

## RASSEGNE E ARTICOLI

## Descrizione degli eccessi di mortalità per tutte le cause e specifici per causa nell'ATS di Milano nel 2020

Description of excess of overall and cause-specific mortality in the Agency for Health Protection of the Metropolitan Area of Milan (Lombardy Region, Northern Italy) in 2020

Sara Tunesi, Monica Sandrini, Antonio Giampiero Russo

UOC Epidemiologia, Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano

Corrispondenza: Antonio Giampiero Russo; agrusso@ats-milano.it

### Riassunto

**Introduzione:** a seguito della pandemia di SARS-CoV-2, è stato registrato un eccesso generalizzato della mortalità. Tuttavia, gli eccessi osservati non sono spiegabili completamente con la mortalità attribuibile all'infezione da SARS-CoV-2. L'analisi della mortalità specifica per causa può concorrere alla stima degli effetti diretti e indiretti dell'epidemia di SARS-CoV-2 e al monitoraggio dei trend di mortalità.

**Obiettivi:** descrivere l'impatto dell'epidemia di SARS-CoV-2 in termini di mortalità nella popolazione di assistiti residenti dell'Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano (ATS di Milano). Analisi descrittiva della mortalità specifica per causa entro trenta giorni dall'infezione da SARS-CoV-2.

**Disegno:** analisi descrittiva della mortalità totale e dell'andamento settimanale per età e causa specifica nel 2020 rispetto al riferimento (periodo 2015-2019).

**Setting e partecipanti:** deceduti assistiti residenti nel 2020 nel territorio dell'ATS di Milano. Le cause di decesso sono state attribuite mediante il Registro nominativo delle cause di morte della ATS di Milano e codificate secondo la classificazione ICD-10.

**Principali misure di outcome:** mortalità settimanale e complessiva per classe di età e causa.

**Risultati:** nel 2020, sono stati osservati 44.757 decessi per tutte le cause tra gli assistiti residenti in ATS di Milano, con un incremento del 35% rispetto all'atteso. Le principali cause di decesso sono state le malattie dell'apparato cardiocircolatorio, seguite dalle neoplasie; il COVID-19 rappresenta la terza causa di decesso. Si rilevano eccessi di mortalità per quasi tutte le cause di decesso. Eccessi di mortalità sono osservati a partire dalla classe di età 40-49 anni, con l'aumento maggiore nella classe di età 70+ anni. Gli incrementi più elevati si osservano per le malattie endocrine e respiratorie e ipertensive. Al contrario, la mortalità è inferiore all'atteso per malattie infettive (escluso COVID-19), neoplasie, incidenti da traffico e malattie cerebrovascolari e ictus. Gli incrementi di mortalità sono più evidenti durante la prima ondata rispetto alla seconda. L'analisi dei soggetti deceduti entro trenta giorni dalla positività a SARS-CoV-2 mostra che l'80% dei decessi riportava COVID-19 come causa principale di decesso, con lievi variazioni per classe di età; per la rimanente parte, le principali cause di decesso sono per malattie respiratorie, circolatore e neoplasie.

**Conclusioni:** lo studio di mortalità per causa mette in evidenza un aumento generalizzato per la maggior parte delle cause di decesso. Gli andamenti della mortalità sono indicativi di possibili ritardi nell'accesso alle cure, nella diagnosi e nei trattamenti.

**Parole chiave:** decessi COVID-19, mortalità per causa, registro di mortalità

### Cosa si sapeva già

- La Lombardia è uno dei territori italiani che è stato maggiormente colpito dalla pandemia di SARS-CoV-2.
- A seguito della pandemia di SARS-CoV-2, in Italia si è assistito a un eccesso di mortalità per tutte le cause; in Lombardia, nella prima metà del 2020 sono stati osservati eccessi di mortalità particolarmente elevati
- Gli eccessi di mortalità osservati non sono spiegabili dai soli eccessi dovuti direttamente alla mortalità per COVID-19
- Durante la pandemia di COVID-19 sono stati registrati aumenti di mortalità per diabete, disturbi psichici, malattie ipertensive, demenze e polmoniti.

### Cosa si aggiunge di nuovo

- In ATS di Milano, durante il 2020, sono stati osservati eccessi di mortalità particolarmente elevati e superiori rispetto ad altre zone d'Italia.
- L'eccesso di mortalità osservata è attribuibile a tutte le maggiori cause di decesso, a esclusione di malattie infettive (non COVID-19) e neoplasie. Eccessi sono stati in particolar modo osservati per malattie ipertensive, endocrine e metaboliche, e dell'apparato respiratorio.
- Nei deceduti con infezione da SARS-CoV-2, il COVID-19 è responsabile, con modeste variazioni per classe di età, dell'81% dei decessi, seguita da malattie respiratorie, circolatore e neoplasie.

### Abstract

**Background:** as a result of the SARS-CoV-2 pandemic, a generalised mortality excess was recorded in 2020. However, the mortality for COVID-19 cannot fully explain the observed excesses. The analysis of cause-specific mortality could contribute to estimate the direct and indirect effects of the SARS-CoV-2 outbreak and to the monitoring mortality trends.

**Objectives:** to describe the impact of the SARS-CoV-2 epidemic in overall and cause-specific mortality in population residing in the Agency for Health Protection (ATS) of Milan. Descriptive analysis of cause-specific mortality within thirty days of SARS-CoV-2 infection.

**Design:** descriptive analysis of overall and cause-specific mortality in the ATS of Milan area in 2020 and comparison with a reference period (2015-2019).

**Setting and participants:** overall deaths in ATS of Milan in 2020 were collected, using the Local Registry of Causes of Death, and were classified according to the ICD-10 codes.

**Main outcome measures:** total and weekly overall and cause-specific mortality, by age.

**Results:** in 2020, 44,757 deaths for all causes were observed in people residing in the ATS of Milan with percentage change of 35%. The leading cause of death in 2020 were cardiovascular

## RASSEGNE E ARTICOLI

disease and neoplasm; COVID-19 infection was the third cause. An excess of mortality was observed for most of all causes of deaths. Starting from 40-49-year age group, an increase of mortality was observed; the largest increase was observed in the group 70+ years. The largest increases were observed for endocrine, respiratory, and hypertensive diseases. On the contrary, for neoplasm, infectious (not COVID-19) diseases, traffic-related mortality, and cerebrovascular disease and ictus, a decrease of mortality was observed. The greater mortality increase was observed during the first pandemic wave. The leading cause of death after positive swab was COVID-19 infec-

tion, with little variation with age class. Other frequent causes of death were respiratory diseases, cardiovascular diseases, and neoplasm.

**Conclusions:** the study showed a generalised increase for most causes of death; observed mortality trends may indicate delay in access to health care system, in diagnosis and treatment.

**Keyword:** COVID-19 deaths, cause-related mortality, mortality registry

## Introduzione

In Lombardia, a Codogno (provincia di Lodi), il 20 febbraio 2020 è stato diagnosticato il primo caso confermato di COVID-19 in Italia;<sup>1-3</sup> nel 2020, la regione è stata anche una delle aree italiane più colpite dalla pandemia,<sup>4,5</sup> con più di 450.000 casi confermati di SARS-CoV-2 e 25.000 decessi dovuti a COVID-19. Anche in tutta Europa, un eccesso significativo della mortalità è stato riportato a seguito dell'epidemia di COVID-19.<sup>6,7</sup> La mortalità rappresenta uno dei principali indicatori in sanità pubblica per valutare lo stato di salute di una popolazione e per misurare gli effetti dovuti all'impatto di eventi estremi, come ondate di calore, eventi legati a picchi di inquinamento o all'esposizione della popolazione ad agenti patogeni trasmissibili. Contrariamente ad altre epidemie (HIV, influenza, legionella), durante l'epidemia di COVID-19 sono state intraprese misure estreme per limitare i contagi e la diffusione dell'infezione. Queste misure possono avere influenzato la mortalità, causando eccessi o riduzioni rispetto all'atteso agendo sulla rispondenza dei sistemi socio-sanitari<sup>8</sup> o modificando altri fattori di pressione sulla popolazione: le restrizioni nell'accesso agli ospedali/sanità territoriale per il governo delle malattie croniche,<sup>9,10</sup> la ridotta mobilità durante il *lockdown*<sup>11</sup> e la conseguente riduzione della mortalità per incidenti stradali, la possibile riduzione dei livelli di inquinamento atmosferico,<sup>12,13</sup> la ridotta circolazione di virus influenzali e di altre infezioni respiratorie.<sup>14</sup> L'analisi della mortalità per causa specifica, quindi, può concorrere alla stima degli effetti diretti e indiretti dell'epidemia di SARS-CoV-2 e al monitoraggio dei *trend* di mortalità entro una nazione e tra le diverse nazioni.<sup>15</sup> Inoltre, sono presenti in letteratura evidenze che mostrano come gli eccessi di mortalità messi in luce non possono sempre essere direttamente imputati all'infezione da SARS-CoV-2,<sup>2,16,17</sup> considerando che la mortalità specifica per COVID-19 consente una visione parziale dell'impatto dell'epidemia.

In diversi Paesi,<sup>7,18-22</sup> sono stati osservati, per la prima parte del 2020, eccessi di mortalità per tutte le cause ed eccessi dovuti a cause specifiche, quali eventi car-

diovascolari,<sup>19,23,24</sup> Alzheimer e demenza,<sup>24</sup> diabete<sup>19,24</sup> e cause respiratorie.<sup>25</sup> In altri Paesi (per esempio Norvegia<sup>25</sup> e Corea<sup>26</sup>), nella prima parte del 2020, non sono stati osservati eccessi di mortalità e, in alcuni casi, si è osservata una riduzione per alcune cause specifiche (per esempio, respiratorie,<sup>25,26</sup> cardiovascolari,<sup>25</sup> da traffico<sup>27,28</sup> e suicidi<sup>28</sup>). Nella seconda parte del 2020, ulteriori aumenti di mortalità per tutte le cause sono stati osservati in Europa.<sup>7</sup>

Per quanto riguarda l'Italia, rispetto ai primi mesi di pandemia del 2020<sup>29</sup> (marzo-aprile), i dati Istat hanno mostrato incrementi della mortalità generale, soprattutto per età superiori ai 65 anni, e per alcune cause specifiche come polmoniti, demenze, diabete e cardiopatie ipertensive. In Lombardia, sono stati osservati eccessi maggiori rispetto alle altre regioni. Un'analisi condotta sulla mortalità per causa a Roma<sup>30</sup> nel 2020 ha riportato un aumento della mortalità generale del 10%, mettendo in evidenza aumenti per patologie sia acute sia croniche (malattie neurologiche, Parkinson, ictus, diabete e disturbi psichici).

Nell'ambito del Sistema socio-sanitario lombardo, l'Agenzia di tutela della salute (ATS) di Milano assiste i residenti della provincia di Milano e Lodi, per un totale di 193 comuni e circa 3,5 milioni di abitanti. Scopo di questo lavoro è di descrivere la mortalità complessiva e specifica per causa nell'area dell'ATS di Milano nel 2020 relativamente ad alcune cause di mortalità particolarmente rilevanti per la pandemia di SARS-CoV-2,<sup>22,29</sup> confrontandola con le mortalità registrate nel periodo 2015-2019.

## Materiali e metodi

### Fonte dei dati

I decessi per tutte le cause dal 1° gennaio 2015 al 31 dicembre 2020 sono stati estratti dall'anagrafe di Milano e dalla Nuova anagrafe regionale (NAR) degli assistiti che registra tutti gli assistiti residenti dell'ATS di Milano.<sup>31</sup> La causa principale e il luogo di decesso sono stati estratti dal Registro nominativo delle cause di morte (ReNCaM) dell'ATS di Milano; le cause di decesso sono codificate secondo la classificazione ICD-10: per que-

## RASSEGNE E ARTICOLI

sta analisi, è stata considerata solo la causa principale. I casi di COVID-19 e la relativa data di diagnosi sono stati individuati dal flusso dei soggetti risultati positivi al tampone molecolare nasofaringeo. La popolazione di riferimento dei residenti al 1° gennaio di ogni anno in ATS di Milano è stata estratta dai database di Istat.<sup>32</sup>

### Analisi statistica

Per limitare possibili fluttuazioni casuali nel numero di decessi osservati per età e causa, il numero dei decessi è stato conteggiato per settimane, considerando 52 settimane per anno, e il primo giorno della settimana è stato considerato il lunedì; solo i decessi occorsi tra la prima e la 52<sup>a</sup> settimana di ogni anno sono stati conteggiati. Come periodo di riferimento, sono stati considerati gli anni dal 2015 al 2019. L'età al decesso è stata categorizzata nei seguenti gruppi: 0-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 e 90+ anni. Tra il 2016 e il 2020, è stato osservato un incremento del 20%<sup>32</sup> della numerosità della popolazione di età superiore agli 80 anni. Inoltre, questa fascia della popolazione è stata fortemente colpita dalla mortalità per COVID-19. Per limitare l'impatto dovuto a questa distorsione, per calcolare i tassi di mortalità per età e sesso per ogni anno è stata utilizzata la popolazione a metà anno – stimata come media tra la popolazione al 1° gennaio dell'anno considerato e il 1° gennaio dell'anno successivo. I tassi sono stati calcolati come tassi di mortalità specifici per età e sesso negli anni dal 2015 al 2019, ottenuti dividendo il numero di decessi per età e sesso di ogni settimana per la popolazione a metà anno. Successivamente, è stata calcolata la media dei tassi specifici per età e sesso così calcolati; in questo modo, si è ottenuto il numero di decessi medi per ogni classe di età e per sesso nel periodo 2015-2019 per ciascuna delle 52 settimane. Il numero di eventi attesi nel 2020 è stato ottenuto moltiplicando i tassi per età e sesso per la popolazione Istat al 1° gennaio 2020.<sup>20</sup> Successivamente, come rapporto tra il numero di decessi osservati e il numero di decessi attesi, sono stati calcolati i rapporti di mortalità standardizzati (SMR) con i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (95%IC). La stessa procedura è stata utilizzata per calcolare i rapporti di mortalità standardizzati relativi a ciascuna causa specifica di decesso e ai luoghi in cui è avvenuto il decesso (abitazione, istituti di cura pubblici e privati, RSA, etc).

Utilizzando la coorte dei soggetti con tampone positivo per COVID-19 sono stati identificati i deceduti entro 30 giorni dalla data di diagnosi. Mediante *record linkage* deterministico con il ReNCaM, è stata individuata, per ogni soggetto, la causa principale di decesso. Per questa coorte sono stati calcolati, per tutte le cause e per causa specifica, la proporzione di deceduti per ogni classe di età.

## Risultati

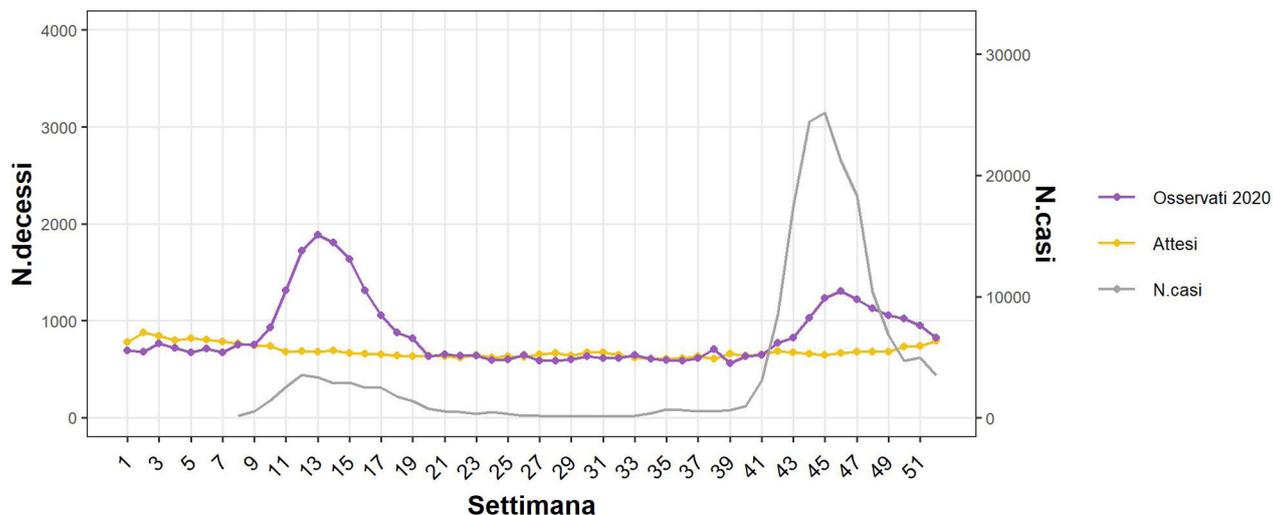
Nel 2020, sono stati osservati 44.757 decessi per tutte le cause tra gli assistiti residenti in ATS di Milano. Il numero dei decessi medi per anno nei cinque anni precedenti (2015-2019) è stato di 32.977, con un aumento percentuale del 35,7%, corrispondente a un eccesso stimabile in circa 11.780 decessi. Le principali cause di decesso nel 2020 sono state le malattie dell'apparato cardiocircolatorio, seguite dalle neoplasie; le malattie infettive (compreso COVID-19) rappresentano la terza causa di decesso, l'88% delle quali attribuita a COVID-19. Negli anni precedenti, invece, le neoplasie rappresentavano la prima causa di decesso, seguite dalle cause cardiocircolatorie, mentre il contributo delle malattie infettive era limitato al 3%. A esclusione delle neoplasie, delle infezioni, dell'ictus e degli incidenti da traffico, nel 2020 tutte le altre cause di decesso mostrano un aumento rispetto alla media degli anni precedenti. Complessivamente, i decessi per COVID-19 sono 8.155 (18%), 3.506 (57%) nelle femmine e 4.649 (43%) nei maschi (tabella S1, vedi materiali supplementari online).

Nella figura 1, sono riportati i numeri assoluti e attesi dei decessi osservati nel 2020 per tutte le cause di decesso. Due periodi di eccesso di mortalità possono essere distinti, corrispondenti alle due principali ondate di SARS-CoV-2 osservate nel 2020: la prima dalla settimana 9 alla settimana 20 (marzo-maggio), la seconda dalla settimana 41 alla settimana 52 (ottobre-dicembre). Durante la prima ondata epidemica, è stato osservato il maggior numero di decessi, mentre nella seconda ondata è stato osservato il numero maggiore di casi.

Standardizzando per età e sesso, il numero di decessi attesi (tabella 1) sono 35.450, corrispondenti a un incremento del 26% della mortalità (SMR 126; IC95% 125-127). Oltre i 40 anni, tutte le classi di età mostrano un aumento significativo della mortalità. L'aumento maggiore di mortalità è stato osservato nella classe di età 70-79 anni (SMR 129; IC95% 126-132). Incrementi lievemente inferiori sono stati osservati per le femmine rispetto ai maschi (124 vs 128). Inoltre, l'aumento di mortalità nelle femmine è significativo a partire dai 60 anni e l'incremento più significativo si è registrato nella classe 90+, mentre nei maschi è registrato nella classe 70-79. I tassi specifici per età e settimana di calendario sono riportati in nella figura S1.

Tutte le cause di decesso (tabella 2) mostrano un aumento significativo nell'anno 2020, a eccezione delle malattie dell'apparato digerente, infarto e BPCO, traumi e avvelenamenti, cause accidentali e insufficienza renale, che restano invariate; mentre le malattie infettive, neoplasie, malattie cerebrovascolari, ictus e incidenti da traffico mostrano una diminuzione statisticamente significativa. L'aumento maggiore

## RASSEGNE E ARTICOLI



**Figura 1.** Decessi osservati e attesi per settimana del 2020 e numero dei nuovi casi di COVID-19 diagnosticati per settimana nell'ATS di Milano.  
**Figure 1.** Observed and expected death for calendar week in 2020 and weekly number of COVID-19 new cases in the Local Health Unit of Milan.

Classe di età (anni)	Maschi				Femmine				Totale			
	Media 2015-2019	Attesi n.	Osservati n.	SMR	Media 2015-2019	Attesi n.	Osservati n.	SMR	Media 2015-2019	Attesi n.	Osservati n.	SMR
0-29	100	101	101	100 (81-120)	55	56	54	97 (73-125)	155	157	155	99 (84-115)
30-39	102	100	99	99 (80-119)	64	63	58	92 (70-118)	166	163	157	96 (82-112)
40-49	322	306	379	<b>124 (112-137)</b>	209	196	203	103 (90-118)	531	502	582	<b>116 (107-126)</b>
50-59	827	893	1.011	<b>113 (106-120)</b>	547	582	623	107 (99-116)	1.374	1.475	1.634	<b>111 (105-116)</b>
60-69	1.747	1.756	2.280	<b>130 (125-135)</b>	1.080	1.076	1.230	<b>114 (108-121)</b>	2.827	2.832	3.510	<b>124 (120-128)</b>
70-79	3.928	3.925	5.247	<b>134 (130-137)</b>	2.741	2.719	3.313	<b>122 (118-126)</b>	6.669	6.644	8.560	<b>129 (126-132)</b>
80-89	6.076	6.856	8.792	<b>128 (126-131)</b>	6.643	7.118	8.900	<b>125 (122-128)</b>	12.719	13.974	17.692	<b>127 (125-128)</b>
90+	2.531	3.060	3.896	<b>127 (123-131)</b>	6.005	6.643	8.571	<b>129 (126-132)</b>	8.536	9.703	12.467	<b>128 (126-131)</b>
Totale	15.633	16.997	21.805	<b>128 (127-130)</b>	17.344	18.453	22.952	<b>124 (123-126)</b>	32.977	35.450	44.757	<b>126 (125-127)</b>

In grassetto, i valori statisticamente significative. / In bold, statistically significant values.

**Tabella 1.** Decessi osservati, attesi e SMR 2020 vs 2015-2019, per età e sesso, nell'ATS di Milano.

**Table 1.** Observed and expected deaths and SMRs for all causes of death, by age and sex, in 2020 vs 2015-2019, in the Agency for Health Protection (ATS) of Milan.

## RASSEGNE E ARTICOLI

Causa di decesso	Maschi			Femmine			Totale		
	Attesi (n.)	Osservati (n.)	SMR (IC95%)	Attesi (n.)	Osservati (n.)	SMR (IC95%)	Attesi (n.)	Osservati (n.)	SMR (IC95%)
<b>Malattie infettive + COVID-19</b>	<b>565</b>	<b>5.155</b>	<b>912 (887-937)</b>	<b>599</b>	<b>4.071</b>	<b>680 (659-701)</b>	<b>1.164</b>	<b>9.226</b>	<b>793 (776-809)</b>
Malattie infettive	565	506	<b>90 (82-97)</b>	599	565	<b>94 (87-102)</b>	1.164	1.071	<b>92 (87-98)</b>
<b>Neoplasie</b>	5925	5.267	<b>89 (87-91)</b>	4.978	4.703	<b>94 (92-97)</b>	10.904	9.970	<b>91 (90-93)</b>
<b>Malattie del sangue</b>	70	81	115 (92-142)	109	127	116 (97-137)	180	208	<b>116 (101-132)</b>
<b>Malattie endocrine e metaboliche</b>	515	612	<b>119 (110-128)</b>	609	700	<b>115 (107-124)</b>	1.124	1.312	<b>117 (111-123)</b>
Diabete mellito	394	455	<b>115 (105-126)</b>	409	470	<b>115 (105-126)</b>	803	925	<b>115 (108-123)</b>
<b>Disturbi psichici</b>	340	373	110 (99-121)	738	831	<b>113 (105-120)</b>	1.078	1.204	<b>112 (105-118)</b>
Demenze	292	321	110 (98-122)	684	769	<b>112 (105-121)</b>	976	1.090	<b>112 (105-118)</b>
<b>Malattie del sistema nervoso e organi di senso</b>	749	842	<b>112 (105-120)</b>	968	1.090	<b>113 (106-119)</b>	1.717	1.932	<b>112 (108-118)</b>
Malattia di Parkinson	217	241	111 (97-125)	176	212	<b>120 (105-137)</b>	393	453	<b>115 (105-126)</b>
Malattia di Alzheimer	224	256	<b>114 (101-129)</b>	491	563	<b>115 (105-124)</b>	716	819	<b>114 (107-122)</b>
<b>Malattie del sistema circolatorio</b>	4.815	4.916	<b>102 (99-105)</b>	6.113	6.355	<b>104 (101-107)</b>	10.929	11.271	<b>103 (101-105)</b>
Malattie ipertensive	373	416	<b>111 (101-122)</b>	766	965	<b>126 (118-134)</b>	1.140	1.381	<b>121 (115-128)</b>
Infarto	650	668	103 (95-111)	534	488	91 (84-100)	1.184	1.156	98 (92-103)
Malattie cerebrovascolari	1.116	999	<b>89 (84-95)</b>	1.711	1.691	99 (94-104)	2.828	2.690	<b>95 (92-99)</b>
Ictus	519	446	<b>86 (78-94)</b>	720	658	<b>91 (85-99)</b>	1.238	1.104	<b>89 (84-94)</b>
<b>Malattie dell'apparato respiratorio</b>	1.488	1.854	<b>125 (119-130)</b>	1.443	1.792	<b>124 (118-130)</b>	2.931	3.646	<b>124 (120-128)</b>
Influenza	11	19	<b>172 (103-258)</b>	10	10	96 (46-164)	21	29	135 (90-189)
Polmonite	471	564	<b>120 (110-130)</b>	448	628	<b>140 (129-151)</b>	919	1.192	<b>130 (122-137)</b>
BPCO	585	563	96 (88-104)	547	499	91 (83-99)	1.132	1.062	94 (88-100)
<b>Malattie dell'apparato digerente</b>	574	572	100 (92-108)	618	602	97 (90-105)	1.192	1.174	98 (93-104)
<b>Malattie dell'apparato genitourinario</b>	345	386	<b>112 (101-123)</b>	360	410	<b>114 (103-125)</b>	705	796	<b>113 (105-121)</b>
Insufficienza renale cronica	166	182	110 (94-126)	159	169	107 (91-123)	325	351	108 (97-120)
<b>Traumatismi e avvelenamenti</b>	653	613	94 (87-102)	570	619	109 (100-117)	1.223	1.232	101 (95-106)
Cause accidentali	207	198	96 (83-110)	143	180	<b>125 (108-144)</b>	350	378	108 (97-119)
Incidenti da traffico	85	54	<b>64 (48-82)</b>	24	18	<b>74 (44-113)</b>	109	72	<b>66 (52-82)</b>
Suicidi	127	139	109 (92-128)	43	53	124 (93-159)	170	192	113 (98-130)

**Tabella 2.** SMR specifico per causa nel 2020 vs 2015-2019, per sesso, nell'ATS di Milano.

**Table 2.** Cause-specific SMRs in 2020 vs 2015-2019, by sex, in the Agency for Health Protection (ATS) of Milan.

In grassetto, i valori statisticamente significative. / In bold, statistically significant values.

è stato osservato – oltre che per la diagnosi di malattie infettive comprendenti COVID-19 – per polmoniti (30%), malattie del sistema respiratorio (24%), malattie ipertensive (21%) ed endocrine (17%). Nelle donne, i decessi per cause accidentali mostrano un eccesso significativo. L'aumento, anche se non statisticamente significativo, della mortalità per suicidio è particolarmente suggestivo: l'età al decesso nel periodo di riferimento è di 56 anni, mentre nel 2020 è stata di poco superiore (59 anni).

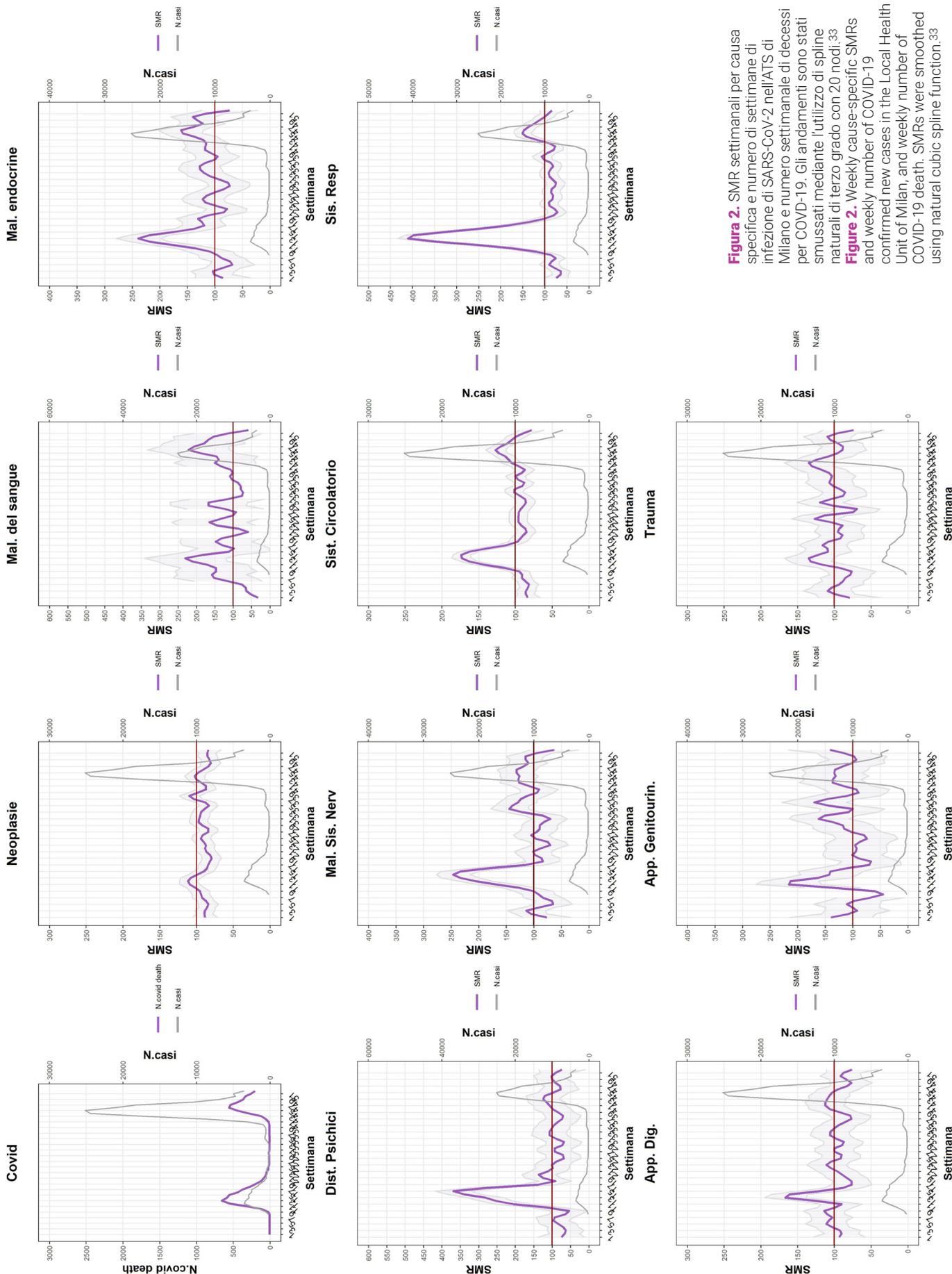
Durante la prima ondata, a fronte di 26.061 casi diagnosticati di COVID-19, sono stati osservati 4.173 decessi che riportano COVID-19 come causa principale; nella seconda ondata, con 152.607 casi di COVID-19 confermati, sono stati registrati 3.615 decessi dovuti a COVID-19. Tra la prima e la seconda ondata (dalla settimana 21 alla settimana 40), sono stati registrati 7.392

casi di COVID-19 e 361 decessi dovuti a COVID-19 (dati non visualizzati).

Come osservato per i decessi per tutte le cause, nelle prime settimane i decessi osservati sono stati inferiori agli attesi (6.423 decessi osservati contro una media negli anni di riferimento di 6.670 decessi, circa 4%), a esclusione delle morti accidentali.

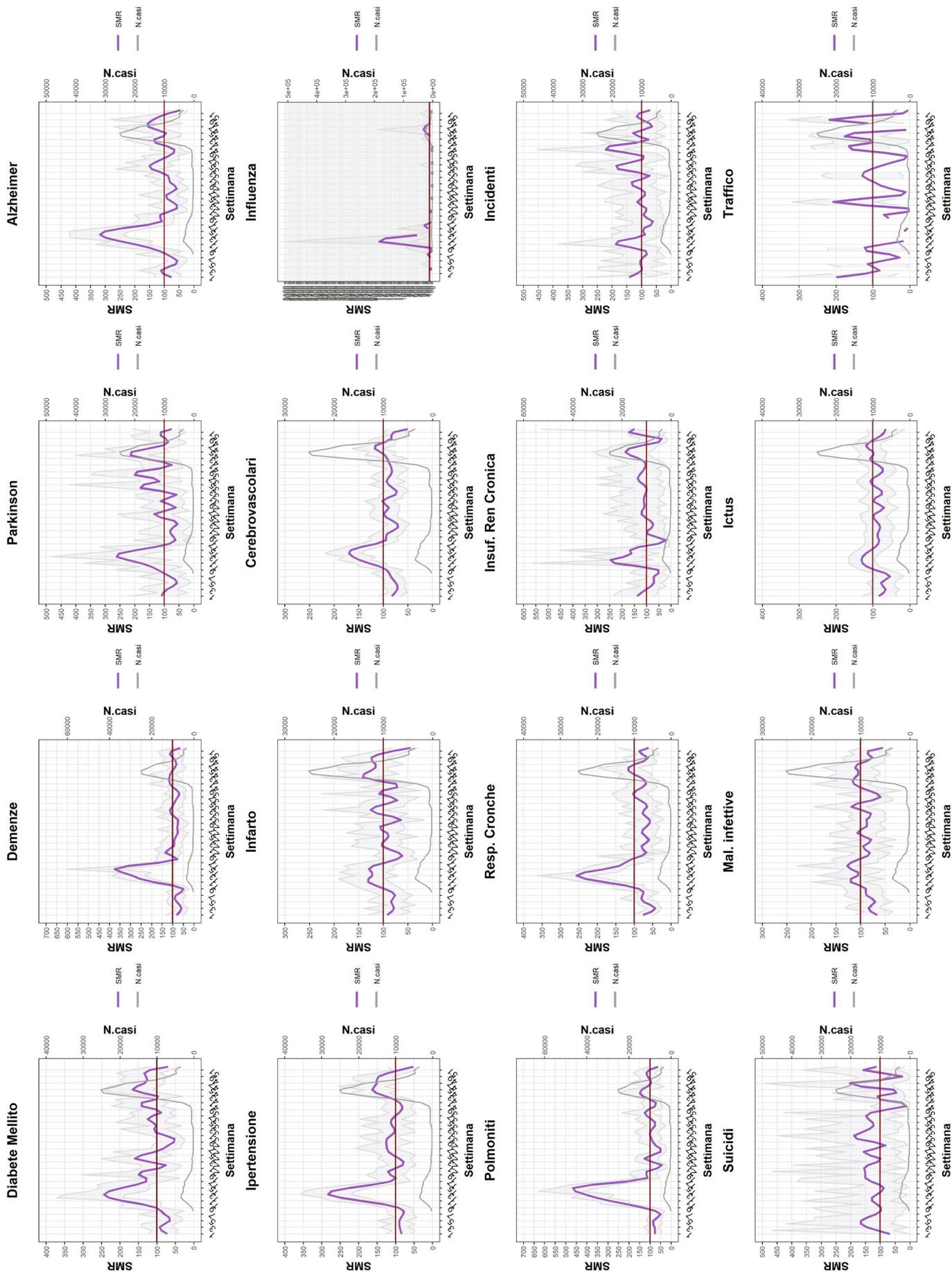
Un aumento generalizzato dei decessi è stato osservato durante tutto l'anno 2020 (figura 2), anche se per alcune cause (per esempio, neoplasie, malattie dell'apparato circolatorio e respiratorio), si osservano alcune settimane in cui è presente una lieve riduzione della mortalità. Nel complesso nel periodo tra la prima e la seconda ondata si è stimata una decrescita della mortalità per neoplasie (SMR 91; IC95% 88-94), per cause cardiovascolari (SMR 91; IC95% 89-95) e per malattie del sistema respiratorio (SMR 84; IC95% 78-90).

## RASSEGNE E ARTICOLI



**Figura 2.** SMR settimanali per causa specifica e numero di settimane di infezione di SARS-CoV-2 nell'ATS di Milano e numero settimanale di decessi per COVID-19. Gli andamenti sono stati smussati mediante l'utilizzo di spline naturali di terzo grado con 20 nodi.<sup>33</sup> **Figure 2.** Weekly cause-specific SMRs and weekly number of COVID-19 confirmed new cases in the Local Health Unit of Milan, and weekly number of COVID-19 death. SMRs were smoothed using natural cubic spline function.<sup>33</sup>

## RASSEGNE E ARTICOLI



**Figura 3.** SMR settimanali per sotto cause specifiche e numero di settimane di infezione di SARS-CoV-2 nell'ATS di Milano. Gli andamenti sono stati smussati mediante l'utilizzo di spline naturali di terzo grado con 20 nodi. **Figure 3.** Weekly cause-specific SMRs and weekly number of COVID-19 confirmed new cases in the Local Health Unit of Milan. SMRs were smoothed using natural cubic spline function. <sup>33</sup>

## RASSEGNE E ARTICOLI

Luogo di decesso	Maschi				Femmine				Tutti			
	Media anni 2015-2019	Osservati	Attesi	SMR (95%CI)	Media anni 2015-2019	Osservati	Attesi	SMR	Media anni 2015-2019	Osservati	Attesi	SMR
<b>Anno 2020</b>												
Abitazione	3.184	5.146	3.438	<b>150 (146-154)</b>	3.603	5.714	3.811	<b>150 (146-154)</b>	6.787	10.860	7.249	<b>150 (147-153)</b>
Istituto di cura	7.678	11.561	8.354	<b>138 (136-141)</b>	7.409	9.285	7.864	<b>118 (116-120)</b>	15.087	20.846	16.218	<b>129 (127-130)</b>
RSA	1.395	2.133	1.581	<b>135 (129-141)</b>	3.059	5.043	3.321	<b>152 (148-156)</b>	4.455	7.176	4.902	<b>146 (143-150)</b>
Hospice	1.980	1.776	2.129	<b>83 (80-87)</b>	1.822	1.614	1.914	<b>84 (80-88)</b>	3.802	3.390	4.043	<b>84 (81-87)</b>
Altro	171	112	181	<b>62 (51-74)</b>	119	87	127	<b>68 (55-83)</b>	290	199	308	<b>65 (56-74)</b>
Mancante	1.251	1.230	1.341	<b>92 (87-97)</b>	1.363	1.333	1.447	<b>92 (87-97)</b>	2.614	2.563	2.788	<b>92 (88-96)</b>
<b>I ondata 2020 (settimana 9 - 20)</b>												
Abitazione	716	1.377	773	<b>178 (169-188)</b>	835	1.520	883	<b>172 (164-181)</b>	1.551	2.897	1.656	<b>175 (169-181)</b>
Istituto di cura	1.767	3.997	1.923	<b>208 (201-214)</b>	1.711	2.802	1.818	<b>154 (148-160)</b>	3.478	6.799	3.741	<b>182 (177-186)</b>
RSA	327	1.034	370	<b>280 (263-297)</b>	719	2.490	780	<b>319 (307-332)</b>	1.045	3.524	1.149	<b>307 (297-317)</b>
Hospice	441	445	474	94 (85-103)	409	375	430	<b>87 (79-96)</b>	850	820	904	<b>91 (85-97)</b>
Altro	38	26	40	<b>65 (42-93)</b>	28	31	30	<b>104 (71-144)</b>	65	57	70	82 (62-104)
Mancante	256	338	275	<b>123 (110-136)</b>	285	384	303	<b>127 (114-140)</b>	541	722	578	<b>125 (116-134)</b>
<b>II ondata 2020 (settimana 41 - 52)</b>												
Abitazione	763	1.504	824	<b>183 (173-192)</b>	839	1.640	886	<b>185 (176-194)</b>	1.602	3.144	1.709	<b>184 (178-190)</b>
Istituto di cura	1.811	3.634	1.965	<b>185 (179-191)</b>	1.690	2.647	1.792	<b>148 (142-153)</b>	3.501	6.281	3.757	<b>167 (163-171)</b>
RSA	328	418	371	<b>113 (102-124)</b>	691	879	750	<b>117 (110-125)</b>	1.019	1.297	1.121	<b>116 (110-122)</b>
Hospice	470	387	504	<b>77 (69-85)</b>	426	318	446	<b>71 (64-79)</b>	896	705	951	<b>74 (69-80)</b>
Altro	34	15	37	<b>41 (23-64)</b>	22	17	24	<b>71 (41-109)</b>	57	32	60	<b>53 (36-73)</b>
Mancante	293	295	316	93 (83-104)	328	325	348	93 (83-104)	622	620	664	93 (86-101)

**Tabella 3.** Distribuzione dei decessi, per luogo di decesso, e confronto della mortalità 2020 vs 2015-2019, per sesso.

**Table 3.** Death distribution, by place of death, and comparison of 2020 vs 2015-2019 mortality, by gender.

Durante la prima ondata di COVID-19, è stato osservato un aumento di tutte le cause di decesso, fatta eccezione delle neoplasie. In particolare, le neoplasie mostrano un significativo iniziale incremento, seguito da una riduzione significativa della mortalità durante la prima ondata (settimane 16-21). Per cause più specifiche (figura 3), si osserva un aumento significativo della mortalità per diabete mellito, demenze, Alzheimer, ipertensione, cause cerebrovascolari, polmoniti, BPCO. Le altre cause mostrano suggestivi (ma non significativi) aumenti della mortalità. Come atteso, si osserva un'importante riduzione per gli incidenti da traffico veicolare. La seconda ondata sembra avere avuto un effetto più contenuto rispetto alla prima. Sono presenti eccessi di mortalità, in particolare modo per la settimana dalla 44 alla 47, per malattie del sistema endocrino e del sangue, sistema respiratorio e circolatorio. Per le cause più specifiche (figura 3), si osservano aumenti, anche se non sempre statisticamente significativi, per diabete, malattie ipertensive, Parkinson, Alzheimer, infarto, polmoniti, BPCO, insufficienza renale e ictus. Anche per la seconda ondata si osserva una riduzione della mortalità da traffico veicolare.

I risultati dell'analisi della mortalità per luogo di decesso (tabella 3) mettono in evidenza eccessi significativi di mortalità nel 2020 presso abitazioni (SMR 150; IC95% 147-153), istituti di cura (SMR 129; IC95% 127-130) e RSA (SMR 146; IC95% 143-150). Si osserva, invece, una riduzione della mortalità in hospice (SMR 84; IC95% 81-87). I risultati stratificati per genere mostrano una maggiore mortalità in ospedale per gli uomini rispetto alle donne, le quali registrano un maggiore aumento di mortalità in RSA. Durante la prima ondata epidemica, si rileva un elevato (SMR 307; IC95% 297-317) aumento della mortalità in RSA; aumenti più contenuti, ma comunque rilevanti, si osservano per la mortalità presso l'abitazione e ospedale. Nella seconda ondata epidemica, la mortalità presso RSA risulta più contenuta, ma superiore all'atteso (SMR 116; IC95% 110-122) e inferiore agli eccessi osservati presso abitazione (SMR 184; IC95% 178-190) e presso gli ospedali (SMR 167; IC95% 163-171). Per entrambe le ondate, le donne mostrano un eccesso maggiore di mortalità rispetto agli uomini in RSA e inferiore in ospedale.

Partendo dai soggetti positivi a un test molecolare, 10.382 soggetti risultano essere deceduti successiva-

## RASSEGNE E ARTICOLI

mente alla data di diagnosi di COVID-19 (5.563 maschi e 4.819 femmine); di questi, 8.238 (4.683 maschi e 3.555 femmine) risultano deceduti entro 30 giorni dalla diagnosi (tabella S2). Inoltre, 810 soggetti (419 maschi e 391 femmine) riportano COVID-19 come prima causa di decesso, ma non sono inclusi nel flusso dei soggetti con tamponi positivi. Questi soggetti hanno età media di 83 anni: il 90% ha un'età superiore ai 70 anni. La causa principale di decesso dopo il test positivo per SARS-CoV-2 è COVID-19 (81%) per tutte le classi di decesso; si riscontrano, inoltre, decessi per malattie del sistema respiratorio, circolatorio e neoplasie. Nei soggetti positivi a COVID-19 di età superiore a 90+, la prima causa di decesso è rappresentata dalle malattie del sistema circolatorio.

## Discussione

La regione Lombardia e il territorio dell'ATS di Milano sono stati particolarmente colpiti dalla pandemia da SARS-CoV-2 sia nella prima sia nella seconda ondata epidemica. L'analisi della mortalità per tutte le cause e per causa specifica fornisce un quadro dettagliato dell'andamento della mortalità nell'ATS di Milano nel corso del 2020. L'impatto sulla mortalità è stato particolarmente elevato (+35,7%), ben superiore a quanto registrato nel complesso del territorio italiano (+15,6%),<sup>4,5</sup> per la città di Roma<sup>30</sup> (+10%) e rispetto ad altri studi internazionali.<sup>17</sup> Eccessi di mortalità per tutte le cause sono stati registrati anche in altri Paesi europei.<sup>6,7,20,34</sup> Considerando la limitata circolazione dell'influenza stagionale durante i picchi di mortalità registrati e l'assenza di altri eventi rilevanti, i decessi in eccesso sono da attribuirsi in modo diretto o indiretto all'epidemia di COVID-19. Tuttavia, come già sottolineato,<sup>2,17</sup> i soli decessi attribuibili a COVID-19 non sono sufficienti a spiegare l'aumento di mortalità osservata. Non è ancora ben chiaro il motivo della particolare diffusione e del drammatico impatto di SARS-CoV-2 nei territori dell'ATS di Milano, ma possono aver contribuito diversi fattori, quali l'inquinamento atmosferico,<sup>35,36</sup> la struttura socioeconomica e la presenza di comuni ad alta densità abitativa.<sup>37</sup> L'impatto dell'epidemia è stato acuito dalle difficoltà riscontrate dal sistema sanitario, specialmente durante la prima fase epidemica, ad affrontare gli effetti sulla salute di virus sconosciuto e alla mancanza di terapie di comprovata efficacia. Non trascurabile, inoltre, è stata la difficoltà del sistema nel trattare altre patologie sia croniche sia acute, come messo in luce dalla diminuzione degli interventi chirurgici programmati, e la tendenza da parte della popolazione a evitare di rivolgersi a ospedali e pronto soccorso nei periodi in cui l'epidemia era in fase acuta.

Come registrato anche in altri studi, la mortalità del 2020 nel periodo pre-pandemico è inferiore all'atte-

so.<sup>20,38</sup> Rispetto ad altri studi,<sup>20,29,30,39</sup> si è osservata una bassa età (40 anni) in cui inizia a essere visibile l'impatto sulla mortalità. Infatti, nella classe di età 40-49 anni, si registra un eccesso di 80 decessi rispetto all'atteso, 63 (77%) dei quali riportano COVID-19 come causa di decesso; di questi, 42 (66%) sono avvenuti durante la prima ondata e 58 (90%) in un istituto di cura. Questo rappresenta un ulteriore indicatore dell'impatto avuto dall'epidemia nel territorio dell'ATS di Milano e può essere ricondotto a una maggiore difficoltà di gestione della malattia, soprattutto durante la prima ondata di COVID-19. Si conferma il maggior impatto della mortalità per i soggetti di sesso maschile.<sup>5</sup>

Anche nell'ATS di Milano si rileva una diminuzione della mortalità osservata rispetto a quella attesa per le classi di età più giovani. Ciò potrebbe essere collegato al fermo delle attività, ai ridotti spostamenti e alla conseguente diminuzione della mortalità per incidenti stradali e sportivi nei periodi di lockdown<sup>22,38</sup> (come osservato, seppur con bassa numerosità, anche in questo lavoro). Tra le due ondate, si osservano differenze di impatto sulla mortalità: la seconda ondata ha avuto un minore effetto rispetto alla prima, anche nelle classi di età più elevate; tuttavia, gli effetti continuano a essere evidenti già a partire dai 40 anni.

La diminuzione osservata di decessi per malattie infettive può essere in parte attribuita alle misure di distanziamento e alle più attente norme igieniche che sono state osservate per limitare la diffusione di SARS-CoV-2, ed è particolarmente rilevante nelle settimane comprese tra le due ondate epidemiche. Al contrario, l'aumento significativo dell'influenza tra le cause di decesso è legato solo alla prima parte della prima ondata epidemica, dove possono esserci stati dei problemi nell'attribuzione delle cause di decesso, oltre alla mancata diagnosi di COVID-19 dovuta alla scarsa diffusione dei sistemi diagnostici. La diminuzione complessiva di mortalità per neoplasie è stata documentata anche in altri lavori,<sup>30,40,22</sup> anche se riferiti alla sola fase iniziale dell'epidemia.<sup>8,29</sup> Una delle possibili spiegazioni di questo fenomeno è che i soggetti con neoplasia attiva, pur non risultando maggiormente esposti all'infezione, presentano un rischio aumentato di sviluppare una malattia grave, quindi di andare incontro al decesso.<sup>41-43</sup> Secondo le linee guida, la neoplasia attiva viene considerata come causa principale di decesso se associata a cause infettive; tuttavia, non è da escludere che per alcuni di questi soggetti, pur avendo una neoplasia attiva, non sia stata considerata proprio questa come la causa di decesso primaria, come confermato indirettamente dai dati dell'ISS in cui si osserva che il 10% dei deceduti per COVID-19 riportava come concausa un tumore.<sup>4</sup> La diminuzione delle malattie cerebrovascolari e ictus, invece, è in controtendenza con quanto osservato sia in studi relativi alla

## RASSEGNE E ARTICOLI

prima fase pandemica<sup>23,29</sup> sia lungo tutto l'anno,<sup>6,22,30</sup> quindi necessita di un approfondimento specifico.

Sebbene gli andamenti settimanali siano, a volte, soggetti a una limitata numerosità, l'osservazione degli andamenti specifici di alcune cause di decesso può essere utile per trarre alcune informazioni relative alle capacità di risposta del sistema, non evidenti nell'analisi complessiva del periodo, e a rilevare eventuali differenze tra le due ondate epidemiche. Per alcune malattie croniche (per esempio, diabete mellito,<sup>44</sup> disturbi psichici,<sup>45,46</sup> sistema genitourinario<sup>47</sup>) e patologie acute (infarto,<sup>10,48</sup> ictus<sup>45</sup>) sono presenti evidenze di una diminuzione di accessi alle cure primarie<sup>49</sup> e in urgenza anche sul territorio italiano.<sup>8,10,46</sup> Per quanto riguarda il territorio lombardo, nella prima ondata epidemica uno studio ospedaliero condotto a Brescia<sup>50</sup> rileva aumenti non significativi della mortalità intraospedaliera per infarto e ictus; tuttavia, altri studi in Lombardia<sup>51</sup> ed Emilia-Romagna<sup>8,52</sup> mostrano un significativo aumento della mortalità extra-ospedaliera. Tutto questo può avere concorso all'incremento della mortalità osservata per queste cause durante le fasi più acute dell'epidemia. Gli eccessi rilevati durante le fasi epidemiche per infarto e cause cerebrovascolari, compreso l'ictus, sono compensati, nel periodo tra le due ondate, da periodi in cui la mortalità è al di sotto dell'atteso, tanto da mostrare una riduzione della mortalità complessiva nel 2020. Nell'ATS di Milano, tuttavia, non ci sono evidenze che pazienti affetti da cronicità cerebrovascolari abbiano avuto un maggior rischio di decesso legato all'infezione da SARS-CoV-2.<sup>41</sup> Questo può suggerire la presenza di criticità nella gestione di queste patologie nella prima fase epidemica o un ritardo nell'accesso alle cure<sup>45,53</sup> che ha causato il decesso e, nello stesso tempo, l'esistenza di un effetto competitivo di altre cause di mortalità.

Il minore impatto della mortalità per alcune malattie croniche (diabete mellito, malattie ipertensive,<sup>54</sup> Parkinson<sup>55</sup>) nella seconda ondata rispetto alla prima potrebbe essere dovuto alla combinazione di una mortalità anticipata nei soggetti maggiormente fragili e di una maggiore capacità di reazione del sistema grazie a nuovi assetti organizzativi volti a rispondere prontamente alla diffusione virale nella gestione delle altre patologie.

Le cause legate a traumatismi e avvelenamenti mostrano un lieve aumento di mortalità a carico delle donne, legata soprattutto alle cause accidentali. L'aumento delle cause accidentali tra le donne, considerando l'assenza di mortalità da traffico e alla riduzione dei traumi sportivi,<sup>56</sup> potrebbe essere legato all'aumento degli incidenti domestici.<sup>57,58</sup> In generale, è stata osservata una diminuzione degli accessi in ospedale per fratture del femore,<sup>59,60</sup> anche se a livello italiano non è stata registrata una riduzione della percentuale di interventi entro due giorni dalla frattura;<sup>10</sup> tuttavia, non è possi-

bile escludere una diminuzione delle qualità delle cure fornite<sup>61-64</sup> che abbia condotto a una maggiore mortalità nei periodi successivi al trauma.

Durante l'epidemia, viene osservato un aumento, non statisticamente significativo, dei suicidi;<sup>65</sup> questo effetto indiretto dell'epidemia potrebbe essere attribuito all'acuirsi delle patologie psichiatriche nei soggetti più fragili, alla difficoltà legate al periodo pandemico e al distanziamento sociale. Al contrario di altre osservazioni, nonostante la limitata numerosità dei casi per settimana, non sembrano registrarsi significative variazioni nei periodi di lockdown.<sup>65,66</sup> Nel complesso, si osserva una diminuzione significativa, per entrambi i sessi, della mortalità legata a traffico veicolare, che è possibile spiegare con la scarsa circolazione stradale legata ai periodi di lockdown, rilevabile dagli andamenti settimanali della mortalità che mostrano drastici cali in tali periodi.

L'andamento della mortalità per luogo di decesso conferma gli incrementi già rilevati nell'ATS di Milano nella prima fase dell'epidemia dei pazienti ricoverati nella RSA<sup>67,68</sup> e mostra come la gestione<sup>69</sup> e le restrizioni di accesso alle strutture adottate della seconda ondata epidemica siano state in grado di limitare gli effetti in un ambito particolarmente a rischio per la presenza di soggetti altamente fragili. La diminuzione della mortalità negli hospice, invece, può essere indice sia di una difficoltà di accesso da parte dei pazienti a queste strutture sia a specifiche scelte in ambito delle cure terminali, influenzate anche dall'adozione di limitazioni negli accessi alle visite. L'eccesso di mortalità extra-ospedaliera potrebbe essere in parte spiegata con le difficoltà di accesso alle strutture sanitarie e alla riduzione di accessi in pronto soccorso e ricoveri.<sup>8</sup>

Tra i soggetti positivi a SARS-CoV-2, la mortalità a 30 giorni conferma<sup>70</sup> che la mortalità per COVID-19 è la causa preponderante (81%), con poche fluttuazioni nelle diverse classi di età, seguita da cause respiratorie, circolatorie e neoplasie. Nei soggetti più anziani, la minor percentuale di mortalità attribuita a COVID-19 (77%) è coerente con la presenza di altre patologie e comorbidità<sup>41</sup> che possono aver influito sul decorso della malattia e sull'attribuzione delle cause di decesso. La frequenza di malattie dell'apparato respiratorio (soprattutto polmoniti) potrebbe rappresentare un segno dell'insorgenza di complicanze dell'infezione. Tuttavia, sarà necessario sviluppare ulteriori approfondimenti anche alla luce di quanto osservato in merito allo sviluppo di patologie successive al COVID-19 e all'eccesso di mortalità riscontrato rispetto alla popolazione di riferimento e alle infezioni influenzali.<sup>71</sup> Questo lavoro offre lo spunto per soffermarsi su quanto siano importanti i sistemi di registrazione della mortalità per monitorare i cambiamenti e gli impatti sullo stato di salute della popolazione sia in termini di even-

## RASSEGNE E ARTICOLI

ti totali sia in termini di cause di decesso e quanto sia rilevante che questi sistemi forniscano informazioni in tempi brevi alle istituzioni che monitorano lo stato di salute nel territorio. Questo consente di poter intervenire tempestivamente per contenere gli effetti sulla popolazione nel caso si rilevino situazioni di criticità. Lo studio ha incluso un lungo arco temporale come base di riferimento e copre un'ampia popolazione metropolitana. Essendo precedente all'introduzione della vaccinazione per SARS-CoV-2 e alla comparsa delle più importanti varianti virali, lo studio ha consentito di quantificare gli effetti del virus nella popolazione prima dell'introduzione di fattori di mitigazione, quali la vaccinazione<sup>72,73</sup> e cure specifiche, e prima della comparsa di varianti virali più diffuse, ma con rischi inferiori di sviluppare complicanze.<sup>74</sup> Fondamentale, a questo proposito, sarà la possibilità di confrontare i risultati ottenuti con l'evoluzione della mortalità nel 2021.

## Conclusioni

L'impatto dell'epidemia a livello globale non è stato omogeneo.<sup>75,76</sup> Questo studio si focalizza su un'area metropolitana con un alto impatto della pandemia fin dalla prime fasi di diffusione. L'impatto di COVID-19 nell'ATS di Milano ha causato un aumento generalizzato della mortalità; gli eccessi osservati, superiori a quanto riportato da altri studi per il territorio italiano, sono da attribuirsi a diversi fattori collegati alla particolare forza con cui le ondate epidemiche hanno colpito il territorio dell'ATS di Milano e all'impatto che l'epidemia ha avuto su tutto il sistema sanitario. Gli esiti di mortalità

osservati mostrano che l'impatto sulla salute, in termini di mortalità, è ben superiore rispetto alle statistiche riferite ai decessi per COVID-19, rappresentando la terza causa di decesso nell'ATS di Milano nel 2020. L'analisi della mortalità per causa qui riportata può fornire importanti indicazioni rispetto all'impatto dell'epidemia e a quali siano le aree di fragilità e a criticità maggiore su cui attivare interventi preventivi per preservare la salute dei cittadini, anche in fase di lockdown.

L'eccesso di 12.000 decessi rispetto all'atteso – che sicuramente hanno determinato una riduzione di consumi in una popolazione su cui insistevano comorbidità multiple importanti – e la concomitante comparsa di effetti a lungo termine dell'infezione che riconoscono nel COVID-19 un nuovo fattore di rischio, e di cui si stanno già osservando incrementi mirati di alcune patologie, possono aver portato a significative modificazioni dei bisogni della popolazione in prestazioni sanitarie e sociosanitarie nell'arco di un anno. Queste variazioni dovranno essere indagate per poter meglio programmare gli interventi in materia di salute pubblica e prevenzione. Gli importanti impatti sia diretti sia indiretti registrati a causa della comparsa di nuovo agente virale di tipo simil-influenzale offre anche possibilità di riflettere sull'importanza che i sistemi sanitari siano preparati in vista di possibili eventi pandemici futuri, sviluppando nuovi piani pandemici che integrino nuovi sistemi di monitoraggio e di segnalazione precoce di eventi epidemici nella popolazione.<sup>3,77</sup>

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

## Bibliografia

- Tunesi S, Murtas R, Riussi A et al. Describing the epidemic trends of COVID-19 in the area covered by Agency for Health Protection of the Metropolitan Area of Milan. *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6) Suppl 2:95-103.
- Sandrini M, Andreano A, Murtas R et al. Assessment of the Overall Mortality during the COVID-19 Outbreak in the Provinces of Milan and Lodi (Lombardy Region, Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6) Suppl 2:244-51.
- Murtas R, Decarli A, Russo AG. Trend of pneumonia diagnosis in emergency departments as a COVID-19 surveillance system: a time series study. *BMJ Open* 2021;11(2):e044388.
- Istituto Superiore di Sanità, Istat. Impatto dell'epidemia COVID-19 sulla mortalità totale della popolazione residente anno 2020. Roma, ISS, 2021. Disponibile all'indirizzo: [https://www.istat.it/it/files/2021/03/Report\\_ISS\\_Istat\\_2020\\_5\\_marzo.pdf](https://www.istat.it/it/files/2021/03/Report_ISS_Istat_2020_5_marzo.pdf)
- Konstantinoudis G, Cameletti M, Gómez-Rubio V et al. Regional excess mortality during the 2020 COVID-19 pandemic in five European countries. *Nat Commun* 2022;13(1):482.
- Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L et al. Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe - preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020. *Euro Surveill* 2020;25(26):2001214.
- Nørgaard SK, Vestergaard LS, Nielsen J et al. Real-time monitoring shows substantial excess all-cause mortality during second wave of COVID-19 in Europe, October to December 2020. *Euro Surveill* 2021;26(2):2002023.
- Santi L, Golinelli D, Tampieri A et al. Non-COVID-19 patients in times of pandemic: Emergency department visits, hospitalizations and cause-specific mortality in Northern Italy. *PloS One* 2021;16(3):e0248995.
- Ojetti V, Covino M, Brigida M et al. Non-COVID Diseases during the Pandemic: Where Have All Other Emergencies Gone? *Medicina (Kaunas)* 2020;56(10):512.
- Spadea T, Di Girolamo C, Landriscina T et al. Indirect impact of Covid-19 on hospital care pathways in Italy. *Sci Rep* 2021;11(1):21526.
- COVID-19 Community Mobility Report. COVID-19 Community Mobility Report. Disponibile all'indirizzo: <https://www.google.com/covid19/mobility?hl=en> (ultimo accesso: 02.05.2022).
- Pala D, Casella V, Larizza C, Malovini A, Bellazzi R. Impact of COVID-19 lockdown on PM concentrations in an Italian Northern City: A year-by-year assessment. *PloS One* 2022;17(3):e0263265.
- Schneider R, Masselot P, Vicedo-Cabrera AM et al. Differential impact of government lockdown policies on reducing air pollution levels and related mortality in Europe. *Sci Rep* 2022;12(1):726.
- Kelly G, Petti S, Noah N. Covid-19, non-Covid-19 and excess mortality rates not comparable across countries. *Epidemiol Infect* 2021;149:e176.
- Beaney T, Clarke JM, Jain V et al. Excess mortality: the gold standard in measuring the impact of COVID-19 worldwide? *J R Soc Med* 2020;113(9):329-34.
- World Health Organization. The true death toll of COVID-19. Estimating global excess mortality. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/data/stories/the-true-death-toll-of-covid-19-estimating-global-excess-mortality> (ultimo accesso: 02.05.2022).
- COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet* 2022;399(10334):1513-36.
- Haklai Z, Aburbeh M, Goldberger N, Gordon ES. Excess mortality during the COVID-19 pandemic in Israel, March-November 2020: when, where, and for whom? *Isr J Health Policy Res* 2021;10(1):17.
- Liu J, Zhang L, Yan Y et al. Excess mortality in Wuhan city and other parts of China during the three months of the covid-19 outbreak: findings from nationwide mortality registries. *BMJ* 2021;372:n415.
- Stang A, Standl F, Kowall B et al. Excess mortality due to COVID-19 in Germany. *J Infect* 2020;81(5):797-801.
- Modig K, Ahlbom A, Ebeling M. Excess mortality from COVID-19: weekly excess death rates by age and sex for Sweden and its most affected region. *Eur J Public Health* 2021;31(1):17-22.

## RASSEGNE E ARTICOLI

22. Lee WE, Park SW, Weinberger DM et al. Direct and indirect mortality impacts of the COVID-19 pandemic in the US, March 2020-April 2021. *MedRxiv* 15.02.2022. doi: 10.1101/2022.02.10.22270721
23. Sharma R, Kuohn LR, Weinberger DM et al. Excess Cerebrovascular Mortality in the United States During the COVID-19 Pandemic. *Stroke* 2021;52(2):563-72.
24. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Zimmerman EB. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021. *JAMA* 2021;325(17):1786-89.
25. Raknes G, Strøm MS, Sulo G, Øverland S, Roelants M, Juliusson PB. Lockdown and non-COVID-19 deaths: cause-specific mortality during the first wave of the 2020 pandemic in Norway: a population-based register study. *BMJ Open* 2021;11(12):e050525.
26. Han C. Changes in mortality rate of the general population during the COVID-19 pandemic: an interrupted time series study in Korea. *Int J Epidemiol* 2022;51(5):1396-407.
27. Shen J, Wang C, Dong C, Tang Z, Sun H. Reductions in mortality resulting from COVID-19 quarantine measures in China. *J Public Health Oxf Engl* 2021;43(2):254-60.
28. Calderon-Anyosa RJC, Kaufman JS. Impact of COVID-19 lockdown policy on homicide, suicide, and motor vehicle deaths in Peru. *Prev Med* 2021;143:106331.
29. Grande E, Fedeli U, Pappagallo M, et al. Variation in Cause-Specific Mortality Rates in Italy during the First Wave of the COVID-19 Pandemic: A Study Based on Nationwide Data. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(2):805.
30. Asta F, Michelozzi P, De Sario M et al. Impact of the COVID-19 epidemic on total and cause-specific mortality in Rome (Italy) in 2020. *Epidemiol Prev* 2022;46(1-2):59-67.
31. Sistema Informativo Socio Sanitario Regione Lombardia. Anagrafe Regionale degli assistiti e delle strutture. Anagrafe Regionale degli Assistiti e delle strutture. Disponibile all'indirizzo: <https://www.siss.regione.lombardia.it/wps/portal/site/siss/il-sistema-informativo-socio-sanitario/principali-servizi-offerti/anagrafe-regionale-degli-assistiti-e-delle-strutture>
32. Istat. Demo - demografia in cifre. Disponibile all'indirizzo <https://demo.istat.it/index.php> (ultimo accesso: 12.04.2022).
33. Hastie TJ. Chapter 7. Response transformation models. In: Hastie TJ, Tibshirani RJ (eds). *Generalized Additive Models*. Boca raton, Chapman & HALL/CRC, 1992 (prima edizione: 1984).
34. Kowall B, Standl F, Oesterling F et al. Excess mortality due to Covid-19? A comparison of total mortality in 2020 with total mortality in 2016 to 2019 in Germany, Sweden and Spain. *PLoS One* 2021;16(8):e0255540.
35. Filippini T, Rothman KJ, Cocchio S et al. Associations between mortality from COVID-19 in two Italian regions and outdoor air pollution as assessed through tropospheric nitrogen dioxide. *Sci Total Environ* 2021;760:143355.
36. Filippini T, Rothman KJ, Goffi A et al. Satellite-detected tropospheric nitrogen dioxide and spread of SARS-CoV-2 infection in Northern Italy. *Sci Total Environ* 2020;739:140278.
37. Consolazio D, Murtas R, Tunesi S, Gervasi F, Benassi D, Russo AG. Assessing the Impact of Individual Characteristics and Neighborhood Socioeconomic Status During the COVID-19 Pandemic in the Provinces of Milan and Lodi. *Int J Health Serv* 2021;51(3):311-24.
38. Peretz C, Rotem N, Keinan-Boker L et al. Excess mortality in Israel associated with COVID-19 in 2020-2021 by age group and with estimates based on daily mortality patterns in 2000-2019. *Int J Epidemiol* 2022;51(3):727-36.
39. Gianicolo EAL, Russo A, Büchler B, Taylor K, Stang A, Blettner M. Gender specific excess mortality in Italy during the COVID-19 pandemic accounting for age. *Eur J Epidemiol* 2021;36(2):213-18.
40. Luck AN, Preston SH, Elo IT, Stokes AC. The unequal burden of the Covid-19 pandemic: Capturing racial/ethnic disparities in US cause-specific mortality. *SSM Popul Health* 2022;17:101012.
41. Andreano A, Murtas R, Tunesi S, Gervasi F, Magnoni P, Russo AG. Development of a multivariable model predicting mortality risk from comorbidities in an Italian cohort of 18,286 confirmed COVID-19 cases aged 40 years or older. *Epidemiol Prev* 2021;45(1-2):100-9.
42. Ruge M, Zorzi M, Guzzinati S et al. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in cancer versus non-cancer-patients: A population-based study in northeastern Italy. *Tumori* 2022;3008916211073771. Online ahead of print.
43. Russo AG, Faccini M, Bergamaschi W, Riussi A. Strategy to reduce adverse health outcomes in subjects highly vulnerable to COVID-19: results from a population-based study in Northern Italy. *BMJ Open* 2021;11(3):e046044.
44. Giorda CB, Picariello R, Landriscina T et al. Instructive lessons from the analysis of assistance in diabetes during the first phase of COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol* 2022;59(6):861-64.
45. Castoldi L, Solbiati M, Costantino G, Casiraghi E. Variations in volume of emergency surgeries and emergency department access at a third level hospital in Milan, Lombardy, during the COVID-19 outbreak. *BMC Emerg Med* 2021;21(1):59.
46. Cafaro R, Piccoli E, Ferrara L et al. The impact of COVID-19 on the psychiatric emergency departments of two Italian hospitals in Milan. *Psychiatry Res* 2022;307:114303.
47. Gallioli A, Albo G, Lievore E et al. How the COVID-19 Wave Changed Emergency Urology: Results From an Academic Tertiary Referral Hospital in the Epicentre of the Italian Red Zone. *Urology* 2021;147:43-49.
48. Schwarz V, Mahfoud F, Lauder L et al. Decline of emergency admissions for cardiovascular and cerebrovascular events after the outbreak of COVID-19. *Clin Res Cardiol* 2020;109(12):1500-6.
49. Mansfield KE, Mathur R, Tazare J et al. Indirect acute effects of the COVID-19 pandemic on physical and mental health in the UK: a population-based study. *Lancet Digit Health* 2021;3(4):e217-30.
50. Rossi C, Berta P, Currello S et al. The impact of COVID-19 pandemic on AMI and stroke mortality in Lombardy: Evidence from the epicenter of the pandemic. *PLoS One* 2021;16(10):e0257910.
51. Baldi E, Sechi GM, Mare C et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020;383(5):496-98.
52. Campo G, Fortuna D, Berti E et al. In- and out-of-hospital mortality for myocardial infarction during the first wave of the COVID-19 pandemic in Emilia-Romagna, Italy: A population-based observational study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;3:100055.
53. Bellan M, Gavelli F, Hayden E et al. Pattern of Emergency Department referral during the COVID-19 outbreak in Italy. *Panminerva Med* 2021;63(4):478-81.
54. Voci D, Fedeli U, Farmakis IT et al. Deaths related to pulmonary embolism and cardiovascular events before and during the 2020 COVID-19 pandemic: An epidemiological analysis of data from an Italian high-risk area. *Thromb Res* 2022;212:44-50.
55. Fedeli U, Casotto V, Barbiellini Amidei C et al. Parkinson's disease related mortality: Long-term trends and impact of COVID-19 pandemic waves. *Parkinsonism Relat Disord* 2022;98:75-77.
56. van Aert GJJ, van der Laan L, Boonman-de Winter LJM et al. Effect of the COVID-19 pandemic during the first lockdown in the Netherlands on the number of trauma-related admissions, trauma severity and treatment: the results of a retrospective cohort study in a level 2 trauma centre. *BMJ Open* 2021;11(2):e045015.
57. Nia A, Popp D, Diendorfer C et al. Impact of lockdown during the COVID-19 pandemic on number of patients and patterns of injuries at a level I trauma center. *Wien Klin Wochenschr* 2021;133(7-8):336-43.
58. Ciatti C, Maniscalco P, Quattrini F et al. The epidemiology of proximal femur fractures during COVID-19 emergency in Italy: a multicentric study. *Acta Biomed* 2021;92(5):e2021398.
59. Ojeda-Thies C, Cuarental-García J, Ramos-Pascua LR. Decreased volume of hip fractures observed during COVID-19 lockdown. *Eur Geriatr Med* 2021;12(4):759-66.
60. Brent L, Ferris H, Sorensen J et al. Impact of COVID-19 on hip fracture care in Ireland: findings from the Irish Hip Fracture Database. *Eur Geriatr Med* 2022;13(2):425-31.
61. Golinelli D, Sanmarchi F, Capodici A et al. Variations of the quality of care during the COVID-19 pandemic affected the mortality rate of non-COVID-19 patients with hip fracture. *PLoS One* 2022;17(2):e0263944.
62. Wignall A, Giannoudis V, De C et al. The impact of COVID-19 on the management and outcomes of patients with proximal femoral fractures: a multi-centre study of 580 patients. *J Orthop Surg* 2021;16(1):155.
63. Hall AJ, Clement ND, MacLullich AMJ et al. IMPACT of COVID-19 on hip fracture services: A global survey by the International Multicentre Project Auditing COVID-19 in Trauma & Orthopaedics. *Surgeon* 2022;20(4):237-40.
64. Wright EV, Musbahi O, Singh A, Somashekar N, Huber CP, Wiik AV. Increased perioperative mortality for femoral neck fractures in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): experience from the United Kingdom during the first wave of the pandemic. *Patient Saf Surg* 2021;15(1):8.
65. Tanaka T, Okamoto S. Increase in suicide following an initial decline during the COVID-19 pandemic in Japan. *Nat Hum Behav* 2021;5(2):229-38.
66. Calati R, Gentile G, Fornaro M, Tambuzzi S, Zoja R. Preliminary suicide trends during the COVID-19 pandemic in Milan, Italy. *J Psychiatr Res* 2021;143:21-22.
67. Arlotti M, Ranci C. The Impact of COVID-19 on Nursing Homes in Italy: The Case of Lombardy. *J Aging Soc Policy* 2021;33(4-5):431-43.
68. EpiCentro. A survey on COVID-19 infection in long-stay residential care homes. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-survey-rsa> (ultimo accesso: 20.08.2022).
69. Regione Lombardia. Ulteriori misure per la prevenzione e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19. Ordinanza ai sensi dell'art. 32, comma 3, della legge 23 dicembre 1978, n. 833 in materia di igiene e sanità pubblica, dell'art. 3 del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19 e dell'art. 1 comma 16 del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33. 2020.
70. Levi M, Cipriani F, Romeo G, Balzi D. Analysis of the excess mortality and factors associated with deaths from COVID-19 versus other causes in Central Tuscany (Italy) in 2020. *Epidemiol Prev* 2021;45(6):496-503.
71. Bhaskaran K, Rentsch CT, Hickman G et al. Overall and cause-specific hospitalisation and death after COVID-19 hospitalisation in England: A cohort study using linked primary care, secondary care, and death registration data in the OpenSAFELY platform. *PLoS Med* 2022;19(1):e1003871.
72. Russo AG, Tunesi S, Consolazio D, Decarli A, Bergamaschi W. Evaluation of the anti-COVID-19 vaccination campaign in the Metropolitan Area of Milan (Lombardy Region, Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2021;45(6):568-79.
73. Russo AG, Murtas R, Tunesi S, Decarli A, Bergamaschi W. Boosters and time from the last anti-COVID-19 vaccine dose: lead public health choices by real-time epidemiological assessment. *Epidemiol Prev* 2022;46(1-2):34-46.
74. Consolazio D, Murtas R, Tunesi S et al. A comparison between Omicron and earlier COVID-19 variants' disease severity in the Milan area, Italy. *Front Epidemiol* 2022;2:891162.
75. Islam N, Jdanov DA, Shkolnikov VM et al. Effects of covid-19 pandemic on life expectancy and premature mortality in 2020: time series analysis in 37 countries. *BMJ* 2021;375:e066768.
76. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ* 2021;373:n1137.
77. Murtas R, Russo AG. Identifying deaths due to or involving COVID-19 in absence of the death certificate. *Epidemiol Prev* 2022;46(4):240-49.