

The hospitalization burden of influenza: just the tip of the iceberg?

Global & Regional Health Technology Assessment
Volume 2018: 1–9
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2284240318777148
journals.sagepub.com/home/grh


Arianna Bertolani¹, Giovanni Fattore^{1,2} and Fabrizio Pregliasco^{3,4}

Abstract

Introduction: The codes used to report hospital admissions due to influenza viruses are likely to underestimate the real incidence of influenza-related cases.

Methods: In order to estimate this burden we ran a negative binomial model, in which the numbers of weekly admissions for respiratory and cardiovascular diseases were regressed based on influenza syndrome surveillance data (InfluNet), average temperature and seasonality terms.

Results: On average over the 2008-2015 period, in addition to 4,407 admissions coded as influenza, we estimated 15,206 additional admissions attributable to influenza. Overall, the total estimated hospital burden attributable to influenza/influenza-like cases is about €37m per year.

Discussion: This estimate should be used for policy making (e.g., vaccine strategies) and operation management choices (e.g., planning and staffing beds during influenza peaks) and encourage the involvement of general practitioners and pediatricians for early symptom control to avoid hospitalization for less severe cases.

Keywords

Complications, Hospitalization costs, Influenza, Italy, Negative binomial regression

Date received: 19 January 2018; revised: 19 April 2018; accepted: 24 April 2018

Introduzione

L'influenza è una malattia infettiva respiratoria acuta virale, i cui principali sintomi sono infiammazione della mucosa nasale, della faringe e della congiuntiva, mal di testa e mialgia severa e spesso generalizzata. Il picco influenzale si osserva di solito nei mesi invernali con epidemie che si verificano ogni anno, causando notevoli livelli di morbilità e persino mortalità nei casi in cui seguono gravi complicanze cliniche.¹ L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che in tutto il mondo il virus influenzale causa annualmente circa 3-5 milioni di casi gravi di malattia e da 250.000 a 500.000 decessi.² Frequente motivo di consultazione medica e di ricovero ospedaliero, e principale causa di assenza dal lavoro e da scuola, l'influenza è ancora oggi la terza causa di morte in Italia per patologia infettiva, preceduta solo da AIDS e tubercolosi.³

L'influenza costituisce pertanto un importante problema di sanità pubblica per la sua diffusione,

contagiosità e variabilità antigenica. È, inoltre, causa di un elevato consumo di risorse sanitarie dovuto a visite mediche, utilizzo di farmaci, complicanze e ospedalizzazioni.⁴⁻⁶ Infine, l'influenza ha un impatto importante sulla produttività a cause dell'effetto sulle

¹Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale), SDA Bocconi School of Management, Università Commerciale "L. Bocconi" Milano, Italia

²Dipartimento di Analisi delle Politiche e Management Pubblico, Università Commerciale "L. Bocconi", Milano, Italia

³Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università Statale di Milano, Milano, Italia

⁴Direzione Sanitaria, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, Italia

Corresponding author:

Arianna Bertolani, Cergas (Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale), SDA Bocconi School of Management, Via Roentgen 1, Milano 20136, Italy.

Email: arianna.bertolani@unibocconi.it



Tabella 1. Parametri relativi al modello statistico (regressione binomiale negativa).

Variabili indipendenti	Coefficiente	Intervallo di confidenza (95%)	Errore standard
<i>Incidenza influenza</i>	0,0124***	0,0071; 0,0177	0,0027
<i>Numero settimana (1-418)</i>	-0,0005***	-0,00059; -0,00413	0,0005
<i>Temperatura (°C)</i>	-0,0050	-0,0117; 0,0016	0,0034
<i>Sin</i>	0,1057***	0,0745; 0,1369	0,0159
<i>Cos</i>	0,0609**	0,0032; 0,1185	0,0294
<i>Costante</i>	9,5388***	9,4483; 9,6292	0,0461

***p < 0,001; **p < 0,05; *p < 0,1; numero di osservazioni: 418.

giornate di lavoro perso e/o sulla produttività oraria dei lavoratori.⁷

Le più comuni complicanze associate all'influenza sono generalmente correlate al sistema respiratorio, ma possono interessare anche altri apparati o sistemi dell'organismo. Ad esempio, alcune complicanze cardiovascolari, come l'infarto del miocardio, sono state associate a pregresse infezioni a livello respiratorio, tra cui l'influenza.⁸ A conferma di ciò, Nichol et al. hanno dimostrato che la vaccinazione contro il virus dell'influenza in persone anziane determina una riduzione del rischio di ospedalizzazione (pari a circa il 20%) per patologie cardiache e cardiovascolari.⁹ Inoltre, alcune complicanze possono anche derivare dall'esacerbazione di patologie croniche preesistenti, come l'asma, la broncopneumopatia cronica ostruttiva o altre patologie cardiache.¹⁰⁻¹¹

Infine, l'influenza e, più in generale, le sindromi simil-influenzali (che nel presente studio verranno utilizzati per praticità come sinonimi) sono difficili da monitorare poiché i sintomi associati all'infezione non sono specifici, i test di laboratorio per la diagnosi di influenza non vengono effettuati di routine e i codici internazionali di diagnosi (*International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification - ICD-9-CM*) correlati alla diagnosi per influenza spesso non vengono indicati o vengono indicati in maniera incompleta nelle cartelle cliniche.¹²

L'effetto combinato del ricorso sporadico all'utilizzo di test di laboratorio per la diagnosi di influenza, l'insorgenza potenziale di complicanze gravi e le difficoltà di codifica degli eventi ospedalieri associati può determinare una sottostima del numero di ospedalizzazioni dovute all'influenza e, quindi, del conseguente impatto economico.

Allo stato attuale non risultano disponibili in letteratura studi che focalizzano l'attenzione su questo tema a livello del contesto italiano. Esiste, invece, una vasta bibliografia internazionale inerente alla stima del numero dei ricoveri, compresi quelli "sommersi", associati all'influenza.¹²⁻¹⁵ Ad esempio, Zhou et al. hanno stimato che negli Stati Uniti il numero di ospedalizzazioni associate all'influenza deducibili dai dati di dimissione ospedaliera era, in media, circa 5 volte inferiore rispetto al numero stimato

considerando la totalità dei ricoveri per patologie del sistema respiratorio e circolatorio.¹²

Con lo scopo di fornire al dibattito scientifico e di politica sanitaria uno spunto di riflessione di carattere economico-sanitario sulle modalità di gestione dei pazienti con influenza nel nostro Paese, l'analisi che segue è volta a stimare la consistenza e il conseguente peso economico (in termini di costi ospedalieri nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)) dei ricoveri ospedalieri effettivamente associati all'influenza dalla stagione 2008-2009 a quella 2014-2015, un periodo di otto anni per il quale sono disponibili sia i dati relativi alla sorveglianza epidemiologica del virus influenzale,¹⁶ sia la rilevazione delle temperature medie,¹⁷ sia infine i ricoveri ospedalieri classificati in base alle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).¹⁸

Metodi

Analisi statistica

La regressione di Poisson è il modello statistico considerato generalmente appropriato per analizzare il conteggio di eventi rari, ripetibili e indipendenti.¹⁹ Nello specifico, sono stati messi in relazione, mediante un modello di regressione di Poisson, il numero di ricoveri ospedalieri settimanali potenzialmente associati all'influenza²⁰ con l'incidenza della sindrome influenzale, tenendo in considerazione la temperatura media settimanale, un trend temporale lineare e le variazioni stagionali delle ospedalizzazioni. L'analisi post-stima del modello analizzato mediante la regressione di Poisson (Deviance goodness-of-fit = 37041,22 (p < 0,001***); Pearson goodness-of-fit = 30177,34 (p < 0,001***)) ha evidenziato però la presenza di un fenomeno di sovra-dispersione reale dei dati, perché la deviazione standard non coincide con la media (presupposto da cui parte la regressione di Poisson). Per questo motivo, si è deciso di utilizzare un modello di regressione binomiale negativa, che è un caso particolare della regressione di Poisson in cui è inserito un termine di errore che tiene conto del fenomeno di sovra-dispersione che spesso si verifica nelle analisi dei dati empirici.²¹ Il modello di regressione (Tabella 1) utilizzato

per stimare il numero di ospedalizzazioni associate alla sindrome influenzale è il seguente:

$$Y = \exp \left(\begin{array}{l} \beta_0 + \beta_1 [t] + \beta_2 [I] \\ + \beta_3 [\sin(2t\pi/52.18)] \\ + \beta_4 [\cos(2t\pi/52.18)] + \beta_5 [T] \end{array} \right) + \varepsilon$$

dove:

- Y è il numero di ricoveri ospedalieri settimanali;¹⁸
- t è il numero della settimana nel periodo considerato (gennaio 2008 – dicembre 2015);
- I è l'incidenza della sindrome influenzale espressa come numero di casi per 1000 assistiti per settimana;¹⁶
- $\sin(2t\pi/52,18)$ e $\cos(2t\pi/52,18)$ sono le espressioni per simulare l'andamento sinusoidale della stagione influenzale ($\sin = \text{seno}$; $\cos = \text{coseno}$)²² (nota: il numero 52,18 – riferito alle settimane presenti in un anno – è superiore a 52 poiché si tiene conto dell'anno bisestile, la cui durata, a seconda dell'approccio considerato, è pari a 365,25 o 365,24 giorni);
- T è la temperatura media settimanale;¹⁷
- ε è il termine di errore.

I ricoveri ospedalieri considerati nel modello sono stati esclusivamente quelli con codice di diagnosi principale di dimissione relativo alle patologie respiratorie e circolatorie, in quanto è stato assunto che le ospedalizzazioni con codice di diagnosi ICD-9-CM 487 (relativo alla diagnosi di influenza) fossero tutte direttamente associate alla sindrome influenzale (a tal fine abbiamo calcolato che il coefficiente di correlazione di Spearman, ρ , tra ricoveri settimanali e incidenza stimata del virus fosse pari a 0,8).

Per stimare il numero di ricoveri non direttamente associabili all'influenza, le ospedalizzazioni predette utilizzando il modello appena descritto sono state sottratte a quelle stimate con lo stesso modello in cui la variabile relativa all'incidenza della sindrome influenza è stata posta pari a 0 (baseline). In questo modo, si è cercato di depurare i ricoveri per patologie di pertinenza respiratoria e circolatoria da quelli relativi a pazienti non contagiati dal virus influenzale.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software Stata 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, 2015).

Ricoveri ospedalieri

Il numero di ricoveri ospedalieri associati all'influenza è stato ottenuto dall'Archivio SDO del Ministero della Salute (grazie alla condivisione dei dati da parte della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria), che raccoglie le informazioni relative a tutti gli episodi di ricovero erogati

nelle strutture ospedaliere pubbliche e private presenti in tutto il territorio nazionale classificandoli in base all'ICD-9-CM. Sono stati presi in considerazione soltanto i ricoveri ordinari con degenza superiore a 48 ore e aventi i codici di diagnosi principale di dimissione, validati da un esperto in epidemiologia dell'influenza, relativi all'influenza (codice ICD-9-CM: 487), alle patologie respiratorie (codice ICD-9-CM: 460-466, 481-486, 490-496, 500-508 e 510-516) e circolatorie (codice ICD-9-CM: 422, 427 e 428) (Tabella 2). Inoltre, sono state utilizzate le informazioni presenti nell'Archivio SDO relative alle giornate di degenza associate ai ricoveri analizzati¹⁸ e le tariffe nazionali 2013 delle prestazioni di assistenza ospedaliera per ricoveri acuti (sistema DRG – Diagnosis Related Group).²³ Per ogni codice è stato calcolato il numero di ricoveri per settimana e il valore economico per l'intero periodo. In particolare, sono state calcolate le tariffe medie a partire dalle tariffe presenti nelle SDO, e quindi dipendenti dalle giornate di degenza, associate rispettivamente ai ricoveri con diagnosi principale di dimissione per influenza, per patologie respiratorie e per quelle circolatorie.

Dati epidemiologici

I dati di incidenza settimanale della sindrome influenzale sono stati ottenuti dalla rete della sorveglianza epidemiologica InFluNet, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con il Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza (CIRI) di Genova e il sostegno del Ministero della Salute.¹⁶ L'incidenza è espressa come numero di sindromi influenzali (casi) per 1.000 assistiti per settimana. Il sistema di monitoraggio settimanale riporta l'incidenza della sindrome influenzale per il periodo compreso tra la 42° settimana di un anno e la 17° settimana dell'anno successivo (ad eccezione del 2009, in cui la rilevazione è stata condotta durante l'intero anno a causa della pandemia influenzale dovuta al virus H1N1) e si basa su una rete di medici sentinella costituita da Medici di Medicina Generale (MMG) e di Pediatri di Libera scelta (PLS), reclutati dalle Regioni, che segnalano i casi di sindrome influenzale osservati tra i loro assistiti. Il sistema di sorveglianza epidemiologica InFluNet definisce un soggetto con "sindrome influenzale" come qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di almeno uno tra i seguenti sintomi:

- febbre o febbre alta, mal di testa, malessere/spossatezza, dolori muscolari (sintomi generali);
- tosse, mal di gola, respiro affannoso (sintomi respiratori).

Dati climatici

L'andamento delle temperature è uno dei parametri che contribuisce ad aumentare la diffusione del virus

Tabella 2. Diagnosi dei ricoveri ospedalieri e relativi codici ICD-9-CM.

Codice ICD-9-CM	Diagnosi
422	Miocardite acuta
427	Aritmie cardiache
428	Insufficienza cardiaca
460	Rinofaringite
461	Sinusite acuta
462	Faringite acuta
463	Tonsillite acuta
464	Laringite e tracheite acuta
465	Infezioni acute delle vie respiratorie superiori a localizzazioni multiple o non specificate
466	Bronchite e bronchiolite acuta
481	Polmonite pneumococcica
482	Altre polmoniti batteriche
483	Polmoniti da organismi specificati
484	Polmoniti da malattie infettive classificate altrove
485	Broncopolmonite, agente non specificato
486	Polmonite, agente non specificato
487	Influenza
490	Bronchite non specificata
491	Bronchite cronica
492	Enfisema
493	Asma
494	Bronchiectasie
495	Alveolite allergica estrinseca
496	Ostruzioni croniche delle vie respiratorie, non classificate altrove
500	Pneumoconiosi dei lavoratori del carbone
501	Asbestosi
502	Altre pneumoconiosi da silice e silicati
503	Pneumoconiosi da altre polveri inorganiche
504	Pneumoconiosi da inalazione di altre polveri
505	Pneumoconiosi, non specificata
506	Manifestazioni morbose respiratorie da inalazione di fumi e vapori chimici
507	Polmonite da solidi e liquidi
508	Manifestazioni morbose respiratorie da altri e non specificati agenti esterni
510	Empiema
511	Pleurite
512	Pneumotorace
513	Ascesso del polmone e del mediastino
514	Congestione e ipostasi polmonare
515	Fibrosi polmonare post-infiammatoria
516	Altre pneumopatie alveolari e parietoalveolari

influenzale, in particolare per quanto riguarda temperature rigide e prolungate nel tempo.²⁴ I dati relativi alle temperature medie sono stati ottenuti dal sistema di monitoraggio SCIA (Sistema nazionale per la raccolta, l'elaborazione e la diffusione di dati Climatici di Interesse Ambientale) coordinato dall'Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA).¹⁷ Le temperature medie nazionali sono state ottenute come media delle temperature rilevate dalle circa 1.000 stazioni meteorologiche appartenenti alla rete del sistema di monitoraggio.

Risultati

Incidenza dei casi di sindrome influenzale

L'incidenza dei casi di sindrome influenzale, così come rilevata dal sistema di sorveglianza InFluNet, mostra una forte dipendenza stagionale (Tabella 3). Ogni anno il massimo picco di casi di influenza osservati dai MMG o dai PLS risulta essere compreso tra fine gennaio e metà febbraio, ad eccezione del 2009, anno in cui la massima incidenza di persone colpite dal virus influenzale è stata rilevata a novembre.

Ricoveri ospedalieri

In Italia, tra il 2008 e il 2015 sono stati registrati, in media, 4.407 ricoveri ospedalieri per anno con codice ICD-9-CM 487 come diagnosi principale di dimissione. Le ospedalizzazioni in cui, invece, è stata inserita una diagnosi che potrebbe risultare dalle complicanze dell'influenza a livello dell'apparato respiratorio e del sistema circolatorio sono state, in media, 312.893 e 316.866 per anno (Tabella 4). Il numero di ricoveri ospedalieri per patologie respiratorie e circolatorie decresce in maniera lineare dal 2008 al 2015, mentre quello relativo alle ospedalizzazioni diagnosticate come influenza (codice 487) mostra un andamento non regolare, con un picco nel 2009, dovuto presumibilmente alla pandemia influenzale da febbre suina. Il grafico 1, invece, mostra l'andamento del numero medio mensile di ricoveri ospedalieri per influenza e per patologie circolatorie e respiratorie: nel caso dei ricoveri per influenza è possibile osservare un andamento prettamente stagionale con due picchi, in corrispondenza di febbraio e novembre, in cui il numero di ospedalizzazioni è massimo; i ricoveri per patologie circolatorie e respiratorie, invece, hanno un trend più regolare.

Tabella 3. Incidenza media annua della sindrome influenzale.¹⁶

Anno	Incidenza media
2008*	3,78
2008-2009	1,51
2009-2010	3,44
2010-2011	3,50
2011-2012	2,95
2012-2013	3,64
2013-2014	2,73
2014-2015	3,70
2015*	1,14

*Per il 2008 e il 2015 sono stati presi in considerazione solo i casi di sindrome influenzale rilevati tra la 1° e la 17° settimana e tra la 42° e la 53° settimana, rispettivamente.

Tabella 4. Numero di ricoveri ospedalieri per ICD-9-CM.¹⁸

Anno	Influenza	Patologie respiratorie	Patologie circolatorie
2008	4.525	344.332	333.042
2009	10.698	348.072	335.988
2010	2.801	330.865	332.908
2011	4.106	314.153	321.286
2012	2.967	295.340	312.771
2013	3.546	292.071	305.510
2014	2.623	291.149	301.161
2015	3.987	287.160	292.260
<i>Totale</i>	35.253	2.503.142	2.534.926
Media (ds)	4.407 (2.630)	312.893 (25.149)	316.866 (16.484)

Le giornate di degenza media per i ricoveri dovuti ad influenza (5,2 giornate) risultano essere inferiori rispetto a quelle relative alle ospedalizzazioni causate da patologie respiratorie e circolatorie (8,7 e 7,8 giornate, rispettivamente), in linea con il grado di severità delle malattie considerate (Tabella 5). Di riflesso, anche la tariffa media per ricovero per problemi respiratori e circolatori (€2.788 e €3.352, rispettivamente) risulta essere maggiore rispetto a quella osservata in caso di ospedalizzazioni per influenza (€1.891).

Stima delle ospedalizzazioni e delle tariffe associate all'influenza

La sindrome influenzale se non correttamente gestita, in prima istanza a livello territoriale, può portare all'insorgenza di complicanze che interessano in particolar modo il sistema respiratorio e circolatorio, patologie che, essendo considerate clinicamente più gravi, vengono inserite come diagnosi principale all'interno delle schede di dimissione ospedaliera al posto dell'influenza. Di conseguenza, questo meccanismo di codifica può determinare la sottostima del numero delle ospedalizzazioni e della relativa remunerazione correlata all'influenza.

Il modello statistico utilizzato si basa sull'ipotesi secondo cui esiste una associazione tra l'aumento dell'incidenza dell'influenza e l'incremento del numero dei ricoveri ospedalieri per complicanze respiratorie e circolatorie.^{9,25} Di conseguenza, la differenza tra il numero delle suddette ospedalizzazioni osservate e modellate utilizzando i valori di incidenza dell'influenza rilevati dal sistema InFluNet e il numero di ricoveri ottenuti ipotizzando una condizione di assenza di casi di sindrome influenzale (baseline) può essere direttamente imputata all'attività del virus influenzale (Grafico 2).

Sulla base del modello appena descritto, è stato, quindi, stimato il numero di ricoveri ospedalieri causati dalle complicanze respiratorie e circolatorie dell'influenza e, quindi, potenzialmente imputabili al *burden* della sindrome influenzale. In particolare, mentre nel periodo 2008-2016 sono stati diagnosticati 35.253 ricoveri con diagnosi di

influenza, si è stimato che il numero di ricoveri per complicanze effettivamente attribuibili all'influenza è quasi 4 volte superiore (121.645), per un totale di circa 157.000 ricoveri. Ipotizzando di valorizzare i 15.206 ricoveri aggiuntivi rilevati in media ogni anno utilizzando la tariffa media delle ospedalizzazioni con codice ICD-9-CM 487 (€1.891), la remunerazione media annua addizionale a quella direttamente associata all'influenza (€8.347.982) che deve essere imputata per valutare l'impatto sulla spesa ospedaliera della sindrome influenzale è pari a €28.753.887 (Tabella 6).

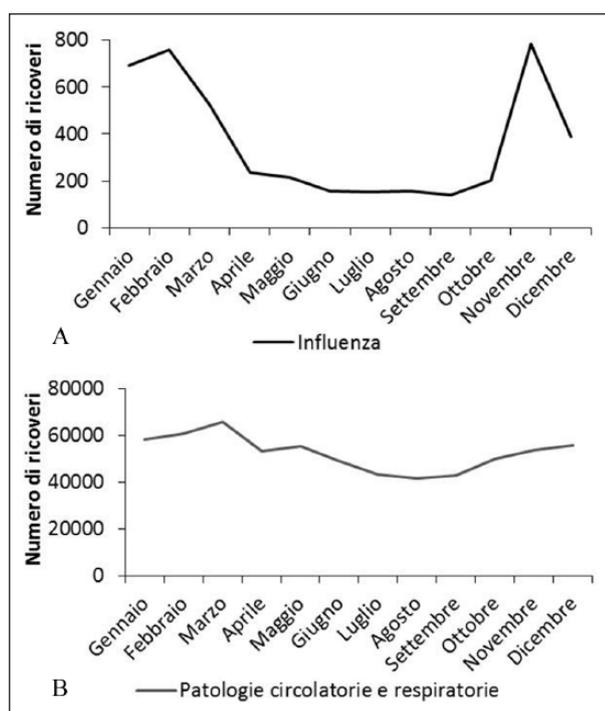


Grafico I. Andamento medio mensile (2008-2015) dei ricoveri per influenza (A) e per complicanze associate all'influenza (B).¹⁸

Discussione

In Italia ogni anno l'influenza colpisce circa 4 milioni di persone, per arrivare a 8 milioni negli anni di picco, generando un impatto molto rilevante per il nostro SSN, e inoltre i decessi da correlare all'influenza sono stati stimati essere pari a 8 mila (di cui l'80-90% rappresentato da anziani).²⁶ Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, in Italia l'influenza colpisce il 5-10% della popolazione adulta e il 20-30% di quella in età pediatrica.²⁷ Sebbene non sia una patologia grave di per sé, la sindrome influenzale, se non correttamente trattata, può portare all'insorgenza di complicanze, soprattutto nei soggetti a rischio, come gli anziani, i malati cronici e i bambini. Oltre all'insorgere di gravi complicanze, tra cui la polmonite, l'influenza, secondo molti studi, genera un aumento delle ospedalizzazioni e dei decessi non solo nei soggetti a rischio, ma anche nei soggetti sani.²⁸

L'utilizzo delle SDO unite ai dati di incidenza della sindrome influenzale ha permesso di stimare per la prima volta in Italia il numero e il correlato *burden* economico dei ricoveri ospedalieri dovuti alla sindrome influenzale nel periodo compreso tra il 2008 e il 2015. In particolare, nell'arco temporale considerato circa 160.000 ospedalizzazioni sono da imputare all'attività del virus influenzale, con un valore economico totale per il SSN del nostro Paese di poco inferiore ad €/milioni 300.

Un'importante implicazione dei risultati ottenuti è l'evidenza che l'utilizzo delle solo schede di dimissione ospedaliera con codice ICD-9-CM 487 per stimare le ospedalizzazioni associate all'influenza non permette di catturare totalmente l'effetto dell'attività del virus influenzale sulla morbilità in Italia. Infatti, il numero di ricoveri ospedalieri dovuti alla sindrome influenzale stimati prendendo in considerazione le dimissioni con diagnosi principale per patologie respiratorie e cardiache è circa 4 volte superiore rispetto al numero di ospedalizzazioni per influenza direttamente deducibile dal flusso SDO. Questo dato è in linea e conferma i risultati presentati in un

Tabella 5. Giornate di degenza media e tariffe medie annue dei ricoveri ospedalieri per ICD-9-CM.^{18,22}

Anno	Influenza		Patologie respiratorie		Patologie circolatorie	
	Giornate di degenza	Tariffe	Giornate di degenza	Tariffe	Giornate di degenza	Tariffe
2008	4,4	1.391	8,5	2.450	7,6	2.622
2009	5,3	1.825	8,5	2.642	7,7	3.227
2010	5,0	1.636	8,6	2.716	7,7	3.317
2011	5,7	2.403	8,8	2.793	7,8	3.399
2012	4,9	1.585	8,9	2.875	7,8	3.456
2013	5,0	1.867	8,8	2.915	7,8	3.530
2014	4,9	1.787	8,8	2.937	7,9	3.607
2015	6,2	2.635	8,8	2.975	7,7	3.660
Media (ds)	5,2 (0,55)	1.891 (420,9)	8,7 (0,16)	2.788 (177,9)	7,8 (0,09)	3.352 (328,3)

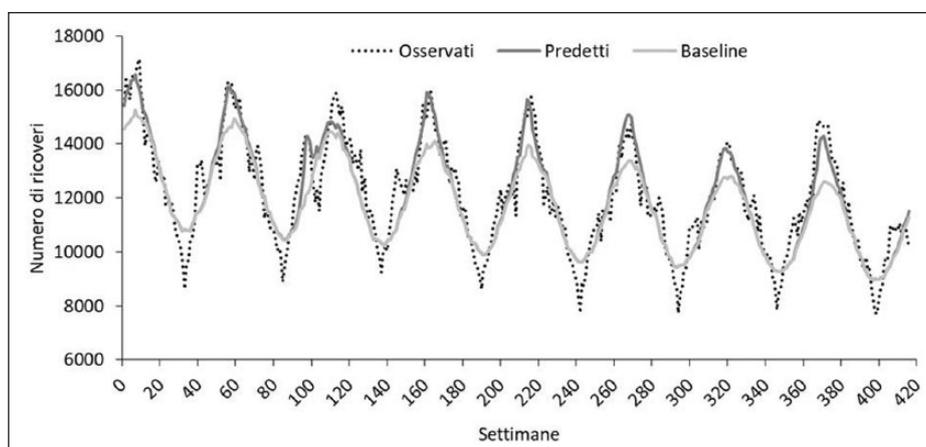


Grafico 2. Andamento dei ricoveri ospedalieri osservati, predetti e baseline.

Tabella 6. Stima del numero e delle tariffe annue dei ricoveri ospedalieri associati all'influenza.

Anno	Numero di ricoveri osservati	Tariffe osservate	Numero di ricoveri aggiuntivi	Tariffe aggiuntive	Numero totale di ricoveri	Tariffe totali
2008	4.525	6.292.109	14.726	27.846.620	19.251	34.138.729
2009	10.698	19.524.588	23.784	44.974.844	34.482	64.499.432
2010	2.801	4.583.793	7.183	13.582.788	9.984	18.166.581
2011	4.106	9.867.194	16.410	31.031.178	20.516	40.898.372
2012	2.967	4.702.612	13.883	26.253.661	16.850	30.956.273
2013	3.546	6.621.209	17.037	32.217.723	20.583	38.838.932
2014	2.623	4.686.333	12.243	23.151.933	14.866	27.838.266
2015	3.987	10.506.018	16.379	30.972.351	20.366	41.478.369
Totale	35.253	66.783.856	121.645	230.031.098	156.898	296.814.954
Media	4.407	8.347.982	15.206	28.753.887	19.612	37.101.869

Nota: il numero di ricoveri e le tariffe osservate si riferiscono ai ricoveri con diagnosi di influenza (Codice diagnosi ICD-9-CM 487) direttamente deducibili dalle SDO, mentre i ricoveri e le tariffe aggiuntivi sono relativi alla stima dei ricoveri per complicanze respiratorie e circolatorie attribuibili all'influenza ottenuti utilizzando il modello statistico descritto nel testo.

precedente studio secondo cui l'attività del virus influenzale è associata ad un aumentato numero delle ospedalizzazioni per patologie cardio-polmonari.⁹

Dato che i sintomi associati alla sindrome influenzale non sono specifici e considerando che molto spesso non vengono effettuati i test per valutare le infezioni potenzialmente associate alle ospedalizzazioni per patologie respiratorie e circolatorie durante la stagione invernale, nella letteratura sono stati utilizzati diversi modelli statistici per stimare la morbilità dell'influenza. Il modello statistico utilizzato nella presente analisi è un adattamento di modelli utilizzati in precedenti studi,²⁹⁻³¹ ma con la differenza che in questo caso la variabile dipendente è costituita dai soli ricoveri ospedalieri per problemi respiratori e cardiaci con codici ICD-9-CM, differenti da quello per influenza. Potenziali problemi nell'utilizzo di questo approccio risiedono nella possibilità che il sistema di codifica per le dimissioni dovute all'influenza siano cambiate nel periodo di tempo analizzato e che alcuni pazienti ricoverati e dimessi con

diagnosi di influenza non siano stati sottoposti al test per il virus influenzale.

I dati di incidenza settimanale della sindrome influenzale utilizzati nel presente studio sono stati ottenuti dalla rete di sorveglianza epidemiologica Influnet, che si basa su una rete di medici sentinella costituita da MMG e PLS che segnalano i casi di sindrome influenzale osservati tra i loro assistiti. Le osservazioni dei clinici sono, quindi, basate esclusivamente sui sintomi riferiti dai pazienti e non sui risultati dei test virologici, che permetterebbero di ottenere una maggiore precisione della definizione dell'effettivo periodo epidemico. È da sottolineare, però, che è attualmente attivo un sistema di sorveglianza laboratoristica, curato dall'Istituto Superiore della Sanità in collaborazione con il Ministero della Salute, che fornisce indicazioni sulla natura e sulle caratteristiche dei ceppi influenzali circolanti nella popolazione italiana. Nonostante ciò, i risultati delle tipizzazioni/sottotipizzazioni dei virus influenzali circolanti in Italia, a livello settimanale, risultano pubblicamente disponibili soltanto a partire dal 2014. Tuttavia, l'utilizzo dei dati di incidenza derivanti dalla

sorveglianza epidemiologica, seppur meno accurati, ha permesso di estendere l'analisi a un arco temporale più ampio, consentendo di avere una visione più estesa dell'andamento dei ricoveri ospedalieri associati all'influenza e dell'impatto sulle disponibilità del SSN.

Infine, dato che il flusso SDO da cui è stato desunto il numero di ospedalizzazioni non contiene informazioni cliniche pregresse, non è stato possibile determinare il numero di individui a rischio per le complicanze dell'influenza (ad esempio asma e patologie cardiache) né quello dei pazienti che sono stati vaccinati prima della stagione influenzale in cui sono stati ricoverati, informazione utile per valutare l'efficacia della vaccinazione.

Conclusioni

Nonostante le criticità appena esposte, il presente studio fornisce una stima del numero medio effettivo di ospedalizzazioni causate ogni anno dal virus influenzale in Italia, tenendo in considerazione sia i ricoveri ospedalieri direttamente codificati con diagnosi di influenza, sia quelli ascrivibili alle complicanze dell'influenza stessa.

La presente analisi, stimando il valore economico dei ricoveri attribuibili all'influenza, offre sicuramente interessanti spunti di riflessione per i *policy maker* in merito alla gestione a livello ospedaliero, ma in primo luogo territoriale della sindrome influenzale: un utilizzo più routinario dei test virologici, associato ad una più ampia campagna informativa tesa ad aumentare la consapevolezza delle potenziali complicanze dell'influenza, potrebbe portare ad una riduzione dei casi di ospedalizzazione per tale patologia infettiva, con un conseguente risparmio per il SSN italiano. La possibile implementazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali concordati tra ospedale e MMG e PLS, e un corretto utilizzo dei farmaci per un controllo precoce della sintomatologia al fine di prevenire l'insorgenza di complicanze, potrebbero altresì fornire ulteriori strumenti di compensazione atti a ridurre il peso economico dell'influenza. Inoltre, l'andamento stagionale tipico dei ricoveri ospedalieri causati dall'attività del virus influenzale dovrebbe essere tenuto in considerazione dalle direzioni sanitarie, dall'*operation management* e dai clinici in un'ottica di programmazione del fabbisogno teorico di posti letto a livello ospedaliero.

Infine, questi risultati potrebbero essere utili per eventuali analisi costo-efficacia di strategie di vaccinazione per ridurre l'incidenza dell'influenza e delle complicanze associate, quali l'offerta attiva di copertura vaccinale di tutti i pazienti anziani, comprendendo anche soggetti senza fattori di rischio di età inferiore a 50 anni, o in età pediatrica, inserendo anche bambini sani di età compresa tra 6 e 24 mesi (o fino a 5 anni).³²⁻³³

Declaration of Conflicting Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ringraziamenti

Si ringrazia per aver contribuito alla realizzazione dello studio Claudio Jommi (Professore associato presso dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale e Direttore dell'area Health Policy del CER GAS).

Inoltre, si ringrazia la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute per la condivisione dell'Archivio Nazionale SDO.

Si ringrazia, infine, Angelini Spa per il contributo incondizionato alla ricerca.

References

1. Influenza: Prevenzione e controllo dell'influenza – Ministero della Salute. http://www.avisforli.it/archivio-news/2017/prevenzione-e-controllo-dell-influenza_1593c20.html (Accessed 26 June 2018).
2. WHO – Influenza (Seasonal). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> (accessed 26 June 2018).
3. Ministero della Salute – Influenza. http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=33&area=Malattie_infettive (Accessed 26 June 2018).
4. Sauro A, Barone F, Blasio G, et al. Do influenza and acute respiratory infective diseases weigh heavily on general practitioners' daily practice? *Eur J Gen Pract* 2006; 12: 34–36.
5. Rothberg MB, Haessler SD and Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008; 121: 258–264.
6. Reed C, Chaves SS, Perez A, et al. Complications Among Adults Hospitalized with Influenza: A Comparison of Seasonal Influenza and the 2009 H1N1 Pandemic. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 166–174.
7. Sessa A, Lucioni C, D'Ambrosio G, et al. Economic evaluation of clinical influenza in Italy. *Int J Med (London)* 2005; 7: 14–20.
8. Warren-Gash C, Smeeth L and Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 601–610.
9. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 1322–1332.
10. Rohde G, Wiethege A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37–42.
11. Browne LR and Gorelick MH. Asthma and pneumonia. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57: 1347–1356.
12. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993–2008. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1427–1436.
13. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292: 1333–1340.
14. Wong CM, Yang L, Chan KP, et al. Influenza-Associated Hospitalization in a Subtropical City. *PLoS Medicine* 2006; 3: e121.

15. Matias G, Taylor R, Haguinet F, et al. Estimates of hospitalization attributable to influenza and RSV in the US during 1997–2009, by age and risk status. *BMC Public Health* 2017; 17: 271–284.
16. Istituto Superiore di Sanità - InFluNet. <http://www.iss.it/iflu/> (Accessed 26 June 2018).
17. Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA) – Sistema nazionale per la raccolta, l’elaborazione e la diffusione di dati Climatici di Interesse Ambientale (SCIA). http://www.scia.isprambiente.it/home_new.asp (Accessed 26 June 2018).
18. Archivio Nazionale SDO - Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1232&area=ricoveriOspedali&menu=vuoto (Accessed 26 June 2018).
19. Pagano M and Gauvreau K. (edizione italiana a cura di Angelillo IF, Pavia M, Villari P). *Biostatistica*. 2a ed. Napoli: Idelson-Gnocchi 2003, pp. 134–136.
20. Hutchinson MK and Holtman MC. Analysis of count data using Poisson regression. *Res Nurs Health* 2005; 28: 408–418.
21. Hilbe J. *Modeling Count Data*. Cambridge: Cambridge University Press, 2014; 1–283.
22. Stolwijk AM, Straatman H and Zielhuis GA. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 235–238.
23. Tariffario Nazionale per la remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013. Available at: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto (Accessed 27 June 2018).
24. Mazzarella A, Giuliacci A and Pregliasco FE. Hypothesis on a possible role of El Niño in the occurrence of influenza pandemics. *Theor Appl Climatol* 2011; 105: 65–69.
25. Baker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970–78. *Am J Public Health* 1986; 76(7):761–765.
26. Ministero della Salute – La situazione sanitaria del Paese. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2258_allegato.pdf (Accessed 26 June 2018).
27. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità – La sorveglianza epidemiologica dell’influenza (Influnet) in Italia: I risultati della stagione 2016–17. <http://www.epicentro.iss.it/ben/2017/maggio/1.asp> (Accessed 26 June 2018).
28. Società Italiana di Farmacologia – I vaccini e le vaccinazioni. https://www.sifweb.org/documenti/PositionPaper/position_paper_2017-02-01 (Accessed 26 June 2018).
29. Thompson MG, Shay DK, Zhou H, et al. Estimates of deaths associated with seasonal influenza – United States, 1976–2007. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1057–1062.
30. Kessaram T, Stanley J and Baker MG. Estimating influenza-associated mortality in New Zealand from 1990 to 2008. *Influenza Other Respir Viruses* 2015; 9: 14–19.
31. Schanzer DL, Sevenhuysen C, Winchester B, et al. Estimating Influenza Deaths in Canada, 1992–2009. *PLoS ONE* 2013; 8: e80481.
32. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale – PNPV 2017–2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf. (Accessed 26 June 2018).
33. Ministero della Salute – Influenza – Chi vaccinare. <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=686&area=influenza&menu=vuoto>. (Accessed 26 June 2018).