

Odhad úmrtnosti na COVID-19

Odborné shrnutí



4 srpen 2020

Shrnutí

Důležitou charakteristikou infekční choroby, zvláště takové, kterou způsobuje nový patogen SARS-CoV-2, je její závažnost, jejímž konečným měřítkem je schopnost choroby způsobit smrt. Úmrtnost pomáhá pochopit, jak je daná choroba závažná, identifikovat rizikovou populaci a vyhodnotit kvalitu zdravotnictví.

K vyhodnocení podílu nakažených, kteří chorobě podlehnou, slouží dvě měřítka. Prvním je úmrtnost na infekci (IFR - infection fatality ratio), která odhaduje míru úmrtí v poměru ke všem nakaženým. Druhým je míra úmrtnosti na případy (CFR - case fatality ratio), které odhaduje poměr úmrtí mezi pozitivně diagnostikovanými případy.

Pro přesné měření IFR musí být znám celkový obraz počtu těch, kteří se nemocí nakazili, a těch, kteří na nemoc zemřeli. Následně se v této rané fázi pandemie většina odhadů úmrtnosti zakládá na případech, které se zjistí monitoringem, a vypočítají se za použití metod hrubého odhadu, čímž se pro státy získají odhady CFR v rozpětí od 0,1% po více než 25%.

Pro COVID-19, podobně jako u jiných infekčních onemocnění, se úroveň přenosu odhaduje jako menší, než je ve skutečnosti, a to proto, že je podstatná část lidí s touto infekcí buď asymptomatická, nebo mají jen mírné příznaky, a tak se k lékařskému vyšetření nedostaví [1,2]. Testování, či lékařskou pomoc nevyhledají ani skupiny, které jsou zanedbávané nebo nedosahují na standardní péči. Nedostatečná detekce nakažených se může během epidemie ještě zhoršit, protože jsou testovací kapacity omezené a přednostně slouží pro vážné případy a ohrožené skupiny (jako jsou zdravotníci přední linie, starší lidé a lidé s komorbiditou) [3,4]. Některé případy jsou mylně diagnostikovány a připsány jiné chorobě s podobnými klinickými projevy, jako např. chřipce.

Rozdíly v úmrtnosti mezi skupinami obyvatel i státy jsou důležitými ukazateli potenciálního rizika úmrtí, které směřují politická rozhodnutí, jež během probíhající pandemie COVID-19 určují rozmístění omezených zdravotnických zdrojů. Tento dokument si klade za cíl pomoci státům odhadnout CFR, a pokud možno i IFR, tak vhodně a přesně, jak jen to bude možné, přičemž chce ve svém odhadu brát v potaz i možné odchylky.

Poznámka k terminologii:

Akronym CFR se používá k stanovení míry úmrtnosti mezi všemi infikovanými, a odkazuje se k němu jako k míře úmrtnosti na případy (case fatality rate), ačkoliv přísně vzato je to termín nepřesný, protože termín míra se zde užívá k pojmenování časové složky, která v CFR absentuje. Někteří autoři se tuto nekonzistentnost snažili napravit tím, že používají termín poměr fatality, nebo míry úmrtí mezi všemi osobami s chorobou, které nejsou vázány čitatelem jako podmnožinou jmenovatele (tj. definicí zlomku). Méně častý pojem "riziko úmrtí na případy" je správný pouze tehdy, pokud je známo klinické trvání choroby. Pro účely tohoto dokumentu použijeme termín "míra úmrtnosti na případy".

Definice případu COVID-19 a smrti na COVID-19

K definici případu COVID-19 přistupují státy různě. Následně se budou čítatel i jmenovatel jakéhokoliv vzorce pro výpočet míry úmrtnosti lišit podle toho, jak jsou definovány. SZO doporučuje použít definici pro monitoring, která je dostupná v Prozatímních pokynech pro Globální dozor nad COVID-19 [5].

Smrt na COVID-19 se pro účely monitoringu definuje jako úmrtí v důsledku klinicky odpovídajícího onemocnění u osoby s potvrzenou nebo pravděpodobnou nákazou původcem COVID-19, pokud není přítomna jiná příčina úmrtí, která s COVID-19 nesouvisí (například úraz). Zároveň se nesmí jednat o osobu, která se mezi onemocněním COVID-19 a úmrtím zcela uzdravila [6].

Výpočet IFR

Skutečnou závažnost onemocnění lze popsat jako úmrtnost na infekci:

$$\text{úmrtnost na infekci (IFR, v \%)} = \frac{\text{počet úmrtí na chorobu}}{\text{počet infikovaných jedinců}} \times 100$$

Sérologické testování náhodného reprezentativního vzorku populace pro doložení expozice patogenu je důležitou metodou pro odhad skutečného počtu infikovaných jedinců [7,8,9]. V současnosti v celosvětovém měřítku probíhá mnoho takových průzkumů [10] a některé z nich dosud implikují zásadní podhodnocení případů, přičemž odhady IFR konvergují průměrně mezi 0.5 - 1% [10-12].

Sérologické studie vyžadují značnou časovou investici času i zdrojů, proto je v mnoha případech nebude možné dokončit včas, pokud vůbec budou dokončeny. Nicméně je zásadní, aby se i nadále monitorovaly trendy v závažnosti v reálném čase. V takových situacích je třeba činit odhady na základě rutinně monitorovaných dat, které obvykle sestávají z agregovaných záznamů případů a úmrtí v čase.

Výpočet CFR

Míra úmrtnosti na případy (CFR) je poměr počtu mrtvých vůči počtu diagnostikovaných případů a je tudíž ukazatelem závažnosti mezi diagnostikovanými případy:

$$\text{míra úmrtnosti na případy (CFR, v \%)} = \frac{\text{počet úmrtí na chorobu}}{\text{počet diagnostikovaných jedinců}} \times 100$$

Spolehlivé údaje CFR, které by bylo možné použít pro vyhodnocení smrtelnosti epidemické vlny a vyhodnotit implementovaná opatření na ochranu veřejného zdraví, jsou dostupná až na konci vlny poté, co byly všechny případy vyřešeny (postižení jedinci se buď uzdravili, nebo zemřeli). Avšak tyto výpočty nemusejí obstát v právě probíhající epidemii, protože potřebují 2 předpoklady:

Předpoklad 1: Pravděpodobnost detekce případů a smrti jsou v průběhu epidemie konzistentní.

Při propuknutí se monitoring většinou zaměřuje na symptomatické pacienty, kteří vyhledají odbornou pomoc, proto lehčí a asymptotické případy detekci unikají, čímž se CFR nadhodnotí. Toto nadhodnocení se může snížit souběžně s navyšováním testování a aktivního vyhledávání případů. Jednou metodou, jak se tomu vyhnout, je analýzu zbavit případů, které se objevily před zavedením masivního monitoringu, včetně zavedení jasných definic daného případu (metoda též zvaná left-censoring).

Předpoklad 2: Všechny případy byly vyřešeny (tedy všechny zjištěné případy se buď uzdravily nebo zemřely).

Během probíhající epidemie mohly některé z aktivních případů, které byly diagnostikovány, zemřít, což způsobí podhodnocení CFR, které se stanovilo ještě před tím, než zemřeli. Tento efekt se ještě zesílí v rychle se šířících epidemiích (např. během období exponenciálního růstu COVID-19).

Výpočet CFR v průběhu epidemie

CFR vypočítané pomocí výše uvedeného vzorce v průběhu epidemie předkládá podmíněný odhad CFR a je ovlivněn výpadky v datech o případech a úmrtích [13]. To vede v průběhu epidemie k velkým pohybům v odhadech CFR, které se postupně blíží ke stabilnímu konečnému odhadu CFR s tím, jak se aktivní případy ukončují.

Jednoduchým řešením pro zmírnění zkreslení, která vznikají v důsledku zpoždění dořešených případů během probíhající epidemie, je omezit analýzu na vyřešené případy:

$$\text{míra úmrtnosti na případy (CFR, v \%)} = \frac{\text{počet úmrtí na chorobu}}{\text{počet úmrtí na chorobu} + \text{počet uzdravených}} \times 100$$

Tato metoda však neeliminuje veškeré nepřesnosti s ohledem na zpožděné údaje. Nepřesnosti mohou například způsobit rozdíly v době, kterou různé případy potřebují k vyřešení. Například, pokud osoby na chorobu umírají za dobu kratší, než je potřeba na uzdravení, může být CFR nadhodnocené. Pokud platí opak, je podhodnoceno. Proto lze uplatnit sofistikovanější přístup, který využívá k předpovědi výsledků u aktivních případů statistické postupy založené na výsledcích minulých, včetně upravené Kaplan-Meierovy analýzy přežití [14,15]. Dvě důležité nevýhody těchto přístupů jsou, za prvé, vyžadují individualizovaná data, která jsou může dostupná v reálném čase, než agregovaná data o nakažených a zemřelých. Za druhé, nelze je provést jednoduše, protože vyžadují složitější statistické metody.

Zohlednění rizikových skupin

Všeobecně se uvádí, že závažnost průběhu COVID-19 významně ovlivňuje věk, pohlaví a komorbidity [10,16,17], a existují důkazy i o dalších nezávislých rizikových faktorech, jako je etnická příslušnost. Jakýkoliv pokus o podchycení jednoho měřítka úmrtnosti v populaci bude zmařen kvůli heterogenitě různých rizikových skupin a významnému zkreslení, které vznikne různým rozložením těchto skupin v populaci i mezi populacemi [19]. Mělo by se proto vyvinout úsilí vypočítat odhady rizika úmrtí ve specifických, rizikových skupinách, aby bylo možné snáze popsat skutečné schéma úmrtnosti v populaci.

Možné zkreslení v detekci případů a úmrtí

Tato zkreslení mohou během epidemie vznikat z různých důvodů:

- Na začátku epidemie budou diagnostikované případy s větší pravděpodobností závažné nebo smrtící. Pacienti s vážným průběhem choroby se s větší pravděpodobností dostaví do zdravotnického zařízení, kde diagnózu potvrdí laboratorní testy.
- Zpoždění v udávaném počtu úmrtí může vést k podhodnocení CFR.
- Případy COVID-19 a následných úmrtí, které nejsou v komunitě zaznamenány nebo jsou ohlášeny pozdě, protože byly původně nesprávně připisovány jiným důvodům.
- Pokud se nahlašují spíše úmrtí než uzdravené případy, dojde k nadhodnocení CFR. Opak vede k podhodnocení.

Všechna úmrtí nebudou připsána správné příčině, ačkoliv zjišťování příčin smrti podléhá menšímu zkreslení než diagnostika případů.

Závěr

Během pandemie COVID-19 jsme zaznamenali rozsáhlé rozdíly v naivních odhadech CFR, které mohou být zavádějící. Z mnoha různých příčin je složité porovnávat státy mezi sebou, protože různou měrou diagnostikují a oznamují všechny úmrtí na COVID-19. Dále mohou používat rozdílné metodiky definice

případu a testování, nebo používat rozdílnou metodiku pro počítání případů (např. netestují nebo nezapočítávají případy s mírným průběhem nemoci). Rozdíly v CFR lze částečně vysvětlit i způsobem, jakým se nakládá s časovými výpadky. Úlohu mohou sehrát i rozdílná kvalita péče nebo intervence, které se zavádějí v různých etapách choroby. Nakonec se může stát od státu lišit i profil pacientů (např. věk, pohlaví, etnikum a další komorbiditý).

Reference

1. Kim G-U, Kim M-J, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26: 948.e1–948.e3.
2. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S-M, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020;94: 154–155.
3. Lau H, Khosrawipour T, Kocbach P, Ichii H, Bania J, Khosrawipour V. Evaluating the massive underreporting and undertesting of COVID-19 cases in multiple global epicenters. *Pulmonology.* 2020. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.05.015
4. Niehus R, De Salazar PM, Taylor AR, Lipsitch M. Using observational data to quantify bias of traveller-derived COVID-19 prevalence estimates in Wuhan, China. *Lancet Infect Dis.* 2020;20: 803–808.
5. World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-human-infection-with-covid-19-virus-interim-guidance>
6. World Health Organization. International guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as a cause of death. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf?ua=1
7. Metcalf CJE, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, Lessler J, et al. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet.* 2016;388: 728–730.
8. Kritsotakis E. On the Importance of Population-Based Serological Surveys of SARS-CoV-2 Without Overlooking Their Inherent Uncertainties. doi:10.20944/preprints202005.0194.v1.
9. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/serology-in-the-context-of-covid-19>
10. Perez-Saez FJ, Lauer SA, Kaiser L, Regard S, Delaporte E, Guessous I, et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect Dis* doi:10.1016/S1473-3099(20)30584-3
11. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31304-0.
12. The infection fatality rate of COVID-19 in Stockholm – Technical report. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/53c0dc391be54f5d959ead9131edb771/infection-fatality-rate-covid-19-stockholm-technical-report.pdf>
13. Nishiura H, Klinkenberg D, Roberts M, Heesterbeek JA. Early epidemiological assessment of the virulence of emerging infectious diseases: a case study of an influenza pandemic. *PLoS One.* 2009;4(8):e6852. Published 2009 Aug 31. doi:10.1371/journal.pone.0006852.
14. Ghani AC, Donnelly CA, Cox DR, Griffin JT, Fraser C, Lam TH, et al. Methods for estimating the case fatality ratio for a novel, emerging infectious disease. *Am J Epidemiol.* 2005;162: 479–486.
15. Lipsitch M, Donnelly CA, Fraser C, Blake IM, Cori A, Dorigatti I, et al. Potential Biases in Estimating Absolute and Relative Case-Fatality Risks during Outbreaks. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2015. p. e0003846. doi:10.1371/journal.pntd.0003846.
16. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2020; 1–7.
17. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2020;65: 533–546.
18. Pan D, Sze S, Minhas JS, Bangash MN, Pareek N, Divall P, et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;23: 100404.
19. Angelopoulos A, Pathak R, Varma R, Jordan MI. Identifying and Correcting Bias from Time- and Severity-Dependent Reporting Rates in the Estimation of the COVID-19 Case Fatality Rate. *SSRN Electronic Journal.* doi:10.2139/ssrn.3556644.

SZO neustále pozorně sleduje jakékoliv změny, které by mohly ovlivnit údaje uvedené v tomto odborném shrnutí. Pokud se změní jakékoliv okolnosti, vydá SZO jeho aktualizaci. V případě, že žádná aktualizace nenastane, platí tento dokument 2 roky od data vydání.

© World Health Organization 2020. Některá práva vyhrazena. Tento dokument je dostupný jako licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Ref. číslo SZO: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mortality/2020.1](https://www.who.int/publications/m/item/who-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1)