

De duur van influenza en influenza-achtige ziekten bij ouderen

Th.M.E. GOVAERT
J.A. KNOTTNERUS
G.J. DINANT
ET AL.

Govaert ThME, Knottnerus JA, Dinant GJ, Sprenger MJW, Masurel N. De duur van influenza en influenza-achtige ziekten bij ouderen. *Huisarts Wet* 1994; 37(6): 234-8.

Samenvatting Om een beeld te krijgen van de ziekte duur en de duur van de werkonderbreking bij ouderen ten gevolge van influenza en influenza-achtige ziekten ('griep') en determinanten hiervan, is gerandomiseerd onderzoek verricht. Onder 1838 personen van 60 jaar en ouder werden 281 griep-episoden gevonden. Met een vragenlijst werden de ziekte duur en de duur van de werkonderbreking nagegaan. Als determinanten werden onderzocht de vaccinatiestatus, potentiële risicostatus, het geslacht en de leeftijd van de patiënt, alsmede het serologisch wel of niet bewezen zijn van influenza. Gebleken is dat de ziekte duur bij influenza korter is dan bij influenza-achtige ziekten. Ziekte duur en werkonderbreking worden niet significant beïnvloed door de vaccinatie- en risicostatus en het geslacht van de patiënt. Ook wordt geen steun gevonden voor de opvatting dat de ziekte duur ten gevolge van griep stijgt met het ouder worden.

Vakgroep Huisartsgeneeskunde,
Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht:
Dr. Th.M.E. Govaert, huisarts;
Prof.dr. J.A. Knottnerus, hoogleraar
huisartsgeneeskunde; Dr. G.J. Dinant,
huisarts.
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en
Milieuhygiëne, Bilthoven:
Dr. M.J.W. Sprenger, viroloog.
Nationaal Influenza Centrum Erasmus
Universiteit, Rotterdam: Prof.dr. N. Masurel,
hoogleraar virologie.
Correspondentie: Dr. Th.M.E. Govaert,
Mauritsweg 3, 6171 RM Stein.

Inleiding

Weinig is bekend over de ziekte duur van influenza en influenza-achtige ziekten ('griep') bij ouderen. Ziekte duur en arbeidsverzuim ten gevolge van influenza-achtige ziekten worden in Nederland veelal niet separaat geregistreerd.¹⁻³ Enige informatie leveren de jaarlijkse cijfers van de bedrijfsverenigingen en het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).⁴ In de CBS-verslagen van 1992 en 1993 werd opgegeven dat de gemiddelde verzuimduur ten gevolge van influenza in de jaren 1989 en 1990 voor mannen 14,0 respectievelijk 14,6 en voor vrouwen 13,5 respectievelijk 14,0 dagen bedroeg.

Internationale literatuur over dit onderwerp is schaars en is voornamelijk beperkt tot gegevens over werknemers.⁵⁻⁹ *Tellnes* constateerde een toename van de ziekte duur met het vorderen der leeftijd.^{5,6} Oudere mensen zouden een minder goed functionerend immuunsysteem hebben en daardoor sterker vatbaar zijn voor influenza, maar niet iedereen deelt deze mening.¹⁰⁻¹³

Voor de huisarts is relevant hoe lang een oudere patiënt ziek is ten gevolge van influenza. Loopt de ziekte duur uit, dan moet hij bedacht zijn op een influenza-achtige ziekte of een complicatie.

Wij verrichtten een onderzoek met de volgende vraagstellingen:

- Hoelang kunnen ouderen ten gevolge van influenza of een influenza-achtige ziekte hun dagelijkse bezigheden niet verrichten, en hoeveel dagen voelen zij zich ziek?
- In welke mate zijn vaccinatie- en risicostatus, leeftijd, geslacht en het serologisch al dan niet bevestigd zijn van de diagnose van invloed op de duur van het ziek-zijn en de onderbreking van de dagelijkse bezigheden ('werkonderbreking')?

Methode

Patiënten

Van de 68.988 patiënten uit 15 huisartspraktijken werden alle patiënten die jonger waren dan 60 jaar uitgesloten, evenals

patiënten die volgens de huisarts behoorden tot een risicogroep (conform het advies van de Gezondheidsraad¹⁴) en patiënten die verbleven in een verzorgings- of verpleeghuis. De resterende 9907 patiënten werden schriftelijk uitgenodigd voor deelname aan het onderzoek; 1838 van hen stemden in met deelname. Weliswaar bleek 27 procent van deze deelnemers problemen met hart, longen of stofwisseling te hebben, maar deze waren naar het oordeel van de huisarts niet van dien aard dat griepvaccinatie noodzakelijk was.

Om de invloed van de potentiële risicostatus op de ziekte duur en de duur van de werkonderbreking te kunnen beoordelen, werden de deelnemers ingedeeld in vier categorieën: patiënten met respectievelijk hartaandoeningen, longaandoeningen, diabetes mellitus en andere of geen aandoeningen.

Procedure en laboratoriumbepalingen

Tussen 1 en 15 november 1991 ontvingen alle deelnemers een injectie met vaccin of placebo volgens een gestratificeerd randomisatieschema, op basis van de vier bovengenoemde categorieën aandoeningen. Voor de vaccinatie werd een gezuiverd split-vaccin gebruikt, geproduceerd door Evans Medical (Langhurst, Horsham, England). Dit vaccin was, evenals de andere in Nederland verkrijgbare griepvaccins, samengesteld volgens de richtlijnen van de WHO en de Gezondheidsraad. Als placebo werd fysiologisch zout gebruikt.

Voorafgaand aan de injectie (S1), drie weken later (S2) en aan het einde (S3) van de onderzoeksperiode (april 1992) werd een veneus bloedmonster van alle deelnemers afgenomen.

Aan de deelnemers werd gevraagd aan het einde van de eerste (1 november t/m 31 december 1991) en de tweede observatieperiode (1 januari t/m 14 april 1992) een enquête in te vullen met vragen over het eventueel doorgemaakt-hebben van een griep episode en over de periode dat men ziek was geweest of zijn dagelijkse bezigheden had moeten onderbreken (*kader*). De deelnemers konden ook tussentijds een vragenlijst opsturen indien zij meenden griep te hebben.

Vragenlijst aan patiënten

Indien u in de afgelopen periode een of meerdere malen een ziekte gehad heeft die op griep leek, wilt u dan *alle vragen beantwoorden*

- | | | | |
|--|--|--------------------------|---------------------------|
| 1 | Wanneer heeft u griep gehad? | van | |
| | | tot | |
| 2 | Hoelang heeft deze periode geduurd? | | dagen |
| 3 | Na hoeveel dagen heeft u uw werk (of andere bezigheden zoals huishouden, hobby's) weer kunnen hervatten? | | dagen |
| Ging deze griepachtige ziekte gepaard met: | | | |
| 4 | Hoge koorts d.w.z. meer dan 38 graden rectaal (= van achteren) gemeten | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nee |
| 5 | Algeheel ziek gevoel | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nee |
| 6 | Spierpijn (pijn in armen en benen) | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nee |
| 7 | Koude rillingen | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nee |
| 8 | Hoofdpijn | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nee |
| 9 | Keelpijn | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nee |
| 10 | Hoesten (duidelijk meer dan normaal) | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nee |

Deze lijst binnen 2 weken terugsturen in bijgevoegde enveloppe, ook als u niets hebt ingevuld, dus niet ziek bent geweest.

De bepaling van de antilichaamtiter in het serum werd uitgevoerd met behulp van de hemagglutineringsremmingstest.^{15 16}

Diagnostische criteria

Aan de hand van de ingevulde vragenlijsten werd bepaald wie van de deelnemers influenza of een influenza-achtige ziekte had doorgemaakt. Dat gebeurde op basis van de criteria van de International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC-2 defined) en de criteria die gebruikt worden door het Peilstation-project van het Nivel.¹⁷⁻¹⁹ Een viervoudige titerstijging én een titer ≥ 38 in S3 ten opzichte van S2 werd bewijzend geacht voor het doorgemaakt hebben van influenza.²⁰

Data-analyse

Het was onmogelijk te garanderen dat verschillende griepepisoden bij één patiënt onafhankelijk van elkaar gescoord zouden worden. Daarom is in alle gevallen waarin iemand op meer dan één vragenlijst symptomen van griep had vermeld, slechts die

periode van ziek-zijn in de analyse betrokken die het dichtst bij epidemische verheffing van griep tijdens de studieperiode lag.

Door middel van de Mann-Whitney-toets voor numerieke variabelen en de Kruskal-Wallis-toets voor onafhankelijke proporties werd onderzocht of er een statistisch significant verschil in ziekteduur en tijd van werkonderbreking bestond tussen gevaccineerde en niet-gevaccineerde grieppatiënten, risico- en niet-risicopatiënten, mannen en vrouwen, en patiënten van 60-69 jaar en van 70 jaar en ouder. Tevens werd met multiële lineaire regressie-analyse bepaald in hoeverre de onafhankelijke variabelen vaccinatie- en risicostatus, geslacht en leeftijd van invloed waren op de afhankelijke variabelen ziekteduur en dagen van werkonderbreking.

In verband met de scheve verdeling van ziekteduur en dagen van werkonderbreking werden de data logaritmisches getransformeerd. Omdat de gemelde ziekteduur in een aantal gevallen 0 dagen was, werd steeds bij de afhankelijke variabele 1 opgeteld alvorens de logaritme te nemen.

Deze analyses werden uitgevoerd voor zowel de deelnemers die een influenza-achtige ziekte hadden doorgemaakt, als de deelnemers met een influenza-achtige ziekte waarbij de diagnose influenza serologisch was bevestigd. De analyses werden verricht op een VAX-mainframe-computer, met behulp van het BMDP-programma versie 1990.²¹

Goedkeuring medisch-ethische commissie

Het protocol is goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van de Rijksuniversiteit Limburg en het Academisch Ziekenhuis Maastricht. Door alle deelnemers is een informed consent ondertekend.

Resultaten

De samenstelling van de groep deelnemers aan de trial is weergegeven in *tabel 1*. Het aantal gevaccineerden en niet-gevaccineerden was nagenoeg gelijk verdeeld, ook in de onderscheiden subgroepen.

De deelnemers retourneerden na de eerste observatieperiode 1806 vragenlijsten, en in de tweede observatieperiode 1756. Alle geretourneerde lijsten waren bruikbaar. Door 62 deelnemers werd tweemaal en door 11 andere deelnemers driemaal een formulier ingevuld met een melding van griep of symptomen hiervan.

Aan de hand van de vragenlijsten zijn 281 gevallen van influenza of influenza-

Tabel 1 Vaccinatie- en risicostatus, geslacht en leeftijd van de onderzoekspopulatie. Afgeronde percentages (n=1838)

Vaccin	50
Potentieel risico	27
Man	47
<i>Leeftijd in jaren</i>	
60-64	42
65-69	29
70-74	19
75-79	7
80-84	3
≥ 85	1

Tabel 2 Het gemiddelde (gem), de range en percentielen (P25, P50, P75) van de ziekteduur en periode van onderbreking der dagelijkse bezigheden (werkonderbreking), uitgedrukt in dagen, bij alle deelnemers met een influenza-achtige ziekte en de subgroep deelnemers met een influenza-achtig ziektebeeld bij wie de diagnose influenza serologisch werd bevestigd

	gem	range	P25	P50	P75
Influenza-achtige ziekte (n=279*)					
- ziekteduur	6,7	0-60	1	5	10
- periode van werkonderbreking	3,8	0-34	0	1	6
Diagnose serologisch bevestigd (n=54)					
- ziekteduur	5,3	0-27	0	2	8
- periode van werkonderbreking	3,5	0-14	0	1	7

Tabel 3 Ziekteduur en periode van 'werkonderbreking' (aantal dagen) bij patiënten met influenza of een influenza-achtige ziekte (n=281) naar vaccinatie- en potentiële risicostatus, geslacht en leeftijd

Status	Aantal ziekte-episoden*	Ziekteduur					'Werkonderbreking'				
		Gemiddeld n	SD n	0-7 %	8-14 %	≥15 %	Gemiddeld n	SD n	0-7 %	8-14 %	≥15 %
Vaccin	125	7,0	7,5	65	27	8	4,1	5,9	79	17	4
Placebo	154	6,5	7,5	69	21	10	3,5	4,7	86	11	3
p†		0,35			0,51		0,87			0,28	
Potentieel risico +	83	7,3	8,3	68	19	13	3,7	5,2	82	15	4
Potentieel risico -	196	6,5	7,3	67	26	7	3,8	5,3	84	13	3
p†		0,54			0,17		0,93			0,93	
Man	107	5,9	5,4	67	25	8	4,2	5,8	79	16	5
Vrouw	172	7,2	8,5	67	23	10	3,5	4,9	86	12	2
p†		0,42			0,77		0,76			0,36	
60-69 jr	219	6,5	7,8	69	22	8	3,9	5,4	83	14	3
≥70 jr	60	7,4	6,1	58	30	12	3,2	4,8	83	13	3
p†		0,13			0,39		0,05			0,79	

* Deelnemers waarvan de gegevens niet compleet waren zijn niet meegeteld.

† Verschillen tussen de gemiddelden zijn getoetst met de Mann-Whitneytoets; verschillen tussen de procentuele verdelingen over het aantal dagen zijn getoetst met de Kruskal-Wallis-toets.

achtige ziekte vastgesteld. Het gemiddelde aantal dagen van ziekteduur en werkonderbreking bedroeg respectievelijk 6,7 en 3,8 dagen bij deelnemers bij wie de diagnose op klinische gronden werd gesteld, en respectievelijk 5,3 en 3,5 dagen bij degenen bij wie de klinische diagnose serologisch werd bevestigd (tabel 2). Dit

verschil was statistisch niet significant ($p=0,08$ voor de ziekteduur). In verband met de grote spreiding van het aantal dagen dat werd opgegeven voor ziekteduur en werkonderbreking zijn ook de kwartielen vermeld.

Het gemiddelde aantal dagen van werkonderbreking was voor alle subgroepen

duidelijk minder dan het totale aantal dagen dat men zich ziek voelde (tabel 3).

Tussen beide categorieën van elke variabele blijkt statistisch geen significant verschil te zijn in ziekteduur en periode van werkonderbreking, behalve voor de variabele leeftijd. Deelnemers van 70 jaar en ouder met influenza-achtige ziekte-

Tabel 4 Multipele lineaire regressie-analyse, na logaritmische transformatie, voor de afhankelijke variabelen ziekteduur en periode van onderbreking der dagelijkse bezigheden bij deelnemers met een influenza-achtige ziekte (IAZ) (n=281) en deelnemers met een influenza-achtige ziekte waarbij influenza serologisch werd bewezen (IAZ/SER) (n=54)

Onafhankelijke variabelen	Ziekteduur				Periode van 'werkonderbreking'			
	IAZ		IAZ/SER		IAZ		IAZ/SER	
	coëff	p	coëff	p	coëff	p	coëff	p
Vaccinatiestatus*	0,03	0,46	-0,003	0,98	0,02	0,74	0,02	0,88
Risicostatus*	0,04	0,39	0,12	0,34	0,002	0,97	-0,07	0,63
Geslacht†	-0,05	0,26	-0,11	0,30	0,03	0,61	-0,09	0,44
Leeftijd per jaar	0,001	0,81	0,01	0,25	-0,01	0,04	0,006	0,67
Intercept	0,65		-0,22		1,10		0,15	

* ja = 1; nee = 0. † man = 1; vrouw = 0.

beelden konden eerder hun dagelijkse bezigheden hervatten dan de deelnemers van 60-69 jaar. De logaritmisch getransformeerde multipele lineaire regressie-analyse bevestigde deze bevindingen (tabel 4).

Beschouwing

In dit onderzoek was de ziekteduur bij de deelnemers met een influenza-achtige ziekte bij wie de diagnose influenza serologisch werd bewezen, gemiddeld korter (5,3 dagen) dan bij de deelnemers met een influenza-achtige ziekte (6,7 dagen), zij het dat het verschil niet significant is. Ook was de periode van ziek-zijn bij oudere mensen korter dan de verzuimduur die wordt opgegeven door het CBS.

De gegevens van het CBS zijn verzameld bij werknemers; bovendien zijn de gehanteerde diagnosecriteria niet eenduidig en zijn de werkomstandigheden anders. Het is zeker mogelijk dat de drempel voor het hervatten van de noodzakelijke bezigheden voor gepensioneerden lager ligt dan voor mensen die deelnemen aan het arbeidsproces.

De diverse publikaties over dit onderwerp zijn moeilijk vergelijkbaar. Zo zijn er verschillen in samenstelling van de onderzoekspopulatie, de definitie van ziekteduur, de gebruikte diagnostische criteria en de wijze waarop geregistreerd werd. Baker & Cameron registreerden bij een

farmaceutisch bedrijf in 1981 een afwezigheid van gemiddeld 4,5 dagen bij werknemers met influenza of een influenza-achtige ziekte.⁸ In een Noorse studie van 5042 ziekte-episoden werd een kortere ziekteduur gevonden: 2 dagen bij vrouwen en 2,4 dagen bij mannen, maar hierbij werd een ziekteduur van minder dan 3 dagen buiten beschouwing (en buiten de berekening) gelaten.⁶ In een onderzoek onder ziekenhuismedewerkers werd een gemiddelde ziekteduur gevonden van 6 dagen bij gevaccineerden en 8 dagen bij niet-gevaccineerden (statistisch niet significant verschillend).⁹

De grote spreiding in de ziekteduur en de duur van de werkonderbreking in ons onderzoek wordt wellicht veroorzaakt door het feit dat achter het verzamelbegrip 'influenza-achtige ziekten' een grote variatie van ernstige en minder ernstige ziekten kan schuilgaan. Uit de kwartielwaarden kan men opmaken dat de meeste patiënten na 6 dagen (P75) hun normale bezigheden weer hervatten en niet langer dan 10 dagen (P75) ziek zijn. In eerdere studies werd vastgesteld dat gevaccineerde griepatiënten nauwelijks korter ziek zijn dan niet-gevaccineerde griepatiënten, maar daarin gaat het om jongere werknemers.^{8,9}

Het lijkt erop dat de deelnemers uit de oudere leeftijdscategorie met influenza-achtige ziektebeelden gemiddeld eerder

hun normale bezigheden kunnen hervatten. Deze uitkomst kan beïnvloed zijn door het feit dat slechts 30 procent van de deelnemers behoorde tot de groep van 70 jaar en ouder. De 60-69-jarigen zullen waarschijnlijk actiever werkzaam zijn dan degenen van 70 jaar en ouder. Bovendien zal de groep van 70 jaar en ouder meer alleenstaanden tellen, die eerder noodzaak zijn de dagelijkse bezigheden te hervatten.

De externe validiteit lijkt niet in gevaar te zijn gebracht door het grote aantal mensen dat weigerde aan het onderzoek deel te nemen (81 procent). Velen deden niet mee, omdat zij de brief niet begrepen, huiverig waren voor een onderzoek, het deelnameformulier onduidelijk vonden (onduidelijkheid in het wel/niet aanstrepen), bang waren voor de prik en bloedafname, of zich te veel gebonden voelden in de tijd. Het ligt niet voor de hand dat deze redenen gerelateerd waren aan leeftijd, geslacht en gezondheidstoestand. Bovendien vond de randomisatie plaats in de uiteindelijke onderzoekspopulatie van 1838 deelnemers.

Hoewel bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen, en bekende risicopatiënten uitgesloten werden, was de onderzoekspopulatie – na vergelijking van leeftijdopbouw, geslachtsverdeling en risicostatus met het steekproefbestand van het

Registratienet Huisartspraktijken van de Rijksuniversiteit Limburg en die van de Nederlandse bevolking – voldoende representatief voor een doorsnee bevolking van 60 jaar en ouder.^{22,23}

De deelnemende huisartsen bleken het begrip 'risicopatiënt' verschillend te interpreteren. Ook was het vaccinatiebeleid niet identiek. Sommigen riepen hun patiënten op, anderen lieten het initiatief aan de patiënt. Hierdoor was het mogelijk dat een kwart van de deelnemers alsnog tot een risicogroep behoorde. Wij achten het aannemelijk dat de gevonden resultaten bij onze onderzoekspopulatie, waaronder voldoende risicopatiënten, ook van toepassing zijn voor de reeds als zodanig te boek staande risicopatiënten.

Concluderend denken we te mogen stellen dat oudere mensen bij influenza niet langer ziek zijn dan 5 tot 6 dagen en dat influenzavaccinatie wel het optreden van influenza doet verminderen, maar vervolgens de ziekteduur niet zal beïnvloeden.

Dankbetuiging

Deze studie werd mogelijk gemaakt door financiële steun van het Praeventiefonds, projectnummer 28-2127. Wij danken de deelnemende huisartsen en patiënten voor hun medewerking en mevrouw drs. K. Aretz voor de data-analyses.

Literatuur

- 1 Lamberts H, Brouwer HJ, Mohrs J. Reason for encounter and episode and proces oriented standard output from Transitions project. Part I. Amsterdam: University of Amsterdam, 1991.
- 2 Van den Velden J, De Bakker DH, Claesens AAMC, Schellevis FG. Een nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Basisrapport: Morbiditeit in de huisartspraktijk. Utrecht: NIVEL, 1991.
- 3 Nederlands instituut voor onderzoek van de eerstelijns gezondheidszorg (NIVEL). Continue morbiditeitsregistratie peilstations Nederland. 1988/89. Utrecht: NIVEL, 1991.
- 4 Centraal Bureau voor de Statistiek, Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur. Vademecum gezondheidsstatistiek Nederland 1992. Den Haag: CBS-publikaties, 1992/89.
- 5 Tellnes G. Duration of sickness certification. *Scand J Prim Health Care* 1989; 7: 237-44.
- 6 Tellnes G. Days lost by sickness certification. *Scand J Prim Health Care* 1989; 7: 245-51.
- 7 Hammond GW, Cheang M. Absenteeism among hospital staff during an influenza epidemic: implications for immunoprophylaxis. *Can Med Assoc J* 1984; 134: 449-52.
- 8 Baker CC, Cameron AS. The effect of influenza immunization on absence. *J Soc Occup Med* 1985; 35: 134-6.
- 9 Weingarte S, Staniloff H, Ault M, et al. Do hospital employees benefit from the influenza vaccine? *J Gen Int Med* 1988; 3: 31-7.
- 10 Keren G, Segev S, Morag A, et al. Failure of influenza vaccination in the aged. *J Med Virol* 1988; 25: 85-89.
- 11 Strassburg MA, Greenland S, Sorvillo FJ, et al. Influenza in the elderly: report of an outbreak and a review of vaccine effectiveness reports. *Vaccine* 1986; 4: 38-44.
- 12 Gardner ID. The effect of aging on susceptibility to infection. *Rev Infect Dis* 1980; 25: 801-10.
- 13 Gross PA, Quinnan GV, Weksler ME, et al. Immunization of elderly people with high doses of influenza vaccine. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 209-12.
- 14 Gezondheidsraad: Commissie vaccinatie tegen influenza. Vaccinatie tegen influenza: seizoen 1991-1992. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991/15.
- 15 Palache AM, Beyer WEP, Sprenger MJW, et al. Antibody response after influenza immunization with various vaccine doses: a double blind, placebo controlled, multicentre, dose-response study in elderly nursing home residents and young volunteers. *Vaccine* 1993; 11: 3-9.
- 16 Masurel N, Ophof B, De Jong P. Antibody response to immunization with influenza A/USSR/77 (H1N1) virus in young individuals primed or unprimed for A/New Jersey/76 (H1N1) virus. *J Hyg* 1981; 87: 201-9.
- 17 Classification Committee of Wonca. ICHPPC-2 defined. Inclusion criteria for the use of the rubrics of the International Classification of Health Problems in Primary Care. Oxford: Oxford University Press, 1983.
- 18 Lamberts H, Wood M. International Classification of Primary Care. Oxford: Oxford University Press, 1983.
- 19 Pel JZS. Proefonderzoek naar de frequentie en de etiologie van griepachtige ziekten in de winter 1963-1964. *Huisarts Wet* 1965; 8: 321-4.
- 20 Pyhälä R, Kleemola M. The value of complement fixation and haemagglutination inhibition tests in the diagnosis of influenza A. *Acta Virol* 1976; 20: 66-9.
- 21 Dixon WJ. BMDP statistical manual. California, Berkeley: University of California Press, 1981.
- 22 Metsemakers JFM, Höppener P, Knottnerus JA, et al. Computerized health information in the Netherlands; a registration network of family practices. *Br J Gen Pract* 1992; 42: 102-6.
- 23 Sprenger MJW, Masurel N. Influenzavaccinatie en de Postbus 51-campagne. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1968-70.