

SUPPLEMENTARY MATERIAL for Acta Biomed 2021; Vol. 92, Supplement 6: e2021462
DOI: 10.23750/abm.v92iS6.12340

REPORT SCIENTIFICO

Ricostruzione delle dinamiche dell'epidemia da COVID-19 in

Lombardia e ricadute sanitarie, psicologiche e sociali

aggiornamento 30 settembre 2020



LE MISURE PER FRENARE I CONTAGI

Virus, chiusa la Lombardia

Nel decreto restrizioni in altre 14 province. Divieti in tutta Italia. Il segretario pd Zingaretti positivo

I NOSTRI DOVERI
di Luciano Fontana

Qualche giorno fa qualche giorno fa sembrava inimmaginabile è accaduto. La Lombardia, molte province dell'Anfania Romagna, del Veneto, del Piemonte e delle Marche sono trasformate in un'enorme «zona di sicurezza»: non si potrà entrare o uscire nemmeno per motivi familiari e di lavoro, se non in casi eccezionali e «compresi». Affollamento delle città e dei paesi di questa area tantissime attività vengono bloccate e vietate. continua a pagina 9

IL NOSTRO ORGOGLIO

La zona arancione

oltre **16 milioni**

di **Florenza Sarzanini**

Nuove misure per contenere l'avanzata del coronavirus che sta mettendo in crisi il sistema sanitario. La Lombardia sarà chiusa. Così come 14 province divise tra Piemonte, Emilia-Romagna e Veneto. Si potrà entrare e uscire solo per motivi «gravi e comprovati».

da pagina 2 a pagina 15

DOMANDE E RISPOSTE
È pericoloso prendere i mezzi pubblici?
di **Cristina Marrone** a pagina 7

GIANNELLI

Indice

Abbreviazioni	3
Indice delle Figure	4
Indice delle Tabelle	5
Riassunto	6
Summary	6
Introduzione	7
1.1 Obiettivo studio di mortalità	8
Metodologia della ricerca	9
2.1 Revisione degli articoli peer-reviewed	9
2.2 Metodologia revisione di altre pubblicazioni, report e dati diffusi	10
Risultati	11
1.1 Principali provvedimenti normativi	11
3.2 Definizione di caso e testing del caso sospetto	12
3.3 Normative di riferimento nel passaggio dalla “fase 1” alla “fase 2”	16
3.4 Dati epidemiologici: notifiche dei casi COVID-19 e test effettuati	17
3.5 Stima dell’evoluzione temporale della contagiosità (Rt)	23
3.6 Dati epidemiologici: mortalità per COVID-19	25
3.7 Dati di mortalità generale	29
3.8 Dati epidemiologi: mortalità nelle RSA	30
3.9 Andamento dei Ricoveri ordinari e in Terapia intensiva (aumento posti letto)	33
3.10 Studi di sieroepidemiologia (inclusi i dati pre-20 febbraio e le attività di sorveglianza)	37
3.11 Modelli matematici previsionali	40
Conclusioni	42
Riferimenti bibliografici	47
Allegato 1	51

Abbreviazioni

CFR: case-fatality rate

DL: Decreto Legge

DPCM: Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri

DGR: Delibera della Giunta Regionale

GIMBE Gruppo Italiano Basato sull'Evidenza

ICTV: International Committee on Taxonomy of Viruses

IRCCS: Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISS: Istituto Superiore di Sanità

ISTAT: Istituto nazionale di Statistica

MdS: Ministero della Salute

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

PL: Posti Letto

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RSA: Residenza sanitaria assistenziale

RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SEIR: Susceptible-Exposed-Identified-Recovered

SiSMG: Sistema di Sorveglianza della Mortalità Giornaliera del Ministero della Salute

Indice delle Figure

Figura 1 Incidenza giornaliera nuovi casi positivi al 3, 8 15 marzo (per 100.000 abitanti su medie mobili a 7 elementi centrate)	pag. 17
Figura 2 Numero di contagi giornalieri in Regione Lombardia nel periodo compreso tra il 23 febbraio e il 20 settembre 2020	pag. 17
Figura 3 Test sierologici giornalieri Provincia di Bergamo	pag. 18
Figura 4 Teoria dell'ICEBERG applicata alla malattia COVID-19.	pag. 21
Figura 5 Valore di Rt relativo a periodo Febbraio-Marzo 2020 in sei regioni italiane.	pag. 23
Figura 6 Trend del valore Rt basato su data inizio sintomi, Rt basato su data ricovero e Rt medio a 14 giorni, Regione Lombardia periodo 31 gennaio 2020- 31 luglio 2020	pag. 24
Figura 7 Tasso di mortalità cumulativa a 70 giorni nei 9 Paesi (a) e sua standardizzazione per età (b)	pag. 26
Figura 8 Distribuzione della popolazione di età maggiore a 70 anni, nelle nove regioni Europee analizzate	pag. 27
Figura 9 Mortalità cumulativa per 100.000 abitanti nelle province del Nord Italia, al 17 aprile 2020	pag. 28
Figura 10 Confronto dell'andamento dei decessi giornalieri dal 1° gennaio 2020 con la media degli anni 2016- 2019 per la popolazione generale e per quella residente in RSA di età superiore o uguale a 70 anni	pag. 31
Figura 11 Decessi nelle RSA, confronto con gli anni precedenti	pag. 32
Figura 12 Posti letto terapia intensiva totali e dedicati al COVID-19 in strutture pubbliche e private	pag. 34
Figura 13 Numero di letti di terapia intensiva in Regione Lombardia nel periodo compreso tra 1 agosto e 25 settembre 2020	pag. 35
Figura 14 Distribuzione geografica dei casi di soggetti positivi a SARS-CoV-2 in Regione Lombardia dal 21 febbraio al 25 aprile. Dati di uno studio condotto, ma non pubblicato	pag. 37
Figura 15 Tasso di mortalità cumulativa per 100.000 abitanti nelle Province Lombarde, ultimo aggiornamento 17 aprile 2020	pag. 40

Indice delle Tabelle

Tabella 1 Definizione di caso sospetto di COVID-19 (Fonti: circolari del Ministero della Salute)	pag. 13
Tabella 2 Misure di contrasto alla diffusione di COVID-19 in Regione Lombardia, 21 febbraio – 7 maggio 2020	pag. 16
Tabella 3 Aggiornamento 19 agosto	pag. 19
Tabella 4 Dati relativi a positivi, guariti, deceduti, incidenza, mortalità e letalità in Italia e Lombardia. Fonti: Sistema di Sorveglianza Integrata ISS/Epicentro	pag. 19
Tabella 5 Casi totali di COVID-19 notificati al sistema di sorveglianza integrata, regioni Lombardia e Veneto e totale italiano. 1° gennaio- 30 giugno 2020. Fonte: ISTAT	pag. 20
Tabella 6 Numero assoluto di casi di COVID-19 in Lombardia, disaggregato per provincia. Fonte: Dashboard Protezione Civile e ISTAT	pag. 20
Tabella 7 CFR in Italia, stratificato per età. Fonte: Epicentro	pag. 22
Tabella 8 Confronto tra i Case Fatality Rate e Mortality Rate tra l'Italia e la Regione Lombardia, rispetto agli altri Paesi del G10	pag. 26
Tabella 9 Posti letto complessivi di Terapia Intensiva (con esclusione dei p.l di TI neonatale e dei letti intensivi ematologici post-trapianto) e posti letto Semi Intensivi immediatamente convertibili in TI, previsti nei vari livelli	pag. 36

Riassunto

Il 31 dicembre 2019 la Commissione Sanitaria Municipale di Wuhan (Cina) ha segnalato all'Organizzazione Mondiale della Sanità un cluster di casi di polmonite a eziologia ignota nella città di Wuhan, nella provincia cinese di Hubei. Questo nuovo cluster di polmonite era stato inizialmente identificato come un nuovo tipo di coronavirus. Durante la prima metà di febbraio, la International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), identifica tale agente come il "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (SARS-CoV-2). La diffusione del virus nel mondo è piuttosto rapida tanto che il 20 febbraio viene ufficialmente identificato il primo caso autoctono in Italia. Tale soggetto non aveva infatti in anamnesi viaggi all'estero o apparentemente contatti con persone positive al virus. Per tale motivo si è fin da subito sospettato che il virus fosse arrivato in Italia molto prima della scoperta di questo primo caso ufficiale. Obiettivo della presente revisione della letteratura è stato quello di ricostruire la dinamica epidemiologica della prima ondata dell'infezione da SARS-CoV-2 in Regione Lombardia. A tale scopo si è proceduto ad effettuare una revisione sistematica dei dati pubblicati su riviste indicizzate e su altri rapporti relativamente a incidenza, mortalità e ricoveri per provincia e comuni e impatto delle principali misure di contenimento e organizzative. Inoltre, tale rapporto ha analizzato anche i dati sulla mortalità per COVID-19 e generale, dati di ricovero ospedaliero, analisi di provvedimenti amministrativi, analisi dei dati riguardanti le infezioni nel personale sanitario, confronti interregionali e internazionali e una analisi dei dati (sierologici e ambientali) antecedenti alla notifica del primo caso (20 febbraio 2020), al fine di retrodatare l'inizio dell'epidemia. Dai dati analizzati è emerso che la Lombardia è stata la prima regione europea in cui il virus, ha iniziato a circolare già a partire dal mese di gennaio 2020 (e verosimilmente anche prima). Sebbene l'alto numero di casi e decessi registrati sin dall'inizio dell'epidemia, nella Regione, all'inizio di marzo 2020 il valore di replicazione (R_t) era uguale e, in alcuni casi, più basso di altre regioni, dimostrando come la Lombardia sia riuscita ad attuare misure di contenimento e mitigazione atte a contenere e/o ritardare la diffusione dell'epidemia. Inoltre, mettendo a confronto la Lombardia con altre regioni Europee ed extraeuropee, con analoghe caratteristiche socio-demografiche, viene evidenziato che la mortalità a 70 giorni dall'inizio dell'epidemia è simile nelle diverse aree.

In conclusione, possiamo affermare che la malattia da SARS-CoV-2 si è diffusa rapidamente in tutto il mondo in assenza di terapie specifiche efficaci. L'attuazione di significative e consistenti strategie di prevenzione è stata quindi l'arma principale per combattere il contagio, e la predisposizione di misure sanitarie e di policy globalmente condivise è diventata una priorità urgente.

Summary

On 31 December 2019, the Wuhan Municipal Health Commission reported to the World Health Organization a cluster of pneumonia of unknown etiology detected in Wuhan City, Hubei Province of China. This new cluster of pneumonia had initially been identified as a new type of coronavirus. During the first half of February, the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) identifies this agent as the "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (SARS-CoV-2). The virus spread in the world rapidly, so much so that on February 20 the first autochthonous case in Italy was officially identified. However, this person had no apparent history of travel abroad or contact with people tested positive for the virus. For this reason, it was suspected, since the beginning, that the virus arrived in Italy earlier compare to the first official identified case. The aim of this literature review was to reconstruct the epidemiological dynamics of the first wave of SARS-CoV-2 infection in the Lombardy Region. To this end, a systematic review was carried out based on data, published in indexed journals and on institutional reports, regarding incidence, mortality and hospitalizations by province and municipality, and the impact of the main containment and organizational measures. In addition, this report also analyzed data on general mortality and mortality due to COVID-19, hospital admission, analysis of administrative measures, and infections among healthcare personnel. Lastly, we also revised data regarding interregional and international comparisons, and serological and environmental data antecedent the notification of the first case (20 February 2020), with the aim to backdate the beginning of the epidemic. From the analyzed data it emerged that Lombardy was the first European region in which the virus began to circulate as early as January 2020 (and probably even earlier). Although the high number of cases and deaths recorded since the beginning of the epidemic, the replication value observed in Lombardy Region was, at the beginning of March 2020, the same (or lower) than in other regions. This shows how Lombardy Region has managed the implementation of containment and mitigation measures aimed at contrasting and / or delaying the epidemic. Furthermore, by comparing the Lombardy Region with other demographically similar European and extra-European regions, it is shown that the mortality at 70 days from the beginning of the epidemic was similar to the different areas analyzed.

In conclusion, SARS-CoV-2 has spread rapidly around the world in the absence of effective and specific therapies. The implementation of significant and consistent containment actions was therefore the main weapon to contrast and prevent the spread of the infection. In this context, the implementation of health measures and global policies have become an urgent priority.

Introduzione

Il 31 dicembre 2019 la Commissione Sanitaria Municipale di Wuhan (Cina) ha segnalato all'Organizzazione Mondiale della Sanità un cluster di casi di polmonite a eziologia ignota nella città di Wuhan, nella provincia cinese di Hubei.

I casi si presentavano con caratteristiche cliniche comuni alle infezioni respiratorie, come febbre e dispnea, e con infiltrati polmonari alla radiografia del torace. Alla data del 17 gennaio 2020 si rilevano un totale di 44 casi di infezione da 2019-nCoV confermati da laboratorio, 41 dalla città di Wuhan, Cina, e, correlati con i viaggi, 2 in Thailandia e 1 in Giappone. L'inizio dei sintomi veniva datato dall'8 dicembre 2019 al 5 gennaio 2020 e includeva febbre, tosse e dispnea. La radiografia del torace mostrava le caratteristiche tipiche di una polmonite con diffusi infiltrati bilaterali. La maggioranza dei casi erano uomini dai 40 ai 69 anni: sette dei quali con sintomatologia severa e due decessi. Nessun caso segnalato negli operatori sanitari, fino a quel momento, e quindi apparentemente nessuna evidenza di trasmissione nosocomiale.

Il nuovo cluster di polmonite viene riportato il 31 dicembre 2019 sul sito web della commissione sanitaria della città di Wuhan, nella provincia cinese di Hubei. Nella stessa data, l'ufficio nazionale del Regolamento Sanitario Internazionale ha notificato all'Ufficio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (Ufficio regionale del Pacifico Occidentale) un cluster di polmonite a causa sconosciuta. Il 9 gennaio 2020 l'OMS riporta che le Autorità Cinesi hanno determinato che il nuovo outbreak viene inizialmente identificato come un nuovo tipo di coronavirus, una grande famiglia di virus respiratori che possono causare malattie che spaziano dal comune raffreddore fino alla Middle-East Respiratory Syndrome e la Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)(1). Il 30 gennaio l'OMS dichiara lo stato di emergenza sanitaria(2), mentre durante la prima metà di febbraio, la International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), che si occupa di designare e scegliere i nomi dei virus (specie, famiglia, ecc), diede al nuovo coronavirus il suo nome finale: "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (SARS-CoV-2) e l'11 febbraio l'Organizzazione Mondiale della Sanità stabiliva COVID-19 come nome della malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus(3). Infine, solo l'11 marzo veniva dichiarato, da parte dell'OMS, lo stato di pandemia(2).

Ufficialmente la prima nazione Europea a registrare casi autoctoni di SARS-CoV-2 è stata l'Italia, in cui l'epidemia ha avuto quindi inizio il 20 di febbraio, con la segnalazione del primo caso, un uomo di 38 anni recatosi presso l'ospedale della città di Codogno, in Lombardia, e risultato positivo al test molecolare per SARS-CoV-2. Tuttavia, non avendo il caso in anamnesi viaggi all'estero o contatti con

persone positive al virus, si è fin da subito sospettato che il virus fosse arrivato in Italia molto prima della scoperta di questo primo caso ufficiale(4). Tale ipotesi è poi stata confermata da studi su acque reflue e su campioni di sangue raccolte in periodi antecedenti l'ufficiale inizio della circolazione virale in Italia.

Per tale motivo, ricostruire la dinamica epidemiologica della prima ondata dell'infezione da SARS-CoV-2 in Regione Lombardia rappresenta un utile sussidio per comprendere quanto è accaduto, valutare quali siano stati i punti di forza e di debolezza del servizio sanitario e fornire suggerimenti per il futuro.

1.1 Obiettivo studio di mortalità

Nell'ambito di due progetti di ricerca sull'epidemia da COVID-19, uno sul Welfare regionale lombardo a tutela degli anziani e dei pazienti cronici (coordinamento IRCCS M. Negri) e uno sugli aspetti epidemiologici, economici e sociali dell'epidemia da COVID-19 (progetto UE Horizon 2020) è stata prevista un'analisi epidemiologica approfondita. Si è cercato di riassumere la dinamica dell'epidemia da COVID-19 in Lombardia con una duplice revisione sistematica dei dati pubblicati su riviste indicizzate e su rapporti, nonché la raccolta di ulteriori dati tratti da fonti attendibili (Protezione civile, ISS; Regione, ISTAT). Tali revisioni includeranno gli andamenti di incidenza, mortalità e ricoveri per provincia (ed eventualmente comuni) e l'impatto delle principali misure di contenimento e organizzative. Saranno incluse analisi sulla mortalità per COVID-19 e generale (dati ISTAT), dati di ricovero ospedaliero, analisi di provvedimenti amministrativi, analisi dei dati riguardanti le infezioni nel personale sanitario, confronti interregionali e internazionali, analisi dei dati (sierologici ed eventualmente ambientali) antecedenti alla notifica del primo caso (20 febbraio 2020) al fine di provare a retrodatare l'inizio dell'epidemia. La disponibilità di tali dati, oltre a costituire un'analisi epidemiologica indipendente del periodo gennaio-agosto 2020, è propedeutica ed utile per il miglior sviluppo dei due progetti. Questa fase viene realizzata presso l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano (Scuola di specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva).

L'analisi si è conclusa il 30 settembre 2020, periodo in cui è iniziata la cosiddetta "seconda ondata epidemica" che si è mostrata subito avere caratteristiche diverse in alcuni aspetti dalla prima. L'analisi dei dati relativi alla seconda ondata epidemica non è oggetto di questa trattazione.

Metodologia della ricerca

2.1 Revisione degli articoli peer-reviewed

La prima fase di ricerca ha previsto una revisione sistematica della letteratura in accordo con le linee guida specifiche di settore (linee guida PRISMA)(5). Sono stati censiti due motori di ricerca di letteratura biomedica internazionale, cioè lo statunitense PubMed/Medline (NCBI, Stati Uniti) ed il più "eurocentrico" EMBASE (Elsevier, Paesi Bassi). I criteri di inclusione ed esclusione sono stati fissati come segue: articoli scritti in lingua inglese o italiana che, all'interno del titolo o del sommario iniziale (*abstract*), menzionassero il COVID-19 ed almeno una città lombarda capoluogo di provincia. Sono state ricercate pubblicazioni indicizzate utilizzando apposite stringhe di ricerca, riprodotte di seguito:

SET	Ricerca su PubMed/Medline
1	"coronavirus" [Title/Abstract]
2	"novel coronavirus" [Title/Abstract]
3	"nCoV" [Title/Abstract]
4	"COVID-19" [Title/Abstract]
5	"COVID" [Title/Abstract]
6	"SARS-CoV-2" [Title/Abstract]
7	I set 1-6 sono stati combinati tramite l'operatore booleano "OR"
8	("2019/12/01"[Publication Date]: "3000/12/31"[Publication Date])
9	Il set 8 è stato combinato tramite l'operatore booleano "AND"
10	"Lombardy" [Title/Abstract]
11	"Lombardia" [Title/Abstract]
12	"Milan" [Title/Abstract]
13	"Milano" [Title/Abstract]
14	"Brescia" [Title/Abstract]
15	"Cremona" [Title/Abstract]
16	"Mantova" [Title/Abstract]
17	"Pavia" [Title/Abstract]
18	"Sondrio" [Title/Abstract]
19	"Varese" [Title/Abstract]
20	"Lecco" [Title/Abstract]
21	"Como" [Title/Abstract]
22	"Lodi" [Title/Abstract]
23	"Monza" [Title/Abstract]
24	I set 8-21 sono stati combinati tramite l'operatore booleano "OR"

25	I set 7, 9 e 24 sono stati combinati tramite l'operatore booleano "AND"
SET	Ricerca su Embase
1	'coronavirus disease 2019' [Title/Abstract]
2	'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' [Title/Abstract]
3	I set 1 e 2 sono stati combinati tramite l'operatore booleano "OR"
4	'2020' [Publication Year]
5	'humans' [Limit]
6	I set 4 e 5 sono stati combinati tramite l'operatore booleano "AND"
7	"Lombardy" [Title/Abstract/Keywords]
8	"Lombardia" [Title/Abstract]
9	"Milan" [Title/Abstract]
10	"Milano" [Title/Abstract]
11	"Brescia" [Title/Abstract]
12	"Cremona" [Title/Abstract]
13	"Mantova" [Title/Abstract]
14	"Pavia" [Title/Abstract]
15	"Sondrio" [Title/Abstract]
16	"Varese" [Title/Abstract]
17	"Lecco" [Title/Abstract]
18	"Como" [Title/Abstract]
19	"Lodi" [Title/Abstract]
20	"Monza" [Title/Abstract]
21	I set 7-20 sono stati combinati tramite l'operatore booleano "OR"
22	'Medline' [Limit]
23	I set 3, 6 e 21 sono stati combinati tramite l'operatore booleano "AND"
24	I set 22 e 23 sono stati combinati tramite l'operatore booleano "NOT"

2.2 Metodologia revisione di altre pubblicazioni, report e dati diffusi

La seconda fase della ricerca ha previsto l'analisi della "letteratura grigia". Infatti, in considerazione della rapida evoluzione della situazione epidemiologica, si è reputato fondamentale arricchire la ricerca acquisendo fonti di dati tratti dalla cosiddetta "letteratura grigia", cioè tutti i report, gli articoli non indicizzati e i bollettini periodici diramati da istituzioni e banche dati. In particolare, sono state identificate le seguenti fonti informative, previa una ricerca tematica effettuata con ultimo aggiornamento il 3 agosto:

- Quali fonti di dati originali: tutte le ATS della Regione Lombardia, diverse Fondazioni a carattere scientifico (Fondazione GIMBE e altre), sito web di Regione Lombardia, sito web

dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), compreso il portale epidemiologico "Epicentro", sito web e Dashboard della Protezione Civile.

- Per identificare ulteriori report sfuggiti a questo primo screening, sono state lanciate all'interno del motore di ricerca "Google" le seguenti *keywords*: "dati epidemiologia, sierologia, tamponi, decessi, mortalità, RSA, COVID, Lombardia, Milano, Bergamo, Brescia, Como, Cremona, Lecco, Lodi, Mantova, Monza, Pavia, Sondrio, Varese", sperimentando le possibili combinazioni e declinazioni dei termini.
- Per tenere traccia dei provvedimenti amministrativi regionali (e nazionali), sono state consultate le Delibere della Regione Lombardia pubblicate a partire dalla notifica del primo caso autoctono, oltre che le più importanti circolari ministeriali.
- Ulteriore strategia di ricerca manuale volta a integrare e incorporare i suggerimenti del gruppo proponente la presente ricerca scientifica.

Risultati

1.1 Principali provvedimenti normativi

Con la Circolare n. 1997 del 22 gennaio, si affidava al Ministero della Salute, nella fase iniziale, il sistema di sorveglianza integrata COVID-19; in seguito al verificarsi dei primi casi di trasmissione comunitaria in Italia (28 febbraio), e con l'evolversi della situazione epidemiologica, la sorveglianza epidemiologica e microbiologica, in data 27 febbraio 2020, è stata affidata, dalla Protezione Civile, attraverso l'Ordinanza n. 640, all'ISS tramite il portale Epicentro. Infatti, in accordo alla delibera del Consiglio dei Ministri del 31 gennaio 2020 – "Dichiarazione dello stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili", il coordinamento dell'attuazione degli interventi da effettuare durante lo stato di emergenza viene trasferita alla Protezione Civile.

Valutato il rapido aumento dei casi ospedalieri di COVID-19 in Regione Lombardia, questa ha inteso effettuare una sorveglianza clinica, non istituita a livello nazionale, e prevedendo disposizioni urgenti al fine di attuare le azioni indispensabili a far fronte all'emergenza epidemiologica. In particolare, al fine di incrementare la dotazione di posti letto di terapia intensiva, si era reso necessario rimodulare o sospendere le attività di ricovero e ambulatoriali differibili e non urgenti, incluse quelle erogate in regime di libera professione intramoenia. Le misure, previste da Regione

Lombardia con Delibera n. 2906 dell'8 marzo 2020(6), successivamente integrate dal Decreto n. 3353 del 15 marzo 2020(7), hanno consentito al Sistema Sanitario Regionale di rispondere alle necessità di assistenza ospedaliera per i pazienti affetti da COVID-19. In tali documenti, infatti, venivano delineate quali fossero le attività chirurgiche non differibili, assieme all'individuazione di strutture "Hub" quali Enti di erogazione primaria di tali attività, per permettere la occupazione quasi totale di posti letto nelle restanti strutture ospedaliere.

3.2 Definizione di caso e testing del caso sospetto

Il monitoraggio dell'epidemia dei casi di COVID-19 in Italia viene effettuato attraverso il flusso dei dati aggregati inviati dalle Regioni coordinato da Ministero della Salute, con il supporto della Protezione Civile e dell'ISS, per raccogliere informazioni tempestive sul numero totale di test positivi, decessi, ricoveri in ospedale e ricoveri in terapia intensiva in ogni Provincia d'Italia, e il flusso dei dati individuali inviati dalle Regioni all'Istituto Superiore di Sanità (Sorveglianza integrata COVID-19, ordinanza 640 della Protezione Civile del 27/2/2020), che comprende anche i dati demografici, le co-morbidità, lo stato clinico e la sua evoluzione nel tempo, per un'analisi più accurata(8). Con l'evoluzione delle conoscenze circa la patogenesi e la storia naturale della malattia, è venuta modificandosi anche la definizione di caso. In Tabella 1 sono riassunti i principali cambiamenti apportati dalle istituzioni nazionali in relazione alla definizione di caso sospetto.

Tabella 1 Definizione di caso sospetto di COVID-19 (Fonti: circolari del Ministero della Salute)

Data	Definizione di caso sospetto	Fonte
21 gennaio	<p>“Definizione provvisoria”:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infezione respiratoria acuta grave (febbre+tosse) senza eziologia che spieghi il quadro clinico + 1 tra: <ul style="list-style-type: none"> • Viaggio a Wuhan • Operatore sanitario esposto ad infezione respiratoria acuta grave 2. Infezione respiratoria acuta con decorso clinico “insolito” o “inaspettato”, indipendentemente da eziologia e anamnesi 3. Infezione respiratoria acuta di qualsiasi gravità + 1 tra: <ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi suggestiva (Contatto stretto con caso confermato, viaggio o contatto professionale con strutture sanitarie con casi segnalati, contatto con fonte zoonotica) 	Circolare MdS n. 1997
27 gennaio	<p>A) Una persona con Infezione respiratoria acuta grave – SARI - (febbre, tosse e che ha richiesto il ricovero in ospedale), e senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica, e almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • storia di viaggi o residenza in aree a rischio della Cina, nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia; • oppure il paziente è un operatore sanitario che ha lavorato in un ambiente dove si stanno curando pazienti con infezioni respiratorie acute gravi ad eziologia sconosciuta. <p>B) Una persona con malattia respiratoria acuta e almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • contatto stretto con un caso probabile o confermato di infezione da nCoV nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia; • oppure ha visitato o ha lavorato in un mercato di animali vivi a Wuhan, provincia di Hubei, Cina, nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia; • oppure ha lavorato o frequentato una struttura sanitaria nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia dove sono stati ricoverati pazienti con infezioni nosocomiali da 2019-nCov 	circolare MdS n. 2302
22 febbraio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infezione respiratoria acuta (febbre + tosse + difficoltà respiratoria) senza eziologia alternativa + storia anamnestica di viaggio in Paese con trasmissione comunitaria 2. Infezione respiratoria acuta + contatto con caso probabile o confermato 3. Infezione respiratoria acuta grave (febbre + tosse o difficoltà respiratoria) che richieda ricovero ospedaliero e senza eziologia alternativa 	Circolare MdS n. 5443
27 febbraio	Infezione respiratoria acuta (febbre e/o tosse e/o difficoltà respiratoria), che richieda o meno il ricovero ospedaliero E che soddisfi criteri anamnestici (contatto stretto nei 14 giorni precedenti O viaggi in Paesi con trasmissione comunitaria, questi ultimi suddivisi in “bassa intensità” e “trasmissione comunitaria diffusa”)	Circolare MdS n. 6360
9 marzo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infezione respiratoria acuta (febbre e/o tosse e/o difficoltà respiratoria) e senza un'altra eziologia e storia di viaggi o residenza in Paese in cui è segnalata la trasmissione locale 2. Qualsiasi infezione respiratoria + contatto con caso probabile o confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti all'inizio dei sintomi 3. Infezione respiratoria acuta grave (febbre e/o tosse e/o difficoltà respiratoria) che richieda il ricovero ospedaliero e senza eziologia alternativa 	Circolare MdS n. 7922

Le definizioni di caso probabile e caso confermato sono invece rimaste sostanzialmente stabili e legate all'evoluzione della diagnostica molecolare.

In riferimento alle politiche di effettuazione dei test (*testing*), la circolare MdS n. 2302 del 27 gennaio 2020 identifica due scenari per la definizione di caso sospetto: "A) Una persona con Infezione respiratoria acuta grave – SARI - (febbre, tosse e che ha richiesto il ricovero in ospedale), e senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica, e almeno una delle seguenti condizioni: i) storia di viaggi o residenza in aree a rischio della Cina, nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia; oppure ii) il paziente è un operatore sanitario che ha lavorato in un ambiente dove si stanno curando pazienti con infezioni respiratorie acute gravi ad eziologia sconosciuta. B) Una persona con malattia respiratoria acuta e almeno una delle seguenti condizioni: i) contatto stretto con un caso probabile o confermato di infezione da nCoV nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia; oppure ii) ha visitato o ha lavorato in un mercato di animali vivi a Wuhan, provincia di Hubei, Cina, nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia; oppure iii) ha lavorato o frequentato una struttura sanitaria nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia dove sono stati ricoverati pazienti con infezioni nosocomiali da 2019-nCov". La successiva circolare MdS n. 5889 del 25 febbraio 2020, recante "Richiamo in ordine a indicazioni fornite con la circolare del 22 febbraio 2020", specificava che "in assenza di sintomi [...] il test non appare sostenuto da un razionale scientifico". In particolare, la stessa circolare definisce caso sospetto che richiede l'esecuzione del test: "Paziente con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno dei seguenti: tosse, febbre, dispnea) che richieda il ricovero o meno, e che nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi hanno uno dei seguenti criteri epidemiologici: i) stretto contatto con un caso confermato o probabile di infezione COVID-19, o ii) aver soggiornato in aree con presunta trasmissione comunitaria (diffusa o locale)". Una successiva circolare MdS n. 11715 del 3 aprile ha aggiornato le indicazioni di esecuzione del test diagnostico specificando che essa "va riservata prioritariamente ai casi clinici sintomatici/paucisintomatici e ai contatti a rischio familiari e/o residenziali sintomatici, focalizzando l'identificazione dei contatti a rischio nelle 48 ore precedenti all'inizio della sintomatologia del caso positivo o clinicamente sospetto, così come indicato nella circolare n. 9774 del 20/03/2020."(9)

3.3 Normative di riferimento nel passaggio dalla “fase 1” alla “fase 2”

A seguito del Decreto del 30/04/2020 (“Emergenza COVID-19: attività di monitoraggio del rischio sanitario connesse al passaggio dalla “fase 1” alla “fase 2” di cui all'allegato 10 del DPCM 26/4/2020”) il Ministero della Salute si apprestava ad allentare il *lockdown* in affiancamento ad uno stretto monitoraggio dell'andamento della trasmissione del virus sul territorio nazionale, tramite una costante attività di monitoraggio di indicatori relativi anche a stabilità di trasmissione e alla tenuta dei servizi sanitari con particolare riferimento ai posti letto ordinari e di terapia intensiva per pazienti COVID-19.(10)

In Regione Lombardia, la ripresa delle attività di ricovero ordinario è stata avviata dal 7 maggio 2020: attraverso la DGR 3115 si è sancito il riavvio delle attività sanitarie nel contesto epidemico, con indicazione di una graduale ripresa fino ad un massimo del 60-70% rispetto alle attività di degenza ordinaria erogata prima della emergenza sanitaria. All'interno della delibera venivano descritte le modalità di separazione dei percorsi tra pazienti COVID-free e COVID-positivi, con ampia indicazione in merito ai Dispositivi di Protezione Individuale per il personale sanitario, per garantire una ripresa in sicurezza delle attività sanitarie. L'evoluzione del quadro epidemiologico è stata sicuramente influenzata da misure di contenimento e distanziamento sociale, grazie all'aumentata sensibilità ed efficienza nell'intercettare nuovi casi e l'utilizzo degli strumenti di diagnosi di infezione, come da deliberazioni contenute nella DGR 3131 del 12/05/2020(11).

In Tabella 2 vengono riassunte le principali misure, regionali e nazionali, di contrasto alla diffusione del COVID-19.

Tabella 2 Misure di contrasto alla diffusione di COVID-19 in Regione Lombardia, 21 febbraio – 7 maggio 2020

Data	Misure di Sanità Pubblica	Autorità
21 febbraio 2020	Quarantena obbligatoria per 14 giorni per tutti gli individui entrati in stretto contatto con casi confermati di malattia; Comunicazione obbligatoria, al dipartimento di sanità pubblica, di chiunque sia entrato in Italia provenendo da aree ad alto rischio di COVID-19, seguito da quarantena e sorveglianza attiva.	Ministero della Salute
23 febbraio 2020	Zone rosse in 11 comuni della Regione Lombardia: adozione di misure di contenimento e di gestione adeguate e proporzionate in aree con > 1 persona positiva a COVID-19 con fonte di trasmissione sconosciuta.	Governo nazionale
23 febbraio 2020	Numero verde informative a supporto della popolazione	Regione Lombardia
08 marzo 2020	Lock-down: vietati tutti gli spostamenti non motivati da comprovate esigenze lavorative o situazioni di necessità (salute, cibo e assistenza)	Governo nazionale
08 marzo 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Sospensione delle ospedalizzazioni differibili e non urgenti e delle attività ambulatoriali. • Riorganizzazione delle attività ospedaliere • Istituzione del Centro di dimissione regionale unico post-ospedaliero finalizzato alla gestione delle dimissioni dei pazienti 	Regione Lombardia
09 marzo 2020	Campagna di comunicazione pubblica sui social media #fermiamoloinsieme	Regione Lombardia
11 marzo 2020	Sospensione di tutte le attività commerciali non indispensabili per la produzione	Governo nazionale
23 marzo 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Special Care Continuity Unit (USCA) finalizzate alla gestione domiciliare di pazienti COVID-19 che non necessitano di ricovero in ospedale • Identificazione di strutture ricettive (hotel) per pazienti dimessi con difficoltà di isolamento domiciliare • Istituzione di un servizio di telemedicina per i medici di medicina generale e i loro pazienti 	Regione Lombardia
30 marzo 2020	Ulteriore identificazione della struttura di assistenza per isolare soggetti pauci o asintomatici	Regione Lombardia
4 aprile 2020	Uso della maschera facciale (o altri dispositivi) per l'intera popolazione	Regione Lombardia
7 maggio 2020	Ripresa delle attività sanitarie nel contesto epidemico, con indicazione di una graduale ripresa fino ad un massimo del 60-70% rispetto alle attività di degenza ordinaria	Regione Lombardia

3.4 Dati epidemiologici: notifiche dei casi COVID-19 e test effettuati

Dai primi dati forniti dalla Protezione Civile, è possibile valutare come al 15 marzo vi fosse già un elevato numero di casi nelle province di Lodi, Bergamo, Brescia, Cremona e Pavia. Lodi è risultato il focolaio più intenso, non paragonabile per numerosità ai casi registrati in altre regioni, come il

Veneto, in cui il primo caso si è registrato il 21 febbraio. Il grafico seguente (Figura 1)(12) riporta le frequenze stimate di tasso di incidenza per 100.000 abitanti delle province della Lombardia e del Veneto al 15 marzo.

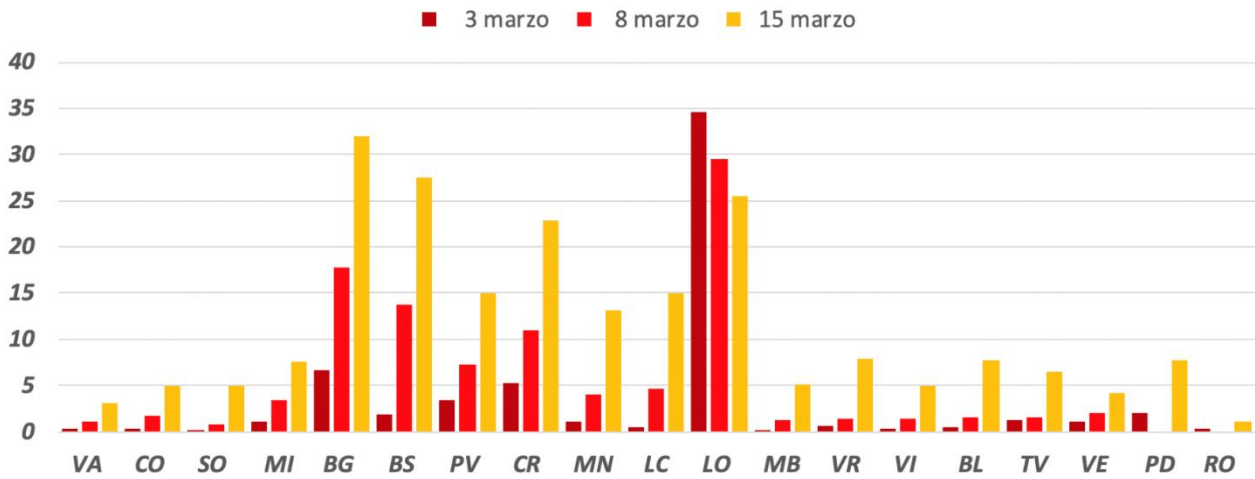


Figura 1 Incidenza giornaliera nuovi casi positivi al 3, 8 15 marzo (per 100.000 abitanti su medie mobili a 7 elementi centrate)(12)

In Figura 2 viene riportato il numero di contagi giornalieri in Regione Lombardia nel periodo compreso tra il 23 febbraio e il 20 settembre 2020.

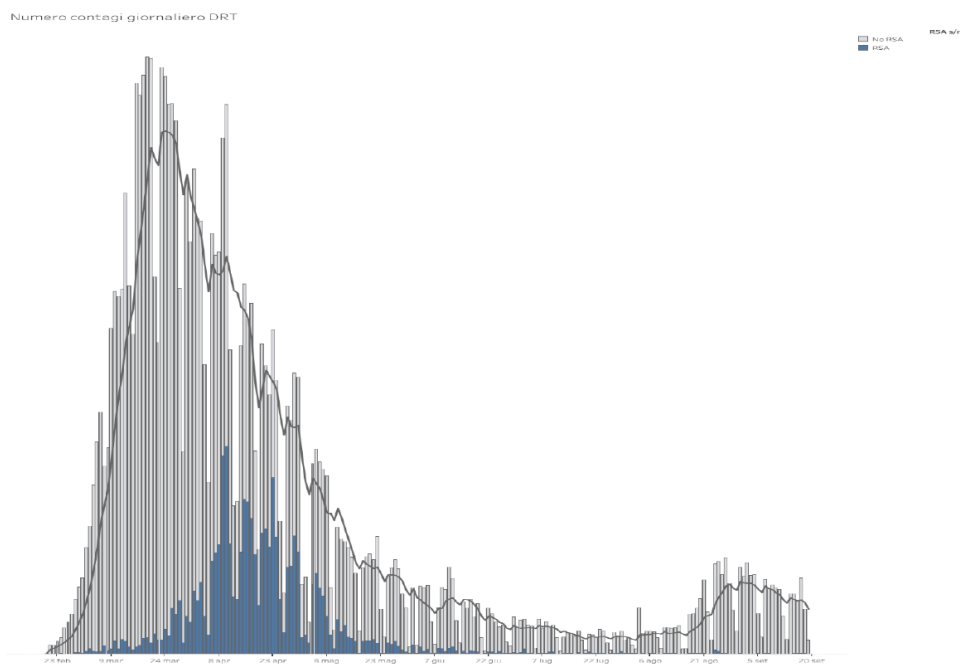


Figura 2 Numero di contagi giornalieri in Regione Lombardia nel periodo compreso tra il 23 febbraio e il 20 settembre 2020

Le indicazioni, i tipi e le modalità di effettuazione dei test diagnostici rivestono particolare importanza per l'infezione da SARS-CoV-2.

Il test più affidabile per la diagnosi di COVID-19 è il test RT-PCR eseguito utilizzando tamponi nasofaringei o altri campioni del tratto respiratorio superiore, prelevati mediante tampone orofaringeo. Le indicazioni ministeriali e regionali, che limitavano inizialmente l'attività di testing tramite tamponi ai soli soggetti sintomatici, hanno fornito una visione solo parziale del numero di contagiati. Questo viene confermato dai dati di siero-prevalenza ottenuti da indagini di screening sierologici svolte in un momento successivo, su campione nazionale da ISTAT/ISS, e in particolare, quelli relativi alla provincia di Bergamo. Si conferma una proporzione molto più elevata di persone che hanno sviluppato una risposta anticorpale contro SARS-CoV-2, con prevalenza di positivi tra il 30 e 42% nei territori considerati. Il numero di test sierologici effettuati nella provincia di Bergamo (Figura 3) non fornisce dati interpretabili, come possiamo notare nel grafico, infatti, il numero aumenta o diminuisce in accordo semplicemente con l'introduzione di campagne di screening in diverse comuni, e non rappresenta quindi una distribuzione correlata alla prevalenza.

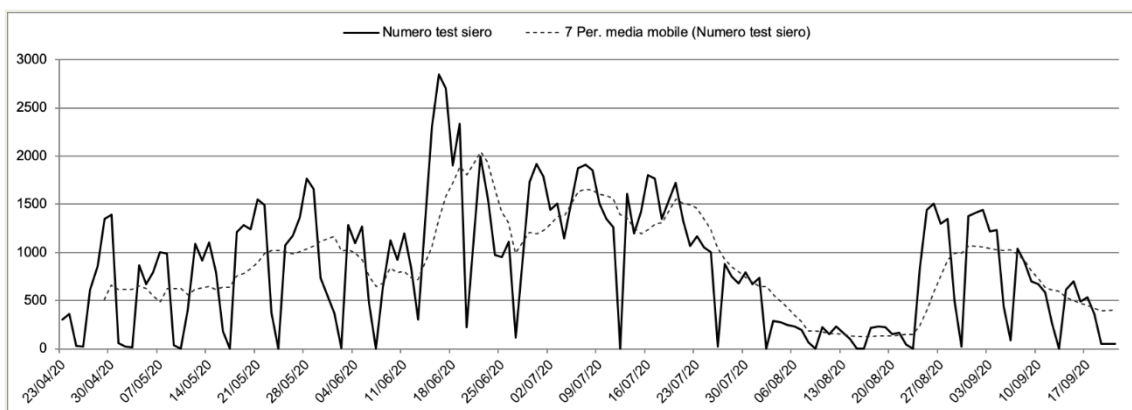


Figura 3 Test sierologici giornalieri Provincia di Bergamo

Da quanto detto, si evince come, la politica di *testing* influenzi la probabilità di trovare casi positivi che confluiscono nelle statistiche generali sull'andamento della malattia. Un'interessante analisi comparativa è stata svolta da Tosi e collaboratori(13). L'articolo (riferendosi al periodo 20 febbraio – 15 aprile) paragona il quantitativo di test svolti in Italia con quelli di altri Paesi ad elevata incidenza di COVID-19, disaggregando i dati al livello di Regione Lombardia. Gli Autori riportano che la Lombardia nel periodo di studio (20 febbraio – 15 aprile) ha svolto 230mila test diagnostici, cioè 17.800 per milione di abitanti, con un rapporto tra casi positivi e test effettuati del 27,9% - la più elevata tra i 6 Paesi presi in considerazione. Il numero di test effettuati in tutta Italia su milione di abitanti è risultato superiore a quello degli altri Paesi (Italia 17.800, Spagna 17.500, Francia 5.000, Germania 16.900, Regno Unito 6.000, Stati Uniti 10.000 per milione).

Per ottenere un aggiornamento di tale analisi nei cinque Paesi di riferimento (Francia, Germania, Regno Unito, Stati Uniti, Italia), valutato che non ci fossero altri dati presenti in letteratura, sono stati computati il numero totale dei test effettuati, il numero totale di test su milione di abitanti e la proporzione di casi positivi sul totale dei test (Tabella 3).

Tabella 3 Aggiornamento 19 agosto. Fonti: Worldometer(14) e Protezione Civile(15)

Paese	Test totali	Test effettuati su 1 milione di abitanti	Casi positivi/test (%)
Francia	6.000.000	91.893	3,75%
Germania	10.197.366	121.657	0,02%
Regno Unito	14.988.134	220.626	2,14%
Stati Uniti	73.118.341	220.723	7,80%
Italia	7.713.154	127.597	3,31%
Regione Lombardia	1.432.476	143.210	6,81%
Regione Veneto	1.403.390	285.957	1,52%

Alla data del 25 settembre 2020 in Italia sono stati registrati 306.235 casi totali, di questi 35.801 (11,7%) pazienti sono deceduti, 222.716 sono guariti, mentre risultavano ancora positivi 47.718 pazienti. La regione italiana più colpita è stata la Lombardia con 105.732 casi totali, i dati sono sintetizzati nella Tabella 4.

Tabella 4 Dati relativi a positivi, guariti, deceduti, incidenza, mortalità e letalità in Italia e Lombardia. Fonti: Sistema di Sorveglianza Integrata ISS/Epicentro(16). *dall'inizio dell'epidemia.

	Positivi	Guariti	Deceduti	Totale casi	Incidenza cumulativa per 100.000 abitanti*	Tasso di mortalità standardizzato per 100.000 ab.	Letalità (Case Fatality Rate)
Italia	47.718	222.716	35.801	306.235	508,32	59,42	11,7%
Lombardia	9.171	79.624	16.937	105.732	1046,44	167,62	16%

L'ultimo rapporto dell'ISTAT "Impatto dell'epidemia COVID-19 sulla mortalità totale della popolazione residente periodo gennaio-maggio 2020"(17) disaggrega il numero assoluto di casi di COVID-19 segnalati da inizio epidemia al 30 giugno (Tabella 5).

Tabella 5 Casi totali di COVID-19 notificati al sistema di sorveglianza integrata, regioni Lombardia e Veneto e totale italiano. 1° gennaio- 30 giugno 2020. Fonte: ISTAT¹⁴

Regione	gennaio	febbraio	marzo	aprile	maggio	giugno	totale
Lombardia	0	990	43.869	33.921	10.815	4.283	93.878
Veneto	0	274	10.359	7.639	875	139	19.286
Italia	2	1.735	113.351	94.658	22.893	6.967	239.606

Il numero di test di screening (tamponi) effettuati in Regione Lombardia dall’inizio dell’epidemia al 20 agosto è stato di 1.446.233. Nella Tabella 6 viene riportato il numero di casi totali nella Regione Lombardia, ripartiti per provincia e aggiornati al 21 agosto.

Tabella 6 Numero assoluto di casi di COVID-19 in Lombardia, disaggregato per provincia. Fonte: Dashboard Protezione Civile e ISTAT(15)

Provincia	Numero casi	Incidenza per 100mila abitanti
Lodi	3.659	300
Bergamo	15.204	278,1
Cremona	6.761	261,1
Brescia	16.146	200,6
Pavia	5.660	181,1
Mantova	3.912	134,2
Lecco	2.917	117,4
Milano	25.344	109,1
Sondrio	1.625	97,8
Monza-Brianza	5.960	91,5
Como	4.234	88,4
Varese	4.084	48,7

Un altro elemento variato in maniera rilevante durante l’evoluzione pandemica è la letalità (case-fatality rate, CFR). A tale riguardo occorre un doveroso approfondimento epidemiologico al fine di chiarire meglio la valenza di questo indicatore

- Il tasso di letalità (case-fatality rate) rappresenta la proporzione di soggetti malati (casi affetti diagnosticati) che muore a causa della malattia. Il numeratore include il numero di decessi per la malattia, mentre il denominatore corrisponde al numero di casi diagnosticati. Si tratta di una misura della gravità della malattia(18). Una variante del tasso di letalità che tiene, in parte, in considerazione le situazioni (come COVID-19) in cui vi sono infezioni asintomatiche è il tasso di letalità riferito alle infezioni (*infection case-fatality rate*) che risulta, naturalmente, inferiore. Considerato che la quota di infezioni diagnosticata dipende dal numero di test effettuati e dalla identificazione delle modalità di identificazione dei soggetti da sottoporre al test, emerge chiaramente che entrambe le misure illustrate hanno solo valenza approssimativa in quanto il case-fatality risente dell’ambigua definizione di caso sintomatico mentre l’infection case-fatality rate delle modalità di effettuazione dei test. La Figura 4 rappresenta graficamente il fenomeno, noto come teoria o metafora dell’iceberg.

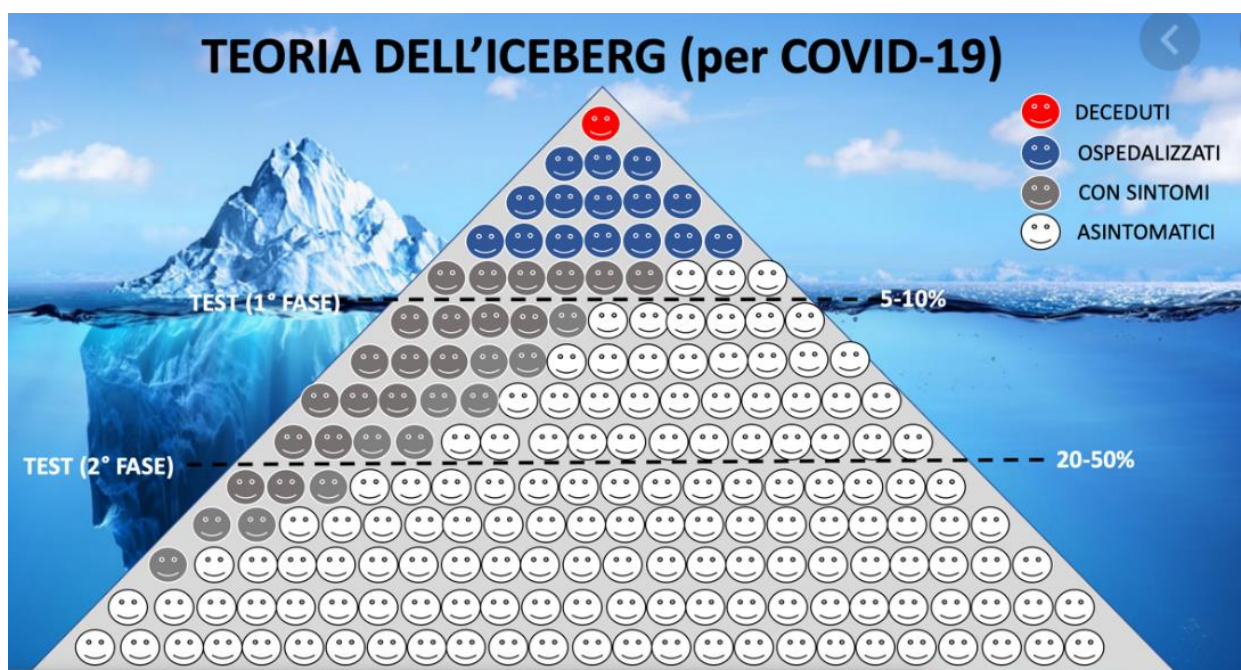


Figura 4 Teoria dell’ICEBERG applicata alla malattia COVID-19.

Nella Tabella 7 sono riportati i dati cumulativi nazionali sui casi prevalenti e la letalità, stratificati per fasce d’età, in tre diverse date della epidemia, che rappresentano tre momenti diversi della dinamica epidemica. Si evince come, nei tre rilievi considerati (dopo 2, 4 e 6 mesi dall’inizio dell’epidemia) vi sia un’estrema variabilità della letalità con aumento rilevante nelle età avanzate, dovute anche alla presenza di comorbidità, come ampiamente riferito in letteratura(19). Questo fenomeno ha anche spiegato perché l’Italia, che ha l’età media più alta d’Europa, ha avuto un numero assoluto di casi, sintomatici (e quindi effettivamente diagnosticati), più elevato.

Tabella 7 CFR in Italia, stratificato per età. Fonte: Epicentro(20)

Classi di età	al 16 aprile			al 16 giugno			al 18 agosto		
	Morti* (n)	CFR	Casi (n)	Morti (n)	CFR	Casi (n)	Morti (n)	CFR	Casi (n)
0-19	1	0,0%	2.927	4	0,1%	5.843	4	0,1%	8.516
20-29	7	0,1%	7.737	15	0,1%	13.673	16	0,1%	16.757
30-39	40	0,3%	11.686	65	0,3%	18.755	67	0,3%	21.293
40-49	178	0,9%	20.519	286	0,9%	31.057	313	0,9%	33.462
50-59	756	2,5%	29.858	1.159	2,7%	42.704	1.241	2,8%	44.775
60-69	2.284	9,5%	24.040	3.367	10,6%	31.777	3.592	10,9%	33.097
70-79	6.203	24,1%	25.717	8.830	26,0%	33.916	9.335	26,7%	34.925
≥ 80	10.525	28,8%	36.519	19.483	32,3%	60.317	21.275	34,6%	61.436
Totale	19.996	12,6%	159.107	33.209	13,9%	238.082	35.843	14,1%	254.283
* per queste stime, sono stati considerati solo i decessi registrati in strutture ospedaliere									

3.5 Stima dell'evoluzione temporale della contagiosità (Rt)

- R_0 o numero di riproduzione di base misura il numero medio di contagi causati da un individuo infetto nella fase iniziale di un'epidemia, in cui teoricamente tutti i soggetti sono suscettibili. Il numero di riproduzione effettivo o R_t corrisponde al valore di R_0 modificatosi in seguito all'introduzione di misure preventive (ad esempio il distanziamento fisico o l'uso delle mascherine), o in seguito alla diminuzione di soggetti suscettibili, poiché hanno contratto la malattia o sono stati vaccinati. R_t rappresenta il tasso di trasmissione di un virus al tempo t , e costituisce il numero di riproduzione effettiva durante un'epidemia in evoluzione.

Una elaborazione della Fondazione Bruno Kessler e dell'ISS, condotta sui 63 mila casi registrati dal sistema di sorveglianza nazionale fino al 24 marzo, volta a valutare l'andamento del numero riproduttivo di base R_0 , valore atto a misurare la capacità del virus di diffondersi in assenza di misure di contenimento, e di R_t conclude come il valore di R_0 abbia raggiunto il massimo di 3 tra il 17 e il 23 febbraio. Il valore R_t è sceso grazie alle misure di contenimento adottate a livello nazionale e locale: al 24 marzo l'indice era ancora poco sopra 1(21), ma con un trend discendente: gli aggiornamenti nazionali dell'ISS assestano l'indice R_t riferito alla regione Lombardia su un valore di circa 0,6 alla fine di aprile(22), di 0,9 alla fine di maggio e giugno(23), per risalire a un valore di poco superiore a 1 a fine luglio(24) (Figura 5). Dati sovrapponibili sono stati osservati anche in uno studio in corso di

pubblicazione il cui obiettivo è stato quello di stimare il valore di R_t in funzione delle misure di contenimento adottate(25).

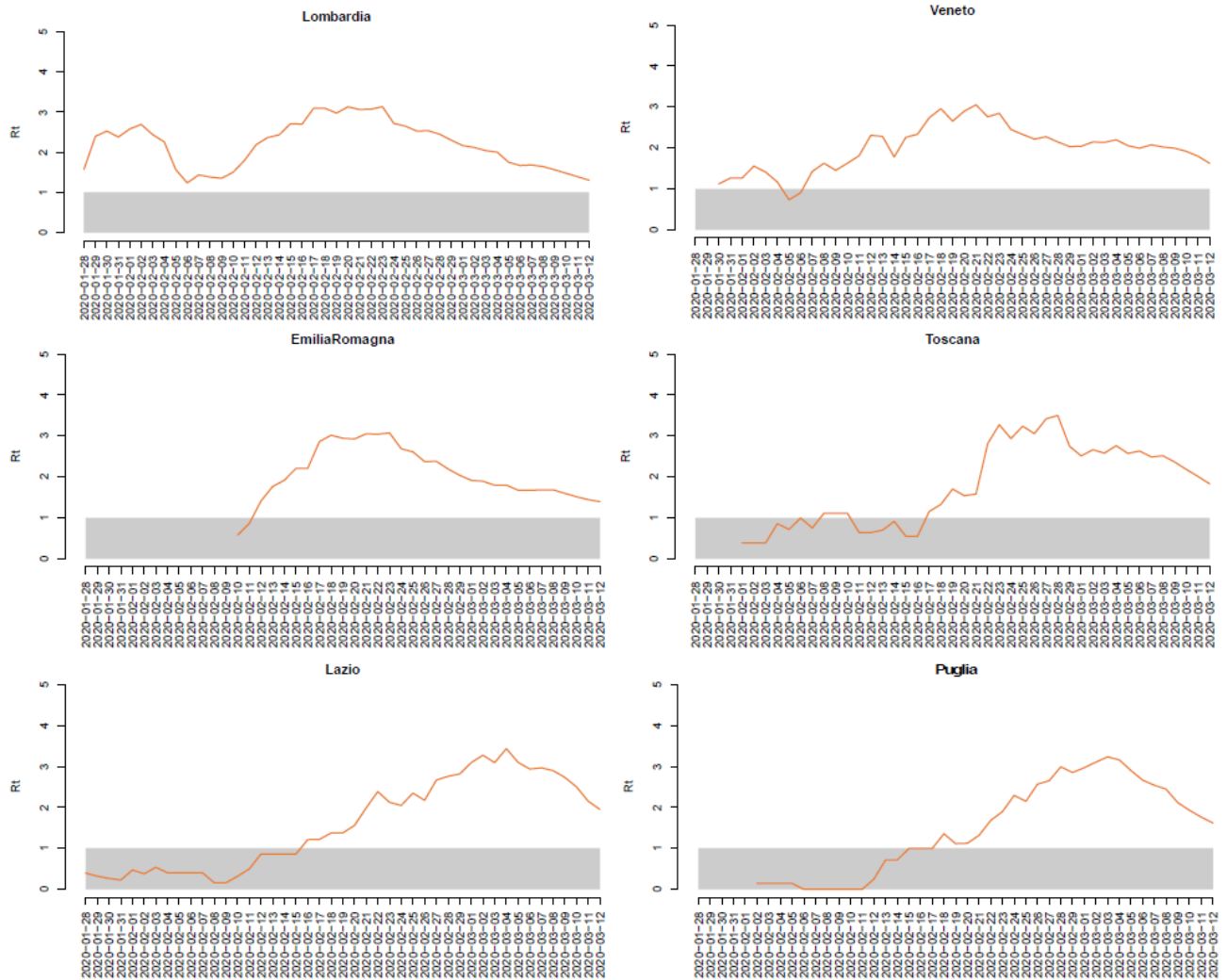


Figura 5 Valore di R_t relativo a periodo Febbraio-Marzo 2020 in sei regioni italiane.

Alla data del 22 settembre, l'indice R_t riferito alla Regione Lombardia, sulla media dei 14 giorni precedenti, risultava essere di 0,75(26). Si riporta, di seguito, il grafico riferito alla curva epidemica in regione Lombardia (Figura 6).

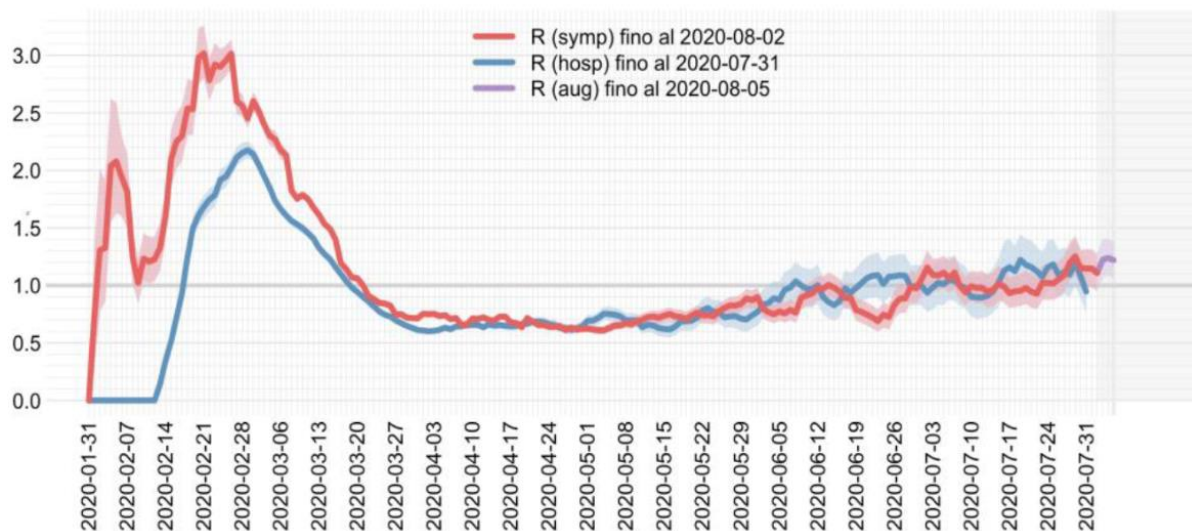


Figura 6 Trend del valore R_t basato su data inizio sintomi, R_t basato su data ricovero e R_t medio a 14 giorni, Regione Lombardia periodo 31 gennaio 2020- 31 luglio 2020

Un modello SEIR (*Susceptible-Exposed-Identified-Recovered*) deterministico, calibrato tramite *best fitting* (procedimento matematico di approssimazione “ottimale” tramite interpolazione su una curva esistente, a fini predittivi) sul numero di decessi al 5 maggio e sviluppato da Carcione e collaboratori ha quantificato principali parametri di infezione in Lombardia. stimando un R_0 di 3 il 16 marzo (giorno 22 dall’inizio della pandemia), in lenta discesa fino a 0,8 dopo il 29 marzo(27). Per limiti temporali di pubblicazione (articolo finalizzato il 5 maggio), il modello presentato non considera gli effetti delle riaperture sulla dinamica della pandemia.

3.6 Dati epidemiologici: mortalità per COVID-19

Durante il corso di una epidemia/pandemia, le analisi epidemiologiche dovrebbero preferibilmente focalizzarsi sui decessi, in quanto si tratta di un indicatore più affidabile del carico di malattia e dell’andamento epidemico. Analizzando invece il tasso di letalità (*Case Fatality Ratio*) bisogna anzitutto premettere che tale misura, essendo basata su un denominatore incerto e condizionato dai test effettuati, risente di fluttuazioni e mancate notifiche che ne inficiano l’interpretazione finale e a maggior ragione i paragoni tra realtà che hanno utilizzato metodiche diverse di effettuazione dei test diagnostici.

Alla data del 25 settembre, i decessi attribuiti a COVID-19 in Italia erano di 35.801, dato comunicato dalla Protezione Civile; di questi, 16.937 i deceduti in Regione Lombardia (47,3%). In riferimento al

primo trimestre del 2020, la Lombardia risulta, tra le regioni italiane, la più colpita dall'epidemia in termini di casi ed è anche l'area dove l'epidemia si è sviluppata più precocemente(28). Il già citato studio di Tosi et al, pubblicato per *Eurosurveillance* ad agosto 2020, ha reso disponibili alcuni dati provenienti dalle attività di *contact tracing* in Lombardia da febbraio ad aprile 2020. Su base nazionale, i Paesi del G10 (Gruppo di 10 Paesi Industrializzati: Belgio, Canada, Francia, Germania, Giappone, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, Stati Uniti, Svezia) hanno riscontrato un CFR del 18% in Italia, 17% in Francia e 14% Belgio tra gli altri. Di seguito i risultati nella Tabella 8.

Tabella 8 Confronto tra i Case Fatality Rate e Mortality Rate tra l'Italia e la Regione Lombardia, rispetto agli altri Paesi del G10(13)

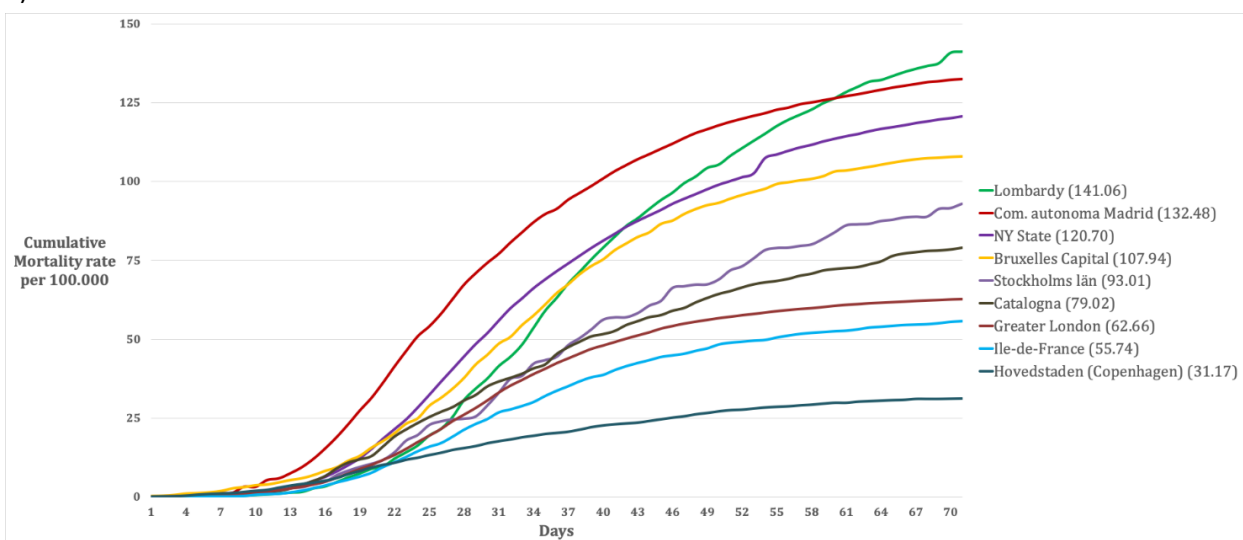
Paese	Tasso di letalità (Case fatality rate), %	Tasso di mortalità (Mortality rate) per 1 milione di abitanti
Belgio	12,80	419
Canada	4,00	32
Francia	11,20	263
Germania	2,70	46
Italia	12,80	358
Giappone	2,12	2
Regione Lombardia	18,08	1.000
Paesi Bassi	11,40	193
Regno Unito	12,70	190
Stati Uniti	5,50	86
Svezia	10,50	132
Spagna	10,44	409

Gli Autori hanno anche indagato la letalità per COVID-19 in Regione Lombardia, prendendo come popolazione di studio 5.484 contatti stretti di pazienti con diagnosi di COVID-19. La letalità complessiva (computata come *Infection Fatality Ratio*) è del 2,19%. Per la classe di età 0-70 anni la letalità è risultata dello 0,43%, mentre nella classe >70 anni del 10,5%. Inoltre, in questa coorte di 5.484 contatti stretti, il rischio di decesso per COVID-19 è diminuito sensibilmente con il progredire dell'epidemia (-60% per i soggetti censiti dopo il 16 marzo rispetto al periodo precedente). Il dato è interessante, poiché il computo dell'*Infection Fatality Ratio* in luogo del *Case Fatality Ratio* può

fornire una stima più realistica della letalità rispetto alle sole casistiche ospedaliere o ai dati di sorveglianza standard (tiene conto dei paucisintomatici ed asintomatici). Inoltre, lo studio avvalorava l'impressione di una presentazione clinica più favorevole del COVID-19, pur non definitivamente il meccanismo (migliore *preparedness*, maggiore consapevolezza e arrivo in ospedale più tempestivo, miglior approccio terapeutico, altro).

Lo studio di Odone et al. su *Lancet Public Health*(29) evidenzia come al 15 aprile la letalità in Lombardia era al 18,3%, maggiore rispetto al Veneto dove si attestava al 6,4%, e una mortalità (calcolata considerando la data di inizio dell'epidemia in ciascuna realtà) minore rispetto a quello di altre aree e regioni metropolitane quali New York 81,2 per 100.000, Madrid 77,1 per 100.000. Queste differenze sostanziali sono evidenziate anche in un altro articolo che istituisce un raffronto circa il dato di mortalità a 30 giorni dall'inizio dell'epidemia tra la Regione Lombardia e cinque regioni metropolitane comparabili per caratteristiche demografiche e socio-economiche(30). Analizzando poi lo stesso indicatore a 70 giorni dall'inizio dell'epidemia, la Regione Lombardia presenta un tasso di mortalità del 141,06 rispetto alla Comunità Autonoma di Madrid 132,48, Stato di New York 120,70, Bruxelles 107,94, Stoccolma 93,01, Catalogna 79,02, Greater London 62,66, Ile-de-France 55,74, Copenhagen 31,17. Standardizzando per l'età della popolazione invece, si nota come i Paesi con una popolazione più giovane (Stato di New York, Bruxelles, Catalogna, Comunità Autonoma di Madrid) presentino tassi di mortalità cumulativa maggiori della Lombardia (Figura 7). Nella Figura 8 è riportata la percentuale di ultra 70enni nelle realtà considerate.

a)



b)

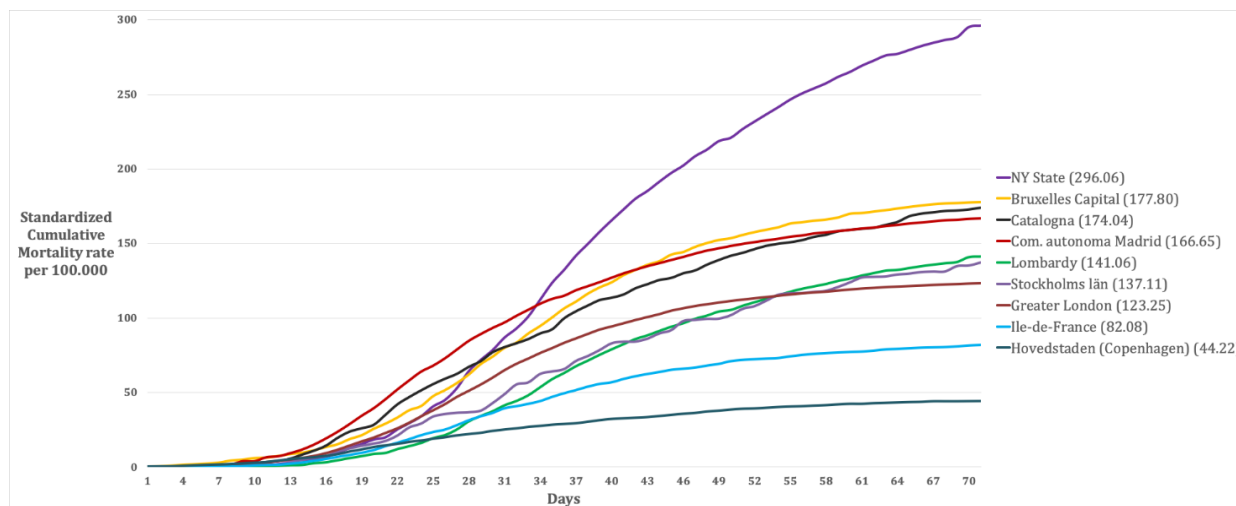


Figura 7 Tasso di mortalità cumulativa a 70 giorni nei 9 Paesi (a) e sua standardizzazione per età (b).(30)

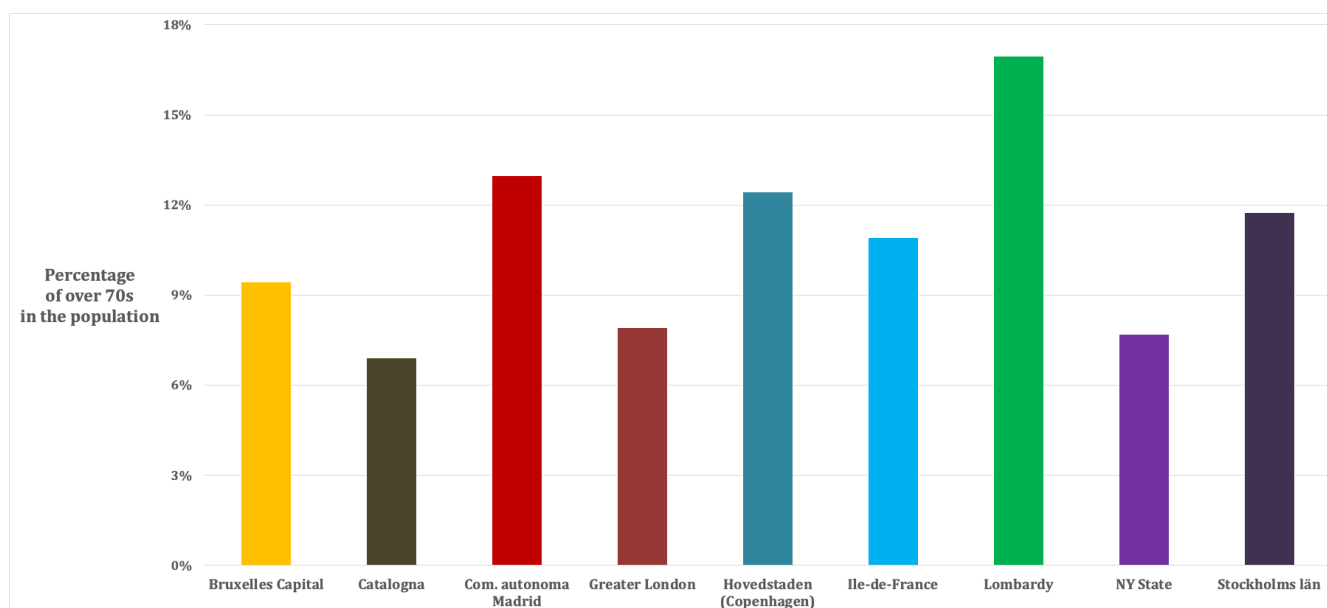


Figura 8 Distribuzione della popolazione di età maggiore a 70 anni, nelle nove regioni Europee analizzate.

Gli Autori ritengono che il trend di mortalità registrato in regione Lombardia si differenzi molto da altri Paesi in cui il capoluogo risulta esser stato il fulcro epidemico: infatti, durante la prima ondata epidemica, l'area metropolitana di Milano non è stata colpita in pieno dall'ondata epidemica. Il motivo potrebbe esser visto nel fatto che l'epidemia si sia diffusa attraverso vie di comunicazione commerciali, tanto che le province più colpite sono risultate essere quelle dei focolai principali e quelle limitrofe (Brescia, Cremona e Piacenza e secondariamente Lecco, Parma, Mantova e Pavia). A corroborare tale ipotesi, la Figura 9 raffigura in mappa i dati di mortalità cumulativa per 100.000 abitanti nelle province del Nord Italia al 17 aprile.

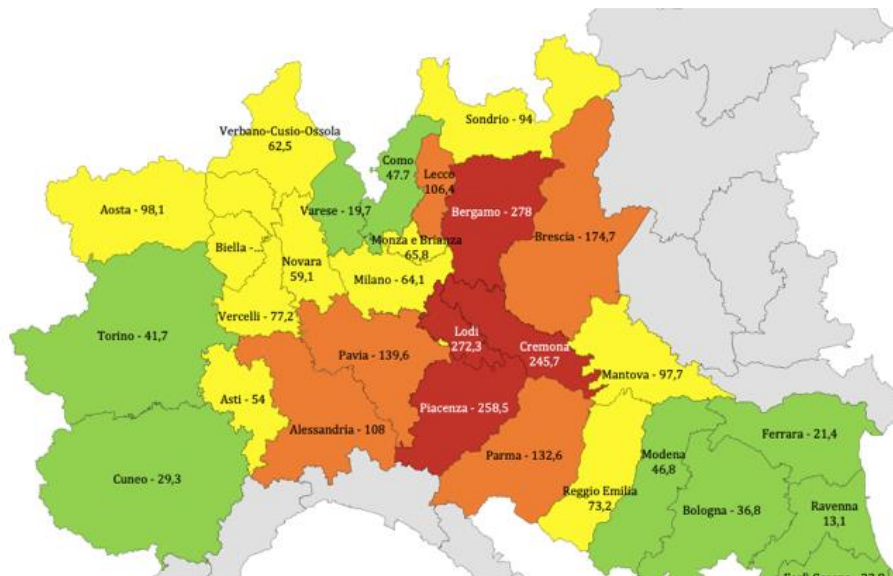


Figura 9 Mortalità cumulativa per 100.000 abitanti nelle province del Nord Italia, al 17 aprile 2020(30)

Uno studio già citato, pubblicato da due direttori di dipartimento e dal Presidente dell’Istituto Superiore di Sanità (Onder, Rezza e Brusaferrò) ad inizio epidemia, ha analizzato i primi 1.625 decessi fino al 17 marzo 2020, computando i relativi tassi di letalità(19). I dati dell’ISS aggiornati al 20 agosto 2020 sul totale dei decessi confermano le evidenze secondo cui la letalità aumenta con: l'aumentare dell’età dei pazienti, in soggetti di sesso maschile per tutte le fasce di età, in presenza di patologie concomitanti, ad eccezione delle classi più giovani.

3.7 Dati di mortalità generale

Il dato della mortalità basato sui dati confermati è stato criticato in letteratura e per questo motivo sono stati pubblicati articoli che indagano la *all-cause mortality*, come quello di Piccinini et al su *BMJ*(31) in cui viene confrontata la mortalità nel comune di Nembro (BG) per tutte le cause nel mese di marzo 2020 che ha raggiunto i 154 su 1.000 abitanti, a quella della media degli anni precedenti attestata ai 10 per 1.000. Nella valutazione del numero dei decessi, le istituzioni hanno quindi rivolto attenzione all’analisi dei dati di mortalità generale, con l’intento di stimare l’eccesso di mortalità. A tale riguardo, ATS Milano ha quantificato tale eccesso in un incremento del 50% della mortalità osservata nel primo trimestre del 2020 in rapporto ai dati del precedente quadriennio (media 2016-2020), nei suoi comuni di pertinenza; valutando il solo bimestre che va dal 1° marzo al 30 aprile, periodo che coincide con il picco dell’epidemia, l’eccesso di mortalità si è attestato al 118%(32). L’ISS, inoltre, ha osservato come nell’intera regione Lombardia, al 31 marzo, si sia registrato il 61%

dei decessi COVID-19 riportati in Italia nel Sistema di Sorveglianza Integrata, e il rapporto giornaliero percentuale tra decessi COVID-19/eccesso di mortalità è stato in media del 53%(28).

Osservando i dati di mortalità generale del primo quadrimestre del 2020, in Lombardia, i morti per il totale delle cause diminuiscono da 24.893 di marzo a 16.190 di aprile 2020 e l'eccesso di decessi rispetto alla media degli stessi mesi del periodo 2015-2019 scende da 188,1% a 107,5%, dato che si assesta poi al 8,6% a maggio, quando il numero di morti per il totale delle cause arriva a 68.069(33). Bergamo e Lodi – epicentro delle prime fasi epidemiche - sono le aree in cui la diminuzione della mortalità è stata più accentuata: l'eccesso di mortalità scende da 571% di marzo a 123% di aprile a Bergamo e da 377% a 79,8% a Lodi.

Questo insieme di dati relativo agli eccessi di mortalità va considerato tenendo anche conto del possibile e ben noto effetto “mietitura” (*harvesting*) che riguarda eventi di salute pubblica caratterizzati da spiccata stagionalità (es. pandemia influenzale) o evoluzione “cataclismatica”. È infatti noto che eventi di questo tipo causino il decesso sia di soggetti in “buona salute”, sia anche di soggetti con aspettativa di vita assai ridotta(34). A tale proposito, uno studio di Michelozzi e colleghi pubblicato su *BMC Public Health*, che prende le mosse dall'analisi dei registri del Sistema di Sorveglianza della Mortalità Giornaliera del Ministero della Salute (SiSMG), ha analizzato il fenomeno di *harvesting* in relazione al COVID-19 in 31 città italiane, di cui 19 nel Nord Italia(35). Ne è risultato che nelle città studiate del Nord Italia, circa il 52% dell'eccesso netto di mortalità durante il periodo di studio (1/12/2019 - 20/04/2020) è stato imputabile a SARS-CoV-2, con una percentuale di eccesso di mortalità attribuibile a COVID-19 decrescente all'aumentare dell'età. Nello specifico, tra i soggetti di età compresi tra 15 e 64 anni e tra 65 e 74, le morti per COVID-19 spiegavano interamente il dato di eccesso di mortalità, mentre nei soggetti al di sopra di 85 anni, solo il 37% dell'eccesso di mortalità era attribuito a morti per COVID-19.

3.8 Dati epidemiologi: mortalità nelle RSA

Le residenze sanitarie assistenziali (RSA), sono strutture a valenza sanitaria che ospitano persone prevalentemente non autosufficienti, in maggior parte anziani, che non possono essere assistite in abitazione e che necessitano di cure mediche e di una articolata assistenza sanitaria. Nel corso degli ultimi anni è cresciuta in maniera significativa l'età d'ingresso nelle 708 RSA pubbliche e private ubicate in Lombardia, con un'età media dei circa 60mila ospiti maggiore 85 anni e portatori spesso di patologie croniche ad alto rischio per forme gravi e letali di COVID-19 (36). È pertanto evidente

che la tipologia di malattia e di ospiti abbiamo fatto delle RSA un luogo ad altissimo rischio per infezioni e mortalità.

Dall'analisi dei report pubblicati tra cui quello dell'ISS(37) è emerso che nelle RSA lombarde, alla fine di marzo, si è registrato il maggior numero di decessi (1.130) sul totale (1.845), di questi il 39,2% (723) era positivo a infezione da SARS-CoV-2 (57) o presentava sintomi simil-influenzali prima del decesso (666). Nel report ISS del 5 maggio, hanno risposto alla *survey* 1.356 RSA (41,3%), di cui 292 Lombarde per un totale di residenti pari a 26.981. Secondo il report finale, in totale dal 1° febbraio al 5 maggio, all'interno delle strutture lombarde sono morti 9.154 residenti, di cui il 41,4% risiedeva nella regione (3.793, di questi 281 erano COVID positivi e 1.807 avevano sviluppato sintomi simil-influenzali prima del decesso). Il picco massimo di decessi si è registrato nel periodo dal 16 al 31 marzo 2020. La Lombardia presentava una percentuale di personale positivo all'infezione che raggiungeva il 49% nelle RSA. Ciò potrebbe essere determinato sia da un uso meno rigoroso dei dispositivi di protezione individuale e dei comportamenti in presenza di pazienti/ospiti, in queste strutture, sia dal fatto che una parte del personale delle strutture socio-assistenziali è impiegato in più ambiti socio-assistenziali della stessa o di altre strutture.

Attraverso i dati raccolti dai flussi locali, l'ATS Milano ha pubblicato l'11 giugno il *Report Decessi in RSA: Valutazione degli eccessi di Mortalità nel corso dell'epidemia COVID-19 nei residenti delle RSA*(38). Questo Report utilizza il flusso SOSIA, ossia la classificazione dei pazienti per gravità della patologia. Nella valutazione sono stati esclusi tutti i soggetti di età inferiore a 70 anni, residenti all'interno delle RSA. L'incremento dei decessi in tali strutture è avvenuto in un momento successivo (1-2 settimane) rispetto al picco epidemico, come si può evincere nella Figura 10: il maggior numero di decessi nella popolazione è infatti avvenuto nella prima settimana di aprile mentre quello delle RSA è spostato di almeno una settimana.

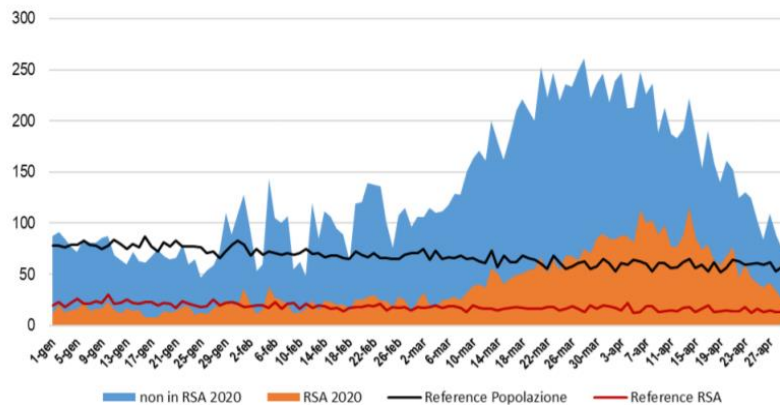


Figura 10. Confronto dell'andamento dei decessi giornalieri dal 1° gennaio 2020 con la media degli anni 2016- 2019 per la popolazione generale e per quella residente in RSA di età superiore o uguale a 70 anni.

Si è registrato un incremento di mortalità di 2,5 volte nel primo quadrimestre e di 4,5 volte nel periodo tra marzo e aprile rispetto all'atteso (valori di SMR). Il rapporto decessi osservati / decessi attesi per il solo mese di aprile, a livello di ATS è pari a 4.82, a livello di distretti si registrano valori più alti nelle seguenti aree: Distretto Nord (6.36), Ovest (5.14), Milano Città (5.01), Rhodense (4.91); mentre risultano valori inferiori presso Melegnano-Martesana (4.50) e nel Distretto di Lodi (2.36).

Se da un lato è indubbio che nelle RSA della Lombardia si sia verificato un eccesso di mortalità a causa della popolazione presente dall'altro si annota come uno studio effettuato dall'ATS Città metropolitana indichi come la mortalità nelle RSA di Milano sia inferiore a quella rilevata in altri paesi europei.

Il numero complessivo di morti registrato in Lombardia nel primo semestre 2020 ha raggiunto la quota di 16.635 casi. Rispetto al numero di decessi attesi, determinato sulla base dei tassi specifici di mortalità del 2019 per genere e classe di età, lo scostamento positivo è stato di 7.654 casi. Tale quantità è interpretabile come mortalità in eccesso nel primo quadrimestre del 2020 (Figura 11).

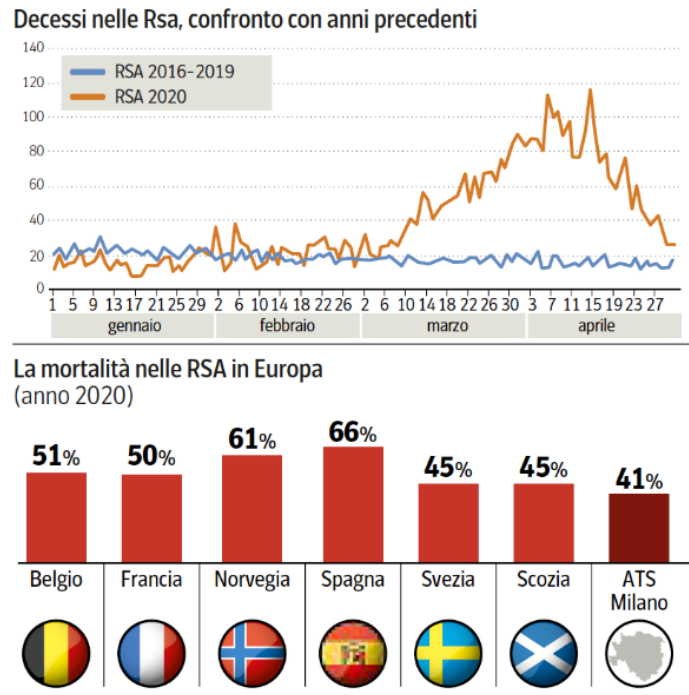


Figura 11 Decessi nelle RSA, confronto con gli anni precedenti

3.9 Andamento dei Ricoveri ordinari e in Terapia intensiva (aumento posti letto)

Il 16 giugno, a seguito delle indicazioni ministeriali, Regione Lombardia ha stilato i piani di riordino delle reti ospedaliere, nella DGR 3264(39). Nella Delibera sono stati introdotti non solo i piani di incremento e conversione dei posti letto in terapia intensiva, ma sono state individuate anche 17 strutture ospedaliere *spoke* (pubbliche o private convenzionate) dotate di determinate competenze strutturali per garantire l'assistenza ai pazienti COVID nella fase acuta della malattia e nelle prime fasi di ripresa epidemica. Tramite il Decreto DGW 9583 del 6 agosto 2020, è stata nuovamente sottolineata l'importanza della tutela per il personale e per la prevenzione della diffusione epidemica: la delibera infatti riportava gli indirizzi operativi per l'accesso alle strutture sanitarie, la definizione di percorsi idonei, le misure precauzionali, di prevenzione e di protezione e le norme igienico-organizzative generali per le strutture sanitarie(40). A tal proposito, anche l'ISS, ha pubblicato nel corso dell'evoluzione dell'epidemia differenti documenti di indirizzo circa il corretto uso dei dispositivi di protezione individuale, oltre che indicazioni operative per il controllo e la prevenzione della diffusione dell'infezione nei contesti assistenziali (16/3/2020, "Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e socio-sanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2"). Per garantire una migliore analisi dell'andamento epidemico, la Delibera ha indicato i portali informatici per effettuare la segnalazione COVID-19 in ambiente ospedaliero e ha introdotto

7 indicatori definiti *red flag* (Indicatori per il monitoraggio dell'infezione da COVID-19 in ambito ospedaliero della cosiddetta fase 2 dell'epidemia).

Queste delibere hanno segnato un punto importante per la ripresa in sicurezza dell'attività sanitarie presso gli ospedali pubblici e privati accreditati, garantendo la sicurezza per il personale sanitario, cittadini e pazienti ma soprattutto fornendo una serie di strumenti fondamentali per analizzare l'andamento epidemico, in modo da captare una eventuale ripresa della pandemia.

Ulteriori miglioramenti nell'attività di *contact tracing* sono stati sanciti all'interno della Delibera di Giunta Regionale 3525 del 5 agosto 2020, tramite processi integrati di segnalazione e sorveglianza casi e contatti. Tale delibera, infatti, si premuniva di incrementare la sensibilità ed efficienza nell'intercettare i nuovi casi e i *cluster* e chiariva le modalità di gestione dei casi sospetti, dalla segnalazione alla prenotazione del tampone, dando compiti precisi suddivisi tra ATS e erogatori di servizi (ASST).

Si è molto discusso in questi mesi sulle attività di prevenzione e del Servizio Sanitario Lombardo ed in particolare sul ruolo del dipartimento di Igiene e Prevenzione Sanitaria (DIPS) nell'ambito della pandemia da COVID-19. La discussione di questi aspetti, ed in particolare dell'organizzazione prevista dalla legge regionale 23/2015 (DIPS incardinati nelle Agenzie Territoriali Sanitarie-ATS con alcune funzioni delegate alle Aziende Socio-sanitarie Territoriali-ASST), esula dagli obiettivi di questa trattazione; si può tuttavia ipotizzare che il modello organizzativo delle attività di prevenzione di regione Lombardia meriti una attenta riflessione sulla base di quanto osservato durante la prima fase della pandemia. Si può comunque affermare che le riorganizzazioni all'interno delle strutture sanitarie Lombarde (e nazionali) ha determinato un aumento dei posti letto in tempi brevi dedicati a pazienti COVID, costituendo questa solo una delle soluzioni messe in campo: fondamentale importanza hanno avuto tutte le pratiche di riorganizzazione dei servizi sanitari.

In letteratura sono molteplici gli articoli scientifici in cui i Presidi Ospedalieri Lombardi hanno descritto le soluzioni adottate per l'emergenza in vari reparti come Neurochirurgia(41), Cardiologia(42), Fisiatria(43) e Riabilitazione, Radioterapia(44), Chirurgia dei Trapianti(45), Chirurgia Oncologica(46), Ortopedia(47, 48), Nefrologia(49), Urologia(50), Diagnostica per immagini⁴⁵ e i Servizi di Psichiatria (SPDC e servizi territoriali)(51). Oggi in Italia sono presenti 6.570 posti letto in terapia intensiva, che rappresentano il 27% in più rispetto ai posti letto presenti in Italia prima della fase emergenziale COVID-19.

Durante l'emergenza sanitaria, la disponibilità di posti letto in terapia intensiva è stata innalzata da 7,35 per 100 mila abitanti fino a 12 per 100 mila abitanti. La Regione Lombardia, considerando i

posti letto di terapia intensiva in Fiera Milano, raggiungeva una dotazione di 13,72 su 100 mila abitanti durante il picco dell'epidemia. Sull'incremento dei posti letto, il già citato articolo di Signorelli et al. per Acta Biomedica ha quantificato in +113,9% l'aumento di disponibilità nei primi 30 giorni dell'epidemia in regione Lombardia (da 723 il 23 febbraio a 1547 il 23 marzo 2020)(30) mentre un rilievo dell'Associazione dell'Ospedalità Provata (AIOP) ha riportato i dati illustrati in Figura 12.

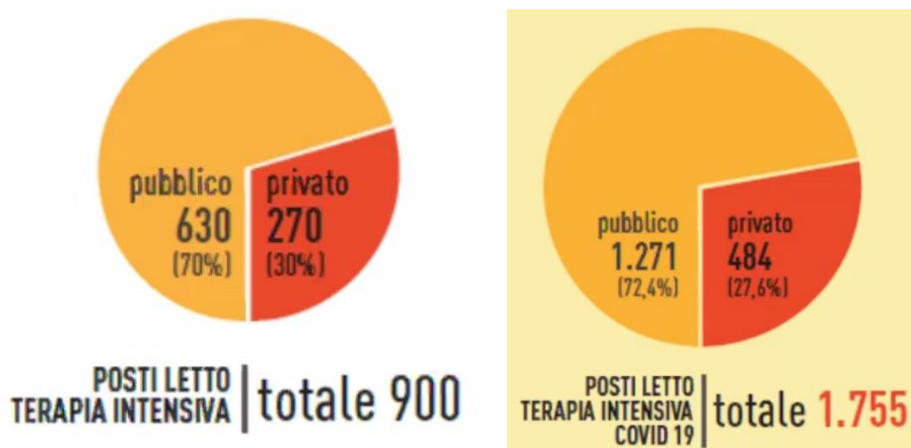


Figura 12 Posti letto terapia intensiva totali e dedicati al COVID-19 in strutture pubbliche e private

Alla data del 20 agosto in Lombardia sono stati registrati 155 pazienti ricoverati positivi al COVID-19 in Regione Lombardia, 16 dei quali in terapia intensiva su un totale di 5.423 positivi. Analizzando i dati della Protezione Civile nel periodo centrale del picco epidemico - indicativamente il 30 marzo - si registravano in Lombardia 11.815 pazienti ricoverati in reparti di degenza ordinaria e 1330 ricoverati in terapia intensiva(52).

A seguito dell'emanazione del D.L. del 19 maggio 2020, numero 34, recante "Riordino della rete ospedaliera in emergenza COVID-19", il 29 Maggio 2020 il Ministero della Salute provvedeva, con circolare n. 11254 a delineare le linee di indirizzo organizzative e gestionali per tutti gli ospedali. La Figura 13 riporta il numero di letti di terapia intensiva in Regione Lombardia nel periodo compreso tra 1 agosto e 25 settembre 2020.

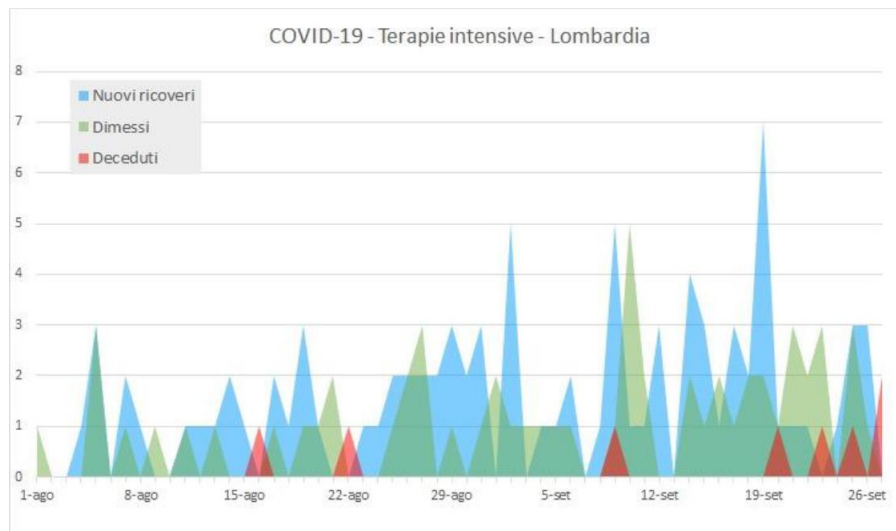


Figura 13 Numero di ricoveri, dimessi e deceduti COVID-19 in terapia intensiva in Regione Lombardia nel periodo compreso tra 1 agosto e 26 settembre 2020.

L'incremento strutturale di posti letto in terapia intensiva è stato quantificato in 585 per la Regione Lombardia e 3.500 complessivi per tutta Italia, portando così la dotazione strutturale a 0,14 posti letto per 1.000 abitanti. Per quanto riguarda le terapie semi-intensive respiratorie, è stata prevista la riconversione di 704 posti letto in Regione Lombardia e un totale di 4.225 in Italia, per fare fronte ad un fabbisogno stimato nello 0,007% del totale dei posti letto.

Tali disposizioni sono entrate in atto con la DGR 3264 del 16 giugno 2020, in cui è stato istituito il mandato alla Direzione Generale Welfare, con il fine di avviare un piano pluriennale degli investimenti in sanità, come adeguamento delle strutture per il potenziamento delle aree intensive in coerenza al D.L. sopracitato(39). Si è infatti stabilito che, sulla base del sistema di monitoraggio attivato dal Ministero con Decreto del 30/4/20 ("Adozione dei criteri relativi alle attività di monitoraggio del rischio sanitario di cui all'allegato 10 del decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 26 aprile 2020")(10), si istituiscano diversi sistemi di allerta a livello dei singoli ospedali, articolati in livelli: ad ogni superamento del livello precedente il piano prevede l'ampliamento della rete delle strutture coinvolte, secondo un ordine prestabilito e fino al massimo della potenzialità prevista. Tale direttiva ha dunque identificato le strutture ospedaliere dotate di determinate caratteristiche in termini di competenze e disponibilità, che possano favorire la messa a disposizione di sezioni di degenza quanto più separate dalle restanti attività svolte nella medesima struttura. Si riassumono nella Tabella 9, riportata come allegato 3a alla DGR XI/3264, i diversi livelli di gestione del numero dei posti letto disponibili in regione Lombardia per fronteggiare una nuova emergenza.

Tabella 9 Posti letto complessivi di Terapia Intensiva (con esclusione dei p.l di TI neonatale e dei letti intensivi ematologici post-trapianto) e posti letto Semi Intensivi immediatamente convertibili in TI, previsti nei vari livelli.

Terapie Intensive	PL Coorte Coronavirus	PL Coronavirus free	Totale
Livello I	150	1.296	1.446
Livello II	500	946	1.446
Livello III	800	646	1.446
Livello IV	1.100	346	1.446

Ulteriore incremento è stato previsto garantendo la pronta disponibilità di 300 posti letto allocati in 4 strutture mobili, che possono essere richiesti dalle Regioni in caso di riesacerbazione epidemica.

3.10 Studi di sieroepidemiologia (inclusi i dati pre-20 febbraio e le attività di sorveglianza)

Nella ricerca di dati ufficiali emersi dagli studi di sieroepidemiologia effettuati in Regione, non sono emersi report che fornissero informazioni circa la metodologia di raccolta dei campioni, prevalentemente “di convenienza”. Tuttavia, i dati che seguono - riferiti ai principali canali di notizie – sono un utile supporto per avere un’idea sulla diffusione effettiva dell’epidemia.

Le indagini di sieroprevalenza promosse dalla regione Lombardia sono partite il 23 aprile 2020(53). Il 22 maggio 2020 la Regione ha dichiarato che a tale data erano stati eseguiti 123.942 test sierologici, di cui 42.681 a cittadini e 81.261 al personale sanitario. Tra i cittadini, in media il 34% ha mostrato una positività anticorpale (58,3% Bergamo, 18,4% Milano, 41% Pavia, 38% Valpadana, 35% Brescia); tra gli operatori sanitari, in media il 13,5% ha sviluppato una positività anticorpale(54). Al 6 giugno 2020, i test sierologici eseguiti in Lombardia erano 264.024 di cui 161.695 su cittadini e 102.329 su operatori sanitari: positivi il 25,6% dei cittadini e il 12,6% degli operatori sanitari(55).

Rispetto ai dati diffusi dalle ATS lombarde, è noto che nel territorio dell’ATS Bergamo dal 23 aprile al 3 giugno 2020, 20.369 persone sono state sottoposte a test sierologico di ricerca di anticorpi per SARS-CoV-2, di cui 9.965 cittadini e 10.404 sanitari; tra i cittadini, la percentuale di positività è risultata del 57%, mentre tra il personale sanitario la percentuale è scesa al 30%(56). Nel solo territorio della Bassa Valle Seriana, è noto, al 5 agosto 2020, che sono stati effettuati 22.559 test sierologici: di questi, il 41,8% ha dato esito positivo e lo 0,4% ha dato esito dubbio. A Nembro la positività sierologica è risultata pari al 48,8%, ad Albino 42,6%, ad Alzano Lombardo 34,8%(57). Alla data del 10 luglio 2020, nel territorio di ATS Insubria sono stati eseguiti complessivamente 43.794 test sierologici, di cui hanno dato esito negativo 39.091 (89 %), positivo 4.394 (10%) e dubbio 309

(1%)(58). Anche nella Città Metropolitana di Milano e nella Provincia di Monza Brianza le positività rilevata a screening sierologici su lavoratori rilevavano percentuali di sieropositività attorno al 10%. Il 3 agosto 2020, l'ISTAT, assieme al Ministero della Salute, ha diffuso i primi risultati dell'indagine di sieroprevalenza condotta dal 25 maggio al 15 luglio 2020, secondo quanto previsto dal Decreto-Legge 10 maggio 2020 n. 30 "Misure urgenti in materia di studi epidemiologici e statistiche sul SARS-CoV-2", convertito in legge il 2 luglio 2020. I risultati riportati sono relativi a 64.660 persone, nella nazione, che hanno effettuato il prelievo e il cui esito è pervenuto entro il 27 luglio. Si stima che in Italia il 2,5% della popolazione residente in famiglia (escluse le convivenze) sia risultata positiva alla ricerca anticorpale. La sieroprevalenza in Lombardia è risultata essere del 7,5% (IC 95% 6,8-8,3; valore assoluto 754.331)(59). Poiché il documento citato contiene "risultati preliminari", i dati disponibili non sono ancora totalmente disaggregati per Province. Sono però stati estrapolati gli andamenti in due province lombarde, rispettivamente Bergamo e Cremona, nelle quali "il tasso di sieroprevalenza raggiungerebbe punte, rispettivamente, del 24% e del 19%". Un comunicato stampa ripreso dall'Ansa quantificava nel 3-5% la sieroprevalenza a Lecco(60), mentre un articolo del Corriere della Sera parla del 3% di sieroprevalenza a Como e Lecco e 5,1% a Pavia (Figura 14)(61).

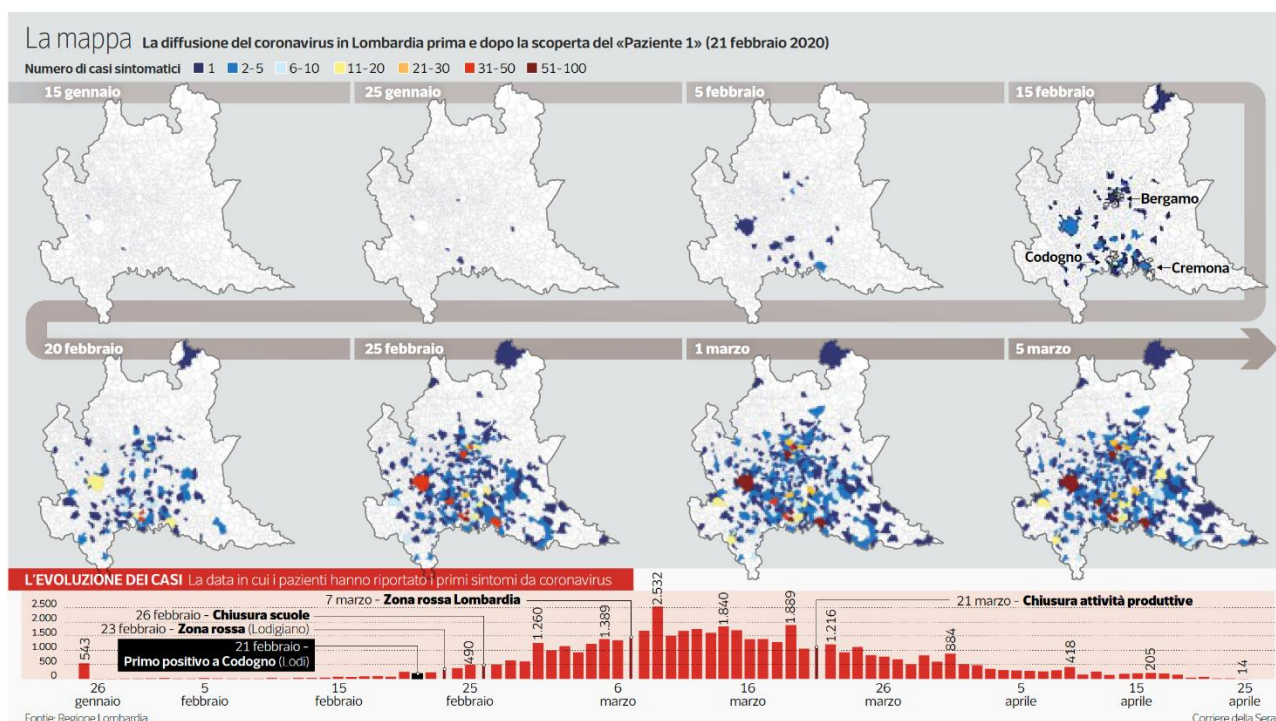


Figura 14 Distribuzione geografica dei casi di soggetti positivi a SARS-CoV-2 in Regione Lombardia dal 21 febbraio al 25 aprile. (dati di uno studio condotto da autori afferenti a ATS Città metropolitana e Regione Lombardia che non risulta pubblicato)

Nella valutazione delle differenze circa i tassi di sieroprevalenza comunicati da Regione Lombardia rispetto a quelli stimati da ISTAT, sarebbe opportuno considerare la distanza temporale che

intercorreva nell'effettuazione dei diversi test, in quanto allo stato attuale non è noto per quanto tempo perduri il valore di positività anticorpale. Inoltre, un gruppo di scienziati dell'Imperial College London ha recentemente richiamato l'attenzione sul fatto che vi potrebbe essere un elevato numero di falsi negativi al test sierologico effettuato con kit Abbott(62), la stessa azienda vincitrice del bando di gara per la fornitura dei test sierologici utili all'indagine di sieroprevalenza titolata da ISTAT e Ministero della Salute.

Tra gli studi di sieroepidemiologia del COVID-19 più interessanti emerge quello di Milani et al. in cui, analizzando il sangue dei conviventi di pazienti COVID-19, hanno riscontrato una positività anticorpale nel 15% dei soggetti che apparentemente non hanno manifestato sintomatologia(63). A Lodi, è stato eseguito uno studio su 300 sacche di sangue raccolte tra il 27/01/2020 e il 20/02/2020 - quindi prima del primo caso di Codogno - che ha riscontrato una positività ad anticorpi nel 2% dei casi, mentre analizzando altre 390 sacche di sangue raccolte tra il 18/03/2020 e il 6/04/2020 la percentuale arriva al 21%(64).

Tra gli strumenti di sorveglianza ambientale delle infezioni endemiche si può annoverare il monitoraggio della carica virale su campioni di acque reflue. Analoghi strumenti sono stati già utilizzati per altri patogeni virali, quali il virus che causa la poliomielite(65). Per quanto riguarda SARS-CoV-2, un gruppo di ricerca coordinato dal Dipartimento Ambiente e Salute dell'ISS ha effettuato uno studio sulle acque reflue, riscontrando positività microbiologica (presenza di RNA virale) in campioni prelevati nelle città di Milano e Torino, rispettivamente a dicembre 2019 e fine gennaio 2020. Ciò consente una sicura retrodatazione della circolazione del patogeno nel Nord Italia(66). L'importanza di questo tipo di analisi a livello epidemiologico viene sottolineato anche da uno studio di Hart et al. mostrando l'efficacia e le potenzialità di questa tecnica con il basso costo correlato(67).

L'8 luglio 2020 ha preso il via lo studio/progetto di sorveglianza epidemiologica di Sars-Cov-2 attraverso le acque reflue urbane (SARI, Sorveglianza Ambientale Reflue in Italia), coordinato da ISS e Conferenza delle Regioni e promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS),(68) al quale la Regione Lombardia ha aderito con la Deliberazione 3525 del 5 agosto Regione Lombardia, istituendo una "Rete lombarda per la sorveglianza ambientale di SARS-CoV-2 attraverso reflui urbani"(69).

Per quanto riguarda la possibile retrodatazione dell'epidemia lombarda, riferibile ai soli dati clinici, fonti giornalistiche hanno individuato possibili cluster di polmoniti atipiche già nei mesi di novembre-dicembre 2019 nel territorio bergamasco (in particolare Alzano Lombardo)(70). Tuttavia

un comunicato stampa diffuso da ATS Bergamo il 30 giugno 2020 ha tuttavia evidenziato come, nel territorio afferente, non vi erano stati incrementi codificati di polmonite ad eziologia ignota che esuberassero dai normali incrementi stagionali. Le variazioni rilevate dal Servizio Epidemiologico Aziendale dell'ATS di Bergamo, comparate con i trend storici a partire dal 2017, non permettono infatti di affermare evidenza di ricoveri per polmoniti COVID-like di rilevante entità nei mesi di dicembre 2019 e gennaio 2020, presente invece nei mesi di marzo-aprile 2020, rispecchiando l'andamento epidemico generale(71).

3.11 Modelli matematici previsionali

Modelli epidemiologici compartimentali sul COVID-19, di solito modelli SIR (Susceptible-Infectious-Removed) modificati, sono stati elaborati da numerose istituzioni scientifiche internazionali. L'Imperial College London ha pubblicato il 30 marzo un modello previsionale dell'andamento epidemico in 11 Paesi europei. Per l'Italia, i ricercatori hanno computato in 38mila i decessi evitati al 31 marzo 2020 grazie alle misure di contenimento. Ampio margine di incertezza è stato invece riscontrato circa le stime del tasso di attacco del COVID-19 in Italia (stima puntuale di circa 6 milioni di soggetti infetti al 28 marzo 2020, pari al 9.8% della popolazione, con intervallo di confidenza al 95% 3,2%-26%)(72).

In un successivo report pubblicato il 4 maggio, sempre l'Imperial College ha simulato l'andamento epidemico in Italia scorporando per singole regioni le 8 settimane successive al 1° maggio 2020 con tre scenari di ripristino della mobilità post "fase 2". Nel primo, si manteneva pari a quella del *lockdown*, negli altri due rispettivamente del 20% e del 40% rispetto alla mobilità pre-quarantena. Nei due scenari, la Regione Lombardia avrebbe raggiunto un tasso di attacco per COVID-19 rispettivamente del 13,79% e del 16,66%(73).

In Italia, l'ISS ha elaborato, assieme alla Fondazione Bruno Kessler, modelli previsionali utili a fronteggiare l'andamento epidemico e miranti in particolare alla quantificazione del parametro R_t su base regionale. Tali modelli attualmente non sono stati pubblicati su riviste scientifiche né divulgati tramite canali ufficiali, ma sono invece stati diffusi da fonti di stampa. Nel modello SIR stocastico presentato dalla Fondazione Bruno Kessler al Ministero della Salute e citato da "Quotidiano Sanità" del 28 aprile, sono state formulate previsioni sui livelli di diffusione dell'epidemia e sull'occupazione dei posti in terapia intensiva a seconda di diversi scenari di riapertura(74). Nell'analisi, è stata assunta una eterogeneità nella suscettibilità all'infezione dipendente dall'età. Nello scenario più estremo, denominato "A", che comprende la riapertura

totale dei settori economici considerati, l'assenza del telelavoro e la mancata chiusura delle scuole, il totale dei ricoveri in terapia intensiva ha restituito una stima puntuale di 151.231 (IC 95% 125.252 – 175.366), con il raggiungimento dell'occupazione massima dei posti letto di terapia intensiva l'8/6 (IC 95% 3/6 - 15/6).

In un articolo pubblicato sulla rivista *Eurosurveillance* il 26 marzo, gli Autori – alcuni dei quali con affiliazione Direzione Generale Prevenzione Regione Lombardia – hanno effettuato stime a partire da dati epidemiologici dei 593 comuni lombardi che avevano riportato trasmissione comunitaria(75).

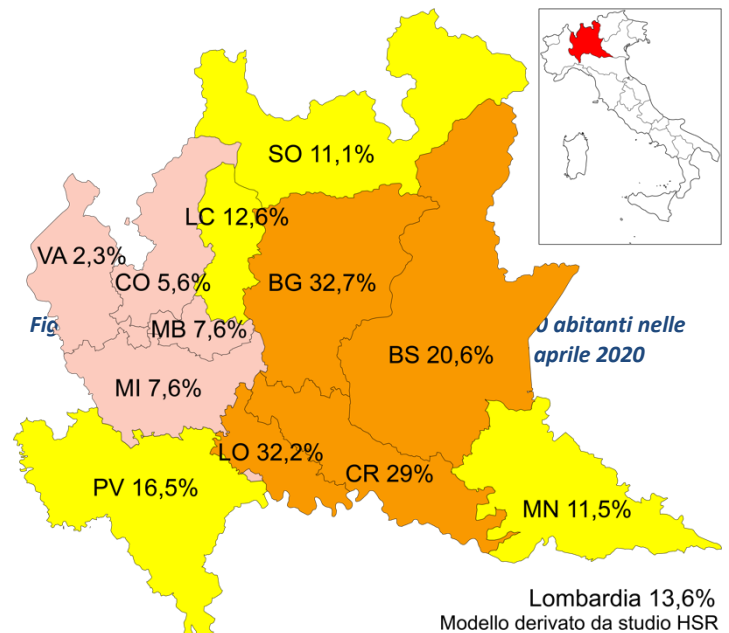
Per il periodo 9-28 marzo 2020, l'incidenza cumulativa nazionale proiettata è risultata pari ad oltre 250 mila casi, di cui 37 mila con necessità di

ricovero in terapia intensiva. Le assunzioni alla base del modello sono state volutamente impostate come "estreme": nessun intervento sanitario ed un numero riproduttivo di base R_0 pari a 3,1.

Due ulteriori modelli, elaborati per le riviste *Frontiers in Public Health* e *International Journal of Environmental Research and Public Health*, hanno preso la Lombardia come caso di studio, calibrando i parametri epidemiologici in base all'andamento epidemico di inizio maggio ed effettuando simulazioni su diversi scenari. Sono state considerate le chiusure (lockdown) e parametrati il periodo di incubazione e di contagiosità. Le previsioni per gli scenari "intermedi" di entrambi gli studi computano – in modo piuttosto accurato – tra i 15mila e 30mila decessi per COVID-19 in Regione Lombardia. Ampi i range previsti per la letalità e la prevalenza, entrambi imputabili al ruolo ancora parzialmente oscuro dei soggetti asintomatici quali *reservoir* di infezione(27, 76).

Un modello pubblicato per *Journal of Clinical Medicine* si è invece occupato di predire possibili strategie di limitazione dei contatti da implementare durante la "fase 2", con un confronto interregionale tra Lombardia ed Emilia-Romagna(77).

Signorelli et al. hanno stimato la prevalenza di infezioni in Regione Lombardia (e anche nelle regioni italiane) considerando come parametri il tasso di mortalità specifico per COVID-19 (aggiornato al 7 aprile 2020) e il tasso di letalità effettivo, calcolato sulla base di lavori scientifici pubblicati(30, 78, 79). Ne è emerso un quadro con variazioni importanti tra le province orientali più colpite



dall'epidemia (Bergamo, Brescia, Cremona e Lodi) e quelle occidentali incluse Milano e Monza-Brianza (Figura 15). Tali dati rivelano una suscettibilità diversa della popolazione all'infezione nell'ottica della seconda ondata epidemica.

In conclusione, giova ricordare come i modelli epidemiologici poggino, per definizione, su assunzioni soggette a continua modifica "in corso di evento". I modelli possono quindi costituire validi indicatori di *trend*, specie quando il numero di casi attivi sia sufficientemente elevato, mentre poco valore predittivo assumono se sono interpretati come una fedele riproduzione delle dinamiche epidemiche in atto in specifici contesti territoriali. A tal proposito, un articolo divulgativo pubblicato sulla prestigiosa rivista *Nature* illustra i potenziali fraintendimenti interpretativi cui è soggetto il numero R (sia R_0 sia R_t)(80).

Conclusioni

La presente revisione è stata condotta dal gruppo di ricerca in Sanità Pubblica dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano nell'ambito di un progetto finanziato dalla DG Welfare di Regione Lombardia ed ha previsto una revisione sistematica della letteratura scientifica biomedica (*peer reviewed*) e di altri documenti e dati diffusi dall'inizio dell'epidemia fino al 30 luglio. Sono stati poi inseriti aggiornamenti ritenuti significativi per il periodo 1 agosto-25 settembre 2020.

L'analisi della letteratura scientifica, condotta secondo le linee guida internazionali per le revisioni sistematiche, ha evidenziato un relativo ridotto numero di contributi con analisi di dati originali sull'epidemiologia dell'infezione da COVID-19 in Lombardia, prima area europea dove sono stati notificati casi di trasmissione autoctona del SARS-CoV-2. Tuttavia, la disponibilità aggiuntiva di altre fonti (statistiche correnti, rapporti, dati epidemiologici diffusi a mezzo stampa, definite in gergo tecnico "letteratura grigia") hanno consentito una prima lettura e interpretazione della dinamica epidemiologica della malattia COVID-19 in Lombardia.

Una considerazione tecnica importante è legata al fatto che spesso sono stati diffusi e pubblicati – nel corso dell'epidemia - dati epidemiologici non accompagnati dagli opportuni commenti tecnici o "aggiustamenti", che avrebbero potuto meglio farli interpretare e contestualizzare. In particolare, la diffusione di dati assoluti (e non di tassi), le aggregazioni per aree amministrative molto difformi per diffusione della epidemia, i denominatori incerti (casi totali che hanno effetto sul calcolo della letalità) rendono le assunzioni più complesse e suscettibili di diverse e anche opposte interpretazioni.

Appare comunque rilevante, nella ricostruzione della dinamica della prima fase epidemica di COVID-19 in Regione Lombardia, sottolineare come il virus fosse già in circolazione ben prima della notifica del primo caso (20 febbraio), sulla base di diversi contributi scientifici. L'infezione - e la malattia che ne consegue - ha iniziato quindi a circolare dal mese di gennaio 2020 (e forse anche antecedentemente), senza che il fatto fosse noto, anche a causa di modello di sorveglianza epidemiologica - previsto in quella fase dal Ministero della Salute con la Circolare n. 2302 del 27 gennaio 2020 - che non prevedeva l'esecuzione su larga scala di test diagnostici, peraltro, all'epoca, non ancora validati in modo sistematico. Inoltre, altro elemento, non di meno conto, è che nei primi periodi dell'epidemia non si disponeva, a livello internazionale, di test diagnostici in grado di permettere una reale e certa identificazione dei casi. Con queste premesse le evidenze emerse fin qui dall'analisi dell'epidemiologia dell'epidemia da COVID-19 in Lombardia si possono così sintetizzare:

1. La Lombardia è stata la prima regione europea con casi autoctoni notificati di SARS-CoV-2, con una crescita di infezioni, di malati e di decessi molto rilevanti nelle prime settimane ed un anticipo temporale dell'epidemia di circa 10-30 giorni rispetto alle altre aree europee maggiormente interessate dalla pandemia (Francia, Spagna, Regno Unito) e agli Stati Uniti.
2. Analisi retrospettive indicano che il virus sia circolato in periodi antecedenti al primo caso confermato, sicuramente già dal mese di dicembre 2019 e forse anche antecedentemente. Ne sono prova analisi sierologiche su sangue raccolto e monitoraggi ambientali (RNA virale nei liquami).
3. All'inizio di marzo 2020 il numero di contagiati della regione Lombardia era già molto alto, ma il valore di replicazione era uguale e in alcuni casi più basso di altre regioni, dimostrando come, dopo la primissima fase (con un R_0 probabilmente superiore a 3), la Lombardia sia comunque riuscita a beneficiare delle misure di contenimento e mitigazione adottate per contenere e/o ritardare l'epidemia.
4. Si ribadisce il fatto che, nonostante la notifica del primo caso sia avvenuta quasi simultaneamente (20 febbraio) così come l'istituzione delle zone rosse (Codogno e Vo') le situazioni epidemiologiche delle regioni Lombardia e Veneto sono state sensibilmente diverse, in quanto dalla fine di febbraio in poi il Veneto ha sempre contato circa un decimo di casi notificati e di deceduti rispetto alla Lombardia⁹⁻²². I due focolai principali (area di Codogno-Lodi e area di Bergamo) hanno generato una diffusione dell'epidemia attraverso vie di comunicazione e commerciali, dimostrando proprio come la reale causa della diffusione

dell'infezione sia stata determinata dalla movimentazione e dal contatto tra persone. A dimostrazione di ciò, le province più colpite sono risultate essere quelle dei focolai principali e quelle limitrofe (Brescia, Cremona e Piacenza e secondariamente Lecco, Parma, Mantova e Pavia). Tutto ciò è avvenuto presumibilmente nelle 2-3 settimane antecedenti al 20 febbraio ed è diminuita drasticamente dopo l'adozione delle note misure di contenimento (zone rosse) e mitigazione (*lockdown*). Ciò ha anche contribuito ad evitare una diffusione rilevante nel capoluogo metropolitano di Milano.

5. L'età avanzata della popolazione lombarda (così come quella nazionale) e la diffusione di patologie croniche sono state all'origine dell'elevato numero assoluto di decessi. I tassi di letalità per COVID-19 specifici per fascia d'età mostrano differenze rilevanti (dal 3% al 30% per gli under-70 e over-80). Tuttavia, i dati analizzati mostrano come le strutture assistenziali (ospedali ed RSA) hanno giocato un ruolo di amplificazione della diffusione dell'infezione, ma non hanno costituito elemento deterministico per la diffusione della stessa.
6. Mettendo a confronto la Lombardia con altre regioni Europee ed extraeuropee con caratteristiche demografiche, sociali ed economiche simili, viene evidenziato che la mortalità a 70 giorni dall'inizio dell'epidemia è risultato per larga parte simile nelle diverse aree, dimostrando come la risposta delle autorità sanitarie della Lombardia, trascorsa l'iniziale fase epidemica di sensibile difficoltà, non si è discostata in modo rilevante, per modalità ed efficacia di azione, a quello di altri Paesi. I dati più recenti (30 settembre 2020) indicano che la Lombardia sia probabilmente all'inizio di una "seconda ondata" epidemica di proporzioni da analizzare e valutare nella sua dinamica.
7. È plausibile ritenere che il picco iniziale di mortalità "*out-of-hospital*" – ben dimostrata dai dati di mortalità generale dell'ISTAT - sia ascrivibile alla grande pressione che i servizi ospedalieri hanno dovuto fronteggiare nella primissima fase epidemica, con una evidente difficoltà di supporto da parte della rete di medicina territoriale; ma anche dai numerosi operatori sanitari colpiti dall'infezione e dal timore da parte dei pazienti di recarsi presso strutture sanitarie per il pericolo di contagio.
8. La prima ondata epidemica si è risolta in circa dieci settimane, come avvenuto anche negli altri paesi europei. Nella prima fase l'epidemia ha avuto una diffusione, almeno apparentemente, a prevalenza ospedaliera (considerando che in una prima fase, i test diagnostici erano riservati solo ai sintomatici) con infezioni in pazienti e personale sanitario; successivamente (tra la 5 e la 7° settimana) il carico maggiore è stato determinato dalle RSA e altre strutture socio-sanitarie

secondarie che ha incrementato la curva epidemica della Regione e tenuto per molte settimane relativamente alta la mortalità. L'andamento successivo ha dimostrato buona capacità di applicare le misure di sorveglianza epidemiologica e di contenimento, che non ha portato tuttavia ad un azzeramento dei contagi, complici la progressiva ripresa delle attività economiche e il progressivo incremento delle trasmissioni in ambito domestico e per aggregazioni di persone in ambienti confinati.

In conclusione, possiamo affermare che la malattia da coronavirus (COVID-19), dopo un breve periodo iniziale di diffusione più circoscritta nella provincia cinese di Wuhan, ha mostrato tendenza a invadere rapidamente vastissimi territori e continenti. In tutti i luoghi colpiti, la malattia proliferava senza che si trovassero terapie specifiche e misure di contenimento efficaci. L'attuazione di significative e consistenti strategie di prevenzione è stata quindi l'arma principale per combattere il contagio, e la predisposizione di misure sanitarie e di policy globalmente condivise è diventata una priorità di sanità pubblica. Il processo di preparazione e risposta alle emergenze di salute pubblica, formulate quando si verifica una situazione grave e inaspettata che comporta implicazioni per la salute pubblica oltre i confini nazionali dello Stato colpito, come in questo caso, prevede sempre azioni congiunte da parte di tutti gli organismi nazionali e internazionali (documento di riferimento in tal senso è il Regolamento Sanitario Internazionale, uno strumento giuridico internazionale il cui obiettivo è di "garantire la massima sicurezza contro la diffusione internazionale delle malattie, [...] attraverso il rafforzamento della sorveglianza delle malattie infettive mirante ad identificare, ridurre o eliminare le loro fonti di infezione o fonti di contaminazione, il miglioramento dell'igiene aeroportuale e la prevenzione della disseminazione di vettori).

La Lombardia – prima regione europea colpita dal SARS-CoV-2 – dopo una prima fase di sconcerto e di sforzi concentrati prevalentemente alla crescente domanda di assistenza ospedaliera, si è meglio organizzata per effettuare da un lato l'attività di sorveglianza epidemiologica e dall'altro di mantenere le misure di contenimento e mitigazione senza compromettere in modo rilevante lo svolgimento delle attività economiche, culturali e sociali. Dopo un "inizio" di seconda ondata, inizialmente alimentata da casi "importati" e mantenuta da contagi prevalentemente domestici, sarà interessante seguire l'evoluzione a seguito della riapertura delle scuole, della ripresa di quali tutte le attività commerciali ed economiche, della pressione sui trasporti pubblici locali e del passaggio alla stagione climaticamente più fredda. I dati epidemiologici che emergeranno tra ottobre e dicembre potranno dettare l'agenda delle successive misure di prevenzione da adottare,

in attesa della auspicata disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci che possano aprire la strada all'immunità di gruppo contro il SARS-CoV-2.

Milano, 2 ottobre 2020

Riferimenti bibliografici

1. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases—Wuhan, China 2019– 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(4):61-2.
2. World Health Organization. Timeline: WHO's COVID-19 response 2020 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>].
3. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. 2020.
4. Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *Arxiv*; 2020.
5. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100-e.
6. Ulteriori determinazioni in ordine all'emergenza epidemiologica da COVID-19. Seduta del 08/03/2020, Deliberazione n. XI/2906 (2020).
7. Annullamento e integrale sostituzione per mero errore materiale del decreto del direttore generale della dg welfare n. 3351 del 14/03/2020 "disposizioni integrative in attuazione della dgr n. Xi/2906 dell'8/03/2020 per l'organizzazione della rete ospedaliera in ordine all'emergenza epidemiologica da COVID-19, Decreto n. 3353 (15/03/2020).
8. Protezione Civile. Ordinanza del Capo della Protezione Civile n. 640 del 27 febbraio 2020. 2020.
9. Ministero della Salute. Circolare n. 11715 del 3 aprile 2020, "Pandemia di COVID-19 – Aggiornamento delle indicazioni sui test diagnostici e

sui criteri da adottare nella determinazione delle priorità. Aggiornamento delle

indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio". Allegato 1.

10. Ministero della Salute. Decreto 30 aprile 2020, "Adozione dei criteri relativi alle attività di monitoraggio del rischio sanitario di cui all'allegato 10 del decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 26 aprile 2020". <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/05/02/20A02444/sg>.
11. COVID-19: Indicazioni in merito ai test sierologici. Seduta del 12/05/2020, Deliberazione n. XI/3131 (2020).
12. Cislighi C. La Lombardia ha controllato l'epidemia meglio del Veneto? *Scienzainrete*, 26/05/2020. <https://www.scienzainrete.it/articolo/lombardia-ha-controllato-lepidemia-meno-del-veneto/cesare-cislighi/2020-05-26>.
13. 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.
14. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic - Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
15. Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento della Protezione Civile. COVID-19 Italia, monitoraggio. Accessed August 13, 2020. <https://github.com/pcm-dpc/COVID-19>.
16. Epicentro e Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza integrata COVID-19: i principali dati nazionali. Published 2020. Accessed August 25, 2020. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>.
17. Epicentro. Impatto dell'epidemia Covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente, periodo gennaio-maggio 2020.; 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/Rapp_Istat_Iss_9luglio.pdf.
18. Signorelli C, Frascella B, the Association of School of Public Health in the European Region (ASPHER). How to count illness? Basic epidemiological concepts for understanding the COVID-19 pandemic. <https://www.aspher.org/download/429/how-to-count-illness.pdf>.
19. 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):1775-6.
20. Epicentro. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>.

21. Riccardo F, Ajelli M, Andrianou XD, Bella A, Del Manso M, Fabiani M, et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, Italy, 28 January to 31 March 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(49):2000790.
22. Ministero della Salute. Epidemia COVID-19 - Aggiornamento Nazionale 14 Maggio 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_14-maggio-2020.pdf.
23. Ministero della Salute. Epidemia COVID-19 - Aggiornamento Nazionale 9 Giugno 2020.
24. Ministero della Salute. Epidemia COVID-19 - Aggiornamento Nazionale 4 agosto. 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_4-agosto-2020.pdf.
25. Li Y, Campbell H, Kulkarni D, Harpur A, Nundy M, Wang X, et al. The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. *Lancet Inf Dis*. in press.
26. Epicentro e Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19: Aggiornamento nazionale (appendice): 22 settembre 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_22-settembre-2020_appendix.pdf.
27. Carcione JM, Santos JE, Bagaini C, Ba J. A Simulation of a COVID-19 Epidemic Based on a Deterministic SEIR Model. *Front Public Health*. 2020;8:230-.
28. ISTAT. Impatto dell'epidemia COVID-19 sulla mortalità totale della popolazione residente, primo trimestre 2020. 4 maggio 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/Rapporto_Istat_ISS.pdf.
29. Odone A, Delmonte D, Scognamiglio T, Signorelli C. COVID-19 deaths in Lombardy, Italy: data in context. *Lancet Public Health*. 2020;5(6):e310.
30. Signorelli C, Odone A, Gianfredi V, Bossi E, Bucci D, Oradini-Alacreu A, et al. The spread of COVID-19 in six western metropolitan regions: a false myth on the excess of mortality in Lombardy and the defense of the city of Milan. *Acta Biomed*. 2020;91(2):23-30.
31. Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study. *Bmj*. 2020;369:m1835.
32. ATS Milano Città Metropolitana. Valutazione degli eccessi di mortalità nel corso dell'epidemia COVID-19 nella popolazione dell'ATS Milano. <https://www.ats-milano.it/portale/Epidemiologia/Valutazione-dellepidemia-COVID-19>.
33. ISTAT. Impatto dell'epidemia Covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente (Pubblicato Il 4 Giugno 2020).; 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/Rapp_Istat_Iss_3Giugno.pdf.
34. Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, Earn DJ, Simonsen L. Mortality due to influenza in the United States - an annualized regression approach using multiple-cause mortality data. *Am J Epidemiol*. 2006;163(2):181-7.
35. Michelozzi P, de'Donato F, Scortichini M, Pezzotti P, Stafoggia M, De Sario M, et al. Temporal dynamics in total excess mortality and COVID-19 deaths in Italian cities. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1238.
36. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galli L, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol*. 2020;217:108509.
37. Istituto Superiore di Sanità. Survey nazionale sul contagio COVID-19 nelle Strutture residenziali e socio-sanitarie - Report Finale, Aggiornamento 5 Maggio 2020. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/sars-cov-2-survey-rsa-rapporto-finale.pdf>.
38. ATS Milano Città Metropolitana. Valutazione degli eccessi di mortalità nel corso dell'epidemia COVID-19 nei residenti delle RSA. 4 giugno 2020. <https://www.scienzainrete.it/files/Report%20RSA%20ATS%20Milano.pdf>.
39. Piano di riordino della rete ospedaliera: Attuazione dell'art. 2 del D.L. 34/2020. Seduta del 16/06/2020, (2020).
40. Aggiornamento degli indirizzi per l'organizzazione delle attività sanitarie in relazione all'andamento dell'epidemia da Covid-19, D.d.g. 6 agosto 2020 n. 9583 (2020).
41. Bernucci C, Brembilla C, Veiceschi P. Effects of the COVID-19 Outbreak in Northern Italy: Perspectives from the Bergamo Neurosurgery Department. *World Neurosurg*. 2020;137:465-8.e1.
42. Ghio S, Ferlini M, Scelsi L, Ferrario M, Camporotondo R, Vicentini A, et al. [COVID-19 pandemic: the need to reorganize a Cardiology Department in a hospital of the Lombardy Region, Italy]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020;21(5):358-9.

43. Iannaccone S, Alemanno F, Houdayer E, Brugliera L, Castellazzi P, Cianflone D, et al. COVID-19 rehabilitation units are twice as expensive as regular rehabilitation units. *J Rehabil Med*. 2020;52(6):jrm00073.
44. Jereczek-Fossa BA, Palazzi MF, Soatti CP, Cazzaniga LF, Ivaldi GB, Pepa M, et al. COVID-19 Outbreak and Cancer Radiotherapy Disruption in Lombardy, Northern Italy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020;32(7):e160-e1.
45. Maggi U, De Carlis L, Yiu D, Colledan M, Regalia E, Rossi G, et al. The impact of the COVID-19 outbreak on liver transplantation programs in Northern Italy. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1840-8.
46. Sorrentino L, Guaglio M, Cosimelli M. Elective colorectal cancer surgery at the oncologic hub of Lombardy inside a pandemic COVID-19 area. *J Surg Oncol*. 2020;122(2):117-9.
47. Magro F, Perazzo P, Bottinelli E, Possenti F, Banfi G. Managing a Tertiary Orthopedic Hospital during the COVID-19 Epidemic, Main Challenges and Solutions Adopted. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13).
48. Zagra L, Faraldi M, Pregliasco F, Vinci A, Lombardi G, Ottaiano I, et al. Changes of clinical activities in an orthopaedic institute in North Italy during the spread of COVID-19 pandemic: a seven-week observational analysis. *Int Orthop*. 2020;44(8):1591-8.
49. Farina M, Barbisoni F, Bertacchini S, Boretta I, Bucci R, Maggio M, et al. An account of the first hours of the Covid-19 epidemic at the Nephrology Unit in Lodi (Lombardy). *G Ital Nefrol*. 2020;37(2).
50. Roscigno M, Naspro R, Piccichè A, Muttin F, Angiolilli D, Deiana G, et al. A Snapshot from the Department of Urology in Bergamo Evaluating the Timeline of the SARS-CoV-2 Outbreak: Which Patients Are We Missing? *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1120-3.
51. de Girolamo G, Cerveri G, Clerici M, Monzani E, Spinogatti F, Starace F, et al. Mental Health in the Coronavirus Disease 2019 Emergency-The Italian Response. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(9):974-6.
52. Regione Lombardia. Comunicato stampa: "Coronavirus in Lombardia: i dati di marzo 2020." 2020 [Available from: <https://www.lombardianotizie.online/coronavirus-in-lombardia-i-dati-di-marzo-2020/>].
53. Regione Lombardia. Comunicato stampa: "Coronavirus, Gallera: dal 23 aprile al via test sierologici. Si parte da Bergamo, Brescia, Lodi e Cremona" 21 aprile 2020 [Available from: <https://www.lombardianotizie.online/coronavirus-23-aprile-test/>].
54. Regione Lombardia. Comunicato stampa: "Covid, Gallera: 124.000 test sierologici su sanitari e cittadini in quarantena" 22 maggio 2020 [Available from: <https://www.lombardianotizie.online/covid-test-sierologici/>].
55. Sky-tg24. "Coronavirus, in Lombardia test sierologici su oltre 161mila cittadini: positivo il 25,6%". 6 giugno 2020. <https://tg24.sky.it/milano/2020/06/12/test-sierologici-coronavirus-lombardia>.
56. Bergamo. IG-. "Ats Bergamo, test sierologici su 10mila cittadini: il 57% è risultato positivo". 8 giugno 2020. <https://www.ilgiorno.it/bergamo/cronaca/test-sierologici-1.5200033>.
57. Regione Lombardia. Comunicato stampa: Covid, Gallera: terminati screening sierologici nella Bassa Valle Seriana 5 agosto 2020 [Available from: <https://www.lombardianotizie.online/sierologici-valle-seriana/>].
58. ATS Insubria. Comunicato stampa: Report cumulativo dell'attività di Testing. 10 luglio 2020. <https://www.ats-insubria.it/news/6052-report-cumulativo-dell-attivita-di-testing>.
59. ISTAT. Report: primi risultati dell'indagine di sieroprevalenza sul SARS-CoV-2". 3 agosto 2020. <https://www.istat.it/it/files//2020/08/ReportPrimiRisultatiIndagineSiero.pdf>.
60. ANSA. "Indagine sieroprevalenza, valori massimi in Lombardia: 7,5%". 3 agosto 2020. https://www.ansa.it/lombardia/notizie/2020/08/03/indagine-sieroprevalenza-valori-massimi-in-lombardia-75_3d9712bc-5186-4390-adc0-504061fb7e0d.html.
61. Corriere della Sera. "Coronavirus, i veri numeri del contagio in Italia: 1,5 milioni di casi". 4 agosto 2020. https://www.corriere.it/cronache/20_agosto_04/coronavirus-veri-numeri-contagio-italia-15-milioni-casi-429ab770-d5a7-11ea-9379-bda036273e46.shtml.
62. Rosadas C, Randell P, Khan M, McClure MO, Tedder RS. Testing for responses to the wrong SARS-CoV-2 antigen? *Lancet*. 2020;396(10252):e23.
63. Milani GP, Montomoli E, Bollati V, Albetti B, Bandi C, Bellini T, et al. SARS-CoV-2 infection among asymptomatic homebound subjects in Milan, Italy. *Eur J Intern Med*. 2020;78:161-3.
64. Percivalle E, Cambiè G, Cassaniti I, Nepita EV, Maserati R, Ferrari A, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 specific neutralising antibodies in blood donors from the Lodi Red Zone in Lombardy, Italy, as at 06 April 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(24).

65. Hindiyeh MY, Moran-Gilad J, Manor Y, Ram D, Shulman LM, Sofer D, et al. Development and validation of a real time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) assay for investigation of wild poliovirus type 1-South Asian (SOAS) strain reintroduced into Israel, 2013 to 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(7):20710.
66. La Rosa G, Iaconelli M, Mancini P, Bonanno Ferraro G, Veneri C, Bonadonna L, et al. First detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewaters in Italy. *Sci Total Environ.* 2020;736:139652.
67. Hart OE, Halden RU. Computational analysis of SARS-CoV-2/COVID-19 surveillance by wastewater-based epidemiology locally and globally: Feasibility, economy, opportunities and challenges. *Sci Total Environ.* 2020;730:138875.
68. Istituto Superiore di Sanità. CS N°41 - 2020: "Acque reflue e coronavirus, al via la rete sentinella di sorveglianza epidemiologica". 8 luglio 2020. https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/cs-n%25C2%25B041-2020-acque-reflue-e-coronavirus-al-via-la-rete-sentinella-di-sorveglianza-epidemiologica-%25C2%25A0.
69. Adozione del piano di potenziamento e riorganizzazione della rete di assistenza, in attuazione dell'art. 1 DL 34, convertito con modificazioni dalla legge 17 luglio 2020, n. 77. Seduta del 05/08/2020, Deliberazione n. XI/3525 (2020).
70. AdnKronos. "Covid, ad Alzano 110 polmoniti "sospette" tra novembre e gennaio". 30 giugno 2020. https://www.adnkronos.com/fatti/cronaca/2020/06/30/covid-alzano-polmoniti-sospette-tra-novembre-gennaio_QQUQjM843lvxUqmcu7WecO.html.
71. ATS Bergamo. Comunicato stampa: "Coronavirus e ricoveri per polmoniti atipiche: le analisi del Servizio Epidemiologico Aziendale di ATS Bergamo". 30 giugno 2020. https://www.ats-bg.it/upload/asl_bergamo/gestionedocumentale/CSATSBG2020-06-30coronaviruspolmonitiatipiche_784_31071.pdf.
72. Imperial College London. Report 13 - Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. 30 marzo 2020. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-13-europe-npi-impact/>.
73. Imperial College London. Report 20 - Using mobility to estimate the transmission intensity of COVID-19 in Italy: a subnational analysis with future scenarios. 4 maggio 2020. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-20-italy/>.
74. Fondazione Bruno Kessler. "Valutazione di politiche di riapertura utilizzando contatti sociali e rischio di esposizione professionale". Citato da Quotidiano Sanità: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1389403.pdf>.
75. Guzzetta G, Poletti P, Ajelli M, Trentini F, Marziano V, Cereda D, et al. Potential short-term outcome of an uncontrolled COVID-19 epidemic in Lombardy, Italy, February to March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(12).
76. Godio A, Pace F, Vergnano A. SEIR Modeling of the Italian Epidemic of SARS-CoV-2 Using Computational Swarm Intelligence. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10).
77. Reno C, Lenzi J, Navarra A, Barelli E, Gori D, Lanza A, et al. Forecasting COVID-19-Associated Hospitalizations under Different Levels of Social Distancing in Lombardy and Emilia-Romagna, Northern Italy: Results from an Extended SEIR Compartmental Model. *J Clin Med.* 2020;9(5).
78. Signorelli C, Odone A, Gianfredi V, Bossi E, Bucci D, Oradini-Alacreu A, et al. COVID-19 mortality rate in nine high-income metropolitan regions. *Acta Biomed.* 2020;91(9-S):7-18.
79. Villa M. Coronavirus: La letalità in Italia, tra apparenza e realtà.: Italian Institute for International Political studies,; 2020.
80. Adam D. A guide to R - the pandemic's misunderstood metric. *Nature.* 583. England2020. p. 346-8.

Allegato 1

Ricerca realizzata nell'ambito del:

PROGETTO: Welfare regionale lombardo a tutela degli anziani e dei pazienti cronici: impatto dell'emergenza COVID-19.

WP 5 – Ricostruzione delle dinamiche dell'epidemia da COVID-19 in Lombardia e ricadute sanitarie, psicologiche e sociali (WP-leader: HSR; Partecipanti: HSR (terza parte UniPavia))

Il WP5 è un preambolo che include un'analisi epidemiologica dell'epidemia da COVID-19 in Lombardia con revisione sistematica dei dati pubblicati su riviste indicizzate e su rapporti, degli andamenti di incidenza, mortalità e ricoveri per provincia e comuni e impatto delle principali misure di contenimento e organizzative. Include l'analisi sulla mortalità per COVID-19 e generale (dati ISTAT), dati di ricovero ospedaliero, analisi di provvedimenti amministrativi, analisi dei dati riguardanti le infezioni nel personale sanitario, confronti interregionali e internazionali, analisi dei dati (sierologici e ambientali) antecedenti alla notifica del primo caso (20 febbraio 2020), al fine di retrodatare l'inizio dell'epidemia. La disponibilità di tali dati, oltre a costituire un'analisi epidemiologica indipendente del periodo gennaio-giugno 2020, è propedeutica ed utile per il miglior sviluppo dei WP1, WP2, WP3 e WP4. La metodologia di indagine e di stesura del rapporto finale si avvale di un advisor esterno appartenente a Ente o organizzazione referenziata.

Rapporto a cura di: Carlo Signorelli, Anna Odone, Vincenza Gianfredi, Federica Balzarini, Daria Bucci, Roberto Croci, Giovanni Gaetti, Giuseppe Stirparo – Università Vita-Salute San Raffaele, Milano con la collaborazione (advisor) del Dr. Ranieri Guerra (Organizzazione Mondiale della Sanità)