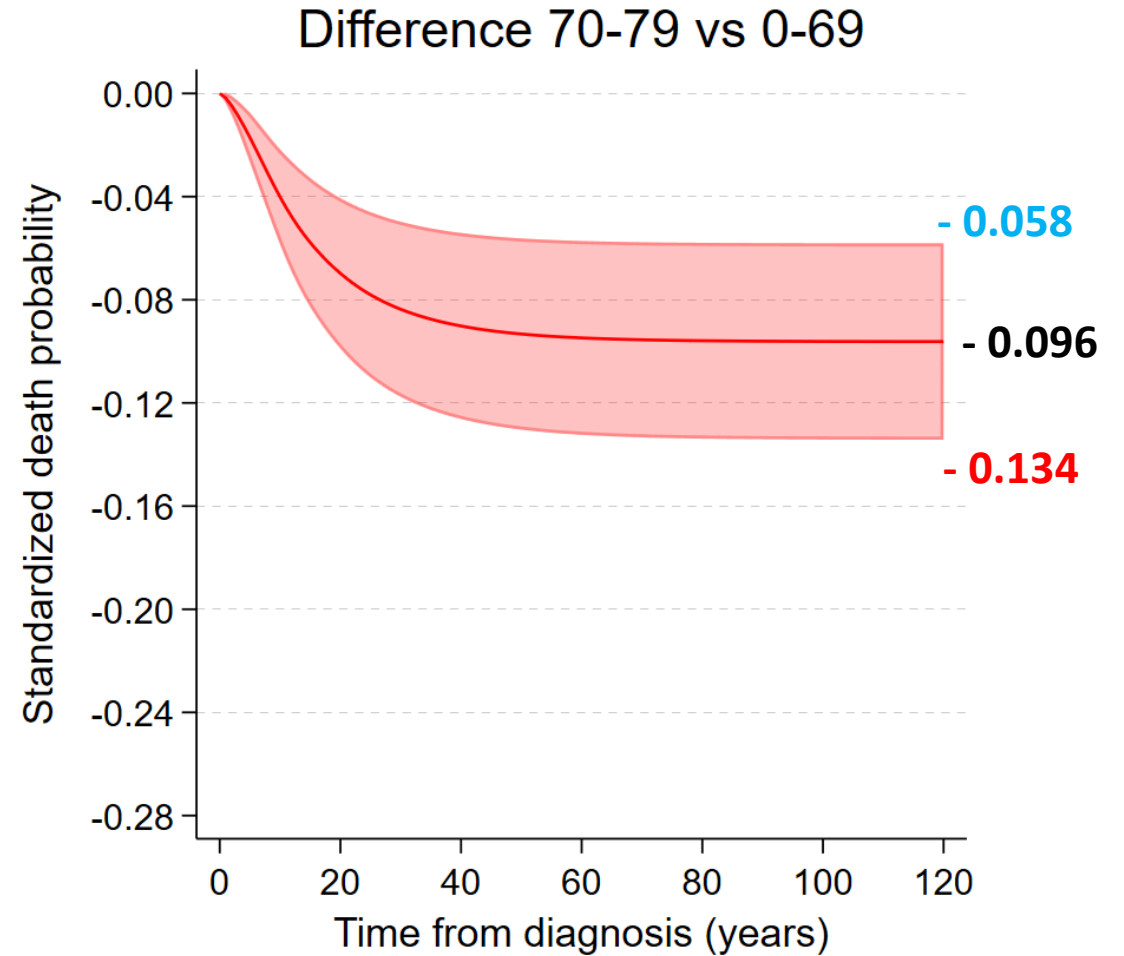
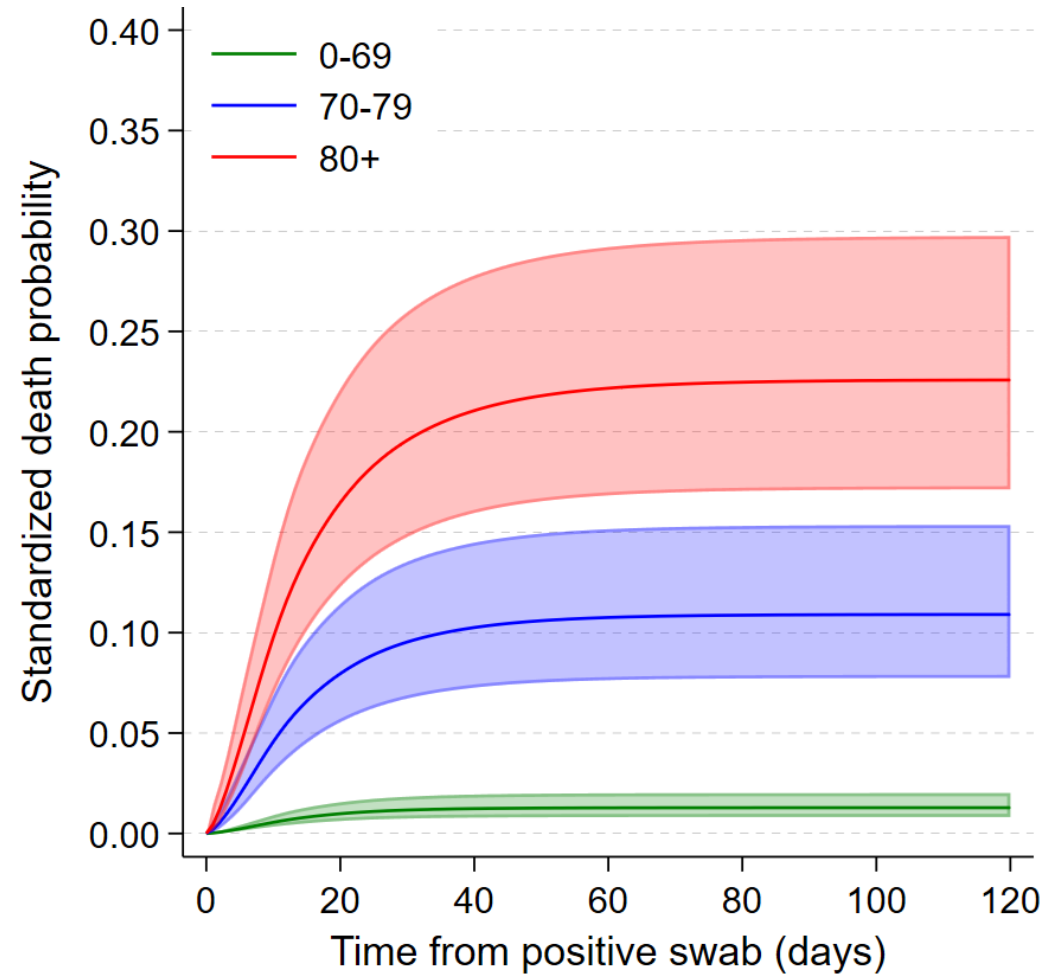
Per ciascun livello delle variabili incluse nel modello i grafici successivi illustrano le stime regression-standardized (Sjolander 2016, Kipourou et al. 2018). Il vantaggio del metodo è, ad esempio, che la probabilità di morte regression-standardized nei maschi e nelle femmine è aggiustata in modo che la distribuzione per età e presenza di cronicità sia la stessa in ciascuno dei due generi.

Inoltre, l'approccio consente di stimare anche indicatori non usuali e di particolare interesse come la differenza delle probabilità di morte tra gruppi.

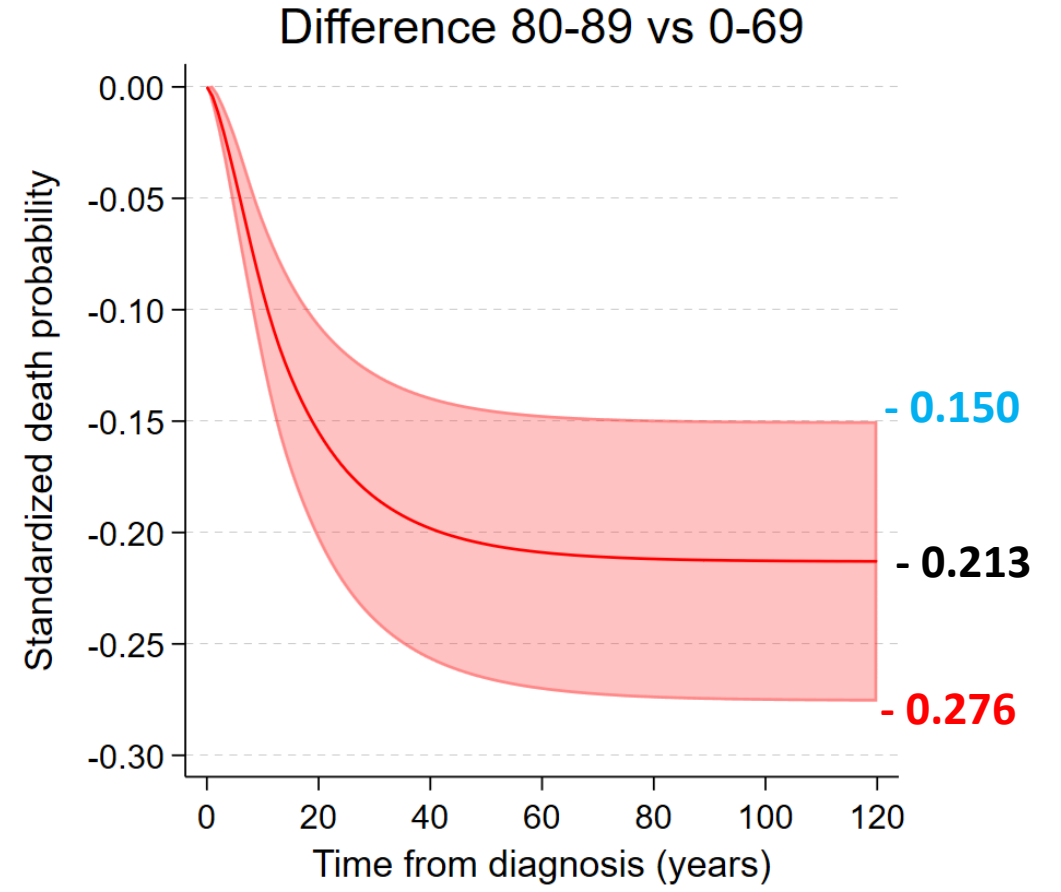
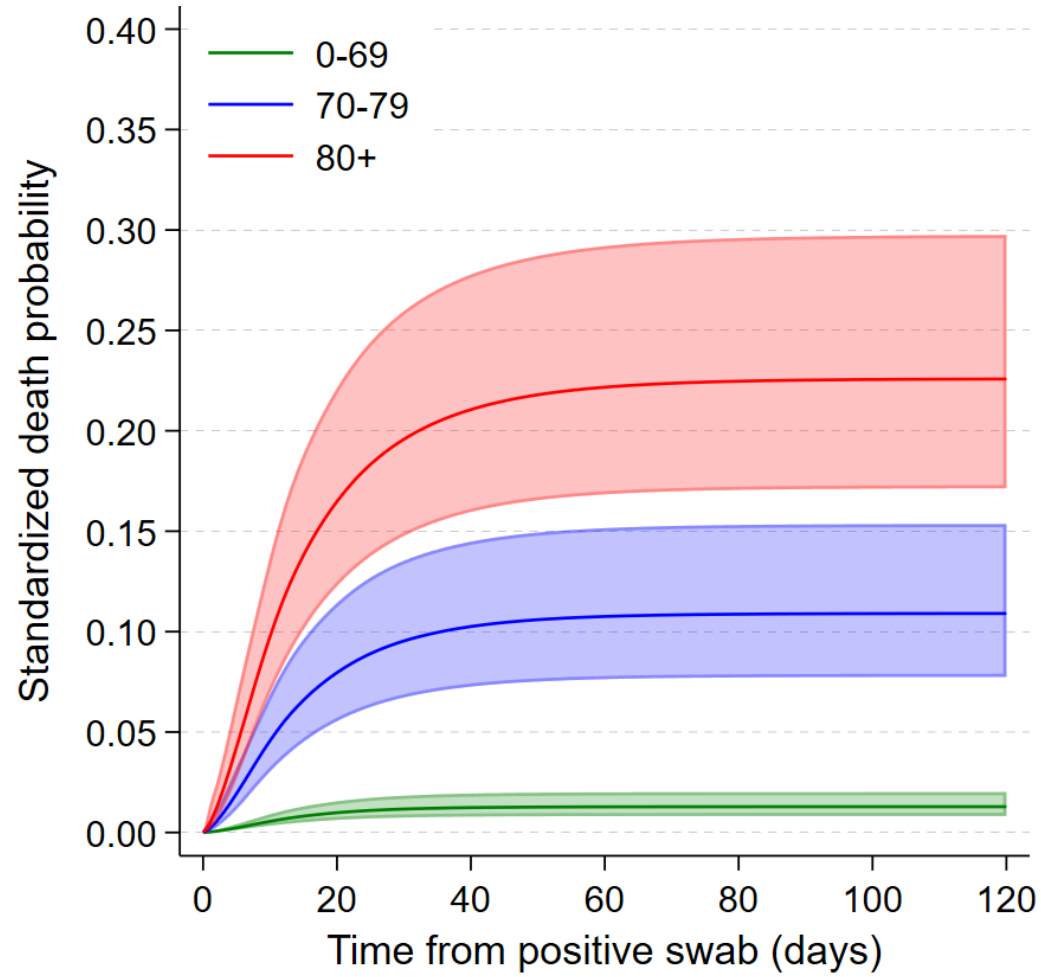
Genere



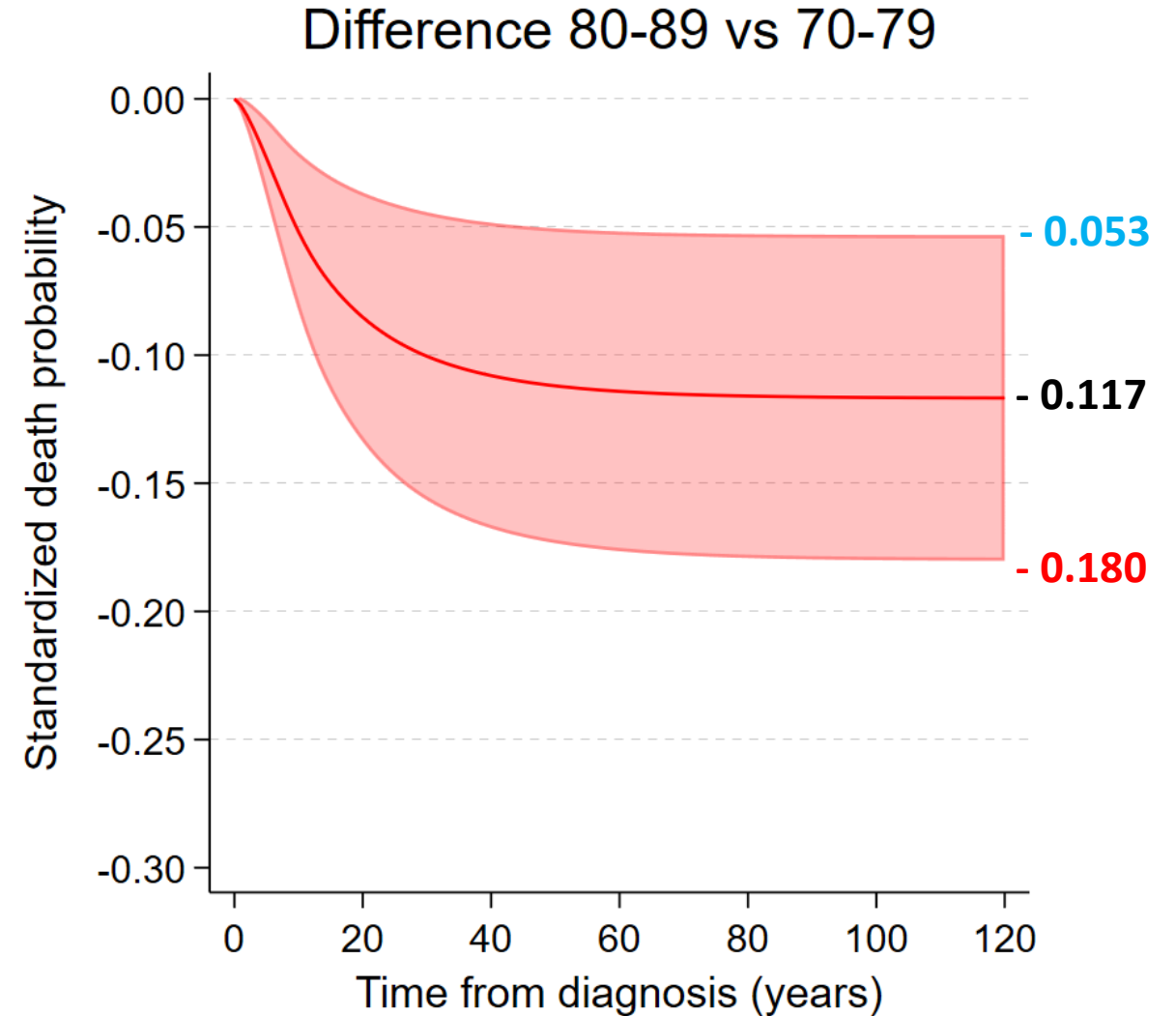
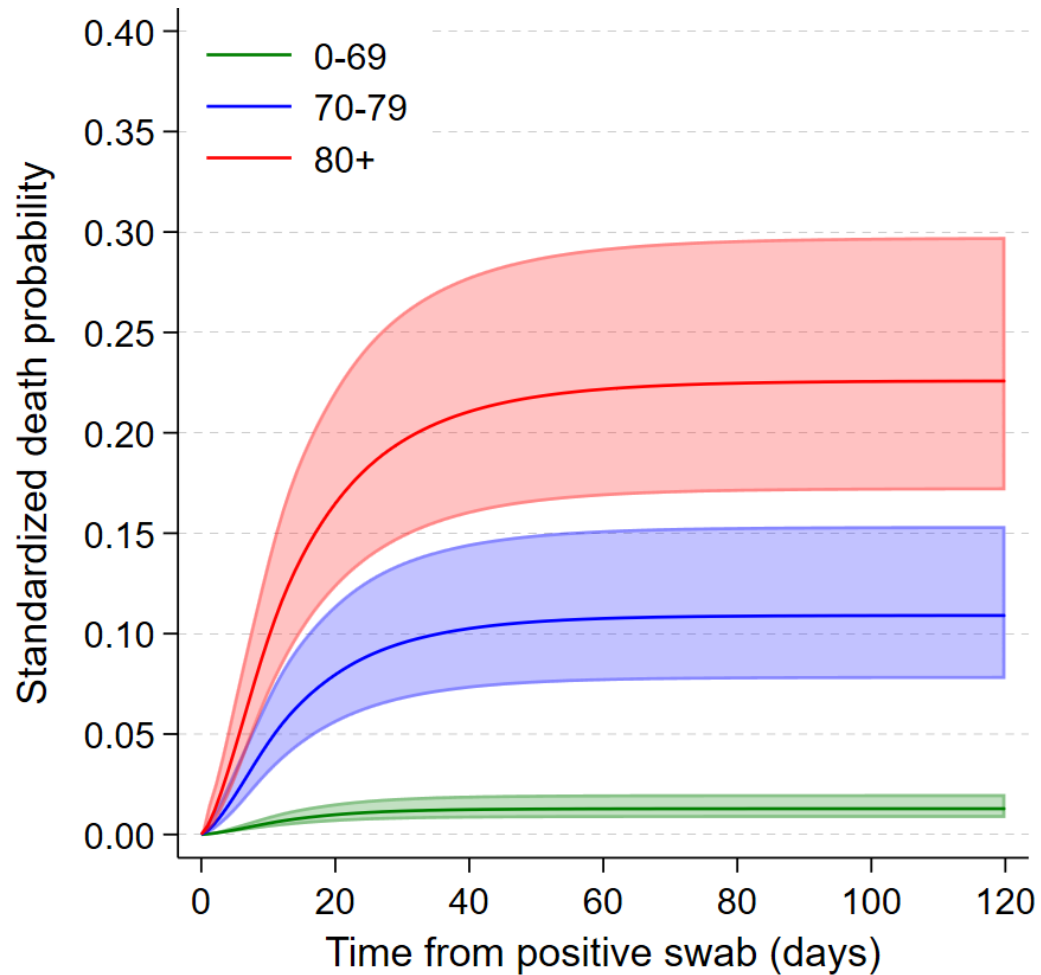
Classe di età



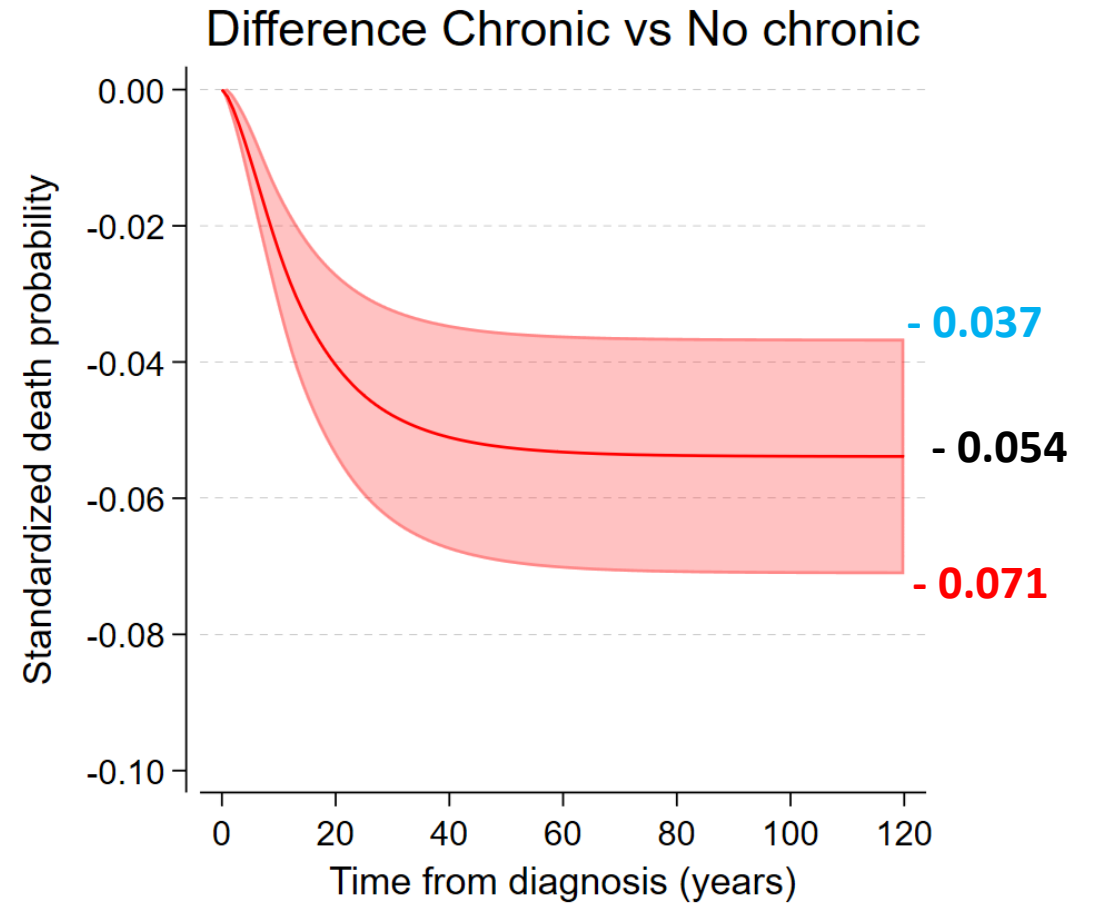
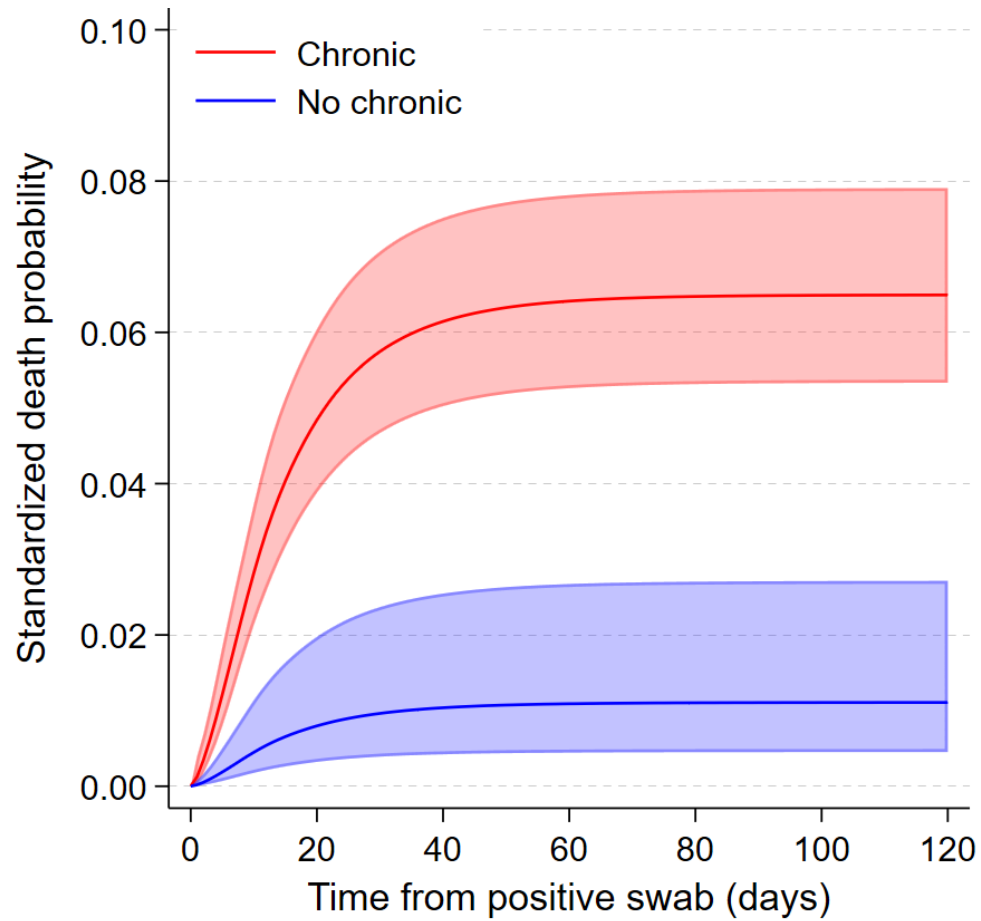
Classe di età



Classe di età



Presenza di malattie croniche



Conclusioni

Con i dati raccolti in Puglia dal sistema di sorveglianza ISS del COVID-19 e utilizzando l'informazione relativa ai casi rintracciati da contact tracing si è stimato un Case Fatality Ratio pari al 4.9%.

Tale valore è confrontabile con quelli nel Report 4 dell'Imperial College di Londra ottenuti con modelli parametrici, ma superiore al valore dell'1.2% riportato nello stesso Report utilizzando il metodo KM-like sui dati dei viaggiatori internazionali provenienti dalla Cina.

Con altri metodi, nel Report 4 l'Imperial College di Londra ha stimato un CFR del COVID-19 pari allo 0.9% e, più recentemente (Verity and al., Lancet Infect Dis 2020), pari allo 0.7%.

Tra i passeggeri della nave da crociera Princess Diamond sono stati accertati 712 casi PCR-positivi e 7 decessi. Il CFR è stato dell'1%.

E' plausibile che i casi da contact tracing non rappresentino accuratamente la quota di casi in cui l'infezione decorre in modo asintomatico o lieve e che questo determini la distorsione in alto dei nostri risultati.

Avendo chiaro questo limite, pensiamo che:

- i risultati presentati possano comunque costituire un riferimento con cui confrontare i risultati ottenuti in altre esperienze che adoperino gli stessi dati di sorveglianza del COVID-19;
- lo stesso valga per le stime aggiustate da modello delle differenze della probabilità di morte tra i gruppi: i maschi hanno una probabilità di morte dell'1.9% (0.2%- 3.5%) più alta delle femmine; rispetto ai casi tra 0-69 anni, la probabilità di morte è del 21.3% (15.0%-27.6%) più alta negli 80+ e del 9.8% (5.6%-13.4%) tra i casi di 70-79 anni; i casi con una precedente malattia cronica hanno una probabilità di morte più alta del 5.4% (3.7%-7.1%) rispetto ai casi in cui queste patologie sono assenti.

La nostra esperienza mette in evidenza che l'obiettivo ambizioso e importante rappresentato dalla stima della probabilità di morte e della letalità del COVID-19 richieda un sistema di sorveglianza progettato e gestito con maggiore dettaglio e attenzione di quello finora operativo.

I casi rilevati da contact tracing rappresentano meglio, ma in modo ancora distorto, la popolazione di tutti i casi di COVID-19. Migliorando la qualità delle informazioni riportate in questo sistema di sorveglianza o attivandone altri è possibile che la letalità stimata in questo sottoinsieme di casi arrivi ad essere un discreto proxy delle stime riferibili alla popolazione di tutti i casi di COVID-19 senza la necessità di implementare costose campagne di campionamento con indagini sierologiche.

Il miglioramento della raccolta dei dati è ancor più necessario per valutare l'impatto su probabilità di morte e letalità che si spera debbano avere gli interventi di prevenzione e terapia messi in campo per contrastare la pandemia.

Non è che i bombici si distinguano molto gli uni dagli altri. Gli esseri umani, invece, possono differire in innumerevoli modi, soprattutto a livello comportamentale. Il che ci fa tornare a ... chiederci fino a che punto conti la nostra intelligenza ... per rallentare la diffusione delle malattie infettive.

Ora che ci ho pensato bene, risponderò di sì. E' estremamente importante.

Gregg Dwyer, specialista in ecologia matematica.

Da Spillover – D. Quammen 2012

Grazie