

Steven A. Smith, Gregory A. Poland

Stosowanie szczepionek przeciw grypie i zakażeniom paciorkowcowym u chorych na cukrzyce

Use of Influenza and Pneumococcal Vaccines in People with Diabetes

Leonard Thompson, pierwszy człowiek otrzymujący insulinę z powodu cukrzycy, zmarł w 1935 roku w wyniku powikłań wywołanych gronkowcowym zapaleniem płuc, które prawdopodobnie wystąpiło po zachorowaniu na grype [1, 2]. Przed okresem klinicznego zastosowania insuliny i antybiotyków infekcje często wywoływały kwasice ketonowa i inne ostre powikłania cukrzycy stanowiące przyczynę znacznej chorobowości i śmiertelności chorych na cukrzyce [3]. Wraz z wprowadzeniem insuliny, dostępnych środków hipoglikemizujących i antybiotyków główną przyczyną zgonów stały się zaawansowane powikłania oczne, neurologiczne, naczyniowe i nefrologiczne. Poza wprowadzeniem efektywnych metod leczenia pozwalających na dobrą kontrolę metaboliczną i zwalczanie infekcji Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP, *Advisory Committee on Immunization Practices*) zaleca chorym na cukrzyce, jako grupie umiarkowanego lub wysokiego ryzyka, szczepienia przeciwko grypie i zakażeniom paciorkowcowym.

W poszczególnych krajach są różne zalecenia dotyczące szczepień osób chorych na cukrzyce. W niektórych istnieje nacisk ze strony środowisk medycznych lub organizacji pacjentów [4]. Tam, gdzie pojawiają się zalecenia dotyczące szczepień grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka, na przykład w Stanach Zjednoczonych, może występować okresowy niedobór szczepionek lub niedotrzymywanie terminów szczepień [4–6]. Wskazuje to, że zarówno

chorzy, jak i osoby odpowiedzialne za podstawową opiekę medyczną nie są do końca świadomi zagrożeń, jakie niosą niektóre infekcje oraz korzyści płynące ze szczepień. Innymi słowami, szczepienia chorych na cukrzyce są jednym z wielu niedostatecznie realizowanych założeń leczniczych [7–10].

Po pierwsze, ze względów praktycznych, a po drugie — etycznych, istnieje niewiele badań epidemiologicznych potwierdzających skuteczność szczepionek grypowych i paciorkowcowych, szczególnie u chorych na cukrzyce. Ponadto, w niewielu badaniach poddano ocenie korzystny wpływ kontroli glikemii, antybiotyków, leków przeciwwirusowych i innych działań na zapobieganie i ograniczanie infekcji. Obecne zalecenia dotyczące szczepień chorych na cukrzyce opierają się na historycznych obserwacjach różnych populacji, w których chorzy na cukrzyce stanowili mniejszość. Jakiego więc są dowody na korzystny efekt tych szczepień?

W prezentowanym przeglądzie poddano ocenę wpływu dwóch, możliwych do uniknięcia dróg szczepienia, chorób: grypy i zakażenia paciorkowcowego. W pierwszej części przeanalizowano dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej na infekcje wirusową i bakteryjną chorych na cukrzyce, następnie omówiono ryzyko infekcji w cukrzycy, ponieważ jest ono związane z odpowiedzią humoralną, komórkową, funkcją leukocytów i stopniem kolonizacji. Przedstawiono także dane epidemiologiczne dotyczące infekcji, odpowiedzi immunologicznej na szczepienia i skuteczności szczepień. Dokonano systematycznego przeglądu raportów klinicznych przebiegu infekcji, immunogenności szczepionek oraz ich skuteczności w przypadku grypy i zakażeń paciorkowcowych u chorych na cukrzyce. W końcowej części artykułu znajdują się ogólne zasady wprowadzania szczepień.

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Reviews*; 1998, 6, 1, 65–72
 Copyright © 1998 by *American Diabetes Association, Inc.*
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2000, tom 1, nr 1, 13–31
 Tłumaczenie: dr med. Marek Przezdziak
 Wydanie polskie: Via Medica

Ponieważ większość badań obejmujących różne populacje dostarcza niewielu informacji o chorych na cukrzycę, przedstawienie łącznie tych wyników (metaanaliza) nie jest możliwe. Poza zastrzeżeniami dotyczącymi niejednorodności grup także inne czynniki, takie jak wiek czy obecność chorób serca i płuc, utrudniały ocenę ryzyka samej cukrzycy. Dlatego też dane zostały przedstawione w sposób opisowy. Pierwsze artykuły uzyskano z bazy *Medline*, używając słów kluczowych: uodpornienie, szczepienia, grypa, paciorkowce, cukrzyca. Dalsze dane uzyskiwano z prac znajdujących się w piśmiennictwie wstępnie uzyskanych artykułów. Przeglądano *Current Contents* z ostatnich 2 lat. Informacje pochodziły również od pierwszych autorów publikowanych prac.

Cukrzyca a ryzyko infekcji

Dla organizacji ochrony zdrowia głównym celem szczepień jest zapobieganie chorobowości i śmiertelności oraz przenoszeniu chorób zakaźnych w obrębie populacji. Od wielu lat wiadomo, że u chorych na cukrzycę chorobowość i śmiertelność z powodu infekcji wirusowych i bakteryjnych jest znacznie większa [11, 12]. Odpowiedzialne za to są zaburzenia metaboliczne i genetyczne, w szczególności zła kontrola metaboliczna i kwasica [13–16]. Inne czynniki związane z cukrzycą (wiek, powikłania nerkowe i sercowo-naczyniowe) także zwiększają ryzyko niekorzystnych skutków niektórych chorób. Z tego powodu trudno wykluczyć potencjalny udział tych czynników, oceniając wpływ cukrzycy na ryzyko rozwoju infekcji wirusowych i bakteryjnych. Prawdopodobnie specyficzne nieprawidłowości odpowiedzi immunologicznej gospodarza (wytwarzanie przeciwciał, odporność typu komórkowego, funkcja leukocytów, stopień kolonizacji) są przyczyną zwiększonej śmiertelności z powodu zakażeń wirusem grypy czy paciorkowcem.

Niedostateczna odpowiedź przeciwciał uważa się za wskaźnik podatności immunologicznej na infekcje i jej skutki [17], chociaż odporność (mierzona zdolnością reakcji przeciwciał surowicy szczepionych pacjentów) nie zawsze jest związana z mianem przeciwciał ocenianym metodą radioimmunologiczną [18, 19]. Odpowiedź przeciwciał na szczepienie paciorkowcowe u chorych na cukrzycę okazuje się taka sama jak u osób bez cukrzycy [20–22]. Z kolei obserwowano upośledzoną reakcję przeciwciał na szczepienie przeciw grypie, szczególnie w sytuacji złej kontroli metabolicznej cukrzycy, co powoduje, że niektórzy autorzy kwestionują zasad-

ność szczepień przeciw grypie u chorych na cukrzycę [23–26].

W cukrzycy obserwuje się takie nieprawidłowości odporności komórkowej (i związanej z nią odpowiedzi humoralnej), jak: obniżony stosunek limfocytów CD4/CD8, zmiany funkcji komórek cytotoksycznych, zmniejszona blastogeneza limfocytów, nabyte defekty produkcji interleukiny 2 i obniżona zdolność fagocytarna monocytów [27–30], które mogą odpowiadać za większe ryzyko infekcji (zarówno bakteryjnej, jak i wirusowej) i słabą odpowiedź przeciwciał na szczepienia. Uważa się także, że odporność typu komórkowego jest bardziej wiarygodnym odzwierciedleniem odpowiedniej reakcji immunologicznej, ponieważ wiąże się z odpowiedzią na infekcję wirusową, na przykład grypową [25].

Ważną jest funkcja leukocytów w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej na infekcje bakteryjne (zarówno pierwotna, jak i wtórna do zakażenia wirusowego). W okresie złej kontroli metabolicznej cukrzycy funkcja granulocytów jest upośledzona [31–33]. Jak wynika z tych badań, złożone procesy komórkowe otaczania bakterii i ich zabijania pozostają pod wpływem kontroli glikemii niezależnie od aktywnej infekcji. Znaczna kolonizacja bakteryjna może przyczynić się do większego ryzyka dodatkowej infekcji szpitalnej w trakcie infekcji pierwotnej. U chorych na cukrzycę częściej stwierdza się dodatnie posiewy (a także nosicielstwo) koagulazododatnich gronkowców i paciorkowców grupy B [34], chociaż nie wszyscy autorzy podzielają ten pogląd [35]. Nosicielstwo prawdopodobnie jest związane z kontrolą glikemii [34, 36]. Chociaż pytanie, w jaki sposób kolonizacja mogła się przyczynić do rozwoju ciężkiego gronkowcowego zapalenia płuc u Leonarda Thompsona [1] skłania do dyskusji, trudno jest ocenić specyficzny wpływ kolonizacji na chorobowość i śmiertelność u chorych na cukrzycę.

Dane epidemiologiczne

Niewiele jest badań przedstawiających zapadalność, chorobowość i śmiertelność z powodu infekcji bakteryjnych i wirusowych ze szczególnym uwzględnieniem chorych na cukrzycę. Tabele 1 i 2 podsumowują obserwacje dotyczące statystyki chorobowości i śmiertelności z powodu grypy i zakażeń paciorkowcowych w różnych populacjach. Ponieważ większość tych badań podaje wskaźniki zapadalności dla grup pacjentów z różnymi współistniejącymi schorzeniami, bez ograniczenia do cukrzycy (klasyfikowanymi jako grupy wysokiego, umiarkowanego i niskiego ryzyka, immunokompetentne lub nieimmunokompe-

tentne) i rzadko uwzględniają specyficzne choroby, można jedynie w ograniczony sposób określić chorobowość i śmiertelność wyłącznie dla chorych na cukrzycę. Kilka uwag i komentarzy dotyczących jakości danych i wyników w poszczególnych badaniach zawierają tabele 1–4. Wskaźniki zapadalności i odpowiedzi immunologicznej na szczepienia przeciwko grypie i zakażeniom paciorkowcowym dla chorych na cukrzycę (tam, gdzie były dostępne) umieszczono w nawiasie. Tak znaczne luki powodują trudności w interpretacji dostępnych danych. Brakuje badań dotyczących ryzyka tych infekcji szczególnie w odniesieniu do kontroli glikemii. Z epidemiologicznego punktu widzenia wydaje się, że epidemiczne występowanie grypy jest związane ze zwiększoną liczbą hospitalizacji i zgonów z różnych powodów, również z powodu cukrzycy. Istnieje wiele raportów opisujących zwiększoną częstość kwasicy ketonowej w latach występowania epidemii grypy [37, 38]. Większość badań dotyczących grypy (tab. 1) oraz wszystkie cytowane badania dotyczące zakażeń paciorkowcowych (tab. 2) obejmują pacjentów hospitalizowanych. Ponieważ cukrzyca jest częstą przyczyną hospitalizacji, może to fałszywie zawyżać częstość współistnienia cukrzycy i tych infekcji oraz sugerować, że cukrzyca jest czynnikiem ryzyka podatności. Chociaż ten rodzaj błędu w badaniach obserwacyjnych uniemożliwia uzyskanie właściwej odpowiedzi na pytania dotyczące cukrzycy, odporności czy ryzyka wystąpienia choroby, jednak badania te mogą być pomocne w planowaniu programów szczepień i w wyodrębnieniu grupy osób szczególnego ryzyka hospitalizacji z powodu powyższych infekcji (patrz: strategię wprowadzania szczepień).

Różniczości w badaniach klinicznych dotyczą również natury uzyskiwanych danych na podstawie numerów i kodów dokumentacji medycznej lub innych identyfikatorów administracyjnych (które w większości badań nie są weryfikowane) [39]. W sposób szczególny dotyczy to grypy, ponieważ w jej przypadku badania wirusologiczne wykonywane są rzadko. Zaledwie kilka badań zawiera potwierdzenie serologiczne lub wirusologiczne infekcji, a zawarte w nich informacje na temat klinicznego przebiegu choroby u osób z cukrzycą są często niewystarczające [40, 41]. Natomiast identyfikacja infekcji paciorkowcowych jest zwykle oparta na posiewach (i typowaniu serologicznym) płynów ustrojowych (krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn z płucnej) i dlatego też znaczna grupa chorych, u których nie wykonywano posiewów lub u których infekcja ograniczała się do dróg oddechowych mogła nie zostać

uwzględniona. Ten błąd systematyczny może powodować przecenianie cukrzycy jako czynnika ryzyka infekcji.

Kolejne uwagi wynikające z przedstawianych prac dotyczą liczby badanych pacjentów w niektórych populacjach, techniki pobierania materiału do badań, szczegółów oceny nadmiernej umieralności i określania grupy kontrolnej (jeśli była). W wielu badaniach, pomimo uwzględniania cukrzycy w określaniu śmiertelności, dane są niewystarczające, aby wyciągać bardziej szczegółowe wnioski [41].

Cukrzyca a odpowiedź immunologiczna na szczepienie

Istnieją różne poglądy dotyczące odpowiedzi immunologicznej na szczepienie chorych na cukrzycę. Uważa się, że w tej grupie chorych występuje „zwolniona” odpowiedź immunologiczna [11], określona jako opóźniona, ale podobna jak w grupie zdrowych osób, wywołwana przez szczepienie, pojawienie się miana przeciwciał. Z uwagi na różnorodne zaburzenia komórek T (zarówno przy dobrej, jak i przy złej kontroli glikemii), uważa się, że u niektórych chorych na cukrzycę zdolność do wytwarzania krazących komórek B i specyficznych przeciwciał IgM i IgG w odpowiedzi na szczepienie może być upośledzona [27–30, 42, 43]. Kilka doniesień wskazuje, że w podgrupie pacjentów, u których pierwotnie nie wystąpiła odpowiedź na szczepienie, może ona wystąpić przy powtórnym szczepieniu [43]. Stwierdzono również, że ponieważ odpowiedź immunologiczna na szczepionkę zawierającą polisacharydy paciorkowców jest niezależna od komórek T, może ona być prawidłowa u chorych na cukrzycę [20].

Założenie, że właściwa odpowiedź immunologiczna jest niezbędna, aby szczepienie przyniosło korzyści, nasuwa pytanie, czy u chorych z prawidłową odpowiedzią immunologiczną istnieją wskazania do szczepień [17]. Jednak jeśli chorzy na cukrzycę reagują prawidłowo na szczepienia i istnieje przekonanie o zwiększonym ryzyku spowodowanym przez takie choroby, jak grypa czy zakażenie paciorkowcowe, szczepienie wydaje się uzasadnione.

Cukrzyca a skuteczność szczepień

Wydaje się mało prawdopodobne, aby w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badania skuteczności szczepień przeciwko grypie i zakażeniom paciorkowcowym u chorych na cukrzycę, ponieważ wiąże się

Tabela 1. Grypa u chorych na cukrzyce: dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości i śmiertelności

Autor (pismienictwo)	Okres obserwacji	Rodzaj badania*	Analizowana populacja	Kraj	Wielkość populacji (cukrzyca, %)	Zasadniczy element oceny	Wyniki (cukrzyca)	Uwagi*
Stocks i Camb [52]	1921–1931	PopB	Rejestr roczny	Anglia, Walia	—	Zgon	—	A, B, O
Finland i wsp. [137]	1940–1941	CaseS	Boston City Hospital	Stany Zjednoczone	66 (3)	Wzrost częstości Gronkowcowe zapalenie płuc	(6–14%) —	A, B, O
Stuart Harris i wsp. [89]	1949–1950	CaseS	Szpitalna i inne	Anglia	85	Zgon	—	C, E, F, O
Eickhoff i wsp. [53]	1955–1960	PopB	Rejestr National Office of Vital Statistics	Stany Zjednoczone	—	Częstość Zgon	(4,5%) (4–14%)	A
Housworth i Langmuir [55]	1957–1966	PopB	Rejestr National Office of Vital Statistics	Stany Zjednoczone	—	Zgon	—	A
Martin i wsp. [138, 139]	1957–1958	CaseS	Szpitalne w Bostonie	Stany Zjednoczone	32 (6,25)	Względna częstość Zgony	(0,5–7,7) —	C, J, O
Petersdorf i wsp. [54]	1957	CaseS	New Haven Hospital	Stany Zjednoczone	91 (4,4)	Zgon w przebiegu zapalenia płuc	—	A, C, O
Oseasohn i wsp. [140]	1957	CaseS	Badania autopsyjne, Szpitale w Cleveland	Stany Zjednoczone	33 (3)	Częstość Zgony	12% (0%) —	A, E, O
Giles i Shottleworth [64]	1957	CaseS	Badania autopsyjne North Staffordshire	Anglia	46 (4,3)	Zgony	—	A, C, H, O
Barker i Mullooly [59]	1968–1973	CC	HMO, Portland, Oregon	Stany Zjednoczone	38 (13)	Zgony w przebiegu zapalenia płuc	—	A, K, I, O
Schwarzmann i wsp. [40]	1968–1969	CC	Grady Memorial Hospital, Atlanta	Stany Zjednoczone	108 (14)	Zapalenie płuc	—	A, C, O
Bisno i wsp. [41]	1968–1969	CaseS	Szpitalne w Memphis	Stany Zjednoczone	79 (10)	Zgony w przebiegu zapalenia płuc	13%	C, D, G, J, O
Cameron i wsp. [56]	1969–1981	CC	Bureau of Statistics, Australia	Australia	4095	Zgon	(2,0)	A, G
Watkins i wsp. [37]	1969–1970	CaseS	Szpitalne w Birmingham	Anglia	29 (100)	Ryzyko względne 95% CI DKA Śmiertelność	(0,4–14,8) (24%)	C, E, O

Tabela 2. Zakazenie pneumokokowe u chorych na cukrzyce: dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości i śmiertelności

Autor (pismienictwo)	Okres obserwacji	Rodzaj badania*	Analizowana populacja	Kraj	Wielkość populacji (cukrzyca, %)	Zasadniczy element oceny	Wyniki (cukrzyca)	Uwagi*
Austrian i Gold [15]	1952–1962	CaseS	Kings County Hospital, Brooklyn	Stany Zjednoczone	457 (4,6)	Zapalenie płuc Posocznica Zgon	—	A, C, F, O
Mufson i wsp. [101]	1967–1970	CaseS	Cook County Hospital, Chicago	Stany Zjednoczone	325 (3,7)	Zapalenie płuc Infekcja pozapłucna Posocznica Zgon	—	A, C, O
Fedson i Chiarello [91]	1970–1981	CaseS	Uniwersytet Chicago, szpitale	Stany Zjednoczone	205 (12,3)	Częstosc Zapalenie płuc Posocznica Zgon	28% (42%) —	A, C, K, O
Grandsen i wsp. [103]	1970–1984	CaseS	St. Thomas Hospital	Anglia	325 (3,3)	Częstosc Posocznica	21% (32%)	C, O
Finkelstein i wsp. [92]	1972–1981	CaseS	Bellevue Hospital	Stany Zjednoczone	187 (9,1)	Częstosc Posocznica	29% (9,1%)	C, G, K, O
Hook i wsp. [102]	1974–1980	CaseS	Harbor View Medical Centre, Seattle	Stany Zjednoczone	134 (4,0)	Posocznica Zgon	—	C, K, O
Gruer i wsp. [104]	1974–1981	CaseS	E. Birmingham Hospital	Anglia	103 (2,0)	Częstosc Posocznica	31% (40%)	C, K, O
Mylotte i Beam [93]	1977–1980	CaseS	Veterans Hospital, Buffalo	Stany Zjednoczone	62 (19,0)	Zapalenie płuc Posocznica	—	C, H, O
Kramer i wsp. [14]	1977–1985	CaseS i R	Shaare Zedek Medical Center	—	55 (1,0)	Zgon Zapalenie płuc Posocznica	—	C, H, O
Watanakunom i wsp. [94]	1980–1989	CaseS i R	Szpital miejskie, Ohio	Stany Zjednoczone	385 (12)	Częstosc Zapalenie płuc Posocznica Zgon	36% (67%) —	C, G, O
Alvarez i wsp. [95]	1980–1985	CaseS	Veterans Hospital, Johnson City	Stany Zjednoczone	55 (12,7)	Częstosc Względne ryzyko SE	25% (37%) 1,0† 0,4	C, H, O
Perlino i Rimland [16]	1980–1981	CaseS	Grady Memorial i Veterans Hospital, Atlanta	Stany Zjednoczone	93 (10,8)	Posocznica Zapalenie płuc Posocznica Zgon	—	C, H, O

*CaseS — kolejne przypadki; ^ A — na podstawie obrazu klinicznego (brak lub niepełne potwierdzenie serologiczne zakazenia); C — pacjenci szpitalni, grupa z dodatkimi posiewami krwi, zlecanymi na podstawie podejrzenia klinicznego; G — wybór nieprzypadkowy bądź brak danych o metodzie wyboru do próby; H — grupa o małej liczebności; K — niepełna analiza dokumentacji; O — dane oparte na opisie przypadków; † p = 0,05

to z koniecznością rekrutacji olbrzymiej grupy pacjentów, a ponadto problem etyczny stanowi randomizacja do grupy placebo. Z tego powodu badania nad skutecznością szczepień można podzielić na trzy kategorie (tab. 3 i 4): badania kliniczne pacjentów z grupy ryzyka (w tym chorzy na cukrzycę), badania zawierające grupę kontrolną pacjentów (*case control*) i pośrednia analiza populacji [44, 45]. Choć badania dotyczące grupy kontrolnej pacjentów dostarczają danych, które pozwalają uzyskać wystarczającą moc statystyczną, często obejmują bardzo różnorodne grupy wysokiego ryzyka i dlatego istnieją ograniczone możliwości oceny skuteczności szczepień wyłącznie u chorych na cukrzycę. Metody analizy pośredniej są stosunkowo często stosowane w badaniach nad szczepionkami paciorkowcowymi [44, 45–48]. Skuteczność szczepienia według tej metody ocenia się poprzez porównanie rozkładu typów serologicznych paciorkowców powodujących infekcje u osób szczepionych i nieszczepionych (przy założeniu, że ryzyko infekcji paciorkowcem tego samego typu co w szczepionce jest podobne w obu grupach).

Ponieważ brakuje randomizowanych badań klinicznych, istnieje wiele nieścisłości w ocenie skuteczności szczepień. Osoby zaliczone do grupy kontrolnej (w badaniach z grupą kontrolną) prawdopodobnie wcześniej mogły mieć kontakt powodujący immunizację lub zupełny jej brak. Z kolei u osób otrzymujących szczepienia zwykle częściej występują inne schorzenia towarzyszące, takie jak cukrzyca, podczas gdy inni pacjenci mogli nie otrzymać szczepień, a przebieg kliniczny choroby jest gorszy z powodu szczególnych okoliczności (np. udaru mózgu czy demencji) uniemożliwiających okresową kontrolę i regularne szczepienia [49]. Dodatkowym ograniczeniem wielu badań jest błąd wynikający z niezaliczenia do badania wszystkich chorych na cukrzycę będących pod opieką stacjonarną (dom opieki, szpital). Różnice w okolicznościach ekspozycji na takie choroby zakaźne, jak grypa, także mogą fałszować wyniki niektórych badań. Istnieje błąd doboru w badaniach populacyjnych prowadzonych w szpitalach referencyjnych, ponieważ w tych ośrodkach znajdują się chorzy w bardziej zaawansowanym stadium (wymagający częstszej hospitalizacji), którzy zwykle częściej podlegają szczepieniom. Z kolei inne osoby zwracające większą uwagę na sprawy zdrowia (i prowadzące zdrowy tryb życia) mogą aktywnie poszukiwać możliwości szczepień.

Ponadto, w wielu badaniach dane na temat szczepień uzyskuje się z dokumentacji medycznej, mimo że rzetelność tej metody wynosi w najlepszym razie około 80% [50].

Grypa

Obserwacje kliniczne infekcji

Pierwsze opisy masowych zachorowań na grype pochodzą z lat 1847–1848 [51]. Śmiertelność z powodu grypy pozostała wysoka jeszcze w kolejnej dekadzie, następnie stopniowo się zmniejszała przez kolejne 30 lat, aż do momentu, kiedy przestała być przyczyną zgonów. W czasie epidemii w latach 1890–1891 ponownie obserwowano wzrost śmiertelności i chorobowości z powodu grypy [51].

Az do XX wieku nie było dostępnych informacji na temat ryzyka występowania grypy u chorych na cukrzycę. Stocks i Camb [52] byli pierwszymi badaczami, którzy w latach 1921–1923 opisali zwiększoną śmiertelność z powodu grypy u chorych na cukrzycę (6–14%). Eickhof i wsp. [53] 30 lat później, w okresie 6-miesięcznej epidemii (1957–1958), stwierdzili, że u chorych na cukrzycę śmiertelność z powodu grypy jest umiarkowanie większa. Petersdorf i wsp. [54] przedstawili grupę 91 pacjentów (chorzy na cukrzycę stanowili 4,4%), w której wystąpiło 12% zgonów z powodu zapalenia płuc (ani jeden pacjent nie był chory na cukrzycę). Z kolei Housworth i Langmuir [55] stwierdzili znacząco większą śmiertelność chorych na cukrzycę (o ok. 5–12%) w 6 z 7 epidemii w latach 1957–1966 (z wyłączeniem 1966 r.). Cameron i wsp. [56] przedstawili wskaźnik śmiertelności wynoszący 2,0 (95% CI 0,4–14,8) dla chorych na cukrzycę, natomiast Bouter i wsp. [38] podali 2-krotnie większą liczbę zgonów chorych na cukrzycę po hospitalizacji z powodu zapalenia płuc lub kwasicy ketonowej w latach epidemii grypy w 1976 i 1978 roku w porównaniu z latami, kiedy epidemia nie występowała (1977 i 1979 r.). W innych badaniach wykazano, że wśród chorych hospitalizowanych częstość cukrzycy jest stosunkowo stała zarówno w latach epidemii, jak i w czasie, kiedy epidemia nie występowała [54, 57]. Te doniesienia sugerują, że chorzy na cukrzycę w porównaniu z osobami bez tego typu choroby przewlekłej są narażeni na infekcje zarówno w okresie epidemii, jak i w czasie, kiedy epidemia nie występowała [40, 54, 58]. Przeciętna częstość hospitalizacji w latach 1989–1991 wynosiła 4 na 1000 podopiecznych *Medicare* z rozpoznaną cukrzycą [57].

Choć podaje się, że u chorych na cukrzycę ryzyko zgonu z powodu grypy i zapalenia płuc jest większe [38, 52, 53, 55, 56], w kilku badaniach wykazano, że największymi czynnikami ryzyka zgonu były: wiek, choroby płuc i choroby serca [7, 41]. Przewlekła choroba zaporowa płuc i choroba naczyniowo-sercowa były najczęstszymi przyczynami hospitalizacji w okre-

Tabela 3. Zakazenie wirusem grypy i cukrzyca: skuteczność immunizacji

Autor (pismiennictwo)	Okres obserwacji	Rodzaj badania*	Analizowana populacja	Kraj	Wielkość populacji (cukrzyca, %)	Zasadniczy element oceny	Wyniki (cukrzyca)	Uwagi**
Barker i Mullooly [81]	1968-1973	RC	HMO, Kalifornia	Stany Zjednoczone	1100 (12-15)	Hospitalizacja	Szczepienie TAK NIE 4/1120 15/2820 2/1100 24/3700 ^	A, E, I
	1968-1969					Częstość		
	1972-1973					Częstość		
	1968-1969					Zgon		
	1972-1973					Częstość	3/1120 1/2820	
						Częstość	0/1100 3/3700 ^	
Saah i wsp. [82]	1979-1982	RC	Dom Opieki, Manhattan	Stany Zjednoczone	1362 (14,5)	Zapalenie płuc	Bez szczepienia	A, C, E, G, O
	1979					Zgon	3,3 ^	
						Stosunek ryzyka (do 60 dni)	2,9 ^	
	1980					Stosunek ryzyka (do 60 dni)	0,9	
	1981					Stosunek ryzyka (do 60 dni)		
Mullooly i wsp. [83]	1980-1989	RC	HMO, Kalifornia	Stany Zjednoczone	251 034 (osobolat)	Zapalenie płuc	Bez szczepienia	A, H, E, I, L
						Stosunek ryzyka 95% CI	1,4	
						Zgon	1,2-1,73	
						Stosunek ryzyka	1,49	
						95% CI	0,9-2,36	
Fedson i wsp. [73]	1982	CC	Rejestr rachunków, Manitoba	Kanada	976 (5,8)	Zapalenie płuc	Bez szczepienia	A, D, E, I, L
						Ryzyko względne 95% CI	1,47	
						Zgon w przebiegu grypy	1,09-2,08	
						Ryzyko względne 95% CI	2,86	
						Zapalenie płuc	1,28-6,25	
	1985				878 (5,9)	Zapalenie płuc	1,61	
						Ryzyko względne 95% CI	1,23-2,08	
						Zgon w przebiegu grypy	2,17	
						Ryzyko względne 95% CI	1,8-4,55	

Nguyen-Van-Tam i wsp. [84]	1989-1990	CC	Leicestershire Hospital	Anglia	156	Hospitalizacja	Bez szczepienia (1,48)	A, C, D, K
Foster i wsp. [74]	1989-1990	CC	Grupa Medicare, Michigan	Stany Zjednoczone	721 (13)	Stosunek ryzyka 95% CI	(0,7-3,34)	A, B, K, L
Monto i wsp. [85]**	1989-1990	CC	Grupa Medicare, Michigan	Stany Zjednoczone	721 (13)	Hospitalizacja	(1,2)	A, B, K, L
Nicholson i wsp. [87]	1989-1994	CC	Rejestr Leicestershire Hospital	Anglia	80 (100)	Stosunek ryzyka 95% CI	(0,8-1,88) //	A, B, K, L
Strikas i wsp. [50]	1990-1991	CC	Rejestr rachunków Medicare, Ohio i Pensylwania	Stany Zjednoczone	481	Hospitalizacja	(0,97) //	A, D, G, J, L
Nichol i wsp. [49]	1990-1991 1991-1992 1992-1993	CC	Grupa HMO, St. Paul	Stany Zjednoczone	~ 25 000 na grupe Łącznie: 78 527 (6,4-11,6)	Zapalenie płuc (kontrola ambulatoryjna)	Szczepienie (0,21)	A, B, C, G
						Stosunek ryzyka 95% CI	(0,05-0,81)	
						Zapalenie płuc (kontrola szpitalna)	Bez szczepienia (1,07)	
						Stosunek ryzyka 95% CI	(0,8)	
						Hospitalizacja		A, E, I, H
						Zapalenie płuc		
						Niewydolność serca („koszty”)		
						Zgon	Szczepienie	
						Redukcja	27-57%	

* CC — case control; RC — grupa retrospektywna; ** A — na podstawie obrazu klinicznego (brak lub niepełne potwierdzenie serologiczne zakażenia); B — ankietowa weryfikacja szczepień/infekcji; C — pacjenci z domu opieki; D — błąd w doborze grupy kontrolnej; E — zbyt mało danych dotyczących chorych na cukrzycę; F — dostępne dane reprezentacyjnej próbkę; G — brak danych o sposobie wyboru albo wybór nieprzypadkowy; H — wysoka częstość schorzeń współistniejących (układu oddechowego i sercowo-naczyniowego); I — populacja HMO; J — wyniki wskazują na niekompletną liczbę przypadków; K — niepełna analiza dokumentacji; L — niekompletne dane; jedynie administracyjne; O — dane oparte na opisie przypadków; *** Ta sama grupa jak w [84]; ^ P < 0,05; // NS; HMO — Organizacja Ochrony Zdrowia

Tabela 4. Pneumokok i cukrzyca: skuteczność immunizacji

Autor (pismienictwo)	Okres obserwacji	Rodzaj badania*	Analizowana populacja	Kraj	Wielkość populacji (cukrzyca, %)	Zasadniczy element oceny	Wyniki (cukrzyca %)	Uwagi**
Broome i wsp. [44]	1978–1980	IC	Wybrani przez CDC	Stany Zjednoczone	35 (3)	Posiew (jalowy plyn ustrojowy) Skuteczność szczepionki (%)	— 60%	C, G, J, M
Shapiro i Clemens [112]	1978–1982	CC	Szpital Yale-New Haven	Stany Zjednoczone	90	Posiew (jalowy plyn ustrojowy) Skuteczność szczepionki (%) 95% CI	— 67% 13–87%	C, E, P
Bolan i wsp. [46]	1978–1984	IC	Nadzór CDC szpitali w Stanach Zjednoczonych	Stany Zjednoczone	1887 (2)	Posiew (jalowy plyn ustrojowy) Skuteczność szczepionki (%)	— 55% (90%)	B
Butler i wsp. [45]	1978–1992	IC i CC	CDC National Surveillance Study	Stany Zjednoczone	2837 (5)	Posiew (jalowy plyn ustrojowy) Skuteczność szczepionki (%) 95% CI	— 57% (84%) 45–66% (50–95%)	B, C, M
Forrester i wsp. [47]	1979–1985	IC i CC	Denver Veterans Medical Center	Stany Zjednoczone	89	Bakteriemia	—	A, B, C, D E, J, H, K, P
Sims i wsp. [113]	1980–1986	CC	Piec szpitali w Filadelfii	Stany Zjednoczone	122 (14,8)	Posiew (jalowy plyn ustrojowy) Skuteczność szczepionki (%) 95% CI	— 70% 36–86% ^	B, C, E, K
Simberkoff i wsp. [108]	1981–1985	RCT	Veterans Administration	Stany Zjednoczone	2354 (30)	Bakteriemia Zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Ryzyko względne 95% CI	1,15 (0,90) 0,89–1,48 (0,7–1,24) //	A, D, N, M
Koivula i wsp. [114]	1982–1985	PC	Varkaus	Finlandia	4167 (13,1)	Zapalenie płuc Stosunek ryzyka 95% CI	1,66 0,77–3,57	A, N, E, H
Shapiro i wsp. [48]	1983–1990	PC i IC	Główne szpitale w Connecticut	Stany Zjednoczone	1054 (4,6)	Posiew (jalowy plyn ustrojowy) Skuteczność szczepionki (%) Skuteczność szczepionki (%)	— 56% 48%	A, C, D, N, P

*CC — case control; PC — grupa prospektywna; IC — ocena pośrednia, RCT — badanie randomizowane; **A — na podstawie obrazu klinicznego (brak lub niepełne potwierdzenie serologiczne zakażenia); B — ankietowa weryfikacja szczepień/infekcji albo brak tych danych; C — pacjenci z domu opieki; D — bład w doborze grupy kontrolnej (mniejsza częstość bakteriemii, zbyt niski wiek); E — zbyt mało danych dotyczących chorych na cukrzyce; F — dostępne dane reprezentacyjnej próbki; G — brak danych o sposobie wyboru albo wybór nieprzypadkowy; H — wysoka częstość schorzeń współistniejących (układu oddechowego i sercowo-naczyniowego); I — populacja HMO; J — wyniki wskazują na niepełną liczbę przypadków lub ich zbyt małą liczbę; K — niepełna analiza dokumentacji lub brak niektórych danych; L — niekompletne dane; M — znaczna liczba badanych < 18 roku życia; N — test szczepionki 14-walentnej; P — brak danych swoistych dla chorych na cukrzyce; Nie podano skuteczności szczepienia (%) dla podgrup chorych ze schorzeniami przewlekłymi, w tym z cukrzyca; ^ P < 0,005; //NS; CDC — Centrum Kontroli Chorób

sie epidemii grypy [39, 59, 60]. W kilku badaniach i opisach przypadków albo nie uznano cukrzycy jako choroby współistniejącej [61], albo nie rozpoznano jej wcale [62, 63]. Ponadto Giles i Shuttleworth [64] w prowadzonych badaniach autopsyjnych znaleźli jedynie 2 chorych na cukrzycę (4,3%), u jednego z nich akromegalia była przyczyną cukrzycy wtórnej.

Na chorobowość i śmiertelność z powodu grypy wpływają często inne czynniki poza chorobami współistniejącymi. Alling i wsp. [60] zwrócili uwagę na fakt, że niektórym epidemiom grypy towarzyszy większa śmiertelność niż innym, częściowo z powodu różnorodności antygenowej wirusów, na przykład pojawienia się nowego subtypu antygenowego lub wariantów powstałych z powodu procesów przemieszczania antygeny. Sabin [65] zaobserwował zmniejszenie śmiertelności z powodu grypy i zapalenia płuc podczas epidemii grypy w latach 1971–1975, nie obserwował również nadmiernej śmiertelności w czasie epidemii grypy w latach 1953, 1965, 1978 i 1979 [56]. Podczas tych ostatnich epidemii zachorowania występowały głównie u dzieci i u osób młodych [56], co potwierdza fakt, że wiek, znaczący czynnik ryzyka zachorowania na grype, może mieć wpływ na wyniki obserwacji dotyczących cukrzycy, która występuje w późniejszym wieku, kiedy istnieje też większe ryzyko powikłań. Ponieważ niemożliwe było uwzględnienie tych czynników w badaniach publikowanych dotychczas, istnieje możliwość zarówno zawezwania, jak i zanizania znaczenia cukrzycy jako czynnika ryzyka.

Chociaż w jednym z badań zanotowano 3-krotny wzrost przyjęć do szpitala z powodu ostrych powikłań metabolicznych (kwasicy ketonowej) podczas epidemii grypy [37], znalazło to potwierdzenie w niewielu innych badaniach populacyjnych. Pozostałe zaburzenia metaboliczne u chorych na cukrzycę obserwowane podczas epidemii to hipokaliemia, która nie ma związku z kwasica ketonowa [37]. W największym badaniu populacyjnym, zawierającym bardzo szczegółowe informacje, wykazano, że u chorych na cukrzycę występuje 6-krotnie większe prawdopodobieństwo hospitalizacji z rozpoznaniem grypy w porównaniu z odpowiednio dobraną pod względem płci i wieku grupą kontrolną [38].

Niezależnie od cukrzycy stwierdzono, że zwiększona śmiertelność w przypadku grypy występuje w grupie wiekowej > 65 roku życia oraz u pacjentów z chorobami naczyniowo-sercowymi [7, 53, 60]. Względne ryzyko zgonu z powodu grypy u chorych na cukrzycę w okresie hospitalizacji oceniono na 92, zapadalność wyniosła 481 na 10⁵ pacjentów w okresie epidemii w 1978 roku [38, 59]. Natomiast po-

wyższe wskaźniki były znacznie niższe (5,26–6,2 na 10⁵ pacjentów) w okresie kolejnych epidemii w latach 1985–1986 i 1989–1990 [58]. W tym przypadku różnice mogą być także częściowo spowodowane starszym wiekiem w populacji z 1978 roku (> 75 lat) i częstszymi zgonami wywołanymi niewydolnością oddechową, niewydolnością krążenia czy nerek. Czynniki tych nie można ocenić na podstawie danych z powyższych badań.

Wniosek. Publikowane opisy przypadków i badania populacyjne nie pozwalają stwierdzić rzeczywistej zapadalności na grype i występowania jej powikłań u chorych na cukrzycę. Ponadto nie jest możliwa ocena roli kontroli metabolicznej i jej wpływu na zachorowanie i przebieg choroby. Niezależnie od tych ograniczeń wielu badaczy twierdzi, że u chorych na cukrzycę z towarzyszącymi powikłaniami (którzy zwykle wymagają częstszej hospitalizacji) istnieje większe ryzyko chorobowości, śmiertelności i wzrostu kosztów opieki zdrowotnej spowodowanych infekcją wirusową.

Immunogenność szczepionek

Odporność będąca konsekwencją szczepienia przeciw grypie jest wynikiem uruchomienia humoralnych i komórkowych mechanizmów obronnych [66]. Istnieją rozbieżne poglądy, czy odpowiedź immunologiczna zależy od przeciwciał i komórek T u chorych na cukrzycę jest podobna do odpowiedzi immunologicznej występującej u osób zdrowych [24, 26, 66–68], czy też jest upośledzona [21, 22, 27, 69, 70]. W przypadku krancowej niewydolności nerek i dializoterapii stwierdzono, że odpowiedź na szczepienie jest bardzo zła [71].

Zła odpowiedź immunologiczna na szczepienie przeciw grypie może być wynikiem upośledzenia specyficznych antygenowo przeciwciał spowodowanego nieenzymatyczną glikacją IgG w okresie złej kontroli metabolicznej [21]. Inni autorzy nie obserwowali związku między produkcją przeciwciał a wyrównaniem metabolicznym cukrzycy i sugerują, że brak odpowiedzi na szczepienie może być charakterystyczny dla cukrzycy typu 1 oraz specyficznych genów podatności, a także dla nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej [22, 69, 70, 72]. Niezależnie od tych informacji, zadowolająca odpowiedź immunologiczna stwierdzono u ponad 70% pacjentów w wielu badaniach [2, 22, 24, 67], a szczepienie okazało się skuteczną metodą zmniejszającą konieczność hospitalizacji z powodu zapalenia płuc i grypy w grupie niehospitalizowanych pacjentów wysokiego ryzyka w podeszłym wieku (w tym chorych na cukrzycę) [73, 74].

Skuteczność szczepień

Problem oceny skuteczności szczepień przeciw grypie jest bardziej złożony niż mogłoby się wydawać, co w znacznej mierze wynika z trudności w ustaleniu jednoznacznych kryteriów. Na przykład, skuteczność szczepienia w odniesieniu do objawów grypy wynosi 70–90% u dorosłych zdrowych osób w porównaniu z 30–40% w przypadku osób w podeszłym wieku. Jednak w przypadku zapobiegania infekcji dolnych dróg oddechowych, hospitalizacji i zgonom skuteczność szczepienia przeciw grypie jest znacznie większa. Poza tym zmienia się ona każdego roku, ponieważ szczepionki są co roku opracowywane od nowa. Podsumowując, skuteczność szczepionki zależy od tego, jak bardzo szczepionki i wirusa do siebie pasują, a ponadto może ona być fałszywie niska, zależnie od obecności krazących innych wirusów, przeciwko którym szczepionka nie chroni (wirusy Coxackie, adenowirusy, wirusy paragrypy itp.).

W wielu badaniach interwencyjnych [75–78] wykazano, że szczepienia przeciw grypie (w okresach epidemicznych i nieepidemicznych) wiąza się z mniejszą liczbą hospitalizacji z powodu powikłan grypy, z mniejszą śmiertelnością w sezonie zwiększonych zachorowań i z bezpośrednio niższymi kosztami opieki zdrowotnej. Dwie prace poglądowe i jedna metaanaliza potwierdzają te spostrzeżenia [79, 80], ale żadna z nich nie wymienia chorych na cukrzyce jako specyficznej części populacji lub grupy wysokiego ryzyka.

Wyniki kilku badań wymienionych w tabeli 3 (w których częstość cukrzycy wynosi 6–14,5%) uzyskanych w heterogenicznych grupach wysokiego ryzyka, nie pozwalają jednak ocenić potencjalnych korzyści szczepień wyłącznie dla chorych na cukrzyce [49, 73, 81–83]. Badania te wykazują skuteczność szczepień pacjentów wysokiego ryzyka w większości, ale nie we wszystkich okresach epidemii grypy. W innym badaniu, w poddanej analizie grupie chorych na cukrzyce stwierdzono skuteczność szczepień, jakiej nie udało się uzyskać w żadnej innej populacji [84]. W przeciwieństwie do wyżej cytowanych badań, inni autorzy przedstawili wyniki wskazujące na lepsze efekty w dużych, heterogenicznych populacjach (w szczególności w grupach z towarzyszącymi chorobami serca i płuc) bez wyraźnych korzyści u chorych na cukrzyce [74, 85]. Jednak badania te zawierają niescisłości utrudniające interpretację wyników polegające na niekompletnym zebraniu danych medycznych, opieraniu się na kwestionariuszach w ocenie zarówno rozpoznania cukrzycy, jak i szczepień oraz kwalifikacji osób, które nie zwróciły kwestionariuszy jako „nieszczepione” [74, 85]. Nichol

i wsp. [49] nie uwzględnili cukrzycy w wieloczynnikowym modelu koszt-efekt szczepienia przeciw grypie z powodu wysokiej częstości takich współistniejących schorzeń, jak przewlekłe choroby płuc i zastoinowa niewydolność krążenia przyczyniających się do wystąpienia dodatkowych, niekorzystnych objawów. Strikas i wsp. [50] nie wykazali protekcyjnego efektu szczepienia przeciw grypie B u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (w tym cukrzycy) w latach 1990–1991; jednak mogło to być spowodowane złym doborem szczepionki i niewystępowaniem znaczących chorób (chorobowość i śmiertelność) wywołanych grypa w czasie prowadzenia badania. W wielu badaniach opisujących efektywność szczepienia w określonych grupach pacjentów często pojawia się kategoria „choroby metaboliczne”. Wprawdzie ta kategoria obejmuje chorych na cukrzyce, ale współistnienie w jej obrębie dodatkowych schorzeń (niewydolność nerek, niewydolność wątroby) uniemożliwia interpretację wyników tych badań specyficznie w odniesieniu do cukrzycy [86].

Wniosek. Ostatecznie nie dowiedziono skuteczności szczepienia przeciw grypie u chorych na cukrzyce. Badania, w których włączono te grupy pacjentów do grupy wysokiego ryzyka sugerują jednak, aby tych chorych szczepić. Szczególnie jest to zalecane, jeśli cukrzyca towarzysza inne czynniki obciążające, takie jak podeszły wiek czy choroby naczyniowo-sercowe. W pewnej części badań, w których wzięło udział wystarczająco dużo osób, aby uzyskać moc statystyczną [87], szczepienia przeciw grypie były skuteczną metodą zmniejszania liczby hospitalizacji w okresach epidemii grypy.

Paciorkowiec

Obserwacje kliniczne infekcji

Paciorkowcowe zapalenie płuc jest najczęstsza postać środowiskowego, bakteryjnego zapalenia płuc [88]. W przeciwieństwie do wcześniej omawianej grypy i cukrzyca paciorkowiec jest mikroorganizmem będącym najczęściej przyczyną zapalenia płuc zarówno w okresach epidemicznych, jak i nieepidemicznych zachorowań na grype [40, 41, 56, 89]. Infekcja paciorkowcowa była przyczyną 48% zapalenia płuc w okresie epidemii grypy Hong Kong (1968–1969) i ponad 62% w porównawczym okresie nieepidemicznym (1967–1968) [40]. Bakteriemia występuje u 8–50% chorych z infekcją paciorkowcowa, wśród nich w 15–20% przypadków infekcji kończy się zgonem pomimo antybiotykoterapii [19]. Tak wysoka śmiertelność z powodu infekcji paciorkow-

cowych z towarzyszącą bakteriemia wskazuje, że poprawa tej sytuacji może nastąpić tylko po wprowadzeniu szeroko zakrojonych działań immunoprophylaktycznych.

Obecnie nie wszyscy badacze zgadzają się z poglądem, że cukrzyca jest czynnikiem ryzyka zakażenia paciorkowcowego. W retrospektywnym badaniu obejmującym wybrane ośrodki diabetologiczne nie potwierdzono zwiększonego ryzyka infekcji [90]. W innych badaniach liczba chorych na cukrzycę była bardzo mała: 1–3% w grupie chorych < 50 roku życia i 12–19% w starszych grupach wiekowych [16, 91–95]. Wiele prac poglądowych i opisów przypadków paciorkowcowych bakteriemii nie wyróżnia grupy chorych na cukrzycę [96–100]. W innych opracowaniach albo brak klasyfikacji chorych pod względem schorzeń przewlekłych [96–98], albo wśród tych schorzeń nie wymienia się cukrzycy [99, 100].

Wśród najważniejszych czynników ryzyka zgonu w przebiegu zakażenia paciorkowcowego z bakteriemia wyróżnia się cukrzycę, podeszły wiek, pozapłucne ognisko zakażenia, marskość wątroby, alkoholizm, azotemie i infekcje określonymi typami kapsułarnymi (np. typ 3) [14, 91, 92, 94, 101, 102]. Ponieważ wiek w znacznym stopniu wpływa na częstość cukrzycy w grupie pacjentów z posocznica [102], a także na śmiertelność w innych grupach chorych [13–15, 92–94, 98, 101–104], trudno jest ocenić znaczenie cukrzycy jako niezależnego czynnika ryzyka. Wskaźnik śmiertelności u dzieci jest na ogół niski [94, 97, 100], u dorosłych poniżej 50 roku życia wynosi on 2,4%, a powyżej 50 roku życia — 15% [103]. Niektóre doniesienia podają wysokie wskaźniki śmiertelności (do 50%) z powodu zakażeń paciorkowcowych wewnątrzszpitalnych [93, 95], inni autorzy oceniają te wskaźniki na 7–9% [16, 19]. Zarówno w badaniach oceniających wskaźniki jako niskie, jak i wysokie, chorzy na cukrzycę stanowili znaczny odsetek (20–29%) wśród przypadków zakażeń szpitalnych [16, 95].

Wniosek. Dostępne badania wskazują, że chorzy na cukrzycę są podatni na infekcje paciorkowcowa w stopniu co najmniej zbliżonym do podatności charakteryzującej pacjentów z innymi chorobami przewlekłymi. Wiele z tych badań sugeruje, że cukrzyca może być szczególnym czynnikiem ryzyka wystąpienia bakteriemii w przebiegu zakażenia tym mikroorganizmem.

Immunogenność szczepionek

W 1983 roku zastąpiono pierwszą 14-walentną szczepionkę, która istnieje od 1977 roku, nową szczepionką 23-walentną [45]. Choć odpowiedź prze-

ciwiał na pneumokokowe polisacharydy może występować niezależnie od pomocniczych komórek T [22], skuteczność szczepionki została zakwestionowana z powodu potencjalnej możliwości niekorzystnego wpływu złej kontroli metabolicznej na odpowiedź typu komórkowego (opóźniona nadwrażliwość i odpowiedź cytotoksyczna komórek T) [22, 23, 67]. Gebink i wsp. [20] zaobserwowali, że chorzy na cukrzycę z takimi powikłaniami, jak zespół nerczycowy, mogą wykazywać prawidłową odpowiedź serologiczną (tzn. produkcja specyficznych przeciwciał 2-krotnie przekracza miano wyjściowe, podobnie jak u osób zdrowych oraz geometryczne średnie stężenie przeciwciał po szczepieniu > 300 ng/ml).

Skuteczność szczepionki

Istnieje kilka badań, w których oceniano skuteczność szczepionki przeciw pneumokokom u chorych na cukrzycę. Choć nie dotyczyło to cukrzycy, skuteczność szczepionki w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc wykazano w randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących młodych, zdrowych osób, wśród których choroba występowała endemicznie (górnicy kopalni złota w Afryce Południowej i rekruci wojsk lotniczych) [105–107]. Skuteczności takiej nie wykazano w badaniu obejmującym amerykańskich weteranów (w wieku \approx 50 lat) z wieloma towarzyszącymi chorobami przewlekłymi, w tym 664 chorych na cukrzycę (względne ryzyko 0,8–1,92; 95% CI dla różnych podtypów szczepionki) [108]. Jest to jedyne randomizowane badanie pozwalające na analizę dostatecznej liczby danych dotyczących chorych na cukrzycę. Niestety istnieją także znaczne ograniczenia, takie jak stosowanie starszej 14-walentnej szczepionki, problemy z klinicznym zdefiniowaniem choroby bez bakteriemii, mało przypadków bakteriemii oraz bardzo niska znamienność statystyczna skuteczności szczepionki [45, 109]. Ponieważ populacja Stanów Zjednoczonych (nawet osób z chorobami przewlekłymi) wykazuje małą częstość infekcji pneumokokowych w porównaniu z wcześniej badanymi populacjami, wiele osób kwestionuje skuteczność tej szczepionki u pacjentów z różnymi chorobami przewlekłymi [107, 108, 110, 111].

Aby przezwyciężyć problem klinicznego rozpoznania infekcji bez bakteriemii oraz niskiej znamienności statystycznej spowodowanej badaniem wyłącznie przypadków bakteriemii, Broome i wsp. [44] pierwsi wykorzystali pośrednią analizę populacji w celu porównania serotypów próbek pobranych w trakcie infekcji pneumokokowej u pacjentów szcze-

pionych i nieszczepionych. Autor ten zwrócił również uwagę na skuteczność szczepienia u osób z chorobami przewlekłymi, jednak wśród 35 badanych (u większości pacjentów wskazaniem do szczepienia była splenektomia) była tylko jedna osoba chora na cukrzyce [44]. Ponadto, trudno było się spodziewać skuteczności szczepienia u tej osoby, ponieważ sepsa była spowodowana pneumokokowym zapaleniem płuc o innym niż szczepionka serotypie.

Inne badania pośrednie dotyczące populacji oraz badania obserwacyjne (tab. 4) wskazują, że skuteczność szczepienia w zapobieganiu zapaleniu płuc u chorych na cukrzyce wynosi około 77–90% [44–48, 108, 112–114]. Pomimo niejednorodnego sposobu podawania szczepionki dobór pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami (tworzących grupę kontrolną) oraz analiza innych zmiennych, takich jak: rasa, status ekonomiczny, wcześniejsze hospitalizacje i wcześniej otrzymane szczepienia, pozwoliły uniknąć błędów systematycznych, które mogłyby wpłynąć na wynik obserwacji [48, 112]. Shapiro i wsp. [48] przedstawili wyniki 6-letniego badania prospektywnego, w którym wyeliminowali powyższe błędy i potwierdzili skuteczność szczepienia w badaniu z grupą kontrolną i pośrednią analizą populacji. Kolejne doniesienia potwierdziły kliniczną skuteczność szczepień w populacjach wysokiego ryzyka, w których chorzy na cukrzyce stanowili 4–15% [113, 114].

Z kolei Forrester i wsp [47] nie wykazali skuteczności szczepień przeciw zakażeniom pneumokokowym, zarówno stosując metodę pośredniej analizy populacji, jak i w badaniu z grupą kontrolną. Błędy w tym badaniu dotyczyły ograniczenia dokumentacji szczepień jedynie do szpitalnych rejestrów, braku dokumentacji 7% populacji, 30% przypadków oczywistej infekcji szpitalnej oraz częstszego występowania bakteriemii w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 18% i 7%). Ponadto analizę ograniczono do 89 pacjentów, spośród których 23% można było uznać za immunologicznie upośledzonych (brak śledziny, dysglobulinemia, przeszczep nerki, zespół nerczycowy, nowotwory hematologiczne, immunosupresja polekowa). Pośrednia grupa ryzyka (do której zaliczono chorych na cukrzyce) stanowiła tylko 64% całej populacji pacjentów. Niezależnie od możliwości uzyskania znamienności statystycznej w ocenie skuteczności szczepionki brakowało bliższych danych dotyczących chorych na cukrzyce, dlatego nie można wyciągnąć żadnych wniosków na temat tej grupy pacjentów.

Istnieją sugestie, że szczepienie może efektywnie zapobiec bakteriemii, ale nie innym formom zakażenia pneumokokiem [26]. Chociaż może to zale-

żec wyłącznie od szczepionki, należy wziąć pod uwagę również trudności z klinicznym zdefiniowaniem infekcji pneumokokowej bez udokumentowania bakteriemii, co prawdopodobnie stanowi wyjaśnienie wyników badań stwierdzających niską efektywność szczepień, w których analizowano przypadki infekcji bez bakteriemii.

Wniosek. W wielu badaniach wykazano, że szczepienia są efektywnym sposobem zapobiegania bakteriemii, częstego powikłania infekcji pneumokokowych z wysokim ryzykiem śmiertelności [46, 47, 105, 106, 112]. Uzasadnia to stosowanie tych szczepień u chorych na cukrzyce, pomimo słabo udokumentowanej skuteczności w infekcjach przebiegających bez bakteriemii.

Strategia wprowadzania szczepień

Komitet Doradczy ds. Szczepień w przypadku chorych na cukrzyce zaleca stosowanie przynajmniej raz w życiu szczepionki pneumokokowej i coroczne szczepienia przeciw grypie [88, 115]. Celem programu jest zaszczepienie przynajmniej 60% populacji [116]. Zarząd Finansowy Ochrony Zdrowia (*Health Care Financial Administration*) wspiera współpracę ośrodków planowania i ośrodków wykonawczych w podnoszeniu jakości szczepień. Powszechne stosowanie szczepień utrudniają problemy finansowe [117]. W krajach, w których wprowadzono nieodpłatnie szczepienia grup podwyższonego ryzyka, nie zawsze kończyło się ono sukcesem [58]. Pomimo objęcia programem szczepień całej populacji *Medicare* 65–80% grupy hospitalizowanej (1994–1995) nie zostało zaszczepionych przeciw grypie i infekcji pneumokokowej [118]. W tej grupie chorych u 67% (95% CI 64,7–68,4) stwierdzono przynajmniej jedno schorzenie, które można uznać za przewlekłe (w tym również cukrzyce).

W ciągu ostatnich 10 lat stosowano różne koncepcje i narzędzia stałej poprawy jakości (CQI, *continuous quality improvement*), aby podnieść skuteczność działań profilaktycznych, w tym szczepień [119, 120]. Pomimo tych wysiłków zakres szczepień jest nadal wąski, podczas gdy systemowe podejście do działań profilaktycznych staje się coraz bardziej złożone. Poprawa dostępności szczepień dla chorych na cukrzyce jest tylko częścią problemu opieki zdrowotnej w zakresie wprowadzania działań profilaktycznych i zaleceń dotyczących postępowania w schorzeniach przewlekłych. Liczba nakładających się wzajemnie programów stałej poprawy jakości może być olbrzymia, nawet dla bardzo dobrze umotywowanych ośrodków i pacjentów. Wskazany byłby łatwy

i czytelny system ustalania priorytetów, terminarzy i przechowywania dokumentacji szczepień.

Wprowadzanie metod postępowania prewencyjnego odbywa się z wykorzystaniem znacznej liczby tradycyjnych i komputerowych baz danych [10, 121, 122]. Przekazywanie okresowych sprawozdań zarówno osrodkom, jak i pacjentom ma zasadnicze znaczenie dla powodzenia tych działań [121]. Poprzednie hospitalizacje zostały uznane za czynnik ryzyka poważnych infekcji wirusem grypy i paciorkowcem [123–125]. Na podstawie powyższych obserwacji ACIP i *American Hospital Association* stara się uzyskać od pacjentów informacje o wszelkich szczepieniach i sugerują stosowanie szczepień w przypadku przedłużającego się pobytu w szpitalu i/lub zawsze przy jego opuszczaniu [88, 115]. Ponadto inne działania sprzyjają poprawie dostępności szczepień — odpowiednio przeszkolony personel pielęgniarski, standaryzowane formularze informacyjne i dokumentacje (papierowe i elektroniczne), ukierunkowana edukacja chorych i pracowników ochrony zdrowia, specjalne programy szczepień w ciągu całego roku, korespondencja [126–133]. Wyodrebnienie chorych podwyższonego ryzyka uczyszczających do cukrzycowych poradni specjalistycznych jest skutecznym i prostym sposobem zapewnienia rutynowych szczepień i ich kontroli bez uruchamiania systemu centralnego. Chociaż brakuje dokumentacji potwierdzającej celowość szczepienia pracowników ochrony zdrowia przeciw grypie, powinno się rozważyć szczepienia profilaktyczne, szczególnie w wypadku osób zajmujących się chorymi na cukrzycę, jak zaleca ACIP.

Wiedza pacjentów i sposób podejścia całego systemu ochrony zdrowia do problemu szczepień jest warunkiem zakresu dostępności szczepień [126, 135, 136]. Osoby, które są przekonane, że grypa i zakażenie paciorkowcowe to poważne choroby, a szczepienia są skuteczne i bezpieczne prawdopodobnie łatwiej będzie zaszczepić, jeśli doradzi tak osrodek zajmujący się ochroną zdrowia [6, 126].

Wniosek. Zalecenia osrodków medycznych stanowią opłacalną strategię wprowadzania szczepień profilaktycznych. Ochrona zdrowia i program stałego podnoszenia jakości (CQI) powinny wspierać osrodki i chorych w realizacji tych strategii. Istotnym elementem jest gromadzenie i nadzór danych; kwalifikacja pacjentów do odpowiednich grup ryzyka w trakcie hospitalizacji lub konsultacji specjalistycznych znacznie ułatwia wprowadzanie tego procesu i powoduje znaczne oszczędności budżetowe, a także pozwala na zapobieganie chorobie.

Wnioski

U chorych na cukrzycę występuje przynajmniej takie samo, jeśli nie większe, ryzyko zachorowania na grype lub infekcję paciorkowcową jak u innych pacjentów ze schorzeniami przewlekłymi. Ponadto w przypadku cukrzycy często pojawiają się choroby towarzyszące, które to ryzyko zwiększają. Niektóre aspekty leczenia oraz ostre i przewlekłe powikłania choroby powodują znaczny wzrost ryzyka zachorowania. Chociaż określone zaburzenia immunologiczne, nabyte i uwarunkowane genetycznie, mogą sprzyjać infekcjom i powodować brak odpowiedzi immunologicznej, wydaje się, że szczepienie tej populacji pacjentów podwyższonego ryzyka jest efektywne. Uzasadnione jest również skuteczne wprowadzanie strategii szczepień powyższej grupy chorych.

PISMIENICTWO

- Burrow G.N., Hazlett B.E., Philips M.J.: A case of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 340–343.
- Diepersloot R.J.A., Bouter K.P., Hoekstra J.B.L.: Influenza infection and diabetes mellitus: case for annual vaccination. *Diabetes Care* 1990; 13: 876–882.
- Handwerker B.S., Fernandes G., Brown D.M.: Immune and autoimmune aspects of diabetes mellitus. *Hum. Pathol.* 1980; 11: 338–352.
- Nicholson K.G., Snacken R., Palache A.M.: Influenza immunization policies in Europe and the United States. *Vaccine* 1995; 13: 365–367.
- The National Vaccine Advisory Committee of the National Vaccine Program: Adult immunization: a report by the National Vaccine Advisory Committee. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.
- Nguyen-Van-Tam J.S., Nicholson K.G.: Influenza immunization: vaccine offer, request and uptake in high-risk patients during the 1991/2 season. *Epidemiol. Infect.* 1993; 111: 347–355.
- Ho M., Marger M., Beart J., Yip I., Shekelle P.: Is the quality of diabetes care better in a diabetes clinic or in a general medicine clinic? *Diabetes Care* 1997; 20: 472–475.
- Peters A.L., Legorreta A.P., Ossorio R.C., Davidson M.B.: Quality of outpatient care provided to diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 601–605.
- Marshall C.L., Bluestein M., Chapin C., Davis T., Gersten J., Harris C., Hodgins A., Larsen W., Rigberg H., Krishnaswami V., Darling B.: Outpatient management of diabetes mellitus in five Arizona Medicare managed care plans. *Am. J. Med. Qual.* 1996; 11: 87–93.
- Hershey C.O., Karuza J.: Assessment of preventive health care: design considerations. *Prev. Med.* 1997; 26: 59–67.
- Douvin C., Simon D., Charles M.-A., Deforges L., Bierling P., Lehner V., Budkowska A., Dhumeaux D.: Hepatitis B vaccination in diabetic patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 148–151.
- Casey J.I.: Host defense abnormalities in diabetic patients. W: *Diabetes Mellitus*. Vol 5. Rifkin H., Raskin P. red. Bowie, MD, Robert J. Brady Company, 1981; 219–223.
- Tilghman R.C., Finland M.: Clinical significance of bacteremia in pneumococcal pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1937; 59: 602–619.
- Kramer M.R., Rudensky B., Hadas-Halperin I., Isacsohn M., Melzer E.: Pneumococcal bacteremia: no change in mortality

- in 30 years: analysis of 104 cases and review of the literature. *Isr. J. Med. Sci.* 1987; 23: 174–180.
15. Austrian R., Gold J.: Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 1964; 60: 759–776.
 16. Perlino C.A., Rimland D.: Alcoholism, leukopenia, and pneumococcal sepsis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 757–760.
 17. Landesman S.H., Schiffman G.: Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high risk populations. *Rev. Infect. Dis.* 1981; 3 (supl.): S184–S196.
 18. Musher D.R.M., Chapman A.J., Goree A., Jonsson S., Briles D., Baughn R.E.: Natural and vaccine-related immunity to Streptococcus pneumoniae. *J. Infect. Dis.* 1986; 154: 245–256.
 19. Schwartz J.S.: Pneumococcal vaccine: clinical efficacy and effectiveness. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 208–220.
 20. Giebink G.S., Le C.T., Cosio F.G., Spika J.S., Schiffman G.: Serum antibody responses in high risk children and adults to vaccination with capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae. *Rev. Infect. Dis.* 1981; 3: S168–S178.
 21. Beam T.R., Crigler E.D., Goldman J.K., Schiffman G.L.: Antibody response to polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine in diabetics. *JAMA* 1980; 244: 2621–2624.
 22. Lederman M.M., Schiffman G., Rodman H.M.: Pneumococcal immunization in adult diabetics. *Diabetes* 1981; 30: 119–121.
 23. Kaneshige H.: Nonenzymatic glycosylation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1987; 36: 822–828.
 24. Diepersloot R.J.A., Bouter K.P., Beyer W.E.P., Hodkstra J.B.L., Masurel N.: Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 397–401.
 25. Diepersloot R.J.A., Bouter K.P., van Beek R., Lucas C.J., Masurel N., Erkelens D.W.: Cytotoxic T-cell response to influenza A subunit vaccine in patients with type 1 diabetes mellitus. *Neth. J. Med.* 1989; 35: 68–75.
 26. Feery B.J., Hartman L.J., Hampson A.W., Proietto J.: Influenza immunization in adults with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983; 6: 475–478.
 27. Kaye W.A., Adri M.N.S., Soeldner J.S., Rabinowe S.L., Kaldany A., Kahn C.R., Bistran B., Srikanta S., Ganda O.P., Eisenbarth G.S.: Acquired defect in interleukin-2 production in patients with type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 920–924.
 28. Drell D.W., Notkins A.L.: Multiple immunological abnormalities in patients with type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 132–143.
 29. Herold K.C., Huen H., Gould L., Traisman H., Rubenstein A.H.: Alterations in lymphocyte sub populations in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: exploration of possible mechanisms and relationships to autoimmune phenomena. *Diabetologia* 1984; 27: 102–105.
 30. Katz S., Klein B., Elian I., Fishman P., Djaldetti M.: Phagocytotic activity of monocytes from diabetic patients. *Diabetes Care* 1983; 6: 479–482.
 31. Nolan C.M., Beaty H.N., Bagdade J.D.: Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978; 27: 889–894.
 32. Bybee J.D., Rogers D.E.: The phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes obtained from patients with diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med.* 1964; 64: 1–13.
 33. Rayfield E.J., Ault M.J., Keusch G.T., Brothers M.J., Nechemias C., Smith H.: Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am. J. Med.* 1982; 72: 439–450.
 34. Chandler P.T., Chandler S.D.: Pathogenic carrier rate in diabetes mellitus. *Am. J. Med. Sci.* 1977; 273: 259–265.
 35. Finn P.D., Holden F.A.: Observations and comments concerning the isolation of group B β -hemolytic streptococci from human sources. *Can. Med. Assoc. J.* 1970; 103: 249–252.
 36. Casey J.I., Maturio S., Albin J., Edberg S.C.: Comparison of carriage rates of group B Streptococcus in diabetic and non-diabetic persons. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 116: 704–708.
 37. Watkins P.J., Soler N.G., Fitzgerald M.G., Malins J.M.: Diabetic ketoacidosis during the influenza epidemic. *Br. Med. J.* 1970; 4: 89–91.
 38. Bouter K.P., Diepersloot R.J.A., van Romunde L.K.J., Uitslager R., Masurel N., Hoekstra J.B.L., Erkelens D.W.: Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976–1979 in the Netherlands. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1991; 12: 61–68.
 39. Glezen W.P., Decker M., Perrotta D.M.: Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978–1981. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987; 136: 550–555.
 40. Schwarzmann S.W., Adler J.L., Sullivan R.J., Marine W.M.: Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968–1969. *Arch. Intern. Med.* 1971; 127: 1037–1041.
 41. Bisno A.L., Griffin J.P., Van Epps K.A., Niell H.B., Rytel M.W.: Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968–1969 epidemic. *Am. J. Med. Sci.* 1971; 261: 251–263.
 42. Ficiocioglu C., Mikla S., Midilli K., Aydin A., Cam H., Ergin S.: Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. *Acta. Paediatr. Jpn.* 1995; 37: 687–690.
 43. Wismans P.J., van Hattum J., de Gast G.C., Bouter K.P., Diepersloot R.J.A., Maikoe T.J., Mudde G.C.: A prospective study of in vitro anit-HBs producing B cells (Spot-ELISA) following primary and supplementary vaccination with a recombinant hepatitis B vaccine in insulin dependent diabetic patients and matched controls. *J. Med. Virol.* 1991; 35: 216–222.
 44. Broome C.V., Facklam R.R., Fraser D.W.: Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 549–552.
 45. Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F., Lipman H.B., Broome C.V., Facklam F.R.: Pneumococcal polysaccharide and vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826–1831.
 46. Bolan G., Broome C.V., Facklam R.R., Plikaytis B.D., Fraser D.W., Schlech W.E. III: Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 1–6.
 47. Forrester H.L., Jahnigen D.W., LaForce F.M.: Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am. J. Med.* 1987; 83: 425–430.
 48. Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R., Schroeder D., Parcells V., Margolis A., Adair R.K., Clemens J.D.: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1453–1460.
 49. Nichol K.L., Margolis K.L., Wuorenma J., Von Sternberg T.: The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 778–784.
 50. Strikas R., Cook P., Kuller L., Talbott E., Plouffe J., File T., Poggio E., Kidder D., Baughman A., Manoharan A., Hutton E.: Case control study in Ohio and Pennsylvania on prevention of hospitalization by influenza vaccination. *W: Options for the Control of Influenza II.* Hannoun C., Klenk H.D., Kendal A.P., Ruben F.L. red. Amsterdam, Excerpta Medica 1993; 153–160.
 51. Martin W.J.: Recent changes in the death rate from influenza. *Br. Med. J.* 1950; 1: 267–268.
 52. Stocks P., Camb M.D.: Influenza epidemics on the certified causes of death. *Lancet* 1935; ii: 386–395.
 53. Eickhoff T.C., Sherman I.L., Serfling R.E.: Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. *JAMA* 1961; 176: 104–110.

54. Petersdorf R.G., Fusco J.J., Harter D.H., Albrink W.S.: Pulmonary infections complicating Asian influenza. *Arch. Intern. Med.* 1959; 103: 262–272.
55. Housworth J., Langmuir A.D.: Excess mortality from epidemic influenza, 1957–1966. *Am. J. Epidemiol.* 1974; 100: 40–48.
56. Cameron A.S., Roder D.M., Esterman A.J., Moore B.W.: Mortality from influenza and allied infections in South Australia during 1969–1981. *Med. J. Aust.* 1985; 142: 14–17.
57. McBean A.M., Babish J.D., Warren J.L., Melson E.A.: The effect of influenza epidemics on the hospitalization of persons 65 years and older. W: *Options for the Control of Influenza II*. Hannoun C., Klenk H.D., Kendal A.P., Ruben F.L. red. Amsterdam, Excerpta Medica 1993; 25–37.
58. Carrat F., Valleron A.-J.: Influenza mortality among the elderly in France, 1980–90.: how many deaths may have been avoided through vaccination? *J. Epidemiol. Comm. Health* 1995; 49: 419–425.
59. Barker W.H., Mullooly J.P.: Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 85–89.
60. Alling D.W., Blackwelder W.C., Stuart-Harris C.H.: A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968–1976. *Am. J. Epidemiol.* 1981; 113: 30–43.
61. Nguyen-Van-Tam J.S., Nicholson K.G.: Influenza deaths in Leicestershire during the 1989–90 epidemic: implications for prevention. *Epidemiol. Infect.* 1992; 108: 537–545.
62. Goslings W.R.O., Mulder J., Djajadiningrat J., Masurel N.: Staphylococcal pneumonia in influenza: in relation to antecedent staphylococcal skin infection. *Lancet* 1959; ii: 428–430.
63. Winterbauer R.H., Ludwig W.R., Hammar S.P.: Clinical course, management , and long term sequelae of respiratory failure due to influenza viral pneumonia. *Johns Hopkins Med. J.* 1977; 141: 148–155.
64. Giles C., Shuttleworth E.M.: Post-mortem findings in 46 influenza deaths. *Lancet* 1957; ii: 1224–1226.
65. Sabin A.B.: Mortality from pneumonia and risk conditions during influenza epidemics. *JAMA* 1977; 237: 2823–2828.
66. McElhaney J.E., Pinkoski M.J., Au D., Lechelt K.E., Bleackley R.C., Meneilly G.S.: Helper and cytotoxic T lymphocyte responses to influenza vaccination in healthy compared to diabetic elderly. *Vaccine* 1996; 14: 539–544.
67. Possilli P., Gale W.A.M., Visalli N., Baroni M., Crovari P., Frighi V., Cavallo M.G., Andreani D.: The immune response to influenza vaccination in diabetic patients. *Diabetologia* 1986; 29: 850–854.
68. Scheinin T., Tran-Minh N.-N., Kontiainen S.: T cell responses to PPD in BCG- vaccinated children with insulin-dependent diabetes mellitus and controls. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 337–338.
69. Ruben F.L., Fireman P., LaPorte R.E., Drash A.L., Uhrin M., Vergona R.: Immune re-sponses to killed influenza vaccine in patients with type 1 diabetes: altered response associated with HLA-D3 and DR4. *J. Lab. Clin. Med.* 1988; 112: 595–602.
70. Hiltunen M., Hyoty H., Leinikki P., Akerblom H.K., Tuomilehto J., Vesikari T.: Low mumps antibody levels induced by mumps-measles-rubella vaccinations in type 1 diabetic children. *Diabet. Med.* 1994; 11: 942–946.
71. El-Reshaid K., Al-Mufti S., Johny K.V., Sugathan T.N.: Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. *Vaccine* 1994; 12: 223–228.
72. Bouter K.P., Diepersloot R.J.A., Wismans P.J., Gmelig Meyling F.H.J., Hoekstra J.B.L., Heijtkink R.A., van Hattum J.: Humoral immune response to a yeast-derived hepatitis B vaccine in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1992; 9: 66–69.
73. Fedson D.S., Wajda A., Nicol J.P., Hammond G.W., Kaiser D.L., Roos L.L.: Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 1993; 270: 1956–1961.
74. Foster D.A., Talsma A., Furumoto-Dawson A., Ohmit S.E., Margulies J.R., Arden N.H., Monto A.S.: Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136: 296–307.
75. Gross P.A., Quinnan G.V., Rodstein M., LaMontagne J.R., Kaslow R.A., Saah A.J., Wallenstein S., Neufeld R., Denning C., Gaerlan P.: Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population: a prospective study. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 562–565.
76. Edmondson W.P., Rothenberg R., White P.W., Gwaltney J.M.: A comparison of subcutaneous, nasal, and combined influenza vaccination. II. Protection against natural challenge. *Am. J. Epidemiol.* 1971; 93: 480–486.
77. Stuart W.H., Dull B., Newton L.H., McQueen J.L., Schiff E.R.: Evaluation of monovalent influenza vaccine in a retirement community during the epidemic of 1965–66. *JAMA* 1969; 209: 232–238.
78. Patriarca P.A., Weber J.A., Parker R.A., Hall W.N., Kendal A.P., Bregman D.J., Schonberger L.B.: Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* 1985; 252: 1136–1139.
79. Strassburg M.A., Greenland S., Sorvillo F.J., Lieb L.E., Habel L.A.: Influenza in the elderly: report of an outbreak and a review of vaccine effectiveness reports. *Vaccine* 1986; 4: 38–44.
80. Gross P.A., Hermogenes A.W., Sacks H.S., Lau J., Levandowski R.A.: The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 518–527.
81. Barker W.H., Mullooly J.P.: Influenza vaccination of elderly persons: reduction in pneumonia and influenza hospitalizations and deaths. *JAMA* 1980; 244: 2547–2549.
82. Saah A.J., Neufeld R., Rodstein M., Montague J.R., Blackwelder W.C., Gross P., Quinnan G., Kaslow R.A.: Influenza vaccine and pneumonia mortality in a nursing home population. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 2353–2357.
83. Mullooly J.P., Bennett M.D., Hornbrook M.C., Barker W.H., Williams W.W., Patriarca P.A., Rhodes P.H.: Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 947–952.
84. Nguyen-Van-Tam J.S., Ahmed A.H., Nicholson K.G., Pearson J.C.G.: Reduction in hospital admissions for pneumonia, influenza, bronchitis and emphysema associated with influenza vaccine during the 1989–90 epidemic in Leicestershire, UK. W: *Options for the Control of Influenza II*. Hannoun C., Klenk H.D., Kendal A.P., Ruben F.L. red. Amsterdam, Excerpta Medica 1993; 107–112.
85. Monto A.S., Ohmit S.E., Foster D.A., Furumoto-Dawson A., Arden N.A.: Case-control study in Michigan on prevention of hospitalization by vaccination, 1989–1991. W: *Options for the Control of Influenza II*. Hannoun C., Klenk H.D., Kendal A.P., Ruben F.L. red. Amsterdam, Excerpta Medica, 1993; 135–141.
86. Paul W.S., Cowan J., Jackson G.G.: Acute respiratory illness among immunized and nonimmunized patients with high-risk factors during a split season of influenza A and B. *J. Infect. Dis.* 1988; 157: 633–639.
87. Nicholson K.G., Stone A.J., Botha J.L., Raymond N.T.: Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. W: *Options for the Control of Influenza III*. Brown L.E., Hampson A.W., Webster R.G. red. Elsevier Science, 1996; 113–118.
88. CDC: Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46: 1–24.
89. Stuart-Harris C.H., Franks Z., Tyrrell D.: Deaths from influenza: a statistical and laboratory investigation. *Br. Med. J.* 1950; 1: 263–266.
90. Moss J.M.: Pneumococcus infection in diabetes mellitus: is this a justification for immunization? *JAMA* 1980; 243: 2301–2303.

91. Fedson D.S., Chiarello L.A.: Previous hospital care and pneumococcal bacteremia: importance for pneumococcal immunization. *Arch. Intern. Med.* 1983; 143: 885-889.
92. Finkelstein M.S., Petkun W.M., Freedman M.L., Antopol S.C.: Pneumococcal bacteremia in adults: age-dependent differences in presentation and in outcome. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1983; 31: 19-27.
93. Mylotte J.M., Beam T.R. Jr.: Comparison of community-acquired and nosocomial pneumococcal bacteremia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123: 265-268.
94. Watanakunakorn C., Greifenstein K.S., Jarjoura D.G., Blend D., Cugino A., Ognibene A.J.: Pneumococcal bacteremia in three community teaching hospitals from 1980 to 1989. *Chest.* 1993; 103: 1152-1156.
95. Alvarez S., Guarderas J., Shell C.G., Hotsclaw-Berk S., Berk S.L.: Nosocomial pneumococcal bacteremia. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 1509-1512.
96. Austrian R.: Random gleanings from a life with the pneumococcus. *J. Infect. Dis.* 1975; 131: 474-484.
97. Bruyn G.A.W., van der Meer J.W.M., Hermans J., Knoppert W.: Pneumococcal bacteremia in adults over a 10-year period at University Hospital, Leiden. *Rev. Infect. Dis.* 1988; 10: 446-450.
98. Chang J.I., Mylotte J.M.: Pneumococcal bacteremia: update from an adult hospital with a high rate of nosocomial cases. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1987; 35: 747-754.
99. Ruben F.L., Norden C.W., Korica Y.: Pneumococcal bacteremia at a medical/surgical hospital for adults between 1975-1980. *Am. J. Med.* 1984; 77: 1091-1094.
100. Filice G.A., Darby C.P., Fraser D.W.: Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina. *Am. J. Epidemiol.* 1980; 112: 828-835.
101. Mufson M.A., Kruss D.M., Wasil R.E., Metzger W.I.: Capsular types and outcome of bacteremic pneumococcal disease in the antibiotic era. *Arch. Intern. Med.* 1974; 134: 505-510.
102. Hook E.W., Horton C.A., Schaberg D.R.: Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal bacteremia. *JAMA* 1983; 249: 1055-1057.
103. Gransden W.R., Eykyn S.J., Phillips I.: Pneumococcal bacteremia: 325 episodes diagnosed at St Thomas's Hospital. *Br. Med. J.* 1985; 290: 505-508.
104. Gruer L.D., McKendrick M.W., Geddes A.M.: Pneumococcal bacteremia: a continuing challenge. *Q. J. Med.* 1984; 210: 259-270.
105. Smit P., Oberholzer D., Hayden-Smith S., Koornhof H.J., Hilleman M.R.: Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238: 2613-2616.
106. Austrian R., Douglas R.M., Shiffman G., Coetzee A.M., Koornhof H.J., Hayden-Smith S., Reid R.D.: Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1976; 89: 184-189.
107. Schwartz J.S.: Pneumococcal vaccine: clinical efficacy and effectiveness. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 208-220.
108. Simberkoff M.S., Cross A.P., Al-Ibrahim M., Baltch A.L., Geisler P.J., Nadler J., Richmond A.S., Smith R.P., Schiffman G., Shepard D.S., Van Eeckhout J.P.: Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients: results of a veterans administration cooperative study. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1318-1327.
109. Shapiro E.D.: Pneumococcal vaccine failure. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1272-1273.
110. Hirschman J.V., Lipsky B.A.: Pneumococcal vaccine in the United States: a critical analysis. *JAMA* 1981; 246: 1428-1432.
111. Fraser D.R., Broom C.V.: Pneumococcal vaccine: to use or not (editorial). *JAMA* 1981; 245: 498-499.
112. Shapiro E.D., Clemens J.D.: A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann. Intern. Med.* 1984; 104: 325-330.
113. Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H., King L.R., Zwick W.C., Schwartz J.S.: The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 653-657.
114. Koivula I., Sten M., Leinonen M., Makela P.H.: Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am. J. Med.* 1997; 103: 281-290.
115. CDC: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46: 1-25.
116. Public Health Service: *Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives*. Washington, DC, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1991; 122-123 (DHHS publ. no. PHS 91-50213).
117. Bergner L., Yergy A.S.: Low income and barriers to use of health services. *N. Engl. J. Med.* 1968; 278: 541-546.
118. CDC: Missed opportunities for pneumococcal and influenza vaccination of Medicare pneumonia inpatients: 12 western states, 1995. *MMWR* 1997; 46: 919-923.
119. Carlin E., Carlson R., Nordin J.: Using continuous quality improvement tools to improve pediatric immunization rates. *Jt. Comm. J. Qual. Improv.* 1996; 22: 277-288.
120. Zimmerman R.K., Ruben F.L., Ahwesh M.A.: Influenza, influenza vaccine, and amantadine/rimantadine. *J. Fam. Pract.* 1997; 45: 107-124.
121. Barton M.B., Schoenbaum S.C.: Improving influenza vaccination performance in an HMO setting: the use of computer-generated reminders and peer comparison feedback. *Am. J. Public Health* 1990; 80: 534-536.
122. Klachko D.M., Wright D.L., Gardner D.W.: Effect of a micro-computer-based registry on adult immunizations. *J. Fam. Pract.* 1989; 29: 169-172.
123. Fedson D.S.: Improving the use of pneumococcal vaccine through a strategy of hospital-based immunization: a review of its rationale and implications. *J. Am. Geriatric Soc.* 1985; 33: 142-150.
124. Fedson D.S., Wajda A., Nicol J.P., Roos L.L.: Disparity between influenza vaccination rates and risks for influenza-associated hospital discharge and death in Manitoba in 1982-1983. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 550-555.
125. Barker W.H., Mullooly J.P.: Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch. Intern. Med.* 1992; 142: 85-89.
126. Nichol K.L., MacDonald R.M., Hauge M.: Factors associated with influenza and pneumococcal vaccination behavior among high-risk adults. *J. Gen. Intern. Med.* 1996; 11: 673-677.
127. Cheney C., Ramsdell J.W.: Effect of medical records' checklists on implementation of periodic health measures. *Am. J. Med.* 1987; 83: 129-136.
128. Tierney W.M., Hui S.L., McDonald C.J.: Delayed feedback of physician performance versus immediate reminders to perform preventive care. *Med. Care* 1986; 24: 659-666.
129. Winickoff R.N., Coltin K.L., Morgan M.M., Buxbaum R.C., Barnett G.O.: Improving physician performance through peer comparison feedback. *Med. Care* 1984; 22: 527-534.
130. McDowell I., Newell C., Rosser W.: Comparison of three methods of recalling patients for influenza vaccination. *Can. Med. Assoc. J.* 1986; 135: 991-997.
131. Mullooly J.P.: Increasing influenza vaccination among high-risk elderly: a randomized controlled trial of a mail cue in an HMO setting. *Am. J. Public Health* 1987; 77: 626-627.
132. Crouse B.J., Nichol K., Peterson D.C., Grimm M.B.: Hospital-based strategies for improving influenza vaccination rates. *J. Fam. Pract.* 1994; 38: 258-261.
133. Fedson D.S., Kessler H.A.: A hospital-based influenza immunization program, 1977-78. *Am. J. Public Health* 1983; 73: 442-445.

134. Wood D., Halfon N., Donald-Sherbourne C., Mazel R.M., Schuster M., Hamlin J.S., Pereyra M., Camp P., Grabowsky M., Duan N.: Increasing immunization rates among inner-city, African American children: a randomized trial of case management. *JAMA* 1998; 279: 29–34.
135. Fedson D.S.: Influenza and pneumococcal immunization strategies for physicians. *Chest* 1994; 91: 436–443.
136. Fiebach N., Beckett W.: Prevention of respiratory infections in adults: influenza and pneumococcal vaccines. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2545–2557.
137. Finland M., Peterson O.L., Strauss E.: Staphylococcal pneumonia occurring during an epidemic of influenza. *Arch. Intern. Med.* 1942; 70: 183–205.
138. Martin C.M., Kunin C.M., Gottlieb L.S., Barnes M.W., Liu C., Finland M.: Asian influenza A in Boston, 1957–1958: observations in thirty-two influenza-associated fatal cases. *Arch. Intern. Med.* 1959; 103: 515–531.
139. Martin C.M., Kunin C.M., Gottlieb L.S., Finland M.: Asian influenza A in Boston, 1957–1958: severe staphylococcal pneumonia complicating influenza. *Arch. Intern. Med.* 1959; 103: 532–542.
140. Oseasohn R., Adelson L., Kaji M.: Clinicopathologic study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. *N. Engl. J. Med.* 1959; 260: 509–518.
141. Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F. Jr., Griffin M.R.: Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999; 281: 901–907.

