

# Descrizione dell'andamento dell'epidemia di COVID-19 nell'ATS di Milano

## Describing the epidemic trends of COVID-19 in the area covered by Agency for Health Protection of the Metropolitan Area of Milan

Sara Tunesi,<sup>1</sup> Rossella Murtas,<sup>1</sup> Antonio Riussi,<sup>1</sup> Monica Sandrini,<sup>1</sup> Anita Andreano,<sup>1</sup> Maria Teresa Greco,<sup>1</sup> Maria Elena Gattoni,<sup>1</sup> Davide Guido,<sup>1</sup> Federico Gervasi,<sup>1</sup> David Consolazio,<sup>1,2</sup> Laura Andreoni,<sup>1</sup> Adriano Decarli,<sup>1</sup> Walter Bergamaschi,<sup>3</sup> Antonio Giampiero Russo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC di epidemiologia, Agenzia di tutela della salute di Milano Città Metropolitana, Milano

<sup>2</sup> Dipartimento di sociologia e ricerca sociale, Università di Milano Bicocca, Milano

<sup>3</sup> Direzione generale, Agenzia di tutela della salute di Milano Città Metropolitana, Milano

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

### RIASSUNTO

**OBIETTIVI:** descrivere l'andamento temporale e spaziale dell'epidemia di COVID-19 nel territorio dell'ATS di Milano nel periodo febbraio-maggio 2020.

**DISEGNO:** studio descrittivo dei casi di COVID-19

**SETTING E PARTECIPANTI:** un sistema informativo dedicato ha permesso di registrare i casi di COVID-19, con positività del tampone nasofaringeo residenti nel territorio dell'ATS-MI. Sono inclusi i casi con data di insorgenza dei sintomi compresa tra febbraio e maggio 2020. I dati sono stati analizzati in base agli intervalli di tempo caratterizzati dalle diverse misure di contenimento dell'epidemia intraprese a livello regionale e nazionale.

**PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME:** percentuale di letalità tra i casi con tampone positivo, tasso di incidenza e indice di riproduzione del COVID-19 nei diversi periodi epidemici e suddivisioni territoriali dell'ATS-MI.

**RISULTATI:** sono stati registrati 27.017 casi COVID-19 positivi al tampone. I maschi sono il 45% e l'età media è di 65 anni. L'incidenza sul territorio dell'ATS-MI è stata di 776 per 100.000 abitanti. I deceduti sono 4.660, il tasso grezzo di letalità del 17,3%, superiore nei maschi (21,2%) rispetto alle femmine (14,0%). Il numero di riproduzione dei casi nel tempo è massimo nei periodi iniziali dell'epidemia (3,0) e poi decresce successivamente. Si rileva la presenza di diverse intensità di contagio nel territorio dell'ATS-MI con il territorio del Lodigiano maggiormente colpito rispetto al resto dell'ATS-MI.

**CONCLUSIONI:** le stime di incidenza e mortalità sono superiori a quanto riportato per il territorio italiano. Sul territorio dell'ATS-MI vengono evidenziati diversi pattern di andamento dell'epidemia.

**Parole chiave:** COVID-19, mortalità, incidenza, comorbidità, sistemi informativi

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** to describe the epidemic trends of COVID-19 over time and by area in the territory covered by Milan's Agency for Health Protection (ATS-MI) from February to May 2020.

**DESIGN:** descriptive study of COVID-19 cases.

**SETTING AND PARTICIPANTS:** a new information system was developed to record COVID-19 cases with positive nasopharyngeal swab. Patients resident in the area covered by ATS-MI with symptom onset between February and May

### COSA SI SAPEVA GIÀ

- L'epidemia di COVID-19 ha colpito in modo particolare la regione Lombardia, la letalità registrata in Italia è tra le più alte a livello mondiale.
- La mortalità è superiore nei maschi e nei soggetti anziani con comorbidità.
- Le misure di contenimento possono aiutare a controllare la diffusione di COVID-19.

### COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Lo studio ha consentito di ricostruire l'andamento di COVID-19 nell'intera ATS di Milano e nei distretti territoriali, ognuno dei quali è stato caratterizzato da una curva epidemica specifica.
- Sull'intero territorio dell'ATS di Milano, il controllo dell'epidemia, in termini di riduzione dell'indice di riproduzione al di sotto di 1, è stato raggiunto due settimane dopo l'istituzione del lockdown nazionale.

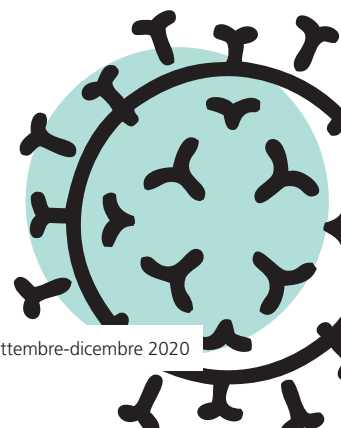
2020 were selected. Different epidemic periods were considered based on the timeline of the various regional and national containment measures.

**MAIN OUTCOME MEASURES:** case fatality ratios, incidence rates, and reproduction number by epidemic period and sub-area of ATS-MI.

**RESULTS:** a total of 27,017 swab-positive COVID-19 cases were included. Mean age was 65 years and males were 45%. Incidence in the ATS-MI area was 776 per 100,000 population. The number of deaths was 4,660, the crude case fatality ratio was 17.3%, higher in males (21.2%) than in females (14.0%). The estimated reproduction number registered its peak (3.0) in the early stages of the epidemic and subsequently decreased. Territorial differences were observed in the epidemic spread, with a higher incidence in the Lodi area.

**CONCLUSIONS:** estimated incidence and case fatality ratios were higher than national estimates for Italy. Each ATS-MI area had different epidemic spread patterns.

**Keywords:** COVID-19, case fatality ratio, incidence, comorbidities, information systems



## INTRODUZIONE

La Lombardia è stata la prima regione a diagnosticare, a Codogno (LO) il 20 febbraio 2020, un caso trasmesso da persona a persona di COVID-19 in Italia ed è stata una delle regioni italiane più colpite.<sup>1</sup>

Dal momento dell'identificazione della prima diagnosi, sono stati attivati i protocolli per il controllo della diffusione delle malattie infettive sia a livello regionale sia a livello locale, integrati con i protocolli specifici relativi alla gestione della pandemia dettati dall'Organizzazione mondiale della sanità,<sup>2</sup> che prevedono di individuare, all'interno del territorio regionale, tutti i casi confermati di malattia e i relativi contatti stretti od occasionali tramite l'effettuazione di un'intervista telefonica somministrata da personale specializzato.

All'interno del sistema sanitario lombardo, l'Agenzia per la tutela della salute di Milano (ATS-MI) è competente per il territorio della provincia di Milano e di Lodi, e assiste circa 3,5 milioni di persone.<sup>3</sup> Il territorio dell'ATS è ulteriormente suddiviso in Aziende sociosanitarie territoriali (ASST) (figura 1), competenti per l'erogazione delle prestazioni sanitarie e socio-sanitarie sul territorio a cui si riferiscono.

Nell'arco di quattro giorni, la diffusione dell'infezione nel lodigiano ha richiesto la creazione di una zona di isolamento (zona rossa) e di contestuali misure di limitazione degli spostamenti, delle attività che comportassero assembramenti di persone e d'incentivazione dello *smart-working* in tutta la regione. La diffusione dell'epidemia ha portato a introdurre l'8 marzo misure di *lockdown* a livello nazionale,<sup>4</sup> con la chiusura di tutte le attività ricreative e commerciali non essenziali, delle scuole e università, e il divieto degli spostamenti sul territorio nazionale. Dal 21 marzo,<sup>4</sup> sono state attuate a livello nazionale misure più stringenti e tutte le attività produttive non ritenute essenziali sono state chiuse a livello nazionale. Dal 4 maggio,<sup>4</sup> è iniziato un graduale allentamento delle misure restrittive, anche se fino al 4 giugno sono rimaste in vigore le norme sul distanziamento sociale, l'obbligo di utilizzo delle mascherine e la limitazione degli spostamenti su territorio nazionale, la chiusura delle scuole e dei servizi per l'infanzia.

Il presente lavoro descrive l'impatto dell'epidemia nei territori dell'ATS-MI in relazione: • alle caratteristiche dei casi COVID-19 microbiologicamente confermati tra i residenti e all'*outcome* di mortalità rilevato; • alle cinetiche temporali, rispetto ai diversi periodi identificati dalle misure di contenimento, e spaziali della diffusione dell'epidemia nell'ATS-MI.

## MATERIALI E METODI

L'ATS-MI, contestualmente all'individuazione del primo caso diagnosticato mediante tampone positivo, ha posto in essere il monitoraggio specifico per la diffusione dell'infezione da COVID-19, con la creazione di un sistema informativo *web-based Milano COV*, nel quale sono stati registrati i casi microbiologicamente confermati identificati tramite il flusso dei tamponi positivi (TP) per SARS-CoV-2, trasmesso quotidianamente dai laboratori di rife-

rimento. *Milano COV* è in grado di interagire con i flussi correnti dell'ATS-MI, al fine di reperire le informazioni anagrafiche (genere, età) e di residenza (ASST e comune di residenza, ricovero in RSA) degli assistiti.

Mediante l'accesso diretto da parte dei più di 200 operatori del Dipartimento di prevenzione, *Milano COV* ha consentito la gestione delle interviste telefoniche fornendo agli operatori i nominativi da contattate con i relativi recapiti e consentendo la registrazione *web-based* delle interviste epidemiologiche effettuate telefonicamente. Nel corso dell'intervista, per ogni paziente diagnosticato è stato possibile ricostruire la data di comparsa dei primi sintomi e la data di effettuazione del tampone. La registrazione dei dati dell'intervista al paziente ha permesso di ricostruire la diffusione del virus anche nel periodo antecedente al primo caso ufficialmente diagnosticato e attribuire le date di insorgenza degli esordi clinici antecedenti al 20 febbraio anche se confermate da TP in data successiva.

## IDENTIFICAZIONE DEI CASI

Come descritto, *Milano COV* contiene i dati dei casi, ossia i pazienti con TP. La coorte dei casi è composta dai casi assistiti e residenti nel territorio dell'ATS-MI con TP alla RT-PCR per SARS-CoV-2 presenti in *Milano COV* in data 31 maggio 2020. Tutte le analisi in seguito riportate sono state svolte su questa coorte di pazienti TP; come data di diagnosi è stata utilizzata la data di inizio sintomi riportata nell'intervista epidemiologica. Attraverso *record linkage* con la banca dati della cronicità della Regione Lombardia,<sup>5</sup> è stata ricostruita la presenza delle principali comorbidity.

## DEFINIZIONE DEI PERIODI DELL'EPIDEMIA E DELLE RELATIVE MISURE DI CONTENIMENTO

La fase epidemica di COVID-19 in Lombardia è stata suddivisa in cinque periodi, sulla base delle misure intraprese per il contenimento dell'epidemia: • il periodo pre-epidemico (P0, prima del 20 febbraio) in cui sono stati inclusi i pazienti con sintomi insorti prima del 20 febbraio 2020; • il primo periodo (P1) dal 20 (primo caso) al 23 febbraio, quando è stata istituita la zona rossa intorno a Codogno (LO); • il secondo periodo (P2), dal 24 febbraio all'8 marzo, in cui, oltre alla zona rossa di Codogno, in tutta Lombardia erano in atto misure di contenimento dell'epidemia; • il terzo periodo (P3), dal 9 marzo al 3 maggio, corrispondente al *lockdown* nazionale; • un ultimo periodo (P4), dal 4 al 30 maggio 2020, che ha visto il progressivo allentamento delle misure di chiusura. Le misure di *lockdown* in Lombardia non sono sostanzialmente mutate dopo il 21 marzo, pertanto non si è ulteriormente suddiviso il periodo di studio.

## ANALISI STATISTICA

### DESCRIZIONE DEI CASI

L'epidemia è descritta mediante frequenze e percentuali sia globalmente sia per periodo epidemico. Sono state considerate le variabili demografiche (genere e classe di età), la ASST di appartenenza (figura 1), la presenza di patologie croniche preesistenti, con particolare attenzione ad

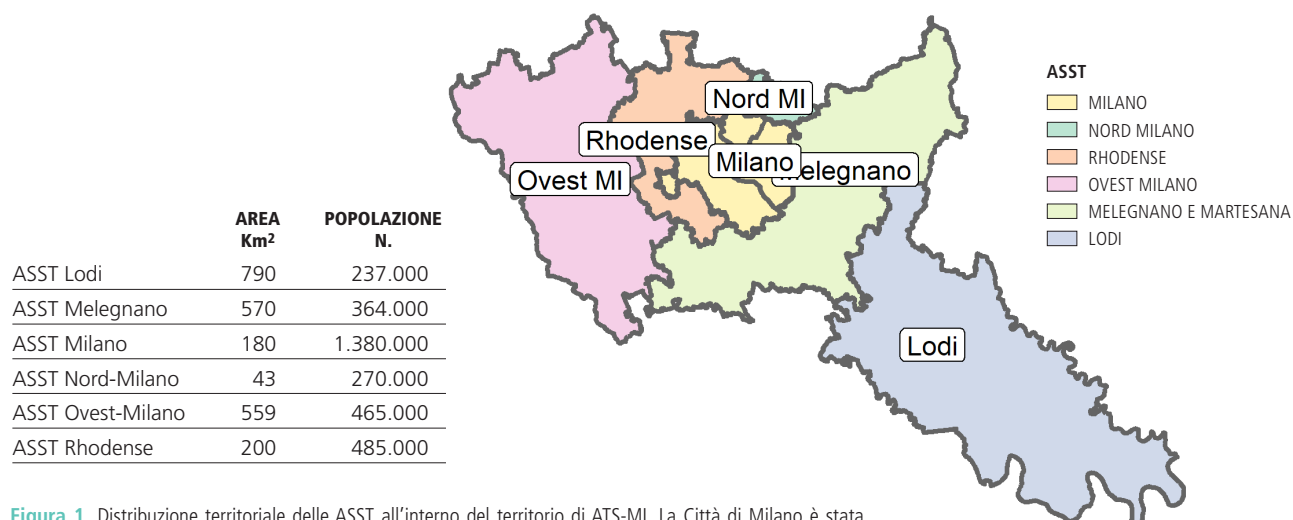


Figura 1. Distribuzione territoriale delle ASST all'interno del territorio di ATS-MI. La Città di Milano è stata considerata in un'unica ASST.

Figure 1. ASST districts within ATS-MI. Milan was considered as a single ASST.

alcune delle comorbidità associate a un maggior rischio di eventi avversi nei pazienti affetti da COVID-19 riportate in letteratura (diabete, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, neoplasie, dialisi e insufficienza renale).<sup>6,7</sup> Il tasso di letalità grezzo (*case fatality ratio*, CFR) è stato calcolato sul numero complessivo di decessi tra i TP, per il calcolo dell'intervallo di confidenza (IC) si è utilizzata una distribuzione binomiale e l'approssimazione normale. La diversa distribuzione delle proporzioni tra modalità di variabili binarie e categoriche è stata valutata con il test del chi-quadro o mediante ANOVA quando appropriato. L'associazione tra la probabilità di decesso ed età, genere, ASST di residenza, periodo della pandemia e presenza di patologie croniche preesistenti è stata indagata mediante un modello di regressione logistica multivariato, i cui risultati sono riportati in termini di odds ratio (OR) e relativi IC al 95%.

#### ANDAMENTO SPAZIALE E TEMPORALE DELL'EPIDEMIA

Complessivamente e per ciascuna ASST, sono state ottenute le curve d'incidenza del numero di casi giornalieri, visualizzate mediante *spline* naturali di terzo grado con 10 nodi<sup>8</sup> (vedi materiali supplementari on-line «Metodi statistici per le spline»). Il numero di riproduzione ( $R_t$ ) è stato calcolato secondo quanto suggerito da Cori<sup>9</sup> (vedi materiali supplementari on-line «Metodi statistici per il calcolo dell'indice di riproducibilità»).

Sia per le curve di incidenza sia per  $R_t$  sono state considerati i sintomi insorti dopo il 10 febbraio ed entro il 30 maggio 2020, in modo da utilizzare solo dati consolidati. A partire dal 20 febbraio, per ogni periodo e per le diverse ASST, è stato calcolato il rapporto giornaliero di casi di COVID-19, ossia i casi per giorni-persona (*cases per day-person* – CDP) per 100.000, definito come il numero di casi del periodo diviso il numero di giorni (4, 14, 56 e 27, rispettivamente, per ciascun periodo identificato, P1-P4) del periodo stesso per 100.000 abitanti (ab.), utilizzando come riferimento la popolazione Istat di ogni comune al 01.01.2020.<sup>3</sup> Gli stessi indici sono stati calcolati e visualizzati graficamente mediante mappe, per ciascun comune, a esclusione del Comune di Milano per cui è stato considerato ogni codice d'avviamento postale.

## RISULTATI

### DESCRIZIONE DEI CASI POSITIVI CONFERMATI MEDIANTE TAMPONE

In *Milano COV*, sono stati registrati 27.362 casi notificati come TP; 345 (1,3%) di questi sono stati esclusi da successive analisi poiché avevano una data di inizio sintomi, determinata mediante intervista epidemiologica, mancante. Il tempo mediano intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la data di tampone è di 3 giorni (I-III quantile 0-10 giorni). Il tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e il tampone è più elevato nel periodo P0 15 giorni (I-III quantile 8-31) rispetto alle fasi successive: P1:8 (I-III 2-13); P2: 7 (I-III 3-12); P3 3(I-III 0-9); P4: 2 (I-III 0;3). La percentuale di soggetti ospedalizzati è complessivamente del 39% e varia a seconda del periodo epidemico di insorgenza dei sintomi. Per insorgenza dei sintomi nei periodi iniziali (P0 e P1) la percentuale degli ospedalizzati è del 69%, per i casi con insorgenza dei sintomi durante la quarantena (P3) la percentuale di ospedalizzati è del 64%, mentre per i soggetti con insorgenza dei sintomi nella fase finale dell'epidemia (P4) la percentuale di ospedalizzati è del 37%.

Dei 27.017 casi descritti, 12.071 (44,7%) erano uomini e 14.496 (55,3%) donne (tabella 1). La distribuzione per genere è diversa nelle quattro fasi dell'epidemia, gli uomini sono preponderanti nelle prime fasi dell'epidemia P1 e P2 (rispettivamente, 59,6% e 59,1%), mentre nelle fasi successive aumenta la quota di donne (in P3 e P4 rispettivamente 57,1% e 67,9%). L'età media è diversa nelle varie fasi dell'epidemia: è minore in P2 (63 anni) e maggiore nel periodo iniziale dell'epidemia (66 anni). La percentuale di casi con 80+ anni è maggiore in P3 e in P4 (34,2% e 37,7% rispettivamente). L'età media varia fra le varie fasi dell'epidemia: era minore durante P2 (63 anni) e maggiore nel periodo iniziale (66 years). La percentuale dei casi di 80+ anni d'età era maggiore durante P3 e P4 (34,2% e 37,7%, rispettivamente).

I pazienti con almeno una patologia cronica preesistente sono il 55,8%. La distribuzione della presenza di patologie croniche preesistenti è diversa nelle quattro fasi e diminuisce nel tempo (dal 66,9% in P0 al 47,2% in P4, test per il trend <0,001, dati non visualizzati). La comorbidità

CHARACTERISTICS	P0	P1	P2	P3	P4	TOTALE	DECESSI#	OR (IC95%)*
	INIZIO SINTOMI PRIMA DEL 20 FEB 2020	INIZIO SINTOMI 20-23 FEB 2020	INIZIO SINTOMI 24 FEB-8 MAR 2020	INIZIO SINTOMI 9 MAR-3 MAY 2020	INIZIO SINTOMI 4-30 MAY 2020			
	n. 290	n. 374	n. 3.762	n. 20.370	n. 2.221	n. 27,017	n. 4,660	
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	
<b>GENERE</b>								
Maschi	168 (57,9)	223 (59,6)	2,223 (59,1)	8,744 (42,9)	713 (32,1)	12,071 (44,7)	2,562 (21,2)	2,03 (1,89-2,91)
Femmine	122 (42,1)	151 (40,4)	1,539 (40,9)	11,626 (57,1)	1,508 (67,9)	14,946 (55,3)	2,098 (14,0)	rif.
<b>CLASSE DI ETÀ (ANNI)</b>								
<20	–	9 (2,4)	40 (1,1)	214 (1,1)	79 (3,6)	342 (1,3)	1 (0,3)	0,14 (0,02-0,99)
20-39	26 (9,0)	27 (7,2)	340 (9,0)	2,258 (11,1)	356 (16,0)	3,007 (11,1)	10 (0,3)	0,15 (0,08-0,90)
40-59	67 (23,1)	109 (29,1)	1,180 (31,4)	5,738 (28,2)	563 (25,3)	7,657 (28,3)	190 (2,5)	rif.
60-79	136 (46,9)	154 (41,2)	1,466 (39,0)	5,199 (25,5)	385 (17,3)	7,340 (27,2)	1,647 (22,4)	8,31 (7,09-9,73)
80+	61 (21,0)	75 (20,1)	736 (19,6)	6,961 (34,2)	838 (37,7)	8,671 (32,1)	2,812 (32,4)	19,40 (16,58-22,75)
<b>ASST</b>								
Lodi	179 (61,7)	255 (68,2)	1,049 (27,9)	1,840 (9,0)	298 (13,4)	3,621 (13,4)	692 (19,1)	1,05 (0,94-1,18)
Melegnano	27 (9,3)	27 (7,2)	754 (20,0)	3,642 (17,9)	356 (16,0)	4,806 (17,8)	823 (17,1)	0,99 (0,89-1,09)
Milano	47 (16,2)	45 (12,0)	956 (25,4)	7,893 (38,7)	878 (39,5)	9,819 (36,3)	1,740 (17,7)	rif.
Nord Milano	13 (4,5)	16 (4,3)	325 (8,6)	1,828 (9,0)	184 (8,3)	2,366 (8,8)	406 (17,2)	0,95 (0,83-1,08)
Ovest Milano	16 (5,5)	16 (4,3)	383 (10,2)	2,386 (11,7)	250 (11,3)	3,051 (11,3)	457 (15,0)	0,86 (0,76-0,97)
Rhodense	8 (2,8)	15 (4,0)	295 (7,8)	2,781 (13,7)	255 (11,5)	3,354 (12,4)	542 (16,2)	0,90 (0,80-1,03)
<b>COMORBIDITÀ</b>								
Tumore	28 (9,7)	26 (7,0)	236 (6,3)	1,018 (5,0)	89 (4,0)	1,397 (5,2)	453 (32,4)	1,52 (1,33-1,73)
Iperensione	140 (48,3)	165 (44,1)	1,515 (40,3)	7,483 (36,7)	640 (28,8)	9,943 (36,8)	2,819 (28,4)	1,21 (1,11-1,31)
Coloesterolo alto	54 (18,6)	64 (17,1)	487 (12,9)	1,957 (9,6)	141 (6,3)	2,703 (10,0)	878 (32,5)	1,13 (1,02-1,25)
Insuff. renale cronica	6 (2,1)	16 (4,3)	95 (2,5)	552 (2,7)	49 (2,2)	718 (2,7)	274 (38,2)	1,34 (1,13-1,59)
Dialisi	2 (0,7)	1 (0,3)	24 (0,6)	136 (0,7)	7 (0,3)	170 (0,6)	64 (37,6)	1,88 (1,33-2,67)
Diabete	41 (14,1)	43 (11,5)	562 (14,9)	2,624 (12,9)	201 (9,0)	3,471 (12,8)	1,095 (31,5)	1,30 (1,90-1,43)
Malattia cardiaca	81 (27,9)	103 (27,5)	838 (22,3)	4,556 (22,4)	409 (18,4)	5,987 (22,2)	1,976 (33)	1,20 (1,10-1,30)
Altra comorbidity	103 (35,5)	127 (34,0)	1,236 (32,9)	6,438 (31,6)	618 (27,8)	8,522 (31,5)	2,174 (25,5)	1,12 (1,03-1,21)

\* Aggiustato per periodo di pandemia: OR P0 vs P3: 1,26 (IC95% 0,94-1,66); P1 vs P3 0,93 (0,69-1,26); P2 vs P3 1,48 (1,34-1,64); P4 vs P3 0,13 (0,10-0,17), P3 come riferimento in quanto periodo con più pazienti. / Adjusted per epidemic period: OR P0 vs. P3: 1.26 (95%CI 0.94-1.66); P1 vs. P3: 0.93 (0.69-1.26); P2 vs. P3: 1.48 (1.34-1.64); P4 vs. P3: 0.13 (0.10-0.17); P3 is used as reference since it is the period with the greatest number of patients.

# Percentuale di deceduti / Percentage of deceased

**Tabella 1.** Distribuzione per età, genere, condizioni pre-esistenti e decesso dei pazienti tampone positivo per fase epidemica. La data di inizio sintomi riportata si riferisce alla data determinata mediante l'indagine epidemiologica.

**Table 1.** Distribution of COVID-19 patients by gender, age class, comorbidity, and deaths for TP COVID-19 patients by age, gender, comorbidity and epidemic phase. Symptom onset date was defined by epidemiological investigation.

più frequente è l'ipertensione arteriosa (36,8% dei casi), seguita dalle cardiopatie (22,2%). I soggetti TP presentano un'incidenza di comorbidity lievemente superiore rispetto alla popolazione generale di 40 o più anni di ATS-MI (tabella S1).

I deceduti (tabella 1) sono 4.660, con un CFR del 17,3% (IC95% 16,8-17,7) complessivo e del 21,2% (IC95% 20,4-22,0) tra gli uomini (vs 14,0% IC95% 13,5-14,6 nelle donne,  $\chi^2$  p<0,001). Per 113 casi, la data di tampone corrisponde alla data del decesso. L'età media al decesso è di 80,5 anni, le donne decedute hanno età superiore rispetto agli uomini (84,1 vs 77,6; t-test p<0,001). Il CFR nella fascia di età tra i 60 e 79 anni è del 22,4% (IC95% 21,5-23,3), mentre nella fascia di età 80+ anni è del 32,4% (IC95% 31,4-33,4). Il tasso di letalità grezzo è diverso sul territorio dell'ATS: nel lodigiano è più elevato (CFR 19,1%; IC95% 17,8-20,3), mentre nell'ASST Ovest Milanese è più basso (CFR: 15,0%; IC95% 13,7-16,2).

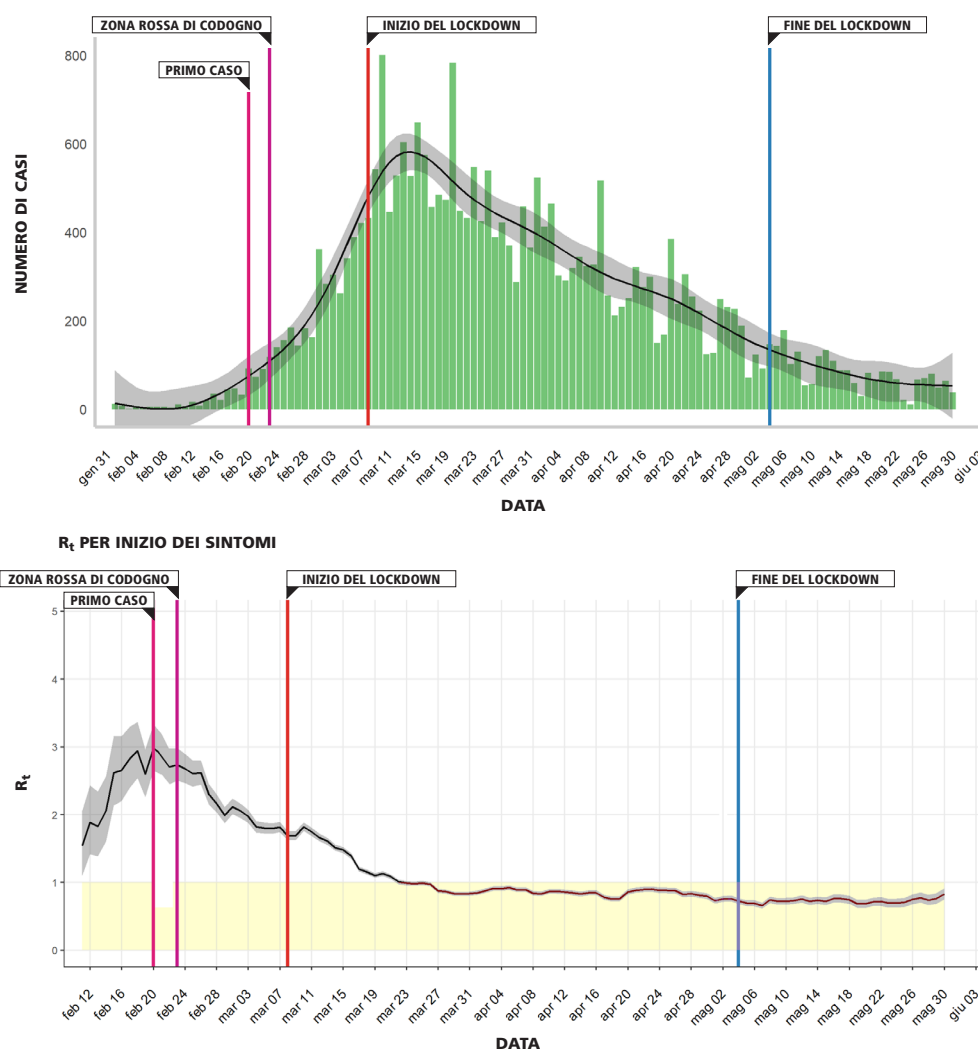
Nel modello con le singole tipologie di comorbidity, la mortalità è aumentata per tutte le patologie analizzate rispetto al gruppo di riferimento (soggetti senza comorbidity),

in particolare i soggetti dializzati hanno un rischio quasi doppio (OR: 1,88; IC95% 1,33-2,67) e i pazienti con neoplasia in trattamento nel 2019 superiore a una volta e mezza (OR: 1,52; IC95% 1,33-1,73). Come atteso, le persone con più di 60 anni hanno un OR di decesso nettamente superiore alle persone con età compresa tra i 40-59 anni; tale rischio aumenta fino a 20 volte negli ultraottantenni (OR 60-79 anni vs 40-59 anni: 8,31; IC95% 7,09-9,73 – OR 80+ anni vs 40-59 anni: 19,40 IC95% 16,58-22,75).

**ANDAMENTO TEMPORALE E SPAZIALE DELL'EPIDEMIA**

La curva epidemica complessiva è riportata in figura 2A. La distribuzione è asimmetrica con un incremento iniziale molto ripido e una successiva lenta decrescita, con esordio della metà dei casi entro il 25 marzo e numero massimo giornaliero di casi esorditi registrato il 10 marzo.

La stima del numero di riproduzione  $R_t$  (figura 2B) mostra un andamento variabile nelle prime fasi dell'epidemia e raggiunge il valore massimo stimato di 3,0 (IC95% 2,6-3,3) il 20 febbraio. Nei periodi successivi, il valore di  $R_t$  tende a diminuire fino a essere stabilmente inferiore ad 1

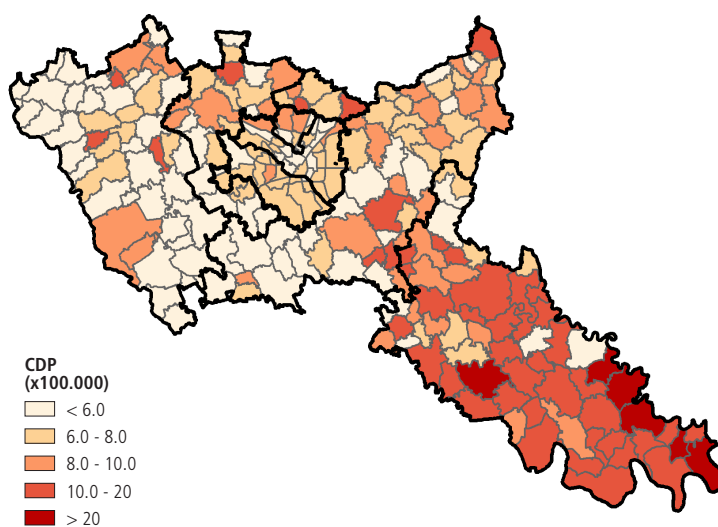


**Figura 2. A.** Curva epidemica del COVID-19 nell'ATS-MI tra il primo febbraio e il 30 maggio 2020, le linee verticali riportano le date di inizio dei diversi periodi di contenimento dell'epidemia, la linea nera riporta la curva smussata ottenuta mediante spline cubiche con dieci nodi e relativi intervalli di confidenza al 95%. **B.** Curva dell'indice di riproduzione ( $R_t$ ) per l'ATS di Milano.

**Figure 2. A.** The epidemic curve of COVID-19 in Milan's ATS between 1<sup>st</sup> February and 30<sup>rd</sup> May 2020. Vertical lines indicate the beginning of each period (first case, Codogno "red zone", beginning of lockdown, end of lockdown). The black line is the smoothing with 95% confidence intervals using cubic function. **B.** Reproduction number in ATS-MI.

dal 23 marzo. Il valore minimo precedente alla riapertura è stato raggiunto il 1° maggio ( $R_t$  0,73; IC95% 0,69-0,78). In fase P4,  $R_t$  è stabilmente al di sotto dell'unità, oscillando attorno a valori di 0,70: con un minimo di 0,66 (IC95% 0,61-0,70) il 7 maggio e un massimo di 0,78 (IC95% 0,70-0,85) il 27 maggio. La distribuzione territoriale della diffusione dell'epidemia di COVID-19 è riportata in figura 3. Il numero di casi per 100.000 su tutto il territorio dell'ATS-MI al 30 maggio 2020 è di 776. Il rapporto varia per ASST, Lodi ha il rapporto massimo (1.523 per 100.000 abitanti), mentre Ovest Milanese quello minimo (656 per 100.000 abitanti).

In tabella 2 (e in figura 4) vengono riportati gli andamenti del numero di CDP×100.000 sul territorio dell'ATS-MI nei quattro periodi epidemici. In P1 si osserva la presenza della malattia nel territorio a sud di Lodi (26,8 CDP×100.000; IC95% 23,6-30,2) con un gradiente da Sud a Nord. In P2, oltre alla zona del lodigiano (31,5 CDP×100.000; IC95% 29,6-33,5), i contagi si diffondono nelle altre zone (ASST Melegnano: 8,4 IC95% 7,8-9,0; ASST Nord Milano: 8,6 CDP×100.000; IC95% 7,7-9,6). Nel terzo periodo (P3),



**Figure 3.** Casi giorno-persona (CDP) di COVID-19 nel territorio dell'ATS di Milano per 100.000 nel periodo tra il 20 febbraio e il 30 maggio 2020 (P1-P4). **Figure 3.** Daily rate of cases (CDP) of COVID-19 per 100,000 in Milan's ATS between February and May 2020.

PERIODO	ASST	GG.	CDP x100.000 (IC95%)
<b>P1</b> 20-23 febbraio 2020	Lodi	4	26,8 (23,6-30,2)
	Melegnano		1,0 (0,7-1,5)
	Milano		0,8 (0,6-1,1)
	Nord Milano		1,5 (0,8-2,2)
	Ovest Milano		0,9 (0,5-1,3)
	Rhodense		0,8 (0,4-1,2)
	<b>ATS</b>		<b>2,7 (2,4-3,0)</b>
<b>P2</b> 24 febbraio-8 marzo 2020	Lodi	14	31,5 (29,6-33,5)
	Melegnano		8,4 (7,8-9,0)
	Milano		5,0 (4,6-5,3)
	Nord Milano		8,6 (7,7-9,6)
	Ovest Milano		5,9 (5,3-6,5)
	Rhodense		4,3 (3,9-4,8)
	<b>ATS</b>		<b>7,7 (7,5-8)</b>
<b>P3</b> 9 marzo-3 maggio 2020	Lodi	56	13,8 (13,2-14,5)
	Melegnano		10,1 (9,8-10,4)
	Milano		10,2 (10-10,4)
	Nord Milano		12,1 (11,5-12,6)
	Ovest Milano		9,2 (8,8-9,5)
	Rhodense		10,2 (9,8-10,6)
	<b>ATS</b>		<b>10,5 (10,3-10,6)</b>
<b>P4</b> 4-30 maggio 2020	Lodi	27	4,6 (4,1-5,2)
	Melegnano		2,0 (1,8-2,3)
	Milano		2,4 (2,2-2,5)
	Nord Milano		2,5 (2,2-2,9)
	Ovest Milano		2,0 (1,7-2,2)
	Rhodense		1,9 (1,7-2,2)
	<b>ATS</b>		<b>2,4 (2,3-2,5)</b>
<b>Epidemic period</b> 20 febbraio-30 maggio 2020	Lodi	101	15,1 (14,6-15,6)
	Melegnano		7,39 (7,2-7,6)
	Milano		7,05 (6,9-7,2)
	Nord Milano		8,67 (8,3-9,0)
	Ovest Milano		6,49 (6,3-6,7)
	Rhodense		6,83 (6,6-7,1)
	<b>ATS</b>		<b>7,75 (7,7-7,8)</b>

**Tabella 2.** Numero di casi giorno-persona (CDP) x100.000 nella ATS di Milano nei diversi periodi epidemici per ASST.

**Table 2.** Daily rate of cases (CDP) x100,000 people in Milan's ATS across the four epidemic periods.

l'infezione è diffusa a tutta l'ATS e le aree del lodigiano mostrano livelli di casi giornalieri ancora elevati, ma in diminuzione (13,8 CDPx100.000; IC95% 13,2-14,5) e paragonabili ad altre zone, che riportano valori compresi tra il massimo per l'ASST Nord Milano (12,1 CDPx100.000; IC95% 11,5-12,6) e il minimo nell'ASST Ovest Milano (9,2 CDPx100.000; IC95% 8,8-9,5). Successivamente al 4 maggio (P4), si osserva una regressione dell'epidemia, con incidenze giornaliere che permangono poco più alte, rispetto alle altre ASST, nel lodigiano.

Gli andamenti delle incidenze e di  $R_t$  presentano differenti intensità di trasmissione nelle ASST (figura S1). Per l'ASST di Lodi, il numero massimo di casi si osserva durante P2, il 2 marzo. Nelle altre ASST, il picco del numero di casi si colloca in P3, ed è compreso tra il 13 (ASST Ovest e ASST Nord) e il 20 marzo (ASST Rhodense). La data contraddistinta dal massimo indice di riproduzione è variabile tra il 20 febbraio (Lodi e Nord Milano) e il 2 marzo dell'ASST Ovest. Per alcune zone (Lodi e Melegnano), la decrescita

dell'indice di trasmissione è immediatamente successiva all'individuazione del primo caso, per altre zone (Milano, Nord e Ovest) il decremento è successivo. Solo per l'ASST di Lodi, già zona rossa, è stato stimato un  $R_t$  sotto la soglia critica di 1 prima del *lockdown* generale dell'8 marzo (il 3 marzo), nelle altre zone questo risultato è stato raggiunto in tempi successivi variabili dal 22 marzo per ASST Nord al 28 marzo dell'ASST Rhodense.

### DISCUSSIONE

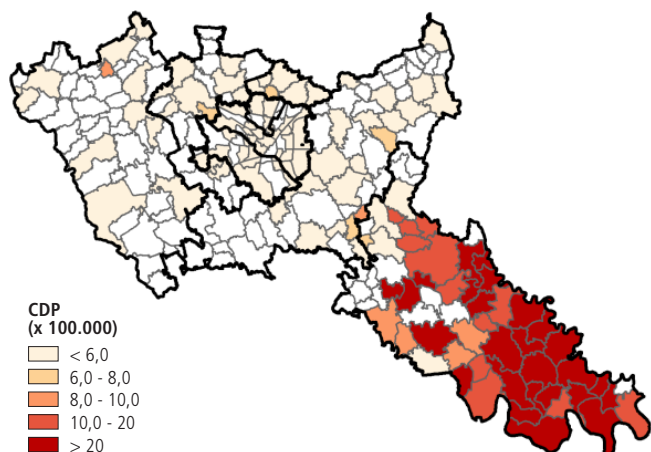
Nel complesso, nell'ATS-MI, l'incidenza nel periodo febbraio-maggio 2020 di casi COVID-19 confermati mediante RT PCR su tampone nasofaringeo è stata di 776 per 100.000 abitanti. Questa incidenza è superiore rispetto alla media nazionale,<sup>1</sup> ma inferiore alle stime per l'intera regione (913 casi per 100.000 abitanti). In Lombardia sono, infatti, state registrate zone a più alta incidenza, in particolare nelle provincie di Bergamo, Brescia e Cremona.<sup>10</sup> Quali siano i motivi per cui aree a elevata densità abitativa, come i comuni di Milano e Monza, non siano state interessate da un'ondata epidemica paragonabile è senza dubbio da chiarire. È probabile che più fattori abbiano giocato un ruolo protettivo rispetto alla diffusione del virus. Al momento, è possibile ipotizzare solo che il ricorso massiccio, già a partire dal 22 febbraio, allo *smart-working* nelle attività del terziario, che caratterizzano il tessuto produttivo della città (diversamente da Bergamo e Brescia dove l'attività è più industriale), combinata con un'attività di segnalazione da parte dei MMG dei casi sintomatici e dei contatti, con indicazioni a mantenere la quarantena, abbiano contenuto la diffusione del virus. Inoltre, va ricordato che, al momento dell'introduzione del *lockdown* (nella stessa data per tutta la Lombardia, eccetto la zona rossa), l'incidenza di casi (per 100.000) abitanti nella città di Milano era inferiore a quanto registrato nelle provincie di Bergamo e Brescia.<sup>1</sup> Pertanto, le misure restrittive a livello regionale e il successivo *lockdown* hanno evitato che nella Città Metropolitana di Milano in tempi successivi ci fosse una diffusione maggiore e paragonabile alle altre grandi città della Lombardia.

Ipotesi alternative, legate a una maggiore circolazione e conseguente immunità di una fascia rilevante di popolazione in fase pre-epidemic, pur avvalorate dalle recenti evidenze che il virus circolava a Milano già a dicembre,<sup>11</sup> non sono supportate dai risultati preliminari dell'indagine di sieroprevalenza della popolazione italiana condotta da Istat.<sup>12</sup> Infatti, per la regione Lombardia, si stima una prevalenza del 7,5%, valore sicuramente molto lontano dall'immunità di gregge.

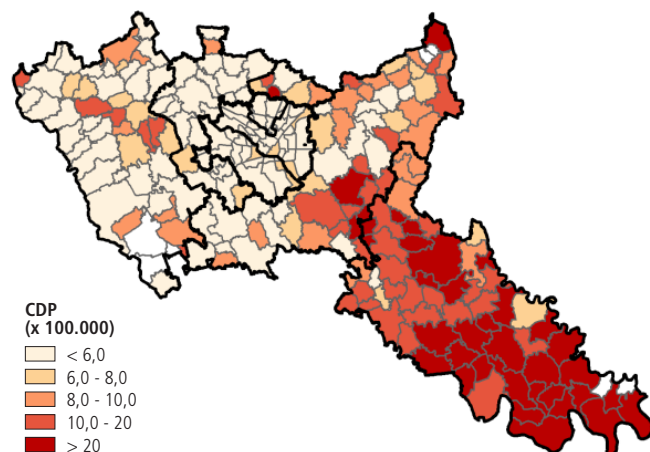
Come osservato in altri studi,<sup>13</sup> nelle fasi iniziali dell'epidemia l'infezione è stata prevalentemente diagnosticata nella fascia di popolazione 60-79 anni. Si osserva, inoltre, che la percentuale di anziani raddoppia nelle fasi P3 e P4 dell'epidemia, effetto attribuibile, almeno in parte, alla diffusione dell'epidemia nelle RSA a partire dalla metà di marzo.

La maggiore prevalenza negli uomini all'inizio dell'epidemia,<sup>13-15</sup> che si riequilibra nelle fasi successive, potrebbe essere spiegata da *bias* di selezione dei casi sintomatici sot-

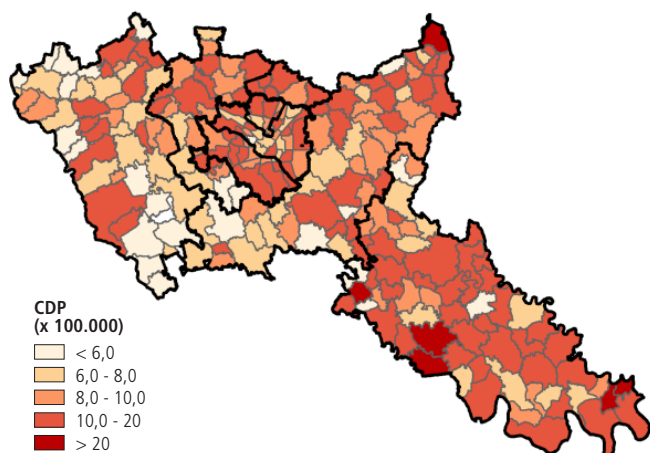
**A. P1** 20 FEB-23 FEB 2020



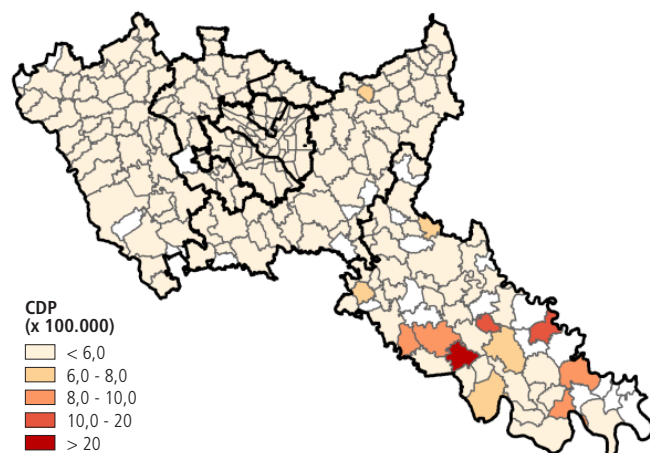
**B. P2** 24 FEB-8 MAR 2020



**C. P3** 9 MAR-3 MAY 2020



**D. P4** 4 MAY-30 MAY 2020



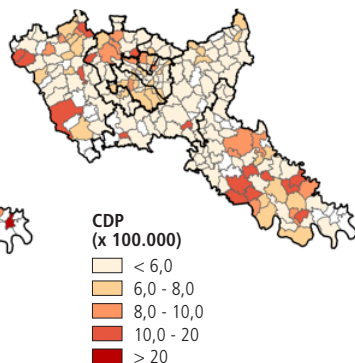
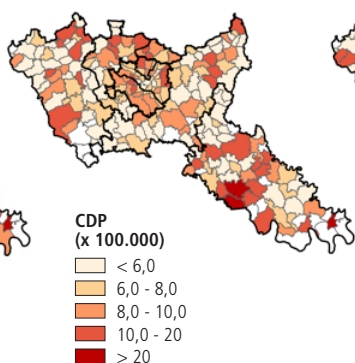
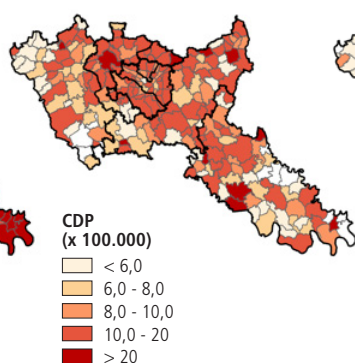
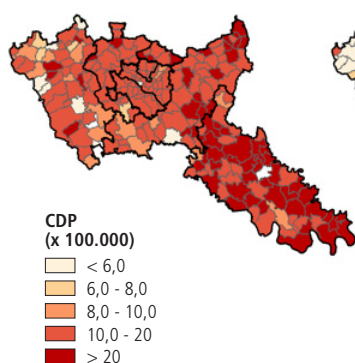
**E. FURTHER SUBDIVISION OF P3**

9 MAR-21 MAR 2020

22 MAR-4 APR 2020

5 APR-18 APR 2020

19 APR-4 MAY 2020



**Nota:** Suddividendo ulteriormente il periodo di lockdown, si può osservare il rallentamento dell'epidemia durante i due mesi. Da una fase iniziale di forte diffusione generalizzata in tutta l'ATS (8-22 marzo) si nota una diminuzione progressiva nella seconda e nella terza parte del lockdown.

**Note:** We observe the epidemic trend in the 2 months period. After an initial phase (8-22 March) of strong widespread diffusion throughout the ATS-MI there is a progressive decrease in the second and third part of the lockdown.

**Figura 4.** Distribuzione del numero di casi/giorno-persona per 100.000 abitanti nel territorio dell'ATS di Milano nelle diverse fasi epidemiche (Fig. 4A-Fig.4D) dal 20 febbraio al 30 maggio (P1-P4). Suddivisione (Fig. 4E) del periodo dall'8 marzo al 30 maggio (P3) in quattro ulteriori intervalli.

**Figure 4.** Geographic distribution of daily cases of COVID 19 per 100,000 people during the four periods. Further subdivision (Fig. 4E) of the period from March 8 to May 30 (P3) in four intervals.

toposti a tampone, dal momento che diversi studi suggeriscono che gli uomini hanno un maggior rischio di sviluppare le forme gravi<sup>16</sup> di COVID-19. Inoltre, la maggior parte del personale sanitario nell'area dell'ATS<sup>17,18</sup> è di genere femminile, così come la maggior parte dei residenti nelle RSA<sup>19</sup> e degli addetti alla vendita<sup>20</sup> nei negozi di generi alimentari rimasti aperti; questo potrebbe spiegare l'aumento di donne contagiate con il progredire dell'epidemia.

La letalità registrata nell'ATS-MI risulta essere lievemente superiore a quanto riportato dalla sorveglianza per l'Italia<sup>1,21</sup> e paragonabile rispetto alle stime riportate per la Lombardia<sup>22-24</sup> e la provincia di Reggio Emilia (20%).<sup>15</sup> La letalità della ATS-MI appare paragonabile a quanto stimato mediante metodi diversi, come il *time-delay adjusted* (CFR 12,2; IC95% 11,3-13,1), per l'area di Wuhan (Cina)<sup>25</sup> e ad altre stime effettuate al di fuori dalla Cina utilizzando i dati dell'OMS (CFR 15,2; IC95% 12,5-12,8).<sup>26</sup> Tuttavia, la letalità resta superiore, anche considerando le singole classi di età, rispetto ai primi studi condotti su COVID-19<sup>27-32</sup> e alle recenti stime in alcuni Paesi europei (Inghilterra 12%, Spagna 6%, Francia 10%).<sup>33</sup> Come atteso, le stime dell'*infection fatality ratio* condotte in regione Lombardia<sup>34</sup> riportano una mortalità più limitata, confermando il maggior rischio per la popolazione di età superiore a 70 anni (10,5%) rispetto ai soggetti di età inferiore (0,43%). Come è possibile osservare in letteratura, la mortalità è superiore negli uomini rispetto alle donne,<sup>28,35,36</sup> pur essendo maggiore la percentuale di donne che sviluppano malattia<sup>11</sup> e avendo un'età mediamente più avanzata. Diverse sono le motivazioni possibili per questa differenza, che potrebbe essere legata all'abitudine attuale o passata al fumo,<sup>37</sup> alla più alta presenza di comorbidità, a una maggiore predisposizione a infezioni virali alle vie respiratorie legata a motivi epigenetici od ormonali.<sup>38</sup>

Gli esiti dell'analisi della mortalità confermano il maggior rischio di decesso per i soggetti anziani e con patologie croniche preesistenti. Questo suggerisce la necessità della conduzione di studi che permettano una stima dei rischi più puntuale, oltre ad approfondimenti specifici sulle cause di decesso.

La zona del lodigiano presenta CFR superiori rispetto alle altre aree dell'ATS-MI, questo è coerente con la precoce e ampia diffusione dell'epidemia nell'area e al forte stress a cui il sistema è stato sottoposto; tuttavia, l'analisi di mortalità aggiustata rileva un lieve eccesso di rischio, non statisticamente significativo, suggerendo che la distribuzione delle comorbidità in questa popolazione possa aver avuto un ruolo significativo.

Precedenti studi<sup>39,40</sup> stimano  $R_0$  compreso tra 1,4 e 6,5, con una media di 3,3. La variabilità delle stime dipende dal tipo di studio, dalla fase epidemica e dai metodi statistici utilizzati. Le stime per ATS-MI mostrano un valore iniziale ( $R_t$  3,0), precedente alle politiche di contenimento, compatibile con queste stime e con quanto stimato per l'intera Lombardia nello stesso periodo.<sup>41-43</sup> Tale valore è inferiore a quanto stimato a Wuhan nelle fasi inizia-

li dell'epidemia ( $R_t$  massimo 3,8)<sup>14</sup> e superiore alle stime di  $R_0$  (2,4) effettuate prima del *lockdown* a Vo' Euganeo<sup>44</sup> (Padova). Per tutte le ASST, la progressiva riduzione di  $R_t$  e il contenimento dell'epidemia sono successive alle drastiche misure di riduzione dei contatti sociali intraprese dalla Regione Lombardia e dal Governo italiano,<sup>14,45</sup> con il raggiungimento della soglia critica di 1 nel lodigiano prima del *lockdown* nazionale. La riduzione dell' $R_t$  incomincia nei giorni immediatamente successivi al *lockdown*, a esclusione della ASST Rhodense, dove si osserva una riduzione più lenta del valore di  $R_t$ .

Gli effetti sulla riduzione del numero di casi giorni-persona per 100.000 abitanti e di  $R_t$  sono progressivi e visibili con un ritardo di alcune settimane; inoltre, il picco epidemico è stato registrato durante il *lockdown*. Tutto questo è coerente con le dinamiche osservate anche a Vo' Euganeo<sup>44</sup> e spiegabile con il periodo d'incubazione e la possibilità di contagi intrafamiliari.<sup>46,47</sup> Si nota, inoltre, che l'effetto del *lockdown* italiano, meno stringente di quanto imposto in Cina, ha portato una diminuzione sensibile di  $R_t$  al di sotto della soglia critica, ma non ha mai raggiunto i livelli minimi (0,3) stimati per la zona di Wuhan.<sup>14</sup> La riapertura è progressivamente avvenuta alla fine del periodo epidemico; tuttavia, la circolazione di SARS-CoV-2 è ancora in atto.

## CONCLUSIONI

Lo studio consente alcune riflessioni generali. La prima, che i sistemi di sorveglianza classici delle malattie infettive, basati sull'intervista epidemiologica che identifica casi e contatti e li segrega, funzionano in presenza di *cluster* epidemici contenuti, ma può presentare limiti in un'epidemia generalizzata. In questa evenienza, l'isolamento tempestivo della zona a elevato rischio (zona rossa di Codogno) ha portato, invece, a un rapido decremento del valore di  $R_t$ , suggerendo che la segregazione precoce dell'intera area epidemica, unita alla ricerca dei casi mediante test e tracciamento dei contatti, rappresenta un'arma efficace contro la diffusione dell'epidemia alle aree circostanti.

Il secondo punto di riflessione si riferisce alla possibilità di identificare preventivamente la frazione più suscettibile della popolazione, che ha pagato il prezzo più alto in termini di vite perse, ossia persone anziane con fragilità clinica elevata e specifica. Un modello di identificazione precoce di questi soggetti, combinato con una tempestiva presa in carico da parte dei medici di medicina generale e degli specialisti, potrebbe rappresentare la vera arma di una nuova strategia di mitigazione dei danni. In tal senso, andrebbe valutata l'implementazione, per i soggetti a maggior rischio, di interventi di tipo preventivo (per esempio, ricordando ai soggetti fragili l'importanza di osservare le norme igieniche e il distanziamento), sanitario (per esempio, follow-up attivo del paziente ed eventuali cambi delle terapie) e l'interessamento dei servizi sociali (per esempio, consegna di farmaci e spesa).

In conclusione, i dati acquisiti da *Milano COV* hanno permesso il monitoraggio e il contenimento dell'epidemia nel territorio dell'ATS-MI. La loro congruenza con



quanto ritrovato in altri studi li rende una base informativa affidabile per condurre ulteriori valutazioni sulle dinamiche epidemiche, l'identificazione dei soggetti a maggior rischio e la valutazione dell'impatto del COVID-19 sulla popolazione e sul sistema socio-sanitario, in un'area a diversi livelli di urbanizzazione e con un sistema sanitario universale.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Ringraziamenti:** si ringraziano i dipartimenti e le unità dell'ATS-MI coinvolti nell'emergenza COVID-19: Unità di medicina preventiva nelle comunità - malattie infettive, Unità di igiene e sanità pubblica, Dipartimento di cure primarie, Unità di epidemiologia.

**Data di sottomissione:** 09.07.2020

**Data di accettazione:** 14.09.2020

## REFERENCES

- EpiCentro. Sorveglianza integrata Covid-19: i principali dati nazionali. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati> (ultimo accesso: 10.06.2020).
- CDC. Contact Tracing. Centers for Disease Control and Prevention. Published September 1, 2020. Accessed September 7, 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/open-america/contact-tracing-resources.html>
- Statistiche demografiche ISTAT. Disponibile all'indirizzo: <http://demo.istat.it/pop2019/> (ultimo accesso: 08.06.2020).
- Misure per il contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica. 20.03.2020. Disponibile all'indirizzo: <http://www.governo.it/it/lorestoacasa-misure-governo> (ultimo accesso: 07.09.2020).
- Regione Lombardia. DELIBERAZIONE N°X/6164. Governo della domanda: avvio della presa in carico di pazienti cronici e fragili. Determinazioni in attuazione dell'art. 9 della legge n. 23/2015. Pubblicato on-line: 30.01.2017.
- Tian J, Yuan X, Xiao J et al. Clinical characteristics and risk factors associated with Covid-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncol* 2020. doi:10.1016/S1473-2045(20)30309-0
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
- 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).
- Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Cauchemez S. A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *Am J Epidemiol* 2013;178(9):1505-12.
- Regione Lombardia. Covid-19. Disponibile all'indirizzo: <https://experience.arcgis.com/experience/0a5dfcc103d0468bbb6b14e713ec1e30/> (ultimo accesso: 21.06.2020).
- CS N°39/2020. Studio ISS su acque di scarico, a Milano e Torino Sars-Cov-2 presente già a dicembre. Roma, Istituto superiore di sanità. Disponibile all'indirizzo: <https://bit.ly/3dHwNoV> (ultimo accesso: 21.06.2020).
- Istat. Primi risultati dell'indagine di sieroprevalenza sul SARS-CoV-2. Pubblicato 04.08.2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.istat.it/it/archivio/246156> (ultimo accesso: 06.08.2020).
- Zhang J, Litvinova M, Wang W et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *The Lancet Infect Dis* 2020;20(7):793-802.
- Pan A, Liu L, Wang C et al. Association of Public Health interventions with the epidemiology of the Covid-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.6130
- Giorgi Rossi P, Marino M, Formisano D et al. Characteristics and outcomes of a cohort of Covid-19 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. *PLoS ONE* 2020;15(8):e0238281.
- Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020;368:m1198.
- World Health Organization. *Delivered by Women, Led by Men: A Gender and Equity Analysis of the Global Health and Social Workforce*. Geneva, World Health Organization, 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311322/9789241515467-eng.pdf?ua=1>
- Personale delle A.S.L. e degli istituti di ricovero pubblici ed equiparati. Ministero della Salute; 2012. Disponibile all'indirizzo: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2457\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2457_allegato.pdf)
- EpiCentro. Survey sul contagio da Covid-19 nelle RSA. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-survey-rsa> (ultimo accesso: 21.06.2020).
- Cicciomessere R, Zanuso L, Ponzellini AM, Marsala A. A Milano il lavoro è donna. Il mercato del lavoro milanese in un'ottica di genere. Italia Lavoro S.p.A 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://bit.ly/33WqyJC>
- Global Covid-19 Case Fatality Rates. CEbm. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cebm.net/Covid-19/global-Covid-19-case-fatality-rates/> (ultimo accesso: 06.06.2020).
- Natale F, Ghio D, Tarchi D, Goujon A, Conte A. Covid-19 Cases and Case Fatality Rate by age. 2020; p. 18. Disponibile all'indirizzo: [https://knowledge4policy.ec.europa.eu/sites/default/files/jrc120420\\_covid\\_risk\\_and\\_age.pdf](https://knowledge4policy.ec.europa.eu/sites/default/files/jrc120420_covid_risk_and_age.pdf)
- Odore A, Delmonte D, Scognamiglio T, Signorelli C. Covid-19 deaths in Lombardy, Italy: data in context. *Lancet Public Health* 2020;5(6):e310.
- Tosi D, Verde A, Verde M. Clarification of misleading perceptions of Covid-19 fatality and testing rates in Italy: data analysis. *J Med Internet Res* 2020;22(6):e19825.
- Mizumoto K, Chowell G. Estimating risk for death from coronavirus disease, China, January-February 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):1251-56.
- Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following Covid-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020;20(7):773.
- Russell TW, Hellewell J, Jarvis CI et al. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (Covid-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Euro Surveill* 2020;25(12):2000256.
- Deng X, Yang J, Wang W et al. Case fatality risk of the first pandemic wave of novel coronavirus disease 2019 (Covid-19) in China. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa578.
- Hauser A, Counotte MJ, Margossian CC et al. Estimation of SARS-CoV-2 mortality during the early stages of an epidemic: a modeling study in Hubei, China, and six regions in Europe. *PLoS Med* 2020;17(7):e1003189.
- Sudharsanan N, Didzun O, Bärnighausen T, Geldsetzer P. The Contribution of the Age Distribution of Cases to COVID-19 Case Fatality Across Countries: A Nine-Country Demographic Study. *Ann Intern Med* 2020;173(9):714-20.
- Leung K, Wu JT, Liu D, Leung GM. First-wave Covid-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. *Lancet* 2020;395(10233):1382-93.
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):669-77.
- Coronavirus Update (Live): 26,548,216 Cases and 874,448 Deaths from Covid-19 Virus Pandemic - Worldometer. Disponibile all'indirizzo: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (ultimo accesso: 04.09.2020).
- Poletti P, Tirani M, Cereda D et al. Age-specific SARS-CoV-2 infection fatality ratio and associated risk factors, Italy, February to April 2020. *Euro surveill* 2020;25(31):2001383.
- Nikpouraghdam M, Jalali Farahani A, Alishiri G et al. Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in IRAN: A single center study. *J Clin Virol* 2020;127:104378.
- Shim E, Tariq A, Choi W, Lee Y, Chowell G. Transmission potential and severity of Covid-19 in South Korea. *Int J Infect Dis* 2020;93:339-44.
- Vardavas CI, Nikitara K. Covid-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020;18:20.
- Kadel S, Kovats S. Sex hormones regulate innate immune cells and promote sex differences in respiratory virus infection. *Front Immunol* 2018;9:1653.
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of Covid-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020;27(2):taaa021.
- Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the Covid-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):640.
- Riccardo F, Ajelli M, Andrianou X et al. Epidemiological characteristics of Covid-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic. *Medarxiv* 2020. doi:10.1101/2020.04.08.20056861
- Distante C, Piscitelli P, Miani A. Covid-19 outbreak progression in Italian regions: approaching the peak by the end of march in northern Italy and first week of April in southern Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(9):3025.
- Cereda D, Tirani M, Rovida F et al. The early phase of the Covid-19 outbreak in Lombardy, Italy 2020. *arXiv* 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://arxiv.org/abs/2003.09320>
- Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature* 2020;584(7821):425-29.
- Pernice S, Castagno P, Marcotulli I et al. Impacts of reopening strategies for Covid-19 epidemic: a modeling study in Piedmont region. *E&P Repository* 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://repo.epiprev.it/929>
- Lei H, Xu X, Xiao S, Wu X, Shu Y. Household transmission of COVID-19-a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81(6):979-97.
- Haroon S, Chandan JS, Middleton J, Cheng KK. Covid-19: breaking the chain of household transmission. *BMJ*. 2020;370:m3181.