

# La gestione della sindrome influenzale in Pediatria

RAFFAELE ARIGLIANI<sup>1</sup>, VANIA GIACOMET<sup>2</sup>, FEDERICO MAROLLA<sup>3</sup>, ALFREDO GUARINO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federazione Italiana Medici Pediatri; <sup>2</sup>Società Italiana di Pediatria; <sup>3</sup>Associazione Culturale Pediatri

L'annuale epidemia di influenza è già in atto; come sempre, è occasione di aumento delle chiamate, dei ricoveri, delle assenze da scuola. Queste linee guida sono il prodotto di un lavoro molto accurato di collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità, la Società Italiana di Pediatria, la Federazione Italiana Medici Pediatri e l'Associazione Culturale Pediatri. Le raccomandazioni sono tutte molto chiare e molto semplici.

L'Istituto Superiore di Sanità, in linea con le sue finalità istituzionali, ha avviato, in collaborazione con l'Agenzia dei Servizi Sanitari Regionali (ASSR) e con le Società Scientifiche, un'attività di produzione di linee guida per la prevenzione, la diagnosi, la terapia. Il piano per le linee guida è previsto dal Piano Sanitario 1998-2000 e DL 229/99.

Le linee guida sono indirizzate agli operatori sanitari e ai cittadini e intendono informare su quanto di più aggiornato e scientificamente valido emerge dalla letteratura, considerata con i rigorosi criteri della medicina basata sulle evidenze.

I prodotti sono, tra l'altro, disponibili sul sito: <http://www.pnlg.it>.

La gestione del paziente con sindrome influenzale è una priorità nazionale in campo di sanità pubblica. L'andamento epidemico dell'influenza può creare disorientamento nei cittadini e negli operatori sanitari. Il disagio può essere ridotto dalla disponibilità di indicazioni per la gestione del problema.

I pediatri coinvolti nell'elaborazione delle linee guida sono il Prof. Alfredo Guarino e la dottoressa Vania Giacomè per la Società Italiana di Pediatria, il Dott. Raffaele Arigliani per la Federazione Italiana Medici Pediatri e il Dott. Federico Marolla per l'Associazione Culturale Pediatri.

La divulgazione delle linee guida è tra gli obiettivi che le Società Scientifiche si sono assunte. Si riportano di seguito le indicazioni principali che emergono dalle linee guida sulla gestione della sindrome influenzale e che sono integralmente disponibili in Internet.

## CASE MANAGEMENT OF INFLUENZA IN CHILDHOOD

(Medico e Bambino 21, 41-45, 2002)

### Key words

Influenza, Nimesulide, Acetaminophen, Ibuprofen

### Summary

Guidelines for the management of influenza in children were developed by the National Institutes for Health (Istituto Superiore di Sanità) together with all the major Italian paediatric societies. Rapid diagnostic tests are not recommended due to insufficient sensitivity and specificity. Etiological treatment with neuraminidase inhibitors or other antiviral agents is not recommended. Symptomatic treatment should be based on acetaminophen or ibuprofen. Antibiotics are not recommended unless fever persists for more than 7 days and signs of lower respiratory tract infection are present. Admission to hospital should be limited to cases with preexisting risk conditions, young infants with bronchiolitis, cases with respiratory distress and oxygen desaturation, or cases where home management is difficult due to social reasons.

In assenza di precise modalità di diagnosi e terapia, assume particolare importanza il trattamento sintomatico della sindrome influenzale in Pediatria, anche in ragione dei possibili effetti collaterali di antinfiammatori e antibiotici.

Queste linee guida formulano raccomandazioni per la gestione della sindrome influenzale e non sono incluse raccomandazioni sulla prevenzione mediante vaccinazione.

Per l'applicazione al singolo paziente le raccomandazioni vanno viste alla luce dell'esperienza clinica del pe-

diatra e di tutte le circostanze di contesto, quindi come strumento per migliorare l'efficacia dell'intervento e l'esito clinico.

Nonostante la sua ubiquità e l'alta incidenza, l'epidemiologia dell'influenza è caratterizzata da variazioni di frequenza e di gravità legate alle caratteristiche biologiche del virus. Dati della sorveglianza epidemiologica in Italia dimostrano, nel 2000, un tasso di incidenza massimo di 12/1000/settimana nella prima settimana dell'anno.

I tassi di consultazione variano da

## GUIDA AI LIVELLI DI PROVA E ALLA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Nella linea guida le raccomandazioni vengono qualificate con un certo grado di livello di prova (LDP) e di forza delle raccomandazioni (FDR).

Per LDP ci si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici.

Per FDR ci si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione, obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

## Forza delle raccomandazioni (FDR)

- A = comportamento o intervento fortemente raccomandato  
 B = comportamento o intervento raccomandato  
 C = comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto  
 D = comportamento o intervento da disincentivare  
 E = fortemente sconsigliato

## Livelli di prova su cui si basano le raccomandazioni (LDP)

- I = in base a più studi clinici randomizzati e controllati, o revisioni sistematiche di questi studi  
 II = in base ad almeno uno studio clinico randomizzato = in base a studi di coorte  
 III = in base a studi caso-controllo  
 IV = in base a studi di casi senza gruppo di controllo  
 V = in base a opinioni di esperti

## Box 1

50/100.000/settimana a 200/100.000/settimana fino a 1000/100.000 e oltre nel periodo epidemico e riguardano individui in qualsiasi fascia di età.

L'influenza è quindi una malattia epidemica frequentissima in età pediatrica, ed è una delle principali cause di ricovero ospedaliero. I tassi di ricovero ospedaliero sono fortemente associati all'età, e la probabilità di ricovero aumenta di 2-4 volte nei bambini con fattori di rischio.

Pur essendo una malattia considerata benigna, l'elevata frequenza comporta un'alta morbilità e mortalità relative. Il 20% dei decessi per influenza avviene nei bambini, in particolare al di sotto di un anno di vita. I bambini con alcune patologie croniche sono a rischio di gravi complicanze.

La sindrome influenzale è una malattia virale di solito autolimitata e caratterizzata da sintomatologia febbrile associata a segni e sintomi respiratori. La diagnosi è generalmente posta su base clinico-epidemiologica. In età pediatrica la *flu-like syndrome* è causata da virus influenzali ma anche da altri agenti virali (virus respiratorio sinciziale, adenovirus ecc.). Complessivamente più di duecento ceppi virali causano sintomi della *flu-like syndrome* specifici per il singolo agente eziologico.

Non esistono metodi sufficientemente sensibili e specifici che permettano di identificare in tempo utile

il virus responsabile nel singolo paziente.

L'andamento del virus respiratorio sinciziale e del rotavirus è cronologicamente sovrapponibile a quello dell'influenza. I limiti degli strumenti diagnostici e l'elevata frequenza comportano un notevole rischio di infezioni anche in ambiente ospedaliero. Il virus influenzale è il terzo agente in ordine di frequenza come causa di infezioni nosocomiali in età pediatrica, dopo il virus respiratorio sinciziale e il rotavirus. Esiste quindi, oltre ai costi e al disagio legato al ricovero in ospedale, un'indicazione specifica a limitare il numero dei ricoveri ospedalieri, finalizzata alla riduzione della diffusione dell'infezione tra i ricoverati.

## METODI

Il Programma Nazionale delle linee guida ha l'obiettivo di produrre informazioni utili a orientare la decisione degli operatori verso una maggiore efficacia, appropriatezza e migliore uso delle risorse. Si pone quindi l'obiettivo di valutare criticamente e rendere facilmente accessibili le informazioni disponibili in letteratura e di proporre le applicazioni nella pratica.

Il processo delle linee guida è integrato dalla valutazione dell'impatto sulla pratica clinica con parametri clinici, organizzativi e di costo-beneficio predeterminati.

In dettaglio, il metodo utilizzato per la scrittura di questa linea guida ha avuto il seguente percorso;

- costituzione di un gruppo multidisciplinare di esperti e di referenti delle Società Scientifiche;
- identificazione di quesiti clinici per i quali era opportuno fornire raccomandazioni specifiche;
- raccolta della letteratura scientifica sull'argomento, consultando la Cochrane Library e due altre banche dati (Medline ed Embase). L'interrogazione è stata effettuata utilizzando sia parole chiave generiche (influenza) sia parole chiave specifiche a seconda del quesito posto;
- formulazione delle raccomandazioni. Per ogni singola raccomandazione la forza delle prove è stata definita utilizzando lo schema di grading sviluppato dal CeVEAS di Modena (box 1). Lo schema prevede che la decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura dipenda da diversi fattori: la qualità delle prove scientifiche a favore o contro, il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento;
- valutazione della linea guida prodotta da parte di esperti esterni;
- presentazione e pubblicazione della versione definitiva della linea guida;
- è previsto un aggiornamento eventuale dopo due anni dalla pubblicazione.

## DIAGNOSI

La diagnosi di sindrome influenzale comporta una diagnosi differenziale con infezioni provocate da diversi virus, anche se bisogna considerare che in pediatria, al contrario che per l'adulto, non vi sono farmaci specifici per la terapia antivirale dell'influenza, quindi la diagnosi non avrebbe conseguenze terapeutiche

I dati che la letteratura ha attualmente prodotto relativamente ai test rapidi per la diagnosi di influenza, riferiscono sensibilità e specificità molto variabili e dipendono dal tipo di campione biologico preso in esame. Il tampone rinofaringeo è il campione facilmente effettuabile, ma si conseguono risultati molto limitati. La capacità predittiva del test, cioè la capacità di discriminare tra chi ha l'influenza e chi un'infezione causata da un altro agente, risente molto anche della prevalenza, in quello specifico momento, della malattia nella popolazione in esame. In definitiva è possibile simulare, in periodo epidemico, due possibili scenari di applicazione dei test in medicina e pediatria di base:

a) soggetto con sindrome influenzale (cioè paziente con bassa probabilità di influenza). In questo caso il test non

funziona meglio della capacità clinica del medico;

b) soggetto con sospetta influenza (cioè con più alta probabilità di influenza). In questo caso, invece, il test non fornisce un risultato sufficientemente certo che permetta di escludere la diagnosi, se negativo.

## RACCOMANDAZIONI

**NB:** Le lettere A-D indicano la FDR; i numeri romani indicano i LDP (vedi box a pagina precedente)

D III Non è raccomandato l'uso di routine del test rapido per la diagnosi di influenza: la capacità predittiva positiva è bassa, un test negativo in casi sospetti non è sufficiente a escludere la diagnosi.

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il trattamento ha generalmente lo scopo di alleviare i sintomi associati all'infezione.

In Italia esistono molte molecole appartenenti alle classi degli antinfiammatori non steroidei (FANS), antipiretici e analgesici. Inoltre per la sindrome influenzale, in quanto infezione acuta delle vie respiratorie, si

prescrivono quantità ingenti di antibiotici.

## Terapia antivirale

Nel bambino **non è autorizzato l'uso dei farmaci antivirali** per l'influenza.

Nell'adulto sono state cercate, con una revisione sistematica di studi clinici controllati, le informazioni relative alla sicurezza e all'efficacia di amantadina, rimantadina e inibitori della neuroaminidasi, nel trattamento della sindrome influenzale. Questi farmaci riducono di un giorno la durata della febbre e dei sintomi in corso di infezione con virus influenzale di tipo A (amantadina e rimantadina) e di tipo A e B (inibitori della neuroaminidasi), ma hanno scarsi effetti sul trattamento della sindrome influenzale, causata da altri virus.

## RACCOMANDAZIONI

D I Non è raccomandato, in condizioni di routine, l'uso di amantadina e rimantadina.

D I Non è raccomandato, in condizioni di routine, l'uso degli inibitori delle neuroaminidasi.

## IN SINTESI

L'influenza è una malattia virale, solitamente autolimitante, caratterizzata da febbre, sintomi respiratori, e sintomi generali (cefalea, mialgie, dolori osteoarticolari).

Le linee guida forniscono indicazioni a interventi e procedure e definiscono la forza e i livelli di prova delle raccomandazioni.

**DIAGNOSI:** è essenzialmente clinica ed epidemiologica. Non è raccomandato l'uso di routine del test rapido per la diagnosi di influenza. La capacità predittiva del test è bassa e un test negativo non è sufficiente a escludere la diagnosi.

**TERAPIA:** l'amantadina e la rimantadina, e gli inibitori delle neuroaminidasi non sono raccomandati in condizioni di routine.

**ANTIBIOTICI:** vanno presi in considerazione per la bronchite acuta solo nei soggetti con tosse da almeno 7 giorni, con persistenza della sintomatologia febbrile ed espettorato muco-purulento. Non vanno utilizzati per la faringodinia, a meno che non ne venga dimostrata l'origine batterica.

**ANTINFIAMMATORI E ANTIPIRETICI:** sono indicati come antipiretici e per il sollievo della sintomatologia dolorosa. In età pediatrica sono particolarmente indicati il paracetamolo e l'ibuprofene per la loro relativa sicurezza. Nei bambini al di sotto dei 12 anni è controindicato l'uso dell'acido acetilsalicilico per la possibilità della sindrome di Reye. In gravidanza è consentito l'uso del paracetamolo per la relativa efficacia e sicurezza.

**RICOVERO:** durante l'epidemia si osserva una enorme domanda di cure e di ricovero che mettono spesso in crisi le strutture sanitarie. Spesso c'è un ricorso eccessivo e inappropriato al Pronto Soccorso. Per tale motivo sono state formulate indicazioni al ricovero, distinte per l'età adulta e per l'età pediatrica, sulla base dei principali studi effettuati, disponibili in letteratura scientifica. Le indicazioni al ricovero sono basate sulla necessità di procedure effettuabili in ambiente ospedaliero. Le indicazioni al ricovero includono la bronchiolite in lattanti inferiori a 3 mesi, convulsioni se primo episodio e cardiopatie cianogene. Non ci sono invece indicazioni al ricovero sulla base di singoli fattori di rischio, o dell'età considerata come solo fattore di rischio.

NB. Raccomandazioni per l'adulto. Nel bambino non è autorizzato l'uso di farmaci antivirali per l'influenza.

### Terapia antibiotica

Per la sindrome influenzale si prescrivono ogni anno quantità ingenti di antibiotici con rischio di effetti indesiderati, scarsa efficacia e altissimo costo economico. La somministrazione di antibiotici provoca un beneficio nelle persone con mal di gola causato da infezione batterica, riducendo di circa 16 ore la durata del sintomo; non si osserva nessun beneficio, invece, per i mal di gola di diversa origine.

Non vi sono dati che dimostrino un'efficacia degli antibiotici nel trattamento del raffreddore, mentre sono riportati effetti indesiderati.

### RACCOMANDAZIONI

**E I** Non è raccomandato l'uso di antibiotici nel comune raffreddore e nella sindrome influenzale senza complicanze.

**B I** L'uso di antibiotici per la bronchite acuta va preso in considerazione solo nei soggetti con tosse da almeno sette giorni di durata, con persistenza della sintomatologia febbrile ed espettorato muco-purulento, tenendo conto del rischio di effetti indesiderati.

**E I** Non è raccomandato l'uso di routine degli antibiotici nel mal di gola da sindrome influenzale, a meno che vi siano complicazioni di probabile origine batterica.

### Antinfiammatori e antipiretici

Per alleviare i sintomi dell'influenza ogni anno sono prescritte e acquistate elevate quantità di farmaci antinfiammatori e antipiretici. Non esistono revisioni sistematiche della letteratura sull'uso degli antinfiammatori non steroidei nell'influenza, né vi sono studi clinici controllati che sostengono la loro efficacia, sulla durata e gravità dei sintomi.

Nel trattamento dei sintomi associati, come febbre, risultano efficaci diverse molecole: antinfiammatori non steroidei e antipiretici.

La principale limitazione all'uso degli antinfiammatori deriva dagli effetti indesiderati. Il paracetamolo e l'ibuprofene hanno chiare dimostrazioni di efficacia e sicurezza nella popolazione pediatrica.

Il paracetamolo è ritenuto anche il farmaco di scelta nella terapia dei sintomi influenzali in gravidanza. Il giudizio sulle diverse molecole si basa principalmente su studi osservazionali relativi alla tollerabilità degli antipiretici e antinfiammatori non steroidei.

### RACCOMANDAZIONI

**B III** In assenza di altre condizioni, per il controllo della febbre al di sopra dei 38,5°C e per il sollievo della sintomatologia dolorosa è indicato l'uso di antipiretici e antinfiammatori non steroidei, tenendo conto principalmente della diversa tollerabilità delle singole molecole.

**B II** Il paracetamolo e l'ibuprofene sono raccomandati per la loro relativa sicurezza ed efficacia nei soggetti in età pediatrica.

**E III** Nei bambini al di sotto dei dodici anni è controindicato l'acido acetilsalicylico, perché vi sono prove di un'associazione tra tale farmaco e la sindrome di Reye.

**B II** In gravidanza, per il controllo della febbre e della sintomatologia dolorosa, è raccomandato l'uso di paracetamolo per la sua relativa sicurezza ed efficacia.

### CRITERI PER IL RICOVERO DEI BAMBINI

Durante l'epidemia influenzale si produce un'enorme domanda di cure che mette spesso in crisi i servizi ambulatoriali, e provoca un uso non appropriato dei posti letto negli ospedali, attraverso un accesso diretto ai Pronto Soccorso. L'aver a disposizione criteri, scientificamente provati, per selezionare i malati affetti da ricoverare e

quelli da trattare a domicilio comporterebbe un riduzione nel numero di ricoveri ospedalieri durante le epidemie influenzali.

Dalla valutazione dei lavori disponibili emerge che la presenza dei singoli fattori di rischio e l'età dei bambini non sono una indicazione al ricovero in singoli pazienti.

Il bambino con cardiopatia cianogena ha una elevata probabilità di sviluppare complicanze mortali.

In pediatria si evidenziano importanti lacune conoscitive:

□ Mancano studi con disegno adeguato, ovvero :

- studi controllati sull'efficacia dell'ospedalizzazione per la riduzione di esiti quali la mortalità o le complicanze associate all'infezione;

- studi di prognosi su pazienti ambulatoriali su fattori indipendenti predittivi di gravità.

La maggior parte degli studi descrive le caratteristiche dei pazienti ricoverati. Esistono inoltre problemi nella descrizione dei pazienti arruolati e nelle definizioni dei parametri considerati.

□ Gli studi disponibili danno informazioni solo ex post.

Spesso i fattori di rischio sono tra loro associati e si combinano con l'età.

In linea generale, per i bambini più grandi l'appropriatezza al ricovero può essere definita sulla base di situazioni cliniche aspecifiche diagnosi-indipendenti ma frequenti in corso di sindrome influenzale.

### RACCOMANDAZIONI

**D IV** Non ci sono indicazioni assolute al ricovero solo in relazione all'età.

**D V** Non si richiede necessariamente il ricovero, ma soltanto una più attenta osservazione medica per individuare eventuali complicanze, quando si è in presenza di una condizione preesistente indicata nell'elenco che segue:

Questo testo è una sintesi, a cura degli autori, della versione completa delle linee guida per la gestione dell' Influenza; lavoro di équipe coordinato dall' ISS e disponibile in rete all'indirizzo [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)

- cardiopatie non cianogene
- asma
- patologia respiratoria cronica
- fibrosi cistica
- insufficienza renale
- diabete
- immunodeficienze congenite e acquisite
- malattie neoplastiche
- terapia steroidea prolungata

**D V** Non si richiede necessariamente il ricovero, ma la gestione a livello domiciliare o ambulatoriale da parte del pediatra, quando si è in presenza dei segni o sintomi indicati nell'elenco che segue:

- disidratazione correggibile per via orale
- basso peso neonatale o prematurità in soggetto di età >3 mesi
- lieve distress respiratorio
- episodi di convulsioni febbrili successivi al primo e non complicate.

**B V** Si può considerare il ricovero con le seguenti condizioni:

- incapacità della famiglia di gestire il problema
- assenza di condizioni economiche o sociali che garantiscano l'assistenza a domicilio
- età <3 mesi associata a uno o più fattori di rischio
- bronchiolite in età >3 mesi
- saturazione dell'O<sub>2</sub> <90% e la O<sub>2</sub> pulsimitria, quando disponibili

**A III** È fortemente raccomandato il ricovero immediato nelle seguenti condizioni:

- disidratazione che richiede reidratazione per via endovenosa o altra terapia per via venosa
- frequenza respiratoria >70 battiti/min o saturazione O<sub>2</sub><90%
- insufficienza respiratoria
- convulsioni (primo episodio) o sintomi neurologici
- bronchiolite in lattante di età <3 mesi
- cardiopatie cianogene

## Bibliografia

1. Burls, et al. per NICE, non pubblicato, <http://www.nice.org.uk/>
2. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Ri-

vetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.

3. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.

4. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

5. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R, McIsaac W. Antibiotics for acute bronchitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

6. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

7. Addis A, Bonati M. Use of nimesulide in children. *Lancet* 1999;354:1034.

8. Addis A, Vivarelli P, Bonati M. Il primato al paracetamolo. *Occhio Clinico Pediatria* 1999; 8:27-9.

9. Plaisance K, Mackowiak PA. Antipyretic therapy. Physiological rationale, diagnostic implications, and clinical consequences *Arch Intern Med* 2000;160:449-56.

10. Plaisance KI, Kudaravalli S, Wasserman SS, Levine MM, Mackowiak PA. Effect of antipyretic therapy on the duration of illness in experimental influenza A, *Shigella sonnei*, and *Rickettsia rickettsii* infections. *Pharmacotherapy* 2000;20:1417-22.

11. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:e39.

12. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995;273:929-33.

13. Rudolph AM. Effects of aspirin and acetaminophen in pregnancy and in the newborn. *Arch Intern Med* 1981;141:358-63.

14. Marchioni CF, Livi E, Oliani C, Guerzoni P, Corona M. Treatment of acute inflammatory pathology of the upper airway with morflumate. *Rivista Europea per le Scienze Mediche e Farmacologiche* 1990;12:347-57.

15. Bernasconi P, Massera E. Evaluation of a new pharmaceutical form of nimesulide for the treatment of influenza. *Drugs Under Experimental & Clinical Research* 1985;11:739-43.

16. Bennet A, et al. Nimesulide: a multifactorial therapeutic approach to the inflammatory process? A 7 year clinical experience. *Drugs* 1993;46(Suppl 1):1-283.

17. Anonimo. Portugal suspends paediatric nimesulide. *Scrip* 1999;2431:20.

18. Menniti-Ippolito F, Saggiocca L, Da Cas R, Saggiomo G, Di Nardo R, Traversa G and the Santobono Study Group for Adverse Drug Reactions in Children. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. *Arch Dis Child* 2001;84:430-1.

19. Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest* 2001;119:1717-23.

20. Fleming DM. The contribution of influen-

za to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *Commun Dis Public Health* 2000;3:32-8.

21. 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.

22. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181:831-7.

23. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999;281:944-5.

24. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1094-102.

25. Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikov E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997;112:591-6.

26. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adult with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.

27. Fine MJ, et al. The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the Pneumonia Patient Outcomes Research team cohort study. *Arch Intern Med* 1997;157:36-44.

28. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342:232-9.

29. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31

30. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137:856-64.

31. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *AJDC* 1991;145:151-5.

32. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335:1259-61.

33. Navas L, Wang E, de Carvalho V, et al. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr* 1992; 121:348-54.