

Valutazione dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nell'anziano in Friuli-Venezia Giulia

Evaluation of the effectiveness of influenza vaccination among the elderly in Friuli-Venezia Giulia (Italy)

Francesca Valent,¹ Flavio Schiava,² Daniela Gnesutta,³ Giorgio Brianti,³ Fabio Barbone¹
e il Gruppo regionale influenza Friuli-Venezia Giulia (GRIFVG)⁴

¹Istituto di igiene ed epidemiologia, Policlinico universitario a gestione diretta, Udine

²Dipartimento di prevenzione, Azienda sanitaria n. 3 Alto Friuli, Gemona

³Dipartimento di prevenzione, Azienda sanitaria n. 4 Medio Friuli, Udine

⁴Gruppo regionale influenza (vedi composizione gruppo a fondo testo)

Corrispondenza: Francesca Valent, Istituto di igiene ed epidemiologia, via Colugna 50, 33100 Udine; tel. 0432-559601, fax 0432-559427; e-mail: francesca.valent@uniud.it

Cosa si sapeva già

- In Italia la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata e gratuita per i soggetti anziani.
- In Friuli-Venezia Giulia la copertura vaccinale tra i soggetti anziani supera il 70%.
- Da studi internazionali la vaccinazione antinfluenzale nell'anziano risulta efficace nel ridurre gli episodi di sindrome influenzale, la mortalità e i ricoveri ospedalieri causati dall'influenza e dalle sue complicanze.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Lo studio valuta l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nei soggetti anziani nella regione Friuli-Venezia Giulia.
- Lo studio illustra i vantaggi offerti dall'utilizzo di dati provenienti da archivi sanitari informatizzati unitamente a dati *ad hoc* forniti dai medici di medicina generale all'interno di studi per la valutazione di efficacia di programmi vaccinali.

Riassunto

Obiettivi: valutare l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nella popolazione di età ≥ 65 anni del Friuli-Venezia Giulia nel ridurre visite, ricoveri e morti.

Disegno: è stato condotto uno studio di coorte retrospettiva e uno di coorte prospettica. Per lo studio retrospettivo sono stati utilizzati dati dell'archivio sanitario informatizzato regionale che, nello studio prospettico, sono stati integrati con dati forniti da un campione di medici di medicina generale.

Setting: regione Friuli-Venezia Giulia.

Partecipanti: tutta la popolazione assistita dal Servizio sanitario regionale di età ≥ 65 anni.

Outcome principali: morti per tutte le cause, morti, ricoveri e visite per influenza, patologie cardiache e respiratorie, anche stratificate per età e presenza di comorbidità.

Risultati: secondo lo studio retrospettivo, la vaccinazione non

si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di ricoveri e di morte, se non in alcuni sottogruppi di popolazione. Al contrario la vaccinazione è risultata associata a un aumento dei ricoveri per influenza e polmonite, per patologie cardiache e per patologie respiratorie, rispettivamente del 7%, 13% e 17%. Dallo studio prospettico invece sono emerse, in associazione con la vaccinazione, una riduzione del 26% dei ricoveri per patologie respiratorie e del 21% della mortalità per tutte le cause, mentre le visite per patologie respiratorie sono risultate aumentate del 55%.

Conclusioni: nel complesso, la vaccinazione antinfluenzale sembra aver avuto un impatto modesto sulla salute delle coorti studiate. La vaccinazione è apparsa maggiormente efficace tra soggetti di età < 85 anni e in quelli affetti da comorbidità. (*Epidemiol Prev* 2005; 29(3-4): 195-203)

Parole chiave: vaccinazione, influenza, anziani, efficacia

Abstract

Objectives: to evaluate the effectiveness of the influenza vaccination in reducing medical visits, hospital admissions, and deaths among the population ≥ 65 years of age in Friuli-Venezia Giulia.

Design: we conducted a retrospective and a prospective cohort study. For the retrospective study, we used data from the regional health electronic database. For the prospective study, we integrated this source of data with data provided by a sample of general practitioners.

Setting: the Friuli-Venezia Giulia region, Northeastern Italy.

Participants: the population ≥ 65 years of age assisted by the Regional Health Service.

Main outcome measures: mortality from any cause, deaths, hospital admissions, and medical visits due to influenza, heart disease, and respiratory disease, also stratified by age and comorbidity.

Results: with the exception of some population subgroups, the retrospective study showed that the vaccination was not effective in reducing the risk of hospital admission and death. On the contrary, the vaccination was associated with an increase in hospital admissions due to influenza, heart disease, and respira-

tory disease (increased by 7%, 13%, and 17%, respectively). On the other hand, the prospective study showed an association between the vaccination and a 26% reduction in the risk of admissions for respiratory disease and a 21% reduction in the risk of all-cause death, whereas visits due to respiratory disease were increased by 55%.

Introduzione

Secondo numerosi studi internazionali, la vaccinazione antinfluenzale nell'anziano è efficace nel ridurre gli episodi di sindrome influenzale,¹⁻⁴ la mortalità e i ricoveri ospedalieri per influenza e per complicanze dell'influenza quali malattie respiratorie acute e croniche, insufficienza cardiaca e malattie cardiache croniche, malattie cerebrovascolari.⁵⁻⁷ La vaccinazione antinfluenzale nell'anziano, oltre che efficace, si è anche dimostrata costo-efficace in diversi Paesi.^{3,5,8,9} L'impatto della vaccinazione, inoltre, sembrerebbe maggiore tra persone con comorbidità rispetto alle persone sane, benché tutti gli anziani sembrano trarne notevole beneficio.¹⁰

L'Italia figura da oltre 10 anni come uno dei Paesi sviluppati con il più alto uso di vaccino antinfluenzale (≥ 130 dosi distribuite/1.000 abitanti).^{11,12} La vaccinazione è raccomandata ogni anno per tutti i soggetti anziani, ai quali viene effettuata gratuitamente dal medico di medicina generale o da altri servizi del Sistema sanitario. Nel nostro paese, uno studio caso-controllo condotto in Toscana ha mostrato un'efficacia della vaccinazione nel ridurre i ricoveri per influenza e polmonite tra soggetti anziani nel periodo da dicembre 1994 a marzo 1995.¹³ Un altro studio condotto in Liguria, relativo all'inverno 2000-2001, ha dimostrato anche la costo-efficacia della vaccinazione tra persone anziane.⁹

L'obiettivo di questo studio era quello di valutare se anche nella regione Friuli-Venezia Giulia, nella quale la copertura ha superato il 70% nel 2002-2003, la vaccinazione antinfluenzale nella popolazione ≥ 65 anni sia stata efficace nel contrastare l'influenza e le sue complicanze nelle stagioni vaccinali trascorse.

Metodi

L'efficacia della vaccinazione antinfluenzale è stata valutata mediante due studi: uno studio di coorte retrospettiva per quanto riguarda le stagioni vaccinali dal 1997-1998 al 2000-2001 e uno studio di coorte prospettica per la stagione 2002-2003.

Lo studio retrospettivo

Lo studio retrospettivo ha riguardato 4 stagioni vaccinali (1997-1998, 1998-1999, 1999-2000, 2000-2001). I soggetti inclusi nella coorte erano tutti gli assistiti dal Sistema sanitario regionale (SSR) che avessero compiuto 65 anni entro ciascun anno considerato.

La fonte dei dati utilizzati è stata l'Agenzia regionale della sanità (ARS) del Friuli-Venezia Giulia, la quale ha fornito le seguenti basi di dati:

- l'elenco degli assistiti iscritti al SSR del Friuli-Venezia Giu-

Conclusions: overall, the influenza vaccination appeared to have a low impact on the study cohorts. The vaccination was more effective in subjects <85 years of age and in those affected by comorbidity.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(3-4): 195-203)

Keywords: vaccination, influenza, elderly, effectiveness

lia tra il 01.10.1997 e il 31.05.2001 e nati precedentemente al 01.01.1936;

- il *data set* contenente le informazioni relative alle vaccinazioni antinfluenzali eseguite da parte dei medici di medicina generale o presso le Aziende per i servizi sanitari tra il 01.10.1997 e il 31.05.2001;
- il *data set* contenente le informazioni relative a tutti i ricoveri avvenuti tra il 01.10.1996 e il 31.05.2001 presso presidi ospedalieri del SSR, comprese le date e diagnosi di dimissione;
- il *data set* contenente le informazioni incluse nelle schede di morte per soggetti deceduti tra il 01.10.1997 e il 31.05.2001.

Tali basi di dati sono state unite in un unico *data set* utilizzando il Codice regionale assistito (CRA) come chiave per il *linkage*. Tutti i soggetti che in ciascuna delle stagioni considerate risultassero assistiti dal SSR e di età ≥ 65 anni erano inclusi nella coorte per la stagione in questione. Se nella base dati delle vaccinazioni relativa a quella stagione esisteva un *record* corrispondente a un certo soggetto della coorte, questo veniva considerato come vaccinato, altrimenti lo si considerava come non vaccinato per quella stagione. Similmente, se nella base dati dei ricoveri erano presenti *records* relativi al soggetto, si considerava che la persona avesse avuto dei ricoveri nel periodo considerato, altrimenti la si considerava come mai ricoverata in quel periodo. Lo stesso dicasi per i decessi. Dal *data set* finale era possibile ricavare informazioni su:

- caratteristiche anagrafiche dei soggetti (età e sesso);
- stato vaccinale per ciascuna delle 4 stagioni vaccinali considerate (1997-1998, 1998-1999, 1999-2000 e 2000-2001);
- stato vaccinale durante la stagione vaccinale precedente (solo per le ultime 3 stagioni considerate);
- comorbidità presenti già all'inizio di ciascuna stagione vaccinale. Al fine di valutare la presenza di comorbidità sono stati studiati i ricoveri avvenuti nell'intero anno precedente l'inizio della stagione vaccinale e per tale motivo sono stati analizzati anche i ricoveri avvenuti tra il 01.10.1996 e il 31.09.1997;
- ricoveri avvenuti durante ciascuna stagione vaccinale;
- morti avvenute durante ciascuna stagione vaccinale.

Una stagione vaccinale è stata definita come il periodo di tempo tra il 1° ottobre di un anno e il 31 maggio dell'anno successivo. Abbiamo valutato l'efficacia delle vaccinazioni antinfluenzali in quattro stagioni vaccinali consecutive, consi-

derando come periodo di follow-up quello dal 1° dicembre al 30 aprile di ciascuna stagione vaccinale. Allo scopo di valutare se vi fossero variazioni nelle stime dell'efficacia della vaccinazione dipendenti dalla scelta del periodo di follow-up, le analisi sono state condotte di nuovo restringendo il follow-up al periodo tra il 15 dicembre e il 31 marzo di ciascuna stagione vaccinale, durante il quale, negli anni considerati, sarebbero stati registrati in Friuli-Venezia Giulia i picchi di incidenza di sindromi influenzali (ILI) e di malattie respiratorie acute (ARI) secondo il sistema di sorveglianza del Centro interuniversitario di ricerca sull'influenza (CIRI).^{14,15} Per la stagione 1999-2000, inoltre, un'ulteriore analisi della mortalità ha riguardato solamente gli eventi avvenuti nel mese di gennaio 2000, in cui è stato possibile distinguere un picco di incidenza dell'influenza nella regione Friuli-Venezia Giulia.¹⁴ Gli outcome valutati in questo studio sono stati molteplici e i codici ICD-9 inclusi in ciascuna definizione di outcome sono stati scelti coerentemente con quelli utilizzati da Nichol et al.⁵:

Outcome	Codice ICD-9 (o ICD-9CM) sulla scheda di morte Istat ¹ o sulla scheda di dimissione ospedaliera ²
Morte	
per qualsiasi causa	qualsiasi
per influenza e polmonite	480-487
per insufficienza cardiaca	428
per malattia respiratoria acuta o cronica	460, 462, 465, 466, 480-487, 500-518
Ricovero	
per influenza o polmonite	480-487
per insufficienza cardiaca	428
per malattia respiratoria acuta o cronica	460, 462, 465, 466, 480-487, 500-518

¹ per nessun soggetto studiato erano state compilate la seconda e la terza causa delle schede di morte Istat.

² diagnosi principale o diagnosi concomitante.

La frequenza degli outcome sopraelencati è stata valutata in relazione allo stato vaccinale di ciascun soggetto nella stagione vaccinale in questione e, per la stagione 2000-2001 (la più recente studiata), anche lo stato vaccinale dell'anno precedente. Le vaccinazioni per la stagione corrente sono state considerate solo se eseguite nel periodo tra il 1° ottobre e il 30 novembre. Soggetti vaccinati nel mese di dicembre sono stati considerati ai fini di questo studio come se non fossero stati vaccinati, per non creare una sovrapposizione tra periodo di esposizione alla vaccinazione e periodo di follow-up. I soggetti vaccinati nel mese di dicembre sono comunque stati una minima parte (poco più del 2% di tutti i vaccinati). Per quanto riguarda la stagione precedente, invece, sono state considerate anche eventuali vaccinazioni eseguite al di fuori di tale finestra temporale.

I possibili fattori confondenti inclusi nelle analisi sono stati il sesso, la classe di età del soggetto, la presenza di patologie

di base che avrebbero potuto associarsi da un lato a una differente frequenza di uno o più outcome considerati e dall'altro a una diversa frequenza di esecuzione della vaccinazione antinfluenzale, e l'Azienda per i servizi sanitari (ASS) di appartenenza del soggetto. Le patologie considerate sono state individuate sulla base dei ricoveri del soggetto nei 12 mesi precedenti ciascuna stagione vaccinale e sono state raggruppate nelle seguenti categorie (tutte corrispondenti alle categorie utilizzate da Nichol et al.⁵ tranne per il fatto che noi non abbiamo distinto le neoplasie ematologiche da quelle non ematologiche e abbiamo incluso anche la cirrosi del fegato):

Patologia di base	Codice ICD-9 su schede di dimissione ospedaliera relative a ricoveri nei 12 mesi precedenti ¹
Patologia	
cardiovascolare	393-398, 410-414, 425, 428, 429
respiratoria cronica	491-496, 500-518
renale cronica	581, 582, 585
del fegato	571
Vasculite o malattia reumatica	446, 710, 714
Diabete mellito	250
Patologia neoplastica maligna	140-208
Patologia neurologica	290-294, 331, 340, 341, 348, 438
Immunodepressione	042-044

¹ diagnosi principale o diagnosi concomitante.

La coorte veniva ridefinita all'inizio di ciascuna stagione, con l'aggiunta dei nuovi iscritti al SSR e di coloro che erano già iscritti e compivano 65 anni, l'eliminazione dei soggetti trasferiti o deceduti tra una stagione e l'altra, e la rivalutazione dello stato vaccinale e delle comorbidità.

Lo studio prospettico

Lo studio prospettico ha riguardato la stagione vaccinale 2002-2003. La coorte era costituita dagli assistiti di età ≥ 65 anni di 80 medici di medicina generale (MMG) del SSR. Gli MMG in questione presentavano le seguenti caratteristiche: possesso di personal computer con collegamento Internet; almeno 250 assistiti di età ≥ 65 anni.

Gli MMG hanno fornito, riguardo ai loro assistiti arruolati nello studio, i dati sulle eventuali comorbidità (categorizzate come nello studio retrospettivo) presenti all'inizio del follow-up (1.12.2002), sulle visite ai loro assistiti anziani per influenza, malattia cardiaca o malattia respiratoria, nel periodo dal 01.12.2002 al 31.03.2003, e sulla situazione abitativa (domicilio o residenza protetta) dei pazienti all'inizio del follow-up e al momento di ciascuna visita. L'invio dei dati da parte degli MMG avveniva via Internet con cadenza mensile. I dati sullo stato vaccinale dei soggetti, sui ricoveri e sui decessi sono stati forniti dall'ARS e sono stati classificati come per lo studio retrospettivo.

Gli outcome considerati sono stati, oltre che i ricoveri per in-

fluenza o polmonite, per insufficienza cardiaca o per malattia respiratoria acuta o cronica e le morti per qualsiasi causa, anche le visite da parte dell'MMG per influenza, malattia cardiaca o malattia respiratoria. Il periodo di follow-up per le visite riferite dagli MMG è stato dal 01.12.2002 al 31.3.2003, mentre quello per ricoveri e morte è stato dal 01.12.2002 al 30.4.2003.

I possibili fattori confondenti inclusi nelle analisi sono stati il sesso, la classe di età del soggetto, la presenza di patologie di base, sia riferita dall'MMG sia ricavata sulla base dei ricoveri nei 12 mesi precedenti, l'ASS di appartenenza del soggetto e la situazione abitativa.

Analisi statistiche

L'associazione tra stato vaccinale e ciascuno degli outcome considerati sono state valutate attraverso l'utilizzo di tabelle di contingenza e il test del chi quadrato.

La valutazione dell'associazione tra frequenza di ciascun outcome e stato vaccinale è stata effettuata mediante analisi di regressione logistica multivariata, aggiustando per i possibili fattori confondenti sopra elencati. Sono stati esclusi dalle analisi multivariate i pazienti della coorte prospettica dei quali l'MMG non aveva fornito alcuna informazione circa la presenza o meno di comorbidità. Le stime dell'effetto della vaccinazione su ciascuno degli outcome sono state espresse attraverso Odds Ratio aggiustati (OR). La precisione delle stime è stata espressa da intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Per valutare la possibilità di modificazione dell'effetto da parte di età, comorbidità e, nel caso dello studio prospettico, situazione abitativa, le analisi sono state condotte anche stratificando per tali variabili.

Per quantificare la proporzione di morti e di ricoveri per malattie respiratorie che si sarebbero potuti evitare se l'intera coorte fosse stata vaccinata contro l'influenza, nello studio prospettico sono state calcolate le frazioni attribuibili (AF). Per il calcolo della AF a partire dai risultati della regressione logistica è stato seguito il metodo riportato da Kooperberg e Pettiti.¹⁶ Il software utilizzato per tutte le analisi statistiche è il SAS versione 8.2.¹⁷

Risultati

Durante le quattro stagioni vaccinali considerate nello studio retrospettivo, nella regione Friuli-Venezia Giulia sono state effettuate complessivamente 597.834 vaccinazioni antinfluenzali in soggetti di età ≥ 65 anni. La copertura vaccinale annua della popolazione anziana è stata mediamente del 60,1% e nel corso degli anni è aumentata progressivamente, passando dal 48,7% nel 1997-1998 al 67,7% nel 2000-2001. Nella stagione 2002-2003, tra i pazienti anziani assistiti dagli 80 MMG partecipanti allo studio prospettico, la copertura vaccinale è stata del 76,4%.

La tabella 1 mostra le caratteristiche delle due coorti di assistiti ≥ 65 anni. Le due coorti si presentano simili per quanto

riguarda la distribuzione dei soggetti per sesso e classe di età. In entrambi i casi, infatti, le donne arruolate nello studio rappresentavano oltre il 60% della coorte e i soggetti < 75 anni oltre il 50%. Le due coorti sono, invece, apparse diverse per quanto riguarda la distribuzione per ASS (la ASS n. 3 è risultata sovrarappresentata e la n. 6 sottorappresentata nello studio prospettico) e le comorbidità presenti secondo gli MMG nel 67,2% dei loro assistiti mentre, considerando i ricoveri nei 12 mesi precedenti quale indice di comorbidità, erano presenti solo nel 10,4% degli anziani.

	Coorte retrospettiva		Coorte prospettica	
	n.	%	n.	%
Totale	994.974	100,0	27.301	100,0
Stagione vaccinale				
1997-1998	245.309		-	
1998-1999	247.049		-	
1999-2000	249.650		-	
2000-2001	252.966		-	
2002-2003	-		27.301	
Sesso				
maschi	379.656	38,2	10.501	38,5
femmine	615.318	61,8	16.800	61,5
Età (anni)				
65-69	278.806	28,0	7.178	26,3
70-74	252.637	25,4	6.318	23,1
75-79	216.595	21,8	6.012	22,0
80-84	111.909	11,2	4.136	15,2
85-89	94.024	9,4	2.185	8,0
90-94	33.622	3,4	1.199	4,4
≥ 95	7.381	0,7	273	1,0
Situazione abitativa				
domicilio	nr ¹	-	26.394	96,7
residenza protetta	nr ¹	-	907	3,3
Azienda sanitaria di residenza				
ASS 1 Triestina	247.133	24,8	6.050	22,2
ASS 2 Isontina	120.630	12,1	2.961	10,9
ASS 3 Alto Friuli	63.019	6,3	3.602	13,2
ASS 4 Medio Friuli	271.281	27,3	8.619	31,6
ASS 5 Bassa Friulana	81.818	8,2	2.427	8,9
ASS Friuli Occidentale	211.093	21,2	3.642	13,3
Comorbidità²				
si	103.424	10,4	18.337	67,2
no	891.550	89,6	8.842	32,4
non riferito	0	0	122	0,4
Vaccinazione antinfluenzale				
si	597.834	60,1	20.860	76,4
no	379.140	39,9	6.441	23,6

¹ Dato non rilevato.

² Per quanto riguarda lo studio prospettico, è riportata in tabella la prevalenza di comorbidità riferita dall'MMG.

Tabella 1. Caratteristiche della coorte retrospettiva e della coorte prospettica.

Table 1. Characteristics of the retrospective and prospective cohort.

	Coorte retrospettiva			Coorte prospettica		
	n.	% vaccinati	p	n.	% vaccinati	p
Totale	994.974	60,1		27.301	76,4	
Sesso			<0,0001			0,0068
maschi	379.656	61,5		10.501	77,3	
femmine	615.318	59,2		16.800	75,9	
Età (anni)			<0,0001			<0,0001
65-69	278.806	51,6		7.178	66,3	
70-74	252.637	60,6		6.318	77,4	
75-79	216.595	63,8		6.012	80,8	
80-84	111.909	65,4		4.136	81,3	
85-89	94.024	66,0		2.185	81,1	
90-94	33.622	66,9		1.199	83,4	
≥95	7.381	64,5		273	80,2	
Situazione abitativa						<0,0001
domicilio	nr ¹	-		26.394	76,1	
residenza protetta	nr ¹	-		907	86,0	
Azienda Sanitaria di residenza			<0,0001			<0,0001
ASS 1 Triestina	247.133	49,9		6.050	75,6	
ASS 2 Isontina	120.630	59,6		2.961	75,8	
ASS 3 Alto Friuli	63.019	68,5		3.602	73,0	
ASS 4 Medio Friuli	271.281	58,9		8.619	78,9	
ASS 5 Bassa Friulana	81.818	68,0		2.427	74,3	
ASS 6 Friuli Occidentale	211.093	68,2		3.642	77,2	
Comorbidità²						
patologia cardiaca	52.500	71,7	<0,0001	9.657	84,5	<0,0001
patologia respiratoria	22.986	71,1	<0,0001	2.071	89,7	<0,0001
patologia neurologica	9.390	69,6	<0,0001	1.801	86,2	<0,0001
patologia renale	6.004	69,4	<0,0001	8.985	78,4	<0,0001
patologia gastrointestinale	6.151	62,9	<0,0001	198	76,3	0,9616
patologia connettivale	2.181	61,3	0,2636	760	79,2	0,0649
diabete	21.085	71,4	<0,0001	2.617	83,7	<0,0001
patologia immunologica	11	63,6	1,0000	50	80,0	0,5493
tumori maligni	25.394	60,9	0,0088	2.430	81,1	<0,0001

¹ Dato non rilevato.

² Per quanto riguarda lo studio prospettico, le comorbidità sono quelle riferite dall'MMG.

La tabella 2 illustra la frequenza di vaccinazione in base alle caratteristiche dei soggetti. Fino ai 94 anni, la proporzione di soggetti vaccinati aumenta con l'età. La vaccinazione è anche risultata più frequente in persone con comorbidità quali malattie cardiovascolari, respiratorie e diabete rispetto alla coorte nell'insieme. Le differenze rispetto alle frequenze di vaccinazione tra maschi e femmine, tra diverse classi di età, tra ASS e tra persone con e senza comorbidità sono risultate statisticamente significative sia nella coorte retrospettiva sia in quella prospettica, con l'eccezione delle differenze tra persone con e senza malattie connettivali e immunitarie di base e, nella coorte prospettica, con e senza malattie gastrointestinali.

La frequenza di ciascun outcome nelle due coorti in relazione allo stato vaccinale è mostrata in tabella 3. Il rischio di tutti gli outcome è risultato maggiore per i soggetti vaccinati in entrambe le coorti, seppure in alcuni casi in maniera non statisticamente significativa.

Tabella 2. Frequenza della vaccinazione antinfluenzale nella coorte retrospettiva e nella coorte prospettica a seconda delle caratteristiche dei soggetti.

Table 2. Frequency of the influenza vaccination in the retrospective and prospective cohort according to subjects' characteristics.

La tabella 4 illustra gli OR di ciascun outcome grezzi e dopo aggiustamento per età, sesso, ASS e comorbidità per soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati. Nel caso della coorte dello studio retrospettivo, dopo aggiustamento per sesso, età, comorbidità e ASS, solo in due casi (morte per qualsiasi causa e per patologia cardiaca) la vaccinazione sembra avere un effetto protettivo, benché non significativo dal punto di vista statistico. Per quanto riguarda gli altri outcome, la vaccinazione aumenterebbe addirittura il rischio in modo statisticamente significativo. Nel caso della coorte prospettica, dopo aggiustamento per sesso, età, ASS, situazione abitativa e comorbidità definite sulla base dei ricoveri nei 12 mesi

precedenti, non emergono significativi effetti protettivi della vaccinazione. Aggiustando, invece, per comorbidità riferita dall'MMG si notano, oltre a un aumento significativo del 55% delle visite per patologia respiratoria effettuate dall'MMG, una significativa riduzione del 26% del rischio di ricovero per la stessa causa. Appare anche una diminuzione del rischio di morte per qualsiasi causa del 21%. Nel caso degli altri outcome, non sono emerse associazioni significative con la vaccinazione. Basandoci su questi ultimi risultati, abbiamo stimato che la proporzione di decessi per qualsiasi causa che si sarebbe potuta prevenire se l'intera coorte fosse stata vaccinata contro l'influenza sia pari al 18,1%; la proporzione di ricoveri per malattia respiratoria evitabile è risultata del 23,8%. Ripetendo le analisi appaiando i soggetti per MMG, i risultati sono rimasti praticamente invariati (dati non presentati).

Ripetendo le analisi di regressione logistica multivariata stratificando per età (<85 anni vs ≥85 anni) e per comorbidità

Tabella 3. Numero di soggetti con l'outcome di interesse (n.) e rischio (R) degli outcome nella coorte retrospettiva e nella coorte prospettica a seconda dello stato vaccinale.

Table 3. Number of subjects with the outcome of interest (n.) and risk (R) of outcomes in the retrospective and prospective cohorts according to vaccination status.

(nessuna vs una o più), una modificazione dell'effetto della vaccinazione da parte di questi fattori è emersa per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause. Nello studio retrospettivo, infatti, abbiamo notato un'efficacia statisticamente significativa della vaccinazione nel ridurre le morti solamente tra i soggetti meno anziani (soggetti <85 anni: OR= 0,90, IC 95% 0,87-0,94, soggetti ≥85 anni: OR= 1,09, IC 95% 1,04-1,15) e in coloro che presentavano almeno una comorbidità (nel caso di patologie di base OR= 0,76, IC 95% 0,72-0,79, ma non nel caso di assenza di comorbidità OR= 1,06, IC 95% 1,02-1,09). Un'analoga modificazione dell'effetto della vaccinazione sui decessi da parte dell'età e delle comorbidità è emersa anche dallo studio prospettico, anche se in questo caso l'efficacia è apparsa maggiore che nello studio retrospettivo (soggetti <85 anni: OR= 0,69, IC 95% 0,52-0,92; soggetti ≥85 anni: OR= 1,01, IC 95% 0,70-1,46; soggetti con comorbidità: OR= 0,82, IC 95% 0,64-1,05; soggetti senza comorbidità: OR= 0,68, IC 95% 0,39-1,20). Nello studio prospettico, inoltre, abbiamo misurato una diversa efficacia della vaccinazione a seconda della situazione abitativa. Infatti, tra i soggetti residenti in struttura protetta non è emerso nessun effetto significativo della vaccinazione né sulle visite per malattie respiratorie (OR= 1,47, IC 95% 0,81-2,67) né sui ricoveri per la stessa causa (OR= 1,30, IC 95% 0,48-3,52) né un effetto significativo sulla mortalità per tutte le cause (OR= 0,88, IC 95% 0,46-1,68), mentre nel caso dei residenti a domicilio abbiamo evidenziato un aumento del rischio di visite per malattie respiratorie associato alla vaccinazione (OR= 1,56, IC 95% 1,43-1,83) e una diminuzione dei ricoveri per la stessa causa (OR= 0,70, IC 95% 0,53-0,93) e della mortalità per tutte le cause (OR= 0,80, IC 95% 0,63-1,02). I risultati delle analisi stratificate per stagione vaccinale (limitatamente alla coorte retrospettiva) sono illustrati nella tabella 5. Per la stagione 1999-2000, inoltre, l'ulteriore analisi

Outcome	Coorte retrospettiva ¹			
	vaccinati		non vaccinati	
	n.	R (%)	n.	R (%)
ricovero per influenza e polmonite ²	5.094	0,86	2.591	0,66
ricovero per patologia cardiaca ²	9.174	1,54	4.146	1,06
ricovero per patologia respiratoria ²	15.670	2,63	7.319	1,87
morte per influenza e polmonite ²	473	0,08	211	0,05
morte per patologia cardiaca	403	0,07	242	0,06
morte per patologia respiratoria ²	1.109	0,19	494	0,13
morte per tutte le cause ²	14.134	2,37	7.543	1,92
Outcome	Coorte prospettica ³			
	vaccinati		non vaccinati	
	n.	R (%)	n.	R (%)
visita per influenza ²	530	2,54	130	2,02
visita per patologia cardiaca ²	226	1,08	47	0,73
visita per patologia respiratoria ²	1.335	6,40	204	3,17
ricovero per influenza e polmonite ²	178	0,85	32	0,50
ricovero per patologia cardiaca ²	295	1,41	59	0,92
ricovero per patologia respiratoria ²	317	1,52	74	1,15
morte per influenza e polmonite	12	0,06	3	0,05
morte per patologia cardiaca	14	0,07	4	0,06
morte per patologia respiratoria	40	0,19	6	0,09
morte per tutte le cause ²	434	2,08	104	1,62

¹ Follow-up dal 01.12 di ciascun anno al 30.4 dell'anno successivo.

² Differenza statisticamente significativa ($\alpha=0,05$) tra rischio nei vaccinati e nei non vaccinati.

³ Follow-up dal 01.12.2002 al 31.3.2003 per le visite e dal 01.12.2002 al 30.4.2003 per ricoveri e morte.

della mortalità (aggiustata per sesso, classe di età, comorbidità e ASS di appartenenza del soggetto) riguardante gli eventi avvenuti nel mese di gennaio 2000 ha mostrato una riduzione significativa della mortalità generale (OR= 0,82, IC 95% 0,73-0,92), una riduzione non significativa dei decessi per insufficienza cardiaca (OR= 0,64, IC 95% 0,37-1,10) e un aumento non significativo di quelli per influenza e polmonite (OR= 1,45, IC 95% 0,80-2,61).

Discussione

Questo studio ha valutato, sia retrospettivamente per gli anni 1997-2001 sia prospetticamente per la stagione 2002-2003, l'associazione tra la vaccinazione antinfluenzale e il successivo verificarsi di morte, ricoveri ospedalieri e, nel caso della coorte prospettica, visite mediche, tra soggetti ≥65 anni assistiti dal SSR del Friuli-Venezia Giulia. Lo studio ha evidenziato che la vaccinazione antinfluenzale è stata eseguita in modo statisticamente significativo più frequente nei maschi, nei soggetti più anziani (fino a un massimo nella classe di età 90-94), affetti da comorbidità, e residenti in struttura protetta. Poiché età, sesso e comorbidità sono i principali predittori di ricoveri e mortalità negli anziani, queste variabili si comportano come importanti confondenti o modificatori di effetto rispetto all'efficacia della vaccinazione antinfluenzale. È per questo che le analisi crude hanno mostrato, sia nel caso dello studio retrospettivo sia di quello prospettico, un rischio mag-

giore di tutti gli outcome considerati per i soggetti vaccinati. Le analisi multivariate, con le quali si è cercato di aggiustare per il possibile effetto confondente delle suddette variabili, dell'ASS di appartenenza e, nello studio prospettico, della situazione residenziale della persona, hanno prodotto risultati diversi nei due studi. Nella coorte prospettica è emerso un modesto effetto protettivo della vaccinazione nei confronti dei ricoveri per malattie respiratorie e delle morti per tutte le cause nella stagione 2002-2003, mentre le visite per malattie respiratorie sono più frequenti nei vaccinati. Varie possono essere le interpretazioni di questi risultati. Secondo una lettura tutta causale, la vaccinazione potrebbe aver ridotto la gravità delle complicazioni respiratorie dell'influenza, cosicché parte dei soggetti, anziché sviluppare gravi complicanze che avrebbero portato al ricovero, potrebbe aver riportato manifestazioni più lievi che avrebbero richiesto solamente la visita da parte dell'MMG. In alternativa, secondo un'interpretazione basata su una propensione diversa all'uso dei servizi sanitari, i soggetti non vaccinati potrebbero essere anche quelli che meno si rivolgono all'MMG per problemi relativamente minori o comunque risolvibili con una

prescrizione e invece dall'altro ricorrono con relativa maggiore frequenza direttamente alle strutture ospedaliere. Non si può escludere poi una semplice imprecisione casuale delle stime legata alla numerosità relativamente bassa dei ricoveri e delle morti. Invece la presenza di confondimento residuo legato alla comorbidità, la misclassificazione dello stato vaccinale e l'incompletezza e misclassificazione non differenziale dell'accertamento degli eventi sanitari effettivamente riconducibili all'infezione da virus influenzale avrebbero causato una sottostima dell'efficacia della vaccinazione diversa a seconda della gravità dell'outcome considerato.

In effetti, un dato preoccupante che è emerso dai risultati dello studio prospettico ha riguardato gli effetti della vaccinazione sulla mortalità. Se da un lato si è notata una riduzione significativa della mortalità generale, dall'altro nessuna associazione è apparsa tra vaccinazione e morte per malattia respiratoria. Questo fatto, associato anche a una frequenza di morti relativamente bassa per patologie cardiache e respiratorie (64 su 538 morti totali, sommando vaccinati e non vaccinati), fa sospettare una miscodifica delle cause di morte sulle schede di morte.

Outcome	Coorte retrospettiva ¹					
	OR crudo	IC 95%	OR aggiustato ²	IC 95%		
ricovero per influenza e polmonite	1,30	1,24-1,36	1,07	1,02-1,13		
ricovero per patologia cardiaca	1,47	1,41-1,52	1,13	1,08-1,17		
ricovero per patologia respiratoria	1,42	1,38-1,46	1,17	1,14-1,21		
morte per influenza e polmonite	1,48	1,26-1,74	1,17	0,99-1,39		
morte per patologia cardiaca	1,10	0,94-1,29	0,87	0,74-1,03		
morte per patologia respiratoria	1,48	1,33-1,65	1,12	0,88-1,42		
morte per tutte le cause	1,24	1,21-1,28	0,97	0,95-1,00		
Outcome	Coorte prospettica ³					
	OR crudo	IC 95%	OR aggiustato ⁴	IC 95%	OR aggiustato ⁵	IC 95%
visita per influenza	1,27	1,04-1,54	1,22	1,01-1,46	1,19	0,97-1,45
visita per patologia cardiaca	1,49	1,09-2,04	1,14	0,86-1,51	0,96	0,70-1,33
visita per patologia respiratoria	2,09	1,80-2,43	1,78	1,56-2,04	1,55	1,33-1,81
ricovero per influenza e polmonite	⁶	-	1,23	0,84-1,81	1,04	0,70-1,53
ricovero per patologia cardiaca	1,54	1,17-2,05	1,18	0,88-1,57	0,89	0,66-1,19
ricovero per patologia respiratoria	1,33	1,03-1,71	0,98	0,76-1,28	0,74	0,57-0,97
morte per influenza e polmonite	⁶	-	⁶	-	⁶	-
morte per patologia cardiaca	1,08	0,36-3,28	⁶	-	⁶	-
morte per patologia respiratoria	2,10	0,82-5,36	⁶	-	1,06	0,44-2,56
morte per tutte le cause	1,21	0,96-1,52	0,91	0,73-1,14	0,79	0,63-1,00

¹ Follow-up dal 01.12 di ciascun anno al 30.4 dell'anno successivo.

² OR aggiustato per sesso, classe di età quinquennale, comorbidità, ASS di appartenenza.

³ Follow-up dal 01.12.2002 al 31.3.2003 per le visite e dal 01.12.2002 al 30.4.2003 per ricoveri e morte.

⁴ OR aggiustato per sesso, classe di età quinquennale, comorbidità ricavata dall'analisi dei ricoveri nei 12 mesi precedenti, ASS di appartenenza e situazione abitativa.

⁵ OR aggiustato per sesso, classe di età quinquennale, comorbidità riferita dall'MMG, ASS di appartenenza e situazione abitativa.

⁶ Dati non sufficienti per il calcolo dell'OR.

Tabella 4. Associazione tra vaccinazione antinfluenzale e outcome nella coorte retrospettiva e nella coorte prospettica: Odds Ratio crudi e aggiustati (OR) di avere l'outcome tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

Table 4. Association between influenza vaccination and outcomes in the retrospective and prospective cohort: crude and adjusted odds ratios (OR) of developing the outcome among the vaccinated as compared with the non-vaccinated and 95% confidence intervals (95% CI).

Tabella 5. Associazione tra vaccinazione antinfluenzale e outcome nella coorte retrospettiva stratificata per stagione vaccinale: Odds Ratio crudi e aggiustati (OR) di avere l'outcome tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

Table 5. Association between influenza vaccination and outcomes in the retrospective cohort by year: crude and adjusted odds ratios (OR) of developing the outcome among the vaccinated as compared with the non-vaccinated and 95% confidence intervals (95% CI).

Outcome	Stagione							
	1997-1998		1998-1999		1999-2000		2000-2001	
	OR ¹	(IC 95%)						
Ricovero								
per influenza e polmonite	1,15	(1,05-1,26)	0,99	(0,91-1,08)	0,98	(0,88-1,07)	1,22	(1,08-1,38)
per patologia cardiaca	1,13	(1,05-1,21)	1,16	(1,08-1,25)	1,05	(0,97-1,13)	1,19	(1,09-1,30)
per patologia respiratoria	1,24	(1,18-1,31)	1,13	(1,07-1,19)	1,05	(0,99-1,11)	1,31	(1,22-1,41)
Morte								
per influenza e polmonite	1,26	(0,93-1,71)	0,96	(0,71-1,30)	1,17	(0,85-1,61)	1,42	(0,91-2,20)
per patologia cardiaca	0,85	(0,61-1,18)	0,90	(0,66-1,22)	0,73	(0,53-0,99)	0,81	(0,56-1,15)
per patologia respiratoria	1,17	(0,96-1,42)	1,05	(0,86-1,28)	1,06	(0,85-1,31)	1,61	(1,18-2,19)
per tutte le cause	1,06	(1,01-1,12)	1,05	(0,99-1,11)	0,90	(0,85-0,96)	0,95	(0,89-1,01)

¹ Follow-up dal 01.12 di ciascun anno al 30.4 dell'anno successivo. OR aggiustati per sesso, classe di età quinquennale e comorbidità.

I risultati dello studio retrospettivo non hanno evidenziato alcun effetto protettivo della vaccinazione: al contrario, una significativa associazione positiva è stata osservata nel caso di tutti i ricoveri considerati. I motivi di questa mancata dimostrazione di un effetto protettivo e delle differenze rispetto ai risultati dello studio prospettico sono probabilmente da ricercarsi nelle modalità di misurazione del confondimento dovuto alle comorbidità. Infatti, per la coorte retrospettiva abbiamo utilizzato i ricoveri nei 12 mesi precedenti l'inizio dello studio come indicatori della presenza di patologie di base. Tuttavia, è probabile che ciò non sia stato sufficiente ad aggiustare completamente per le comorbidità e vi sia quindi un notevole confondimento residuo. Supportano questa ipotesi sia la frequenza di comorbidità nettamente inferiore nella coorte retrospettiva (10,4%) rispetto a quella prospettica (67,2%), sia il confronto interno allo studio prospettico tra stime non aggiustate per comorbidità, aggiustate per comorbidità ricavata dall'analisi dei ricoveri nei 12 mesi precedenti e aggiustate per comorbidità riferita dall'MMG (tabella 4). L'uso nei modelli dell'aggiustamento per comorbidità riferita dall'MMG, ove disponibile, modifica notevolmente la forza dell'associazione e sempre nella direzione di una relativamente maggiore efficacia del vaccino.

Possibili cause di mancata efficacia del vaccino antinfluenzale includono la possibilità di mancato *match* tra ceppo epidemico e antigene vaccinale e bassa o assente circolazione del virus nella popolazione. Mentre per gli anni in esame era stato dimostrato che il vaccino si appaiava bene con i ceppi identificati,¹⁸ in effetti la circolazione virale era stata piuttosto bassa, il che poteva in parte spiegare il basso impatto della vaccinazione sugli outcome considerati. Rimane comunque il disaccordo con i dati di Gasparini et al.⁹ secondo cui nel 2000-2001 l'incidenza di influenza nei vaccinati sarebbe risultata ridotta, seppure di poco, e secondo cui la vaccinazione sarebbe stata anche costo-efficace. Questo avvalorerebbe l'ipotesi del confondimento residuo da parte delle comorbidità. Un recente studio statunitense nel quale sono stati impiegati modelli di regressione ciclica per studiare la mortalità correlata all'influenza tra

gli anziani dal 1968 al 2001, però, non ha trovato alcuna correlazione tra l'aumentata copertura vaccinale dopo il 1980 e la riduzione dei tassi di mortalità, concludendo che l'efficacia della vaccinazione potrebbe finora essere stata sovrastimata.¹⁹

Nel nostro studio le analisi stratificate, tuttavia, hanno dimostrato un'efficacia della vaccinazione antinfluenzale per lo meno in alcuni sottogruppi della popolazione, in particolare tra i soggetti di età <85 anni (diversamente da quanto emerso da uno studio olandese relativo al periodo 1996-2002 secondo cui l'efficacia sia della vaccinazione antinfluenzale sia della rivaccinazione nel ridurre la mortalità per qualsiasi causa sarebbe maggiore tra i soggetti anziani di età ≥80 anni)²⁰ e in coloro che erano affetti da una o più comorbidità. Un maggiore effetto in queste categorie di pazienti è stato confermato anche nello studio prospettico, il quale ha anche evidenziato una differenza di efficacia in relazione alla situazione abitativa del soggetto. Il mancato riscontro di un'efficacia della vaccinazione tra i soggetti in residenza protetta potrebbe, tuttavia, dipendere dalla scarsa numerosità di queste persone che ha portato a stime piuttosto imprecise.

Nel caso del nostro studio, il disegno prospettico ha offerto il notevole vantaggio di consentirci di unire dati forniti dagli MMG con dati di outcome contenuti nel sistema informatizzato regionale e pertanto meno soggetti al bias di informazione rispetto a studi in cui l'outcome sia riferito dal paziente.²¹ Anche il bias di selezione è piuttosto improbabile, dal momento che, per gli MMG partecipanti al progetto, sono stati arruolati nella coorte quasi tutti gli assistiti anziani (solo lo 0,4% dei soggetti è stato escluso dalle analisi di regressione in quanto l'MMG non aveva fornito informazioni sulla presenza o meno di comorbidità).

Gli MMG che hanno collaborato alla fase prospettica dello studio potrebbero non essere rappresentativi di tutti gli MMG regionali, in quanto la loro disponibilità a partecipare al progetto e gli alti livelli di copertura vaccinale dei loro assistiti anziani sembrano deporre per un gruppo di professionisti particolarmente motivati. Questo fatto non pregiudica, a nostro parere, la generalizzabilità dei nostri risultati al resto della regione.

Conclusione

Questo studio ha dimostrato una modesta efficacia della vaccinazione antinfluenzale in soggetti di età ≥ 65 anni nel ridurre il rischio di ricovero per malattie respiratorie e la mortalità per tutte le cause. Tale efficacia è apparsa maggiore tra soggetti di età < 85 anni e in coloro che erano affetti da comorbidità. Abbiamo anche evidenziato l'importanza dell'adeguato aggiustamento per i fattori di confondimento negli studi epidemiologici e i vantaggi offerti dall'utilizzo di dati provenienti da archivi sanitari informatizzati unitamente a dati *ad hoc* forniti dagli MMG.

Conflitti di interesse: nessuno

Gruppo regionale influenza Friuli-Venezia Giulia: Zorzut, Sanson, Balestra, Battigelli, Fabris, Jevnikar, Kos, Lipartiti, Lupieri, Pagan, Paoletti, Romano, Schillani, Stokelj, Vascotto, Zennaro, Zerjal (Azienda sanitaria n. 1 Triestina), Padovan, Gronchi, Schabetz, Bernardi, Blokar, Cantarutti, Giordani, Governa, Governo, Latella, Lowenthal, Vallini (Azienda sanitaria n. 2 Isontina), Iob, Pallober, Bellina, Boiti, Cedaro, Crivelli, Ortis, Pezzetta, Piccolo, Pilotto, Rugolo, Rummolino (Azienda sanitaria n. 3 Alto Friuli), Gnesutta, De Sarno, Fabbro, Adinolfi, Andrioli, Baracetti, Cappello, Cavallaro, Cignolini, Cozzi, Di Gianantonio, Ermacora, Gangi, Gubiani, Mamolo, Martin, Matera, Michelini, Molinari, Motisi, Musso, Nicoloso, Pelizzo, Pittana, Poldemengo, Prelli, Ricci, Struzzo, Todisco, Zuccolo (Azienda sanitaria n. 4 Medio Friuli), Breda, Calligaris, Baron, Comisso, Liberale, Mazzone, Panizzo, Selmo, Spagnul (Azienda sanitaria n. 5 Bassa Friulana), Zamparo, Vignando, Traina, Battocchio, Bedin, Campagna, Comina, Cristofoli, Della Valentina, Galateo, Pacetto, Ponga, Tagliaferro, Toffolo (Azienda sanitaria n. 6 Friuli Occidentale).

Bibliografia

- Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron AJ. Field investigation of influenza vaccine effectiveness on morbidity. *Vaccine* 1998; 16: 893-98.
- Gutierrez EB, Li HY, Santos AC, Lopes MH. Effectiveness of influenza vaccination in elderly outpatients in São Paulo City, Brazil. *Rev Inst Med Trop* 2001; 43: 317-20.
- Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 56 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20: 1831-36.
- Voordouw BCG, van der Linden PD, Simonian S, van der Lei J, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC. Influenza vaccination in community-dwelling elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1089-94.
- Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331: 778-84.
- Nichol KL. Complications of influenza and benefits of vaccination. *Vaccine* 1999; 17: S47-S52.
- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction of hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 1322-32.
- Nichol KL, Goodman M. Cost effectiveness of influenza vaccination for healthy persons between 65 and 74 years. *Vaccine* 2002; 20: S21-S24.
- Gasparini R, Lucioni C, Lai P, Maggioni P, Sticchi L, Durando P, Morelli P, Comino I, Calderisi S, Crowari P. Cost-benefit evaluation of influenza vaccination in the elderly in the Italian Region of Liguria. *Vaccine* 2002; 20: B50-B54.
- Hak E, Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Nichol KL. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *CID* 2002; 35: 370-77.
- Fedson DS, Hannoun C, Leese J et al. Influenza vaccination in 18 developed countries, 1980-1992. *Vaccine* 1995; 13: 623-27.
- Fedson DS, Hirota Y, Shin H et al. Influenza vaccination in 22 developed countries: an update to 1995. *Vaccine* 1997; 15: 1506-11.
- Crocetti E, Arniani S, Bordoni F, Maciocco G, Zappa M, Buiatti E. Effectiveness of influenza vaccination in the elderly in a community in Italy. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 163-68.
- Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza. *Risultati 1999-00*. http://www.influciri.it/gcu_risultati1999-2000/ris_friuli.html, visitato il 27.03.2003.
- Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza. *Risultati 2000-01*. http://www.influciri.it/gcu_risultati2000-2001/ris_friuli.html, visitato il 27.03.2003.
- Kooperberg C, Petitti DB. Using logistic regression to estimate the adjusted attributable risk of low birth weight in an unmatched case-control study. *Epidemiology* 1991; 2: 363-66.
- SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.
- Istituto Superiore di Sanità. FLU-ISS: Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata sui medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Rapporto sulla stagione 2000-2001. *Rapporti ISTISAN* 01.14.2001.
- Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med* 2005; 65: 265-72.
- Voordouw ACG, Sturkenboom MCJM, Dieleman JP, Stijnen TH, van der Lei J, Stricker BHC. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004; 292: 2089-95.
- CDC. Preliminary assessment of the effectiveness of the 2003-2004 inactivated influenza vaccine. Colorado, December 2003. *MMWR* 2004; 53: 8-11.