

Afezioni respiratorie acute in pazienti con BPCO ed efficacia della vaccinazione contro l'influenza*

Uno studio controllato randomizzato

Phunsup Wongsurakiat, MD, FCCP; Khun Nanta Maranetra, MD;

Chantapong Wasi, MD; Uraivan Kositanont, MD;

Wanchai Dejsomritrutai, MD, MSc; Suchai Charoenratanakul, MD, FCCP

Obiettivi dello studio: Determinare l'efficacia della vaccinazione contro l'influenza sulle affezioni respiratorie acute/e (ARI) correlate all'influenza e sulle ARI complessive in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ed il rapporto con il grado dell'ostruzione del flusso aereo.

Disegno: Studio stratificato, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo.

Periodo: Giugno 1997 – novembre 1998 presso un singolo ospedale universitario.

Pazienti e modalità d'intervento: Centoventicinque pazienti con BPCO sono stati stratificati in base al loro FEV₁ e classificati come BPCO lieve, moderata e severa. In ogni gruppo, sono stati ripartiti con scelta casuale al gruppo vaccino (62 pazienti che hanno ricevuto un vaccino con virus inattivo, purificato, trivalente) o al gruppo placebo (63 pazienti).

Misure: Il numero di episodi e la severità delle ARI totali, classificati come trattamenti ambulatoriali, ospedalizzazione e necessità di ventilazione meccanica; ed il numero di episodi e la severità di ARI correlate all'influenza.

Risultati: L'incidenza di ARI correlate all'influenza è stata del 28,1 per 100 persone/anno e del 6,8 per 100 persone/anno nel gruppo del placebo e nel gruppo del vaccino, rispettivamente (rischio relativo [RR], 0,24 [p = 0,005]; efficacia del vaccino, 76%). Le incidenze sono state del 28,2, 23,8 e 31,2 per 100 persone/anno nei pazienti con BPCO lieve, moderata e severa, rispettivamente, nel gruppo del placebo e del 4,5, 13,2 e 4,6 per 100 persone/anno nei pazienti con BPCO lieve, moderata e severa, rispettivamente, nel gruppo vaccino (RR, 0,16 [p = 0,06]; efficacia del vaccino, 84%; RR, 0,55 [p = 0,5]; efficacia del vaccino, 45%; e RR, 0,15 [p = 0,04]; efficacia del vaccino, 85%, nei pazienti con BPCO lieve, moderata e severa, rispettivamente). L'analisi bivariata ha rivelato che l'efficacia della vaccinazione antiinfluenzale non è stata modificata dalla severità della BPCO, da comorbidità, età, sesso o abitudine al fumo. Non vi era differenza nell'incidenza o severità delle ARI complessive fra il gruppo placebo ed il gruppo vaccino.

Conclusioni: La vaccinazione contro l'influenza è altamente efficace nella prevenzione di ARI correlate all'influenza indipendentemente dalla severità della BPCO. La vaccinazione antiinfluenzale non impedisce altre ARI indipendenti dall'influenza. L'efficacia della vaccinazione contro l'influenza nella prevenzione complessiva di ARI in pazienti con BPCO dipenderà da quanto la proporzione di ARI correlate all'influenza contribuisce all'incidenza di ARI. La vaccinazione antiinfluenzale dovrebbe essere suggerita a tutti i pazienti con BPCO.

(*CHEST Edizione Italiana 2004; 3:13-22*)

Parole chiave: riacutizzazione acuta; raffreddore comune; ospedalizzazione; ventilazione meccanica; infezione virale

Abbreviazioni: ARI = acute respiratory illness; GMT = geometric mean titer; HI = hemagglutination inhibition; RR = relative risk

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia comune e l'evidenza indica che la prevalenza di BPCO sta aumentando universalmente. La BPCO impone un grande sforzo finanziario al servizio sanitario. Attualmente si colloca al quinto posto in termini di impegno globale di malattia.¹ La maggior parte dei costi della morbilità, della mortalità e delle cure dei pazienti con BPCO è collegata con le riacutizzazioni della BPCO.^{2,3} Le infezioni virali giocano un ruolo importante nelle riacutizza-

zioni della BPCO^{4,5} e possono essere la causa di un terzo di queste riacutizzazioni. Un virus significativamente responsabile di queste riacutizzazioni è quello dell'influenza.⁶ Inoltre, le infezioni virali possono alterare le difese dell'ospite,⁷⁻⁸ determinando un' aumentata colonizzazione o infezione con batteri patogeni. Quindi, la prevenzione dell'infezione del virus influenzale in pazienti con BPCO può contribuire sostanzialmente a una diminuzione nella mor-

bilità, nella mortalità e nell'utilizzazione delle risorse sanitarie.

Attualmente, la maggior parte delle linee guida per la gestione della BPCO suggeriscono la vaccinazione annuale contro l'influenza in ogni paziente con BPCO.⁹⁻¹¹ Queste raccomandazioni sono derivate da una sostanziale evidenza per quanto riguarda l'efficacia e il rapporto costo-beneficio della vaccinazione contro l'influenza nel ridurre il numero di ospedalizzazioni, di polmonite e di morti nei soggetti anziani¹²⁻¹⁴ e in individui con malattie croniche ad alto rischio.^{15,16} La maggior parte di queste prove derivano da studi osservazionali. Ci sono poche informazioni sotto forma di studi controllati randomizzati per quanto riguarda l'efficacia dell'immunizzazione verso l'influenza in pazienti con BPCO.^{17,18} Peraltro, la durata di questi studi è breve, inferiore a 1 anno e i risultati sono contraddittori. Uno studio¹⁷ ha segnalato significativamente meno episodi sia di riacutizzazioni correlate all'influenza sia di riacutizzazioni complessive nel gruppo vaccinato durante il periodo di studio di 4 mesi. Un altro studio¹⁸ ha segnalato più sintomi respiratori nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo placebo durante il periodo di studio di 18 settimane. Inoltre, i pazienti con BPCO sono un gruppo eterogeneo a causa della gamma di severità del grado di ostruzione al flusso aereo. Questi pazienti sono anche anziani con malattie croniche che possono determinare una ridotta risposta immune all'immunizzazione con una durata più breve della protezione.^{19,20} Pertanto, abbiamo condotto uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo per determinare la efficacia del vaccino contro l'influenza nella prevenzione delle ARI correlate con l'influenza e delle ARI complessive in pazienti affetti da BPCO ed il relativo rapporto con il grado dell'ostruzione del flusso d'aria.

*Dalla Divisione di Malattie Respiratorie e Tisiologia, Dipartimento di Medicina (Dott. Wongsurakiat, Maranetra, Dejsomritrui, e Charoenratanakul), e Dipartimento di Microbiologia (Dott. Wasi e Kositanont), Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailandia.

Questo studio è stato supportato dal National Research Council della Thailandia.

I vaccini per l'influenza usati in questo studio sono stati forniti da Aventis Pasteur (Thailandia) Ltd.

Manoscritto ricevuto il 10 luglio 2003; revisione accettata il 15 gennaio 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza a: Phunsup Wongsurakiat, MD, Divisione di Malattie Respiratorie e Tisiologia, Dipartimento di Medicina, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailandia; e-mail: sipwo@mahidol.ac.th

(CHEST 2004; 125:2011-2020)

MATERIALI E METODI

Uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo è stato condotto dal giugno 1997 all'ottobre del 1998 presso un ospedale universitario a Bangkok, Thailandia. I soggetti sono stati reclutati tra i pazienti con BPCO che frequentavano regolarmente la nostra clinica. Erano idonei per questo studio se avevano una diagnosi clinica di BPCO insieme ad un FEV₁ < al 70% della FVC e un aumento > 15% del FEV₁ dopo inalazione di un broncodilatatore.²¹ Erano esclusi coloro che avevano una storia di allergia alle uova, erano immunocompromessi o che stavano ricevendo qualsiasi farmaco immunosoppressivo tranne i corticosteroidi, o che avevano il cancro o qualunque malattia che avesse reso probabile la riduzione della loro sopravvivenza a < di 1 anno.

Protocollo di studio e test

I dati demografici, le comorbidità e la storia del tabagismo sono stati raccolti per tutti i pazienti studiati. I pazienti sono stati assegnati a un regime terapeutico standard secondo le linee guida di riferimento thailandese per la gestione della BPCO.²² Sono state raccolte le valutazioni basali dei sintomi clinici e della funzione polmonare. I pazienti sono stati visti alla nostra clinica per la BPCO a intervalli di quattro settimane in condizioni di stabilità, senza affezioni respiratorie acute (ARI). Alla prima chiamata, i pazienti sono stati informati circa i sintomi possibili di ARI. I pazienti sono stati invitati a informare immediatamente il centro se avessero avuto questi sintomi. A ogni visita mensile, inoltre, sono stati interrogati riguardo a episodi di malattia respiratoria durante il mese precedente. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico istituzionale di etica ed il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti.

Randomizzazione e vaccinazione

Tutti i partecipanti sono stati stratificati, in base al loro FEV₁, come BPCO lieve (FEV₁ ≥ 70% teorico), BPCO moderata (FEV₁ fra il 50 e il 69% del teorico) e BPCO severa (FEV₁ < 50% teorico). In ogni strato di severità, ogni paziente è stato numerato consecutivamente. Questi numeri sono stati ripartiti precedentemente con scelta casuale fra gruppo vaccino o gruppo placebo. Alla sessione di vaccinazione, il numero di ciascun paziente è stato identificato. Il paziente allora ha ricevuto un'iniezione IM con il vaccino per l'influenza o placebo nel muscolo deltoide secondo il numero di identificazione precedentemente ripartito con scelta casuale. Il processo di controllo del numero di identificazione e l'iniezione del placebo o del vaccino sono stati realizzati solamente da un'infermiera che non ha partecipato alla cura di questi pazienti. È stato usato un vaccino con virus inattivo, purificato, trivalente, split (Pasteur Merieux; Lione, Francia). Ogni dose (0,5 ml) conteneva i ceppi influenzali A/Texas/36/91 (H1N1), A/Nanchang/933/95 (H3N2) e B/Harbin/07/94, insieme a 15 µg di emagglutinina. Questi antigeni erano conformi con le raccomandazioni della Organizzazione Mondiale della Salute;²³ 0,5 mL di vitamina B₁ sono stati usati come placebo. Ogni paziente ha ricevuto due dosi di vaccino o placebo, con la seconda dose somministrata 4 settimane dopo la prima dose. Abbiamo usato un programma di vaccinazione a due dosi perché il vaccino per l'influenza era diventato appena disponibile nel nostro paese ed i nostri pazienti con BPCO non erano mai stati vaccinati. Per i bambini ≤ 9 anni che non sono mai stati vaccinati, una seconda dose del vaccino per l'influenza è raccomandata.²³

Test ematici

Dieci millilitri di sangue venoso sono stati prelevati da ogni paziente alla prima dose di iniezione del placebo o del vaccino,

alla seconda dose di iniezione del placebo o del vaccino, a 4 settimane, a 6 mesi ed a 1 anno (B5) dopo la prima dose di iniezione del placebo o del vaccino. Questi campioni di sangue venoso sono stati esaminati per il titolo anticorpale dell'influenza per mezzo della prova d'inibizione dell'emagglutinazione (HI).

Protocollo durante un'ARI

Ogni volta che i pazienti hanno avuto un'ARI, le loro caratteristiche cliniche sono state registrate. Le caratteristiche cliniche di ogni ARI sono state classificate come uno di questi quattro tipi: raffreddore comune, malattia simil-influenzale, riacutizzazione acuta di BPCO e polmonite. Raffreddore comune²⁴ è stato definito come infezione delle vie respiratorie superiori con predominio di rinite e faringite. Malattia simil-influenzale²⁴ è stata definita quando i pazienti hanno avuto come sintomi dolori generalizzati, febbre ed emicrania con o senza i sintomi delle vie respiratorie superiori. Riacutizzazione acuta di BPCO è stata definita da questi criteri:²⁵ (1) aumento della dispnea, (2) aumento del volume dell'espettorato e (3) aumento della purulenza dell'espettorato. Una riacutizzazione è stata diagnosticata quando sono stati trovati almeno due dei tre sintomi, o uno di questi sintomi insieme ad almeno uno dei seguenti: (1) infezione delle vie respiratorie superiori (gola irritata, scolo nasale) nei 5 giorni precedenti, (2) febbre senza alcuna altra causa, (3) aumento del sibilo, (4) aumento della tosse e (5) un aumento nella frequenza respiratoria o cardiaca del 20% rispetto ai valori basali. La polmonite è stata diagnosticata quando i pazienti avevano sintomi compatibili insieme ad un nuovo infiltrato evidenziato sulle radiografie del torace. Per ogni ARI, la severità è stata classificata come trattamento ambulatoriale, avente bisogno dell'ospedalizzazione e richiedente la ventilazione meccanica. Nel caso della ospedalizzazione, sono stati registrati la durata del ricovero ospedaliero così come il risultato del trattamento (miglioramento o decesso).

Per ogni ARI, campioni accoppiati di sangue venoso sono stati ottenuti dal paziente al momento della prima visita per esaminare il titolo HI dell'anticorpo dell'influenza (siero acuto) e 4-6 settimane dopo (siero convalescente). Se la durata dell'ARI era < 6 giorni, un tampone faringeo, un tampone nasale e un campione di espettorato sono stati raccolti per la coltura virale.

Misure di laboratorio

Gli anticorpi per il virus dell'influenza sono stati rilevati dal test di HI. I ceppi virali del vaccino dell'influenza sono stati usati per le titolazioni. Il titolo è stato definito come il reciproco della più alta diluizione che desse una reazione positiva. Dai risultati delle determinazioni per il siero e per l'antigene, il titolo medio geometrico (GMT) è stato usato per ulteriori calcoli. I titoli negativi (< 10) sono stati considerati arbitrariamente come 5.

I tamponi nasali, i tamponi faringei e l'espettorato indotto sono stati disposti in 3 ml di mezzi di trasporto virali e sono stati usati per l'isolamento virale. Parti di espettorato più profondo sono state studiate per la presenza di antigene virale respiratorio mediante immunofluorescenza indiretta.

Criteri diagnostici

Un aumento di 4 volte del titolo HI nel siero convalescente confrontato con il siero acuto insieme a un titolo ≥ 40 e/o a dimostrazione dell'antigene dell'influenza con o senza riscontro di coltura positiva erano considerati in accordo con i criteri di infezione da virus influenzale.²⁶ Un episodio di ARI con evidenza di infezione da virus dell'influenza è stato classificato come ARI correlata all'influenza.

Analisi statistica

Abbiamo dimensionato lo studio secondo il presupposto che l'incidenza della malattia respiratoria correlata all'influenza in pazienti con BPCO fosse circa del 30%¹⁷ e l'efficacia della vaccinazione contro l'influenza fosse del 70%. Con un α di 0,05 (test a due code) e una potenza dell'80%, il numero di pazienti necessari sarebbe stato di 58 in ogni gruppo. L'analisi statistica è stata effettuata usando il software statistico di SPSS (SPSS; Chicago, IL). Il χ^2 e il t test sono stati usati per confrontare i gruppi per le variabili discrete e continue, rispettivamente. L'incidenza di ARI nei gruppi placebo e vaccino è stata calcolata e confrontata usando un rapporto di densità di incidenza (il rapporto del numero di episodi di ARI sul numero e il periodo di follow-up dei pazienti [persone-anni]), valutata col modello di Poisson, e poi calcolando il rischio relativo (RR) e l'efficacia della vaccinazione contro l'influenza ($1 - RR$). I titoli sierologici sono stati espressi come il reciproco della più alta diluizione del siero. L'analisi di sopravvivenza del Kaplan-Meier è stata usata per calcolare la probabilità di non contrarre l'ARI correlata all'influenza e l'ARI generale nel corso dell'anno di studio; un valore di p di 0,05 è stato considerato il limite di significatività. Tutti i valori di p erano a due code.

RISULTATI

Centotrentadue pazienti successivi affetti da BPCO che frequentavano regolarmente la nostra clinica per la BPCO sono stati valutati per l'arruolamento in questo studio. Sette pazienti sono stati esclusi perché non potevano recarsi alla clinica a intervalli di quattro settimane. Cento venticinque pazienti con BPCO sono stati arruolati: 62 pazienti erano nel gruppo vaccino e 63 pazienti erano nel gruppo placebo. Tre pazienti sono usciti dallo studio: un paziente nel gruppo vaccino e due pazienti nel gruppo placebo. Cinque pazienti nel gruppo vaccino e tre pazienti nel gruppo placebo sono morti per malattie o circostanze non correlate all'ARI. Laddove possibile, i dati di questi pazienti sono stati mantenuti nelle analisi. Un paziente nel gruppo vaccino ha ricevuto soltanto una dose del vaccino dell'influenza a causa delle chiazze cutanee che si sono sviluppate dopo la prima iniezione. I campioni ematici di questo paziente sono stati esclusi dall'analisi della risposta immunitaria dopo la vaccinazione per l'influenza. Due campioni ematici sono risultati dispersi in condizioni basali: un campione nel gruppo vaccino ed un campione nel gruppo placebo. Di conseguenza, i campioni di sangue di 60 pazienti sono stati alla fine inclusi nell'analisi della risposta immunitaria dopo la vaccinazione per l'influenza.

Caratteristiche di tutti i soggetti

Le caratteristiche basali di entrambi i gruppi sono indicate in Tabella 1. Circa il 30% dei pazienti in ogni gruppo aveva comorbidità: ipertensione, coronaropatie e diabete. La metà dei pazienti aveva avuto una precedente infezione da almeno un sotto-

Tabella 1—Caratteristiche basali di tutti i soggetti dello studio*

Caratteristiche	Gruppo vaccino (n = 62)	Gruppo placebo (n = 63)	Valore p†
Età, anni	67,6 ± 8	69,1 ± 7	0,3
Maschi/femmine, N.	59/3	59/4	
Abitudini tabagiche			
Non fumatori	3 (5)	2 (3)	0,7
Fumatori attuali	12 (19)	12 (19)	1
Ex-fumatori	47 (76)	49 (78)	0,8
Gravità della BPCO			
FEV ₁ ≥ 70% del predetto	23 (37)	22 (35)	0,8
FEV ₁ 50–69% del predetto	16 (26)	17 (27)	0,9
FEV ₁ < 50% del predetto	23 (37)	24 (38)	0,9
Malattie concomitanti	23 (37)	18 (29)	0,3
Uso di steroidi sistemici	1 (2)	0	0,5
Uso di steroidi inalatori	21 (34)	19 (30)	0,8
Uso di β ₂ -agonisti a lunga durata d'azione	2 (3)	1 (2)	0,9

*I dati sono presentati come media ± deviazione standard o n° (%) salvo indicazione contraria.

†Gruppo vaccino contro gruppo placebo tramite *t* test per campione indipendente.

tipo del tipo A del virus dell'influenza e circa il 20% era stato infettato con un ceppo del tipo B del virus usato nel vaccino come indicato da un titolo HI ≥ 10. Tuttavia, il loro GMT era ad un livello basso. La metà dei pazienti con infezione da virus A e il 20% di quelli con infezione del tipo B avevano avuto titoli HI superiori alla soglia protettiva (≥ 40), come indicato in Tabella 2.

Risposta anticorpale dopo vaccinazione contro l'influenza

In Tabella 3 sono riportati la risposta anticorpale HI espressa da un aumento di 4 volte, il reciproco postvaccinico del GMT ed il tasso di protezione (titolo HI ≥ 40). Vi erano alti tassi di risposta ed alti tassi di protezione dopo la prima dose di vaccino, tranne il tipo B. Vi erano tassi di risposta molto bassi dopo la seconda dose di vaccino.

Efficacia della vaccinazione contro l'influenza sulle ARI correlate all'influenza

Diciassette pazienti non vaccinati e 4 vaccinati hanno contratto un'ARI insieme ad un aumento di 4 volte del titolo HI anticorpale durante l'anno di studio, come indicato in Tabella 4. Un altro paziente vaccinato ha avuto un aumento di 4 volte del titolo HI anticorpale contro la influenza A (H3N2) senza

Tabella 2—Titolo anticorpo influenzale HI basale di tutti i soggetti dello studio*

Variabili	Gruppo vaccino (n = 61)	Gruppo placebo (n = 62)	Valore p†
Pazienti con titolo ≥ 10 al primo campione di sangue contro:			
A/Texas/36/91 (H1N1)	27 (44)	35 (56)	0,2
A/Nanchang/933/95 (H3N2)	34 (56)	33 (53)	0,8
B/Harbin/7/94	13 (21)	9 (14)	0,4
Titolo GMT reciproco al primo campione di sangue contro:			
A/Texas/36/91 (H1N1)	10,9	12,6	0,4
A/Nanchang/933/95 (H3N2)	14,2	16,3	0,1
B/Harbin/7/94	6,9	6	0,1
Pazienti con titolo HI ≥ 40 al primo campione di sangue contro:			
A/Texas/36/91 (H1N1)	12 (20)	15 (24)	0,7
A/Nanchang/933/95 (H3N2)	17 (28)	18 (29)	1
B/Harbin/7/94	3 (5)	2 (3)	0,7

*I dati sono presentati come n° (%) salvo indicazione contraria.

†Comparazione gruppo vaccino e gruppo placebo tramite test χ^2 .

sintomi di ARI. Un totale di 165 esemplari di tamponi faringei, tamponi nasali ed espettorato sono stati raccolti per la coltura virale durante l'ARI, 3 dei quali erano positivi per il virus dell'influenza (2 campioni erano positivi su coltura virale e 1 campione era positivo alla prova indiretta di immunofluorescenza). Tutti questi pazienti hanno avuto un aumento HI di 4 volte nell'anticorpo sierico. Venti episodi su 21 (95%) di infezione influenzale erano di tipo A. Solo un paziente ha avuto un'ARI conseguente a un'influenza di tipo B.

L'incidenza e la severità delle ARI correlate all'influenza sono indicate in Tabella 4. L'incidenza per paziente di ARI correlate all'influenza nel gruppo placebo durante l'anno di studio era circa del 28,1 per 100 persone/anno (un paziente ha avuto un episodio di infezione da virus influenzale). L'incidenza per episodio di ARI era più bassa, soltanto dell'11,7% (17 su un totale di 145 episodi di ARI nel gruppo placebo). L'incidenza era simile, nel range del 20-30%, in tutti e tre i sottogruppi di severità dell'ostruzione al flusso d'aria. La vaccinazione contro la influenza è stata significativamente associata con pochi episodi di ARI correlata all'influenza. L'efficacia generale della vaccinazione contro l'influenza è stata circa del 76%. Una volta stratificati nei sottogruppi di BPCO, l'efficacia della vaccinazione contro l'influenza è stata dell'84%, 45% e 85% per BPCO lieve, moderata e severa, rispettivamente, come indicato in Tabella 4. Il tasso di ospedalizzazione e il ricorso alla ventilazione meccanica,

Tabella 3—Risposta anticorpale dopo vaccinazione influenzale*

Variabili	Basale		Primo mese dopo la prima vaccinazione			Primo mese dopo la seconda vaccinazione		
	Titolo HI ≥ 40	GMT	Titolo HI ≥ 40	GMT	Aumento del titolo ≥ 4 volte	Titolo HI ≥ 40	GMT	Aumento del titolo ≥ 4 volte
A/Texas (H1N1)	12 (20)	10	46 (77)	106	48 (80)	47 (78)	100	1 (2)
A/Nanchang (H3N2)	17 (28)	14	52 (87)	129	46 (77)	53 (88)	119	1 (2)
B/Harbin	3 (5)	7	27 (45)	25	30 (50)	23 (38)	22	2 (3)

*Inclusi soltanto i pazienti che hanno ricevuto due dosi di vaccino, n = 60. I dati sono presentati come n° (%) salvo indicazione contraria.

inoltre, tendeva ad essere inferiore nel gruppo vaccino, sebbene non sia stato statisticamente significativo. Tutti i pazienti non vaccinati con BPCO di grado da moderato a severo che sono stati ospedalizzati a causa di un'ARI correlata all'influenza hanno richiesto ventilazione meccanica. Uno di questi pazienti con BPCO di grado severo è morto a causa di una polmonite collegata al ventilatore. Al contrario, nessuno dei pazienti vaccinati ha richiesto il supporto ventilatorio meccanico a causa di un'ARI correlata all'infezione da virus dell'influenza. L'analisi bivariata per determinare i potenziali fattori di modificazione sull'efficacia della vaccinazione contro l'influenza ha rivelato che essa era indipendente da età, sesso, severità di BPCO, abitudine al fumo, comorbidità: il rapporto grezzo del tasso di ARI correlate all'influenza nel gruppo vaccino rispetto al placebo era = 0,24; attraverso il test di Mantel-Haenszel, il rapporto del tasso di ARI correlate all'influenza nel gruppo vaccino rispetto al placebo aggiustato per l'età (< 70 anni o ≥ 70 anni), sesso (maschio o femmina), abitudine al fumo (sì o no), comorbidità (sì o no) e severità di BPCO (lieve, moderata o severa) era di 0,24, 0,24, 0,24, 0,22 e 0,24, rispettivamente, con i valori di p per una modifica dell'effetto di 0,3, 0,8, 0,6, 0,1 e 0,5, rispettivamente; il rapporto grezzo del tasso di ospedalizzazione per ARI correlate all'influenza nel gruppo vaccino rispetto al placebo era = 0,41; attraverso il test di Mantel-Haenszel, il rapporto del tasso di ospedalizzazione per ARI correlate all'influenza nel gruppo vaccino rispetto al placebo aggiustato per l'età (< 70 anni o ≥ 70 anni), sesso (maschio o femmina), abitudine al fumo (sì o no), comorbidità (sì o no) e severità di BPCO (lieve, moderata o severa) era di 0,38, 0,42, 0,41, 0,38 e 0,4, rispettivamente, con i valori di p per una modifica dell'effetto di 0,3, 0,8, 0,8, 0,9 e 1, rispettivamente.

Quadro clinico

I quadri clinici delle ARI generali e delle ARI correlate all'influenza sono indicati in Tabella 5. La presentazione più comune delle ARI in pazienti con BPCO era la riacutizzazione, che è stata trovata in

161 su 269 episodi (59,8%) di tutte le ARI. Essa era, inoltre, la presentazione più comune delle ARI correlate all'influenza (13 su 21 episodi: 61,9%). Non vi era differenza significativa nell'incidenza di riacutizzazione fra pazienti nel gruppo vaccino e gruppo placebo. La presentazione clinica più specifica per le ARI correlate all'influenza era una malattia simil-influenzale, il cui tasso di incidenza era significativamente più basso nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo. La polmonite era la presentazione meno comune e nessuna di essa è stata collegata con l'influenza.

Temporizzazione dell'attività dell'influenza

Episodi di ARI correlate all'influenza si sono manifestati per tutto l'anno: un episodio in gennaio, un episodio in febbraio, un episodio in marzo, cinque episodi in maggio, tre episodi in giugno, un episodio in luglio, due episodi in agosto, quattro episodi in settembre, un episodio in novembre e due episodi in dicembre. Il picco di incidenza della influenza si è presentato da maggio a settembre, stagione delle piogge. La vaccinazione contro l'influenza ha assicurato una protezione efficace contro le ARI correlate all'influenza durante l'anno di studio, come indicato dalla significativa differenza nella probabilità di non acquisizione delle ARI correlate all'influenza fra i pazienti del gruppo vaccino rispetto a quelli del gruppo placebo (Fig. 1).

Efficacia della vaccinazione contro l'influenza sull'ARI complessive

Durante l'anno di studio ci sono stati 269 episodi di ARI. L'incidenza di ARI, dimostrata dalla probabilità di non acquisizione delle ARI nel corso dell'anno di studio, non era differente fra gruppo vaccino e gruppo placebo come appare in Figura 2. Inoltre, non vi era differenza nella probabilità di non ospedalizzazione per le ARI (p = 0,2 tramite log-rank test) e probabilità di non ricevere ventilazione meccanica per le ARI (p = 0,4 tramite log-rank test) nel corso dell'anno di studio fra gruppo vaccino e gruppo placebo (dati non indicati).

Tabella 4—Episodi e severità delle ARI correlate all'influenza nei pazienti con BPCO*

Variabili	FEV ₁ ≥ 70% del predetto			FEV ₁ 50–69% del predetto			FEV ₁ < 50% del predetto			Totale		
	V (n = 23)	P (n = 22)	RR (95% CI)	V (n = 16)	P (n = 17)	RR (95% CI)	V (n = 23)	P (n = 24)	RR (95% CI)	V (n = 62)	P (n = 63)	RR (95% CI)
N. di pazienti e tempo di follow-up, persone-anno	22	21,3		15,2	16,8		21,6	22,4		58,8	60,5	
Tutti gli episodi di ARI (IR)	1 (4,5)	6 (28,2)	0,2 (0,003–1,3)	2 (13,2)	4 (23,8)	0,5 (0,05–3,8)	0,5	1 (4,6)	7 (31,2)	0,1 (0,003–1,1)	17 (28,1)	0,2 (0,06–0,7)
Episodi in pazienti esterni (IR)	0	4 (18,8)	0 (0–1,5)	2 (13,2)	3 (17,9)	0,7 (0,06–6,4)	0,8	0	5 (22,3)	0 (0–1,1)	12 (19,8)	0,2 (0,02–0,8)
Episodi di ospedalizzazione (IR)	1 (4,5)	2 (9,4)	0,5 (0,01–9,3)	0	1 (5,9)	0 (0–43,1)	0,5	1 (4,6)	2 (8,9)	0,5 (0,01–10)	5 (8,3)	0,4 (0,04–2,5)
Episodi di ventilazione meccanica (IR)	0	0		0	1 (5,9)	0 (0–43,1)	0,5	0	2 (8,9)	0 (0–5,5)	3 (5)	0 (0–2,5)

*Ciascun paziente ha avuto soltanto 1 episodio di ARI correlata all'influenza. Nel numero di episodi di ospedalizzazione sono inclusi anche gli episodi di ventilazione meccanica. V = gruppo vaccino; P = gruppo placebo; IR = tasso di incidenza (N° di episodi /100 persone-anno); IC = intervallo di confidenza.

†Differenza significativa nei tassi di incidenza delle ARI correlate all'influenza fra gruppo vaccino e gruppo placebo. Efficacia della vaccinazione antinfluenzale (%) (1 - RR) x 100; efficacia complessiva della vaccinazione antinfluenzale 76%; efficacia del vaccino, 84%, 45%, 85%, nei pazienti con BPCO lieve, moderata e severa, rispettivamente.

Tabella 5—Presentazione clinica delle ARI nei pazienti con BPCO *

Presentazione clinica	Vaccino (58,8 P-Y), N. di pazienti (IR)†	Placebo (60,5 P-Y), N. di pazienti (IR)†	RR (95% CI)	Valore p‡	Totale (119,3 PY), N. di pazienti (IR)	Influenza, N. di pazienti (%)§
Raffreddore comune	43 (0,7)	42 (0,7)	1,05 (0,67–1,6)	0,8	85 (0,7)	6 (7)
Esacerbazione acuta	76 (1,3)	85 (1,4)	0,92 (0,67–1,3)	0,6	161 (1,3)	13 (8)
Malattia simil-influenzale	5 (0,08)	15 (0,2)	0,34 (0,1–0,99)	0,03	20 (0,2)	2 (10)
Polmonite	0 (0)	3 (0,05)	0 (0–2,5)	0,1	3 (0,02)	0

*Vedi la tabella 4 per le abbreviazioni; P-Y = persone-anno.

†N. di pazienti (IR) che hanno avuto una presentazione clinica.

‡Comparazione del tasso di incidenza fra gruppo vaccino e gruppo placebo.

§N. di pazienti in ciascuna presentazione clinica che hanno avuto influenza.

||Differenza significativa

DISCUSSIONE

Questo studio è un trial clinico randomizzato riguardante la vaccinazione contro l'influenza in pazienti con BPCO, basato su rigidi criteri di verifica (diagnosi clinica di ARI più evidenza sierologica di influenza) per la diagnosi della influenza. Esso ha dimostrato che la vaccinazione contro l'influenza era altamente efficace nella prevenzione di ARI da infezione del virus dell'influenza.

Gli anni 1997 e 1998 non sono stati anni epidemici dell'influenza in Thailandia. I dati dall'Istituto di Ricerca del virus, Dipartimento delle Scienze Medi-

che, Ministero della Sanità Pubblica²⁷ hanno indicato che la maggior parte dei virus dell'influenza isolati dai pazienti con ARI apparteneva al ceppo A/Sydney/5/97 (H3N2). Questa varietà virale è stata collegata strettamente all'influenza A/Nanchang/933/96 (H3N2) nel vaccino usato in questo studio. Tuttavia, poiché l'anno di studio non era un periodo epidemico per l'influenza, l'incidenza dell'influenza era bassa. L'incidenza dell'infezione da virus dell'influenza in pazienti con bronchite cronica varia dal 6 al 30%.^{4,5,17,24} Anche se l'incidenza della influenza era bassa, l'efficacia della vaccinazione

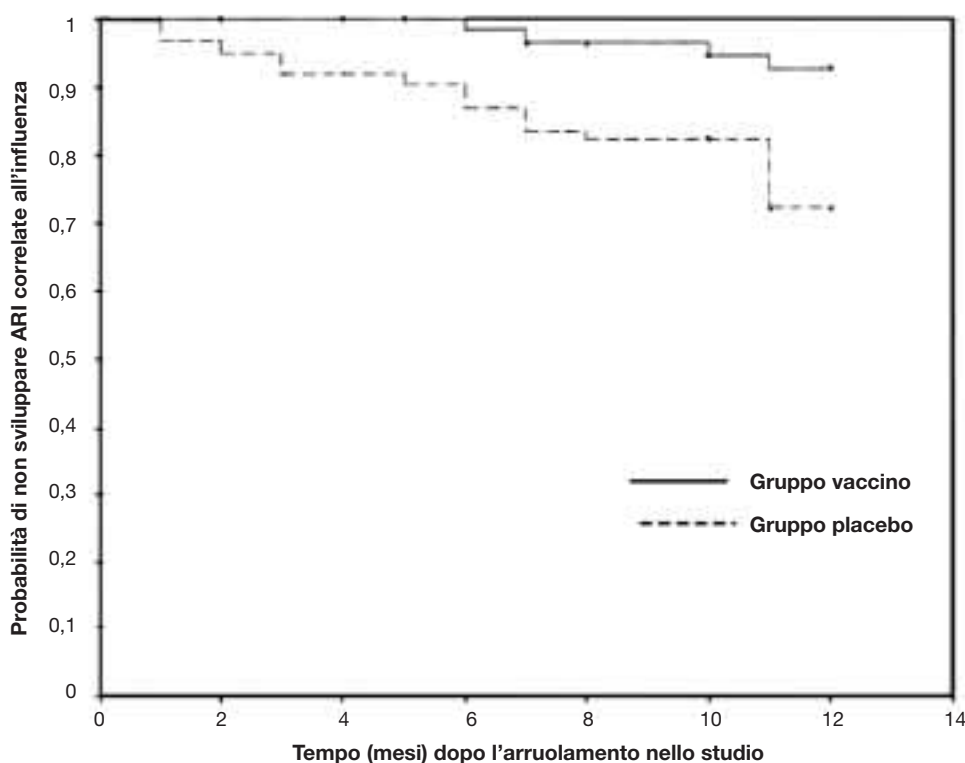


FIGURA 1. Probabilità di non contrarre l'ARI correlata all'influenza nell'anno di studio calcolata mediante analisi della sopravvivenza di Kaplan-Meier. Differenza significativa ($p = 0,003$ tramite log-rank test) comparando la probabilità di non contrarre l'ARI correlata all'influenza fra gruppo vaccino e gruppo placebo.

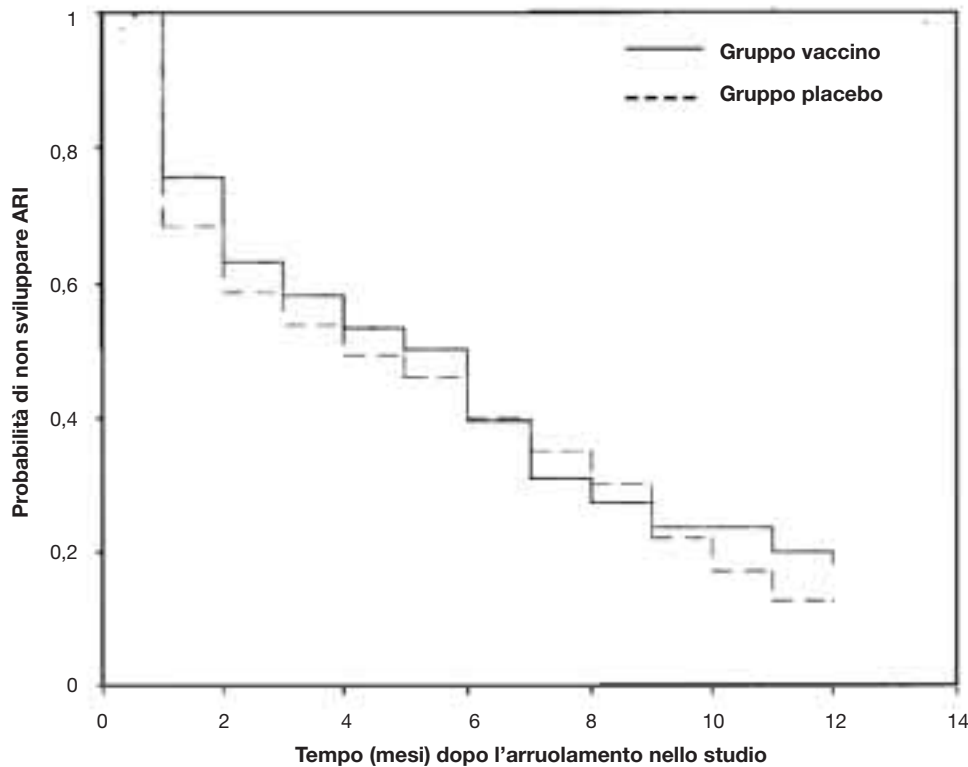


FIGURA 2. Probabilità di non contrarre l'ARI nell'anno di studio calcolata mediante analisi della sopravvivenza di Kaplan-Meier. Nessuna differenza significativa comparando la probabilità di non contrarre l'ARI fra gruppo vaccino e gruppo placebo ($p = 0,6$ tramite log-rank test).

contro l'influenza in pazienti con BPCO è stata indicata chiaramente in questo studio. Anche se la maggior parte dei nostri pazienti erano anziani, l'efficacia della vaccinazione nella prevenzione delle ARI correlate all'influenza era del 76%. Ciò era superiore alla maggior parte dell'efficacia segnalata della vaccinazione contro l'influenza nella popolazione anziana in cui l'efficacia è variata dal 30 al 50%.^{13,14,18,28} Questa alta efficacia è spiegata molto probabilmente dalla buona risposta immunitaria di questi pazienti dopo la vaccinazione, dallo stretto rapporto fra i virus circolanti e i virus usati nel vaccino utilizzato, e parzialmente a causa dei rigidi test di verifica diagnostici usati in questo studio; quindi, l'effetto reale della vaccinazione non è stato diluito da diagnosi di falsa positività dell'influenza come in molti precedenti studi.^{12,13,18,28} che hanno usato soltanto criteri diagnostici clinici. Ciò è sostenuto dallo studio di Govaert e coll.,¹⁴ in cui l'efficacia della vaccinazione contro l'influenza nella riduzione dell'influenza clinica più sierologica era superiore all'efficacia sulla influenza clinica soltanto. Inoltre, la nostra popolazione di pazienti era più omogenea, includendo soltanto pazienti con BPCO, il che dovrebbe far diminuire il ruolo di altri fattori confondenti sconosciuti che potrebbero influenzare l'efficacia della vaccinazione contro l'influenza. L'effica-

cia della vaccinazione era costante fra i pazienti con ostruzione lieve e severa. L'efficacia nei pazienti con ostruzione moderata del flusso d'aria era più bassa, soltanto del 45%. Ciò probabilmente è spiegato dal più piccolo numero dei pazienti in questo sottogruppo. L'analisi bivariata, inoltre, ha sostenuto l'efficacia costante della vaccinazione indipendentemente dalla severità della BPCO, dall'età, dal sesso, dall'abitudine al fumo o dalle comorbilità. Tuttavia, a causa del piccolo numero di pazienti nell'analisi del sottogruppo, la potenza dell'analisi bivariata nel rilevare il potenziale effetto modificante di questi fattori sull'efficacia della vaccinazione contro l'influenza potrebbe essere bassa.

Sembrava che la vaccinazione contro l'influenza avesse condotto ad una riduzione del numero di ARI correlate all'influenza a tutti i livelli di severità, compreso il trattamento ambulatoriale, l'ospedalizzazione e l'uso del ventilatore meccanico. Tuttavia, soltanto il numero di visite dei pazienti non ospedalizzati era significativamente differente fra gruppo vaccino e gruppo placebo. Ciò è probabilmente dovuto al più piccolo numero delle ospedalizzazioni e dell'uso del ventilatore meccanico connesso con le ARI. Analogamente, vi era soltanto una morte correlata all'influenza; quindi, non possiamo trarre alcuna conclusione per quanto riguarda la riduzione

di rischio di morte dalla vaccinazione contro l'influenza da questo studio. Inoltre, il nostro studio ha indicato che la vaccinazione contro l'influenza è rimasta efficace durante il periodo di studio di un anno. Ciò sosterebbe la raccomandazione della vaccinazione annuale dell'influenza. Gli alti tassi di risposta e gli alti tassi di protezione dopo la prima dose di vaccinazione con i tassi di risposta molto bassi dopo la seconda dose di vaccino suggeriscono che una sola dose di vaccino sarebbe sufficiente per gli adulti.

L'incidenza di ARI complessive nel gruppo vaccinato non era differente dal gruppo placebo. Ciò significa che la vaccinazione antiinfluenzale non ha impedito altre ARI indipendenti dall'infezione del virus dell'influenza. Ciò è differente da parecchi studi precedenti²⁹⁻³¹ riguardanti l'effetto potenziale della vaccinazione contro l'influenza sulle malattie respiratorie in generale, comprendenti sia quelle influenzali che non. La maggior parte di questi erano studi osservazionali svolti durante un anno di epidemia dell'influenza. Nichol e coll.²⁹ hanno segnalato che i pazienti anziani che erano stati vaccinati hanno avuto una riduzione di circa il 30% nei tassi di ospedalizzazione per tutte le evenienze respiratorie. Inoltre, Nichol e coll.³⁰ hanno dimostrato che nei soggetti con malattia polmonare cronica, gli individui vaccinati hanno avuto una riduzione del 52% dell'ospedalizzazione. Un meta-analisi³¹ di 20 studi di coorte sulla vaccinazione contro l'influenza negli anziani ha mostrato una riduzione del 56% in affezioni respiratorie e una riduzione del 50% nell'ospedalizzazione. Ci sono due spiegazioni possibili per quanto riguarda la differenza fra quegli studi ed il nostro. In primo luogo, questo studio ha avuto una dimensione del campione molto più piccola rispetto ai grandi studi osservazionali. Tuttavia, se la vaccinazione antiinfluenzale potesse ridurre l'incidenza ed il tasso di ospedalizzazione di tutte le affezioni respiratorie di circa il 50% come indicato nei rapporti precedenti, con l'incidenza di ARI ed il tasso di ospedalizzazione nel gruppo placebo dell'87% (55 su 63 pazienti hanno avuto una o più ARI) e del 37% (23 su 63 pazienti hanno avuto bisogno di una o più ospedalizzazioni), rispettivamente, con un livello di significatività di 0,05, la dimensione del campione di questo studio avrebbe una potenza del 99% nel rilevare la differenza nell'incidenza di ARI complessive e del 60% nel rilevare la differenza nel tasso dell'ospedalizzazione fra gruppo vaccino e gruppo placebo. Di conseguenza, non pensiamo che la ridotta dimensione del campione nel nostro studio sia stata la spiegazione principale per quanto riguarda questo riscontro. Un'altra spiegazione possibile, che crediamo essere la più probabile, era la differenza nella dimensione dell'effetto. La maggior

parte di quegli studi osservazionali sono stati fatti durante gli anni epidemici dell'influenza e, pertanto, la proporzione di ARI correlate all'influenza rispetto alle ARI complessive sarebbe alta. Ciò determinerebbe che l'efficacia della vaccinazione contro l'influenza nella riduzione delle ARI complessive sarebbe più significativa che in questo studio, che è stato svolto durante un anno non epidemico con un'incidenza più bassa di ARI correlate all'influenza. Quindi, l'efficacia della vaccinazione contro l'influenza nella prevenzione delle ARI generali in pazienti con BPCO dipenderebbe da quanti casi di ARI correlate all'influenza contribuiscono all'incidenza delle ARI complessive. Ciò è sostenuto da due precedenti studi randomizzati e controllati riguardanti la vaccinazione contro l'influenza in pazienti con BPCO. Il primo studio, condotto da Howells e Tyler,¹⁷ ed effettuato durante un anno epidemico dell'influenza con un'incidenza delle riacutizzazioni correlate all'influenza del 45% delle riacutizzazioni totali, ha dimostrato che la vaccinazione potrebbe ridurre significativamente sia le riacutizzazioni correlate all'influenza che quelle totali nella BPCO. Tuttavia, lo studio di Fell e coll.,¹⁸ svolto durante un anno non epidemico dell'influenza, ha dimostrato che i pazienti vaccinati hanno avuto più sintomi respiratori che i soggetti di controllo.

L'infezione del virus dell'influenza si è correlata a circa l'8% delle riacutizzazioni di BPCO. Questo tasso di infezione era simile a quello di precedenti studi.^{4,5} Un'affezione simil-influenzale era il sintomo più specifico dell'infezione del virus dell'influenza e la vaccinazione contro l'influenza ha ridotto efficacemente questo sintomo in pazienti con BPCO. Tuttavia, l'infezione del virus dell'influenza è stata provata soltanto nel 10% dei pazienti con BPCO che si è presentato con un'affezione simil-influenzale. Quindi, la diagnosi clinica dell'influenza non è affidabile in pazienti con BPCO.

Il picco di incidenza dell'infezione dell'influenza in questo studio ha avuto luogo nella stagione delle piogge, che comincia in maggio. Ciò è in accordo con altri studi^{32,33} che hanno dimostrato che nelle regioni tropicali, i casi dell'influenza si presentano frequentemente durante i mesi piovosi anziché d'inverno come nelle regioni temperate. La vaccinazione antiinfluenzale è suggerita non appena inizia il periodo di attività dell'influenza;²³ quindi, dovrebbe essere somministrata prima di maggio. In questo studio, il tempo di somministrazione del vaccino era troppo ritardato. Tuttavia, l'efficacia della vaccinazione è rimasta alta. Ciò può essere spiegato da una piccola differenza nei componenti fra il vaccino del 1996-1997 ed il vaccino del 1997-1998, che ha cambiato soltanto l'antigene dell'influenza A (H1N1) dall'influenza A/Texas 36/91 (H1N1) all'influenza

A/Johannesburg/82/96-NIB-39. Un'altra spiegazione è probabilmente la protezione crociata dell'anticorpo di sottotipo differente. Ciò implica che la vaccinazione contro l'influenza dovrebbe essere somministrata appena prima del periodo di attività dell'influenza, ma che ancora mantiene una certa efficacia malgrado la ritardata somministrazione.

In conclusione, la vaccinazione contro l'influenza è altamente efficace nella prevenzione delle ARI correlate all'infezione del virus dell'influenza, indipendentemente dalla severità della BPCO, dalle comorbilità, dall'età, dal sesso o dall'abitudine al fumo. La vaccinazione contro l'influenza non impedisce altre ARI indipendenti dall'influenza. L'efficacia della vaccinazione contro l'influenza nella prevenzione delle ARI generali in pazienti con BPCO dipenderà da quante ARI correlate all'influenza contribuiscono all'incidenza delle ARI complessive. La vaccinazione contro l'influenza dovrebbe essere suggerita a tutti i pazienti con BPCO.

RINGRAZIAMENTI: Gli Autori ringraziano Wichean Sated, Woravit Jeasae, Monchai Aksornint, Chairat Ruengjam e Wichian Srilum per la loro assistenza nello svolgimento di questo studio. Ringraziano anche Chana Naruman per l'analisi statistica e Amolwan Dechapon per la preparazione di questo articolo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Murray CJL, Lopez AD. Evidence based health policy: lessons from the global burden of disease. *Science* 1996; 274:740-743
- 2 Niederman M. COPD: the role of infection. *Chest* 1997; 112:301S-302S
- 3 Seneff MG, Wagner DC, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274:1852-1857
- 4 Carilli AD, Cohd RS, Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1964; 270:123-127
- 5 Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:465-470
- 6 Rothbart PH, Kempen BM, Sprenger MJW. Sense and nonsense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1682-1686
- 7 Smith CB, Golden C, Klauber MR, et al. Interactions between viruses and bacteria in patients with chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1976; 134:552-561
- 8 Fainstein V, Musher DM, Cate TR. Bacterial adherence to pharyngeal cells during viral infection. *J Infect Dis* 1980; 141:172-176
- 9 ATS statement: standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-S120
- 10 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. ERS consensus statement: optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420
- 11 The COPD Guidelines Groups of the Standards of Care Committee of the BTS: BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(suppl 5):S1-S28
- 12 Foster DA, Talsma A, Furumoto-Dawson A, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol* 1992; 136:296-307
- 13 Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331:778-784
- 14 Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272:1661-1665
- 15 Barker WH, Mullooly JP. Influenza vaccination of elderly persons: reduction in pneumonia and influenza hospitalization and deaths. *JAMA* 1980; 244:2547-2549
- 16 Riddiough MA, Sisk JE, Bell JC. Influenza vaccination: cost-effectiveness and public policy. *JAMA* 1983; 249:3189-3195
- 17 Howells CHL, Tyler LE. Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. *Lancet* 1961; 30:1428-1432
- 18 Fell PJ, O'Donnell HF, Watson NP, et al. Longer term effects of influenza vaccine in patients with chronic pulmonary disease. *Lancet* 1977; 18:1282-1284
- 19 Howells CHL, Vesselinova-Jenkins CK, Evans AD, et al. Influenza vaccination and morbidity from bronchopneumonia in the elderly. *Lancet* 1975; 1:381-383
- 20 Gross PA, Patriaco D, McGuire K, et al. Relation of chronic disease and immune response to influenza vaccine in the elderly. *Vaccine* 1989; 7:303-308
- 21 Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:814-819
- 22 Thai guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Bangkok, Thailand: Thai Thoracic Society, 1996; 1-28
- 23 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1996; 45(RR-5):1-24
- 24 Eadie MB, Stott EJ, Grist NR. Virological studies in chronic bronchitis. *BMJ* 1966; 2:671-673
- 25 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204
- 26 Storch CA. Respiratory infections. In: Storch GA, ed. *Essentials of diagnostic virology*. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000; 59-78
- 27 Thawatsupha P, Maneewong P, Prasittikhet K, et al. Local strain influenza viruses isolated during the period 1998-1999. *J Health Sci* 2000; 9:551-557
- 28 Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1986; 76:761-765
- 29 Nichol KL, Wuorenma J, von Stenberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998; 158:1769-1776
- 30 Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999; 130:397-403
- 31 Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. *Ann Intern Med* 1995; 123:518-527
- 32 Doraisingam S, Goh KT, Ling AE, et al. Influenza surveillance in Singapore: 1972-1986. *Bull World Health Organ* 1988; 66:57-63
- 33 Rao BL, Banerjee K. Influenza surveillance in Pune, India, 1978-90. *Bull World Health Organ* 1993; 71:177-181