

notat

COVID-19-EPIDEMIEN:

Covid-19: Sammenheng mellom alder,
komorbiditet og sykdomsalvorlighet
– en hurtigoversikt

Tittel Covid-19: Sammenheng mellom alder, komorbiditet og sykdomsalvorlighet – en hurtigoversikt.

English title COVID-19: The relationship between age, comorbidity, and disease severity – a rapid review.

Institusjon Folkehelseinstituttet

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Brurberg, Kjetil, *avdelingsdirektør*; Fretheim, Atle, *fagdirektør, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8406-072-9

Notat Mars – 2020

Publikasjonstype Hurtigoversikt

Antall sider 11 (13 inkludert vedlegg)

Oppdragsgiver Folkehelseinstituttet

Sitering Brurberg KB, Fretheim A. Covid-19: Sammenheng mellom alder, komorbiditet og sykdomsalvorlighet – en hurtigoversikt. Hurtigoversikt 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Hovedfunn

Funnene i denne hurtigoversikten baserer seg på raske søk i PubMed og Embase, samt manuelle søk på nettsidene til helsemyndighetene i utvalgte land. To forskere delte på oppgaven med å gjennomgå søketreff og oppsummere resultater. Vi valgte denne framgangsmåten fordi det var viktig å få fram forskningsresultatene raskt, selv om det innebærer risiko for at vi kan ha oversett viktig dokumentasjon og kan ha gjort feilvurderinger underveis.

Sammenheng mellom alder og sykdomsalvorlighet

Barn har et mildere forløp av covid-19 enn voksne. Med økende alder ser det ut til å være en økende andel av covid-19-pasienter som trenger sykehusinnleggelse og som vil trenge intensivbehandling. Statistikk fra mange land viser tydelig at risikoen for å dø av covid-19 er høyere for de eldste.

Sammenheng mellom komorbiditet og sykdomsalvorlighet

Forekomsten av en rekke sykdommer ser ut til å være klart høyere blant pasienter som dør av covid-19, enn de som overlever. Ettersom eldre mennesker også har flere sykdommer, er det imidlertid vanskelig å vite om den økte risikoen blant de eldre skyldes komorbiditet, alder, eller en kombinasjon av disse. Dette kan belyses i multivariate analyser (se neste avsnitt).

Alder og/eller komorbiditet?

Vi identifiserte tre studier som hadde benyttet multivariate modeller til å analysere flere risikofaktorer. Studiene gir ikke et klart svar på om alder eller komorbiditet er viktigste risikofaktor for et alvorlig sykdomsforløp. Det virker rimelig å anta at alder er en selvstendig risikofaktor for å dø av covid-19, men resultatene er mer usikre for andre risikofaktorer. Det er vanskelig å trekke sikre konklusjoner om viktigheten av de forskjellige risikofaktorer ettersom de tilgjengelige studiene er små, og resultatene usikre. Vi antar større studier snart vil komme, og at vi da får klarere svar på den relative viktigheten av alder og andre risikofaktorer for pasienter med covid-19.

Key messages

The findings in this memo are based on rapid searches in PubMed and Embase, as well as manual searches on websites of health authorities in selected countries. Two researchers shared tasks related to study selection and synthesis of results. In the current situation, there is an urgent need for identifying the most important evidence quickly. Hence, we opted for this rapid approach despite an inherent risk of overlooking key evidence or making misguided judgements.

Association between age and disease severity

Children are more mildly affected of covid-19 than adults. With increasing age, there seems to be an increasing proportion of covid-19 patients who need hospitalization and who will need intensive care. Reports from many countries clearly show that the risk of dying from COVID-19 is higher among the elderly.

Association between comorbidity and disease severity

The incidence of many diseases appears higher among patients who die of COVID-19 than among those who survive. However, as chronic diseases are more common among older people, it is difficult to determine whether the increased risk among the elderly is due to comorbidity, age, or a combination of these factors.

Age and/or comorbidity?

We identified three studies analysing multiple risk factors using multivariate models, but the results do not provide clear answers as to whether age or comorbidity is the most important risk factor for serious illness. It seems reasonable to view age as an independent risk factor for death from COVID-19, but the results for other risk factors are more uncertain. It is difficult to draw firm conclusions about the relative importance of the various risk factors as the available studies are small, with uncertain results. We expect that larger studies will soon be available, providing clearer answers about the relative importance of age and other risk factors for patients with COVID-19.

Innhold

Innhold

| | |
|------------------------------|-----------|
| HOVEDFUNN | 2 |
| KEY MESSAGES | 3 |
| INNHold | 4 |
| PROBLEMSTILLING | 5 |
| METODE | 6 |
| RESULTATER | 7 |
| LISTE OVER REFERANSER | 11 |
| VEDLEGG | 12 |

Problemstilling

I forbindelse med det pågående covid-19-utbruddet er det viktig å samle informasjon om hvilke pasientgrupper som er mest utsatt. Utbruddsgruppa ved Folkehelseinstituttet har bedt oss utarbeide en rask kartlegging og oppsummering av hva som finnes av forskning om risikofaktorer for alvorlige sykdomsforløp. Risikofaktorer vi undersøker nærmere er alder, komorbiditet (som hjerte- og karsykdom, lungesykdom, diabetes og kreft), og høyt blodtrykk og overvekt.

Metode

Vi gjorde søk i PubMed and Embase etter systematiske oversikter og andre forskningsartikler. Vi søkte også på nettsidene til helsemyndighetene i utvalgte land.

To forskere delte på oppgaven med å gjennomgå søketreff, velge ut, vurdere og oppsummere forskningsresultatene. Vi gjorde dette hver for oss og vurderte bare de samme studiene dersom vi følte behov for det.

Bibliotekar Elisabet Hafstad utformet litteratursøkene.

Siri Laura Feruglio (overlege, FHI), Sara Sofie Viksmoen Watle (overlege, FHI), Helena Niemi Eide (lege, FHI), Margrethe Greve-Isdahl (overlege, FHI), Lene Juvet (fagdirektør, FHI) og Frode Forland (fagdirektør, FHI) har lest raskt gjennom notatet før publisering.

Etttersom det har vært viktig å få fram forskningsresultatene raskt, har vi valgt denne framgangsmåten, selv om den innebærer en viss risiko for at vi kan ha oversett viktig dokumentasjon, og at vi kan ha gjort feilvurderinger underveis.

Dette er den tredje hurtigoppsummeringen som svar på bestilling vi mottok 21. mars 2020.

Resultater

Første del av resultatkapittelet er en oppsummering av 12 deskriptive studier. Her rapporteres aldersfordelingen blant pasienter som har dødd av covid-19, aldersfordelingen blant pasienter som har trengt intensivbehandling, aldersfordeling blant pasienter som har blitt innlagt i sykehus og tilsvarende andeler for pasienter med ulike tilleggssykdommer (komorbiditet).

I andre del av resultatkapittelet oppsummerer vi funnene fra fire studier der en har undersøkt hvilke risikofaktorer som er viktigst for å predikere alvorlighetsgraden av sykdom for pasienter med covid-19.

Aldersfordeling og prevalens av komorbiditet blant alvorlig syke

Alder og letalitet

Statistikk over aldersfordeling blant dem som har mistet livet som følge av covid-19 er tilgjengelig fra flere land. En publikasjon fra det kinesiske Centre for Disease Control omfattet 1 023 dødsfall, og her rapporteres en klar sammenheng mellom alder og letalitet (case fatality rate – CFR), og mellom alder og faktisk antall døde. Blant covid-19-tifellene var letaliteten (CFR) 1,3 % i aldersgruppa 50-59 år, og økte jevnt med stigende alder til det tidobbelte (14,8 %) blant dem over 90 (1).

Rapporter fra andre land, f.eks. USA, Italia, Frankrike og Sør-Korea tegner et liknende bilde, og dokumenterer klart at risikoen for å dø av covid-19 er høyere blant de eldste (2-6). Barn ser ut til å rammes langt mildere. (7).

Alder og behov for intensivbehandling

En rapport fra Centre for Disease Control i USA angir aldersfordelingen blant covid-19-pasienter som er blitt innlagt intensivavdeling (2). Igjen er det en klar gradient med økende andeler av covid-19-pasienter som trenger intensivbehandling, med økende alder. En rapport fra England, Wales og Nord-Irland om 196 pasienter med covid-19 under intensivbehandling, viser en aldersfordeling som stemmer godt overens med tallene fra USA (8).

Ingen av de 123 barna som omtales i rapporten fra USA ble innlagt i intensivavdeling (2). I en kinesisk forskningsartikkel som omhandler 171 barn med covid-19, var

det kun tre som trengte intensivbehandling. Ett av disse barna døde. Alle de tre barna som trengte intensivbehandling hadde andre sykdommer (hydronefrose, leukemi og tarminvaginasjon) (9).

Alder og innleggelse i sykehus

I rapporten fra USA presenteres aldersfordelingen blant pasienter med covid-19 som er lagt inn på sykehus, og trenden er den samme som ved intensivbehandling: Med økende alder øker andelen covid-19-tilfeller som legges inn i sykehus (2). Liknende mønster er også rapportert fra Danmark (10).

Risikofaktorer og komorbiditet

Studien fra det kinesiske Centre for Disease Control viste at flere tilstander var langt vanligere blant de som døde av covid-19 enn blant dem som overlevde sykdommen (1). Bare 3 % av de 44 672 pasientene med covid-19 som inngikk i studien hadde forhøyet blodtrykk, mens 40% av dem som døde av covid-19 hadde det. For kardiovaskulær sykdom var de tilsvarende andelene 4 % og 32 %, og for diabetes var andelene 5 % og 20 %.

Anslått letalitet (CFR) for pasienter uten annen registrert sykdom var 0,9 %, mens tallet var betydelig høyere for dem med høyt blodtrykk (6,0 %), diabetes (7,3 %), kardiovaskulær sykdom (10,5 %), kronisk lungesykdom (6,3 %), og kreft (5,6 %).

En utfordring i fortolkningen av disse tallene er at vi ikke kan si om det er alder eller komorbidet som forklarer den økte risikoen, ettersom forekomsten av annen sykdom øker med alderen. Det fremgår heller ikke av studiene om pasientene får behandling for sin komorbiditet og i hvilken grad grunnsykdommen er velregulert. Den økte risikoen for å rammes hardt av covid-19 kan enten skyldes økt alder, komorbiditet, utilstrekkelig behandling eller en kombinasjon av disse faktorene. For å belyse dette oppsummerer vi også resultater fra studier der en har forsøkt å identifisere hvilke risikofaktorer som best predikerer et alvorlig sykdomsforløp (se avsnittet *Alder og komorbiditet som prediktorer for sykdomsalvorlighet*, nedenfor).

Risikofaktorer, komorbiditet og behov for intensivbehandling

Vi har begrenset informasjon om komorbiditet blant covid-19-pasienter som mottar intensivbehandling. De eneste data vi har funnet om dette stammer fra 196 intensivpasienter i England, Wales and Nord-Irland (8). Rapporten derfra viser følgende forekomst av komorbiditet: Ingen pasienter med kardiovaskulær sykdom (0 %), tre med luftveissykdom (1,6 %), fire med nyresykdom (2,1 %), ingen med leversykdom (0 %), to med metastatisk kreftsykdom (1,1 %), to med hematologisk kreftsykdom (1,1 %) og sju immunosupprimerte pasienter (3,7 %).

Rapporten fra England, Wales og Nord-Irland rapporterer også BMI-fordelingen blant intensivpasientene: én pasient (0,6 %) <18,5, 49 pasienter (28 %) mellom 18,5

og 25, 56 pasienter (32%) mellom 25 og 30, 58 pasienter (33 %) med BMI mellom 30 og 40, og 13 pasienter (7,3 %) med BMI over 40. Til sammenligning er gjennomsnittlig BMI i England omkring 28 (11).

Vi identifiserte også en oversiktsartikkel som sammenstilte data fra fire forskjellige studier (ca. 1 150 pasienter i alt) for å sammenlikne prevalens av komorbiditet blant covid-19-pasienter med alvorlig eller mindre alvorlig sykdomsforløp (12). Definisjonen av alvorlighetsgrad varierer noe mellom primærstudiene. Oversiktsforfatterne rapporterer at forekomsten av følgende tilstander var betydelig høyere blant pasienter med alvorlig sykdom enn blant pasienter med mindre alvorlig sykdom: høyt blodtrykk (OR 2,36; 95 % KI: 1,46 til 3,83), diabetes (OR 2,07; 95 % KI: 0,89 til 4,82), luftveissykdom (OR 2,46; 95 % KI: 1,76 til 3,44) og kardiovaskulær sykdom (OR 3,42; 95 % KI: 1,88 til 6,22).

Alder og komorbiditet som prediktorer for sykdomsalvorlighet

Tidligere i resultatkapittelet har vi vist at enkeltfaktorer, som alder og underliggende sykdom, kan knyttes til risiko for alvorlig sykdomsforløp. Det kan imidlertid være utfordrende å forstå hvordan ulike risikofaktorer påvirker hverandre. Det at høy alder er assosiert med høyere sykdomsalvorlighet kan skyldes ulike forhold. På den ene siden kan høy alder samvariere med andre risikofaktorer, for eksempel ved at økt alder speiler økt hyppighet av komorbiditet, men det er også mulig at alder er en selvstendig risikofaktor.

For å kunne si noe om hvilke risikofaktorer som best predikerer sykdomsalvorlighet, søkte vi etter studier der sammenhengen mellom sykdomsalvorlighet og risikofaktorer var analysert ved hjelp av multivariate analyser, der en kan kontrollere for alder når man undersøker effekten av andre forklaringsvariabler, og omvendt.

Vi fant tre studier som rapporterte resultater av multivariate analyser av alder og andre risikofaktorer, som prediktorer for sykdomsalvorlighet.

Chen og medarbeidere studerte 160 pasienter med covid-19 (13). De sammenlignet bakgrunnsvariabler mellom 126 pasienter med mildt forløp og 24 pasienter som ble kritisk syke. Fulltekstversjonen av artikkelen er bare tilgjengelig på kinesisk, men fra det engelske sammendraget framgår det at kjent hjertesykdom (OR 16,6; 95 % KI 2,3 til 120,6) slo ut som den viktigste risikofaktoren for kritisk sykdom i den multivariate analysen, mens det virker som utslaget for alder ikke var like klart.

Dong og medarbeidere undersøkte data fra 135 pasienter (14). Også her er fulltekstversjonen bare tilgjengelig på kinesisk, så vi har basert oss det engelske sammendraget. De 135 pasientene fordelte seg i to grupper med alvorlig eller mildt sykdomsforløp, og her slo både stigende alder (OR 1,04; 95 % KI 1,01 til 1,07) og underliggende

kronisk sykdom (OR 1,7; 95 % KI 1,1 til 2,8) ut som risikofaktorer for alvorlig sykdomsforløp, i den multivariate analysen.

Zhou og medarbeidere inkluderte data fra 191 pasienter som var innlagt på sykehus i Wuhan på grunn av covid-19 (15). Av de 191 pasientene ble 137 senere utskrevet, mens 54 pasienter døde på sykehuset. Multivariate sammenligninger av de som døde og de som ble friske viste at stigende alder tydelig slo ut som en viktig, selvstendig faktor (OR 1,10; 95 % KI 1,03 til 1,17). De fant også en sammenheng mellom hjertesykdom og dødelighet av covid-19, men resultatet var ikke like overbevisende (OR 2,14; 95 % KI 0,26 til 17,79). Andre risikofaktorer vi var interesserte i inngikk ikke i den multivariate analysen.

Sett i sammenheng, gir ikke de tre studiene et klart svar på om alder eller komorbiditet er viktigste prediktor for et alvorlig sykdomsforløp for covid-19-pasienter. Det ser ut til at alder er en selvstendig risikofaktor for død av covid-19, og at resultatene er noe mer usikre for andre risikofaktorer, men dette er vanskelig å fastslå gitt det spede datagrunnlaget. En viktig grunn til at resultatene er usikre er at det er relativt få pasienter som inngår i disse studiene. Dette gjør det særlig vanskelig å avdekke en klar sammenheng mellom komorbiditet og sykdomsalvorlighet, ettersom det bare er noen av pasientene som har annen sykdom, i motsetning til alder, som alle har.

En fjerde studie som er relevant for denne problemstillingen ble utført av Wu og medarbeidere. Forfatterne undersøkte 201 pasienter på sykehus i Wuhan. Av de 201 pasientene utviklet 84 akutt lungesviktsyndrom, hvorav 44 senere døde. Sammenlikninger tydet på at det var en sterkere sammenheng mellom alder og død enn mellom alder og akutt lungesviktsyndrom, mens det ikke så ut til å være noen slik sammenheng mellom høyt blodtrykk eller diabetes (16). Vi kan imidlertid ikke trekke sikre konklusjoner om viktigheten av forskjellige risikofaktorer ettersom de tilgjengelige studiene er små, og resultatene er beheftet med stor usikkerhet.

Det samles kontinuerlig inn informasjon om covid-19-pasienter. Kineserne har relativt detaljert informasjon om mer enn 70 000 pasienter liggende i sin sentrale database (1), som skulle gjøre det relativt enkelt å gjennomføre multivariate analyser. Vi antar derfor at det snart vil komme slike analyser basert på data fra langt flere pasienter enn i de studiene som vi har omtalt her. Vi vil da få mer solid kunnskap om den relative viktigheten av alder og andre risikofaktorer for covid-19-pasienter.

Liste over referanser

1. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):10.
2. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69.
3. Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia Il presente report è basato sui dati aggiornati al 20 Marzo 2020. Istituto superiore di sanita; 2020.
4. Onder G RG, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;JAMA.
5. Covid-19. Situation au 15 mars 2020 à minuit. *Santé publique France*; 2020 18.03.2020.
6. Ki M. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Korea. *Epidemiology and health*. 2020;42:e2020007.
7. A F. Barns rolle i spredning av SARS-CoV-2 (Covid-19) – en hurtigoversikt. *Hurtigoppsummering*. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2020 23.03.2020.
8. ICNARC report on COVID-19 in critical care. *Intensive Care National Audit & Research Centre*; 2020 20.03.2020.
9. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020.
10. Covid-19 i Danmark. Epidemiens første bølge. Status og strategi. Version 23. marts 2020. *Sundhedsstyrelsen*; 2020 23.03.2020.
11. Health Survey for England 2017 Adult and child overweight and obesity, version 2. *National Statistics*; 2019 27.11.2019.
12. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020.
13. Chen C CC, Yan JT, Zhou N, Zhao JP, Wang DW. . [Analysis of Myocardial Injury in Patients With COVID-19 and Association Between Concomitant Cardiovascular Diseases and Severity of COVID-19]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48.
14. Dong XC LJ, Bai JY, Liu ZQ, Zhou PH, Gao L, Li XY, Zhang Y. Epidemiological characteristics of confirmed COVID-19 cases in Tianjin. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(5).
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020.
16. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.

Vedlegg

Søkestrategier

PubMed – oversikter aldersgrupper/komorbiditet:

```
(((Coronavirus[mh] OR "Coronavirus Infections"[mh] OR "corona virus"[tw] OR coronavirus[tw] OR coronovirus[tw]) AND (novel[tw]OR 2019[tw] OR Wuhan[tw])) OR "COVID-19"[tw] OR COVID19[tw] OR CORVID-19[tw] OR CORVID19 OR nCoV[tw] OR "SARS-CoV-2"[tw] OR "SARS-CoV2"[tw] OR SARSCoV19[tw] OR HCoV-19[tw] OR WN-CoV[tw]) AND (Comorbidity[mh] OR comorbid*[tw] OR co-morbid*[tw] OR "Diabetes Mellitus"[mh] OR diabet*[tw] OR Hypertension[mh] OR hypertensi*[tw] OR "Heart Diseases"[mh] OR "heart disease"[tw] OR "heart diseases"[tw] OR "Cardiovascular Diseases"[mh] OR cardiovascular[tw] OR cardio-vascular[tw] OR Neoplasms[mh]OR cancer*[tw] OR immunosuppress*[tw] OR Aged[mh] OR "Middle Aged"[mh] OR "Young Adult"[mh] OR "age group"[tw] OR "age groups"[tw] OR elderly[tw] OR aged[tw] OR middleaged[tw] OR "old people"[tw])) AND systematic[sb]
```

4 treff

Hovedsøk, PubMed – aldersgrupper, uten avgrensing på publikasjonstype:

```
(((Coronavirus[mh] OR "Coronavirus Infections"[mh] OR "corona virus"[tw] OR coronavirus[tw] OR coronovirus[tw]) AND (novel[tw]OR 2019[tw] OR Wuhan[tw])) OR "COVID-19"[tw] OR COVID19[tw] OR CORVID-19[tw] OR CORVID19 OR nCoV[tw] OR "SARS-CoV-2"[tw] OR "SARS-CoV2"[tw] OR SARSCoV19[tw] OR HCoV-19[tw] OR WN-CoV[tw]) AND (Aged[mh] OR "Middle Aged"[mh] OR "Young Adult"[mh] OR "age group"[tw] OR "age groups"[tw] OR elderly[tw] OR aged[tw] OR "old people"[tw] OR "young adult"[tw] OR "young adults"[tw] OR "young people"[tw]))
```

Avgrenset til 2019-2020 (70 treff).

MEDLINE & Embase – regresjonsanalyser

| |
|--|
| Ovid MEDLINE (R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versios® 1946 to March 20, 2020 Embase 1974 to 2020 March 20 |
|--|

| | | |
|---|---|---------|
| 1 | ((corona virus OR coronavirus) ADJ3 (Wuhan OR 2019 OR novel)) OR "COVID-19" OR COVID19 OR CORVID-19 OR CORVID19 OR nCoV OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV2 OR SARSCoV19 OR HCoV-19 OR WN-CoV).mp | 3453 |
| 2 | (exp Regression Analysis/ OR Logistic Models/ OR Multivariate Analysis/ OR Risk Factors/ OR Protective Factors/) use ppezv OR (exp Regression Analysis/ OR exp Multivariate Analysis/ OR Risk Factor/ OR Protection/) use oomezd OR (regression* OR logistic OR multi-varia* OR multivaria* OR subgroup* OR ((risk OR protective) ADJ factor*) OR coefficient* OR (cox ADJ2 (analys* OR model*)) OR proportional hazard* OR least square*).mp | 5823965 |
| 3 | 1 and 2 | 148 |
| 4 | limit 3 to yr="2019 – Current" [MEDLINE: 51; Embase: 43] | 94 |

Supplerende søk i PubMed

«Italy covid-19 age» (3 treff)

«covid- 19 regression» (11 treff)

Utført 22.–23.03.2020

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Mars 2020
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no