



Influenza en astma

Samenvatting

Influenza veroorzaakt ieder jaar een toename van voornamelijk respiratoire ziektebeelden. Patiënten met astma hebben een verhoogd risico op complicaties van influenza zoals pneumonie en exacerbaties. Kinderen hebben daarbij ook een verhoogde kans op acute otitis media. Tijdens het influenzaseizoen worden naast het influenzavirus vaak rhinovirussen en respiratoir syncytieel virus gezien. Naast soort en subtype virus bepalen gastheerfactoren de ernst van de complicatie. Sterfte en ziekenhuisopname tijdens influenza-epidemieën komen relatief weinig voor bij astmapatiënten in Nederland. De therapie bij astma-exacerbaties bestaat uit kort- en langwerkende luchtwegverwijders en orale corticosteroïden. Er blijkt momenteel geen plaats voor antibiotica en neuraminidaseremmers. De beschikbare gegevens over de klinische effecten van influenzavaccinatie ondersteunen de richtlijnen om alle astmapatiënten jaarlijks te vaccineren slechts ten dele. In afwachting van een meer kosten-effectieve vaccinatiestrategie dienen vooralsnog alle astmapatiënten, zowel kinderen als volwassenen, zich te laten vaccineren. (*Ned Tijdschr Allergie 2003;2:47-53*)

Inleiding

Door antigene drift van de circulerende influenzavirussen - de genen die coderen voor neuraminidase en hemagglutinine ondergaan jaarlijks mutaties - leidt influenza bijna ieder jaar tot een toename van respiratoire ziektebeelden, die met name bij risicogroepen soms fataal kunnen aflopen. Het virus wordt overgebracht via direct contact of contact met aerosolen waarna het virus de epitheliale cellen van de tractus respiratorius binnendringt. Vervolgens worden door 'budding' nieuwe virussen in het slijmvlies van de slijmvliezen uitgescheiden. Een ongecompliceerde influenza-infectie duurt meestal drie tot vier dagen en wordt gekenmerkt door koorts en acuut hoesten, vaak samengaand met keelpijn, hoofdpijn en algehele malaise. Chronische longaandoeningen, zoals astma en COPD, verhogen onafhankelijk van andere risicofactoren, zoals leeftijd en cardiovasculaire aandoeningen, het risico op ernstige complicaties van influenza zoals pneumonie en exacerbaties.¹ Bij kinderen kunnen daarnaast vaak episodes van acute otitis

media en in zeldzame gevallen koortsconvulsies voorkomen. Influenzavaccinatie met het geïnactiveerde trivalente influenzavaccin kan, wanneer de componenten van het vaccin overeenstemmen met de circulerende virusstammen, bescherming bieden tegen influenza-infectie.² Het feit dat de aanwezigheid van een chronische longziekte het risico op influenzagerelateerde morbiditeit en mortaliteit verhoogt, heeft ertoe geleid dat patiënten met astma en COPD onafhankelijk van de leeftijd een indicatie hebben voor jaarlijkse influenzavaccinatie.³ Dit overzicht zal ingaan op de effecten van een influenza-infectie bij astma en de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van influenza. Daarnaast zullen de therapeutische consequenties alsook de effectiviteit en veiligheid van influenzavaccinatie behandeld worden.

Influenza-infectie en astma

Astma is een chronische inflammatoire longziekte die geassocieerd is met intermitterende luchtweg-

Trefwoorden

- influenza
- vaccinatie
- astma
- epidemiologie
- virologie

Auteurs

- E. Hak**
A.P.E. Sachs

obstructie, hyperreactiviteit en infiltratie door eosinofielen in de respiratoire mucosa. Influenza en andere respiratoire infecties, met name respiratoir syncytiaal virus (RSV) en rhinovirus (RV), predisponeren voor verslechtering van de astma.⁴ Virussen werden in 36 tot 55% van de ernstige astma-exacerbaties bij volwassenen gevonden.^{5,6} Johnston en collega's verfolgden kinderen met astma tussen de 9 en 11 jaar oud en stelden vast dat 80% van de exacerbaties was geassocieerd met RV.⁷ Echter, het onderzoek werd bekritiseerd omdat er geen controlegroep aanwezig was. Influenza bleek in dit onderzoek nauwelijks een rol te spelen. McIntosh en collega's stelden vast dat 42% van de acute episoden van piepende ademhaling bij 32 astmatische kinderen geassocieerd was met respiratoire virussen.⁸ RV, parainfluenza en coronavirussen kwamen daarbij het meest voor. Roldaan en Masurel toonden bij 32 astmakinderen in de Astma Kliniek in Davos, Zwitserland aan dat bij 38 van de 58 klinische episoden van een lage luchtweginfectie een virus aanwezig was.⁹ Van alle virussen was Influenza A het meest gevonden agens (in 66% van de gevallen). Het subtype virus verklaart daarnaast ook een groot deel van de effecten bij astmapatiënten. Het influenza type A (H3N2) virus, bijvoorbeeld, leidt vaker tot een ernstiger ziektebeeld dan het influenza type B.⁶

Naast de externe microbiële factoren worden verschillende gastheergebonden mechanismen beschreven die de mate van de virusgeïnduceerde luchtwegobstructie en hyperreactiviteit kunnen verklaren: (1) toegenomen luchtweginflammatie, (2) verhoogde respons van de luchtwegen door toegenomen sensitiviteit en maximale respons, (3) veranderende neurale controlemechanismen en (4) celwandverdikking en mucussecretie.⁴ Als gevolg van een virale infectie produceren epitheliale cellen van de bronchiën inflammatoire mediators. Daarnaast kunnen virussen repliceren in macrofagen waardoor de aanmaak van inflammatoire mediators op vergelijkbare wijze wordt gestimuleerd.¹⁰ De IgE-productie kan hierdoor direct worden gestimuleerd, waardoor de astmatische inflammatie van de luchtwegen in stand wordt gehouden en de respons tengevolge van andere niet-virale allergenen zoals huisstofmijt kan worden versterkt.¹¹ Omdat door virale infecties het enzym endopeptidase wordt geïnactiveerd, wordt de productie van tachykinen niet meer voldoende geremd.¹² Hierdoor neemt de bronchoconstrictie en vasculaire permeabiliteit toe, waardoor er oedeem ontstaat en de migratie van leukocyten in de luchtwegen toeneemt. Ook worden de remmende effecten

van de M2-muscarinereceptoren op de acetylcholineproductie in de nervus vagus teniet gedaan door virale infecties, waardoor de bronchusconstrictie nog verder toeneemt.¹³

Binnen de groep van kinderen met recidiverende piepende en hoorbare ademhaling zijn twee subgroepen te onderscheiden. Vooreerst onderkent men de groep met atopie (met name eczeem en een positieve eerste- en tweedegraads familieanamnese voor astma en atopie). Bij deze kinderen beginnen de symptomen vaak in de eerste jaren, maar niet zelden ook tussen de leeftijd van drie tot zes jaar. De tweede subgroep predisponeert door congenitaal vernauwde luchtwegen. Deze groep heeft met name symptomen bij virale infecties zonder aanwezigheid van atopie. Deze kinderen krijgen symptomen in de eerste levensjaren en worden vaak asymptomatisch voor het zesde levensjaar. Virusinfecties, prenataal passief roken, laag geboortegewicht en een relatief klein luchtwegkaliber in het eerste levensjaar zijn geassocieerd met recidiverende luchtwegklachten. Het is klinisch meestal onmogelijk om met zekerheid een onderscheid tussen beide groepen te maken.

Influenza mortaliteit en morbiditeit

Al in 1948 berekende William Farr dat maar liefst 41% van meer dan 5.000 sterftegevallen in Londen tijdens een influenza-epidemie samenhang met bronchitis, pneumonie of astma.¹⁴ Ook later werd bevestigd dat astma en chronisch obstructieve longaandoeningen (COPD) gedurende de influenza-perioden van 1957 tot 1969 leidde tot een toename van deze zogenaamde oversterfte. Het meest recente onderzoek, uitgevoerd bij meer dan 150.000 leden van drie Amerikaanse gezondheidszorgorganisaties, laat zien dat van de 1.000 personen ouder dan 65 jaar die niet gevaccineerd waren voor influenza of pneumonie, er maar liefst 20 werden opgenomen in het ziekenhuis of overleden tijdens de influenza A epidemieën van 1996/97 en 1997/98.¹⁵ Binnen de subgroep van patiënten met chronische longziekten was deze schatting bijna driemaal zo hoog (58 per 1.000). Uit het feit dat influenzavaccinatie deze complicaties met een derde tot de helft reduceerde, kan worden afgeleid dat tussen de 18 en 26 op 1.000 oudere longpatiënten een ernstige postinfluenza complicatie krijgen tijdens een influenza type A epidemie. Voor de Nederlandse situatie hebben Sprenger en collega's berekend dat gemiddeld 2.360 personen, met name ouderen, overlijden ten gevolge van influenza of een influenza gerelateerde

aandoening.¹⁶ Van deze personen heeft ongeveer 17% een onderliggende longaandoening.

Bij de jongere groep van astma en COPD patiënten verloopt influenza niet vaak fataal. Uit Sprenger's onderzoek kan worden berekend dat jaarlijks elf sterfgevallen met astma of COPD onder de 60 jaar te wijten zijn aan influenza. Echter, bij deze jongere groep komen niet-fatale exacerbaties ten gevolge van influenza infecties vaak voor. Om hier meer inzicht in te krijgen, werd gedurende de influenza-epidemieën van 1998/99 en 1999/2000 een cohort van meer dan 6.000 huisartspatiënten met astma en COPD in de leeftijd 18 tot 65 jaar gevolgd (Astma Fonds No. 97.51).⁶ In dit genesteld patiënt-controle onderzoek bleek dat de incidentie van prednisolon behandelde ernstige exacerbaties van de longziekte en pneumonie bij de niet gevaccineerden tussen de 13 en 30 per 1.000 huisartspatiënten per seizoen was. Virologisch onderzoek door middel van PCR-analyse van slijm van de neus en keel van deze patiënten liet zien dat de helft van deze aandoeningen geassocieerd was met influenza A of B. Bij controlepatiënten zonder exacerbaties tijdens het influenzaseizoen kwam het influenzavirus voor bij slechts 1 van de 58 patiënten. Minder ernstige respiratoire aandoeningen zoals onderste luchtweginfectie en milde exacerbaties bij deze volwassen groep komen voor bij ongeveer 100 per 1.000 patiënten.¹⁷ Mogelijk speelt influenza hierbij een geringere rol. Er is verder weinig onderzoek uitgevoerd naar de incidentie van luchtweginfecties bij astmapatiënten die daarvoor in het ziekenhuis moeten worden opgenomen.¹⁸ Teichtahl en collega's stelden vast dat gedurende één jaar 37% van de patiënten moest worden opgenomen in een Australisch ziekenhuis ten gevolge van een onderste luchtweginfectie.¹⁸ Influenza en rhinovirus waren met name aan begin en eind van de winter de meest voorkomende virussen. De onderzoeksgroep van Glezen beschouwde een cohort van 1.029 patiënten, de meeste met een chronische longaandoening, die opgenomen waren voor pneumonie, tracheobronchitis, bronchiolitis, astma of COPD exacerbaties en/of hartfalen.¹⁹ Influenza, parainfluenza en RV waren verantwoordelijk voor 75% van alle virusinfecties. Hierbij werd het influenzavirus met name bij de astma en COPD patiënten geïsoleerd.

Therapie van astma-exacerbatie

Bij de behandeling van een astma-exacerbatie spelen kortwerkende en in mindere mate langwerkende luchtwegverwijders en anti-inflammatoire medicatie

een belangrijke rol. De kortwerkende (zoals salbutamol) en langwerkende (zoals salmeterol en formoterol) β -2 sympaticomimetica zijn krachtige luchtwegverwijders zowel bij kinderen als volwassenen met astma.²⁰ De bronchusverwijdende werking van formoterol begint enkele minuten na inhalatie en die van salmeterol na ongeveer 20 minuten. De kortwerkende verwijders hebben in tegenstelling tot de langwerkende verwijders een kortdurend effect (respectievelijk 0,5 - 4 uur en 12 uur). Sommige auteurs beweren dat langwerkende verwijders ook een anti-inflammatoire werking zouden hebben, maar de hoeksteen van de behandeling van exacerbaties blijven vooralsnog de corticosteroiden en kortwerkende bronchodilatoren. Zeer ernstige astma-exacerbaties blijken goed te reageren op een combinatie van β -2 agonisten en anticholinergica. Gecontroleerde onderzoeken naar de additionele waarde van anticholinergica laten zien dat ziekenhuisopnamen verminderde bij volwassenen met een astma-exacerbatie (39% met alleen β -2 agonisten en 20% met combinatie-therapie met ipratropium werd opgenomen)²¹ en bij kinderen (37% met alleen β -2 agonisten en 27% met de combinatietherapie met ipratropium werd opgenomen).²² De additionele waarde van anticholinergica lijkt met name het grootst bij zeer ernstige astma-exacerbaties: de opnameduur na spoedopname was gereduceerd van 5,4 dagen naar 4,1 dagen door de combinatietherapie in vergelijking met de agonisten alleen. Daarnaast zijn orale corticosteroiden (zoals bijvoorbeeld prednisolon) de meest effectieve anti-inflammatoire middelen in het geval van een astma-aanval.²⁴ Het sinds juni 2002 in Nederland verkrijgbare langwerkende parasymptolyticum tiotropium is enkel geregistreerd voor de behandeling van COPD. Gezien de farmacologische eigenschappen van dit middel lijkt toepassing voor astmapatiënten een zeer adequate oplossing, hoewel dit nog onvoldoende wetenschappelijk is aangetoond.

Omdat de rol van bacteriën waarschijnlijk zeer gering is in de etiologie van een astma-exacerbatie, zijn antibiotica niet direct aangewezen in de behandeling.²⁵ Momenteel zijn er studies gaande naar de etiologische rol van atypische bacteriën zoals *Mycoplasma* en *Chlamydia* infecties en de behandeling hiervan tijdens een acute astma-aanval. *Mycoplasma* worden vooral bij schoolgaande kinderen en jonge volwassenen gezien en zijn evenals virale luchtweginfecties primaire infecties. De incidentie is echter vele malen lager dan die van de virale infecties en epidemieën zijn zeldzaam.

Antivirale middelen voor influenza zijn reeds lange tijd op de markt. Het gebruik hiervan moet gebaseerd zijn op een sterke verdenking op een recente influenzavirusinfectie.²⁶ Het gebruik van commerciële, snelle diagnostische tests om de aanwezigheid van een infectie aan te tonen wordt hierbij gestimuleerd. Bij deze tests is de sensitiviteit duidelijk hoger (>90%) dan de specificiteit (70%).²⁷ Verder hangen de testresultaten natuurlijk af van de prevalentie van het circulerende virus en de ernst van de ziekte. Buiten een vastgestelde epidemie zijn de testkarakteristieken van deze tests duidelijk minder goed dan tijdens een epidemie.

Amantadine en rimantadine zijn alleen effectief tegen influenza A. Deze middelen blokkeren ionkanalen die gevormd worden door M2-proteïnen op het virusmembran.²⁸ Een effectieve plasmaconcentratie wordt reeds binnen enkele uren bereikt. Beide middelen zijn effectief wanneer de behandeling binnen 48 uur na infectie wordt gestart. Echter, een behandeling met deze middelen kan leiden tot ernstige bijwerkingen in het centraal zenuwstelsel.²⁶ De neuraminidaseremmers zanamivir (inhalatoire toediening, geregistreerd in Nederland) en oseltamivir (orale toediening, nog niet geregistreerd in Nederland) zijn nieuwe therapeutica voor influenza-infecties. Beide middelen remmen de virusreproductie door inhibitie van het neuraminidase-eiwit en zijn effectief tegen zowel influenza A als B wanneer de therapie binnen 48 uur na influenza-infectie gestart wordt. Bij gezonde personen werd een reductie in de duur van de infectie met 1 tot 1,5 dagen gevonden in vergelijking met een placebo.²⁹ Bijwerkingen ten gevolge van deze middelen komen weinig voor en zijn zelden ernstig. Voor zover bekend zijn onderzoeken naar de effectiviteit en bijwerkingen van behandeling met neuraminidaseremmers bij astmapatiënten (nog) niet uitgevoerd.

Influenzavaccinatie en astma

Het huidige influenzavaccin is (meestal) een geïnactiveerd 'subunit of split vaccin' dat bereid wordt met behulp van viruskweek in kippenembryo's. Het virus wordt geïnactiveerd, de allantoïne vloeistof wordt ontdaan van kippeneiwitten en standaard wordt ongeveer 15 µg hemagglutinine eiwit van ieder virus opgenomen in het vaccin.³⁰ Andere vaccinbereidingstechnieken worden ontwikkeld (zoals cultuur systemen) om deze kostbare en tijdrovende bereidingswijze te verbeteren.³¹ De Wereld Gezondheidsorganisatie heeft een werelddekkend surveillance

netwerk waarmee de bestaande influenzavirustypen worden gemonitord. Op basis van deze surveillance wordt voor het komende jaar voorspeld welke subtypen zullen voorkomen op het zuidelijke en noordelijke halfrond. Op basis van deze voorspellingen worden de vaccins bereid met drie typen: influenza A H1N1 en H3N2 en influenza B. De werking van het vaccin wordt bepaald aan de hand van de ontwikkeling van serumantistoffen tegen de hemagglutinine eiwitten van het betreffende viruspartikel. Een ander type vaccin dat zeer waarschijnlijk binnenkort zal worden geregistreerd is het levend-verzwakte influenzavaccin. Dit vaccin wordt bereid met door koude verzwakte en genetisch gemanipuleerde virusstammen. Het vaccin wordt intranasaal gegeven en is met name ontwikkeld voor personen die een intramusculaire toediening niet willen, zoals kinderen. Omdat onderzoek met risicopatiënten niet is uitgevoerd en omdat er bij de introductie van een gemodificeerd en verzwakt virus mogelijke negatieve effecten op populatieniveau kunnen ontstaan, zullen we in dit artikel niet verder ingaan op dit onderwerp.³²

In de meeste Westerse landen worden astma en COPD patiënten onafhankelijk van de leeftijd geadviseerd zich jaarlijks te laten vaccineren.³³ Volgens de richtlijnen van kinderlongartsen en huisartsen betreft het ook astmakinderen die een onderhoudsmedicatie met corticosteroïden hebben. Het vaccin is niet geregistreerd voor kinderen onder de 6 maanden. Verder moet bij kinderen onder de 6 tot 8 jaar bij de eerste vaccinatie na een maand een boostervaccinatie gegeven worden. Omdat de antistoffen tegen de virussen ongeveer 6 maanden na vaccinatie in voldoende antistoftiters aanwezig zijn, worden de vaccinatierondes in Nederland meestal in oktober en november gehouden. Dankzij het huisartsenpreventieprogramma 'Preventie: maatwerk' dat in 1995 startte, is de influenzavaccinatiegraad onder aanbevolen groepen enorm toegenomen. Echter, de vaccinatiegraad bij astmapatiënten, zowel kinderen als volwassenen, heeft nog niet de gewenste grens van meer dan 80% gehaald zoals bij de ouderen. In Amerika liggen deze cijfers zelfs dramatisch lager: minder dan 50% van de volwassenen en 10% van de kinderen met chronische aandoeningen, voornamelijk astma, krijgt het influenzavaccin. Oorzaken hiervan zijn de gepercipieerde onduidelijkheid bij zowel arts als patiënt rond de ernst van een influenza-infectie, de gezondheidsvoordelen van vaccinatie en inzicht in de mogelijke bijwerkingen van vaccinatie.³⁴

1. Astma-exacerbaties tijdens de wintermaanden worden vaak veroorzaakt door respiratoire virussen. Er zijn aanwijzingen dat influenza meer dan een derde van de exacerbaties veroorzaakt tijdens een influenza-epidemie. Mortaliteit en ziekenhuisopname tijdens een influenza-epidemie komt vooral bij ouderen met COPD voor. Bij volwassenen en kinderen met astma leidt influenza met name tot behandeling van de exacerbatie en soms van pneumonie.
2. Bij de behandeling van een lage luchtweginfectie bij astma zijn kortdurende bronchusverwijders en orale corticosteroïden aangewezen afhankelijk van de ernst van de exacerbatie. Omdat bacteriën vaak geen rol spelen bij het ontstaan van de exacerbatie zijn antibiotica niet aangewezen in de behandeling. Het klinische effect van neuraminidaseremmers bij astmapatiënten met influenza dient verder te worden onderzocht.
3. Influenzavaccinatie wordt aanbevolen voor alle astmapatiënten. Met name jonge kinderen lijken hierbij zeer veel baat te hebben.

Onderzoek bij gezonde volwassenen en kinderen heeft aangetoond dat het conventionele influenzavaccin bij 70 tot 100% van de proefpersonen een beschermende antistoftiter induceert.²⁶ Bij zeer jonge kinderen en bij personen ouder dan 85 jaar kan dit percentage teruglopen tot 30%. Uit een onderzoek uitgevoerd in Nederland, blijkt dat het vaccin 50% van de klinische influenza-infecties bij gezonde personen boven de 65 jaar voorkomt.² Dit wordt bevestigd door niet-experimenteel onderzoek, waarin werd aangetoond dat meer dan 40% van de ziekenhuisopnamen en sterfte tijdens een influenza-epidemie door vaccinatie wordt voorkomen.¹⁵ Echter, er is veel minder bekend over de effecten van vaccinatie bij jongere astmapatiënten. Kubiet en collega's toonden aan dat 84% van de 25 longpatiënten die als onderhoudsmedicatie corticosteroïden gebruiken, een beschermende antistoftiter ontwikkelden tegen de viruscomponenten van het vaccin.³⁵ In een recent overzichtsartikel van de Cochrane Collaboration werden een aantal experimentele studies bij personen met astma aan een analyse onderworpen. Er werden negen studies geïncludeerd.³⁶ Slechts vier van de negen studies hadden een voldoende hoge kwaliteit. Omdat de setting, type vaccinatie en onderzoekspersonen te veel verschilden, kon er geen statistische 'pooling' van de data plaatsvinden. Er bleek onvoldoende bewijs voor een mogelijk positief effect van vaccinatie. Wel werd duidelijk dat bijwerkingen bij astmapatiënten die gevaccineerd waren niet vaker voorkwamen dan bij degenen die een placebo kregen. Dit wordt bevestigd door een recent veiligheidsonderzoek uit-

gevoerd onder 2032 kinderen en volwassenen met astma: het percentage exacerbaties na vaccinatie was vergelijkbaar in influenzavaccinatie en placebo groep.³⁷

Gebruikmakend van een niet-experimenteel onderzoeksdesign hebben Bell³⁸ en Smits³⁹ gevonden dat influenzavaccinatie bij astmakinderen leidt tot een reductie van acute ziekenhuisopnamen en huisartsbehandeling voor acute lage luchtwegklachten tijdens een influenza A epidemie. Beide onderzoeken worden echter gekenmerkt door verschillen in het gemiddelde risico van de gevaccineerde en niet gevaccineerde groepen. Uit het onderzoek van Smits kwam daarnaast duidelijk naar voren dat met name de jongste kinderen onder de 6 jaar baat hadden bij het vaccin. Het ontbreken van effectiviteit van het vaccin bij oudere kinderen met astma ondersteunt de bevindingen van de eerder genoemde Cochrane review³⁶ en een grootschalig niet experimenteel patiënt-controle onderzoek bij volwassen astma en COPD patiënten.⁶

Conclusie

Patiënten met astma hebben een verhoogd risico op complicaties van influenza zoals pneumonie en exacerbaties. Kinderen hebben daarbij ook een verhoogde kans op acute otitis media. Zeer ernstige complicaties leidend tot sterfte of ziekenhuisopname tijdens influenza-epidemieën komen daarbij relatief weinig voor. De therapie bij astma-exacerbaties bestaat uit luchtwegverwijders en orale corticosteroïden. Er blijkt momenteel geen plaats voor antibiotica en

neuraminidaseremmers bij een primaire influenza-infectie. Gezien de grootte van de groep astmapatiënten die jaarlijks voor vaccinatie in aanmerking komt en de kosten die hiermee gemoeid zijn (tussen de 10 en 15 miljoen Euro) dient de richtlijn om alle astmapatiënten te vaccineren mogelijk bijgesteld te worden. In afwachting van een kosten-effectieve vaccinatiestrategie wordt vooralsnog geadviseerd om alle patiënten te vaccineren.

Naschrift

Het artikel is geschreven met behulp van onderzoeksgelden van het Nederlands Astma Fonds. De bijdrage is geheel onafhankelijk van een producent tot stand gekomen en geeft uitsluitend de mening van de betrokken auteurs weer.

Referenties

- Hak E, Hoes AW, Verheij TJM. Influenza vaccination: who needs them and when? *Drugs* 2002;62:2413-20.
- Govaert TME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-5.
- Gezondheidsraad. Commissie vaccinatie tegen influenza. Vaccinatie tegen influenza seizoen 1997-98 (publicatienummer 1997-18). Den Haag: Gezondheidsraad, 1997.
- Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, Sorkness R, Gern JE. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
- Beasley R, Coleman ED, Hermon Y, Holst PE, O'Donnell TV, Tobias M. Viral respiratory tract infection and exacerbations of asthma in adult patients. *Thorax* 1988;43:679-83.
- Hak E, Hoes AW, Grobbee DE, Lammers JWJ, Van Essen GA, Van Loon AM, Verheij TJM. Conventional influenza vaccination is not associated with severe complications among adults with chronic pulmonary disease. *Am J Epidemiol*, in press.
- Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-9.
- McIntosh K, Ellis EF, Hoffman LS, Lybass TG, Eller JJ, Fulginiti VA. The association with viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J Pediatr* 1973;82:578-90.
- Roldaan RC, Masurel N. Viral respiratory infections in asthmatic children staying in a mountain resort. *Eur Respir J* 1982;63:140-50.
- Matikainen S, Pirhonen J, Miettinen M, et al. Influenza A and sendai viruses induce differential chemokine gene expression and transcription factor activation in human macrophages. *Virology* 2000;276:138-47.
- Matsuse H, Behera AK, Kumar M, Rabb H, Lockey RF, Mohapatra SS. Recurrent respiratory syncytial virus infections in allergen-sensitized mice lead to persistent airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol* 2000;164:6583-92.
- Jacoby DB, Tamaoki J, Borson DB, Nadel JA. Influenza infection causes hyperresponsiveness by decreasing enkephalinase. *J Appl Physiol* 1988;64:2653-8.
- Jacoby DB, Xiao HQ, Lee NH, Chan-Li Y, Fryer AD. Virus- and interferon-induced loss of inhibitory M2 muscarinic receptor function and gene expression in guinea-pig airway parasympathic neurons. *J Clin Invest* 1998;102:242-8.
- Langmuir AD. William Farr: founder of modern concepts of surveillance. *Int J Epidemiol* 1976;5:13-8.
- Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Nichol KL. Influence of high risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of three large managed care organizations. *Clin Infect Dis* 2002;35:370-7.
- Sprenger MJW, Beyer WEP, Kempen BM, Mulder PGH, Masurel N. Risk factors for influenza mortality. In Hannoun C, et al. Editors. Options for the control of influenza. Vol. II. Excerpta Medica, Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1995:15-25.
- Hak E, Essen GA van, Buskens E, et al. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
- Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalisation. *Chest* 1997;112:591-6.
- Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499-505.
- Guidelines on the management of asthma. Statement by the British Thoracic Society, the British Paediatric Association, the Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the King's Fund Centre, the National Asthma Campaign, the Royal College of General Practitioners, the General Practitioners in Asthma Group, the British Association of Accident and Emergency Medicine, and the British Paediatric Respiratory Group. *Thorax* 1993;48(2 Suppl):S1-24
- Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple dose protocol of ipratropium bromide plus abuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1862-8.
- Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalisation rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1030-5.
- Brophy C, Ahmed B, Bayston S, Arnold A, McGivern D, Greenstone M. How long should Atrovent be given in acute asthma? *Thorax* 1998;53:363-7.
- Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid

- therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 1992;10:301-10.
25. Hirschmann JV. Antibiotics for common respiratory tract infections in adults. *Arch Intern Med* 2002;162:256-64.
26. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000;1778-87.
27. Atmar RL, Baxter BD, Dominiquez EA, Taber LH. Comparison of reverse transcription-PCR with tissue culture and other rapid diagnostic assays for detection of influenza A infection. *J Clin Microbiol* 1996;34:2604-6.
28. Bui M, Whittaker G, Helenius A. Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. *J Virol* 1996;70:8391-401.
29. Van Loon FPL, Voordouw ACG, Simonian S, Koopman PP. Griepremmers in kritisch perspectief. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:165-7.
30. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49(RR-3):1-38.
31. European Scientific Working group on Influenza (ESWI). The first European Influenza Conference. Conference program and abstracts. Malta, 2002.
32. Beyer WEP, Palache AM, De Jong JC, Osterhaus ADME. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002;20:1340-53.
33. Fedson DS, Hirota Y, Shin HK, et al. Influenza vaccination in 22 developed countries: an update to 1995. *Vaccine* 1997; 15:1506-11.
34. Opstelten W, Hak E, Verheij TJM, Van Essen GA. Introducing a pneumococcal vaccine to an existing influenza immunization program: effects on vaccination rates and attitudes. *Am J Med* 2001;111:474-9.
35. Kubiet MA, Gonzalez-Rothi J, Cottey R, Bender BS. Serum antibody response to influenza vaccine in pulmonary patients receiving corticosteroids. *Chest* 1996;110:367-70.
36. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AL, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
37. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345:1529-36.
38. Bell TD, Chai H, Berlow B, Daniels G. Immunization with killed influenza virus in children with chronic asthma. *Chest* 1978;73:140-5.
39. Smits AJ, Hak E, Stalman WAB, Van Essen GA, Hoes AW, Verheij TJM. Clinical effectiveness of conventional influenza vaccination in asthmatic children. *Epidemiol Infect* 2002; 128:205-11. ■

Correspondentie-adres auteurs:

**Dr. E. Hak, universitair docent infectieziekten-
epidemiologie**

**Dr. A.P.E. Sachs, universitair docent huisarts-
geneeskunde**

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen
en Eerstelijns geneeskunde

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85060

3508 AB Utrecht

Tel: 030-2538214

Fax: 030-2539028

E-mail E.Hak@med.uu.nl

Website: <http://www.juliuscenter.nl>

*Correspondentie gaarne richten aan eerste
auteur*