

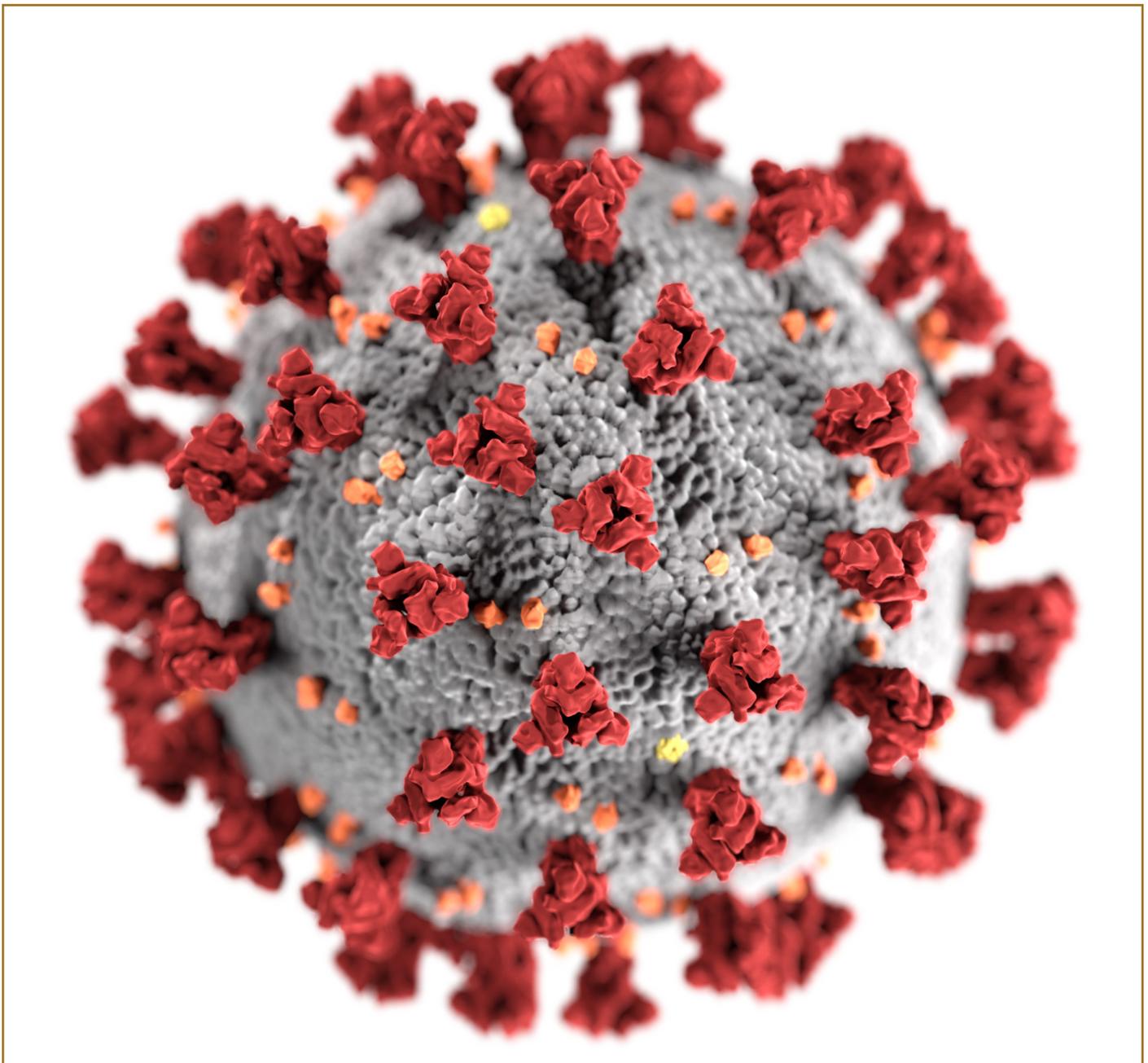
Speciale pandemia COVID-19

(aggiornamento)

In questo speciale della newsletter pediatrica presentiamo un sunto dei primi studi riguardanti i dati epidemiologici della pandemia concernente l'età pediatrica, le implicazioni sugli effetti della chiusura o la riapertura delle scuole nella diffusione del virus e i dati di mortalità e letalità italiani confrontati con quelli mondiali. Infine una sitografia aggiornata delle migliori risorse italiane e straniere sul COVID-19.

Special COVID-19 pandemic

In this special number of the pediatric newsletter we present a summary of the first studies regarding epidemiological data of the Covid-19 pandemic concerning pediatric age, the implications on the effects of the closure or the reopening of schools in the spread of the virus and the Italian mortality and lethality data compared with those worldwide. Finally an updated sitography of the best Italian and foreign resources on COVID-19.



Trasmissione dell'infezione SARS-COV-2: qual è il ruolo dei bambini?

Commento a cura di Laura Brusadin

E' domanda che ricorre nella letteratura scientifica. In una review del Norwegian Institute of Public Health non si individuano informazioni sufficienti per poter dare una risposta certa [1]. Allo stesso tempo però, in un commento su The Lancet, si conclude affermando che vi è urgenza di chiarire questo aspetto per le implicazioni pratiche che può avere [2]. Attualmente non è ancora possibile una risposta, ma esaminiamo alcuni dati offerti da 4 studi osservazionali, condotti in paesi e contesti diversi, evidenziando le informazioni riguardanti i soggetti di età inferiore ai 18 anni.

K Danis, O Epaulard, T Bénet et al.

Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020 (preprint)

Studio francese, riguardante un piccolo cluster, costituito da 16 persone (13 adulti e 3 bambini) che per alcuni giorni, a fine gennaio, hanno abitato in uno stesso chalet nelle Alpi Francesi. A partire dal caso indice, un adulto inglese che ha manifestato un quadro di COVID-19 durante il soggiorno, confermato al rientro in patria (clinica e tampone SARS-COV-2 RT-PCR positivo) e segnalato dall'European Early Warning and Response System, sono stati contattati ed indagati tutti gli altri residenti e successivamente i possibili ulteriori contatti di quest'ultimi (casi terziari). Sono risultati positivi all'infezione 12 (11+ caso 0) dei 16 ospiti, pari ad un tasso di attacco (TA) del 75%. Sono stati quindi individuati 172 contatti, di cui 70 avevano dei sintomi respiratori e pertanto considerati come possibili casi terziari e testati. Solo 1 è risultato positivo. La maggior parte dei contatti (112) riguardava il caso secondario del bambino di 9 anni che, avendo sintomi lievi, aveva continuato a frequentare 3 scuole ed un corso di sci. Tutti questi contatti sono stati considerati ad alto rischio, ma nessuno è risultato positivo per infezione da SARS-COV-2, sono invece stati isolati in questi bambini insieme al caso più virus respiratori (influenza, picornavirus e altri coronavirus umani- HKU1,4). Limiti di questo studio sono rappresentati dalla mancanza di informazioni su modalità e durata di esposizione dei 112 contatti del bambino positivo e la durata di follow-up di 2 settimane.

W Li1, B Zhang, J Lu et al.

The characteristics of household transmission of COVID-19 (preprint)

Studio cinese il cui intento è quello di definire la trasmissione e l'infettività all'interno di contesti famigliari. Sono state studiate le famiglie di 105 casi indice ricoverati per COVID in due ospedali cinesi tra l'1.01.20 ed il 20.02.20, per un tota-

le di 392 contatti conviventi di cui 100 di età inferiore a 18 aa (0-5aa=44, 6-17aa=56). Si sono registrati 64 casi secondari di infezione da SARS-COV-2 (tampone positivo) di cui 9 asintomatici, per un tasso d'attacco (TA) secondario pari a 16.3%. Fattore di rischio significativo è essere coniuge del caso indice (TA 27.8% contro il 17.3% degli altri membri). Dei 64 casi secondari 4 sono di età 0-18 (0-5aa=1, 6-17aa =3) per un TA stratificato per età pari a 4%, che si ridurrebbe ulteriormente se riferito alla fascia 0-5aa, contro un TA in età adulta pari a 17.1% (OR 0.18, 95% CI 0.06 to 0.54, p=0.002). L'isolamento a casa (mascherina, mangiare e dormire da soli) del caso indice, messo in atto immediatamente alla comparsa dei sintomi riduce a 0% il TA. In riferimento a quest'ultimo dato lo studio non specifica il tempo di esposizione al caso indice dei soggetti in età pediatrica.

E Lavezzo, E Franchin, C Ciavarella et al.

Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo' Italy (preprint)

Studio italiano di popolazione condotto nel paese di Vo' dove i 3.275 abitanti sono stati sottoposti ad uno screening con due serie successive di tamponi, ad una distanza media di 11 giorni, tra il 23.02.20 e l'8.03.20. Nella prima serie è stato testato l'85.9% dei residenti, nella seconda serie il 71.5%, essendo entrambi i gruppi rappresentativi della popolazione per età e sesso. Dalla prima serie di tamponi è risultato positivo il 2.6% (73/2.812) dei testati e di questi il 41.1% (30/73) erano asintomatici. Nella seconda serie di test è risultato positivo l'1.2% (29/2343) tra cui 8 nuovi casi e con il 44.8% (13/29) di asintomatici. Nel paese, al momento dello studio, erano residenti 231 bambini di età 0-10 anni, 190 (82.3%) testati nella prima serie, 131 (56.7%) nella seconda. Tutti sono risultati negativi ai test fatti, nonostante che alcuni di essi (totale 15 bambini) vivessero con familiari infetti o fossero stati a contatto con parenti infetti. Nello studio non si precisa se i contatti fossero o meno sintomatici. Lo studio è riproducibile, non si individuano bias, ma si segnalano delle incongruenze tra i dati riportati nel testo e nelle tabelle.

D.F. Gudbjartsson, A. Helgason, H. Jonsson et al.

Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.
N Eng J Med 14 april 2020

Studio islandese che presenta i risultati di due strategie adottate per individuare i soggetti con infezione da SARS-CoV-2 e valutare l'esito delle misure di contenimento messe in atto. Due gruppi di soggetti, pari al 6% della popolazione, sono stati sottoposti a

tampone naso ed orofaringeo per ricerca di SARS-CoV-2 tra il 31.01.20 ed il 4.04.20. Il primo gruppo è costituito da 9.199 soggetti ad alto rischio di COVID-19 (sintomatici con storia di viaggio in paesi ad alto rischio o contatto con persone infette) e risultati positivi nel 13.7%. Il secondo gruppo è costituito da 13.080 soggetti sani e con anamnesi negativa per viaggi o contatti, individuati attraverso due interventi di screening, e risultati positivi nell'0.8%. I due gruppi sono comparabili per età e sesso. In entrambi sono presenti, in eguale percentuale (6% circa), bambini di età 0-10 anni. Nel gruppo ad alto rischio dei 564 bambini il 6.7% è risultato positivo, mentre nel gruppo individuato dallo screening nessuno degli 848 bambini è risultato positivo. Interessante anche il dato che tra le misure di contenimento non è stata adottata la chiusura di asili e scuole primarie. Lo studio è di buona qualità metodologica.

Commento

I primi tre sono studi *preprint*, messi a disposizione online prima di essere sottoposti a revisione per la pubblicazione, anomalia frequente in questo periodo nella letteratura scientifica, che la redazione di queste pagine elettroniche ha accettato, ponendo comunque, come sempre, attenzione alla validità interna degli studi proposti.

L'incidenza in età pediatrica, misurata come tasso di attacco nello studio di Lil et al., è bassa (4%) e bassi valori di prevalenza sono risultati negli studi di Vò (nessun bambino) e nello studio islandese (6.7%). I 4 studi tuttavia non sono confrontabili, descrivono realtà differenti e non permettono di trarre delle inferenze definitive, ma offrono degli spunti per ulteriori approfondimenti e studi ad hoc.

1. Fretheim A. The role of children in the transmission of SARS-CoV-2-19- a rapid review, 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet/Norwegian Institute of Public Health, 2020

2. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: S1473-3099(20)30236-X. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30236-X

COVID-19: pro e contro sulla riapertura delle scuole

Commento a cura del Journal club pediatrico di Parma*

Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al.

School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review
Lancet Child Adolesc Health. 2020 Apr 6.

La chiusura delle scuole attuata da 107 paesi dal 18 marzo 2020 sulla base di evidenze note per le epidemie influenzali non risulta attualmente supportata da evidenze chiare per quanto riguarda il COVID-19; certi invece sono i costi sul benessere psicologico e fisico dei bambini oltre che i costi economici per le nazioni che adottano questa misura. Questa revisione sistematica, la prima sull'argomento, seleziona 16 studi che, tuttavia, non sono stati disegnati per questi esiti. I dati relativi agli studi sulla SARS in Cina, Hong Kong e Singapore evidenziano che la chiusura delle scuole non è una misura efficace per controllare l'epidemia. I modelli matematici sulla SARS hanno prodotto risultati conflittuali. Un unico studio inglese non peer-reviewed esamina con un modello matematico, in modo separato dalle altre misure di distanziamento sociale, gli effetti della chiusura delle scuole: in questo ipotetico scenario la chiusura delle scuole preverrebbe solo il 2-4% delle morti, molte meno rispetto ad altre misure di distanziamento sociale. Gli effetti relativi alla chiusura delle scuole dipendono dalla suscettibilità dei bambini all'infezione e dalla loro contagiosità una volta infetti, dati attualmente in via di definizione, oltre ad altri parametri contestuali (es. tempistica della chiusura, possibilità di lavoro da casa dei genitori, scambi sociali addizionali conseguenti alla chiusura delle scuole). La debolezza principale di questa revisione è la scarsa qualità metodologica degli studi inclusi, fatto dichiarato dagli stessi autori, e la mancanza di una puntuale analisi critica degli studi stessi. Infine gli autori della revisione propongono alcune misure di distanziamento in ambito scolastico di cui al momento non vi è prova di efficacia (**Box**).

N Banholzer, E van Weenen, B Kratzwald, et al.

Estimating the impact of non-pharmaceutical interventions on documented infections with COVID-19: A cross-country analysis medRxiv preprint April 21, 2020
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20062141>.

Uno studio di analisi cross-sectional svizzero ha valutato l'efficacia delle singole misure non farmacologiche di contenimento dell'epidemia COVID-19 adottate in 20 paesi (15 europei: Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna, Svezia e Regno Unito e 5 extra-europei: Norvegia, Svizzera, USA, Canada, Australia) nella riduzione dei nuovi casi segnalati dai singoli paesi fino al 15 aprile che hanno interessato 1.6 milioni di persone (fase iniziale della pandemia COVID-19). Per scelta sono stati esclusi i dati provenienti dai paesi asiatici a causa dei diversi stili di vita e per l'applicazione di determinate misure sulla base dell'esperienza della SARS 2003.

Box

Alcune misure alternative per aumentare il distanziamento sociale all'interno delle scuole senza ricorrere alla loro chiusura (modificato da Viner MR et al.):

- :: Sospensione delle classi colpite.
- :: Cambiamento dell'organizzazione e struttura scolastica per consentire un adeguato distanziamento all'interno degli spazi della scuola, ad esempio:
 - :: cambiare la tempistica dell'anno scolastico per evitare il sovraffollamento delle classi nella scuola;
 - :: modificare gli orari di ingresso/uscita; dell'intervallo tra le lezioni o della mensa;
 - :: accorciare la settimana scolastica;
 - .. aumentare la distanza tra gli studenti durante le lezioni;
 - :: mantenere gli studenti in gruppi di numerosità costante e contenuta nella propria aula;
 - :: cancellare attività non essenziali (riunioni);
 - :: evitare l'uso del parco giochi a più classi contemporaneamente;
 - :: svolgere più ore di attività didattica all'aria aperta.

La diversa stima dell'efficacia calcolata in modo retrospettivo sui nuovi casi di COVID delle diverse misure di distanziamento è riportata nella **Tabella**. La chiusura scolastica contribuisce soltanto per l'8%; (95% CrI 0-23 %).

Bayham J, Fenichel EP.

Impact of school closures for COVID-19 on the US health-care workforce and net mortality: a modelling study
The Lancet Public Health 3 Apr. pii/S2468266720300827

La chiusura delle scuole durante un'epidemia si riflette in modo differenziale sulle famiglie in relazione all'occupazione dei genitori. I genitori che sono occupati in settori indispensabili sono a maggior rischio di assenteismo per occuparsi dei figli piccoli se non sono offerte misure alternative alla chiusura delle scuole. L'assenteismo di questi lavoratori oltre a determinare costi economici importanti può riflettersi anche sulla mortalità in termini di mancata assistenza per carenza di personale sanitario. Uno studio statunitense relativo all'attuale epidemia COVID-19 ha stimato che la chiusura delle scuole determina una riduzione del personale sanitario di circa il 15% per la necessità di assistenza ai figli (dati di popolazione indicano che il 28% dei lavoratori sanitari ha figli 3-12 anni che normalmente vengono gestiti a scuola mentre i genitori lavorano). In questo studio si assume che la riduzione dei casi di COVID-19 per la chiusura scuole è del 15% e della mortalità del 2%. Nel modello in studio viene stimato che quando la perdita del personale sanitario aumenta al

Tabella. Stima retrospettiva fino al 15 aprile (1.6 milioni di casi) della diversa efficacia delle diverse misure di distanziamento sociale nel determinare nuovi casi di COVID in 20 paesi occidentali

Tipo di divieto	N° totale di Paesi in cui è stato applicato	Efficacia stimata nella riduzione di nuovi casi (Indice di Credibilità)
Chiusure di ristoranti e locali per altre attività ricreative e negozi	19	36 %; (I.Cr. 95% 20 – 48 %)
Divieti di incontri pubblici o privati a piccolo gruppo di persone non appartenenti allo stesso nucleo familiare	19	34 %; (I.Cr. 95% 21 – 45 %)
Divieti di lavoro alle imprese non essenziali	6	31 %; (I.Cr. 95% 16 – 44 %)
Chiusura confini	11	31 %; (I.Cr. 95% 16 – 44 %)
Divieti di eventi pubblici (aggregazioni di 50 o più persone)	20	23 %; (I.Cr. 95% 8 – 35 %)
Chiusura scuole	20	8 %; (I.Cr. 95% 0 – 23 %)
Divieti di movimenti pubblici senza motivo valido	11	5 %; (I.Cr. 95% 0 – 14 %)

17.6% la chiusura delle scuole sia una misura che determina un aumento di mortalità determinata da una perdita di assistenza sanitaria; gli autori evidenziano che se la mortalità stimata per COVID-19 aumentasse di pochissimo, dal 2 al 2.35%, la misura di chiusura delle scuole sarebbe da considerare una misura non solo non efficace ma dannosa, determinante un aumento della mortalità per COVID-19 nella popolazione statunitense.

Soyoung K, Yae-Jean K, Kyong RP, et al.

School Opening Delay Effect on Transmission Dynamics of Coronavirus Disease 2019 in Korea: Based on Mathematical Modeling and Simulation Study

J Korean Med Sci. 2020 Apr 6;35(13):e143

Uno studio di simulazione attraverso un modello matematico sull'epidemia COVID-19 ha valutato l'efficacia della chiusura delle scuole attuata in Corea dal 2 marzo al 6 aprile 2020. Il modello matematico ha considerato due gruppi di età: bambini (di età pari o inferiore a 19 anni) e adulti (di età superiore ai 19 anni). Il modello applicato ha tenuto conto dei suscettibili-esposti-infetti-guariti/morti, ma anche delle misure di isolamento e delle modifiche nel comportamento negli individui suscettibili; in questo modello è stato assunto che la frequenza di malattia e la trasmissibilità da un individuo all'altro è la stessa indipendentemente dall'età. Il modello ha valutato i possibili esiti della riapertura delle scuole in diversi tempi. Gli autori concludono che la chiusura delle scuole è stata una misura efficace nel ridurre i nuovi casi, considerando la possibile trasmissione di gruppo dell'infezione e ipotizzando un tasso di trasmissione aumentato da 10 a 30 volte tra gli studenti.

Prem K, Liu Y, Russell TW et al.

The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study

Lancet Public Health 25 marzo

Uno studio cinese basato sui dati di Wuhan ha effettuato una valutazione matematica considerando il modello di trasmissio-

ne che tiene conto della diversa diffusione della malattia e della diversa contagiosità nei diversi gruppi d'età, considerando che i soggetti più giovani sono meno colpiti e più spesso asintomatici. Gli autori concludono che le misure di distanziamento sociale attuate con la chiusura delle scuole e la sospensione delle attività non essenziali, se attuate fino a fine aprile, permettono di ridurre il numero medio di infezioni di oltre il 92% (IQR 66-97) a metà 2020 e del 24% (13-90) a fine 2020. Tuttavia, gli autori sottolineano come questi effetti variano in relazione alla durata dell'infettività e dell'effettivo ruolo dei bambini che vanno a scuola hanno nell'epidemia. Il modello matematico indica anche che, se le misure di distanziamento sociale fossero state abrogate a marzo, si assisterebbe a un nuovo picco epidemico a fine agosto 2020.

National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS)

COVID-19 in schools – the experience in NSW, 26 April 2020

Questo studio ha valutato la diffusione scolastica del COVID-19 in 15 scuole [10 High School (HS) (13-18 anni) e 5 Primary School (PS) (5-12 anni)] nello stato australiano con capitale Sydney, Nuovo Galles del Sud, dal 5 marzo al 3 aprile 2020 al fine di identificare i casi secondari di Covid-19 di origine scolastica. La valutazione è stata fatta tramite un questionario dei sintomi (di cui non vengono riportati i risultati), il tampone è stato eseguito nel 30-33% dei contatti mentre la sierologia è stata eseguita nel 10-15% dei contatti, rispettivamente nella PS e nella HS. Tra gli 863 contatti stretti (738 studenti e 128 adulti appartenenti al personale scolastico) dei 18 casi affetti da Covid-19 nelle scuole (PS: 5 adulti e 1 studente, HS: 4 adulti e 8 studenti) solo 2 studenti (1 studente del gruppo delle PS e 1 studente del gruppo delle HS) hanno presentato un'infezione secondaria. Nessun adulto tra il personale scolastico indagato è stato contagiato dagli studenti. Gli autori concludono che questi dati preliminari sembrano dimostrare che la trasmissione del virus tra gli studenti sia limitata ed inferiore rispetto alle altre patologie infettive respiratorie, come ad esempio l'influenza e che i bambini non siano i principali driver della diffusione di COVID-19 nelle scuole o nella comunità.

Bender L, UNICEF, WHO, IFCR

Key Messages and Actions for COVID-19 Prevention and Control in Schools, March 2020

Questo documento dell'OMS puntualizza alcuni messaggi chiave e azioni per la prevenzione e il controllo del COVID-19 nelle scuole. Ribadisce l'importanza di continuare a frequentare le scuole, laddove non ci siano chiusure imposte dalle autorità, per i bambini sani, applicando adeguate misure igieniche e di distanziamento sociale. Sottolinea la necessità che gli studenti stiano a casa quando sono malati e auspica lo sviluppo di politiche flessibili di frequenza e congedo per malattia che permettano loro di rimanere a casa quando malati o quando un membro della loro famiglia è malato, senza compromettere gli apprendimenti. Questi devono continuare attraverso la didattica on-line che si deve integrare a quella tradizionale. Punta sul coinvolgimento attivo dei bambini che devono essere informati e formati sul COVID-19, su come e perché attuare le misure igieniche e il distanziamento sociale, sottolinea la necessità di prendersi cura degli aspetti psicologici per costruire la resilienza nei più piccoli, definisce in questo senso delle azioni suddivise per fasce d'età che possono essere attuate a scuola. Pone attenzione alle situazioni di vulnerabilità auspicando la costruzione di reti socio-sanitarie-educative per garantire la continuità dei servizi critici che possono avvenire in scuole come: screening sanitari, programmi di alimentazione o terapie per i bambini con esigenze speciali; invita a considerare le esigenze specifiche dei bambini con disabilità e il modo in cui le popolazioni emarginate possono essere maggiormente colpite dalla malattia o dai suoi effetti secondari.

Chang SL, Harding N, Zacherson C, et al.

Modelling transmission and control of the COVID-19 pandemic in Australia

arXiv preprint arXiv:2003.10218. 2020 Mar 23

Uno studio basato su un modello matematico australiano ha verificato l'efficacia di diverse misure nel contenimento dell'epidemia di COVID-19: restrizioni sui viaggi aerei internazionali, isolamento dei casi, quarantena domestica, distanza sociale con vari livelli di conformità e chiusure scolastiche. Il modello assume che la trasmissione della malattia sia funzione dell'età e che i bambini incidano per 1/5 rispetto agli adulti. Gli autori concludono che se la conformità del distanziamento sociale è attuata al 70% o meno non contribuisce al contenimento dell'epidemia indipendentemente dalla durata di questa misura, mentre risulta efficace all'80%-90% per tempi differenti, 18-19 settimane verso 13-14 settimane rispettivamente. La chiusura delle scuole non apporta benefici decisivi: produce un ritardo di quattro settimane nel picco dell'epidemia senza un impatto significativo sull'entità del picco, in termini di incidenza o prevalenza. Gli autori discutono che un altro potenziale effetto della chiusura delle scuole potrebbe essere compensare per il 10% la mancata conformità al distanziamento sociale in uno scenario in cui questa fosse al 70%. Tuttavia questo comporterebbe tempi di applicazione più lunghi sia del distanziamento sociale che della chiusura delle scuole e questo viene ritenuto scarsamente praticabile.

Commento

Lo studio delle simulazioni matematiche ha dato esiti non sempre univoci a causa anche delle particolari condizioni socio-demografiche considerate e di alcune caratteristiche della malattia e della sua diffusione nella popolazione che attualmente non sono ancora chiarite o che possono variare nel tempo e nei diversi contesti (es. R_0 , tempo in cui un soggetto rimane contagioso, diffusione della malattia in soggetti di età diverse, modalità di trasporto da e verso la scuola, ...).

La chiusura delle scuole sembra avere un ruolo non centrale nel controllo dell'epidemia rispetto ad altre misure di distanziamento sociale per il COVID-19 rispetto ad altre malattie come ad es. l'influenza. Lasciare che le scuole restino chiuse per molti mesi espone i bambini a costi molto alti, attuali e futuri, esiti che sappiamo incidono non solo sulla salute dei singoli ma anche sul benessere delle nostre comunità. Testare in contesti diversi (metropoli, città, paese, ...) durante l'estate diverse modalità di riorganizzazione scolastica per permettere un maggior distanziamento sociale a scuola (**Box**), monitorare queste esperienze raccogliendo dati epidemiologici e pianificare percorsi che consentano di fare un monitoraggio stretto della malattia COVID-19 da parte della pediatria del territorio negli istituti scolastici, potrebbe essere una strategia utile per permettere di capire quali sono le modalità di riapertura più sicure per tutte le scuole a settembre. Studi precedenti hanno evidenziato che se da un punto di vista economico il modello che sembra più efficace per ridurre i costi è quello di una chiusura selettiva delle scuole interessate da focolai epidemici [1], un'altra possibilità che può essere valutata per mitigare le difficoltà delle famiglie dei lavoratori di settori essenziali [2] ed evitare un assenteismo che si rifletterebbe in modo dannoso sul benessere di tutta la popolazione è quella di garantire durante il picco epidemico il servizio scolastico solo per i figli di lavoratori di settori indispensabili [3]. Allo stesso modo anche i bambini più fragili che vivono in contesti famigliari difficili o in situazioni di povertà e quelli che hanno disabilità che li rendono più a rischio di avere esiti negativi dalla sospensione scolastica dovrebbero avere una corsia preferenziale per rimanere a scuola qualora si renda necessario ridurre temporaneamente il numero dei bambini frequentanti.

1. Wong ZS, Goldsman D, Tsui KL. Economic evaluation of individual school closure strategies: the Hong Kong 2009 H1N1 pandemic. *PLoS One* 2016; 11: e0147052.

2. O'Sullivan TL, Amaratunga C, Phillips KP, et al. If schools are closed, who will watch our kids? Family caregiving and other sources of role conflict among nurses during large-scale outbreaks. *Prehosp Disaster Med* 2009; 24: 321-25

3. Fong MW, Gao H, Wong JY, et al. Nonpharmaceutical measures for pandemic influenza in nonhealthcare settings-social distancing measures. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 26

* Maddalena Marchesi, Luisa Seletti, Manuela Musetti, Maria Cristina Cantù, Maria Francesca Manusia, Maria Teresa Bersini, Sandra Mari, Costantino Panza.

Mortalità e letalità da COVID-19 in Italia e all'estero

Commento a cura di Patrizia Rogari e Laura Reali

Onder G, Rezza G, Brusaferro S.

Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy

Jama. 2020 Mar 23. doi:10.1001/jama.2020.4683

Gli autori, partendo dall'osservazione del tasso di letalità (CFR) durante l'epidemia di COVID-19 in Italia al 17 marzo 2020, pari al 7.2% (1.625 morti/22 512 casi), molto più elevato di quello riportato in altri paesi (2.3% in Cina), esaminano 3 possibili cause. Il tasso di letalità è stato definito come il numero di morti in persone positive al test Real-Time PCR per SARS-CoV-2 diviso il numero totale di casi SARS-CoV-2 (**Glossario**).

La prima osservazione riguarda la differente distribuzione per fascia d'età, con una prevalenza del 23% di persone > 65 anni in Italia nel 2019. Una tabella ha confrontato il tasso di letalità per gruppi di età in Italia e Cina evidenziando come i dati siano sovrapponibili nei soggetti < 69 anni, per poi differenziarsi (12.8% vs 8% nella fascia 70-79 anni e 20.2% vs 14.8% nella fascia > 80). Viene segnalato che mentre in Cina non sono stati riportati casi nei soggetti > 90 anni, in Italia ne sono stati registrati 687 con un tasso di letalità del 22.7%.

Un secondo aspetto riguarda la definizione di morte correlata a COVID-19 che in Italia si è basata sui casi di morte in soggetti positivi per SARS-CoV-2 mediante Real-Time PCR, indipendentemente dalle patologie pre-esistenti, che potrebbero aver causato la morte, con conseguente sovrastima del tasso di letalità. A sostegno di questa ipotesi viene analizzato un sottogruppo di 355 pazienti deceduti COVID-19 (età media 79.5 anni, donne 30%) con documentazione clinica da cui emerge che solo lo 0.8% non aveva altre patologie, mentre il 48.5% aveva 3 o più patologie sottostanti. Pertanto la presenza di queste comorbidità potrebbe avere aumentato il rischio di mortalità indipendente dalla infezione da COVID-19.

La terza possibile spiegazione è relativa alla strategia di test: mentre nella fase iniziale in Italia sono stati eseguiti tamponi ai sintomatici e contatti asintomatici, dal 25 febbraio i test sono stati riservati in modo prioritario ai soggetti più gravi ospedalizzati, con aumento del tasso di positività: 19.3% (casi positivi, 21.157 su 109.170 testati al 14 Marzo 2020) e del tasso di letalità per la mancata inclusione dei casi con sintomatologia più lieve.

Commento

Nell'illustrare i dati presentati, gli autori non tengono conto dei possibili casi persi, deceduti a domicilio e non testati, come emerge dall'andamento della mortalità generale nel periodo considerato. Nel rapporto 1 febbraio – 28 marzo dell'andamento della mortalità settimanale per tutte le età e per le classi di età

(65-74, 75-84, 85+) aggiornata al 24 marzo 2020 separatamente per le città del nord e del centro-sud mostra nelle città del nord un incremento della mortalità in tutte le classi di età, mentre nelle città del centro sud tale fenomeno è molto contenuto, con un lieve incremento solo a partire dalla settimana precedente. I risultati evidenziano una forte differenza degli incrementi di mortalità osservati per genere, con una mortalità più elevata negli uomini rispetto alle donne, e un trend che aumenta con l'età sia al nord che al centro-sud. Al nord, negli uomini l'eccesso osservato è +34% nella fascia di età 15-64 anni, +64% nella classe di età 75-84 e +72% nella classe +85 anni. Nelle donne il trend per fasce di età mostra un incremento inferiore al 20% fino a 74 anni nelle donne del nord e un incremento circa del 40% nelle classi più anziane, sopra i 75 anni. I grafici dell'andamento della mortalità giornaliera nelle diverse città confermano incrementi significativi in alcune città del nord, in particolare nelle 2 città lombarde incluse nella sorveglianza, Milano (incremento +63% mortalità), Brescia (incremento +133%). Eccessi significativi si osservano anche a Bolzano (incremento +51%), a Torino (+34%) e Genova (+53%) [1,2].

Questi dati sostengono l'ipotesi di una grave sottostima del numero totale di casi, legata soprattutto al basso numero di test eseguiti, non solo ai paucisintomatici, ma anche a pazienti gravi che nel picco di epidemia non hanno avuto accesso al test e alle cure, come sottolineato nell'articolo di Rubino [3]. La grande differenza di mortalità tra Italia e Cina coinvolge non solo fattori demografici e sociali, ma anche sanitari, tra cui la disponibilità di letti di terapia intensiva (ICU) e ventilatori; nel Nord Italia prima dell'inizio dell'epidemia i letti di ICU erano già al 90% di capacità, quindi non in grado di rispondere all'eccesso di domanda. Altre differenze con la Cina potrebbero riguardare la risposta immunitaria dell'ospite in relazione a pregressa esposizione a coronavirus con sviluppo di parziale immunità a COVID-19/SARS-CoV-2. Inoltre è da considerare la mancanza di una univoca definizione di morte correlata al COVID-19; infine eventuali mutazioni del SARS-CoV-2 e varianti nelle immunoproteine (es. HLA, IFNs), potrebbero influenzare la probabilità di sopravvivenza.

La mortalità da COVID-19 in Italia potrebbe dovere parte della sua peculiarità anche al fatto che la Lombardia, la Regione con il maggior numero di decessi associati al Covid-19 avvenuti in Italia (in 33 piccoli comuni lombardi i morti sono decuplicati rispetto all'anno precedente e a Milano, in un anno, i morti sono saliti in media del 41%), è anche la Regione con il maggior numero di popolazione over 65 e con il più alto numero di Residenze Sanitarie Assistenziali: 688 per 63.480 posti, per la quasi totalità private convenzionate, dove i morti sono più che raddoppiati, contribuendo non poco alla mortalità italiana delle fasce più anziane [4].

Il tasso di letalità della Germania nelle prime settimane dell'epidemia (1.2%) si discostava notevolmente da quello delle nazioni vicine. Anche l'epidemiologia appariva differente, con la maggior parte dei casi (71%) tra i 15 e 59 anni; nessuna prevalenza di genere (uomini 51% e donne 49%) e con l'86% dei morti, ma solo il 14% di tutti i casi, in persone di età pari o superiore a 70 anni [5].

Nel commentare questi dati, Stafford [6] sottolinea la diffusione in tutto il paese di laboratori con controlli di qualità per l'esecuzione di Real-Time-PCR e l'elevato numero di test eseguiti anche su giovani asintomatici. Ad oggi non si sono verificati eccessi di trasmissione nelle residenze per anziani o focolai nosocomiali negli ospedali. Inoltre, la Germania ha intrapreso più precocemente rispetto ad altri paesi azioni per limitare la diffusione dell'infezione. Il ridotto tasso di letalità, anche secondo il Ministero della Salute, potrebbe tuttavia modificarsi con l'estendersi dell'onda epidemica, come documentato anche dagli ultimi dati che hanno visto aumentare i casi di morte e il tasso di letalità nelle settimane successive: mortalità 3.1% al 19 aprile.

In Corea il CFR per COVID-19, al 10 Marzo 2020, era 0.7% (54 morti su 7.513 casi confermati). L'età media dei deceduti era 75.5 anni, uomini 61.1% (33/54). 49 pazienti (90.7%) avevano una patologia sottostante, di cui le più frequenti malattia cardiovascolare, diabete e patologia neurologica (principalmente demenza e stroke). Il CFR è risultato più alto nella popolazione più anziana: nella fascia 50-70 anni, 18/2.345 [0.77%] vs. ≥ 70 anni, 34/676 [5.30%]. Gli autori hanno confrontato il CFR in ogni gruppo di età in Corea (al 10 Marzo), Cina (al 21 Febbraio), e Italia (al 9 Marzo); dopo aggiustamento per età (< 50 , $50-70$, ≥ 70 anni) il CFR in Corea non è risultato significativamente più basso rispetto a Cina (Corea vs. Cina $p=0.054$) o Italia (Corea vs. Italia, $p=0.124$). Sembra quindi difficile fare confronti del CFR tra i vari paesi, soprattutto per le distorsioni del valore effettivo del denominatore, e prematuro indicare i fattori responsabili delle differenze; è evidente che quando c'è un rapido aumento dei numeri anche il CFR sale. La strategia più importante, secondo gli autori, è garantire la capacità degli ospedali di trattare i casi gravi sin dall'inizio attraverso un triage attento e mantenere l'assistenza sanitaria [7].

Un articolo di Lipsitch et al. [8], pubblicato prima dei focolai epidemici in Europa, sottolineava l'importanza di avere dati accurati sul numero dei casi, compreso i casi lievi. Sugeriva un approccio basato sui sistemi di sorveglianza già in uso per determinare ogni settimana i casi con sintomatologia molto sensibile ma non specifica, testando un sottogruppo per il nuovo coronavirus, come proposto durante l'influenza pandemica del 2009. Un punto chiave è che i test non dovrebbero essere utilizzati solo per scopi clinici, ma una quota dovrebbe essere riservata a supporto degli studi sulla trasmissione e gravità della malattia. In presenza di focolai o casi gravi, anche in assenza di una storia di viaggi del paziente, i test dovrebbero essere eseguiti per tracciare la catena di trasmissione.

Queste informazioni e le raccomandazioni WHO (test, ricerca dei casi, isolamento) sembrano essere state ignorate dalla gran parte del mondo. Un editoriale del BMJ che titola "The scandals of covid-19" denuncia l'impreparazione, la mancanza di dispositivi di protezione personale, la scarsa disponibilità dei test, la morte a casa di persone senza le cure necessarie a causa della concentrazione dei servizi su COVID-19 [9].

1. ISTAT. L'andamento dei decessi del 2020. Dati anticipatori sulla base del sistema ANPR – Istat 31 Marzo 2020
2. Davoli M, de' Donato F, De Sario M, et al. Andamento della Mortalità Giornaliera (SiSMG) nelle città italiane in relazione all'epidemia di Covid-19, 1 Febbraio – 18 Aprile. 24/04/2020 – E&P Code: repo.epiprev.it/1386
3. Rubino S, Kelvin N, Bermejo-Martin JF, et al. As COVID-19 cases, deaths and fatality rates surge in Italy, underlying causes require investigation. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(3):265-267.
4. Bonati M. Perché la Lombardia è un outlier: un'anomalia evidenziata dalla Covid-19. *R&P* 2019; 36: 1-6
5. Robert Koch Institute. Current situation report by the Robert Koch Institute on COVID-19 (with archive). 2020.
6. Stafford N. Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low. *BMJ* 2020;369:m1395
7. Korean Society of Infectious Diseases and Korea Centers for Disease Control and Prevention. Analysis on 54 Mortality Cases of Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea from January 19 to March 10, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020;35(12):e132
8. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 — Studies Needed *N Engl J Med* 2020; 382:1194-1196
9. Abbasi K. The scandals of covid-19. *BMJ* 2020;369:m1434

Glossario

In una epi (pan)demia lo studio delle cause di morte fornisce indicazioni sullo stato di salute della popolazione e consente di orientare in modo selettivo gli interventi di sanità pubblica per la prevenzione delle patologie ad elevato impatto sulla mortalità. Gli indicatori epidemiologici che interessano sono:

Tasso di Mortalità per causa: il numero di decessi che si possono attribuire ad una determinata malattia, in rapporto a tutta la popolazione esposta a quella malattia in un determinato periodo di tempo.

Tasso di Letalità: è il numero di decessi che si possono attribuire a una determinata malattia, in rapporto al totale di casi della malattia osservati nella popolazione esposta nello stesso periodo di tempo.

Il tasso di letalità viene impiegato per indicare la probabilità, per un ammalato, di andare incontro a morte per quella malattia in un dato periodo di tempo. In pratica rappresenta una misura della capacità che ha una malattia di portare a morte il soggetto colpito e il suo inverso è il tasso di sopravvivenza.

E' evidente che tasso di mortalità e tasso di letalità possono subire una sottostima, perché il conteggio effettuato con queste metodologie esamina infatti solo i morti in cui risulti positivo un isolamento virale. E questo è un punto critico, se l'isolamento virale viene ricercato solo nei sintomatici (in particolare nel caso del COVID-19).

Eccesso di Mortalità: è il numero delle morti verificatisi durante l'epidemia in rapporto al numero di decessi avvenuti per tutte le cause nello stesso periodo dell'anno precedente.

L'aumento del numero di decessi calcolato in questo modo, durante un certo periodo di tempo, rispetto alla mortalità normalmente prevista nella stessa stagione consente di valutare l'impatto del virus in studio sulla mortalità di una popolazione, perché non soffre delle incertezze e delle variabilità del tasso di mortalità specifico o tasso di letalità, dovute a mancanza di diagnosi, imprecisioni di interpretazione e di notifica dei casi, in quanto i decessi vengono contati tutti, indipendentemente da qualunque altro fattore.

Siti web istituzionali o di riviste internazionali dedicati all'epidemia da COVID-19 (accesso libero). Aggiornamento al 29 aprile 2020

- :: Pagina dell'OMS dedicata ai report giornalieri sul COVID-19, con le indicazioni per le guide tecniche, le informazioni per il pubblico e le risorse dei media disponibili
- :: Sito web di Epicentro dell'Istituto Superiore di Sanità dedicato al coronavirus, con aggiornamenti sulla situazione italiana, infografiche e materiali divulgativi
- :: Sito web del Ministero della Salute dedicato al coronavirus con la presenza dei recenti decreti governativi sul COVID-19
- :: Pagina web dell'Università La Sapienza dedicata a tutte le risorse elettroniche sul coronavirus e sul COVID-19
- :: Pagina web del GIMBE sull'epidemia da coronavirus in Italia e nel mondo
- :: Pagina web di SaPeRiDoc su COVID-19 in età pediatrica
- :: Pagina web di UpToDate® dedicata al coronavirus
- :: Pagina web del BMJ dedicata al coronavirus
- :: Pagina web di JAMA Network dedicata al COVID-19 con articoli, video, mappe e guide governative sull'epidemia in corso
- :: Pagina web di The Lancet dedicata alle risorse e agli articoli della rivista sul COVID-19
- :: Pagina web del NEJM con una raccolta di articoli, commenti, report clinici, linee guida e altre risorse
- :: Sito web governativo australiano con risorse in diverse lingue sul COVID-19 (anche in lingua italiana)
- :: Sito web CDC sul COVID-19 con risorse per professionisti e per la popolazione
- :: Sito web di Evidence Aid sul COVID-19 che raccoglie numerosi link a siti web istituzionali e di riviste
- :: Sito web dell'epidemiologo Roberto Buzzetti con numerosi grafici aggiornati e con la relazione tra casi di COVID-19 per milione di abitanti di ogni regione
- :: Sito web della Biblioteca Alessandro Liberati ha una pagina web dedicata all'Emergenza Covid-19 per operatori sanitari e cittadini
- :: Sito web dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) con aggiornamenti sulla diffusione del virus in tutto il mondo, infografiche, report, video e una sezione dedicata alla FAQ
- :: Sito web del Center for Disease Control and Prevention (CDC) sul COVID-19 con risorse per professionisti e per la popolazione
- :: Sito web del Coronavirus Resource Center della Johns Hopkins University & Medicine che presenta la mappa mondiale aggiornata dei casi di COVID-19
- :: Sito web della Cochrane Collaboration dedicato al coronavirus (COVID-19), con un'ampia raccolta di articoli su temi specifici, informazioni e risorse per operatori sanitari, ricercatori, politici e sviluppatori di linee guida
- :: Sito web Critical Updates on COVID-19 dell'Accademia Americana di Pediatria con linee guida cliniche e altre risorse per il pediatra, indicazioni per l'utilizzo della telemedicina e informazioni per le famiglie