

Impatto dell'epidemia da COVID-19 in Friuli Venezia Giulia: valutazione dei fattori associati al rischio di decesso mediante l'analisi dei rischi competitivi

Impact of the COVID-19 epidemic in Friuli Venezia Giulia Region (Northern Italy): assessment of factors associated with the risk of death by competing risks analysis

Luigi Castriotta,^{1,2} Valentina Rosolen,^{1,3} Fabiano Barbiero,⁴ Marco Tomietto,¹ Margherita de Dottori,⁵ Fabio Barbone,^{1,4} Gianna Zamaro¹

¹ Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità, Regione Friuli Venezia Giulia, Trieste

² Istituto di igiene ed epidemiologia clinica, Azienda sanitaria universitaria Friuli centrale, Udine

³ IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste

⁴ Dipartimento di area medica, Università degli Studi di Udine

⁵ Insiel S.p.A., Direzione innovazione e governo ICT, area innovazione, Trieste

Corrispondenza: Valentina Rosolen; valentina.rosolen@burlo.trieste.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI: indagare il ruolo di genere, età, provincia di residenza e condizione di ospite in residenza per anziani sul rischio di decesso per i soggetti residenti nella Regione Friuli Venezia Giulia (FVG) risultati positivi a COVID-19, considerando la guarigione come evento competitivo. L'obiettivo secondario è quello di descrivere l'impatto dell'epidemia di COVID-19 in FVG e nelle Regioni del Nord e Centro Italia in termini di incidenza e mortalità rapportate al dato nazionale.

DISEGNO: studio di coorte retrospettivo.

SETTING E PARTECIPANTI: popolazione residente in FVG nel periodo compreso tra il 29 febbraio e il 25 giugno 2020.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: al fine di descrivere l'impatto dell'epidemia di COVID-19 in FVG, in termini di incidenza e mortalità rapportate al dato nazionale, sono stati calcolati i rapporti di incidenza (SIR) e mortalità (SMR) standardizzati rispetto alla popolazione italiana e i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per le Regioni del Nord e Centro Italia e delle Province autonome (PA) di Trento e di Bolzano. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo sui soggetti residenti in FVG ai quali era stato effettuato almeno un tampone rino-orofaringeo (di seguito, denominato tampone) con esito positivo per COVID-19. Per ciascun soggetto della coorte, l'inizio del periodo di osservazione coincide con la data del prelievo del primo tampone con esito positivo, mentre la fine dell'osservazione coincide con il primo dei seguenti eventi: decesso, guarigione oppure censura; al termine del periodo di osservazione il soggetto era in vita e positivo. La causa di decesso è stata assegnata a COVID-19 se un soggetto è risultato non guarito al momento dell'evento. È stato considerato guarito il soggetto inizialmente positivo a COVID-19, che risultava negativo ad almeno due tamponi consecutivi. Il *sub-hazard* di decesso (SHR) è stato stimato applicando il modello di regressione a rischi competitivi di Fine e Gray, in cui l'evento d'interesse era il decesso causato da COVID-19 e l'evento competitivo era la guarigione. Le variabili esplicative inserite nei modelli multipli sono state genere, età all'inizio del periodo di osservazione, provincia di residenza e condizione di ospite in una residenza per anziani. Gli *hazard* specifici per causa sono stati stimati applicando il modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox.

RISULTATI: nel periodo di osservazione, sono stati registrati 3.305 casi e 345 decessi; SIR e SMR risultano, rispettivamente, pari a 0,64 (IC95% 0,61-0,68) e 0,43 (IC95% 0,37-0,50). Il FVG risulta la regione del Nord Italia con i valori minori di in-

COSA SI SAPEVA GIÀ

■ Età più avanzata e genere maschile sono associati al rischio di decesso da COVID-19.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

■ Le residenze protette per anziani rappresentano un contesto particolarmente sensibile per la diffusione dell'infezione; tuttavia, la condizione di ospite nelle residenze per anziani non sembra incrementare il rischio di decesso.

cidenza e mortalità. La coorte oggetto di studio è costituita da 3.121 soggetti residenti in FVG con almeno un tampone con esito positivo a COVID-19. Il SHR del decesso per COVID-19 è pari a 16,13 (IC95% 9,73-26,74) per i soggetti con età compresa tra 70 e 79 anni e a 35,58 (IC95% 21,77-58,15) per i soggetti di 80 anni e più rispetto ai soggetti di età <70 anni. Il SHR è più elevato nei maschi (SHR 1,71; IC95% 1,34-2,17); la condizione di ospite in una residenza per anziani non è associata a un incremento del SHR di decesso (SHR 0,91 e IC95%: 0,69-1,20). Per quanto concerne la provincia quale variabile esplicativa, il SHR nella provincia di Trieste appare sovrapponibile a quella di Pordenone, usata come riferimento; per le province di Udine e Gorizia gli SHR sembrerebbero, invece, inferiori al riferimento.

CONCLUSIONI: mentre le altre regioni e PA del Nord Italia hanno mostrato incidenza e mortalità standardizzate più elevate rispetto all'Italia, ciò non si è verificato nel FVG e nel Veneto. In FVG, genere maschile ed età sono risultati determinanti importanti di decesso, mentre non c'è evidenza che la condizione di ospite in una residenza per anziani incrementi il *sub-hazard* di decesso.

Parole chiave: COVID-19, rapporti di incidenza e mortalità standardizzati, residenze per anziani, modelli di regressione a rischi competitivi

ABSTRACT

OBJECTIVES: to investigate the role of gender, age, province of residence, and nursing home residency on the risk of death for residents in the Friuli Venezia Giulia (FVG) Region (Northern Italy) tested positive for COVID-19, considering recovery as a competing event. The secondary objective is to describe the impact of the COVID-19 epidemic in FVG and in the Regions of Northern and Central Italy in terms of incidence and mortality compared to the national data.

DESIGN: retrospective cohort study.

SETTING AND PARTICIPANTS: resident population in FVG in the period between 29 February and 25 June 2020.

MAIN OUTCOME MEASURES: in order to describe the impact of the COVID-19 outbreak in FVG, in terms of incidence and mortality compared to the national data, the standardized incidence (SIR) and mortality (SMR) ratios and their respective 95% confidence intervals (95%CI) were calculated compared to the Italian population for the northern and central Regions of Italy and the autonomous Provinces (PA) of Trento and Bolzano. A retrospective cohort study was conducted on subjects residing in FVG to whom at least one naso-oropharyngeal swab (hereafter, named swab) resulted positive for COVID-19. For each subject included in the cohort, the observation period started with the first positive swab and ended with the first of the following events: death, recovery or censored, which means that at the end of the observation period the subject was still alive and positive. The cause of death was assigned to COVID-19 if a subject had not yet recovered at the time when the event occurred. Cohort members were considered recovered after two negative consecutive swabs. The sub-hazard ratio (SHR) was estimated by applying the regression model of competing risks by Fine and Gray, in which the event of interest was the death caused by COVID-19 and the competing event was recovery. The explanatory variables included in the multiple models are: gender, age at the beginning of the observation period, the Province of residence, and nursing home residency.

The cause-specific hazard was estimated using Cox proportional hazard regression.

RESULTS: during the observation period, 3,305 cases and 345 deaths were recorded in FVG; SIR and SMR resulted, respectively, equal to 0.64 (95%CI 0.61-0.68) and 0.43 (95%CI 0.37-0.50). The FVG was the Northern Region one with the lowest incidence and mortality. The cohort consisted of 3,121 residents in FVG with at least one swab with a positive COVID-19 result during the study period. The SHR of dying for COVID-19 is equal to 16.13 (95%CI 9.73-26.74) for people with age 70-79 years and 35.58 (95%CI 21.77-58.15) with age ≥ 80 years respect those with age < 70 years. It is higher in males (SHR 1.71; 95%CI 1.34-2.17). There is no evidence that being resident in a nursing home affects the SHR (SHR 0.91 and 95%CI 0.69-1.20). As regards the province as an explanatory variable, the sub-hazard of death in the province of Trieste appears to overlap to the sub-hazard of Pordenone used as a reference; for the provinces of Udine and Gorizia the sub-hazards seem lower than the reference.

CONCLUSIONS: while other Northern Regions and autonomous Provinces show higher standardized incidence and mortality compared with Italy, FVG and Veneto do not. In FVG, male gender and age are important determinants of death while there is no evidence that the condition of guest in a nursing home increases the sub-hazard of death.

Keywords: COVID-19, standardized incidence and mortality ratios, nursing home, regression models of competing risks

INTRODUZIONE

Se, nei mesi di marzo e aprile 2020, l'Italia è stata l'epicentro europeo della pandemia e i casi confermati al 25.03.2020 risultano 239.706, con i decessi di soggetti positivi al COVID-19 pari a 34.678,¹ la circolazione del SARS-CoV-2 sembra essere avvenuta prevalentemente nelle Regioni del Centro-Nord Italia. Tra queste, il Friuli Venezia Giulia (FVG) è stata tra le regioni in cui la diffusione del virus è stata minore. Nel rapporto dell'Istituto superiore di sanità (ISS) aggiornato al 30.06.2020,² l'incidenza cumulativa grezza per 100.000 abitanti in FVG era 274,9, simile alla Toscana con 270,6; mentre in Lombardia era 932,7, in Piemonte 723,9, in Valle d'Aosta 950,1, in Emilia-Romagna 638,5, in Veneto 393,2, in Liguria 644,51, nella Provincia autonoma (PA) di Bolzano 496,4, nella PA di Trento 901,5, nelle Marche 445,0. Il dato del FVG è supportato da una attività di *testing* tra le più elevate in Italia: si stima che il numero medio di tamponi/die ogni 100.000 abitanti del FVG sia pari 157; al quinto posto dopo la PA di Trento, la Valle d'Aosta, la PA di Bolzano e il Veneto.³ I primi casi di COVID-19 in FVG furono confermati il 29.02.2020: un caso in provincia di Gorizia e un primo *cluster* in provincia di Udine.⁴ Al 25 giugno, i casi e i decessi complessivi (a carico di residenti e non residenti in Regione) associati a COVID-19 sono stati rispettivamente 3.305 e 345.¹

A livello globale, è emersa una forte associazione tra età e letalità: la letalità dei soggetti con età superiore a 60 anni

negli Stati Uniti è risultata più elevata rispetto alle altre classi d'età.⁵ A fine febbraio 2020, il Centre for Disease Control and Prevention cinese riportava una letalità media del 2,3%, che però si attestava all'8,0% nella fascia d'età 70-79 anni e al 14,8% oltre gli 80 anni.⁶ In Italia, la letalità della popolazione al 15 marzo era del 7,2%; tuttavia, fra coloro con più di 70 anni questa era superiore al 12,5%, fino a raggiungere il 22,7% sopra i 90 anni.⁷ Dal bollettino diffuso da ISS il 03.07.2020, recante le stime aggiornate al 30 giugno,² la stratificazione per età dei 33.736 decessi occorsi tra i 240.455 soggetti positivi mostrava che la letalità era del 10,6% nella fascia d'età 60-69 anni, del 26,1% nella fascia 70-79 anni, del 33,2% nella fascia 80-89 anni. Oltre i 90 anni, la letalità era pari al 31,8.² Per quanto concerne l'associazione tra età e incidenza, si è visto che l'infezione da COVID-19 è meno frequente in età pediatrica, con sintomatologia più lieve rispetto agli adulti.⁸ A Vo', piccolo comune Veneto, studi trasversali hanno riportato che nessuno dei 234 bambini di età inferiore ai 10 anni è risultato infetto. Nella fascia 11-20 anni, le percentuali di persone positive erano, in due studi, 1,2% e 1,0%, mentre le medie complessive della popolazione il 2,6% e l'1,2%.⁹

Analogamente all'età, anche il genere appare associato alla gravità e al rischio di decesso nei soggetti positivi per COVID-19. Dai risultati di un'analisi di sopravvivenza pubblicata da Li e collaboratori¹⁰ relativa a una coorte di persone residenti a Wuhan, ricoverate dal 26.01.2020 al

05.02.2020, emerge che il genere maschile è associato a una maggiore gravità della malattia e a un rischio più elevato di decesso. Tuttavia, a oggi, solamente pochi lavori disponibili hanno indagato eventuali differenze di genere riguardo all'incidenza di infezione da SARS-CoV-2 e il decorso di malattia da esso provocata.¹¹⁻¹⁵ A livello globale, non vi è ancora sufficiente evidenza di differenze in termini di incidenza; tuttavia, i casi confermati in maschi e femmine sono influenzati dall'accessibilità al test in ciascun Paese.¹⁶ Nei Paesi europei, ove sono disponibili dati disaggregati per genere, i casi confermati tendono a distribuirsi in modo equo tra i due generi.¹¹

Le residenze protette per anziani sono uno dei contesti assistenziali sui quali si è puntata maggiore attenzione durante la pandemia di COVID-19, perché considerate a rischio per la diffusione dell'infezione sia per la condizione di fragilità degli ospiti sia per la situazione di promiscuità abitativa che prevede l'utilizzo di spazi comuni, la condivisione di presidi, l'interazione sociale e la circolazione di personale sanitario e non. È noto che situazioni di compromissione dell'autonomia nell'igiene personale o di deficit cognitivo possono costituire un ostacolo nella gestione delle misure necessarie al contenimento del contagio, insieme a possibili limiti strutturali delle residenze per l'isolamento di ospiti positivi.¹⁷ In Canada, è stato stimato che il 63% delle morti collegate a COVID-19 nell'intero Paese sono avvenute nelle strutture residenziali.¹⁸ Al fine di ridurre il rischio di contagio in contesti così sensibili e prevenire situazioni drammatiche, come quella descritta da Barnett e Grabowski,²¹ in cui errori nella gestione e nella prevenzione delle infezioni hanno portato, in una struttura, a esiti di letalità e contagio definiti come il *ground zero* della pandemia, le società scientifiche hanno divulgato delle raccomandazioni per la sicurezza degli ospiti.^{20,21} Sono state considerate, per esempio, alcune misure come l'individuazione delle strutture ove gestire l'isolamento di ospiti positivi, l'utilizzo degli spazi comuni, la restrizione dell'ingresso ai visitatori, l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, i controlli di screening su operatori e ospiti, l'identificazione dei criteri di ospedalizzazione e di riammissione in struttura dopo un ricovero ospedaliero. Anche in Italia le residenze protette per anziani hanno rappresentato un contesto sensibile per la diffusione del virus. Il bollettino relativo alla sorveglianza integrata dell'ISS aggiornato al 30.06.2020² presentava la distribuzione dei luoghi di esposizione dei casi diagnosticati dal 25.05.2020 al 23.06.2020 (dato disponibile per 738/6.860 casi). Nel 31,2% dei casi, il luogo di esposizione risultava essere, appunto, RSA/case di riposo/comunità disabili.² In FVG, il primo caso nelle residenze per anziani è stato registrato nella Provincia di Trieste il 06.03.2020. Dei 345 decessi associati a COVID-19 registrati in Regione, 165 (47,8%) sono avvenuti in ospiti delle residenze protette per anziani (52 a Udine, 93 a Trieste, 20 a Pordenone).

OBIETTIVI

L'obiettivo principale di questo studio è di indagare il ruolo di genere, età, provincia di residenza e eventuale condizione di ospite in residenza per anziani sul rischio di decesso per i soggetti residenti in regione FVG risultati positivi a COVID-19, considerando la guarigione come evento competitivo. L'obiettivo secondario è di descrivere l'impatto dell'epidemia di COVID-19 in FVG e nelle Regioni del Nord e Centro Italia, in termini di incidenza e mortalità rapportate al dato nazionale.

DISEGNO

Studio di coorte retrospettivo.

SETTING E PARTECIPANTI

Popolazione residente in Friuli Venezia Giulia nel periodo compreso tra il 29 febbraio e il 25 giugno 2020.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME

RAPPORTI DI INCIDENZA (SIR) E MORTALITÀ (SMR) STANDARDIZZATI

Al fine di presentare i risultati dell'obiettivo primario di questo studio in un più ampio contesto, l'impatto dell'epidemia di COVID-19 in FVG è stato qui descritto in termini di incidenza e mortalità rapportate al dato nazionale: sono stati calcolati i rapporti di incidenza (SIR) e mortalità (SMR) standardizzati rispetto alla popolazione italiana e i rispettivi intervalli di confidenza al 95%²² delle Regioni del Nord e Centro Italia (Piemonte, Lombardia, Liguria, Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Lazio e Umbria) e delle Province autonome (PA) di Trento e di Bolzano. Il numero totale di casi positivi e di decessi per COVID-19 osservati nella popolazione italiana è stato ottenuto dal *database* nazionale accessibile sul *repository* del Dipartimento della protezione civile, aggiornato al 25.06.2020. Il numero totale, rispettivamente, di casi positivi e di decessi per COVID-19 nella popolazione italiana, al 25 giugno, è stato moltiplicato per la distribuzione percentuale per genere e classi d'età decennali dei casi positivi e decessi nella popolazione italiana disponibili al 23.06.2020²³ ottenendo così una stima del numero di casi positivi e di decessi osservati per COVID-19 per genere e classi d'età nella popolazione italiana alla data di interesse (25.06.2020). I tassi specifici per genere ed età della popolazione italiana standard sono stati calcolati come il rapporto tra il numero di casi positivi o di decessi per COVID-19 osservati nella popolazione italiana e la popolazione italiana per genere nella specifica classe d'età. Il numero di casi e di decessi attesi totali nelle Regioni del Nord e Centro Italia e nelle PA è stato calcolato moltiplicando la popolazione residente di ciascuna Regione o PA per i tassi specifici per genere ed età della popolazione standard italiana. I SIR totali sono stati calcolati come il rapporto tra il numero di casi positivi osservati e il numero atteso di casi nelle Regioni del Nord e

Centro Italia e nelle PA. Gli SMR totali sono stati calcolati come il rapporto tra il numero di decessi osservati e il numero atteso di decessi nelle Regioni del Nord e Centro Italia e nelle PA. La distribuzione della popolazione italiana delle Regioni del Nord e Centro Italia e delle PA è stata fornita dall'Istituto nazionale di statistica (Istat).²⁴

STUDIO DI COORTE

Successivamente, è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo sui soggetti residenti in FVG ai quali, nel periodo compreso tra il 29.02.2020 e il 25.06.2020, era stato effettuato almeno un tampone rino-orofaringeo (di seguito, denominato tampone) con esito positivo per COVID-19. La fonte di dati è costituita dalle basi dati alimentate dagli applicativi gestionali della Regione FVG, in cui i dati sono stati resi anonimi e associati a chiave anagrafica. Per ciascun soggetto della coorte, l'inizio del periodo di osservazione coincide con la data del prelievo del primo tampone con esito positivo a COVID-19; al momento del tampone, il soggetto doveva essere vivo. La fine dell'osservazione coincide per ciascun soggetto con il primo dei seguenti eventi: decesso, guarigione oppure censura, nel caso in cui il soggetto fosse ancora in vita e positivo al termine del periodo di osservazione (25.06.2020). La causa di decesso è stata assegnata a COVID-19 se un soggetto è risultato non guarito al momento dell'evento. È stato considerato guarito il soggetto inizialmente positivo a COVID-19, che risultava negativo ad almeno 2 tamponi consecutivi: in questo caso, la data di guarigione coincide con la data di prelievo del secondo tampone negativo.

Per ciascun soggetto, sono stati considerati: età all'inizio del periodo di osservazione, genere, Provincia di residenza e se fosse ospite in una residenza protetta per anziani. Sono state calcolate le distribuzioni di frequenza e percentuale per le variabili categoriche; media, deviazione standard (ds), mediana e intervallo interquartile (IRQ) per le variabili continue.

Nella coorte in studio, il rischio di morire per COVID-19 è stato stimato applicando il modello di regressione a rischi competitivi di Fine e Gray²⁵ in cui l'evento d'interesse era il decesso e l'evento competitivo era la guarigione. Mediante il modello di regressione di Fine e Gray è stato stimato anche il rischio di guarigione, in cui il decesso era l'evento competitivo. Sono stati generati modelli di regressione dei rischi proporzionali di Cox specifici per causa per l'evento decesso e per l'evento guarigione. Non sono state osservate deviazioni sostanziali dall'ipotesi dei rischi proporzionali. Nei modelli denominati «A» sono state considerate le seguenti variabili esplicative: il genere, l'età all'inizio del periodo di osservazione e se i soggetti erano ospiti in una residenza protetta per anziani. Nei modelli denominati «B» è stata considerata come variabile esplicativa anche la provincia di residenza. La variabile continua "età all'inizio del periodo di osservazione" non assume una forma lineare ed è stata, quindi, inserita nei modelli come categorica. Nei

risultati vengono presentati i *sub-hazard* ratio (SHR) e gli *hazard ratio* (HR), e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%), rispettivamente per le regressioni a rischi competitivi di Fine e Gray e per le regressioni dei rischi proporzionali di Cox specifici per causa. Le funzioni di incidenza cumulativa (CIF) del modello a rischi competitivi di Fine e Gray, considerato il decesso come l'evento di interesse e la guarigione come l'evento competitivo, sono presentate in tabella S1 (vedi materiali aggiuntivi on-line). Le stesse analisi statistiche sono state condotte nel sottogruppo di soggetti anziani con età ≥ 65 anni. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando SAS 9.4.

RISULTATI

RAPPORTI DI INCIDENZA (SIR) E MORTALITÀ (SMR) STANDARDIZZATI

In tabella 1 sono presentati SIR e SMR rispetto al dato italiano. In FVG, SIR e SMR risultano i più bassi tra le regioni del Nord Italia quando il confronto viene effettuato con il dato italiano: nel periodo compreso tra il 29.02.2020 e il 25.06.2020, in FVG sono risultati positivi a COVID-19 complessivamente 3.305 soggetti, con un'incidenza di COVID-19 inferiore del 36% rispetto al dato nazionale dello stesso periodo. Nello stesso periodo si registrano complessivamente 345 decessi in FVG: l'SMR mostra una mortalità inferiore del 57% rispetto allo standard nazionale (SMR 0,43; IC95% 0,37-0,50). Escludendo la Regione FVG e il Veneto, la cui incidenza di COVID-19 è prossima a 1 (SIR 0,98 IC95% 0,97-1,00), tra le regioni del Nord Italia il SIR varia da 1,34 della PA di Bolzano (IC95% 1,29-1,39) a 2,35 della Lombardia (IC95% 2,34-2,37) e della Valle d'Aosta (IC95%: 2,21-2,48). Allo stesso modo, la mortalità di FVG e Veneto è la più bassa registrata nel Nord Italia se confrontata con lo standard nazionale, con un SMR rispettivamente di 0,43 (IC95% 0,37-0,50) e 0,71 (IC95% 0,68-0,74). In Lombardia, si registra una mortalità quasi 3 volte maggiore se confrontata con quella nazionale (SMR 2,92; IC95% 2,88-2,97). Le Regioni del Centro Italia (Toscana, Abruzzo e Lazio) presentano incidenza e mortalità inferiori a quelle attese, mentre le Marche mostrano SIR e SMR prossimi a 1 (SIR 1,06; IC95% 1,04-1,09 e SMR 0,99; IC95% 0,93-1,06).

STUDIO DI COORTE

La coorte è costituita da 3.121 soggetti residenti in FVG con almeno un tampone con esito positivo a COVID-19 effettuato tra il 29.02.2020 e il 25.06.2020. Il tempo medio di osservazione nello studio era 26,1 (ds $\pm 14,8$) giorni e l'età media all'inizio dell'osservazione era 59,9 (ds $\pm 22,6$) anni. Il 12,6% dei soggetti aveva un'età compresa tra 70 e 79 anni e il 25,3% aveva 80 anni e più. Il 41,1% dei casi positivi era di genere maschile e il 21,9% era ospite in una residenza protetta per anziani. Il 41,5% dei casi positivi risiedeva in Provincia di Trieste, il 30,9% in Provincia di Udine, il 21,2% in Provincia di Pordenone e il rimanen-

REGIONE	CASI			DECESSI		
	O	A	SIR (IC95%)	O	A	SMR (IC95%)
NORD ITALIA						
Friuli Venezia Giulia	3.305	5.138	0,64 (0,61-0,68)	345	802	0,43 (0,37-0,50)
Piemonte	31.296	18.178	1,72 (1,70-1,74)	4.071	2.823	1,44 (1,40-1,49)
Lombardia	93.431	39.702	2,35 (2,34-2,37)	16.608	5.679	2,92 (2,88-2,97)
Veneto	19.257	19.558	0,98 (0,97-1,00)	2.006	2.817	0,71 (0,68-0,74)
PA Trento	4.855	2.120	2,29 (2,23-2,35)	405	304	1,33 (1,21-1,47)
PA Bolzano	2.634	1.965	1,34 (1,29-1,39)	292	265	1,10 (0,98-1,24)
Valle D'Aosta	1.194	509	2,35 (2,21-2,48)	146	75	1,95 (1,64-2,30)
Liguria	9.954	6.908	1,44 (1,41-1,47)	1.556	1.157	1,34 (1,28-1,41)
Emilia-Romagna	28.315	18.336	1,55 (1,53-1,56)	4.249	2.802	1,52 (1,47-1,56)
CENTRO ITALIA						
Toscana	10.224	15.650	0,65 (0,64-0,67)	1.101	2.450	0,45 (0,42-0,48)
Umbria	1.439	3.721	0,39 (0,37-0,41)	79	590	0,13 (0,11-0,17)
Marche	6.781	6.369	1,06 (1,04-1,09)	991	998	0,99 (0,93-1,06)
Lazio	8.051	22.972	0,35 (0,34-0,36)	835	3.187	0,26 (0,24-0,28)

Tabella 1. Rapporti di incidenza (SIR) e di mortalità (SMR) standardizzati e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%), basati su eventi osservati (O) e attesi (A) al 25.06.2020. Risultati riguardanti le regioni del Nord e Centro Italia e delle Province autonome (PA) di Trento e Bolzano confrontate con il dato nazionale dello stesso periodo stimato utilizzando la distribuzione percentuale per genere ed età di casi e decessi al 23.06.2020 forniti dall'Istituto superiore di sanità.

Table 1. Standardized incidence (SIR) and mortality ratios (SMRs) and 95% confidence intervals (95%CI), based on observed (O) and expected (A) events at 25.06.2020. Results for Northern and Central Regions of Italy and Autonomous Provinces (PA) of Trento and Bolzano compared with the national data in the same period estimated using the percentage distribution by gender and age of cases and deaths at 23.06.2020 provided by the Italian National Institute of Health.

CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI DELLA COORTE	UNITÀ DI MISURA		
TEMPO DI OSSERVAZIONE IN GIORNI	media±ds (mediana; IRQ)	26,1±14,8 (24,0; 16,0-34,0)	
ETÀ (ANNI) ALL'INIZIO DEL PERIODO DI OSSERVAZIONE	media±ds (mediana; IRQ)	59,9±22,6 (59; 44-80)	
CLASSI DI ETÀ (ANNI) ALL'INIZIO DEL PERIODO DI OSSERVAZIONE			
0-69	n. (%)	1.938	(62,1)
70-79	n. (%)	394	(12,6)
≥80	n. (%)	789	(25,3)
GENERE			
Maschi	n. (%)	1.283	(41,1)
Femmine	n. (%)	1.838	(58,9)
PROVINCIA			
Gorizia	n. (%)	202	(6,5)
Pordenone	n. (%)	660	(21,2)
Trieste	n. (%)	1.296	(41,5)
Udine	n. (%)	963	(30,9)
EVENTO			
Censurato	n. (%)	53	(1,7)
Guarito	n. (%)	2.760	(88,4)
Deceduto	n. (%)	308	(9,9)
OSPITE IN UNA RESIDENZA PER ANZIANI			
No	n. (%)	2.438	(78,1)
Si	n. (%)	683	(21,9)

DS: deviazione standard / standard deviation; IRQ: intervallo interquartile / interquartile range

Tabella 2. Caratteristiche generali dei soggetti della coorte in studio (n. 3.121).

Table 2. General characteristics of the study cohort's subjects (No. 3,121).

te in Provincia di Gorizia. Alla fine del periodo di osservazione, l'88,4% dei casi era guarito, il 9,9% era deceduto e il rimanente era vivo e positivo a COVID-19. (tabella 2). In tabella 3 sono riportati i risultati dei modelli (A e B) di regressione a rischi competitivi di Fine e Gray²⁵ per l'evento «decesso» (il cui evento competitivo è la guarigione) e per l'evento «guarigione» (il cui evento competitivo è il decesso). L'SHR di decesso (modello B) è più elevato sia per la classe d'età 70-79 anni (SHR 16,13; IC95% 9,73-26,74) sia per la classe d'età 80 anni e più (SHR 35,58; IC95% 21,77-58,15) rispetto ai soggetti con meno di 70 anni; è più elevato nei maschi (SHR 1,71; IC95% 1,34-2,17). Essere ospite in una residenza protetta per anziani (SHR 0,91; IC95% 0,69-1,20) non sembra essere un fattore associato al *sub-hazard* di decesso. Per quanto concerne la provincia quale variabile esplicativa, l'SHR di decesso della provincia di Trieste appare sovrapponibile a quella di Pordenone usata come riferimento; per le province di Udine e Gorizia, gli SHR di decesso sembrerebbero invece inferiori al riferimento. L'SHR di guarigione (modello B) è inferiore per i soggetti appartenenti alle classi d'età più elevate (70-79 anni e ≥80 anni) rispetto ai soggetti con età <70 anni e per i maschi; essere ospite in una residenza protetta per anziani non sembra essere un fattore associato al *sub-hazard* di guarigione. L'SHR di guarigione è più elevato sia per la provincia di Udine sia per quella di Gorizia rispetto alla provincia di Pordenone, mentre la provincia di Trieste sembra essere sovrapponibile alla provincia di riferimento (tabella 3, modello B). In tabella 4 sono riportati i risultati dei modelli (A e B) di regressione dei rischi proporzionali di Cox specifici per causa per l'evento decesso per COVID-19 e per l'evento guarigione da COVID-19. Gli HR di decesso e di guarigione sono molto simili ai rispettivi SHR di decesso e guarigione per tutte le variabili esplicative incluse nei modelli. I grafici relativi alle CIF sono disponibili nelle figure S1-S7. Dall'analisi condotta solo nei soggetti anziani (età ≥65 anni), il *sub-hazard* (SHR 0,88; IC95% 0,67-1,15) e l'*hazard* (HR 0,84; IC95% 0,65-1,09) di decesso degli ospiti in una residenza protetta per anziani, rispetto a chi non era ospite è molto simile ai risultati dell'intera coorte; anche per il *sub-hazard* (SHR 0,97; IC95% 0,83-1,12) e l'*hazard* di guarigione (HR 0,94; IC95% 0,81-1,09) i risultati sono simili a quelli dell'intera coorte (tabelle S3 e S4) (modello B).

DISCUSSIONE

SIR e SMR, utili a caratterizzare il contesto di studio e l'impatto dell'epidemia in FVG, sono stati calcolati attraverso l'incidenza e la mortalità italiana e sono evidentemente influenzati dalla distribuzione dei casi osservati che sul territorio nazionale è disomogenea. Appare evidente, infatti, che la diffusione del SARS-CoV-2 è avvenuta prevalentemente nelle Regioni del Centro-Nord; l'80,3% dei 240.455 casi osservati al 30.06.2020 si concentra in poche regioni: Lombardia, Piemonte, Emilia-Romagna, Vene-

to, Toscana e Liguria.² Considerato il gradiente Nord-Sud nella diffusione dell'epidemia di COVID-19 e la collocazione geografica del FVG, sulla base dell'incidenza nazionale ci si poteva attendere un impatto elevato. Se poi si considera che la standardizzazione per età è stata incompleta, poiché effettuata su dati disponibili solo per classi decennali e non più finemente stimate, e che il FVG presenta la popolazione con il terzo più elevato indice di vecchiaia relativo al 2019, ciò ha probabilmente lasciato un certo grado di confondimento residuo legato all'età²⁶ attenuando le diversità del FVG rispetto ad altre regioni.

Nonostante questo, SIR e SMR mostrano come, nel complesso, in FVG la circolazione del SARS-CoV-2 e la mortalità a questo associata siano state largamente inferiori rispetto all'atteso. Questo risultato è coerente con il tasso di mortalità COVID-19 standardizzato, per 100.000 abitanti, calcolato dall'Istat per il periodo gennaio-maggio 2020, che stima per il FVG un tasso pari a 20, a differenza di quello medio nazionale pari a 46,8 e di quello relativo alle sole Regioni del Nord pari a 83,1.²⁷

Tra gli altri fattori che nella presente analisi appaiono associati all'*outcome* ci sono genere ed età: nei maschi, il *sub-hazard* (tabella 3) e l'*hazard* di decesso (tabella 4) sono entrambi pari a 1,71, coerentemente con quanto presente in letteratura. I bollettini periodici diffusi dall'ISS recanti la letalità per genere e fascia d'età decennale mostrano stime costantemente più elevate per il genere maschile in ogni fascia d'età.² In aggiunta, come già accennato, un'analisi di sopravvivenza¹⁰ relativa a una coorte di persone residenti a Wuhan (Cina) mostra anch'essa che il genere maschile è associato a una maggiore gravità della malattia e a un rischio di decesso più elevato (HR 1,72; IC95%: 1,05-2,82). Nella medesima analisi, anche l'età superiore ai 65 anni rappresenta un fattore di rischio (HR 1,72; IC95%: 1,09-2,73). Nell'analisi qui presentata, l'età non è stata dicotomizzata, ma analizzata come variabile categorica (anni), mostrando un HR di decesso più elevato sia per la classe d'età 70-79 (HR 15,38 IC95% 9,27-25,52) sia per la classe d'età 80 anni e più (HR 33,44; IC95% 20,60-54,30) rispetto ai soggetti con meno di 70 anni (tabella 3).

Per quanto concerne le residenze protette per anziani (tabella 3), non vi è evidenza che la condizione di ospite incrementi il *sub-hazard* e l'*hazard* di decesso sia nell'intera coorte in studio sia nel sotto gruppo degli anziani (≥65 anni d'età). Tale risultato, che a nostro avviso fornisce uno spunto interessante in considerazione dell'attenzione rivolta al contesto delle residenze per anziani,^{20,21} andrebbe ulteriormente approfondito con analisi che considerino le comorbidità degli ospiti e le eventuali differenze di tipo organizzativo e assistenziale delle strutture presenti in FVG. Nel territorio afferente alle province di Gorizia e Trieste, le residenze per anziani presentano un numero medio di posti letto pari rispettivamente a 62,2 e 34,5, mentre le strutture della provincia di Udine e della provincia di Pordenone presentano medie rispettive di 82,5 e 79,3 posti letto

VARIABILI INDIPENDENTI	CATEGORIA DI RIFERIMENTO	DECESSO				GUARIGIONE			
		MODELLO A		MODELLO B		MODELLO A		MODELLO B	
		SHR	(IC95%)	SHR	(IC95%)	SHR	(IC95%)	SHR	(IC95%)
CLASSI D'ETÀ (ANNI) ALL'INIZIO DEL PERIODO DI OSSERVAZIONE*									
70-79	<70	16,60	(10,03-27,50)	16,13	(9,73-26,74)	0,51	(0,45-0,58)	0,51	(0,45-0,58)
≥80		37,09	(22,69-60,64)	35,58	(21,77-58,15)	0,34	(0,30-0,39)	0,34	(0,30-0,39)
GENERE									
Uomini	Donne	1,72	(1,35-2,19)	1,71	(1,34-2,17)	0,89	(0,82-0,96)	0,88	(0,81-0,95)
OSPITE IN UNA RESIDENZA PER ANZIANI									
Sì	No	0,94	(0,71-1,23)	0,91	(0,69-1,20)	0,98	(0,86-1,12)	0,94	(0,82-1,08)
PROVINCIA DI RESIDENZA:									
Gorizia	Pordenone	–		0,37	(0,15-0,91)	–		1,35	(1,12-1,62)
Trieste		–		0,97	(0,72-1,31)	–		0,93	(0,85-1,02)
Udine		–		0,68	(0,49-0,96)	–		1,83	(1,64-2,03)

SHR: sub-hazard ratio / *sub-hazard ratio*

* età all'inizio del periodo di osservazione / *age at the beginning of the follow-up*

Tabella 3. Modelli multipli di regressione a rischi competitivi di Fine e Gray nell'intera coorte (n. 3.121).

Table 3. Multiple Fine and Gray competing risks regression in the whole cohort (No. 3,121).

VARIABILI INDIPENDENTI	CATEGORIA DI RIFERIMENTO	DECESSO				GUARIGIONE			
		MODELLO A		MODELLO B		MODELLO A		MODELLO B	
		HR	(IC95%)	HR	(IC95%)	HR	(IC95%)	HR	(IC95%)
CLASSI D'ETÀ (ANNI) ALL'INIZIO DEL PERIODO DI OSSERVAZIONE*									
70-79	<70	15,74	(9,49-26,11)	15,38	(9,27-25,52)	0,72	(0,64-0,82)	0,69	(0,61-0,79)
≥80		34,52	(21,27-56,03)	33,44	(20,60-54,30)	0,63	(0,55-0,72)	0,61	(0,53-0,70)
GENERE									
Uomini	Donne	1,72	(1,36-2,18)	1,71	(1,35-2,17)	0,97	(0,90-1,05)	0,96	(0,88-1,03)
OSPITE IN UNA RESIDENZA PER ANZIANI									
Sì	No	0,89	(0,69-1,15)	0,87	(0,53-1,06)	0,92	(0,80-1,06)	0,94	(0,81-1,08)
PROVINCIA DI RESIDENZA:									
Gorizia	Pordenone	–		0,42	(0,17-1,04)	–		1,24	(1,05-1,46)
Trieste		–		0,98	(0,73-1,32)	–		0,92	(0,83-1,01)
Udine		–		0,75	(0,53-1,06)	–		1,91	(1,72-2,12)

HR: hazard ratio / *hazard ratio*

* età all'inizio del periodo di osservazione / *age at the beginning of the follow-up*

Tabella 4. Modelli multipli di regressione dei rischi proporzionali di Cox specifico per causa nell'intera coorte (n. 3.121).

Table 4. Multiple regression of cause-specific Cox proportional hazard in the whole cohort (No. 3,121).

per struttura.²⁸ Queste differenze potrebbero tradursi in modelli organizzativi e assistenziali diversi nella gestione di ospiti con diversi livelli di autosufficienza o fragilità.

LIMITI E PUNTI DI FORZA DELLO STUDIO

Lo studio condotto presenta alcuni limiti: anzitutto, non erano disponibili informazioni relative alle comorbidità presentate dai soggetti della coorte né su altri potenziali fattori di rischio (esposizione occupazionale, esposizione a fattori ambientali eccetera) associati all'*outcome*. Si tratta di un'analisi condotta a epidemia non ancora conclusa, quindi con mortalità potenzialmente sottostimata.

Lo studio presenta anche diversi punti di forza: sono stati arruolati tutti i casi di COVID-19 diagnosticati nei residenti del FVG nel periodo di osservazione, seguendo i soggetti per un periodo di tempo relativamente lungo. L'utilizzo delle basi dati amministrative ha permesso un accesso rapido ed economico ai dati anonimizzati. Inoltre, sono

state esplorate le differenze di mortalità da COVID-19 all'interno del territorio regionale modellando l'effetto del tempo e aggiustando le stime per i principali fattori associati all'*outcome* (genere ed età), esplorando al contempo un contesto sensibile per la diffusione dell'epidemia.

CONCLUSIONI

Mentre le altre regioni e PA del Nord Italia hanno mostrato incidenza e mortalità standardizzate più elevate rispetto all'Italia, ciò non si è verificato nel FVG e nel Veneto. In FVG, genere maschile ed età sono stati determinanti importanti di decesso, mentre non c'è evidenza che la condizione di ospite in una residenza per anziani incrementi il *sub-hazard* e l'*hazard* di decesso.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Data di sottomissione: 15.07.2020

Data di accettazione: 07.09.2020

BIBLIOGRAFIA

- Ministero della Salute. Covid-19 - Situazione in Italia. Disponibile all'indirizzo: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5351&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto> (ultimo accesso: 12.07.2020).
- Istituto Superiore della Sanità: Epidemia Covid-19 Aggiornamento nazionale 30 giugno 2020 – ore 11:00. Roma, 3 luglio 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-Covid-19_30-giugno-2020.pdf (ultimo accesso: 12.07.2020).
- Gruppo Italiano per La Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE). Elaborazione GIMBE da dati confermati alla Protezione Civile. Aggiornamento 06.05.2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gimbe.org/index.php> (ultimo accesso: 12.07.2020).
- Valent F, Gallo T, Mazzolini E et al. A cluster of Covid-19 cases in a small Italian town: a successful example of contact tracing and swab collection. *Clin Microbiol Infect* 2020;51198-743X(20)30236-6.
- Goldstein JR, Lee RD. Demographic Perspectives on Mortality of Covid-19 and Other Epidemics. National Bureau of Economic Research 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nber.org/papers/w27043> (ultimo accesso: 12.07.2020).
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42.
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) in Italy. *JAMA* 2020;323(14):1335.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiology of Covid-19. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>
- Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C et al. Suppression of Covid-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *medRxiv*. 2020:2020.04.17.20053157
- Li X, Xu S, Yu M et al. Risk factors for severity and mortality in adult Covid-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):110-18.
- Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on Covid-19 outcomes in Europe. Version 2. *Biol Sex Differ* 2020;11(1):29.
- Conti P, Younes A. Coronavirus Cov-19/Sars-Cov-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(2):339-43.
- Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with Covid-19. *Lancet Respir Med* 2020;(4):e20.
- Bhopal R. Covid-19 Worldwide: We need precise data by age group and sex urgently. *BMJ* 2020;369:m1366.
- Wenham C, Smith J, Morgan R. Covid-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet* 2020;395(10227):846-48.
- Global Health 5050. Men, sex, gender and Covid-19. 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://globalhealth5050.org/covid19/men-sex-gender-and-covid-19/>
- Gardner W, States D, Bagley N. The coronavirus and the risks to the elderly in long-term care. *J Aging Soc Policy* 2020; 32(4-5):310-15.
- Hsu AT, Lane N, Sinha SK et al. Impact of Covid-19 on residents of Canada's long-term care homes – ongoing challenges and policy response. LTCovid. org, International Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://lccovid.org/wp-content/uploads/2020/04/LTC-COVID19-situation-in-Canada-22-April-2020-1.pdf>
- Barnett ML, Grabowski DC. Nursing homes are the ground zero for Covid-19 pandemic. *JAMA* 2020;1(3):e200369.
- American Geriatrics Society. American Geriatrics Society Policy Brief: COVID-19 and Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc* 2020;68(5):908-11.
- APRIRE Network. Emergenza Covid-19: Prevenzione e gestione nelle residenze socio-sanitarie per anziani. 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.aprirenetwork.it/book/emergenza-covid-19-prevenzione-e-gestione-nelle-rsa/>
- Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research. Volume II – the Design and Analysis of Cohort Studies*. IARC Sci Publ 1987;(82):1-406.
- Istituto Superiore di Sanità. Epidemia Covid-19. Aggiornamento nazionale 23 giugno 2020 – ore 11:00. Roma, 26 giugno 2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-Covid-19_23-giugno-2020.pdf (ultimo accesso: 12.07.2020).
- Istat. Dati relativi al 1° gennaio 2020. Disponibile all'indirizzo: http://dati.istat.it/In-dex.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1 (ultimo accesso: 12.07.2020).
- Fine J P, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94(446):496509
- DEMO-GEO ISTAT. Indicatori demografici. Disponibile all'indirizzo: <http://demo.istat.it/altridati/indicatori/index.html> (ultimo accesso: 13.07.2020).
- Istat. Impatto dell'epidemia covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente periodo gennaio-maggio2020. Disponibile all'indirizzo https://www.istat.it/it/files//2020/07/Rapp_Istat_Iss_9luglio.pdf (ultimo accesso: 12.07.2020).
- Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. OpenData. Disponibile all'indirizzo: <https://www.dati.friuliveneziaigiulia.it/widgets/hquw-jvjs> (ultimo accesso: 12.07.2020).