

## Studio di popolazione per la valutazione dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale 2014-2015

A population study to evaluate the efficacy of influenza vaccination, 2014-2015

Antonio Russo  
Osservatorio epidemiologico e registri specializzati, ASL Milano 1, Magenta (MI)

Corrispondenza: antonio.russo@aslmi1.mi.it

Epidemiol Prev 2015; 39 (4): 234-242

**OBIETTIVI:** analizzare l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale 2014-2015 nella popolazione di una ASL della Provincia di Milano (949.162 residenti) in termini di riduzione a breve termine (6 mesi) della mortalità generale, dei ricoveri ospedalieri e degli accessi a pronto soccorso.

**DISEGNO:** studio retrospettivo, basato su flussi sanitari correnti, che confronta i vaccinati con i soggetti non sottoposti a vaccinazione antinfluenzale con un disegno che utilizza un *propensity score matching* con *optimal caliper*.

**SETTING E PARTECIPANTI:** 74.250 soggetti di età superiore o uguale a 65 anni e 12.090 soggetti di età inferiore a 65 anni sottoposti alla vaccinazione antinfluenzale da novembre a dicembre 2014 sono stati confrontati con 74.250 soggetti non vaccinati di età superiore o uguale a 65 anni e 12.090 soggetti di età inferiore ai 65 anni (rapporto 1:1).

**PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME:** sono stati identificati i decessi per tutte le cause, le ospedalizzazioni in regime ordinario e gli accessi a pronto soccorso per tutte le cause e per cause specifiche occorsi dall'inclusione nello studio al 31.06.2015, con una finestra temporale di 6 mesi dalla vaccinazione.

**METODI STATISTICI:** l'associazione tra vaccinazione ed eventi sanitari è stata quantificata stimando gli *hazard ratio* (HR) e i relativi intervalli al 95% utilizzando modelli di Cox. Per i ricoveri e gli accessi a pronto soccorso è stata utilizzata an-

che la metodologia relativa agli *outcome* multipli proposta da Prentice.

**RISULTATI:** la vaccinazione antinfluenzale determina una riduzione del 34% del rischio di decesso (HR: 0,66; IC95% 0,61-0,71) e di circa il 9% di ricovero (HR: 0,91 per primo evento e 0,92 per eventi multipli, entrambi significativi). L'analisi per tutte le cause e quella per cause specifiche forniscono risultati simili. Non è evidente, invece, una riduzione del rischio per gli accessi a pronto soccorso. L'analisi stratificata per età e per numero di comorbidità mostra che l'effetto più rilevante si osserva nei soggetti con età maggiore di 65 anni e con almeno una comorbidità presente.

**CONCLUSIONI:** la vaccinazione antinfluenzale riduce il rischio di decesso e di accesso a ricoveri ospedalieri. I risultati di questo studio, anche se osservazionale, considerata la necessità di avere ulteriori conferme dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale e la difficoltà nell'averne risultati da studi randomizzati, devono da un lato essere utilizzati per rassicurare la popolazione sul vantaggio derivato da alcune pratiche di prevenzione, dall'altro aprire una riflessione sull'utilizzo dei dati correnti nella valutazione rapida degli interventi in sanità pubblica.

**Parole chiave:** vaccinazione antinfluenzale, propensity score, valutazione degli interventi di sanità pubblica

### Cosa si sapeva già

- L'influenza è responsabile di un carico elevato sia in termini assistenziali e sociali sia in termini di incremento complessivo della spesa sanitaria.
- La vaccinazione antinfluenzale è la strategia sanitaria che presenta le maggiori evidenze nella riduzione della morbilità e mortalità associata all'infezione da virus influenzale.
- In letteratura esistono pochi studi clinici randomizzati che hanno analizzato l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale; la maggior parte degli studi è, invece, di tipo osservazionale.
- La presenza di una patologia cronica, anche in compenso, costituisce un fattore di rischio importante per il verifi-

carsi di complicanze, anche gravi, correlate all'infezione influenzale.

- La campagna vaccinale 2014-2015 ha avuto una riduzione importante dell'adesione legata a una pressione dei *mass media* che hanno ridotto la fiducia della popolazione nei confronti della vaccinazione.

### Cosa si aggiunge di nuovo

- E' possibile pianificare studi di popolazione e produrre valutazione degli interventi sanitari in tempi rapidi, utilizzando i sistemi informativi sanitari correnti e metodologie statistiche che riducono l'entità del *selection bias* / *healthy screen bias* per confrontare gli esiti nei soggetti vaccinati ri-

spetto ai soggetti non vaccinati.

- La valutazione a breve termine della campagna vaccinale 2014-2015 mostra che i soggetti vaccinati hanno un vantaggio in termini di riduzione di decessi e di accessi per ricoveri ospedalieri, sia totale sia specifici per patologie correlate all'infezione del virus influenzale.
- La riduzione di rischio nei vaccinati rispetto ai non vaccinati è del 34% per i decessi, del 9% per i ricoveri, mentre non è evidente un vantaggio per quanto riguarda gli accessi al pronto soccorso.
- Le riduzioni di rischio più importanti si osservano nei soggetti di età  $\geq 65$  anni e con almeno una patologia.

## ABSTRACT

## A population study to evaluate the efficacy of influenza vaccination, 2014-2015

*Epidemiol Prev* 2015; 39(4): 234-242

**OBJECTIVES:** to analyse the efficacy of influenza vaccination in the period 2014-2015 in a population of a Local Health Authority of the Province of Milan (949,162 residents) in terms of reduction of short-term mortality, hospital admissions, and access to emergency room.

**DESIGN:** retrospective study, based on current health databases, comparing vaccinated subjects with non-vaccinated subject with a study design based on optimal caliper widths for propensity-score matching.

**SETTING AND PARTICIPANTS:** 74,250 subjects aged  $\geq 65$  years and 12,090 subjects aged  $< 65$  years undergoing influenza vaccination, from November to December 2014, were compared with 74,250 and 22,090 unvaccinated subjects aged  $\geq 65$  years or  $< 65$  years, respectively (1:1).

**MAIN OUTCOME MEASURES:** deaths, hospitalizations in ordinary regimen, and

the accesses to the emergency room for all causes and for specific causes that occurred from the inclusion in the study at 31.06.2015, with a temporal window of 6 months from vaccination, were identified.

**STATISTICAL METHODS:** the association between vaccination and health events was quantified by estimating hazard ratios (HR) and the corresponding 95% confidence intervals by using Cox models. For admissions and access to the emergency room, the approach based on multiple outcome according to Prentice was also used.

**RESULTS:** vaccination reduces by 34% the risk of decease (HR: 0.66; 95%CI 0.61-0.71) and about 9% of hospitalization (HR: 0.91 for first event and 0.92 for multiple events, both significant). It does not exist, however, any reduction in the risk for access to the emergency room. The analysis of all-cause

and the cause-specific one yield similar results. Analysis stratified by age and number of comorbidities found that subjects aged over 65 and with at least one comorbidity shows the greater risk reduction.

**CONCLUSIONS:** influenza vaccination reduces the risk of decease and access to hospital admissions. These results, although coming from an observational study, given the need to further confirm the effectiveness of influenza vaccination and the difficulty to have results from randomised trials, must be used to reassure people of the advantage derived from some prevention practices and should open a debate on the use of current data for the rapid evaluation of interventions in public health.

**Keywords:** influenza vaccination, propensity score, evaluation of public health interventions

## INTRODUZIONE

L'influenza è una patologia del tratto respiratorio superiore causata dal contagio di un virus a RNA. La *World Health Organisation* ha stimato che nei Paesi industrializzati l'influenza causa dai 250.000 ai 500.000 decessi con importanti variazioni, legate alla differente prevalenza di situazioni di svantaggio sociale e dello stato di salute, ma anche alla copertura attuata dalle campagne vaccinali dirette contro il virus influenzale, nonché all'estensione della copertura vaccinale contro lo *Streptococcus pneumoniae* che interagisce con il virus aumentandone la gravità della sintomatologia e l'entità degli esiti.<sup>1,2</sup> Nell'Unione europea si verificano tra 40.000 e 220.000 decessi attribuibili all'infezione da virus influenzale<sup>3</sup> e negli Stati Uniti sono stimati circa 200.000 ricoveri e 41.000 decessi all'anno.<sup>4</sup> L'influenza è responsabile di un carico elevato in termini clinici e sociali e di un incremento complessivo della spesa sanitaria legato all'impatto dei ricoveri ospedalieri e all'aumento della pressione sui sistemi dell'emergenza urgenza.<sup>2</sup> La sindrome clinica correlata all'infezione da virus influenzale è responsabile, inoltre, dell'aggravamento/scompenso di molte condizioni croniche, tra cui il diabete, le patologie cronico-ostruttive polmonari e le patologie cardiovascolari.<sup>5</sup> La presenza di una patologia cronica, anche in compenso, costituisce un fattore di rischio importante per il verificarsi di complicanze, anche gravi, correlate all'infezione influen-

zale, rappresentate in massima parte da patologie respiratorie fino alla polmonite e all'insufficienza respiratoria. Resta comunque il fatto che i ricoveri per complicanze respiratorie o per la riacutizzazione di patologie croniche in compenso sono caratterizzati da costi estremamente elevati con degenze ospedaliere molto lunghe.

Oltre il 90% dei decessi, correlati agli esiti dell'infezione da virus influenzale, colpisce soggetti anziani portatori di condizioni croniche o disordini immunitari.<sup>6</sup> Tuttavia, la mortalità rappresenta solo una parte dell'impatto sulla popolazione e sui sistemi sanitari dell'infezione da virus influenzale, poiché non sono attualmente disponibili stime dei costi indiretti.

L'Istituto superiore di sanità, per quanto riguarda l'epidemia influenzale 2014-2015, ha quantificato in 6,3 milioni (11% della popolazione italiana) i soggetti che hanno contratto il virus e che si sono ammalati. I bambini rappresentano la classe di età più colpita a causa della ridotta memoria immunitaria. Gli anziani rappresentano l'altra classe di età a rischio e per l'epidemia influenzale 2014-2015 si è assistito a un incremento dei casi di oltre l'80% in confronto alla stagione 2009/2010 (26‰ vs. 47‰). Sono stati identificati 648 casi gravi di influenza confermata, 163 dei quali deceduti: il 78% dei casi gravi e il 91% dei decessi segnalati al sistema presenta almeno una patologia cronica preesistente.<sup>7</sup>

La vaccinazione è l'unica strategia sanitaria per ridurre la morbilità e la mortalità associata all'infezione da virus influenzale e i programmi di immunizzazione sono calendarizzati per ottimizzare la protezione durante la stagione influenzale e mirati all'immunizzazione verso i ceppi virali circolanti responsabili della malattia.<sup>2</sup> In letteratura esistono pochi studi clinici randomizzati che hanno analizzato l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale,<sup>8-10</sup> la maggior parte dei quali è di tipo osservazionale e si basa su basi dati amministrativi e, di conseguenza, presenta numerosi problemi legati ai *bias* di selezione introdotti.

Obiettivo di questo lavoro è di analizzare l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale 2014-2015 nella popolazione di una ASL della Provincia di Milano, utilizzando uno studio basato sulle fonti informative sanitarie correnti, con un disegno dello studio che limiti il più possibile i *bias* di selezione, fornendo al contempo evidenze in tempi molto brevi, con il fine di divulgare i risultati nella popolazione generale per essere in grado di produrre un incremento dell'adesione nella prossima campagna vaccinale 2015-2016.

## MATERIALI E METODI

Sono stati identificati tutti i soggetti sottoposti alla vaccinazione antinfluenzale residenti e assistiti dalla ASL Milano 1 che copre una popolazione di 949.162 soggetti (ISTAT 2014), di cui 195.372 al di sopra dei 65 anni (21%). I soggetti sottoposti a vaccinazione antinfluenzale sono stati inseriti in un apposito sistema informativo, basato sull'anagrafe assistiti, predisposto dal Sistema servizi informativi aziendale, a cui hanno accesso gli operatori del Dipartimento di prevenzione, i medici di medicina generale e i pediatri. Tale sistema permette di registrare quando è stata fatta la vaccinazione e con che tipo di vaccino. Il sistema registra anche le vaccinazioni effettuate dai medici di medicina generale e nei distretti, oltre a rilevare le informazioni relative a tutti i soggetti sottoposti a vaccinazione residenti nelle strutture socioassistenziali del territorio. Sono stati considerati esclusivamente i soggetti residenti e assistiti presso la ASL Milano 1 in modo da poter identificare tutti gli esiti nelle fonti sanitarie correnti. La vaccinazione antinfluenzale è stata somministrata anche a soggetti di età <65 anni portatori di specifiche condizioni a rischio.

La coorte dei residenti/assistiti vaccinati è stata integrata con l'anagrafe degli assistiti. Per ciascun soggetto di età  $\geq 65$  anni vaccinato è stato selezionato un soggetto non vaccinato. Al fine di riprodurre un disegno dello studio che consentisse di ridurre i *bias* di selezione, è stato utilizzato il metodo del Nearest-Neighbor Matching (Radius marching) *propensity score*.<sup>11</sup> Questo consente di stimare un Average Causal Effect of Treatment on the Treated (ATT). Per ciascun soggetto, appartenente alla popolazione residente (n. 949.162), è stato calcolato il *propensity score* derivato da un modello logistico che utilizza come varia-

bile di risposta lo stato vaccinale e come variabili indipendenti genere, età e presenza/assenza di una delle seguenti patologie croniche: insufficienza renale, tumori, diabete, patologie cardiovascolari, malattie croniche ostruttive polmonari, cirrosi/malattie croniche infiammatorie di colon e retto (IBD), patologie neurologiche degenerative e patologie autoimmuni. L'identificazione di una diagnosi persistente nel tempo per una delle patologie croniche elencate è stata condotta utilizzando un algoritmo basato sull'utilizzo di codici specifici di esenzione per patologia cronica combinato con il consumo di farmaci specifici (categoria ATC) con le diagnosi specifiche presenti nei ricoveri ospedalieri, oltre che codici specifici di prestazioni ambulatoriali. Tale algoritmo è utilizzato in Regione Lombardia a scopo di programmazione, indirizzo e valutazione dell'appropriatezza delle prestazioni erogate, nell'ambito dei percorsi diagnostico terapeutici, da almeno un decennio ed è simile a molte esperienze condotte a livello italiano.<sup>12,13</sup>

L'inclusione di patologie specifiche è stata decisa non sulla base di modelli di selezione automatica, ma sulla base di un modello definito a priori utilizzando le indicazioni alla vaccinazione antiinfluenzale presenti in letteratura ed emanate dal Ministero della salute.<sup>14</sup>

Per ciascun soggetto vaccinato, è stato estratto un soggetto di controllo con un valore stimato del *logit* del *propensity score* inferiore a 0,2 volte la deviazione standard,<sup>15-17</sup> per poi ripetere il processo una volta che entrambi i soggetti sono stati eliminati dalla popolazione eleggibile.<sup>18,19</sup> Operativamente è stata utilizzata la macro SAS GREEDY.<sup>20</sup>

Per rappresentare graficamente la distribuzione delle variabili utilizzate per la stima del *propensity score* tra vaccinati e non vaccinati è stata calcolata la differenza standardizzata tra vaccinati e il campione dei controlli identificato dalla procedura di *matching* e tutto il campione dei controlli non vaccinati di popolazione disponibile.<sup>21</sup>

Gli eventi di decesso generali (non specifici per causa) sono stati identificati mediante l'anagrafe degli assistiti dell'intera Regione Lombardia, aggiornata a giugno 2015, per quanto riguarda lo stato in vita, mediante una sincronizzazione con il Ministero dell'economia e delle finanze. I ricoveri ospedalieri sono stati identificati tramite il flusso delle schede di dimissione ospedaliera aggiornata a giugno 2015 (fatta eccezione per la mobilità extra-regionale, che nella ASL Milano 1 è inferiore al 2%). Sono stati considerati tutti gli accessi in regime ordinario; all'interno delle cause di ricovero sono stati, inoltre, identificati tutti i ricoveri che in diagnosi principale riportavano uno dei seguenti codici ICD-9-CM:

- asma: 493;
- BPCO: 490, 491, 492, 496;
- patologie cardiovascolari: 4020, 4021, 4029, 4040, 4041, 4049, 410, 411, 413, 414, 428;
- diabete: 250, 2535, 5881;
- infezione pneumococcica: 481;

■ patologie respiratorie: 041, 460, 462, 465, 466, 480, 482, 483, 484, 485, 486, 487;

■ malattie cerebrovascolari: 430-438.

La scelta di questi codici si è basata su una revisione di letteratura e sull'evidenziazione del loro utilizzo in lavori analoghi.<sup>22-29</sup> Non è stato possibile effettuare l'analisi dei decessi su codici specifici, poiché, anche se disponibile la codifica dei decessi 2014, non si dispone attualmente della codifica dei decessi del 2015 anche in considerazione della latenza del flusso dei certificati di decesso dai Comuni ai Distretti della ASL. Gli accessi a pronto soccorso sono stati derivati dal flusso istituito in Regione Lombardia noto come 6/SAN, aggiornato a giugno 2015; che rileva tutti gli accessi a pronto soccorso erogati come consumi agli assistiti della ASL. Sono stati considerati tutti i ricoveri con codice di triage bianco o verde, arrivati non in urgenza, a cui non è seguito un ricovero o un trasferimento (per evitare sovrapposizioni con l'analisi dei ricoveri ospedalieri). Anche per gli accessi a pronto soccorso sono stati utilizzati tutti gli accessi e gli accessi occorsi per causa specifica, utilizzando come criteri di selezione quelli utilizzati per i ricoveri ospedalieri.

La finestra temporale per l'identificazione degli eventi è stata definita sulla base di due considerazioni:

1. lo sviluppo di anticorpi nei confronti dell'influenza;
2. la possibilità di contrarre l'influenza.

Per il primo punto è stato scelto di eliminare tutti gli eventi dal soggetto vaccinato (e dal suo corrispondente controllo) occorsi entro 28 giorni dalla vaccinazione. Per quanto riguarda il secondo punto, l'epidemia influenzale ha raggiunto il picco intorno alla 5ª settimana del 2015, per poi chiudersi intorno alla 15ª settimana.<sup>30</sup>

Al fine di quantificare gli incrementi o gli eccessi di rischio, è stato utilizzato un modello per rischi proporzionali di Cox calcolando gli *hazard ratio* (HR) e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC95%). Sono stati considerati come eventi solo i ricoveri ordinari e gli accessi al pronto soccorso totali e per causa specifica avvenuti successivamente alla data di vaccinazione nei vaccinati e nei non vaccinati (dove la data di inizio di osservazione è stata definita come la data della vaccinazione del corrispondente set di *matching*). La data di inizio dell'osservazione è rappresentata dalla data di vaccinazione, mentre la data di fine osservazione è stata definita come la data dell'evento (decesso, ricovero accesso a PS) o, nel caso di mancata osservazione, di un evento il 30.06.2015: ciò ha permesso di ottenere una finestra temporale di osservazione di almeno 180 giorni. Non sono stati considerati gli eventi occorsi oltre i 180 giorni dalla vaccinazione.

Nella modellizzazione secondo Cox sono stati, infine, utilizzati due approcci differenti. Il primo modello considera come evento di ricovero e accesso a pronto soccorso il primo evento (totale e specifico) occorso nel periodo di osservazione; il secondo utilizza il modello condizionale descritto da Prentice per

gli eventi multipli con uso dello stimatore robusto della varianza e, quindi, considera tutti gli eventi di ricovero e di accesso al pronto soccorso occorsi nel periodo considerato come approccio stratificato: tutti i soggetti inclusi sono a rischio per il primo strato, ma solo quelli con un evento nello strato precedente sono a rischio per il successivo. In particolare, è stato utilizzato il modello per tempo totale, dove il tempo di ogni episodio comincia dall'inizio dell'osservazione.<sup>31</sup>

## RISULTATI

Nei mesi di novembre e dicembre 2014 sono stati vaccinati 102.986 soggetti: 15.761 (15,3%) di età <65 anni e 87.225 (84,7%) di età ≥65 anni. La figura 1 riporta l'*accrual* della coorte dei vaccinati, mostrando che oltre il 90% delle vaccinazioni sono state effettuate nel primo mese di attività.

Dalla coorte iniziale sono stati esclusi 2.644 (2,6%) non assistiti dalla ASL Milano 1 o non residenti in uno dei 73 Comuni e 2.276 soggetti (2,2%) con età ≥90 anni. Sono, quindi, rimasti 82.305 soggetti vaccinati di età ≥65 anni e 15.761 soggetti di età <65 anni. Successivamente all'assegnazione del *propensity score* e delle conseguenti procedure di *matching*, erano disponibili per l'analisi 12.090 soggetti vaccinati di <65 anni e 74.250 soggetti di età ≥65 anni. Pertanto, dopo l'esclusione per residenza e per età, sono stati inclusi il 77% dei soggetti vaccinati di età <65 anni e l'85% dei soggetti di età ≥65 anni. Sono stati quindi identificati 74.250 soggetti non vaccinati di età ≥65 anni e 12.090 di età <65 anni. Complessivamente, quindi, la base dello studio è rappresentata da 86.340 vaccinati e 86.340 non vaccinati. La figura 2 mostra il confronto delle funzioni di densità del *logit* tra il campione di soggetti vaccinati, i relativi controlli appaiati e la popolazione generale, mentre le figure 3 e 4 mostrano le differenze standardizzate tra i vaccinati, i controlli e il resto della popolazione, mettendo in luce che l'esito dell'appaiamento di casi e controlli, con una procedura che limita la distanza sulla base di un criterio restrittivo, abbia effettivamente reso confrontabili i vaccinati dai non vaccinati per le variabili predittive più rilevanti (il *c index* del modello logistico che stima il *propensity score* è 0,92). Le differenze dei soggetti inclusi nel campione appaiato sono tutte intorno allo zero e nessuna supera un *effect size* di 0,1, al contrario del campione non appaiato rappresentato dai vaccinati e dal resto della popolazione eleggibile come controllo non incluso nei controlli appaiati.

La tabella 1 riporta la distribuzione delle variabili utilizzate per la costruzione del *propensity score* a scopo descrittivo. La tabella 2 riporta le stime derivate dai modelli di Cox per eventi singoli e per eventi multipli analizzando sia tutti gli eventi sia quelli associati all'influenza. Oltre all'analisi complessiva, viene presentata l'analisi stratificata per età (<65 anni o ≥65 anni) e per numero di comorbidità presenti (nessuna, una, due o più comorbidità).

La vaccinazione antinfluenzale determina una riduzione del 34% del rischio di decesso (HR: 0,66; IC95% 0,61-0,71), del 9% di rischio di ricovero (HR: 0,91 per primo evento e 0,92 per eventi multipli, entrambi significativi). Non è presente alcuna evidenza di un effetto sugli accessi al pronto soccorso (HR: 1,03 per entrambe gli approcci). L'analisi stratificata riporta l'evidenza di un riduzione nel ri-

schio di decesso, ma un eccesso di rischio di ricovero o di accesso al pronto soccorso (significativo per primo evento) nei soggetti di età inferiore ai 65 anni. Nei soggetti con età  $\geq 65$  anni è evidente una riduzione significativa del rischio per mortalità e ricoveri, non presente per gli accessi a pronto soccorso. L'analisi stratificata per comorbidità mostra una situazione

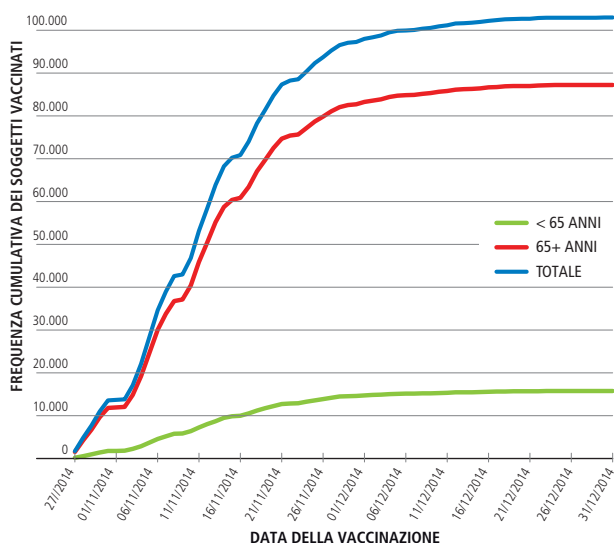


Figura 1. Andamento del reclutamento dei soggetti vaccinati, per classe di età.  
Figure 1. Trend of recruitment of vaccinated subjects, by age class.

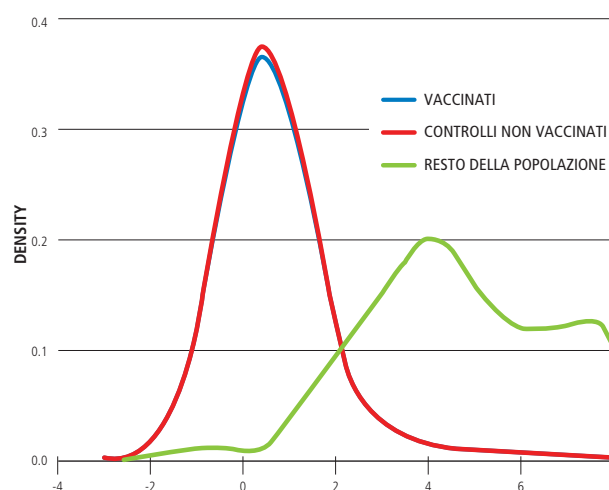


Figura 2. Confronto delle distribuzioni del logit dei soggetti vaccinati, del gruppo di controllo non vaccinato e del resto della popolazione da cui è stato estratto il gruppo di controllo.  
Figure 2. Comparison among vaccinated subject logit distribution, non-vaccinated control group, and whole population which control group was taken from.

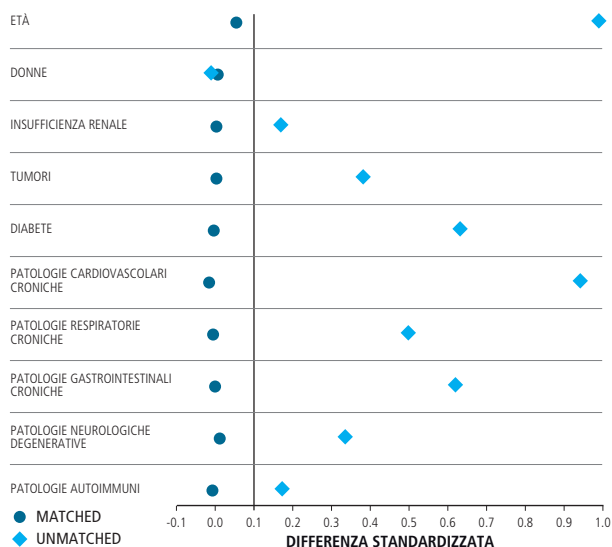


Figura 3. Differenza standardizzata dei vaccinati vs. non vaccinati della popolazione generale e del campione appaiato; soggetti minori di 65 anni.  
Figure 3. Standardised difference between vaccinated vs. non-vaccinated subjects in the general population and in paire sample; subjects <65 years of age.

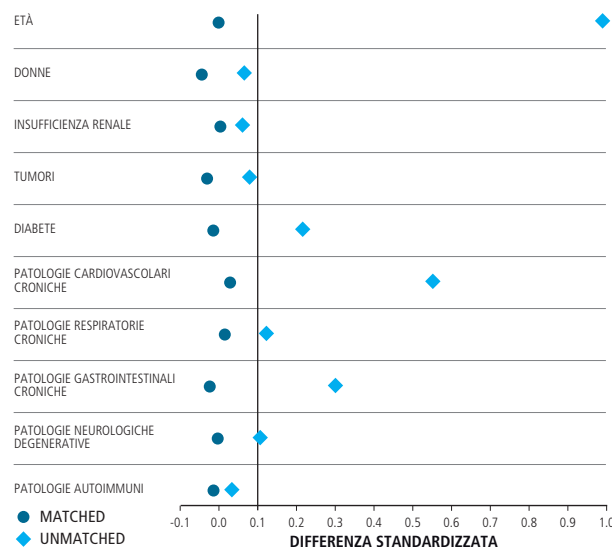


Figura 4. Differenza standardizzata dei vaccinati vs. non vaccinati della popolazione generale e del campione appaiato; soggetti di età superiore o uguale a 65 anni.  
Figure 4. Standardised difference between vaccinated vs. non-vaccinated subjects in the general population and in paire sample; subjects  $\geq 65$  years of age.



		<65 ANNI		≥65 ANNI		TOTALE	
		NON VACCINATI n. (%)	VACCINATI n. (%)	NON VACCINATI n. (%)	VACCINATI n. (%)	NON VACCINATI n. (%)	VACCINATI n. (%)
GENERE	Uomini	6.145 (50,83)	6.150 (50,87)	30.623 (41,24)	32.286 (43,48)	36.768 (42,59)	38.436 (44,52)
	Donne	5.945 (49,17)	5.940 (49,13)	43.627 (58,76)	41.964 (56,52)	49.572 (57,41)	47.904 (55,48)
<b>COMORBIDITÀ</b>							
Insufficienza renale	No	11.909 (98,50)	11.892 (98,36)	73.059 (98,40)	73.059 (98,40)	84.968 (98,41)	84.951 (98,39)
	Si	181 (1,50)	198 (1,64)	1.191 (1,60)	1.191 (1,60)	1.372 (1,59)	1.389 (1,61)
Tumori	No	10.804 (89,36)	10.800 (89,33)	63.328 (85,29)	64.112 (86,35)	74.132 (85,86)	74.912 (86,76)
	Si	1.286 (10,64)	1.290 (10,67)	10.922 (14,71)	10.138 (13,65)	12.208 (14,14)	11.428 (13,24)
Diabete	No	9.766 (80,78)	9.760 (80,73)	60.483 (81,46)	60.870 (81,98)	70.249 (81,36)	70.630 (81,80)
	Si	2.324 (19,22)	2.330 (19,27)	13.767 (18,54)	13.380 (18,02)	16.091 (18,64)	15.710 (18,20)
Patologie cardiovascolari croniche	No	6.952 (57,50)	6.949 (57,48)	23.275 (31,35)	22.382 (30,14)	30.227 (35,01)	29.331 (33,97)
	Si	5.138 (42,50)	5.141 (42,52)	50.975 (68,65)	51.868 (69,86)	56.113 (64,99)	57.009 (66,03)
Malattie respiratorie croniche	No	10.325 (85,40)	10.313 (85,30)	69.158 (93,14)	68.860 (92,74)	79.483 (92,06)	79.173 (91,70)
	Si	1.765 (14,60)	1.777 (14,70)	5.092 (6,86)	5.390 (7,26)	6.857 (7,94)	7.167 (8,30)
Malattie gastrointestinali croniche	No	9.436 (78,05)	9.410 (77,83)	53.472 (72,02)	52.538 (70,76)	62.908 (72,86)	61.948 (71,75)
	Si	2.654 (21,95)	2.680 (22,17)	20.778 (27,98)	21.712 (29,24)	23.432 (27,14)	24.392 (28,25)
Patologie neurologiche degenerative	No	11.066 (91,53)	11.064 (91,51)	68.284 (91,96)	68.355 (92,06)	79.350 (91,90)	79.419 (91,98)
	Si	1.024 (8,47)	1.026 (8,49)	5.966 (8,04)	5.895 (7,94)	6.990 (8,10)	6.921 (8,02)
Patologie autoimmuni	No	11.619 (96,10)	11.631 (96,20)	72.354 (97,45)	72.531 (97,68)	83.973 (97,26)	84.162 (97,48)
	Si	471 (3,90)	459 (3,80)	1.896 (2,55)	1.719 (2,32)	2.367 (2,74)	2.178 (2,52)
<b>TOTALE</b>		12.090	12.090	74.250	74.250	86.340	86.340

\* Fisher exact test

**Tabella 1.** Distribuzione delle caratteristiche descrittive della coorte, stratificate per classe di età.**Table 1.** Distribution of descriptive characteristics of the cohort, stratified by age group.

simile a quella evidenziata nei soggetti di età <65 anni per i soggetti che non riportano nessuna delle condizioni croniche utilizzate nella costruzione del *propensity score*. Al contrario, la presenza di una oppure di 2 o più comorbidità mette in luce una protezione di entità crescente per mortalità e ricoveri, mentre l'analisi per accessi a pronto soccorso non evidenzia associazioni significative.

L'analisi condotta utilizzando solo gli eventi con diagnosi associate all'infezione influenzale (tabella 2) mostra un pattern simile con riduzioni del rischio paragonabili a quelle evidenziate su tutti gli eventi. Anche in questa analisi specifica, lo strato dei soggetti di età <65 anni e l'assenza di comorbidità evidenzia eccessi di rischi o mancanza di associazione.

Stratificando i soggetti in due gruppi, il primo rappresentato dai soggetti di età <65 anni senza comorbidità e il secondo dai soggetti di età ≥65 anni con almeno una comorbidità l'analisi dei decessi evidenzia una stima dell'HR di 0,92 (IC95% 0,94-1,3) *vs.* 0,62 (IC95% 0,57-0,67), quella per tutti i ricoveri 1,01 (IC95% 1,00-1,19) *vs.* 0,87 (IC95% 0,83-0,90) e quella per i ricoveri specifici per causa 1,19 (IC95% 1,03-1,38) *vs.* 0,89 (IC95% 0,85-0,95), rispettivamente.

## DISCUSSIONE

Lo studio osservazionale condotto sui dati relativi alla vaccinazione 2014-2015 mostra che chi si sottopone alla vaccinazione antinfluenzale gode di una riduzione importante

della mortalità e dell'accesso a ricovero ospedaliero sia in termini generali sia in termini specifici per causa. Questo risultato deve incoraggiare le politiche di estensione della copertura vaccinale, in quanto la misura degli effetti tra vaccinati e non vaccinati evidenzia una disuguaglianza rilevante dello stato di salute di chi si sottopone alla vaccinazione rispetto a chi non vi si sottopone.

Questo studio presenta la limitazione derivata dalla sua natura osservazionale che impedisce di escludere l'esistenza di una *selection bias* legato al fatto che chi fa la vaccinazione in popolazione potrebbe presentare uno stato di salute differente rispetto a chi non si sottopone alla vaccinazione.

I punti di forza principali sono proprio la dimensione di popolazione e gli sforzi metodologici adottati per limitare il punto di debolezza utilizzando la metodologia del *propensity score*, che riproduce negli studi osservazionali la situazione sperimentale disponibile negli studi randomizzati. I risultati del *matching* sono stati riportati mediante l'utilizzo delle differenze standardizzate e di grafici, evitando l'utilizzo di test statistici come suggerito dalla più recente letteratura e utilizzando, invece, un metodo non influenzato dalle dimensioni campionarie.<sup>32-34</sup>

L'approccio di popolazione, che utilizza i sistemi informativi sanitari disponibili, consente di identificare tutti gli eventi che si sono verificati nella popolazione in studio e, inoltre, consente la verifica degli interventi con una latenza di pochi mesi da quando si sono conclusi.

Le poche sperimentazioni cliniche controllate condotte sulla vaccinazione antinfluenzale, come quella di Govaert et al., mostrano che nei soggetti tra i 60-69 anni l'efficacia della vaccinazione riduce del 57% le manifestazioni cliniche dell'influenza.<sup>9</sup> Nel 2010, la Cochrane Collaboration ha prodotto una revisione sistematica sull'efficacia della vaccinazione antinfluenzale che mostra la riduzione degli esiti e

conclude sottolineando la necessità che tale evidenza sia supportata da studi clinici randomizzati e controllati di buona qualità condotti per più stagioni influenzali.<sup>35</sup> Fedson et al. dimostrano che la vaccinazione antinfluenzale riduce del 39% i ricoveri ospedalieri per polmonite e del 30% la mortalità per tutte le cause.<sup>36</sup> Nichol et al. riportano i vantaggi della vaccinazione in termini di riduzione

		TUTTE LE CAUSE		CAUSA SPECIFICA	
		N. EVENTI*	HR (IC95%)	N. EVENTI*	HR (IC95%)
<65 ANNI	<b>Decesso</b>	32/35	0,91 (0,56-1,47)	-	-
	<b>Ospedalizzazione</b>				
	primo ricovero	644/573	1,12 (1,00-1,26)	232/160	1,45 (1,19-1,78)
	ricoveri multipli	808/761	1,05 (0,95-1,16)	291/204	1,34 (1,11-1,62)
	<b>Accesso a pronto soccorso</b>				
	primo accesso	1.010/913	1,11(1,01-1,21)	147/157	0,93 (0,75-1,17)
	accessi multipli	1.251/1.138	1,08 (0,99-1,18)	159/165	0,96 (0,77-1,20)
≥65 ANNI	<b>Decesso</b>	1.029/1.564	0,65 (0,60-0,71)	-	-
	<b>Ospedalizzazione</b>				
	primo ricovero	5.446/6.067	0,89 (0,86-0,92)	2.407/2.633	0,91 (0,86-0,96)
	ricoveri multipli	7.117/7.989	0,91 (0,88-0,94)	3.028/3.266	0,94 (0,89-0,99)
	<b>Accesso a pronto soccorso</b>				
	primo accesso	6.028/5.908	1,02 (0,98-1,05)	1.093/1.120	0,97 (0,89-1,06)
	accessi multipli	7.494/7.305	1,02 (0,99-1,05)	1.153/1.202	0,96 (0,88-1,04)
NESSUNA COMORBIDITÀ	<b>Decesso</b>	136/154	0,97 (0,77-1,23)	-	-
	<b>Ospedalizzazione</b>				
	primo ricovero	542/545	1,10 (0,97-1,24)	164/186	0,97 (0,79-1,20)
	ricoveri multipli	672/675	1,08 (0,97-1,20)	196/224	0,98 (0,81-1,19)
	<b>Accesso a pronto soccorso</b>				
	primo accesso	917/793	1,22(1,11-1,34)	114/120	1,04 (0,81-1,35)
	accessi multipli	1.008/871	1,22 (1,12-1,34)	120/127	1,03 (0,81-1,33)
1 COMORBIDITÀ	<b>Decesso</b>	268/340	0,81 (0,69-0,95)	-	-
	<b>Ospedalizzazione</b>				
	primo ricovero	1.463/1.607	0,93 (0,87-1,00)	588/597	1,01 (0,90-1,13)
	ricoveri multipli	1.860/2.034	0,95 (0,89-1,01)	731/709	1,06 (0,96-1,18)
	<b>Accesso a pronto soccorso</b>				
	primo accesso	2.339/2.273	1,02 (0,96-1,08)	329/351	0,96 (0,82-1,12)
	accessi multipli	2.414/2.457	1,01 (0,96-1,07)	344/373	0,95 (0,82-1,10)
2 O PIÙ COMORBIDITÀ	<b>Decesso</b>	657/1.105	0,56 (0,51-0,62)	-	-
	<b>Ospedalizzazione</b>				
	primo ricovero	4.085/4.488	0,85 (0,82-0,89)	1.887/2.010	0,88 (0,83-0,94)
	ricoveri multipli	5.393/6.041	0,87 (0,84-0,90)	2.392/2.537	0,91 (0,86-0,96)
	<b>Accesso a pronto soccorso</b>				
	primo accesso	3.782/3.755	0,98 (0,94-1,03)	797/806	0,93 (0,84-1,03)
	accessi multipli	5.323/5.115	0,98 (0,95-1,02)	848/867	0,93 (0,84-1,02)
TOTALE	<b>Decesso</b>	1.061/1.599	0,66 (0,61-0,71)	-	-
	<b>Ospedalizzazione</b>				
	primo ricovero	6.090/6.640	0,91 (0,88-0,94)	2.639/2.793	0,94 (0,89-0,99)
	ricoveri multipli	7.925/8.750	0,92 (0,89-0,95)	3.319/3.470	0,96 (0,92-1,01)
	<b>Accesso a pronto soccorso</b>				
	primo accesso	7.038/6.821	1,03 (0,99-1,06)	1.240/1.277	0,97 (0,89-1,04)
	accessi multipli	8.745/8.443	1,03 (0,99-1,06)	1.312/1.367	0,96 (0,89-1,03)

\* n. eventi nei vaccinati / n. eventi nei non vaccinati – No. events in vaccinated people / No. events in non-vaccinated people

**Tabella 2.** Distribuzione degli eventi di decesso, ricovero e accesso a pronto soccorso per tutte le cause e per cause specifiche, hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%).

**Table 2.** Distribution of deaths, hospital admission, and access to emergency room for all caused and for specific causes, hazard ratio (HR) and 95% confidence interval.

dell'ospedalizzazione per polmonite identificando effetti maggiori nei soggetti con cronicità cardiovascolari e respiratorie.<sup>37</sup>

Una recente metanalisi di studi randomizzati sulla valutazione della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare mostra una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti vaccinati (RR: 0,64; IC95% 0,48-0,86).<sup>38</sup>

In uno studio condotto su 2.374 soggetti con influenza confermata, Van Wormer et al. riportano che la vaccinazione riduce del 31% la severità dei sintomi nei pazienti anziani.<sup>39</sup>

Udell et al.<sup>38</sup> affermano che non si osserva alcun vantaggio dalla vaccinazione antiinfluenzale effettuata nella popolazione generale a basso rischio di eventi cardiovascolari. La stima di efficacia della vaccinazione sulla mortalità complessiva è 0,85 (0,45-1,61). L'effetto protettivo sulla mortalità si osserva solo nei trial che includono il 100% di pazienti con precedenti problemi cardiovascolari, mentre addirittura RR superiori a 1 si osservano nei due trial che includono anche soggetti senza precedenti eventi cardiovascolari.<sup>9,40</sup>

Uno dei risultati più interessanti di questo lavoro è l'evidenza di un vantaggio selettivo nella popolazione anziana, che presenta una o più condizioni patologiche; questo vantaggio non è evidente, invece, nella popolazione con caratteristiche opposte. Ciò potrebbe, in parte, essere spiegato dall'esistenza di condizioni non misurate (patologie rare o condizioni croniche non classificate con gli algoritmi usati), ma indubbiamente identifica una popolazione su cui il vantaggio, in termini di riduzione dei decessi e dei ricoveri ospedalieri, è molto evidente.

Gli obiettivi dichiarati della campagna vaccinale stagionale contro l'influenza sono la riduzione del rischio di malattia, ospedalizzazione e morte e la conseguente riduzione dei costi sociali connessi.

Considerando che i sistemi sanitari correnti permettono con relativa semplicità l'identificazione della popolazione affetta da patologie croniche porre come obiettivo prioritario la vaccinazione di tutti i soggetti con patologie croniche potrebbe massimizzare i benefici dall'altro rappresentare un messaggio molto più incisivo sulla cittadinanza al fine di promuovere la vaccinazione antiinfluenzale.

Lo studio condotto nella ASL Milano 1 rileva una riduzione dei rischi di decesso e accesso al sistema ospedaliero in termini di ricoveri e di entità paragonabile a tutte le esperienze riportate. L'evidenza di un'assenza di effetto degli accessi a pronto soccorso potrebbe essere causata dal fatto che ancora il pronto soccorso non misura soltanto un bisogno specifico, ma – essendo il ricorso al pronto soccorso dovuto a molteplici fattori, in buona parte sociali – la circolazione di informazioni sulla pericolosità del vaccino avrebbe potuto indurre una maggiore afferenza dei vaccinati per condizioni

che non richiedono il ricovero e vengono classificate come codici bianchi/verdi al triage.

Inoltre, l'assenza di effetto sugli accessi a pronto soccorso potrebbe evidenziare meccanismi ancora più complessi di selezione basati su fattori socio-economici e culturali che potrebbero rendere ragione del meccanismo composito attraverso cui la vaccinazione si associa ad una prognosi differente: lo stato socioeconomico più avvantaggiato potrebbe associarsi ad un migliore accesso al proprio medico di medicina generale e quindi anche alla vaccinazione.

Bisogna tener ben presente che chi aderisce alla prevenzione (che si tratti di screening o di campagne vaccinali) ha un rischio minore rispetto a chi non vi aderisce e che questa riduzione è solo in parte dovuta all'effetto della misura di prevenzione in atto. Che la parte non misurabile di tale effetto sia dovuta a caratteristiche di cui un differente stato socioeconomico/culturale è solo una parte è un altro dato di fatto. La comprensione di questo effetto, noto come *healthy screen bias*, necessita di ulteriori approfondimenti, ma mostra da un lato l'esistenza di un vantaggio di cui gode una parte della popolazione, dall'altro la possibilità di identificare facilmente porzioni di popolazione a rischio maggiore di esiti infausti multipli che deve essere oggetto di campagne di sensibilizzazione.

## CONCLUSIONE

Lo studio di popolazione, che include oltre 170.000 soggetti, riporta una riduzione del rischio di decesso e di ricovero per tutte le cause e per patologie correlate all'infezione da virus influenzale, nei soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati. Tali risultati, che ovviamente non hanno la forza delle evidenze derivate da studi sperimentali randomizzati, i quali hanno problemi etici non trascurabili riguardo a questo tema, devono essere comunque oggetto di una divulgazione. I servizi di epidemiologia esistenti nell'ambito del sistema sanitario nazionale dovrebbero considerare che l'utilizzo dei flussi informativi correnti per generare evidenze – con modesto impegno di risorse economiche e di personale e con tempi ridotti di divulgazione – rappresenta un obbligo e che i problemi di disegno dello studio devono essere affrontati e risolti facendo un bilancio di costo-evidenza.

E' innegabile che le azioni prodotte dai sistemi sanitari (a tutti i livelli, dalla prevenzione all'analisi dell'efficacia dell'erogazione di nuovi farmaci in popolazione) necessitino di una valutazione concorrente e che non si possa più attendere anni per avere la valutazione di interventi importanti. Inoltre, la comunicazione delle valutazioni alla popolazione oggetto degli interventi avvicina la popolazione alle scelte e impedisce che gli effetti mediatici dovuti ai *mass media* portino, come accaduto per la campagna vaccinale 2014-2015, ampie quote di popolazione a rischio ad allontanarsi da interventi ad oggi ritenuti efficaci.



**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Ringraziamenti:** si ringraziano Edgardo Valerio (direttore) e Carla Spertini del Dipartimento di prevenzione; Marcello Divino, responsabile dei Sistemi informativi aziendali; Antonio Riussi dei Sistemi informativi aziendali; Daniela Malnis, direttore del Dipartimento governance; Elena Pirola,

direttore del Dipartimento cure primarie; tutti i direttori dei Distretti e gli operatori sanitari e sociosanitari della ASL Milano 1 coinvolti nella vaccinazione antinfluenzale. Si ringrazia, inoltre, la Direzione strategica: Giorgio Scivoletto (direttore generale), Daniela Malnis (direttore sanitario), Rosetta Gagliardo (direttore amministrativo), Marina Gerini (direttore sociale), nonché tutti i colleghi dello staff della Direzione.

## BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal). Fact sheet No.211. Marzo 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(33):1128-32.
- European Centre for Disease Prevention Control. Seasonal human influenza and vaccination. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ecdc.europa.eu/en/>
- Beigel JH. Influenza. *Crit Care Med* 2008;36(9):2660-6.
- Mauskopf J, Klesse M, Lee S, Herrera-Taracena G. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ* 2013;16(2):264-77.
- Monto AS. Seasonal influenza and vaccination coverage. *Vaccine* 2010;28 Suppl 4:D33-44.
- FluNews. Rapporto Epidemiologico Settimanale. Aggiornamento alla 17° settimana del 2015. Numero 13/2015. Disponibile all'indirizzo: [http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews/FluNews\\_2015-17.pdf](http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews/FluNews_2015-17.pdf)
- Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007;7(10):658-66.
- Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272(21):1661-5.
- Lang PO, Mendes A, Socquet J, Assir N, Govind S, Aspinal R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin Interv Aging* 2012;7:55-64.
- D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17(19):2265-81.
- Simonato L, Baldi I, Balzi D et al. Objectives, tools and methods for an epidemiological use of electronic health archives in various areas of Italy. *Epidemiol Prev* 2008;32 3 Suppl:5-14.
- Gini R, Francesconi P, Mazzaglia G et al. Chronic disease prevalence from Italian administrative databases in the VALORE project: a validation through comparison of population estimates with general practice databases and national survey. *BMC Public Health* 2013;13:15.
- Ministero della salute. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015*. Disponibile all'indirizzo: [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?menu=notizie&p=dalministero&id=1725](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&p=dalministero&id=1725).
- Austin PC, Mamdani MM. A comparison of propensity score methods: a case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use. *Stat Med* 2006;25(12):2084-106.
- Austin PC, Grootendorst P, Anderson GM. A comparison of the ability of different propensity score models to balance measured variables between treated and untreated subjects: a Monte Carlo study. *Stat Med* 2007;26(4):734-53.
- Austin PC. Some methods of propensity-score matching had superior performance to others: results of an empirical investigation and Monte Carlo simulations. *Biomet J* 2009;51(1):171-84.
- Rubin DB. Bias reduction using Mahalanobis-metric matching. *Biometrics* 1980;36(2):293-8.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporate the propensity score. *The American Statistician* 1985;39(1):33-8.
- Bergstralh EJ, Kosanke JL. *Computerized matching of controls*. Section of Biostatistics Technical Report No. 56. Mayo Foundation 1995.
- Flury BK, Riedwyl H. Standard distance in univariate and multivariate analysis. *The American Statistician* 1986;40:249-51.
- Ampofo K, Gesteland PH, Bender J et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics* 2006;118(6):2409-17.
- Gums JG, Pelletier EM, Blumentals WA. Oseltamivir and influenza-related complications, hospitalization and healthcare expenditure in healthy adults and children. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2):151-61.
- Loughlin J, Poulos N, Napalkov P, Wegmuller Y, Monto AS. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics* 2003;21(4):273-83.
- Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008;121(4):258-64.
- Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010;38(4) Suppl:e91-7.
- Ruf BR, Szucs T. Reducing the burden of influenza-associated complications with antiviral therapy. *Infection* 2009;37(3):186-96.
- Toschke AM, Heuschmann PU, Wood O, Wolfe CD. Temporal relationship between influenza infections and subsequent first-ever stroke incidence. *Age Ageing* 2009;38(1):100-3.
- Crott R, Pouplier I, Roch I, Chen YC, Closon MC. Pneumonia and influenza, and respiratory and circulatory hospital admissions in Belgium: a retrospective database study. *Arch Public Health* 2014;72(1):33.
- InfluNet. Rapporto Epidemiologico No. 26. 13-19 aprile 2015. Disponibile all'indirizzo: [http://www.iss.it/binary/ifu/cont/Influnet\\_2015\\_16.pdf](http://www.iss.it/binary/ifu/cont/Influnet_2015_16.pdf)
- Prentice RL, Williams BJ, Peterson AV. On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika* 1981;68:373-9.
- Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Stat Med* 2008;27(12):2037-49.
- Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(5):1128-35.
- Imai K, King G, Stuart EA. Misunderstandings between experimentalists and observationalists about causal inference. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 2008;171(2):481-502.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD004876.
- Fedson DS, Wajda A, Nicol JP, Hammond GW, Kaiser DL, Roos LL. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 1993;270(16):1956-61.
- Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007;357(14):1373-81.
- Udell JA, Zawi R, Bhatt DL et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013;310(16):1711-20.
- VanWormer JJ, Sundaram ME, Meece JK, Belongia EA. A cross-sectional analysis of symptom severity in adults with influenza and other acute respiratory illness in the outpatient setting. *BMC Infect Dis* 2014;14:231.