

Valutazione della mortalità generale nelle province di Milano e Lodi durante l'epidemia di COVID-19

Assessment of the overall mortality during the COVID-19 outbreak in the Provinces of Milan and Lodi (Lombardy Region, Northern Italy)

Monica Sandrini,¹ Anita Andreano,¹ Rossella Murtas,¹ Sara Tunesi,¹ Antonio Riussi,¹ Davide Guido,¹ Maria Teresa Greco,¹ Maria Elena Gattoni,¹ Federico Gervasi,¹ David Consolazio,^{1,2} Laura Andreoni,¹ Adriano Decarli,¹ Antonio Giampiero Russo¹

¹ UOC di epidemiologia, Agenzia di tutela della salute di Milano Città Metropolitana, Milano

² Dipartimento di sociologia e ricerca sociale, Università di Milano Bicocca, Milano

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

RIASSUNTO

OBIETTIVI: descrivere l'incremento della mortalità generale nelle province di Milano e Lodi – territorio afferente all'Agenzia di tutela della salute di Milano – nel periodo dell'epidemia di COVID-19 dei primi quattro mesi del 2020 rispetto allo stesso periodo di calendario degli anni dal 2016 al 2019 e valutare quale parte della mortalità può essere direttamente attribuita all'epidemia.

DISEGNO: studio di coorte.

SETTING E PARTECIPANTI: mediante un sistema informativo sviluppato ad hoc durante la pandemia, sono stati raccolti i dati sul numero di decessi giornalieri della popolazione residente nelle province di Milano e Lodi, divisi per Azienda socio-sanitaria territoriale (ASST) e macroclassi d'età. Al fine di descrivere la mortalità specifica nei casi COVID, è stato effettuato un *record linkage* con un *database* per identificare i decessi occorsi nei casi accertati.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: è stata analizzata la mortalità con i relativi eccessi, confrontando i decessi osservati con i decessi medi calcolati nel primo quadrimestre degli anni dal 2016 al 2019 e con quelli attesi stimati mediante un modello di Poisson. Inoltre, è stata calcolata una misura di rischio relativo (rapporto osservati/attesi) con intervallo di confidenza al 95%.

RISULTATI: l'incremento della mortalità per tutte le cause registrato nella popolazione in studio, nei primi 4 mesi del 2020, è del 48,8%, del 30,8% per età comprese tra i 60 e i 69 anni, del 43,9% tra i 70 e gli 79 anni, e del 56,7% per età superiori. Focalizzandosi sul periodo epidemico, dall'1 marzo al 30 aprile, l'eccesso è quantificabile in più di 2 volte e riguarda principalmente la popolazione con più di 60 anni. L'eccesso di mortalità è stato osservato in tutte le ASST. Gli incrementi maggiori si sono avuti nella provincia di Lodi e nei comuni a Nord-Est di Milano (ASST Nord). Nelle ASST di Lodi e Melegnano Martesana l'eccesso di mortalità è stato osservato a partire dal 15 marzo, mentre per le altre ASST l'incremento è iniziato nella prima settimana di aprile.

CONCLUSIONI: la valutazione della mortalità generale nelle province di Milano e Lodi durante la fase epidemica di COVID-19 ha mostrato un importante eccesso rispetto al primo quadrimestre degli anni 2016-2019, principalmente a carico della popolazione con più di 60 anni e non completamente attribuibile all'azione diretta del virus. Questo fenomeno ha avuto intensità maggiore nell'ASST di Lodi, con decessi giornalieri fino a 5 volte superiori all'atteso.

Parole chiave: COVID-19, mortalità, eccessi di mortalità

COSA SI SPAEVA GIÀ

- La provincia di Lodi è stata la prima a essere colpita dall'epidemia di COVID-19 in Europa.
- L'epidemia di COVID-19 ha colpito in modo particolare la regione Lombardia, dove la letalità è stata tra le più alte a livello mondiale.
- La mortalità per COVID-19 è superiore nei soggetti anziani fragili.

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- La mortalità generale nelle province di Milano e Lodi ha mostrato un eccesso del 48,8% e del 122%, rispettivamente, considerando il periodo dal 1 marzo al 30 aprile.
- La mortalità dei soggetti di 80 anni e oltre ha mostrato eccessi del 56,7%, non totalmente spiegati dalla mortalità specifica per COVID-19.
- Nei soggetti con meno di 70 anni, la mortalità dovuta a COVID-19 spiega quasi totalmente l'eccesso di mortalità osservato nel periodo epidemico.
- Gli eccessi di mortalità sono stati registrati in gran parte nei comuni delle due province analizzate, più precoci e con valori più alti nella provincia di Lodi

ABSTRACT

OBJECTIVES: to describe the overall mortality increase in the provinces of Milan and Lodi – area covered by the Agency for Health Protection of Milan – during the COVID-19 epidemic in the first four months of 2020, compare it with the same time period in the years 2016-2019, and evaluate to what extent the mortality can be directly attributed to the outbreak.

DESIGN: cohort study.

SETTING AND PARTICIPANTS: using a new information system developed during the pandemic, we gathered data on the number of daily deaths in the population residing in the provinces of Milan and Lodi by Local Health Unit (ASST) and age groups. To describe the case fatality of COVID-19, we performed a record linkage with a database specially constructed during the epidemic to identify deaths that occurred in confirmed cases.

MAIN OUTCOME MEASURES: mortality and excess mortality were analysed by comparing the number of observed deaths in the first 4 months of 2020 with the average deaths of the years 2016-2019 in the same calendar period and with expected deaths, estimated using a Poisson model. Furthermore, a measure of relative risk was calculated as observed/expected ratio with a 95% confidence interval.

RESULTS: the increase in mortality for all causes occurring in the study population in the first 4 months of 2020 was 48.8%, 30.8% for ages between 60 and 69, 43.9% for ages

between 70 and 79, and 56.7% for subjects above 80 years of age. Focusing on the epidemic period, from 1 March to 30 April, the excess is quantifiable as more than 2-fold and mainly concerns the population over 60 years of age. The excess mortality was observed in all local health units (ASSTs). The highest increments were in the province of Lodi and the North-East of Milan (ASST Nord). In the ASSTs of Lodi and Melegnano-Martesana the mortality excess was detectable from March 15th, while for the other ASSTs the increase began in the first week of April.

CONCLUSIONS: evaluation of overall mortality in the provinces of Milan and Lodi during the first wave of the Covid-19 epidemic showed a significant excess compared to the first 4 months of the years 2016-2019, mainly in the population over 60 years of age. However, this excess cannot be completely attributed directly to COVID-19 itself. This phenomenon was more intense in the Lodi ASST, with daily deaths up to 5 times higher than expected.

Keywords: COVID-19, mortality, excess mortality

INTRODUZIONE

La mortalità rappresenta l'indicatore più rilevante in sanità pubblica per la valutazione dello stato di salute della popolazione e la misurazione dell'impatto di eventi estremi come ondate di calore, inquinamento ambientale ed epidemie. L'epidemia di COVID-19 ha determinato un incremento della mortalità generale, che attualmente è stato misurato a livello italiano dai sistemi di sorveglianza della mortalità giornaliera. Questi sistemi sono stati attuati dal Ministero della salute per il monitoraggio e la prevenzione degli effetti delle emergenze stagionali (SiSMG) nelle aree metropolitane italiane.¹ Il SiSMG si basa sui dati di 34 città campione, capoluoghi di regione e città con oltre 250.000 abitanti.

Il sistema rapido di valutazione della mortalità,¹ che attualmente rappresenta l'unico dato di riferimento esistente a livello italiano, ha messo in evidenza un eccesso del 90% rispetto all'atteso per quanto riguarda la città di Milano al 12 maggio 2020, con eccessi del 53%, 76% e 119% per le classi di età 65-74, 75-84 e 85 anni, rispettivamente, con una mortalità che nell'ultima settimana di maggio è ritornata ai valori della mortalità attesa.

In considerazione delle modalità di diffusione dell'epidemia, dell'insorgenza iniziale nella provincia di Lodi, della successiva diffusione alla provincia di Milano e del fatto che i sistemi di sorveglianza nazionale includono solo il comune di Milano (che rappresenta un terzo della popolazione dell'area descritta), l'Agenzia per la tutela della salute (ATS) di Milano Città Metropolitana ha pianificato un sistema di aggiornamento della mortalità che ha consentito la valutazione rapida della mortalità generale su tutta la popolazione. Il sistema ordinario di rilevamento della mortalità generale ha, infatti, una latenza di circa sei mesi e non avrebbe permesso di fare le necessarie valutazioni in tempo quasi reale dell'incremento di decessi, non solo nei pazienti confermati positivi per COVID-19, ma anche nella popolazione generale. Obiettivo di questo lavoro era di quantificare e descrivere, in relazione all'età e alla zona di residenza, la mortalità e i suoi eccessi per tutte le cause e nei pazienti positivi per COVID-19 registrati nel primo quadrimestre del 2020, rispetto allo stesso periodo degli anni 2016-2019, nella popolazione delle province di Milano e Lodi.

MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE E CONTESTO

La legge regionale della Lombardia n. 23/2015² istituisce l'ATS di Milano nel 2016, dalla fusione della Aziende sanitarie locali (ASL) della città di Milano con le ASL Milano 1, Milano 2 (che coprivano nel complesso la Provincia di Milano) e Lodi, comprendente l'omonima provincia, arrivando a coprire un territorio di 193 comuni e con una popolazione di 3,5 milioni di residenti.³ Oltre all'ATS, deputata principalmente ad attività programmatiche, la stessa legge ha istituito le Aziende sociosanitarie territoriali (ASST), che si articolano in un'area territoriale e ospedaliera (vedi tabella S1) a cui è stata affidata la funzione erogativa prima attribuita alle ASL. Ciascuno dei 193 comuni della ATS è stato assegnato a una specifica ASST di riferimento. In questo studio, il comune di Milano è stato considerato come un'unica ASST, aggregando le 3 ASST che lo compongono (Niguarda, Fatebenefratelli Sacco e SS Paolo e Carlo).

I decessi medi annui nell'intero territorio di ATS Milano sono circa 33.000.

ANAGRAFI DI RIFERIMENTO

L'ATS di Milano ha accesso al database dell'Anagrafe dei residenti del Comune di Milano, attivata nel 2002, largamente utilizzata per il monitoraggio degli eventi acuti nella popolazione, come gli effetti dell'ondata di calore del 2003, estesa successivamente anche al Comune di Sesto San Giovanni.

La Nuova anagrafe regionale (NAR)⁴ registra, per quanto di competenza dell'ATS Milano, tutti i residenti e gli assistiti dei 193 comuni della ATS, viene alimentata da 170 anagrafi comunali e periodicamente aggiornata mediante il sistema dell'Anagrafe nazionale della popolazione residente (ANPR),⁵ istituita presso il Ministero dell'interno ai sensi dell'articolo 62 del Dlgs n. 82/2005 (Codice dell'Amministrazione Digitale).⁶ Questo sistema non è attualmente attivo per 23 comuni dell'ATS, che coprono una popolazione di circa 200.000 abitanti. Pertanto, durante l'epidemia, è stato istituito un flusso specifico di notifica dalle anagrafi comunali all'ATS, con aggiornamento del NAR mediante l'attivazione di operatori ATS normalmente addetti alle funzioni di scelta e revoca del medico di medicina generale (MMG).

Questo sistema è stato, inoltre, affiancato dalle notifiche dei decessi occorsi nella coorte dei casi da parte dei sindaci e dei MMG (verificati successivamente sulle anagrafi di riferimento) che sono stati chiamati a partecipare attivamente, per quanto di loro responsabilità/competenza, in un sistema informativo diffuso sviluppato dall'UOC di epidemiologia dell'ATS di Milano già dalle prime fasi dell'epidemia. Questo sistema, basato su un portale ad accessi differenziati, ha consentito il tracciamento dei casi e il monitoraggio delle necessità sociali e il rispetto delle disposizioni dei vari Decreti del Presidente del Consiglio dei ministri (DCPM).⁷ I MMG partecipano a questo sistema informativo monitorando lo stato di salute dei casi di COVID-19 tra i propri assistiti e segnalando nuovi casi sintomatici, mentre Prefetture e sindaci hanno accesso in tempo reale al minimo d'informazioni su casi e contatti necessarie per i compiti, rispettivamente, di monitoraggio del rispetto delle disposizioni dei DCPM e di aiuto sociale. Alla fine della fase di *lockdown*, le informazioni relative alla mortalità dei due sistemi di monitoraggio sono state consolidate in un database contenente i decessi avvenuti sino al 30 aprile, al fine di permettere la valutazione della mortalità giornaliera osservata nel primo quadrimestre del 2020 rispetto agli anni precedenti.

METODI DI ANALISI

Preliminarmente, la mortalità giornaliera del 2020 è stata confrontata con la media dei decessi giornalieri occorsi nel primo quadrimestre degli anni 2016-2019. In particolare, erano calcolate misure di differenza assoluta e relativa (variazione %).

Il calcolo e la visualizzazione dei decessi nel primo quadrimestre 2020 e di quelli del periodo di riferimento 2016-2019 sono stati effettuati su tutta la popolazione e stratificando l'età in cinque fasce: <50 anni, 50-59 anni, 60-69 anni, 70-79 anni e ≥ 80 anni.⁸ Al fine di descrivere la mortalità specifica nei casi di COVID-19, è stato effettuato un *record linkage* con il database specifico per identificare i decessi occorsi nei casi confermati, censurando la data di fine osservazione al 30 aprile.

Successivamente, gli eccessi di mortalità giornalieri sono stati stimati come differenza tra i decessi osservati tra il primo gennaio e il 30 aprile 2020 e gli attesi, ottenuti per mezzo di un modello di Poisson sulla mortalità dello stesso periodo negli anni dal 2016 al 2019:⁹ il predittore lineare del modello contemplava una componente ciclica relativa alla variazione settimanale (per esempio, modello cosinor) – espressa da due covariate trigonometriche ($\sin(2\pi \times (t-1)/120)$ e $\cos(2\pi \times (t-1)/120)$, dove t rappresentava il tempo espresso in settimane, dalla 1 alla 18, e 120 erano i giorni del periodo considerato).^{9,10} L'aggiunta di una componente di trend lineare (per esempio, modello cosinor stazionario)¹⁰ era altresì valutata attraverso una selezione del modello basata sul test del rapporto di verosimiglianze e sull'Akaike Information Criterion (AIC; minore era il valore, migliore era

il modello); dal modello erano, quindi, ottenuti i predetti, considerati come attesi per il calcolo degli eccessi di mortalità. Gli intervalli di previsione al 95% degli eccessi erano ottenuti tramite stime bootstrap (con 10.000 repliche) dai predetti del modello di Poisson.^{9,11} Infine, oltre alla stima totale dell'eccesso di mortalità, era fornita anche una misura di rischio relativo (RR; rapporto osservati/attesi) con intervallo di confidenza al 95% (IC95%).

Inoltre, per ogni realtà territoriale (ASST), erano analizzati graficamente gli andamenti temporali lisciati dei decessi, ottenuti mediante interpolazione con funzioni *spline*,^{10,12} rappresentando sia la mortalità giornaliera del primo quadrimestre 2020 sia gli eccessi, sopra definiti. Infine, è stata eseguita un'analisi geografica descrittiva della differenza relativa percentuale tra i decessi osservati nel 2020 e i medi del quadriennio precedente nei 193 comuni dell'area di studio. In questo caso, la differenza relativa percentuale era suddivisa in classi definite dai quintili, quindi ugualmente numerose. Le analisi sono state eseguite con R 3.6.3,¹³ SAS 9.4¹⁴ e ARCGIS PRO.¹⁵

RISULTATI

ANALISI TEMPORALE DELLA MORTALITÀ

Relativamente all'andamento giornaliero della mortalità generale (figura 1), si osserva una riduzione dei decessi nel mese di gennaio 2020, rispetto alla media dei quattro anni precedenti. Segue una fase di progressivo aumento fino ad arrivare a superare, per molti giorni, tra la metà di marzo e quella di aprile, i 250 decessi giornalieri (con un incremento di oltre 2,5 volte rispetto alla media giornaliera). Dall'analisi stratificata per età (figura S1, vedi materiali supplementari on-line), emerge chiaramente che il surplus di mortalità è stato sostanzialmente a carico della popolazione over 60, ma eccessi di mortalità sono già presenti dalla classe 50-59 anni, benché con entità numerica inferiore.

STIMA DEGLI ECCESSI

La valutazione descrittiva degli andamenti temporali ha messo in evidenza che, nel mese di gennaio 2020, si è registrata una riduzione dei decessi osservati, seguita da un progressivo innalzamento della mortalità, con un importante eccesso dalla metà di marzo alla metà di aprile. In seguito si nota una riduzione fino al 30 aprile, in cui il livello ha raggiunto la mortalità media degli anni precedenti. Valutando l'intera finestra temporale, è stato possibile quantificare l'eccesso in un incremento del 48,82% della mortalità osservata nei primi 4 mesi del 2020, come riportato nella tabella 1. La variazione era del 30,84% per età comprese tra i 60 e i 69 anni, del 43,90% tra i 70 e i 79 anni e del 56,7% per età superiori agli 80 anni. Limitando l'analisi alla finestra temporale dal 1° marzo al 30 aprile, l'eccesso è risultato del 122% globalmente, dell'85,21% nella popolazione 60-69 anni, del 114% tra i 70 e i 79 anni e del 139% al di sopra degli 80 anni. Gli attesi calcolati tramite il modello di Poisson han-

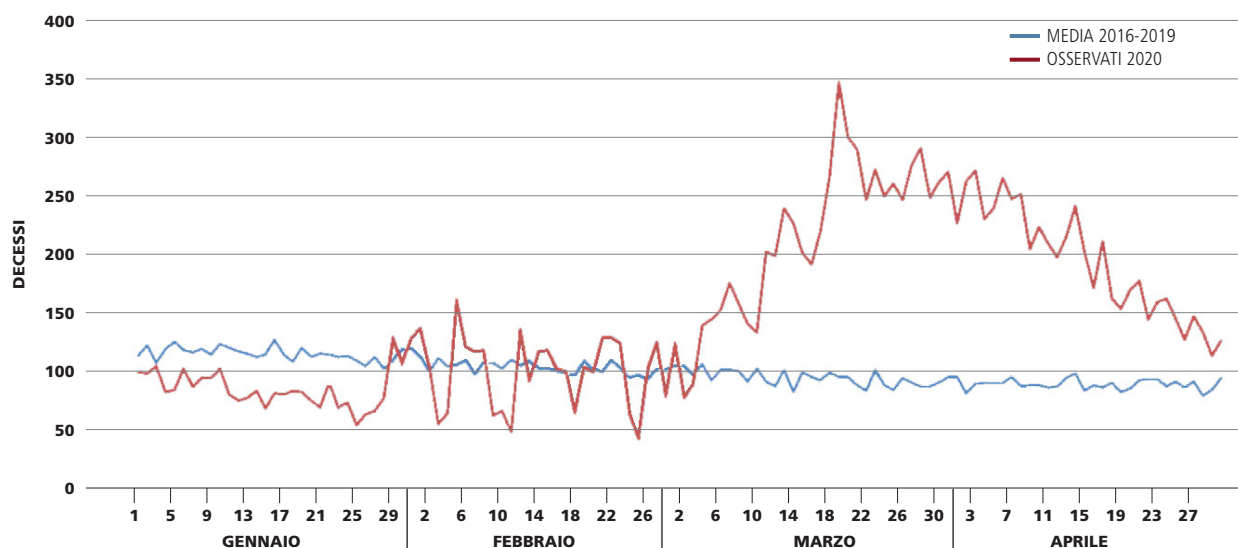


Figura 1. Confronto dell'andamento dei decessi giornalieri dal 1 gennaio al 30 aprile, 2020 vs media 2016-2019.
Figure 1. Comparison of daily death trends from 1 January to 30 April, 2020 vs average of 2016-2019.

ATS	TOTALE	<50 ANNI	50-59 ANNI	60-69 ANNI	70-79 ANNI	≥80 ANNI
1 JANUARY - 30 APRIL						
Decessi 2020	17.959	298	620	1.362	3.581	12.098
Media 2016-2019	12.068	312,5	505,5	1.041	2.488,5	7.720,5
Differenza	5.891	-14,5	114,5	321	1.092,5	4.377,5
Δ%	48,82	-4,60	22,65	30,84	43,90	56,70
Attesi*	12.068,0	312,5	505,5	1.041,0	2.488,5	7.720,5
Eccessi** (IC95%)	5.891,0 (5.673-6.107)	-14,5 (-49-20)	114,5 (69-158)	321,0 (258-385)	1.092,5 (992-1.191)	4.377,5 (4.207-4.550)
RR (IC95%)	1,49 (1,34-1,64)	0,95 (0,85-1,07)	1,23 (1,09-1,38)	1,31 (1,18-1,44)	1,44 (1,29-1,61)	1,57 (1,41-1,74)
1 MARZO - 30 APRILE						
Decessi 2020	12.470	169	400	927	2.546	8.428
Media 2016-2019	5.606,5	150,25	242,75	500,5	1.189,5	3.523,5
Differenza	6.863,5	18,75	157,25	426,5	1.356,5	4.904,5
Δ%	122,42	12,47	64,78	85,21	114,04	139,19
Attesi*	5.606,5	150,25	242,75	505,5	1.189,5	3.523,5
Eccessi** (IC95%)	6.863,5 (6.717-7.008)	18,75 (-5-43)	157,25 (126-188)	426,5 (382-469)	1.356,5 (1.289-1.423)	4.904,5 (4.787-5.019)
RR (IC95%)	2,22 (2,06-2,40)	1,13 (0,96-1,30)	1,65 (1,44-1,88)	1,85 (1,70-2,02)	2,14 (1,94-2,35)	2,39 (2,21-2,58)

ATS: Agenzia di tutela della salute / Health Protection Agency; Δ%: variazione percentuale / percentage variation; RR: rischio relativo / relative risk;
IC95%: intervallo di confidenza al 95% / 95% confidence interval
* previsti dal modello di Poisson / predicted by the Poisson model; ** osservati-attesi / observed-expected

Tabella 1. Distribuzione dei decessi (2020 vs 2016-2019).
Table 1. Distribution of deaths (2020 vs 2016-2019).

no fornito valori analoghi a quelli calcolati come media giornaliera dei decessi nel primo quadrimestre dei quattro anni precedenti. Le procedure di selezione del modello per il calcolo degli eccessi sono presentate in tabella S2. La stima complessiva del numero di decessi in eccesso derivata dal modello era di 5.891 decessi (IC95% 5.673-6.107), con una variazione percentuale del +48,8% e un RR di 1,9 (IC95% 1,34-1,64).

Per i decessi tra i 60 e i 69 anni, la stima dell'eccesso era

di 321 decessi (IC95% 258-385), con un RR di 1,31 (IC95% 1,18-1,44); tra i 70 e gli 79 anni era di 1.093 (IC95% 992-1.191), con un RR di 1,44 (IC95% 1,29-1,61); per età maggiori di 80 anni era di 4.378 (IC95% 4.207-4.550) con un RR di 1,57 (IC95% 1,41-1,74). Gli andamenti giornalieri degli eccessi sono mostrati nelle figure 2 e S2. Da rilevare che la riduzione di mortalità del mese di gennaio era imputabile soprattutto alle fasce di età più anziane.

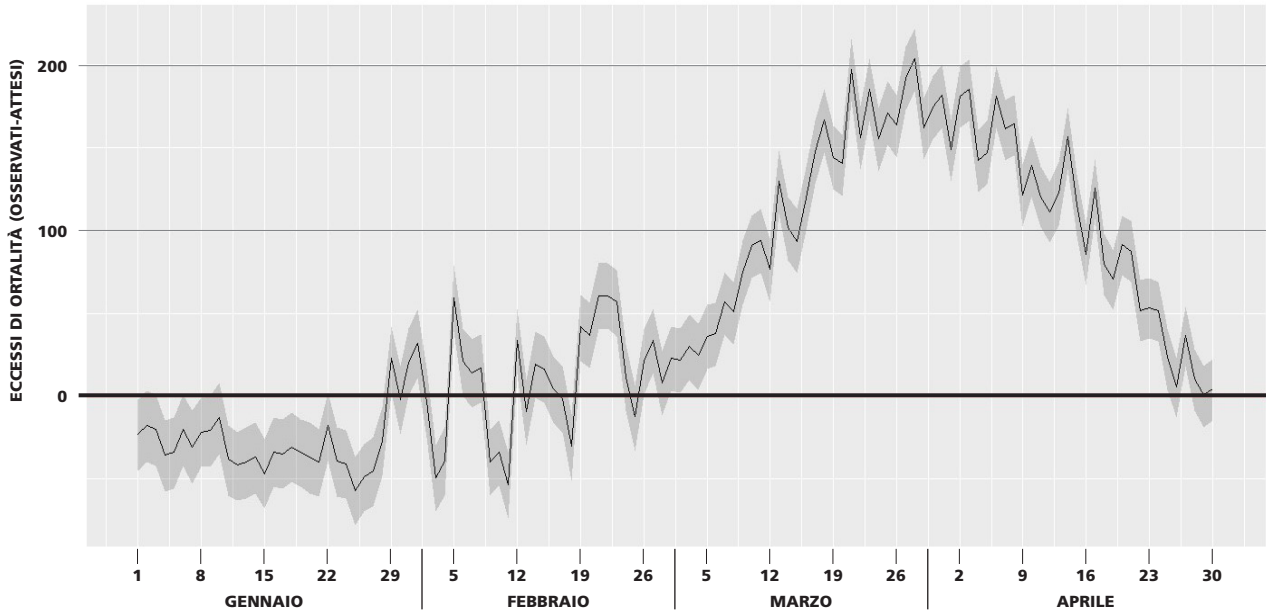


Figura 2. Serie storica degli eccessi di mortalità (osservati-attesi).
Figure 2. Time series of excess mortality (observed-expected).

ASST	DECESSI 2020	MEDIA 2016-2019	DIFFERENZA	Δ%
Lodi	1.754	871	883	101
Melegnano	3.061	1.901	1.160	61
Nord Milano	1.450	924	526	57
Ovest Milanese	2.163	1.622	541	33
Rhodense	2.181	1.556	625	40
Milano	7.350	5.195	2.155	41

ASST: Azienda sociosanitaria territoriale / Local Healthcare Unit; Δ%: variazione percentuale / percentage variation

Tabella 2. Distribuzione dei decessi, per ASST (2020 vs 2016-2019). Periodo: 1 gennaio-30 aprile.

Table 2. Distribution of deaths, by ASST (2020 vs. 2016-2019). Period: 1 January-30 April.

ASST	OSSERVATI	ATTESI*	ECESSI** (IC95%)	RR (IC95%)
Lodi	1.754	871	883 (826-941)	2,02 (1,72-2,35)
Melegnano	3.061	1.901	1.160 (1.074-1.246)	1,61 (1,45-1,78)
Nord Milano	1.450	924	526 (466-584)	1,57 (1,42-1,72)
Ovest Milanese	2.163	1.622	541 (462-623)	1,33 (1,22-1,46)
Rhodense	2.181	1.556	625 (549-703)	1,40 (1,27-1,54)
Milano	7.350	5.195	2.155 (2.011-2.297)	1,41 (1,24-1,61)
ATS Milano	17.959	12.069	5.891 (5.673-6.105)	1,49 (1,34-1,64)

ATS: agenzia di tutela della salute / Health Protection Agency;

ASST: Azienda sociosanitaria territoriale / Local Healthcare Unit;

RR: rischio relativo / relative risk; IC95%: intervallo di confidenza al 95% / 95% confidence interval

* previsti dal modello di Poisson / predicted by the Poisson model ** osservati-attesi / observed-expected

Tabella 3. Distribuzione degli eccessi di mortalità, per ASST. Periodo 1 gennaio-30 aprile 2020.
Table 3. Distribution of mortality excess, by ASST. Period: 1 January-30 April 2020.

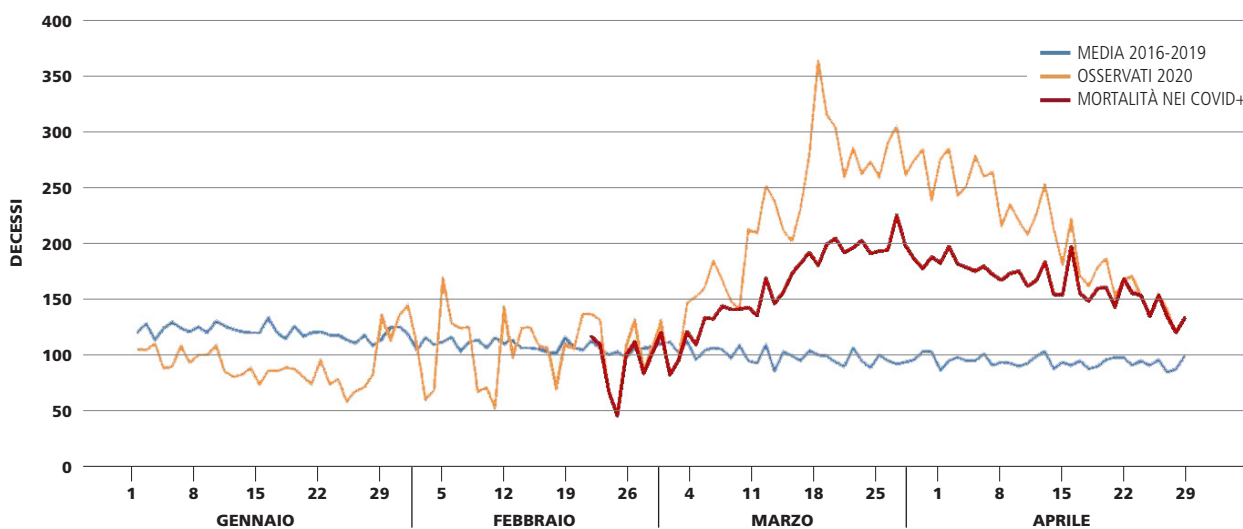


Figura 3. Confronti dei decessi giornalieri nel periodo dal 1 gennaio al 30 aprile nella popolazione generale: osservati 2020 vs attesi 2016-2019 vs COVID-19.
Figure 3. Comparisons of daily death trends from 1 January to 30 April for the general population: observed 2020 vs expected 2016-2019 vs COVID-19.

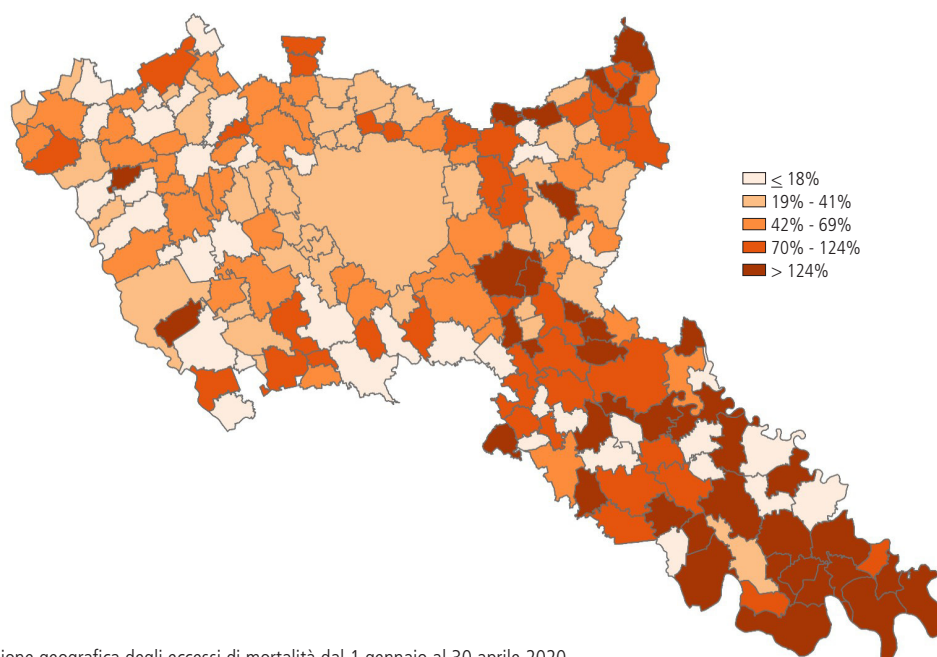


Figura 4. Distribuzione geografica degli eccessi di mortalità dal 1 gennaio al 30 aprile 2020.
Figure 4. Geographical distribution of mortality excess from 1 January to 30 April 2020.

L'analisi è stata replicata anche per ASST. Nelle tabelle 2 e 3 sono mostrati le descrittive dei decessi osservati e medi (2016-2019) e le stime degli eccessi (osservati-attesi). Nelle figure S3 e S4 sono mostrati gli andamenti giornalieri lisciati dei decessi e degli eccessi. I grafici mostrano un "occhiello" nel mese di gennaio dovuto alla minore mortalità nel 2020. A parte questa caratteristica comune, è interessante notare che le ASST di Lodi e Melegnano Martesana presentano un'anticipazione dei decessi rispetto alle altre ASST, e complessivamente alla ATS, mostrando che il picco di mortalità è avvenuto intorno al 15 marzo, mentre per le altre ASST nella prima settimana di aprile. Analoga immagine viene fornita dall'andamento degli eccessi, che consente di quantificare l'entità che, per esempio, nella ASST di Lodi, in alcuni giorni, è stata di oltre 30 casi in più.

STIMA DEGLI ECCESSI ATTRIBUIBILI ALL'EPIDEMIA

Fatta questa analisi preliminare, la domanda principale era se gli eccessi osservati fossero in parte o interamente dovuti all'epidemia di COVID-19. Analizzando la mortalità giornaliera tra i casi positivi e sommando quest'ultima alla mortalità giornaliera media (2016-2019), è stato possibile valutare graficamente la mortalità giornaliera complessiva nel primo quadrimestre nel 2020 (figura 3). Analizzando la mortalità dal 22 febbraio al 30 aprile nella popolazione generale e nei casi positivi per COVID, si osserva una differenza complessiva di 3.598 decessi, di cui 2.770 nei soggetti di età superiore o uguale agli 80 anni e di 444 decessi nei soggetti di età compresa tra i 70 e i 79 anni: è dunque possibile supporre che in queste due fasce di età possa esistere una proporzione di decessi senza diagnosi di COVID-19 accertata tramite test di laboratorio.

Inoltre, per le età inferiori ai 70 anni, la differenza è pari a 384, suggerendo che buona parte dell'eccesso in questa fascia possa essere spiegato dagli eventi legati all'epidemia (figura S5).

ANALISI GEOGRAFICA DELLA MORTALITÀ

La valutazione degli eccessi di mortalità è stata condotta anche attraverso rappresentazioni geografiche descrittive, mostrando, per ciascuno dei 193 comuni che compongono l'ATS, l'entità degli eccessi osservati, in termini di differenze percentuali, sia nella popolazione generale sia nelle fasce di età. Le figure 4 e S6 mostrano le mappe relative all'intero periodo analizzato dal 1° gennaio al 30 aprile. Come si può notare, diversi comuni hanno valori molto importanti, specialmente in provincia di Lodi e tra i comuni del Nord-Est della provincia di Milano. L'analisi geografica stratificata per età (figura S6) mostra che gli eccessi più marcati sono imputabili alle classi di età più anziane.

DISCUSSIONE

Il presente lavoro, basato sullo sviluppo di sistemi rapidi per l'analisi della mortalità generale in una popolazione di 3,5 milioni di abitanti, ha messo in evidenza un incremento della mortalità del 48,8% per il periodo dal 1° gennaio al 30 aprile 2020 e di più del 120% dal 1° marzo al 30 aprile.

I dati resi disponibili durante l'epidemia hanno mostrato tassi di letalità da COVID-19 che variano in maniera significativa tra i diversi Paesi europei. Lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC),¹⁶ nel rapporto pubblicato il 12 giugno 2020, riporta la letalità più alta per il Belgio con 84,5 decessi per 100.000 abitanti.

ti, seguito dal Regno Unito con 62 per 100,000 abitanti. Al terzo e quarto posto troviamo Spagna e Italia, con tassi di 58,0 e 56,5 per 100.000 abitanti, rispettivamente. Le differenze registrate tra Paesi sono dovute principalmente al fatto che non esistono regole uniformi riguardanti la diagnosi di COVID-19 e l'attribuzione della causa di morte durante la cosiddetta prima ondata della pandemia non è stata adottata a livello internazionale, nemmeno tra le regioni italiane.¹⁷⁻¹⁹

Per quanto riguarda la modalità di esecuzione dei tamponi, in Italia le linee guida del Ministero della salute si sono modificate durante l'epidemia.¹⁷ Inoltre, il progressivo aumento della capacità di esecuzione dei tamponi ha portato la media italiana dei test giornalieri eseguiti per 1.000 abitanti (media mobile su 7 giorni) da 0,04 al 2 marzo fino a 1 al 12 maggio.²⁰

Per quanto riguarda i confronti internazionali, bisogna tener presente che alcuni Paesi riportano il numero di persone sottoposte a test, mentre altri, Italia inclusa, riportano il numero di test, che include anche i tamponi successivi a quello di diagnosi per ciascun caso. Le considerazioni appena esposte influenzano il denominatore del tasso di letalità per COVID-19.

Per quanto riguarda il numeratore, questo è influenzato dalla definizione di decesso per COVID-19. In accordo con la definizione dell'Organizzazione mondiale della sanità, a scopo di sorveglianza,²¹ alcuni Paesi hanno incluso anche le morti in soggetti con sintomatologia compatibile con COVID-19 non confermati microbiologicamente. Molti Paesi, tra cui l'Italia, riportano tutti i decessi in soggetti con positività al test come decessi per COVID-19, mentre altri hanno definizioni più restrittive e non considerano i casi di pazienti in condizioni già compromesse. Analisi più dettagliate dei decessi, che dovrebbero essere riportati insieme alle altre condizioni mediche preesistenti, consentirebbero valutazioni più approfondite della causalità tra l'infezione da SARS-CoV-2 e il decesso, e permetterebbero un confronto più significativo tra i vari Paesi.²² Per esempio, il Rapporto Istat/ISS sull'impatto dell'epidemia di COVID-19,⁸ che ha analizzato circa 5.000 schede di morte di soggetti microbiologicamente positivi, ha concluso che l'infezione da COVID-19 è stata direttamente responsabile del decesso in circa l'89% dei casi – con differenze anche del 10% nelle diverse classi d'età – e che il 72% dei deceduti aveva almeno una concausa. Inoltre, un'ulteriore considerazione da tener presente è che, nelle regioni in cui è stato più alto lo stress sanitario, è plausibile attendersi che una quota di decessi non venga censita tra le persone positive al Coronavirus, a causa delle scarse risorse disponibili per eseguire il tampone *post mortem*, specie all'inizio dell'epidemia, quando la capacità diagnostica era limitata. Gli argomenti fin qui esposti relativamente alla difficoltà di calcolare e comparare i tassi di letalità sono alla base della scelta operata nel presente lavoro di misurare i dati della mortalità generale e il suo andamento durante la fase epidemica e di confrontarli

con la mortalità generale degli anni precedenti, per lo stesso periodo di calendario. Questo approccio ha, infatti, il vantaggio di rendere comparabili valutazioni fatte in territori diversi e nelle diverse fasi epidemiche. Le variazioni registrate forniscono un indicatore attendibile degli effetti diretti e indiretti della pandemia nella popolazione, anche in presenza di un forte momento di stress sanitario. Dall'analisi condotta emerge che i decessi non spiegati dall'aver contratto un'infezione accertata di COVID-19 si concentrano nella popolazione al di sopra dei 70 anni (e in particolare oltre gli 80), mentre gli eccessi al di sotto dei 70 anni sono sostanzialmente dovuti all'epidemia, ovvero a carico di soggetti che hanno contratto il virus e sono stati sottoposti a tampone. A questo proposito, tuttavia, è bene far notare che una quota di mortalità per COVID-19 nelle fasce di età meno anziane potrebbe aver sostituito la mortalità dovuta ad altre cause specifiche, come i decessi da traumi o incidenti sul lavoro, verosimilmente diminuiti in seguito al *lockdown*. A ogni modo, per quanto riguarda i decessi non spiegati, saranno necessarie ulteriori valutazioni. Al momento possiamo ipotizzare che una parte sia legata a decessi in soggetti infetti e rapidamente deceduti che non sono stati sottoposti a tampone, ivi inclusi i soggetti residenti in RSA in fase iniziale dell'epidemia. Tuttavia, un secondo gruppo di questi decessi è verosimilmente legato alla mancata capacità del sistema sanitario di far fronte alle emergenze sanitarie non COVID-19 durante l'epidemia e il *lockdown*. La popolazione generale ha pagato un prezzo molto alto e la mortalità attribuibile ai casi COVID-19, con malattia accertata da positività al tampone nasofaringeo, non spiega del tutto l'eccesso di mortalità osservato.

Un'ulteriore riflessione va fatta sulla distribuzione stagionale dell'andamento del rischio di decesso, in particolare nei soggetti anziani fragili, che hanno un rischio maggiore in presenza di uno stress sia climatico sia pandemico. L'analisi ha riportato che nel mese di gennaio del 2020 sono stati registrati meno decessi rispetto all'atteso, soprattutto nella popolazione over 70. Le cause sono ancora da definire, ma le temperature miti e la minore patogenicità dell'epidemia influenzale stagionale potrebbero giustificare parte della riduzione osservata. Ciò spiegherebbe l'importante e rapido eccesso della mortalità registrato nella popolazione over 70 avvenuto nei mesi di marzo e aprile, legato a un serbatoio di decessi che erano avvenuti fino a quel momento, ma che, in presenza di una pressione esterna forte, si sono concentrati in poche settimane. Inoltre, è possibile supporre che la popolazione anziana sopravvissuta alla prima ondata dell'epidemia abbia migliori capacità di resistenza, che determinerà una diminuzione del loro rischio di morte dopo l'epidemia, configurando fenomeni di *harvesting*.²²

Nonostante la solidità delle fonti informative e della metodologia utilizzata, è possibile che ci siano ancora potenziali decessi non segnalati, considerando la complessità del sistema informativo e di decessi in residenti ATS av-

venuti fuori della Regione. Questa eventualità non è da escludere, considerando anche le migrazioni precedenti al *lockdown*, tuttavia la sua entità dovrebbe essere limitata dal fatto che la metà dei decessi da COVID-19 in Italia sono stati registrati in Lombardia.

In ogni caso, lo studio ha permesso di mettere in evidenza importanti eccessi di mortalità e di effettuare una serie di valutazioni quantitative. Esso ha altresì palesato la necessità di esplorare le cause in soggetti senza diagnosi di COVID-19 e di identificare i predittori della mortalità nella popolazione al di sotto dei 70 anni, analisi necessarie per ridurre l'impatto di epidemie future.

CONCLUSIONI

La valutazione della mortalità generale nelle province di Milano e Lodi, territorio dell'ATS di Milano, durante la fase epidemica di COVID-19 ha mostrato un eccesso del 48,8% rispetto al primo quadrimestre degli anni 2016-2019 e di più del 120% rispetto ai mesi di marzo e aprile, coinvolgendo principalmente la popolazione con più di 60 anni. I decessi in eccesso avvenuti nella popolazione al di sotto dei 70 anni sembrerebbero attribuibili all'epidemia di COVID-19. Tale fenomeno è stato visibile in tutti i territori di ATS, in particolare nell'ASST di Lodi, dove in alcuni giorni i decessi registrati sono stati di oltre 5 volte superiori all'atteso.

Infine, è necessario il superamento dell'attuale livello di analisi sviluppando e utilizzando:

1. modelli che consentano di definire le caratteristiche della popolazione che è andata incontro al decesso sia nei casi sia nei decessi non testati per presenza di COVID-19;
2. mortalità specifica per causa, che ATS Milano sta implementando con uno sforzo importante di codifica degli oltre 18.000 decessi e che terminerà a settembre.

Disporre della mortalità per causa consentirà di approfondire i confronti degli eccessi specifici per causa che, non considerando attualmente neppure la mortalità per traumi e incidenti sul lavoro – su cui è attesa un'importante diminuzione a causa del *lockdown* nazionale – permetterà di osservare quali siano le cause sulle quali questi si sono concentrati. Come sempre, la valutazione della mortalità consentirà di sviluppare politiche di sanità pubblica da mettere in atto in caso di eventi estremi come quello pandemico.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: gli Autori desiderano ringraziare i dipartimenti e le Unità della ATS di Milano coinvolte nell'emergenza COVID-19: Medicina preventiva di comunità, Unità di malattie infettive; Unità di sanità pubblica e igiene, Dipartimento di cure primarie, unità di epidemiologia

Data di sottomissione: 17.07.2020

Data di accettazione: 30.09.2020

BIBLIOGRAFIA

1. Dipartimento di Epidemiologia Servizio Sanitario Regionale Regione Lazio, Ministero della Salute, CCM. Andamento della mortalità giornaliera (SiSMG) nelle città italiane in relazione all'epidemia di COVID-19. Rapporto finale 1 febbraio-12 maggio 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://repo.epiprev.it/index.php/2020/03/30/andamento-della-mortalita-giornaliera-sismg-nelle-citta-italiane-in-relazione-allepidemia-di-covid-19-report-1-febbraio-21-marzo-2020/#>
2. Legge Regionale 11 agosto 2015, n. 23. Evoluzione del sistema sociosanitario lombardo: modifiche al Titolo I e al Titolo II della legge regionale 30 dicembre 2009, n. 33 Testo unico delle leggi regionali in materia di sanità BURL n.33, suppl. del 14 agosto 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://normelombardia.consiglio.regione.lombardia.it/NormeLombardia/Accessibile/main.aspx?view=showdoc&iddoc=lr002015081100023>
3. Istat. Demografia in cifre. Disponibile all'indirizzo: <http://demo.istat.it/>
4. Sistema Informativo SocioSanitario Regione Lombardia. 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>
5. Ministero dell'interno. Anagrafe Nazionale Popolazione Residente (ANPR). Disponibile all'indirizzo: <https://www.anpr.interno.it/portale/>
6. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Codice Amministrazione Digitale. Agenzia dell'Italia digitale (AGID). Disponibile all'indirizzo: <https://www.agid.gov.it/it/agenzia/strategia-quadro-normativo/codice-amministrazione-digitale>
7. Governo Italiano Presidenza del Consiglio dei Ministri. Coronavirus, la normativa vigente. Disponibile all'indirizzo: <http://www.governo.it/it/coronavirus-normativa>
8. Rapporto Istat-ISS. Impatto dell'epidemia COVID-19 sulla mortalità: cause di morte nei deceduti positivi a SARS-CoV-2. 16.07.2020. Disponibile all'indirizzo: https://www.istat.it/it/files/2020/07/Report_ISS_Istat_Cause-di-morte-COVID.pdf
9. Weinberger DM, Chen J, Cohen T et al. Estimation of Excess Deaths Associated with the COVID-19 Pandemic in the United States, March to May 2020. *JAMA Intern Med* 2020;180(10):1336-44.
10. Barnett AG, Dobson AJ. Analysing seasonal health data. London-New York, Springer, 2010.
11. Lauer SA, Sakrejda K, Ray EL et al. Prospective Forecasts of Annual Dengue Hemorrhagic Fever Incidence in Thailand, 2010-2014. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(10): E2175-82.
12. De Boor, C. A Practical Guide to Splines. New York, Springer-Verlag, 1978.
13. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponibile all'indirizzo: <https://www.R-project.org/>
14. SAS (r) Proprietary Software 9.4 (TS1M6). Copyright (c) 2016 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.
15. ArcGIS Pro 2.4.2. Copyright 2019 Esri Inc.
16. ECDC - COVID-19 situation update for the EU/EEA and the UK, as of 12 June 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>
17. Pearce N, Vandenbroucke JP, VanderWeele TJ, Greenland S. Accurate Statistics on COVID-19 Are Essential for Policy Guidance and Decisions. *Am J Public Health* 2020;110(7):949-51.
18. Stafford N. COVID-19: Why Germany's case fatality rate seems so low *BMJ* 2020;369:m1395. doi: 10.1136/bmj.m1395.
19. Ward D. Sampling Bias: Explaining Wide Variations in COVID-19 Case Fatality Rates. 2020.
20. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) testing. Disponibile all'indirizzo: <https://ourworldindata.org/coronavirus-testing>
21. World Health Organization. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>
22. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy *JAMA* 2020;323(18):1775-76.