

LA SINDROME POST-COVID: FAR FRONTE AD UNA NUOVA EMERGENZA DI SANITÀ PUBBLICA CON UNA GESTIONE INNOVATIVA E IL NETWORK BUILDING

LONG-COVID: UN'ANALISI EPIDEMIOLOGICA RETROSPETTIVA SU DATI DI FLUSSO DELLA LOMBARDIA

PIETRO MAGNONI, ANTONIO GIAMPIERO RUSSO

WORKSHOP CONCLUSIVO PASCNET

UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE DI MILANO

16 GENNAIO 2025



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ATS Milano
Città Metropolitana

Fondazione
CARIPLO



*Bando Cariplo "Networking, ricerca e
formazione sulla Sindrome Post Covid"*

*Progetto ID. 2021-4388 Finanziato da
Fondazione Cariplo*

WP 1 – Studi retrospettivi

Task 1

«Mapping the COVID-19 Epidemic in Lombardy (2020-2022): A Comprehensive Study of Temporal Dynamics, Geographic Spread, and Key Risk Factors»

Task 2

Identificazione degli effetti a lungo termine del COVID a partire da flussi informativi sanitari

Task 3

Protocollo per la realizzazione di studi retrospettivi su esiti specifici, con applicazione alla popolazione di ATS Milano

WP 1 – Studi retrospettivi

Task 1:

- **Network** delle ATS che coinvolgeva 7 delle 8 ATS della regione.
- Successo nell'**adesione di ATS Insubria** grazie all'approccio collaborativo del network, evidenziando il valore aggiunto della condivisione delle risorse e delle metodologie.
- **Privacy e qualità** dei dati garantite attraverso un processo strutturato di raccolta e verifica di dati aggregati.
- **Base Normativa Regole 2024:** 11.2.3.3. Sequele post acute dell'infezione da SARS-CoV-2 (PASC).

Task 2:

- Conduzione di una **revisione della letteratura** per l'identificazione di traccianti rilevanti per gli studi retrospettivi.
- Implementazione di **soluzioni innovative** per migliorare la qualità e la trasportabilità valorizzando le esperienze pregresse e le evidenze scientifiche.

Task 3:

- Realizzazione di uno **studio pilota** su ATS Milano, volto a testare la **fattibilità e l'efficacia delle metodologie** sviluppate.
- Presentazione al Comitato Etico Territoriale (CET) di riferimento per **garantire la conformità normativa e l'eticità del progetto**.
- Ulteriore **rafforzamento delle misure di privacy e qualità dei dati** per promuovere standard replicabili in contesti analoghi.

WP 1 – Studi retrospettivi – Task 1

Task 1

«Mapping the COVID-19 Epidemic in Lombardy (2020-2022): A Comprehensive Study of Temporal Dynamics, Geographic Spread, and Key Risk Factors»

Studio di coorte con dati pseudo-anonimizzati e aggregati dalle Epidemiologie delle 8 ATS lombarde

Outcome considerati:

- Incidenza di COVID-19
- % di test positivi
- Ricoveri per COVID-19
- Mortalità per COVID-19

Analisi:

- Trend temporali (andamento mese-mese per ATS e Distretti)
- Distribuzione spaziale (per ATS e Distretti in 4 periodi-ondata)
- Modelli di regressione per identificare fattori di rischio [incidenza, mortalità]

WP1.T1 – Dati raccolti

Tab 11. Baseline (strati)

Comune/CAP di domicilio

Sesso

Classe d'età (0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-64, 65+ anni)

Paese di nascita (Italia/estero)

Comorbidità (numero; presenza di patologie cardiache, venose, respiratorie, nefrologiche, neuro-psichiatriche, oncologiche, diabete mellito tipo 2)

Indice di fragilità comunale

Indice di deprivazione [pesato a livello di Comune/CAP]

Mese-anno

Popolazione («denominatore»)

Tab 12. Tamponi

Tipo test (antigenico, molecolare, non noto)

Totale test

Totale positivi

Tab 13. Pronto Soccorso

Triage (critico/non critico)

Sintomatologia COVID-like (sì/no)

Totale accessi

Tab 14. Ricoveri ospedalieri

Diagnosi COVID (sì/no)

Diagnosi COVID-like (sì/no)

Totale ricoveri

Tab 15. Vaccinazioni

Totale dosi di vaccino somministrate

Totale soggetti con ≥ 1 dose

Totale soggetti con ciclo completo

Totale soggetti con ≥ 1 dose booster

Tab 16. Mortalità

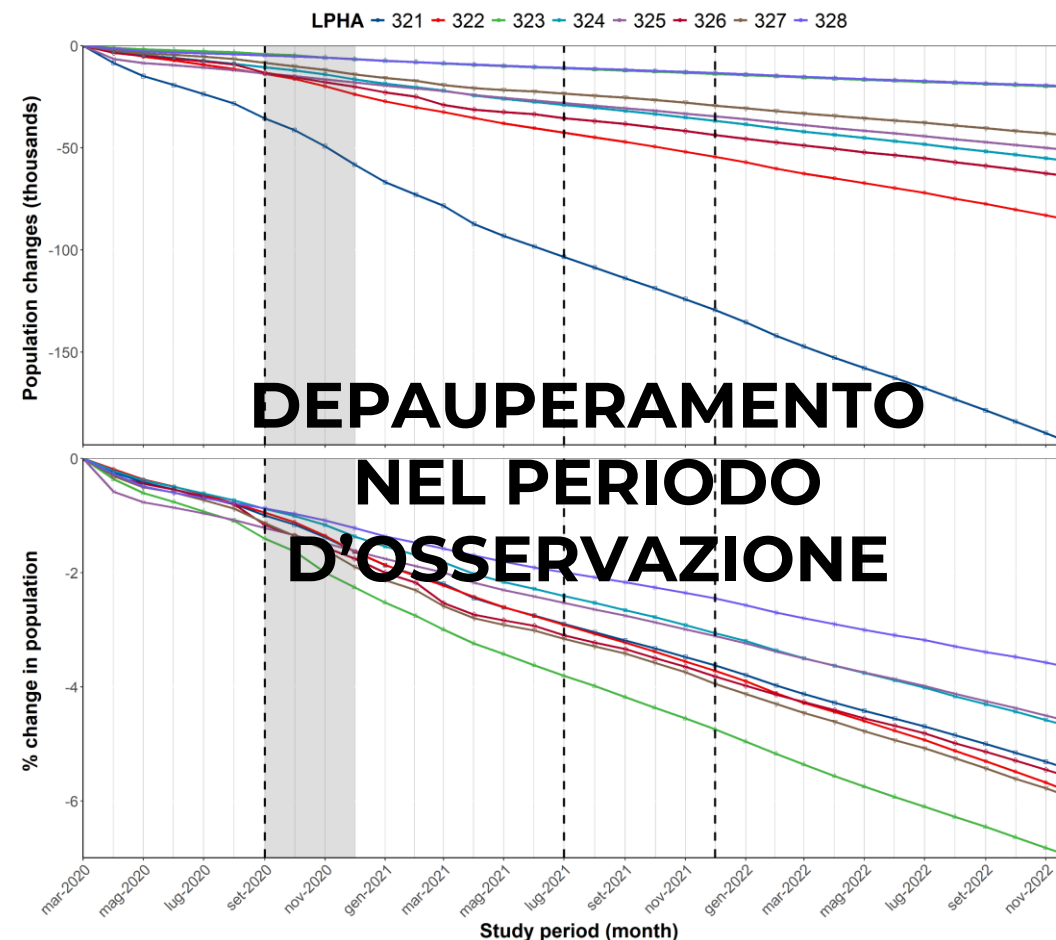
Causa COVID

Causa COVID-like

Totale decessi

WP1.T1 – Definizione di coorti statiche

N TOT	10 167 415
ATS 321 Milano	3 570 758
ATS 322 Insubria	1 509 277
ATS 323 Montagna	290 907
ATS 324 Brianza	1 214 402
ATS 325 Bergamo	1 119 258
ATS 326 Brescia	1 145 531
ATS 327 Val Padana	769 994
ATS 328 Pavia	547 288



WP1.T1 – Suddivisione in 4 sub-periodi / ondate

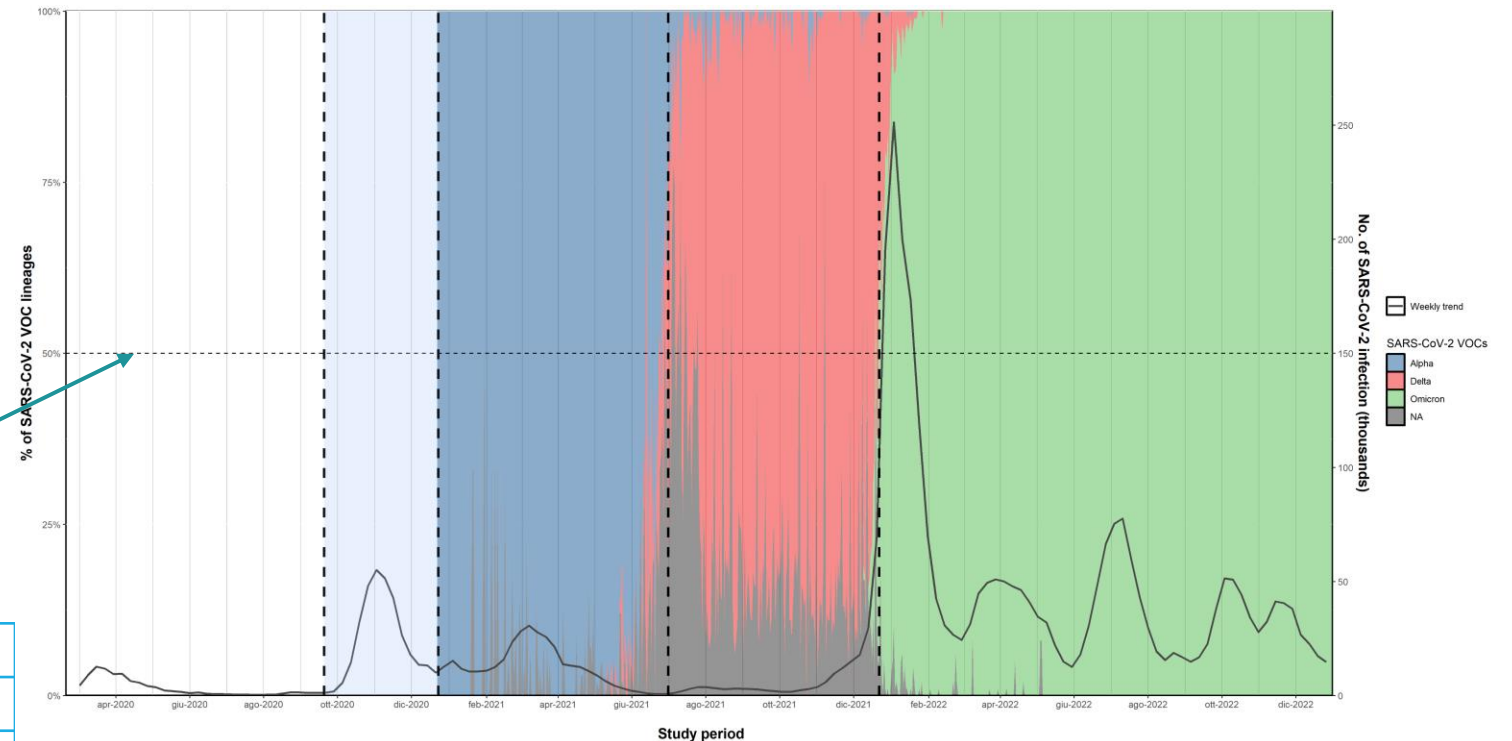
Sotto-periodi di studio

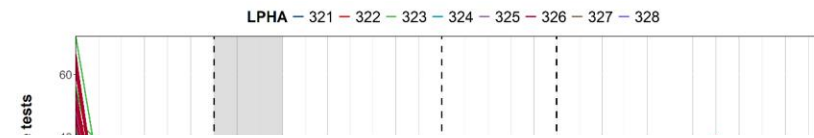
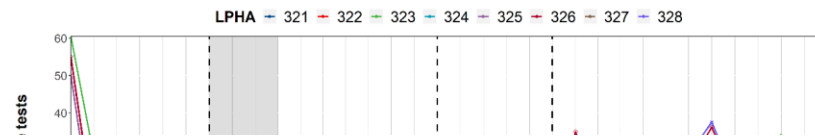
Tipo di variante SARS-CoV-2 con più alta prevalenza (>50% totale VOC) per almeno 1 settimana

WHO Classification

No.	Lineage	Periodo	No. mesi
1	Original	Mar-2020 to Aug-2020	7
2	Alpha	Sep-2020 to May-2021	9
3	Delta	Jun-2021 to Dec-2021	7
4	Omicron	Jan-2022 to Dec-2022	12

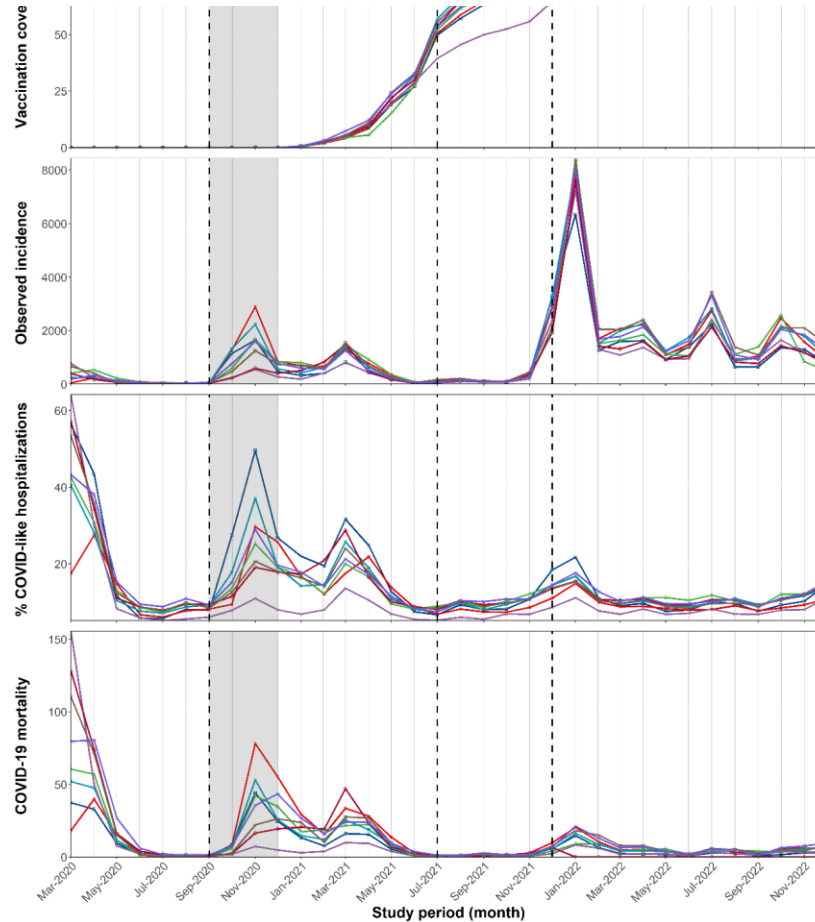
Limite per identificare i sotto-periodi



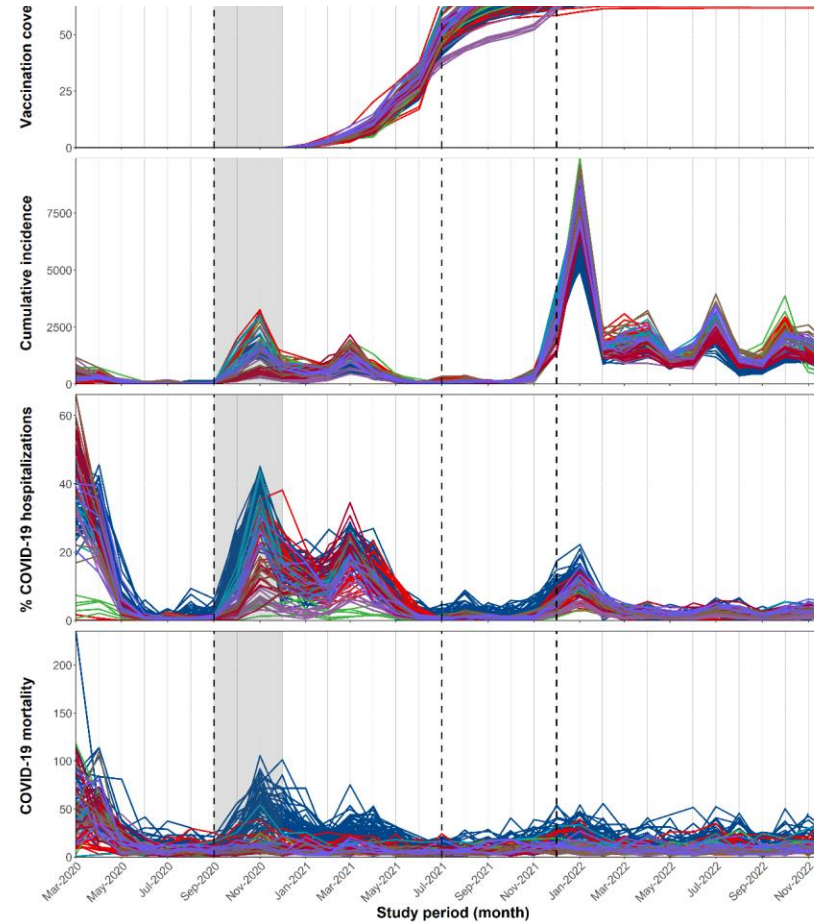


WP1.T1 – Analisi temporale

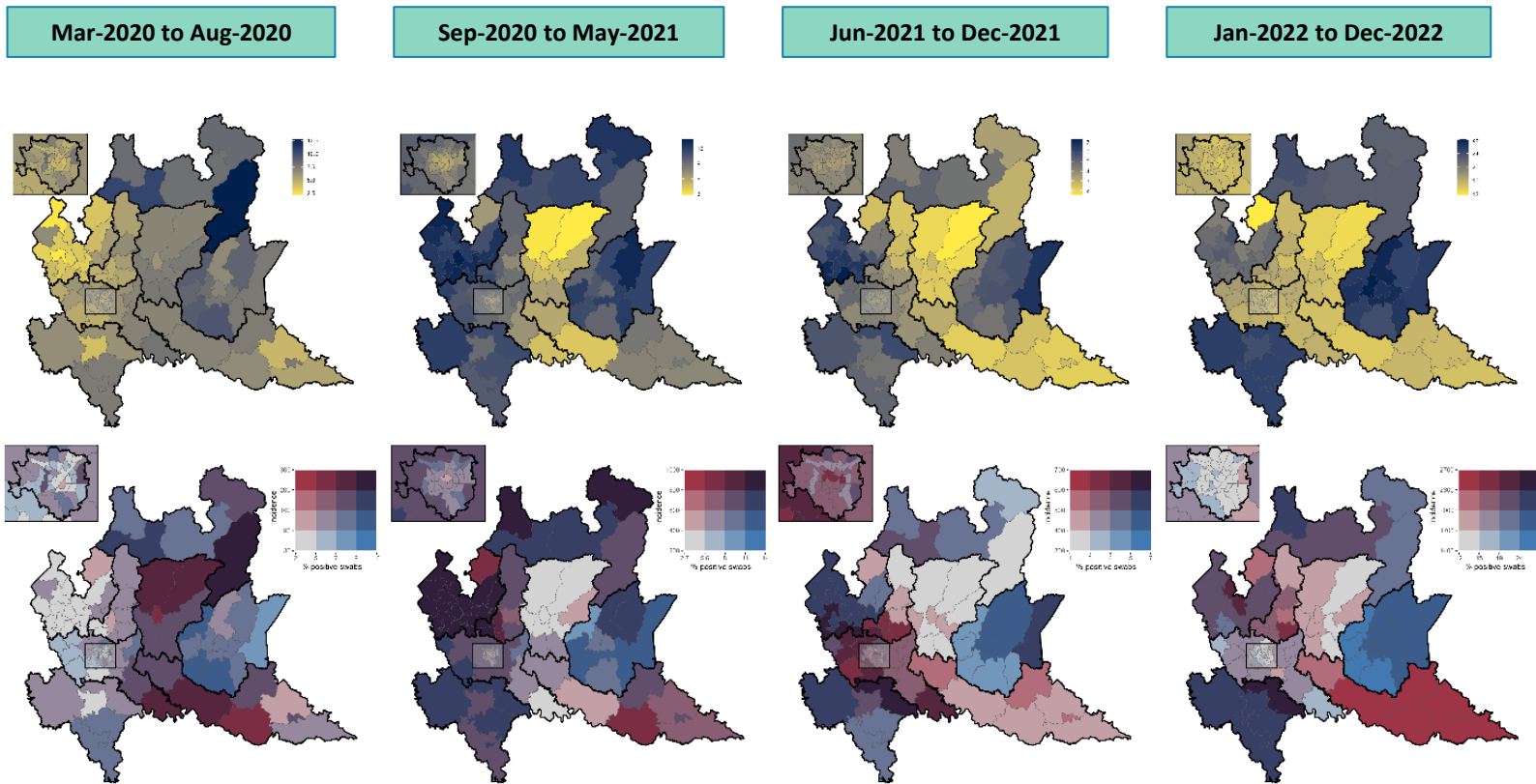
ATS



DISTRETTI



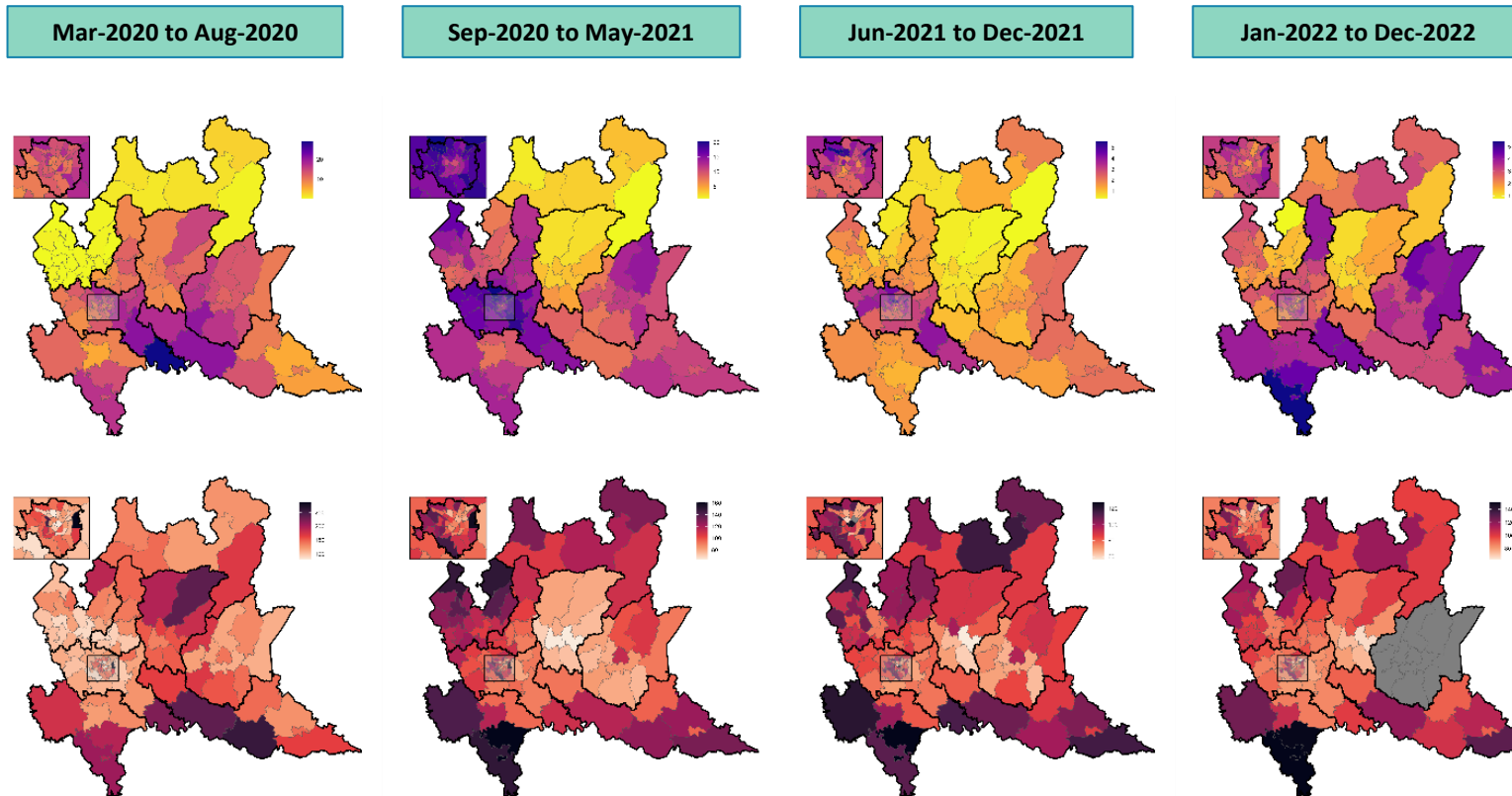
WP1.T1 – Analisi spaziale



% TEST POSITIVI

TASSO DI INCIDENZA

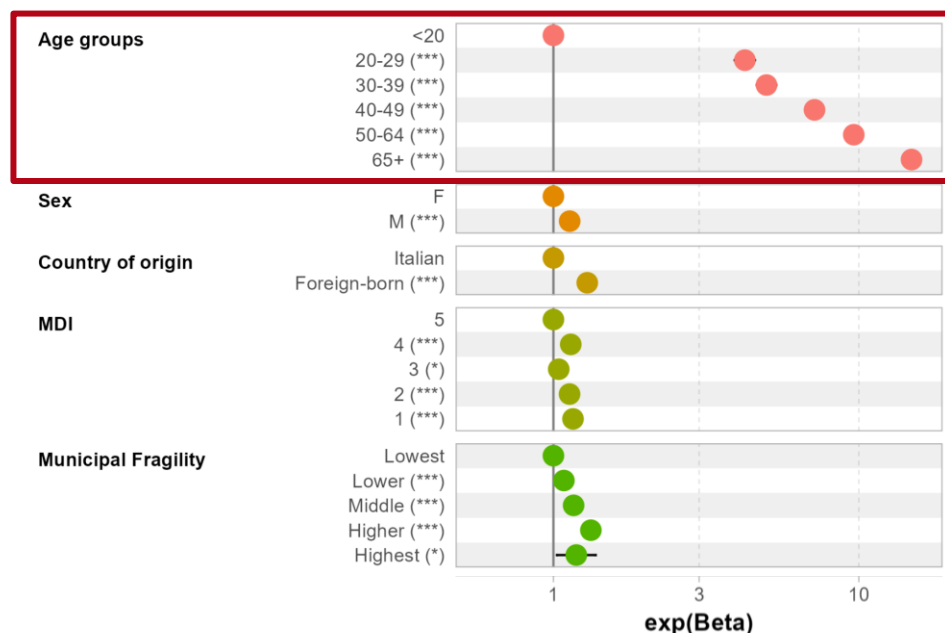
WP1.T1 – Analisi spaziale



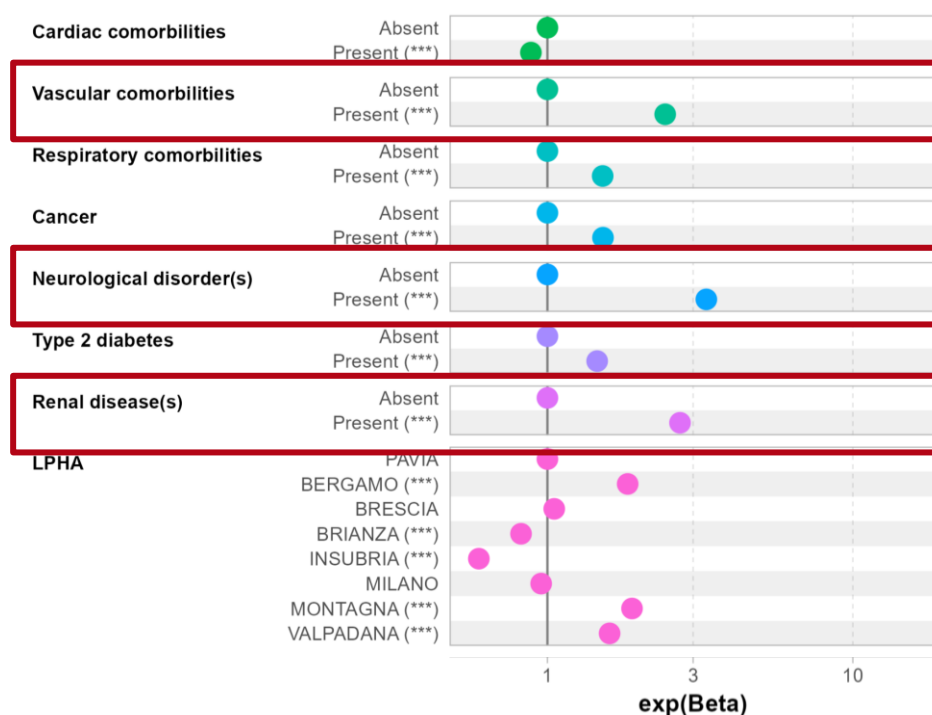
TASSO DI RICOVERI

TASSO DI MORTALITÀ

WP1.T1 – Modelli di regressione: incidenza



FATTORI DI RISCHIO
 (PRIMA ONDATA
 EPIDEMICA)



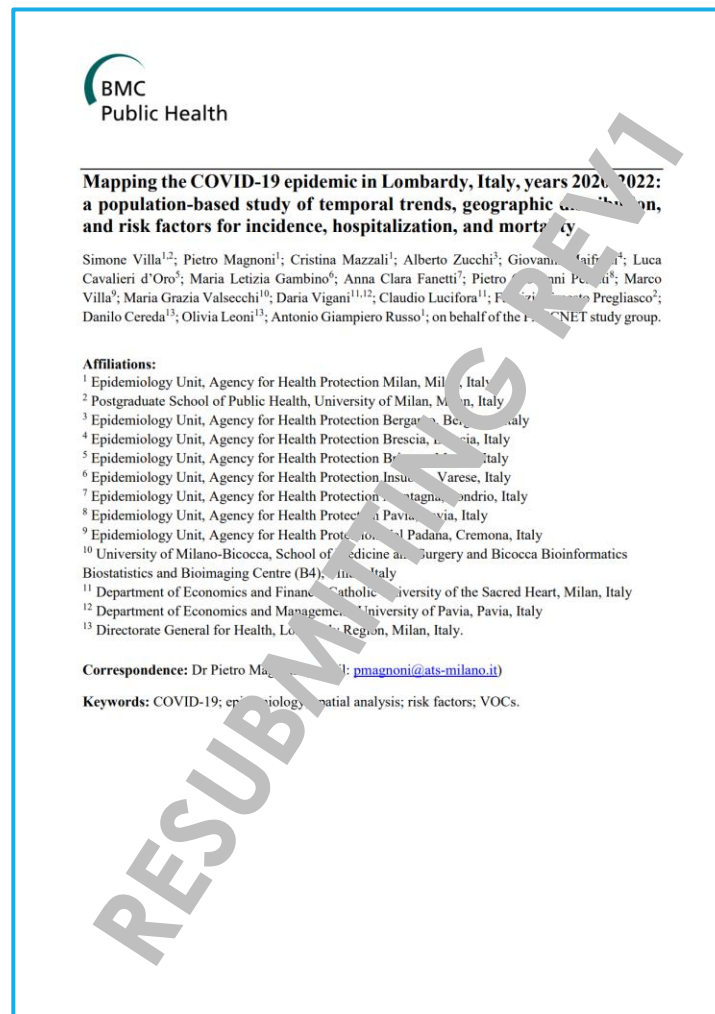
WP1.T1 – Modelli di regressione: mortalità

IDI (ref. richest)	Richer	1.37 ***	1.26 – 1.48	1.18 ***	1.12 – 1.24	1.17 *	1.02 – 1.34	1.13 **	1.04 – 1.23
	Average	1.55 ***	1.42 – 1.70	1.33 ***	1.25 – 1.40	1.24 **	1.07 – 1.44	1.24 ***	1.13 – 1.35
	Poorer	1.96 ***	1.78 – 2.16	1.61 ***	1.50 – 1.72	1.61 ***	1.35 – 1.92	1.51 ***	1.37 – 1.67
	Poorest	2.25 ***	2.02 – 2.51	1.70 ***	1.56 – 1.84	1.95 ***	1.56 – 2.43	1.83 ***	1.61 – 2.08
IFC (ref. lowest)	Lower	1.36 ***	1.27 – 1.46	1.18 ***	1.12 – 1.23	1.16 *	1.04 – 1.31	1.14 ***	1.06 – 1.22
	Medium	1.60 ***	1.47 – 1.74	1.26 ***	1.18 – 1.33	1.13	0.97 – 1.33	1.26 ***	1.15 – 1.39
	Higher	3.30 ***	2.85 – 3.83	2.33 ***	2.07 – 2.62	3.13 ***	2.23 – 4.39	2.65 ***	2.21 – 3.18
	Highest	4.00 ***	2.69 – 5.95	3.19 ***	2.46 – 4.14	5.38 ***	2.34 – 12.39	3.23 ***	2.19 – 4.76
Cardiac diseases (ref. absent)		0.64 ***	0.59 – 0.70	1.14 ***	1.09 – 1.20	1.11	0.97 – 1.28	1.18 ***	1.09 – 1.27
1.37 ***		1.26 – 1.48	1.18 ***	1.12 – 1.24	1.17 *	1.02 – 1.34	1.13 **	1.04 – 1.23	
1.55 ***		1.42 – 1.70	1.33 ***	1.25 – 1.40	1.24 **	1.07 – 1.44	1.24 ***	1.13 – 1.35	
1.96 ***		1.78 – 2.16	1.61 ***	1.50 – 1.72	1.61 ***	1.35 – 1.92	1.51 ***	1.37 – 1.67	
2.25 ***		2.02 – 2.51	1.70 ***	1.56 – 1.84	1.95 ***	1.56 – 2.43	1.83 ***	1.61 – 2.08	
1.36 ***		1.27 – 1.46	1.18 ***	1.12 – 1.23	1.16 *	1.04 – 1.31	1.14 ***	1.06 – 1.22	
1.60 ***		1.47 – 1.74	1.26 ***	1.18 – 1.33	1.13	0.97 – 1.33	1.26 ***	1.15 – 1.39	
3.30 ***		2.85 – 3.83	2.33 ***	2.07 – 2.62	3.13 ***	2.23 – 4.39	2.65 ***	2.21 – 3.18	
4.00 ***		2.69 – 5.95	3.19 ***	2.46 – 4.14	5.38 ***	2.34 – 12.39	3.23 ***	2.19 – 4.76	
327		1.49	1.28 – 1.72	0.76	0.68 – 0.84	0.88	0.68 – 1.14	0.89	0.77 – 1.02
COVID-19 mortality (100,000 person-month)		890		769		609		681	
* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001. Acronym: COVID-19, coronavirus disease 2019; LPHA, Local Public Health Authority; IRR, incidence rate ratio; MDI, multiple deprivation index. The outputs reported in the table are from negative binomial models with the log(population) as the offset of the model.									

WP1.T1 – Considerazioni conclusive

1. Utilizzando dati aggregati dalle 8 ATS della Lombardia, abbiamo fornito **un'analisi completa dell'evoluzione dell'epidemia di COVID-19 in Lombardia dal 2020 al 2022**, dettagliandone i trend temporali, la distribuzione geografica e i fattori di rischio chiave per incidenza e mortalità tra le diverse varianti virali.
2. I nostri risultati sottolineano l'influenza significativa dell'**età** avanzata e delle **comorbidità** neurologiche e renali, dimostrando al contempo le **differenze regionali** nell'impatto dell'epidemia.
3. Dal punto di vista geografico, Bergamo si distingue per la sua **traiettoria** unica: inizialmente tra le più colpite, ha registrato una più rapida stabilizzazione dei tassi di trasmissione e una riduzione dei ricoveri e della mortalità.
4. Le transizioni tra le varianti della SARS-CoV-2, in particolare durante l'**ondata Delta**, non hanno aumentato in modo significativo l'incidenza o la mortalità della COVID-19, probabilmente a causa della **copertura vaccinale** e delle **dinamiche stagionali**, tra cui la chiusura delle scuole e le pause estive.
5. Questi risultati contribuiscono a fornire prove essenziali per rafforzare la *preparedness* del servizio sanitario in risposta a future epidemie.

WP1.T1 – Considerazioni conclusive



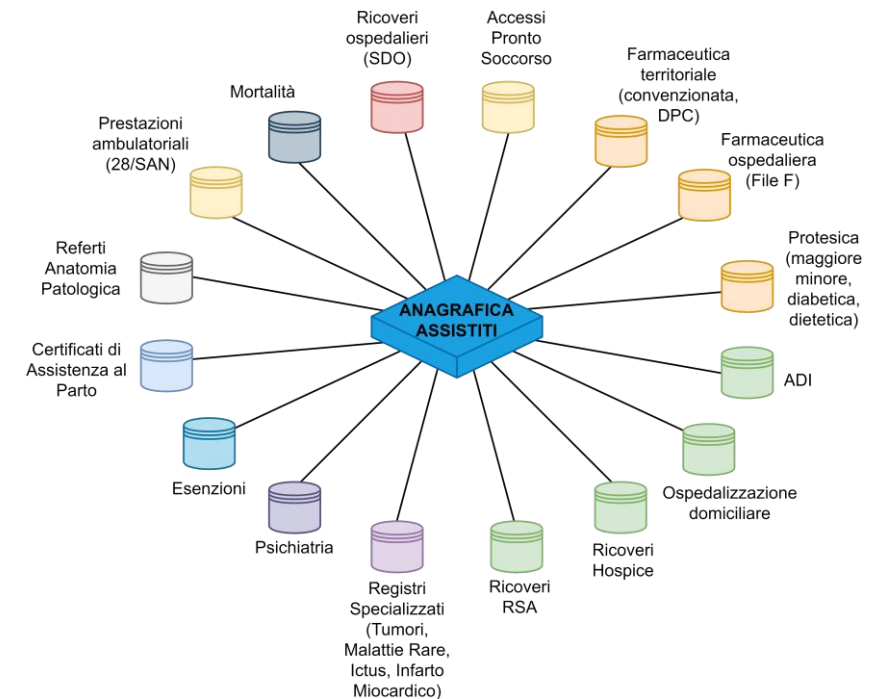
WP 1 – Studi retrospettivi – Task 2

Task 2

Identificazione degli effetti a lungo termine del COVID a partire da flussi informativi sanitari

Scopo:

Identificare **algoritmi di case-detection** trasferibili o adattabili al contesto lombardo, a partire da **dati raccolti routinariamente**, per una valutazione **efficiente, tempestiva e per l'intera popolazione residente**



WP1.T2 – Esiti identificati e fonti

Capitoli:

- Cardiovascolare
- Pneumologico
- Neurologico
- Psichiatrico
- Endocrino
- Pediatrico
- Miscellanea *
- Sintomi **

Fonti:

- *Mizrahi et al. BMJ 2023 Jan 11; e072529.*
- *Lund et al. Lancet Infect Dis 2021 Oct;21(10):1373–82.*
- *Lam et al. eClinicalMedicine 2023 Jun; 60: 102000.*
- *Wan et al. Cardiovasc Res 2023 Jul 6; 119 (8): 1718-1727.*
- *Naveed et al. JAMA Netw Open 2023 Apr 18; 6(4): e238866.*


* Gastro-intestinali, oculari, nefrologiche, consumo di risorse

** Problemi di applicabilità

WP1.T2 – Formalizzazione degli esiti

Mizrahi et al. - BMJ 2023				Lund et al. - TheLancet Infection 2021				Lam et al. - TheLancet 2023		
outcome	subgroup	ICD-10	outcome group	outcome	components	ICD-10		outcome	ICD-9	ICD-10
Cardiac arrhythmias	Paroxysmal tachycardia	I47	Chronic Condition					Atrial fibrillation	427.3x	I48.x
	427,3 I48									
	Other cardiac arrhythmias	I49 (excluded I49.9)								
Congestive heart failure	heart failure	I50	Chronic	Heart failure		I50	Chronic	Heart failure	428xx, 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93	I50.x
	Pulmonary edema	J81								
	Cardiomyopathy	I42 (exclude I42.6)								
Ischemic heart disease	Acute myocardial infarction	I21, I22, I24	Chronic Condition					Coronary artery disease	410-414, 36.0, 36.1	I20.x - I25.x, I46.x
	Angina pectoris	I20						Myocardial infarction	410	I21.x, I22.x, I23.x, I24.1, I25.2
	Chronic ischemic heart disease	I25								
Cerebral hemorrhage		I60, I61, I62	Acute Diagnosis	Cerebral haemorrhage		I60-I62	acute			
Ischemic stroke and TIA		I63, G45	Acute Diagnosis	Ischaemic stroke or TIA		I63, I64, G45	acute	Stroke	430-438	I60.x, I61.x, I63.x, I64.x
Myocarditis		I40, I41	Acute Diagnosis	Myocarditis		I40, I41, I541	acute			
Pericarditis	Acute pericarditis	I30	Acute Diagnosis							
	Other diseases of pericardium	I31								
Venous thromboembolism		I26, I80, I82	Acute Diagnosis	Venous thromboembolism	Pulmonary embolism, deep vein thrombosis	I26, I801, I802, I803, I808, I809, I822, I823, I829	acute	Deep vein thrombosis	453	I80-I81, I82.Ax, I82.Bx, I82.Cx
Hypertension	I10									
				Cardiovascular disease	Ischaemic heart disease, pulmonary embolism, pericarditis, myocarditis, supraventricular tachycardias, heart failure, ischaemic stroke	I20-I25, I26, I30-I32, I40-I43, I47-I50, I63, I64	Chronic			
				Peripheral vascular disease						

WP1.T2 – Formalizzazione degli esiti

 Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia ATS Milano Città Metropolitana SC Unità di Epidemiologia	
<i>Protocollo di studio per l'analisi degli effetti a medio e lungo termine dei pazienti positivi a COVID-19</i>	
Sommario	
Introduzione	2
Analisi della letteratura per l'identificazione degli outcome	2
Obiettivi dello studio	9
Metodi	10
Disegno dello studio	10
Coinvolgimento di pazienti e pubblico	10
Sorgenti di dati	10
Definizione delle variabili	11
Esposizione e criteri di eleggibilità	11
Outcome	11
Variabili di matching e per la costruzione di pesi (IPW)	11
Altre variabili di aggiustamento	12
Reinfezioni	12
Analisi statistica	12
Caso di studio	13
Costruzione della base dati	13
Caratteristiche al baseline	15
Esiti e tempi di follow-up	15
Calcolo dei pesi con metodo inverse probability	16
Analisi sopravvivenza pesata	18
Sotto-analisi soggetti nati prima del 1985	19
Analisi sopravvivenza pesata	20
Discussione	21
Bibliografia	23
Allegato 1	24
Bilanciamento delle variabili confondenti	24

WP 1 – Studi retrospettivi – Task 3

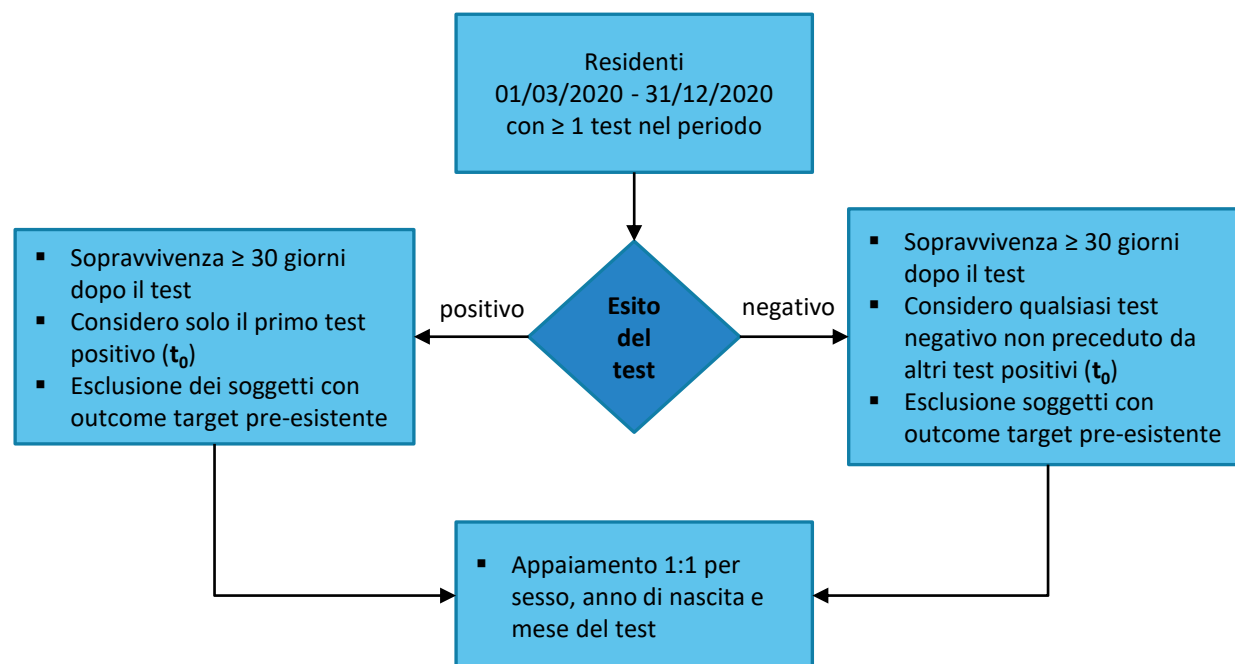
Task 3

Protocollo per la realizzazione di studi retrospettivi su esiti specifici, con applicazione alla popolazione di ATS Milano

Obiettivo:

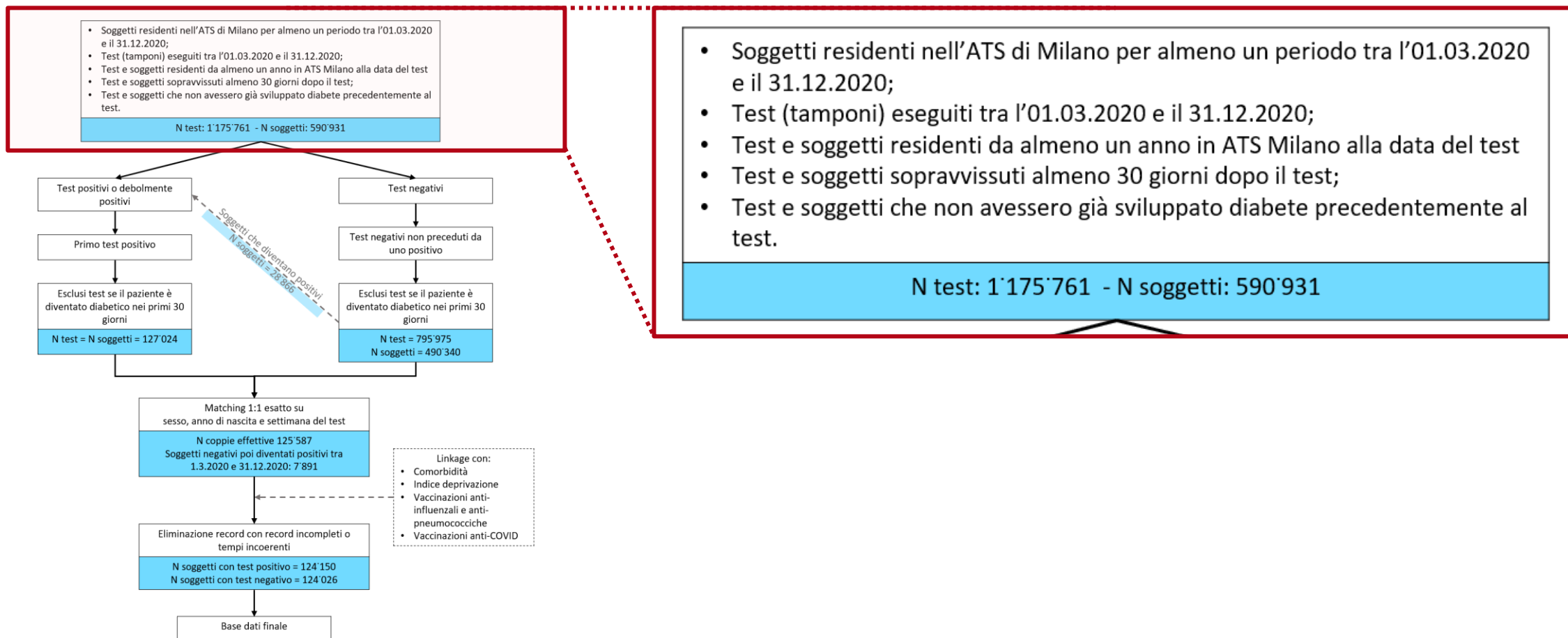
Valutazione degli effetti a medio e lungo termine dell'infezione da Covid-19 nella popolazione generale in termini di mortalità e di insorgenza di condizioni croniche durante il periodo di osservazione.

WP1.T3 – Metodi

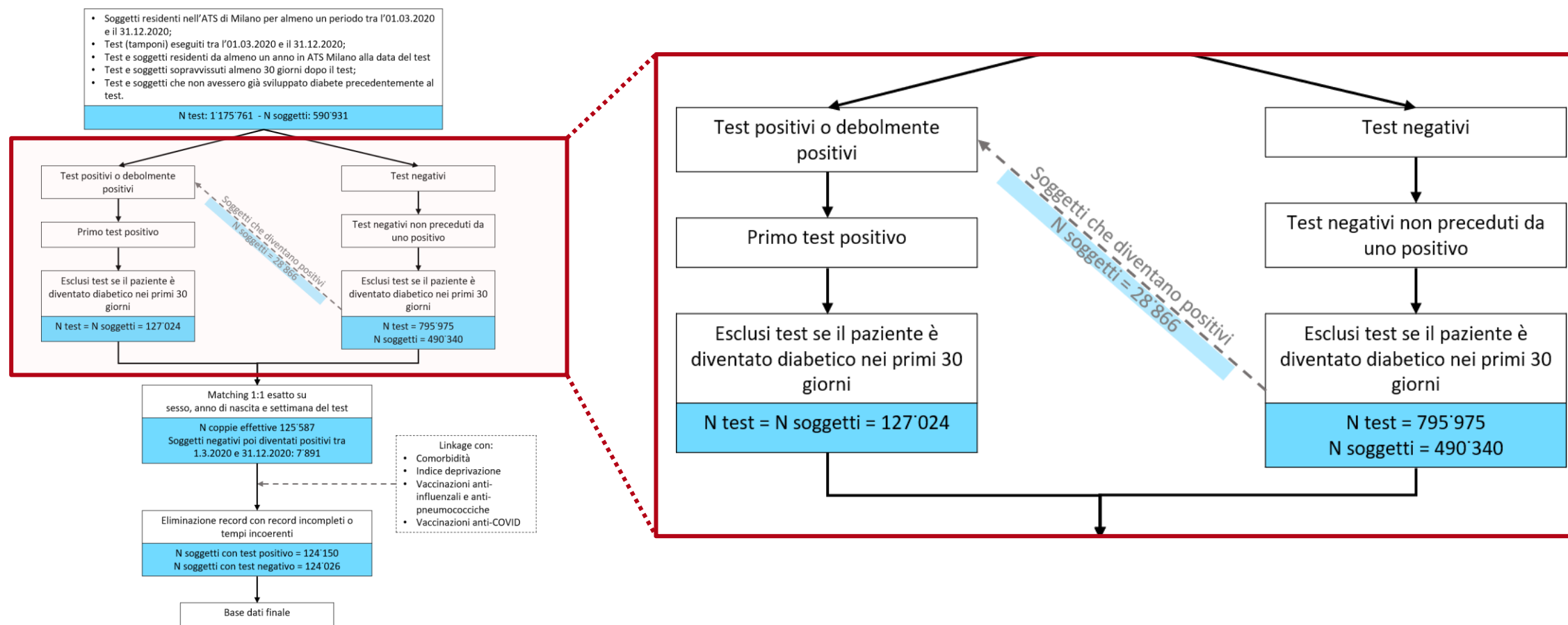


- Lo studio si chiude al **31/12/2021**
- Il periodo di follow-up della coppia termina per:
fine dello studio / perdita al follow-up di uno dei soggetti /
decesso (per tutti gli esiti diversi dal decesso) / reinfezione del
soggetto positivo (determinato da un nuovo test a più di 90
giorni dalla prima data di infezione) / infezione del controllo
- Variabili utilizzate per la costruzione dei pesi (**IPW**): età, sesso,
condizioni croniche pre-esistenti, indice di deprivazione d'area,
status vaccinale (anti-pneumococcica e anti-influenzale 2017-19)
- Lo stato del soggetto rispetto alla **vaccinazione anti-COVID**
(somministrazione della prima dose) sarà trattato come variabile
tempo-dipendente
- Effetto dell'infezione da COVID-19 sull'outcome valutato in
termini di *hazard ratio* (**HR**) applicando il modello di Cox pesato
(pesi calcolati con il metodo *IPW*)

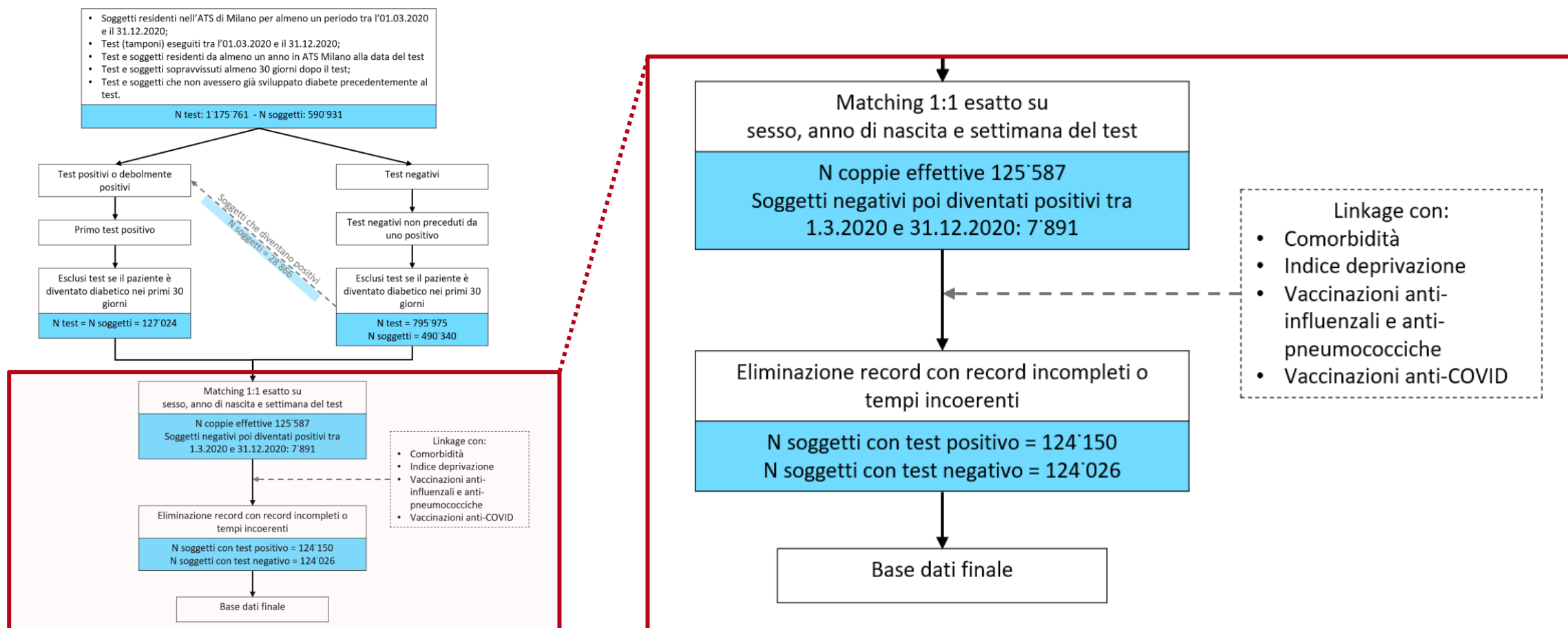
WP1.T3 – Caso-studio: diabete mellito (DM)



WP1.T3 – Caso-studio: diabete mellito (DM)



WP1.T3 – Caso-studio: diabete mellito (DM)



WP1.T3 – Caratteristiche coorte e follow-up

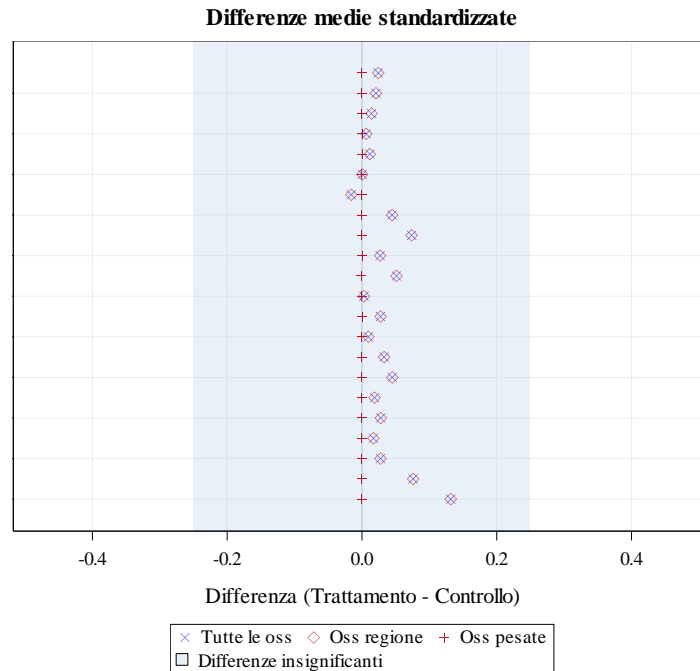
Età media: **49,6 anni**

Sesso: **53,8% F**

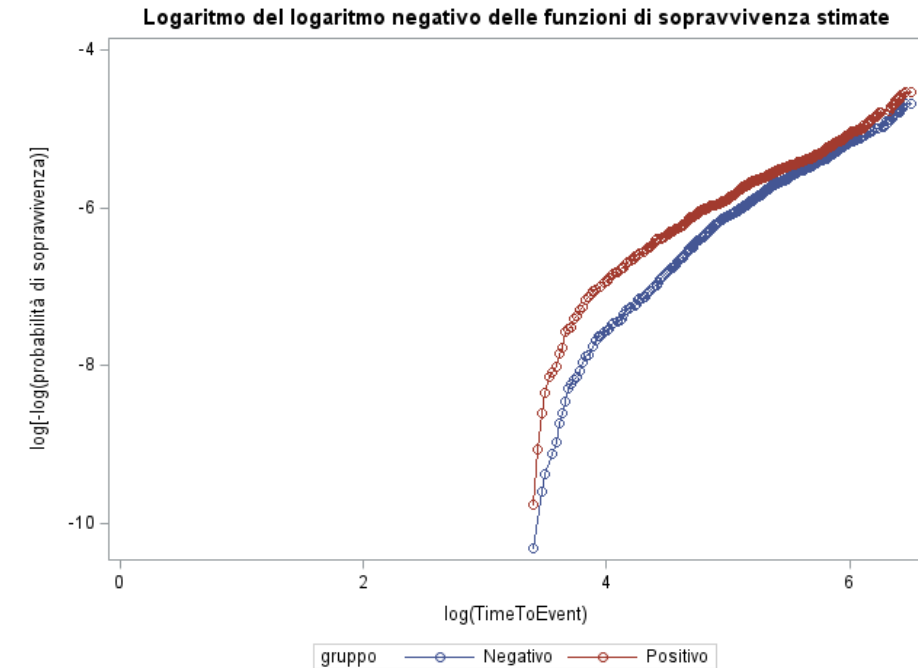
	Negativi		Positivi		p-value
	(124026)		(124150)		
Comorbidità (n,%)					
Asma	4446	3.6	4823	3.9	<0.0001
BPCO	5597	4.5	5591	4.5	0.9107
Insufficienza respiratoria	332	0.3	261	0.2	0.0034
Cardiopatía ischemica	4148	3.3	3562	2.9	<0.0001
Cardiopatía valvolare	1447	1.2	1231	1.0	<0.0001
Miocardíopatía aritmica	5439	4.4	4757	3.8	<0.0001
Miocardíopatía non aritmica	3788	3.1	3402	2.7	<0.0001
Scompenso cardiaco	3861	3.1	2953	2.4	<0.0001
Ipertensione	26847	21.6	26725	21.5	0.4679
Vasculopatía arteriosa	1395	1.1	997	0.8	<0.0001
Vasculopatía cerebrale	3051	2.5	2547	2.1	<0.0001
Vasculopatía venosa	604	0.5	525	0.4	0.0176
IRC	1502	1.2	1158	0.9	<0.0001
IRC - Dialisi	645	0.5	262	0.2	<0.0001
Tumore attivo	6504	5.2	4617	3.7	<0.0001
Tumore follow-up	8585	6.9	7236	5.8	<0.0001
Obesità	1576	1.3	1828	1.5	<0.0001
Altre vaccinazioni (n,%)					
Vaccin. anti-influenzale 2017	12982	10.5	12753	10.3	0.1113
Vaccin. anti-influenzale 2018	15301	12.3	14738	11.9	0.0004
Vaccin. anti-influenzale 2019	17655	14.2	16780	13.5	<0.0001
Vaccin. anti-pneumococco	3827	3.1	3326	2.7	<0.0001
Indice di deprivazione di area (media, ± d.s.)	3.0 (± 0.6)		3.1 (± 0.6)		<0.0001

		Negativi (124026)		Positivi (124150)	
Evento (n,%)					
Diabete		657	0.53	739	0.60
Censurato		123369	99.5	123411	99.4
Censurato (termine studio o altro motivo di censura per l'altro soggetto della coppia)		100586	81.1	115421	93.0
Deceduto		3039	2.5	2340	1.9
Perso FU		1582	1.3	1590	1.3
Infetto		18162	14.6	-	-
Reinfetto		-	-	4060	3.3

WP1.T3 – Verifiche di metodo



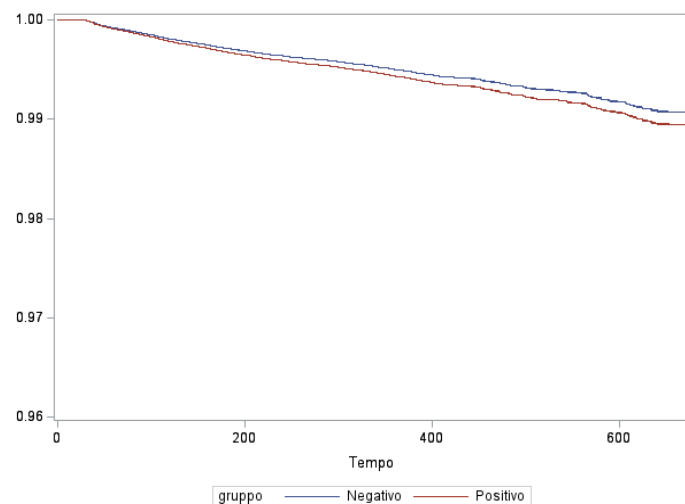
Differenze medie standardizzate su dati grezzi e pesati per le variabili di aggiustamento



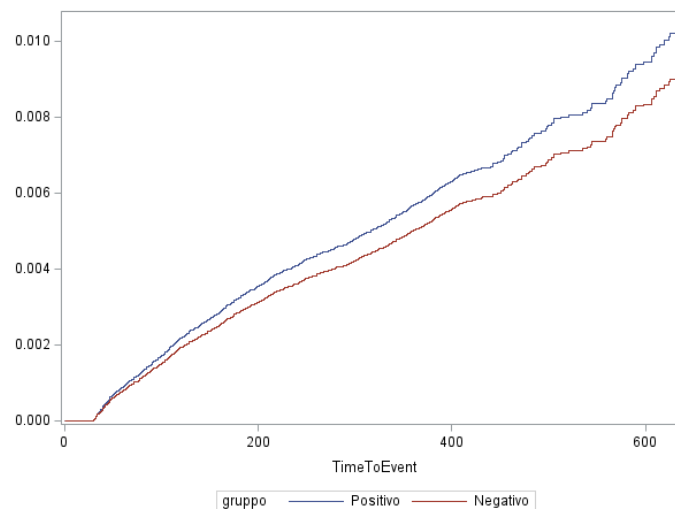
Valutazione dell'assunto di proporzionalità degli hazard con $\log(-\log(S(t)))$

WP1.T3 – Risultati analisi di sopravvivenza

**Funzione di sopravvivenza
(tempo all'insorgenza di DM)**



Rischi cumulativi



POS: 739 / 124 150 (0,60%)
vs
NEG: 657 / 124 026 (0,53%)

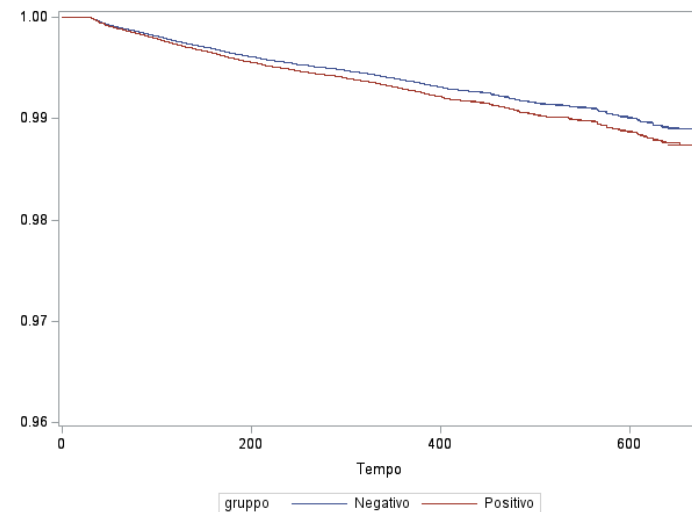
M1 (GRUPPO)

M2 (GRUPPO + VACCINAZIONE)

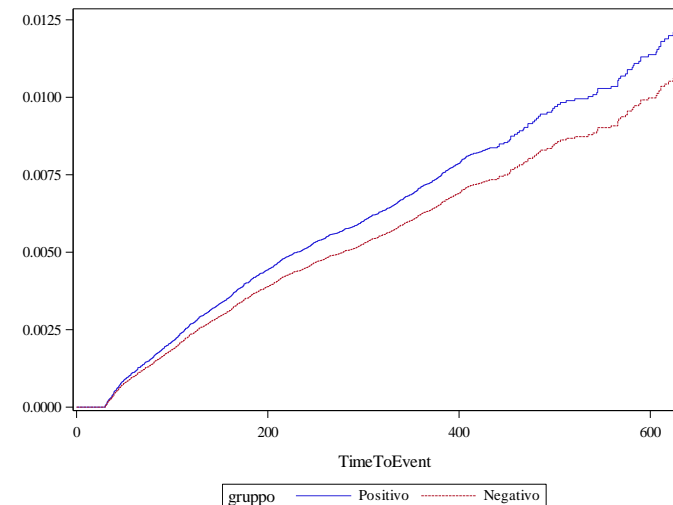
HR	I.C. (95%)	<i>p</i>
1.13	1.02 – 1.26	0.020
1.13	1.01 – 1.25	0.026

WP1.T3 – Sub-analisi negli over-35

**Funzione di sopravvivenza
(tempo all'insorgenza di DM)**



Rischi cumulativi



POS: 706 / 95 897 (0,72%)
vs
NEG: 624 / 95 815 (0,65%)

M1 (GRUPPO)

M2 (GRUPPO + VACCINAZIONE)

HR	I.C. (95%)	<i>p</i>
1.14	1.02 – 1.27	0.018
1.13	1.01 – 1.26	0.026

WP1.T3 – Considerazioni conclusive

1. Il disegno dello studio ha permesso di osservare soggetti verosimilmente affetti dalla **variante Alpha** del virus, escludendo il potenziale confondimento introdotto da una importante presenza di altre varianti sul territorio.
2. Per disegno di studio (esclusione dei soggetti deceduti entro 30 giorni dal test), in questa casistica la mortalità registrata nei soggetti negativi è superiore a quella dei positivi (2.5% vs 1.9%); similmente si spiega la maggior prevalenza di co-patologie nei soggetti negativi.
3. I risultati del modello di sopravvivenza mostrano un **maggior rischio** di sviluppare il diabete nei soggetti risultati positivi al test (HR **1.13**). Questo risultato è comparabile con analisi preliminari riportate in letteratura (1.17 in Naveed et al., JAMA 2023) e conferma **l'effetto a lungo termine della pandemia sui carichi di patologie croniche ad alto impatto**.

Gruppo di lavoro

Pietro MAGNONI – **ATS Milano**
Cristina MAZZALI – **ATS Milano**
Simone VILLA – **ATS Milano**
Antonio Giampiero RUSSO – **ATS Milano**

Maria Grazia Valsecchi – **UniMiB B4**

Daria Vigani – **UCSC**
Claudio Lucifora – **UCSC**

Alberto Zucchi – **ATS Bergamo**
Giuseppe Sampietro – **ATS Bergamo**
Antonio Antonelli – **ATS Bergamo**

Giovanni Maifredi – **ATS Brescia**
Piersimone Fontana – **ATS Brescia**

Luca Cavalieri d'Oro – **ATS Brianza**
Magda Rognoni – **ATS Brianza**
Anita Andreano – **ATS Brianza**

Maria Letizia Gambino – **ATS Insubria**
Monica Lanzoni – **ATS Insubria**

Anna Clara Fanetti – **ATS Montagna**
Ivan Cometti – **ATS Montagna**

Marco Villa – **ATS Val Padana**
Linda Guarda – **ATS Val Padana**

Pietro Giovanni Perotti – **ATS Pavia**
Federica Manzoni – **ATS Pavia**
Simona Dalle Carbonare – **ATS Pavia**
Simona Migliazza – **ATS Pavia**