

# Differenze sesso/genere nella letalità COVID-19: cosa dicono e non dicono i dati

## Sex/gender differences in COVID-19 lethality: what the data say, and do not say

Cristina Mangia,<sup>1</sup> Antonello Russo,<sup>2</sup> Serenella Civitelli,<sup>3</sup> Emilio Antonio Luca Gianicolo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Istituto di scienze dell'atmosfera e del clima, Consiglio nazionale delle ricerche, Lecce

<sup>2</sup> Associazione Salute Pubblica, Brindisi

<sup>3</sup> Dipartimento di scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze, Università di Siena

<sup>4</sup> University Medical Centre of Johannes Gutenberg University Mainz, Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, Mainz (Germania)

**Corrispondenza:** Cristina Mangia; c.mangia@isac.cnr.it

### RIASSUNTO

**INTRODUZIONE:** dalla letteratura scientifica si evincono differenze di genere e di sesso nello sviluppo, nella sintomatologia e nell'evoluzione di diverse malattie, nella risposta ai farmaci e nei percorsi terapeutici. Anche con riferimento a COVID-19 sono emerse alcune differenze di genere.

**OBIETTIVI:** analizzare i dati della pandemia di COVID-19 per fascia di età e genere in Italia, Germania, Spagna e Svezia, caratterizzati dall'aver messo in atto differenti politiche di contenimento della pandemia, con l'obiettivo di rilevare eventuali caratteristiche interpretabili con la lente delle differenze di genere.

**MATERIALI E METODI:** sono stati analizzati i dati dei casi accertati e dei decessi associati a COVID-19 nel periodo marzo-maggio 2020 in Italia, Spagna, Germania e Svezia e dati di mortalità generale per tutte le cause in Italia. Gli indicatori utilizzati sono la letalità aggiustata per ritardo temporale e i rapporti standardizzati di mortalità (SMR), con associati intervalli di confidenza (IC90%), per la mortalità generale.

**RISULTATI:** nei Paesi indagati, le donne sono più vulnerabili al contagio nelle fasce di età 30-60 anni. La letalità basata sui casi e decessi accertati risulta sempre maggiore tra gli uomini. Il rapporto uomini/donne è pari a 1,7 in Italia, Spagna e Svezia e a 1,4 in Germania. Per tutti i Paesi, il rapporto risulta più alto in età giovanile. L'analisi dei dati di mortalità osservata/attesa in Italia nello stesso periodo rispetto alla media del 2015-2019 mostra un eccesso comparabile tra i due generi con un SMR pari a 132 per gli uomini e a 127 per le donne.

**CONCLUSIONI:** la pandemia di COVID-19 colpisce entrambi i generi con alcune differenze: il rischio di infezione è maggiore nelle donne, mentre la letalità è maggiore negli uomini. Queste differenze mettono in evidenza la necessità di comprendere meglio l'interazione sesso/genere ed età sia per la sorveglianza epidemiologica sia per una maggiore adeguatezza al genere dei trattamenti profilattici e terapeutici in corso. Tale approfondimento è però possibile solo se i dati che si riferiscono a sintomi, malattie pregresse, assistenza sanitaria a livello primario e ospedaliero, alle caratteristiche del ricovero e al decorso siano pubblicati disaggregati per età e genere. L'analisi delle cause di morte potrebbe aiutare a comprendere meglio l'incremento di mortalità per entrambi i generi, ma in particolare per le donne, per le quali, dai dati di casi e decessi accertati, appare una minore letalità per COVID-19.

**Parole chiave:** sesso, genere, Coronavirus, medicina di genere

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** scientific literature indicates that there are sex, and gender differences in the development, symptom-

#### COSA SI SAPEVA GIÀ

- Esistono differenze di genere e di sesso nello sviluppo, nella sintomatologia e nell'evoluzione di diverse malattie, nella risposta ai farmaci e nei percorsi terapeutici.
- Anche nell'epidemia di COVID-19 sono emerse alcune differenze tra uomini e donne.

#### COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

- Il confronto dei dati COVID-19 tra Paesi con diverse politiche di contenimento della pandemia mette in evidenza come uomini e donne manifestino differenze nel rischio di infezione, maggiore nelle donne, e nella letalità, maggiore per gli uomini.
- Il rapporto della letalità uomini/donne aumenta nelle fasce d'età più basse.
- I dati di mortalità osservati/attesi in Italia nel periodo marzo-maggio 2020 rispetto al 2015-2019 mostrano per le donne un eccesso non spiegato dal numero dei decessi attribuiti a COVID-19.

atology and evolution of different diseases, in the response to drugs and in the therapeutic pathways. Even in the COVID-19 epidemic some sex/gender differences emerged.

**OBJECTIVES:** to analyze COVID-19 epidemic data by gender and age in Italy, Germany, Spain, and Sweden, characterized by having implemented different pandemic containment policies, with the aim of observing any characteristics that can be interpreted with the lens of sex/gender differences.

**MATERIALS AND METHODS:** we used confirmed cases and deaths associated with COVID-19 for Italy, Spain, Germany, and Sweden from respective national surveillance databases. Mortality data for Italy were also analysed. The period of investigation was March-May 2020. As indicators, we used the case fatality ratio adjusted for time delay and SMR for mortality.

**RESULTS:** women are more vulnerable to COVID-19 infection in the 30-60-year age group. Case fatality ratio is higher in men than women, with a ratio men/women equal to 1.7 in Italy, Spain, and Sweden and 1,4 in Germany. The ratio increases in the lower age groups. The analysis of the mortality data observed/expected in Italy in the same period with respect to 2015-2019 shows a comparable excess with SMR equal to 132 for men and 127 for women.

**CONCLUSIONS:** COVID-19 affects both genders with some differences in the incidence, higher in women, and lethality, higher in men. These differences highlight the need to better understand the sex/gender and age interaction both for epidemiological surveillance and for a better gender-appropriateness of the ongoing prophylactic and therapeutic treatments. This would be possible if all health indicators (symptoms, past illnesses, primary and hospital-level health care, hospitalization, etc.) were provided by age and gender. Analysis of the causes of death could help to better understand the increase in mortality for both genders, in particular for women, for whom a lower lethality for COVID-19 appears from data.

**Keywords:** sex, gender, Coronavirus, gender medicine

## INTRODUZIONE

Un'ampia letteratura scientifica indica differenze tra uomini e donne nello sviluppo e nell'evoluzione di diverse malattie, come anche nella sintomatologia e nell'interpretazione di uno stesso sintomo da parte sia delle persone sia dei medici curanti. Le possibili spiegazioni investono sia il piano biologico, ovvero le differenze fisiologiche, le differenze ormonali e le risposte del sistema immunitario, sia quello socioculturale del genere, ovvero differenze di esposizione, di comorbidità e fattori di rischio legati ai differenti ruoli, comportamenti sociali e di potere tra uomini e donne.<sup>1-4</sup>

Differenze di sesso e di genere sono emerse anche nella trasmissione, nel decorso e nell'esito di diverse malattie infettive con vantaggi per gli uomini o per le donne a seconda dell'agente infettivo e del Paese colpito.<sup>5</sup> Il potenziale di diffusione e gli alti tassi di mortalità di alcune di queste malattie, soggette anche a focolai ed epidemie, richiedono risposte e sorveglianza precise e tempestive ai fini della prevenzione e del controllo delle stesse. Nonostante fortemente raccomandate dall'Organizzazione mondiale della sanità,<sup>5</sup> le analisi per genere per la sorveglianza e la risposta alle epidemie sono ancora poco implementate. Sul piano epidemiologico, la raccolta dei dati divisi per genere ha fatto notevoli passi in avanti (si veda, per esempio, la Global health 50/50 Research Initiative),<sup>6</sup> ma rimane assente in alcuni Paesi o risulta molto spesso parziale, riguardando solo alcuni indicatori e non altri. Ciò rende particolarmente complessa l'interpretazione delle differenze di genere con implicazioni sul piano della prevenzione, del controllo e dei percorsi terapeutici.

Una delle motivazioni di scarsa attenzione alla relazione sesso/genere nella diffusione delle malattie infettive è che questa chiama in causa diverse discipline tra cui l'epidemiologia, le scienze mediche e biologiche, le scienze sociali e la demografia che, invece, spesso tendono a lavorare in modo separato. A questo si aggiunge che la medicina di genere è stata spesso associata genericamente alla salute delle donne, e che molti ritengono ancora oggi che la medicina di genere si riferisca alle patologie a carico della sfera sessuale-riproduttiva.

Anche nella pandemia di COVID-19, a livello internazionale sono emerse alcune differenze sia nell'incidenza sia nella letalità. Per queste differenze sono state proposte varie interpretazioni, alcune basate sul sesso, ovvero sulle differenze biologiche, immunologiche e ormonali, altre maggiormente focalizzate sullo stile di vita, sulla presenza di comorbidità o attitudine al fumo.<sup>7-11</sup> Nella maggior parte degli studi, gli indicatori si riferiscono solo ad alcuni aspetti della pandemia (casi o decessi), non sempre stratificati per età, e più raramente si riferiscono a sintomatologia e/o percorsi terapeutici, rendendo complessa una reale interpretazione delle differenze. Inoltre, la grande variabilità nelle politiche sanitarie e di accertamento dei casi e dei decessi tra i vari Paesi e all'interno dello stesso Paese e nelle varie fasi della pandemia complica il quadro interpretativo.

L'obiettivo di questo lavoro è di analizzare i dati della pandemia di COVID-19 per fascia di età e genere in Italia, Germania, Spagna e, parzialmente, per la Svezia, Paesi caratterizzati dall'aver messo in atto differenti politiche sanitarie, con l'obiettivo di far emergere eventuali caratteristiche comuni interpretabili in termini di sesso/genere.

## MATERIALI E METODI

I dati relativi ai casi accertati e ai decessi per COVID-19 in Italia sono derivati dall'Istituto superiore di sanità.<sup>12</sup> Per le denunce di infortuni e decessi sul lavoro per COVID-19 i dati sono di fonte Inail (Istituto nazionale infortuni sul lavoro).<sup>13</sup>

I dati relativi ai casi accertati e ai decessi per COVID-19 in Germania sono estratti dal sito web istituzionale dell'Istituto Robert Koch<sup>14</sup>. I dati relativi alla Spagna sono derivati dai bollettini del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias,<sup>15</sup> mentre quelli relativi alla Svezia sono ricavati dalla Public Health Agency of Sweden.<sup>16</sup> Questi ultimi, tuttavia, non sono pubblicati disaggregati per sesso ed età. Casi e decessi in altri Paesi provengono dal Global health 50/50<sup>6</sup> che rinvia ai documenti delle istituzioni ufficiali per singolo Paese.

Per l'Italia, sono stati consultati i dati di mortalità generale, nella popolazione generale e nella fascia 65+, per il periodo dal 1 marzo al 31 maggio 2020.<sup>17</sup>

Al fine di individuare possibili elementi comuni e differenze tra i vari Paesi, rispetto alla variabile genere è stato utilizzato il numero dei casi accertati, il rapporto di letalità, ovvero la percentuale di casi che muoiono a causa della malattia prima di guarire o soccombere a patologie preesistenti.

Il rapporto grezzo di letalità, tuttavia, è distorto in quanto non tiene conto del periodo di tempo (ritardo) che passa tra l'accertamento dei casi e il decesso di alcuni di essi.<sup>18</sup> Al fine di minimizzare questo *bias*, si è calcolato il rapporto di letalità aggiustato per questo ritardo (CFR del *case fatality ratio*). Come suggerito in letteratura, per i calcoli è stato considerato un ritardo di 7 giorni.<sup>19</sup> Pertanto, sono stati selezionati i casi accertati fino al 26 maggio e i decessi registrati fino al 3 giugno.

I dati sono stratificati per classi di età, considerando che molte delle differenze biologiche e ormonali, ma anche sociali, tra uomini e donne sono fortemente dipendenti dell'età. Dati disaggregati per genere ed età sono accessibili solo per Italia, Germania e Spagna.

Il rapporto di mortalità standardizzato SMR per il periodo marzo-maggio 2020 rispetto alla media del periodo 2015-2019 è stato rielaborato per genere e utilizzando come riferimento i quozienti di mortalità del quinquennio 2015-2019 nelle classi di età 0-64, 65+.

## RISULTATI

### ACCERTAMENTO DEI CASI

Il numero dei casi accertati di COVID-19 per genere varia tra Paese e Paese. In Italia, le percentuali di casi accerta-

ti di COVID-19 tra uomini e donne si sono modificate nel tempo. Al 31 marzo 2020, i casi accertati erano 99.716, di cui il 55,4% per il genere maschile.<sup>20</sup> Al 26 maggio 2020, i casi accertati sono stati 230.811, con percentuali invertite di casi accertati tra i due generi: il 45,9% dei casi accertati è di genere maschile e il 54,1% è di genere femminile.<sup>21</sup> Le stesse tendenze sono state osservate anche in Germania, Spagna e Svezia (tabella 1).

**DECESSI COVID-19 E RAPPORTO DI LETALITÀ CON RITARDO DI 7 GIORNI**

In tabella 2 sono riassunti i dati dei casi e decessi per fascia di età e genere in Italia, Spagna e Germania. Complessivamente per Italia, Spagna e Svezia il rapporto uomini/donne della letalità è pari a 1,7. È di 1,4 per la Germania. All'aumentare dell'età si osserva un aumento della letalità sia tra gli uomini sia tra le donne nella fascia 20-59 anni, laddove tale rapporto è all'incirca pari a 3, per scendere al di sotto di 2 nelle fasce più anziane (figura 1).

Questo trend è simile in molti altri Paesi del mondo.<sup>6</sup> In Italia, un'ulteriore conferma di un elevato rapporto di letalità uomini/donne nell'età tra 20-59 anni è fornita dai dati Inail.<sup>13</sup> Al 31 maggio, Inail registrava 47.022 denunce di infortunio a seguito di COVID-19. Il 71,7% di esse era registrato tra le donne, con un'età media per entrambi i generi di 47 anni. Il 72,1% delle denunce di infortunio era registrato dal settore della sanità e dell'assistenza sociale. La categoria dei tecnici della salute era la più colpita (41,3% delle denunce complessive), di cui circa l'84% si riferiva a infermieri, la cui categoria è costituita al 75% da donne. Per quanto riguarda i decessi, Inail riportava 208 denunce di infortunio con esito mortale a seguito di COVID-19. L'82,7% dei decessi si registra(va) tra gli uomini. L'età media al decesso era di 57 anni per le donne e di 59 anni per gli uomini. Di questi decessi, il 40% era registrato fra il personale sanitario e socioassistenziale.

**MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE**

L'analisi dei decessi per tutte le cause dal 1 marzo al 31

maggio 2020 confrontati con la media del quinquennio precedente consente di mettere in evidenza eventuali eccessi di mortalità che potrebbero essere dovute sia alle morti da COVID-19 non accertate sia a quelle indirettamente collegate alla pandemia dovuti, per esempio, alla diminuzione dell'accesso alle cure sanitarie.

La tabella 3 conferma, per entrambi i generi, un eccesso di mortalità per tutte le cause tra gli ultrasessantacinquenni. Complessivamente, gli eccessi di mortalità negli uomini (+32%) e nelle donne (+27%) sono nello stesso ordine di grandezza. Nel confronto tra le fasce di età, si osserva che l'eccesso maggiore per gli uomini rispetto alle donne si è verificato nella fascia 0-65 anni. Il confronto tra la differenza osservati/attesi mortalità per tutte le cause (tabella 3) e i decessi attribuiti a COVID-19 (tabella 2) mostra che questa differenza è più del doppio per le donne rispetto agli uomini.

**DISCUSSIONE**

Un punto critico incontrato durante la pandemia COVID-19 è quello della stima corretta del numero dei casi e dei decessi attribuibili al virus SARS-CoV-2 all'interno dei singoli Paesi e nel confronto tra Paesi differenti. Persone che entrano in contatto con il virus sono generalmente considerate "infette" se il virus si replica nel loro corpo ed evoca una risposta (per esempio, del sistema immunitario). Tuttavia, non tutti gli individui infetti mostrano la stessa intensità dei sintomi. Le persone sono considerate sintomatiche se presentano un quadro clinico tipico, paucisintomatiche se sono presenti sintomi minimi, asintomatiche se non compaiono sintomi nonostante l'infezione.<sup>22</sup> Inoltre, secondo l'Organizzazione mondiale della sanità e lo European Centre for Disease Prevention and Control,<sup>23</sup> un caso di COVID-19 è definito come "confermato" dopo la conferma di laboratorio, indipendentemente da segni e sintomi clinici. Le indagini sierologiche su intere popolazioni potranno fornire informazioni più indicative sul numero totale di casi. Di fatto, nei numeri riportati agli inizi di giugno, solo una piccola percentuale di asintomatici

PAESI	I PERIODO: SETTIMANA 31 MARZO 2020			II PERIODO: SETTIMANA 26 MAGGIO 2020		
	CASI ACCERTATI	% UOMINI	% DONNE	CASI ACCERTATI	% UOMINI	% DONNE <sup>f</sup>
ITALIA <sup>a,b</sup>	99.716	55,4	44,6	230.811	45,9	54,1
GERMANIA <sup>c</sup>	61.672	52,3	47,7	182.240	47,8	52,2
SPAGNA <sup>d,e</sup>	56.113	50,0	50,0	248.953	43,0	57,0
SVEZIA <sup>f,g</sup>	3.917	53,0	47,0	34.865	40,7	59,3

<sup>a</sup> [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica\\_31marzo%20ITA.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_31marzo%20ITA.pdf)

<sup>b</sup> [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-9\\_26-maggio-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-9_26-maggio-2020.pdf)

<sup>c</sup> <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>

<sup>d</sup> [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion\\_62\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_62_COVID-19.pdf)

<sup>e</sup> [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion\\_113\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_113_COVID-19.pdf)

<sup>f</sup> [https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/smittsamma-sjukdomar/vektorrapporter-COVID-19/2020/COVID-19-vektorrapport-vecka-13-2020\\_final.pdf](https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/smittsamma-sjukdomar/vektorrapporter-COVID-19/2020/COVID-19-vektorrapport-vecka-13-2020_final.pdf)

<sup>g</sup> <https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/smittsamma-sjukdomar/vektorrapporter-COVID-19/2020/COVID-19-vektorrapport-vecka-22-final.pdf>

**Tabella 1.** Totale dei casi accertati in Italia, Germania, Spagna e Svezia nella settimana del 31 marzo 2020 e del 26 maggio 2020. Valori assoluti e percentuali.  
**Table 1.** Comparison between the total of men and women confirmed cases in the week of 31 March 2020 and 26 May 2020.

ETÀ (ANNI)	ITALIA			SPAGNA			GERMANIA		
	CASI <sup>a</sup>	DECESSI <sup>b</sup>	CFR_DEL	CASI <sup>c</sup>	DECESSI <sup>d</sup>	CFR_DEL	CASI <sup>e</sup>	CASI <sup>e</sup>	CASI <sup>e</sup>
<b>UOMINI</b>									
0-9	1.015	1	0,1	501	1	0,2	2006	0	0,0
10-19	1.724	0	0,0	802	3	0,4	3946	2	0,1
20-29	5.685	11	0,2	4.683	15	0,3	13031	6	0,0
30-39	8.026	41	0,5	8.754	42	0,5	13023	15	0,1
40-49	12.513	203	1,6	14.817	140	0,9	12165	49	0,4
50-59	19.210	869	4,5	18.885	467	2,5	17703	218	1,2
60-69	18.494	2.528	13,7	18.369	1283	7,0	10515	594	5,6
70-79	19.033	6.071	31,9	18.414	3326	18,1	7281	1298	17,8
80+	20.315	9.299	45,8	21.745	6336	29,1	7401	2557	34,5
Totale	106.015	19.023	17,9	106.970	11.613	10,9	87.071	4.739	5,4
<b>DONNE</b>									
0-9	903	4	0,4	432	1	0,2	1826	1	0,1
10-19	1.718	0	0,0	950	2	0,2	4229	0	0,0
20-29	7.240	4	0,1	9.573	9	0,1	13658	3	0,0
30-39	9.902	22	0,2	14.891	21	0,1	12743	6	0,0
40-49	17.427	76	0,4	21.490	77	0,4	14179	18	0,1
50-59	22.221	264	1,2	25.141	192	0,8	19251	72	0,4
60-69	12.385	779	6,3	16.944	539	3,2	9422	211	2,2
70-79	14.107	2.606	18,5	15.093	1.564	10,4	6770	620	9,2
80+	38.810	9.575	24,7	37.469	6515	17,4	13091	2876	22,0
Totale	124.713	13.330	10,7	141.983	8.920	6,3	95.169	3.807	4,0
<b>UOMINI E DONNE</b>									
0-9	1.918	5	0,3	933	2	0,2	3.832	1	0,0
10-19	3.442	0	0,0	1.752	5	0,3	8.175	2	0,0
20-29	12.925	15	0,1	14.256	24	0,2	26.689	9	0,0
30-39	17.928	63	0,4	23.645	63	0,3	25.766	21	0,1
40-49	29.940	279	0,9	36.307	217	0,6	26.344	67	0,3
50-59	41.431	1.133	2,7	44.026	659	1,5	36.954	290	0,8
60-69	30.879	3.307	10,7	35.313	1.822	5,2	19.937	805	4,0
70-79	33.140	8.677	26,2	33.507	4.890	14,6	14.051	1.918	13,7
80+	59.125	18.874	31,9	59.214	12.851	21,7	20.492	5.433	26,5
Totale	230.728	32.353	14,0	248.953	20.533	8,2	182.240	8.546	4,7

<sup>a</sup> [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_26-maggio-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_26-maggio-2020.pdf)

<sup>b</sup> [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_3-giugno-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_3-giugno-2020.pdf)

<sup>c</sup> [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion\\_113\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_113_COVID-19.pdf)

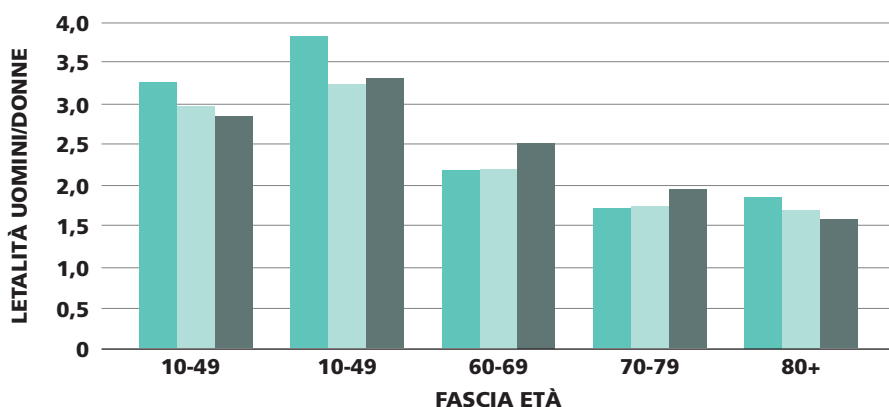
<sup>d</sup> [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion\\_120\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_120_COVID-19.pdf)

<sup>e</sup> <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>

<sup>f</sup> [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/2020-06-04-en.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-06-04-en.pdf?__blob=publicationFile)

**Tabella 2.** Confronto tra casi e decessi totali in Italia, Spagna e Germania. Per Italia e Germania i casi si riferiscono alla settimana 26 maggio 2020, i decessi alla settimana del 3 giugno 2020. Per la Spagna si riferiscono rispettivamente alle settimane del 21 maggio e 28 maggio 2020.

**Table 2.** Comparison between total cases and deaths in Italy, Spain and Germany. Cases refer to the week of May 26, 2020 and deaths to that of June 3, 2020 for Italy and Germany. Respectively 21 May and 28 May 2020 for Spain.



**Figura 1.** Rapporto letalità uomini/donne per fascia di età.

**Figure 1.** Lethality ratio men/women for age groups.

DECESSI	UOMINI				DONNE			
	ATTESI MEDIA 2015-2019 1 MARZO 31 MAGGIO	OSSERVATI 2020 1 MARZO 31 MAGGIO	OSSERVATI / ATTESI	SMR %	ATTESI MEDIA 2015-2019 1 MARZO 31 MAGGIO	OSSERVATI 2020 1 MARZO 31 MAGGIO	OSSERVATI / ATTESI	SMR %
0-64	10.080	11.685	1605	116	6.122	6.377	255	104
65- 74	13.144	16.880	3736	128	8.041	9.340	1.299	116
75-84	24.960	32.743	7783	131	20.904	25.542	4.638	122
85+	28.208	34.647	6439	123	47.059	59.281	12.222	126

Tabella 3. Mortalità attesa e osservata periodo marzo-maggio 2020 tra uomini e donne. Italia. Fonte dei dati: Istat.

Table 3. Expected and observed mortality in the period 1 March 2020 and 31 May 2020. Italy. Data source: Italian National Institute of Statistics.

e paucisintomatici sembra sia stata identificata, come messo in evidenza dalla successiva indagine sierologica a cura di Istat-ISS<sup>24</sup>, e questo ha implicazioni importanti quando si considerano gli indicatori che si utilizzano per valutare il numero totale di casi. L'eterogeneità nella registrazione della morte influisce sul numeratore del rapporto di letalità e questo può essere un fattore importante quando si confrontano Paesi diversi. Se, per esempio, un determinato Paese esegue l'accertamento della presenza del virus *post-mortem* e classifica i positivi al test come decessi per COVID-19, ciò può portare a una sopravvalutazione della letalità. Viceversa, specie nelle fasi più acute della pandemia, può essere che non tutti i decessi con sintomi associabili a COVID-19 siano stati accertati.

La percentuale di donne tra i casi accertati è aumentata nel tempo. L'assenza di dati per genere relativi ai tamponi eseguiti non consente, tuttavia, di interpretare adeguatamente questo risultato. La maggiore percentuale di donne positive nel secondo periodo potrebbe essere dovuta al fatto che, superato il primo periodo di emergenza, si siano testate persone asintomatiche in categorie dove le donne sono più rappresentate come per esempio tra le lavoratrici della sanità. Viceversa, in Cina, al 20 febbraio 2020, la frequenza dei casi era maggiore negli uomini con il 51% dei casi.<sup>25</sup> Le differenze tra i Paesi nel numero totale dei casi accertati di COVID-19 nei due generi possono essere reali o il risultato di confronti trasversali preliminari ai vari stadi della pandemia, alle diverse modalità di accertamento dei casi e alle diverse modalità di esposizione avvenute prima e durante il periodo di *lockdown* che possono aver esposto maggiormente la popolazione femminile.

Come si evince dai dati Inail,<sup>13</sup> l'esposizione professionale è un fattore determinante. L'elevato numero dei casi di contagio tra le donne in due periodi della pandemia è legato sicuramente al fatto che queste, in Italia come in molti Paesi europei, nel settore sanitario, rappresentino più del 70% del personale sanitario impiegato nell'assistenza diretta dei pazienti.<sup>26</sup> L'eccessiva proporzione di donne nel settore sanitario nelle attività di post-intubazione segnalata nello studio di Boghdadly et al.<sup>27</sup> potrebbe essere associata anche ai dispositivi di sicurezza (DPI) progettati per la forma del corpo maschile, come avviene in tanti altri settori e ora oggetto di studi da parte del Royal College of

Nursing.<sup>28</sup> Tenendo conto che le donne rappresentano i tre quarti del personale sanitario in Italia e in molti Paesi europei, si pone la questione della capacità di proteggere adeguatamente un ampio settore della forza lavoro e se l'assenza di adeguata protezione sia eticamente accettabile. Inoltre, è necessario sottolineare che i dati Inail, riferiti solo alle persone assicurate, cioè dotate di un contratto di lavoro regolare, possono essere gravati da *bias* di genere, particolarmente significativi proprio nel settore a maggior rischio di esposizione professionale a COVID-19, ovvero quello dei lavoratori addetti alla cura/assistenza. Secondo il Rapporto Censis 2015, aggiornato al 2017,<sup>29</sup> infatti, nella categoria a larga prevalenza femminile delle colf/badanti/baby sitter, si stima che 6 persone su 10 lavorino in nero. A fronte degli 854.526 lavoratori domestici registrati dall'Inps, si calcola che gli effettivi occupati siano circa 2 milioni, dei quali più di 1 milione di irregolari.

Anche un'altra forma di lavoro in nero è appannaggio prevalentemente del genere femminile, il cosiddetto "lavoro domestico non retribuito" che è svolto, soprattutto per le attività di pulizia e di cura/assistenza diretta di bambini, anziani e disabili, non solo dalle casalinghe, ma anche dalla maggior parte delle donne che hanno un'occupazione fuori casa.<sup>30</sup> Il reale impatto del rischio professionale su eventuali infezioni/morti da COVID-19 in questi gruppi non è desumibile, mentre è verosimile ipotizzare che le lavoratrici straniere e irregolari possano addirittura non aver voluto/potuto avere contatti con il SSN.

Un altro aspetto da tenere presente nell'accertamento dei casi, specie nel primo periodo della pandemia, può essere legato a sintomatologie differenti manifestate nei due generi. Negli uomini si registra una più alta frequenza di febbre, dispnea, polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto e altri sintomi di insufficienza renale. Nelle donne è stata registrata una più alta frequenza di mal di gola, vomito e diarrea, ostruzione nasale e mal di testa.<sup>31,32</sup> Questo potrebbe portare a diagnosi minori nelle donne che hanno meno spesso i sintomi "tipici" ampiamente pubblicizzati di COVID-19, e hanno manifestazioni che possono essere più facilmente attribuite, sia dalle donne stesse sia dai medici curanti, a patologie più banali. Tale fenomeno, che rappresenta un altro *bias* di genere, è purtroppo ben noto e fonte di ritardi ed errori diagnostici per molte patologie.<sup>33</sup>

È anche da tenere presente che la gravità del decorso della malattia è espresso in termini di ricoveri e ricoveri in terapia intensiva. Coerentemente con il maggior numero di decessi, gli uomini sono ricoverati in ospedale in percentuale maggiore. Questo può avere ripercussioni sull'accertamento del dato di decesso per COVID-19 in pazienti non ospedalizzati e ciò riguarderebbe prevalentemente le donne. In Italia, i dati di mortalità per tutte le cause, in linea con quanto si osserva in altri studi, confermano un aumento significativo della mortalità femminile, che non sembra trovare riscontro nel dato dei decessi attribuibili a COVID-19.<sup>34</sup> Esistono studi che riportano come i medici siano più portati a interpretare più facilmente i sintomi degli uomini come organici e quelli delle donne come psicosociali e che le donne di età pari o superiore a 50 anni, a parità di gravità della malattia, hanno meno probabilità rispetto agli uomini di essere ricoverate in unità di terapia intensiva o di ricevere interventi salvavita.<sup>35-38</sup> Anche se non tutti gli studi giungono alle stesse conclusioni, alcuni autori segnalano, inoltre, che le donne ricevono cure non ottimali per molte patologie acute e vengono ammesse alle terapie intensive con maggior difficoltà.<sup>39</sup> Ciò implicherebbe che le donne possano essere tra le persone maggiormente trattate a domicilio (dove muoiono) dopo aver manifestato sintomi simil-COVID-19 più o meno gravi, magari interpretati come aggravamento di una condizione preesistente o dei quali si è sottostimata la gravità.

Il reale impatto di COVID-19 nel genere femminile potrebbe essere, di conseguenza, sottostimato perché le donne hanno minori tassi di ospedalizzazione, oltre ad avere minor possibilità di una corretta diagnosi e un trattamento non ottimale.

Un altro *bias* di genere nell'analizzare i dati di mortalità può essere dovuto all'incertezza sulle cause di morte delle persone ricoverate nei presidi socioassistenziali e sociosanitari dove, secondo i dati Istat, sono assistite 382.634 persone; di queste, il 75% delle 218.000 non autosufficienti sono donne,<sup>40</sup> Dalla *survey* nazionale condotta dall'ISS sul contagio di COVID-19 nelle strutture residenziali e sociosanitarie risulta che solo il 7,4% dei quasi 10.000 deceduti ha fatto un tampone e che il 33,8% di chi non lo ha fatto aveva manifestazioni simil-influenzali che possono essere state facilmente inquadrate non correttamente.<sup>41</sup> Ciò implica che nelle RSA le morti da COVID-19 delle donne che non sono state ricoverate potrebbero essere state sottostimate.

Un altro aspetto da tenere in considerazione per la differente mortalità fra i due generi è che il maggior rischio di morte da polmonite e da BPCO (broncopneumopatia cronico-ostruttiva) negli uomini è noto da tempo, sebbene quest'ultima sia più frequente nelle donne. La spiegazione potrebbe risiedere sia nelle differenze anatomico-fisiologiche del parenchima polmonare sia degli aspetti peculiari che la stessa patologia assume nei due generi, ma anche al maggior danno indotto dal fumo, fattore di rischio più presente negli uomini.<sup>42</sup>

L'assenza di dati specifici di molti indicatori per genere rende difficile l'interpretazione del quadro epidemiologico relativo alle differenze sesso/genere in questa pandemia. A questo si aggiunge che molto spesso le analisi stratificate per genere riportano una classificazione dei dati per età raggruppando i dati nella fascia 0-64 e 65+, senza considerare che per le donne cambiamenti rilevanti da un punto di vista ormonale si verificano in menopausa. Al fine di individuare possibili ruoli giocati dagli ormoni anche nella risposta uomini/donne all'infezione da SARS-CoV-2 sarebbe necessario avere la stratificazione dei dati per genere e singole classi di età.

## CONCLUSIONI

La pandemia di COVID-19 colpisce entrambi i generi, sebbene con alcune differenze sul rischio di contagio, che risulta maggiore nelle donne, e sulla letalità, che risulta essere maggiore negli uomini. Queste differenze, comuni in Paesi con differenti politiche sanitarie, mettono in evidenza la necessità di comprendere meglio l'interazione sesso/genere ed età sia per la sorveglianza epidemiologica sia per adeguare al genere i trattamenti profilattici e terapeutici in corso. Questo è reso possibile se tutti gli indicatori sanitari (sintomi, malattie pregresse, assistenza sanitaria a livello primario e ospedaliero, caratteristiche del ricovero e decorso) vengono forniti per età e genere.

Il rapporto uomini/donne della letalità tra pazienti COVID-19 è simile nei Paesi indagati ed è sfavorevole agli uomini (+40; +70%). Al contrario, la mortalità osservata/attesa in Italia nello stesso periodo rispetto alla media 2015-2019 mostra eccessi comparabile tra i due generi.

L'analisi delle cause di morte potrebbe aiutare a comprendere meglio l'incremento di mortalità per entrambi i generi, in particolare per la popolazione femminile, per la quale dai dati accertati appare una minore mortalità per COVID-19. Si conferma che un'analisi di genere di una patologia o di un'epidemia richiede non solo di stratificare a valle i dati per genere, ma presuppone un disegno a monte dello studio, che faccia delle analisi specifiche di sesso/genere un *endpoint* primario.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Ringraziamenti.** Si ringraziano Ann Sophie Karlsson e Annasar Carnahan della Public Health Agency of Sweden per aver fornito i dati relative alla Svezia.

**Data di sottomissione:** 06.08.2020

**Accettazione:** 01.12.2020

## BIBLIOGRAFIA

- Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender aspects in clinical medicine. Springer Science & Business Media 2011.
- Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(4):713-27.
- Short SE, Yang YC, Jenkins TM. Sex, Gender, Genetics, and Health. *Am J Public Health* 2013;103(Suppl 1):S93-101.10.
- Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & Society Series on Sex and Science. EMBO Rep* 2012;13(7):596-603.
- World Health Organization. Addressing sex and gender in epidemic-prone infectious diseases. Geneva, WHO, 2007. Disponibile all'indirizzo: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43644/9789241595346\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43644/9789241595346_eng.pdf)
- Global Health 5050. Sex, gender and Covid-19. 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://globalhealth5050.org/covid19/> (ultimo accesso: 06.08.2020).
- Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 2020;11(1): 1-13.
- Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):e20.
- Klein S L, Dhakal S, Ursin RL, Deshpande S, Sandberg K, Mauvais-Jarvis F. Biological sex impacts COVID-19 outcomes. *PLoS Pathog* 2020;16(6):e1008570.
- Falahi S, Kenarkoobi A. Sex and gender differences in the outcome of patients with COVID 19. *J Med Virol* 2020; 1-2.
- Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein S L. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology* 2020. doi: 10.1002/jmv.26243. Online ahead of print.
- Istituto Superiore di Sanità. SARS-CoV-2. Consulta i dati. Disponibile all'indirizzo: [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)
- Istituto Nazionale Infortuni sul Lavoro. I dati delle denunce da COVID-19. Aggiornamento al 31 maggio 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.inail.it/cs/inter-net/docs/alg-scheda-tecnica-contagi-covid-31-maggio-2020.pdf> (ultimo accesso: 21.09.2020).
- Robert Koch Institute. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) daily situation report. Disponibile all'indirizzo: [https://www.rki.de/EN/Home/homepage\\_node.html](https://www.rki.de/EN/Home/homepage_node.html)
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Secretaria General de Sanidad. Disponibile all'indirizzo: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm>
- Public health agency of Sweden. Disponibile all'indirizzo: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/COVID-19/statistik-och-analyser/veckorapporten-om-COVID-19/> (ultimo accesso: 05.08.2020).
- Istat-ISS. Impatto dell'epidemia COVID-19 sulla mortalità totale della popolazione residente periodo gennaio-maggio 2020. Istat 2020. Disponibile all'indirizzo: [https://www.istat.it/it/files//2020/07/Report\\_ISS\\_Istat\\_Cause-di-morte-Covid.pdf](https://www.istat.it/it/files//2020/07/Report_ISS_Istat_Cause-di-morte-Covid.pdf) (ultimo accesso: 21.09.2020).
- Russell TW, Hellewell J, Abbott S, Jarvis CI, van Zandvoort K, CMMID nCov working group (2020). Using a delay-adjusted case fatality ratio to estimate under-reporting. *Centre for Mathematical Modeling of Infectious Diseases Repository*. Disponibile all'indirizzo: [https://cmmid.github.io/topics/covid19/global\\_cfr\\_estimates.html](https://cmmid.github.io/topics/covid19/global_cfr_estimates.html)
- Gianicolo E, Riccetti N, Blettner M, Karch A. Epidemiological Measures in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:336-42.
- Istituto Superiore di Sanità. Epidemia Covid-19. Aggiornamento Nazionale. 2020. Disponibile all'indirizzo: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica\\_31marzo%20ITA.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_31marzo%20ITA.pdf) (ultimo accesso: 21.09.2020).
- Istituto Superiore di Sanità. Epidemia Covid-19. Aggiornamento Nazionale. 2020. Bollettino sorveglianza integrata COVID-19. Aggiornamento al 26 maggio 2020. Disponibile all'indirizzo: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_26-maggio-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_26-maggio-2020.pdf) (ultimo accesso: 21.09.2020).
- Istituto Superiore di Sanità. Primi risultati dell'indagine di sieroprevalenza sul SARS-CoV-2. Disponibile all'indirizzo: <https://www.istat.it/it/files//2020/08/Report-PrimiRisultatiIndagineSiero.pdf> (ultimo accesso: 21.09.2020).
- Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: basic concepts of microbial omensalism, colonization, infection, and disease. *Infect Immun* 2000;68:6511-18.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition and European surveillance for COVID-19, as of 2 March 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/en/COVID-19/surveillance/case-definition/ultimo> (ultimo accesso: 21.09.2020).
- World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-COVID-19-final-report.pdf> (ultimo accesso: 21.09.2020).
- Boniol M, Mclsaac M, Xu L, Wuliji T, Diallo K, Campbell J. Gender equity in the health workforce: analysis of 104 countries WHO 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311314/WHO-HIS-HWF-Gender-WP1-2019.1-eng.pdf?ua=1>
- El Boghdady K, Wong DJN, Owen R et al. Risks to healthcare workers following tracheal intubation of patients with COVID 19: a prospective international multicentre cohort study. *Anaesthesia* 2020;75(11):1437-47.
- Turner MA, Marshall SD. Can gendered personal protective equipment design account for high infection rates in female healthcare workers following intubation? *Anaesthesia* 2021;76(1):132-33.
- Censis. Sostenere il welfare familiare. Censis 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.assindatcolf.it/wp-content/uploads/2018/04/rubrica-statistiche-dossier-assindatcolf-aggiornamento-rapporto-censis-welfare-familiare-2017-pdf.pdf>
- Istat. I tempi della vita quotidiana. Lavoro, conciliazione, parità di genere e benessere soggettivo. Istat 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://www.istat.it/it/files//2019/05/ebook-I-tempi-della-vita-quotidiana.pdf>
- Lechien JR, Chiesa Estomba CM, Place S et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 European patients with mild to moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med* 2020;288(3):335-44.
- Cantero MTR. Health statistics and invisibility by sex and gender during the COVID-19 epidemic. *Gac Sanit* 2020;S0213-9111(20)30091-1.
- Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims based investigation. *Cancer* 2014;120(4):555-61.
- Krieger N, Chen JT, Waterman PD. Excess mortality in men and women in Massachusetts during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395(10240):1829.
- Bernstein B, Kane R. Physicians' attitudes toward female patients. *Med Care* 1981;19(6):600-08.
- Colameco S, Becker LA, Simpson M. Sex bias in the assessment of patient complaints. *J Fam Pract* 1983;16(6):1117-21.
- Smith RC, Gardiner JC, Lyles J et al. Exploration of DSM-IV criteria in primary care patients with medically unexplained symptoms. *Psychosomatic medicine* 2005;67(1):123.
- Hamberg K. Gender bias in medicine. *Womens Health (Lond)* 2008;4(3):237-43.
- de Torres JP, Cote CG, López MV et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009;33(3):528-35.
- Istat. Presidi socio-assistenziali e socio-sanitari. Istat 2018. Disponibile all'indirizzo: [https://www.istat.it/it/files//2018/05/Presidi-residenziali\\_2015.pdf](https://www.istat.it/it/files//2018/05/Presidi-residenziali_2015.pdf)
- Istituto Superiore di Sanità. Survey nazionale sul contagio COVID-19 nelle strutture residenziali e sociosanitarie. ISS 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/sars-cov-2-survey-rsa-rapporto-finale.pdf>
- Vezzani A, Manca C, Ermio C. Gender disparities in the intensive care unit. *Italian Journal of Gender-Specific Medicine* 2016;2(1):22-27.