

CONFIDENZIALE

INFEZIONI RESPIRATORIE E RISCHIO DI EVENTI CORONARICI

ACUTI: RILEVANZA DELLA PREVENZIONE VACCINALE

Le malattie cardiovascolari ischemiche rappresentano una rilevante causa di morbosità e mortalità nei paesi industrializzati. I fattori di rischio individuati sono molteplici e tra di essi le evidenze scientifiche hanno proposto il ruolo patogenetico delle infezioni respiratorie acute che alimentano i fenomeni infiammatori alla base del processo ateromasico. La medicina preventiva offre il suo contributo alla riduzione del rischio di malattia e al miglioramento dello stato di salute del singolo e della collettività: le vaccinazioni, ove disponibili, rappresentano pertanto un utile strumento di prevenzione primaria che devono integrare gli altri interventi preventivi e clinici disponibili. Il presente documento si propone di fornire una panoramica dettagliata ed aggiornata delle evidenze disponibili sul ruolo delle infezioni respiratorie ed eventi cardiovascolari e sulla relazione tra vaccinazione antinfluenzale ed antipneumococcica e riduzione del rischio cardiovascolare.

Natura infiammatoria dell'aterosclerosi

L'aterosclerosi è una condizione infiammatoria che inizia con un danno al tessuto endoteliale. Le alterazioni della funzionalità dell'endotelio possono essere causate da una varietà di stimoli, tra cui l'aumento della colesterolemia, l'esposizione al fumo, il diabete o l'ipertensione; queste alterazioni aumentano la permeabilità alle lipoproteine LDL e promuovono la migrazione dei leucociti a livello dell'intima [1,2,3,4]. All'interno della parete dell'arteria, le LDL subiscono ossidazione, che aggrava la disfunzione endoteliale e l'infiammazione dell'intima [2]. I monociti si differenziano in macrofagi che, tramite l'internalizzazione delle LDL ossidate, diventano cellule schiumose, la popolazione cellulare tipica riscontrabile a livello dell'ateroma. Similmente, i linfociti T CD4 infiltrati proliferano e secernono citochine, promuovendo a loro volta il processo infiammatorio. Di conseguenza, si osserva la formazione di strie lipidiche, lo stadio morfologico più precoce dell'ateroma, e la loro trasformazione in lesioni aterosclerotiche, composte da un core lipidico e un cappuccio fibroso connettivale

Sindrome coronarica acuta

La lenta crescita delle placche aterosclerotiche causa una progressiva ostruzione coronarica, potenzialmente esitabile in angina. Tuttavia, la maggior parte delle sindromi coronariche deriva da complicanze di natura trombotica a livello di lesioni non necessariamente significative dal punto di vista emodinamico [5]. La superficie di queste lesioni viene compromessa, esponendo elementi trombogenici sottostanti (collagene, fosfolipidi, fattore tissutale e molecole di adesione matrice-piastrine) che portano alla formazione di un trombo acuto o subacuto [6,7,8]. Questo fatto, insieme ad altri fattori quali l'entità dell'ostruzione, la presenza di vasocostrizione e il bilancio tra la richiesta metabolica e l'apporto del muscolo cardiaco, determina lo sviluppo di un evento coronarico acuto [6,7,8,9,10,11,12,13,14].

Il ruolo delle infezioni acute

L'infiammazione ha un ruolo centrale nel promuovere lo sviluppo delle sindromi coronariche acute [15]. Queste sono infatti precedute da elevate concentrazioni dei marker infiammatori nel sangue [16,17,18,19]. Rispetto ai pazienti con coronaropatia stabile, i pazienti con sindrome coronarica acuta mostrano una maggiore attività infiammatoria in tutto il letto coronarico.

Le infezioni acute, oltre a suscitare risposte infiammatorie sistemiche, possono anche avere effetti infiammatori diretti sulle placche aterosclerotiche. Nei topi mancanti di apolipoproteina E, modello animale tipico per l'aterosclerosi, l'infezione con il virus dell'influenza promuove l'infiammazione acuta, la proliferazione delle cellule muscolari lisce e la deposizione di fibrina nelle placche, similmente a quanto accade nelle placche coronariche dopo infarto miocardico acuto fatale [20]. I pazienti deceduti per infezioni sistemiche acute hanno un numero sostanzialmente più alto di macrofagi e linfociti T nella avventizia coronarica e nel tessuto adiposo periaavventiziale, e di cellule dendritiche nell'intima-media rispetto a soggetti morti senza infezioni [21].

La formazione di trombi alla superficie della placca è una fase essenziale nell'evoluzione della sindrome coronarica e le infezioni acute possono promuovere la formazione di trombi in diversi modi [22]. Le piastrine possono essere attivate direttamente dai patogeni e dalla risposta infiammatoria che essi suscitano [23,24]. Inoltre le infezioni acute possono causare vasocostrizione coronarica e ridurre ulteriormente il lume del segmento coronarico aterosclerotico

[11,25,26]. Tutti questi effetti possono essere potenziati dall'aumentata concentrazione di catecolamine endogene [27].

INFEZIONI RESPIRATORIE ACUTE ED EVENTI CARDIOVASCOLARI

Vi sono evidenze consistenti a supporto di un'associazione tra le sindromi coronariche acute e le infezioni respiratorie. Entrambe hanno una variabilità stagionale, con picco in inverno [28,29]. I sintomi respiratori acuti precedono fino a un terzo delle sindromi coronariche acute [30,31,32,33,34]. Ampi studi retrospettivi hanno osservato un aumento di due-tre volte del rischio di eventi coronarici entro 1-2 settimane da un'infezione respiratoria [32,35,36]. Questi studi mostrano anche che l'aumento del rischio è maggiore durante i giorni immediatamente successivi all'infezione, poi decresce col tempo, ma resta significativo fino a tre mesi [35,36]. Inoltre, un grande studio retrospettivo [37] ha mostrato che il trattamento precoce dell'influenza nei pazienti con malattia cardiovascolare è associato a una riduzione del 60% del rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti, tra cui le sindromi coronariche acute, nel mese successivo alla diagnosi di infezione.

Studi ecologici

Sono stati condotti diversi studi ecologici sull'associazione tra i tempi delle epidemie influenzali e i trend di mortalità per cause cardiovascolari [33,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51] o di incidenza di infarto miocardico [52]. Tutte queste analisi riportano un aumento di questi eventi durante le stagioni influenzali. Sei studi hanno esaminato le associazioni statistiche tra i tassi settimanali o mensili di influenza e i tassi di morte per patologie cardiovascolari, riportando coefficienti di correlazione da 0,61 a 0,77 in 5 studi [38,39,43,49,53], mentre il sesto stimava coefficienti età-specifici di 0,77 per i soggetti di 45-64 anni, 0,87 per 65-75 anni e 0,98 per gli ultrasessantacinquenni [45]. Complessivamente questi coefficienti suggeriscono una correlazione medio-forte. Altri due studi hanno osservato che un numero sostanzialmente più alto di decessi per ischemie cardiache si verifica durante le settimane di epidemia influenzale, rispetto agli altri periodi dell'anno [40,48]. Due studi riportano coefficienti di correlazione tra influenza e morte per infarto miocardico acuto di 0,38 e 0,5 [48,49].

Alcuni studi ecologici hanno stimato l'eccesso di mortalità secondario all'influenza (o alle sindromi para-influenzali), ad esempio utilizzando i sistemi di sorveglianza nazionale per calcolare il numero di morti in periodi senza influenza. Nove studi [33,38,41,44,45,46,47] riportano una percentuale di questo eccesso attribuibile alle cause cardiovascolari variabile dal 18% (nel 1918 negli Stati Uniti [41]) al 66% (nel 1979 in Olanda [47]).

Studi osservazionali

Sette studi osservazionali (6 studi caso-controllo [30,32,35,54,55] e 2 serie di casi auto-controllati [36,56]) hanno esaminato l'occorrenza di una recente infezione respiratoria acuta in pazienti con infarto del miocardio. Le infezioni erano identificate tramite i sintomi auto-riportati o dalle registrazioni dei medici di famiglia. Cinque studi riportano associazioni statisticamente significative, con odds ratio (OR) o rate ratio (RR) tra 2,1 (IC 95% 1,4-3,2) [35] e 4,95 (4,43-5,53) [36]. Il rischio tende ad aumentare con l'età [56]. Uno studio non mostrava alcun effetto di recenti infezioni respiratorie (1,0; 0,5-1,9; $p=0,98$), ma evidenziava un'associazione significativa con la febbre recente (5,9; 2,0-16,8; $p<0,001$) [30]. Un ultimo studio suggeriva un'associazione tra due o più visite dal medico di famiglia per un'infezione al tratto respiratorio superiore e l'infarto miocardico acuto [55]. Tre di questi studi descrivono anche un maggior rischio di infarto miocardico nei giorni immediatamente successivi a un'infezione respiratoria [32,35,36]. Il più ampio di essi, una serie di casi auto-controllati su oltre 20.000 pazienti del General Practice Research Database britannico, riportava un rate ratio di incidenza di 4,95 (4,43-5,53) per infarto miocardico acuto entro 3 giorni dall'infezione, che diminuiva a 3,2 nei giorni 4-7, a 2,8 nei giorni 8-14 e a 1,4 nei giorni 15-28 [36]. Un trend simile è stato riportato da altri due studi caso-controllo condotti utilizzando i database della medicina generale [32].

Altri 5 studi [[31,57,58,59,60] hanno utilizzato l'esposizione specifica a sindromi para-influenzali, definite da particolari sintomi clinici. Due studi caso-controllo riportano un'associazione positiva statisticamente significativa tra una recente sindrome para-influenzale e l'infarto miocardico acuto, con OR di 3,8 (1,4-10,8; $p=0,011$) [58] e di 3,0 (1,1-8,2; $p=0,03$) [31]. Altri due studi caso-controllo hanno mostrato un'associazione positiva ma non significativa [57,58,59]. Nel quinto studio case-crossover su 2264 pazienti con infarto miocardico acuto, 347 (19%) riportavano una recente sindrome para-influenzale o altre infezioni [60]; in questi pazienti, la probabilità relativa che si verificasse un infarto miocardico nei 7 giorni dopo la comparsa dell'infezione era di 2,4 (1,7-3,74).

Quattro studi caso-controllo hanno esaminato l'esposizione a influenza tramite test su campioni sierici per la ricerca di anticorpi anti IgG usando la metodica ELISA [61] o mediante l'uso di reazioni di fissazione del complemento per la ricerca di anticorpi contro l'influenza in campioni raccolti nelle fasi acute e di convalescenza [31,57,59]. Solo il primo di questi studi ha riportato un OR significativamente alto per l'influenza A (OR 7,5; 1,3-47,0; p=0,023) e per l'influenza B (27,3; 6,6-113,8; p<0,001) nei casi di infarto miocardico acuto rispetto ai controlli [62]. Altri due studi hanno riportato associazioni non significative [57,59], mentre nel quarto studio non è stato possibile calcolare l'OR perché in nessun gruppo sono stati rilevati anticorpi contro l'influenza [31]. Un altro studio caso-controllo [61] ha osservato che la prevalenza di antigeni per il virus influenzale nei polmoni di pazienti deceduti non differiva significativamente tra chi era morto per infarto miocardico acuto e chi era morto di cancro.

Alcuni studi osservazionali hanno riportato un aumento dell'incidenza di sindromi coronariche in soggetti con polmonite pneumococcica [63,64,65,66]. Recentemente è stato osservato che i pazienti con polmonite batterica, rispetto a un gruppo di controllo ospedalizzato con altre diagnosi, hanno un rischio circa otto volte maggiore di sviluppare sindrome coronarica entro due settimane dal ricovero [63]. Anche in queste analisi, il rischio era più alto nei giorni immediatamente successivi all'ospedalizzazione, poi diminuiva col tempo. Ramirez e colleghi hanno riportato che il 15% dei pazienti con grave polmonite acquisita in comunità aveva un infarto miocardico acuto al momento del ricovero ospedaliero [66]; l'infarto miocardico si manifestava anche nel 20% dei pazienti ricoverati con un'infezione meno grave, ma in cui il trattamento non era stato efficace [67].

In sintesi

L'insieme delle evidenze, seppur prodotte con metodologie differenti, supporta il ruolo patogenetico delle infezioni respiratorie nel determinismo degli eventi coronarici acuti, mostrando generalmente un aumento del rischio cardiovascolare in corso di infezioni respiratorie.

LE VACCINAZIONI CONTRO LE INFEZIONI RESPIRATORIE

Le epidemie stagionali di influenza

L'influenza costituisce un importante problema di sanità pubblica a causa della sua elevata incidenza, per lo più concentrata durante la stagione invernale. La malattia può avere decorso asintomatico, ma nella maggior parte dei casi i sintomi più comuni includono febbre, tosse, mal di gola, dolori muscolari e delle articolazioni, cefalea e malessere generale. Nei casi non complicati, i sintomi si risolvono spontaneamente entro una settimana dall'esordio [68]. I casi gravi di influenza possono essere causati direttamente dai virus influenzali o da sovra-infezioni batteriche o virali che si verificano dopo che il virus influenzale ha procurato un danno immunitario a livello delle basse vie respiratorie [68]. I casi gravi e le complicanze dell'influenza sono più frequenti nei soggetti al di sopra dei 65 anni di età e in determinate categorie di rischio, quali ad esempio i pazienti affetti da diabete, malattie immunitarie o cardiovascolari e respiratorie [69].

Le epidemie influenzali annuali sono associate a elevata morbosità e mortalità. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che in media circa 40.000 persone muoiano prematuramente ogni anno a causa dell'influenza nell'UE. Il 90% dei decessi si verifica in soggetti di età superiore ai 65 anni, specialmente tra quelli con patologie croniche. Oltre ai decessi, si verificano anche molti più ricoveri derivanti da complicazioni [70].

In Italia l'attività di sorveglianza epidemiologica delle sindromi influenzali o simil-influenzali (*influenza-like-illness*, ILI) è coordinata dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con il Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza (CIRI) di Genova e con il contributo della rete di medici sentinella Influnet. I dati indicano che le ILI interessano ogni anno il 4-12% della popolazione italiana, a seconda delle caratteristiche del virus influenzale circolante in una determinata stagione. La stagione 2012-2013, è stata caratterizzata da un'incidenza cumulativa medio alta pari a 105 casi per 1000 assistiti. L'incidenza cumulativa osservata nelle due fasce di età pediatrica è stata di 265 casi per 1000 assistiti nella fascia di età 0-4 anni e di 194 casi per 1000 assistiti nella fascia 5-14 anni. L'incidenza decresce all'aumentare dell'età, e raggiunge il valore minimo negli anziani (90 casi per 1000 assistiti tra 15 e 64 anni, a 37 casi per 1000 tra gli individui di età pari o superiore a 65 anni) [70].

L'attività di monitoraggio virologico nazionale viene svolta dal Centro Nazionale OMS per l'Influenza (NIC) dell'Istituto Superiore di Sanità (Dipartimento di Malattie Infettive), in collaborazione con una rete di laboratori di riferimento regionale validati dal NIC.) [70].

Le vaccinazioni in Italia

La prevenzione dell'influenza e di altre infezioni respiratorie può avvalersi, oltre che di strategie igienico-comportamentali, della somministrazione di vaccinazioni specifiche.

La composizione del vaccino antinfluenzale cambia ogni anno in base alle informazioni sui ceppi virali circolanti e sulla loro diffusione epidemiologica raccolte dal Global Influenza Surveillance Network dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che si avvale della collaborazione dei National Influenza Centres (NIC) presenti in 83 Paesi.

I vaccini antinfluenzali disponibili in Italia sono tutti di tipo "inattivato" e sono classificabili nei seguenti tipi:

- Vaccino split, contenente virus influenzali frammentati
- Vaccino a subunità, contenente solo gli antigeni di superficie (emoagglutinine e neuroaminidasi)
- Vaccino virosomiale, contenente gli antigeni di superficie (emoagglutinine e neuroaminidasi) legati a virosomi come sistema carrier/adiuvante
- Vaccino adiuvato, contenente gli antigeni di superficie emulsionati a un adiuvante oleoso metabolizzabile (MF59)
- Vaccino intradermico, consistente in un vaccino split confezionato in una siringa particolare che permette di inoculare nel derma la dose desiderata (concentrata in 0,1 ml di volume).

La vaccinazione antinfluenzale è indicata per tutti i soggetti che desiderano evitare la malattia influenzale e che non abbiano specifiche controindicazioni. L'organizzazione Mondiale della Sanità indica quale obiettivo primario la prevenzione delle forme gravi e complicate di influenza e la riduzione della mortalità in gruppi ad aumentato rischio. Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 stabilisce gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale nei soggetti target: 75% come obiettivo minimo perseguibile e 95% come obiettivo ottimale. I principali destinatari dell'offerta vaccinale sono le persone di età pari o superiore a 65 nonché le persone di tutte le età con alcune patologie di base che aumentano il rischio di complicanze da influenza o quelle più esposte al contagio per ragioni professionali [70]. Per questi soggetti, la vaccinazione antinfluenzale stagionale è promossa ed economicamente sostenuta attraverso un'offerta attiva e gratuita da parte del Servizio Sanitario Nazionale .

Categoria	Dettaglio
-----------	-----------

1	Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	
2	Bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza	<ul style="list-style-type: none"> a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva, BPCO) b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30 e gravi patologie concomitanti) d) insufficienza renale cronica e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie f) tumori g) malattie congenite o acquisite che comportino carenza di produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici j) patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari) k) epatopatie croniche
3	Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.	
4	Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.	
5	Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.	
6	Medici e personale sanitario di assistenza.	
7	Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio.	
8	Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori	<ul style="list-style-type: none"> a) Forze di polizia b) Vigili del fuoco c) Altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo

		svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie. d) Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.
9	Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani	a) allevatori b) addetti all'attività di allevamento c) addetti al trasporto di animali vivi d) macellatori e vaccinatori e) veterinari pubblici e libero-professionisti

Vaccino anti-pneumococcico

La vaccinazione contro lo pneumococco permette di ridurre il rischio di contrarre la polmonite, le malattie invasive da pneumococco (meningiti e sepsi) e le otiti medie acute sia nel contesto delle complicanze influenzali sia in altre situazioni che ne aumentano il rischio (ad es., soggiorno in residenze per anziani, età pediatrica). Sono disponibili due tipi di vaccino: uno *non coniugato*, che contiene il polisaccaride purificato ricavato da 23 sierotipi, e uno *coniugato a proteine* (adsorbito), che contiene il polisaccaride ricavato da 13 sierotipi,) come previsto dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-14.

La vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata in particolare in caso di:

- età superiore a 65 anni
- soggetti a cui sia stata asportata la milza o con alterazioni del funzionamento di questo organo (comprese anemia a cellule falciformi e celiachia)
- presenza di malattie respiratorie croniche (compreso asma trattato con uso continuo o frequente di corticosteroidi per via sistemica), cardiopatie croniche, insufficienza renale o epatica cronica
- diabete mellito che richiede l'uso di insulina o di ipoglicemizzanti orali
- immunodeficienza o immunosoppressione dovuta a malattie (come infezione da HIV) o terapie (compreso trattamento sistemico prolungato con corticosteroidi)
- impianto cocleare

- condizioni che determinano fuoriuscita di liquor
- bambini di età <5 anni con storia di infezione pneumococcica invasiva.

VACCINAZIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Tra i fattori di rischio cardiovascolari non tradizionali, una recente infezione respiratoria acuta è risultata fortemente associata a eventi aterotrombotici acuti. Il vaccino contro l'influenza potrebbe ridurre potenzialmente gli eventi cardiovascolari con una semplice vaccinazione annuale. La complessità di valutazione degli outcomes specifici e del rapporto con lo status vaccinale e di salute della popolazione hanno prodotto numerose evidenze non sempre concordanti. .

Studi osservazionali

Cinque studi caso-controllo [54,71,72,73,74] e una serie di casi auto-controllati [36]) hanno confrontato l'incidenza di infarto miocardico acuto o di eventi cardiovascolari nei soggetti vaccinati contro l'influenza rispetto a persone non vaccinate. I risultati sono contrastanti. Nel 2000 Naghavi e Siscovick riportarono indipendentemente che la vaccinazione antinfluenzale era associata a una riduzione del rischio di infarto miocardico nella stagione successiva [72,73]. Naghavi e colleghi [72] hanno condotto uno studio caso-controllo su pazienti con prima occorrenza di infarto miocardico acuto, utilizzando come controlli pazienti ricoverati nello stesso ospedale per cause diverse da infarto o angina. Il vaccino antinfluenzale era associato ad una riduzione del rischio di altro infarto nella stagione influenzale successiva (OR 0,33; 0,13-0,82; $p=0,02$). Con un disegno simile, Siscovick e colleghi [73] hanno incluso 342 pazienti infartuati appaiati a 549 controlli identificati con procedura casuale all'interno della stessa comunità. Dopo aggiustamento per fattori di rischio demografici, clinici e comportamentali, la vaccinazione risultava associata ad una riduzione del rischio di altro infarto (OR 0,51; 0,33-0,79). Tuttavia, altri autori non hanno confermato questa relazione [36,54,71,75]. Meyers e colleghi [54], ad esempio, hanno condotto uno studio caso-controllo su 335 pazienti dimessi dall'ospedale dopo un infarto e 199 controlli che erano stati ricoverati per fratture, rilevando la somministrazione pregressa del vaccino per l'influenza tramite questionari. Dopo aggiustamento, non vi erano evidenze di

associazione tra la vaccinazione e il rischio di infarto miocardico (OR 0,90; 0,60-1,35). L'evidenza più recente proviene da uno studio australiano [74] su 275 pazienti con infarto miocardico acuto presso e 284 pazienti controllo, di cui rispettivamente il 12,4% e il 6,7% aveva avuto l'influenza. All'analisi multivariata, la vaccinazione antinfluenzale si è dimostrato un fattore protettiva (OR 0,55, 0,35-0,85) per l'insorgenza di infarto.

In un altro studio caso-controllo, [76] è stata riportata un'associazione tra il vaccino antinfluenzale e una riduzione dell'incidenza di infarto cerebrale, concludendo con l'ipotesi di un effetto protettivo della vaccinazione (OR 0,50; 0,26-0,94; $p=0,03$). Grau e colleghi [77] hanno invece mostrato un effetto benefico del vaccino per l'influenza sull'incidenza di ictus (OR 0,46; 0,28-0,77).

Gli studi di coorte che hanno analizzato queste associazioni hanno riportato risultati divergenti [75,78,79]. Nichol e colleghi [78] hanno studiato due coorti di membri della comunità nelle stagioni influenzali 1998-1999 e 1999-2000, includendo oltre 14.000 soggetti in ciascun periodo. La vaccinazione contro l'influenza era associata a una riduzione del rischio di ospedalizzazione per cause cardiache (-19% in entrambe le stagioni; $p<0,001$) e cerebrovascolari (-16% nella stagione 1998-1999; $p<0,02$; -23% nella stagione 1999-2000; $p<0,001$). Jackson e colleghi [75] hanno condotto uno studio di coorte su 1378 pazienti postinfartuati dal 1992 al 1996, identificando gli eventi coronarici ricorrenti, le vaccinazioni antinfluenzali ed altre covariate dalla revisione delle cartelle cliniche e da database amministrativi. All'analisi multivariata, che includeva anche la stagione influenzale, il vaccino non risultava associato al rischio di morte per cause cardiovascolari (hazard ratio [HR] 1,06; IC 95% 0,63-1,78). Johnston e colleghi [79] hanno valutato 31.546 soggetti da oltre 40 Paesi, di età ≥ 55 anni e con malattia vascolare nota durante 4 stagioni influenzali (2003-2007). La vaccinazione antinfluenzale era associata a un rischio più basso del composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico, o ictus per 3 stagioni influenzali: 2004-2005 (OR 0,62; 0,50-0,77), 2005-2006 (OR 0,69; 0,53-0,91) e 2006-2007 (OR 0,52; 0,42-0,65), gli anni in cui l'antigene del vaccino corrispondeva al virus influenzale circolante. Nella stagione 2003-2004, caratterizzata da una corrispondenza parziale tra antigene e virus, l'associazione non era significativa. Tuttavia, le analisi di sensibilità hanno mostrato OR complessivi quasi identici nella stagione influenzale (OR 0,65; 0,58-0,74) e nella stagione non influenzale (OR 0,66; 0,57-0,76), suggerendo la presenza di bias nei risultati osservati.

Negli ultimi anni, considerando che alcuni studi hanno riportato un rischio crescente di eventi trombotici fra i pazienti con polmonite [36,65,66], è stato suggerito che anche la vaccinazione pneumococcica sarebbe in grado di proteggere i pazienti da eventi coronarici e cerebrovascolari. Tuttavia, gli studi condotti per valutare l'efficacia della vaccinazione pneumococcica nel prevenire l'infarto miocardico o l'ictus hanno riportato risultati contrastanti [54,80,81]. Meyers e colleghi [54] hanno analizzato 335 casi di pazienti con infarto miocardico e 199 soggetti controllo, rilevando un effetto protettivo non significativo del vaccino rispetto all'incidenza di infarto miocardico (OR 0,89; 0,60-1,33). In uno studio caso-controllo su base ospedaliera canadese [80], 999 pazienti ricoverati per infarto miocardico sono stati confrontati con 3996 pazienti controllo, riscontrando un'associazione positiva tra la vaccinazione e la riduzione del rischio (OR 0,53; 0,40-0,70). In un ampio studio di coorte retrospettivo che ha coinvolto 84.170 uomini di età compresa tra i 45 ei 69 anni in California, Tseng e colleghi [81] hanno esaminato la relazione tra vaccinazione pneumococcica e rischio di infarto miocardico e di ictus, concludendo che la somministrazione del vaccino contro lo pneumococco non era associata a una conseguente riduzione del rischio di entrambi gli eventi, anche se le stime di associazione, benché non significative, sembrano suggerire un qualche effetto protettivo. Un recente studio di coorte prospettico [82] su oltre 27.000 soggetti in Spagna ha riportato un'associazione positiva, al limite della significatività, tra la vaccinazione antipneumococco e la riduzione del rischio di ictus (HR 0,65; 0,42-0,99; p=0,046), e nessuna evidenza di associazione con una riduzione del rischio di infarto miocardico (HR 0,83; 0,56-1,22; p=0,347).

Sebbene i dati suggeriscano i vantaggi della co-somministrazione della vaccinazione antipneumococco e di quella antinfluenzale in termini di prevenzione delle patologie respiratorie e delle conseguenti ospedalizzazione e mortalità [83], restano ancora dibattuti eventuali effetti additivi sulla prevenzione cardiovascolare: alcuni studi hanno evidenziato ulteriori benefici, mentre altri non hanno trovato evidenze di efficacia incrementale. Ad esempio, in un ampio studio osservazionale che ha utilizzato le banche dati sanitarie di Hong Kong, Hung e colleghi [84] hanno riportato rischi significativamente più bassi di infarto acuto del miocardio (HR 0,52; 0,38-0,71) e di ictus ischemico (HR 0,67; 0,54-0,83) tra persone anziane che avevano ricevuto sia la vaccinazione antinfluenzale che quella anti-pneumococco rispetto a persone non vaccinate, suggerendo un effetto additivo dei due vaccini, sia a breve termine che a lungo termine, sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. In uno studio caso-controllo pubblicato

contemporaneamente al precedente, Siriwardena e colleghi [85] hanno riportato che la combinazione delle due vaccinazioni non mostrava un beneficio significativo se confrontata con la sola vaccinazione antinfluenzale (OR 0,94; 0,89-1,01; p=0,07).

Trial clinici e metanalisi

Due studi di intervento, inseriti in una review Cochrane [86], hanno utilizzato un disegno controllato randomizzato per indagare se la vaccinazione influenzale proteggesse da infarto miocardico e morte per cause vascolari [87,88].

Lo studio FLUVAC (*FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes*) [89] ha randomizzato 301 pazienti (200 post-infartuati e 101 destinati ad angioplastica o stent senza storia di angina instabile, infarto miocardico acuto, bypass coronarico o angioplastica) a un gruppo trattato con vaccino antinfluenzale o a un gruppo controllo. Il follow-up a 6 mesi, 1 e 2 anni ha mostrato una significativa riduzione del rischio di morte per cause cardiovascolari nel gruppo di intervento, con valori decrescenti nel tempo (HR 0,25; 0,07-0,86; p=0,01; HR 0,34; 0,17-0,71; p=0,002 [90]; HR 0,33; 0,07-1,59; p=0,14 rispettivamente ai tre tempi di osservazione [91]). I dati sul rischio di infarto miocardico, raccolti nell'ambito della valutazione degli end point secondari, mostravano che non vi era alcun effetto della vaccinazione sul rischio di questo evento a 1 anno (HR 0,99; 0,43-2,32; p=0,99).

Lo studio polacco FLUCAD (*Influenza Vaccination in Prevention From Acute Coronary Events in Coronary Artery Disease*) [87] ha randomizzato 658 pazienti con coronaropatia conclamata a vaccine antinfluenzale o placebo. E' stato evidenziato un effetto protettivo significativo della vaccinazione contro gli eventi ischemici coronarici (HR 0,54; 0,29-0,99; p=0,047) dopo un follow-up mediano di quasi 10 mesi. Non vi erano effetti significativi su altri outcome, come la morte cardiovascolare (HR 1,06; 0,15-7,56; p=0,95) o gli eventi avversi cardiaci maggiori (HR 0,54; 0,24-1,21; p=0,13).

I risultati aggregati di questi due studi, per 476 pazienti trattati e 483 soggetti controllo, suggeriscono una riduzione della morte per cause cardiovascolari associata alla somministrazione del vaccino (HR 0,39; 0,20-0,77) e nessun effetto sull'incidenza di infarto miocardico (HR 0,85; 0,44-1,64) [86].

Un trial più recente [92] ha randomizzato 439 pazienti con sindrome coronaria acuta a vaccinazione antinfluenzale o placebo, evidenziando una riduzione dell'end point primario

composito di eventi cardiovascolari maggiori a un anno (morte o ospedalizzazione per sindrome coronarica, insufficienza cardiaca o ictus) (HR 0,67; 0,51-0,86).

Limiti e potenzialità degli studi

Una delle principali limitazioni degli studi ecologici è l'impossibilità delle associazioni ecologiche di riflettere effetti biologici a livello dei singoli pazienti. L'assunzione che i soggetti che muoiono per cause cardiovascolari siano stati effettivamente esposti all'influenza è un esempio di questa problematica. Un altro limite è la difficoltà di controllare per i potenziali fattori confondenti a livello del paziente. Nonostante queste difficoltà, gli studi ecologici sono utili per generare ipotesi che stimolino indagini più approfondite a livello individuali, e per stimare l'impatto di un evento sulla salute pubblica.

D'altra parte, gli studi caso-controllo sono soggetti a bias di selezione, a causa della scelta dei controlli tra i pazienti ospedalizzati per cause diverse da quelle cardiovascolari; se queste cause avessero una qualche relazione con le sindromi para-influenzali o con l'esposizione al vaccino, si potrebbe avere una sottostima del rischio. Anche il recall bias può essere un problema negli studi che si basano su informazioni auto-riportate. Inoltre, i pazienti che ricevono il vaccino sono generalmente differenti rispetto ai soggetti non vaccinati, e ciò può distorcere gli effetti osservati della vaccinazione [93]. Questo può essere dovuto a due fattori: le preferenze del medico nel proporre o nel negare il vaccino e la decisione personale del paziente nel chiedere, accettare o rifiutare la terapia. E' più probabile che il medico proponga la vaccinazione a pazienti con un maggior numero di fattori di rischio, ma questo bias può essere in parte controbilanciato dalla richiesta attiva del vaccino da parte di un paziente più attento alla propria salute, e quindi con uno stile di vita tendenzialmente più salutare [94]. I soggetti che ricevono il vaccino sono spesso più anziani, più frequentemente fumatori o comunque con abitudini di vita meno salutari, più affetti da comorbidità, e spesso l'aggiustamento nei modelli multivariati non consente di rimuovere completamente l'effetto combinato di queste discrepanze [95].

I trial clinici controllati e randomizzati forniscono le migliori evidenze a supporto di un effetto protettivo del vaccino antinfluenzale contro gli eventi cardiovascolari e, indirettamente, del ruolo dell'influenza nello sviluppo di malattie cardiovascolari. Tuttavia, i trial descritti non sono numericamente consistenti e hanno registrato pochi eventi cardiovascolari. Inoltre, gli studi includevano soggetti in prevenzione secondaria e ciò può limitare la generalizzabilità dei risultati.

Inoltre, sebbene l'incertezza dei risultati accumulati supporti la necessità di studi clinici per chiarire definitivamente le associazioni, la conduzione di trial controllati vs placebo pone questioni etiche, in quanto si tratterebbe di privare pazienti a rischio cardiovascolare di una strategia preventiva potenzialmente efficace. La metanalisi [86] conclude che la validità delle evidenze è limitata; ciò nonostante, la concordanza con precedenti osservazioni [72,73,78] ha portato a raccomandare la somministrazione del vaccino antinfluenzale ai soggetti con coronaropatie o altre patologie cardiovascolari [96].

In sintesi

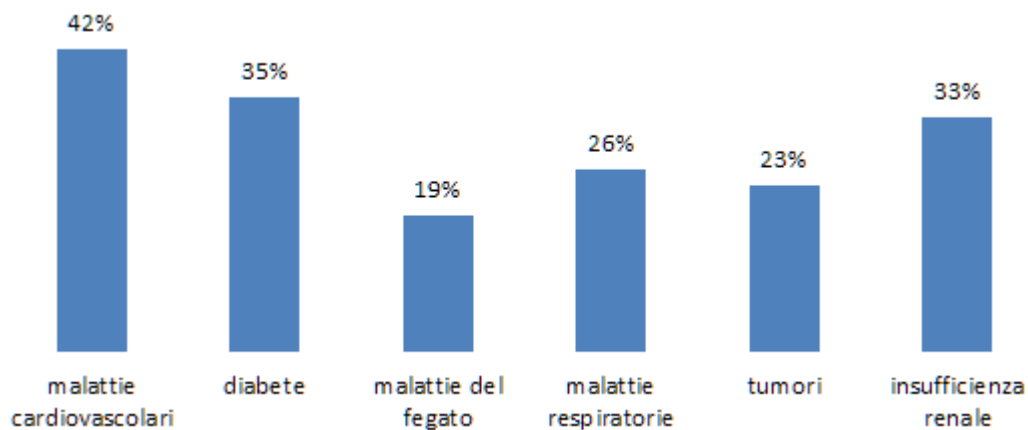
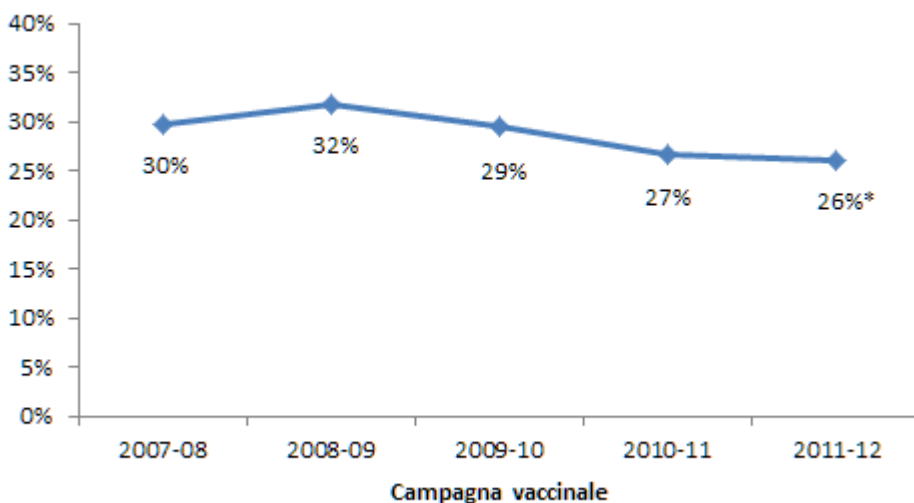
Numerosi Autori, con metodologie differenti, hanno studiato il rapporto tra vaccinazione antinfluenzale e riduzione del rischio cardiovascolare ischemico. Le evidenze prodotte, non sempre univoche, confortano comunque circa la possibilità di avere a disposizione uno strumento di prevenzione primaria in grado di contribuire a ridurre il rischio di complicanze nella popolazione a rischio

LA VACCINAZIONE COME STRUMENTO DI PREVEZIONE CARDIOVASCOLARE

L'utilizzo della vaccinazione antinfluenzale come strategia di prevenzione cardiovascolare nei soggetti a rischio non è una pratica recente. Sin dagli anni sessanta il governo americano ha raccomandato la somministrazione annuale del vaccino nei pazienti in prevenzione secondaria [97] e l'indicazione è tuttora sostenuta dall'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [98]. Attualmente, la vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata in molti Paesi, con indicazioni specifiche per i soggetti a più alto rischio, come i pazienti diabetici o con storia di eventi cardiovascolari [70,96,99] ed è stata aggiunta come raccomandazione di classe I nelle Linee guida per la prevenzione cardiovascolare secondaria 2006 delle società American Heart Association e American College of Cardiology [96] e in quelle del 2012 della European Society of Cardiology [92,100]. Questo approccio è avvalorato dal fatto che oggi sono ampiamente disponibili vaccini antinfluenzali efficaci ed economici [101].

Nonostante le indicazioni nazionali e internazionali e le campagne di promozione, la copertura vaccinale è però ancora insufficiente [102]. I dati americani indicano che i tassi di copertura

vaccinale sono più bassi per i pazienti più giovani con condizioni mediche ad alto rischio: risultano vaccinati il 23% degli adulti con condizioni ad alto rischio di età compresa tra 18-49 anni e il 44% degli adulti con condizioni ad alto rischio di età compresa tra 50-64 anni [103,104]. Un'indagine condotta sui Paesi europei [105] ha evidenziato che il range di copertura nei pazienti ultrasessantacinquenni nel 2008 era molto vario (dall'82,1% in Olanda all'1,8% in Lituania, con l'Italia al quinto posto). In Italia [http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_679_listaFile_itemName_5_file.pdf] le coperture vaccinali hanno mostrato un progressivo decremento negli ultimi anni passando da 17,8 a 14,9 /100 abitanti nella popolazione totale e da da 62,7 a 54,2 / 100 abitanti nella popolazione al di sopra 65 anni. Il trend, anche per le categorie a rischio, è in discesa [PASSI, ISS-Epicentro http://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2011/vaccinazioneAntinfluenzale.asp]: siamo passati dal 30% (valore basso in assoluto per le categorie target) nel 2009-10 al 26% nel 2011-12.



Le coperture vaccinali rilevate nei soggetti a rischio nel 2012 [Copertura vaccinale nelle persone 18-64enni con patologie croniche. Prevalenza di vaccinati per patologia cronica – Passi 2012] sono del 42% nei soggetti con malattie cardiovascolari e del 26% nei soggetti con malattie respiratorie e del 35% nei soggetti con diabete. I dati di copertura relativi alle categorie di rischio individuate dal Ministero della Salute (rilevazione specifica relativa alla stagione pandemica 2009-10) documentano livelli molto bassi Rizzo C, Bella A, Declich S, Rota mc e il Gruppo di Lavoro Influenza Pandemica. *Sorveglianza epidemiologica integrata della pandemia influenzale da virus A/H1N1v nella stagione 2009-2010*. Rapporti istisan 10/46. Istituto Superiore di Sanità, Roma 2010.]: il personale sanitario e socio-sanitario ha un livello di copertura vaccinale pari al 15,0%; le donne al secondo o terzo trimestre di gravidanza hanno livelli di copertura del 12,1%; i soggetti con almeno una condizione di rischio tra 6 mesi e 65 anni hanno coperture del 12,7%.

I soggetti con malattie croniche rappresentano il *target* principale per la vaccinazione e la maggior parte delle raccomandazioni contempla le malattie cardiovascolari, polmonari, metaboliche; in molti casi sono comprese le malattie renali e i disordini immunologici. Altro *target* elettivo è la popolazione anziana. La maggior parte dei Paesi prevede, infatti, raccomandazioni sulla base di una soglia per età ^{i,ii,iii}; i soggetti anziani sono considerati una categoria a rischio in quanto, a causa del loro stato immunologico e della co-esistenza di altri fattori di rischio, è più probabile che sviluppino una malattia severa o complicanze correlate all'influenza. In molti Paesi questa fascia di rischio è definita dalla soglia dei 65 anni di età. Il 30-45% dei Paesi dell'area dell'Organizzazione della Sanità Pan Americana (PAHO) e della Unione Europea/Comunità Economica Europea raccomandano la vaccinazione a partire da età inferiori. In Germania, Ungheria, Islanda e Grecia si considerano a rischio per età i soggetti di oltre 60 anni. In Polonia l'età soglia per l'offerta è di 50 anni. In totale, 23 Paesi europei hanno attuato strategie basate sull'età, e in 29 Paesi il vaccino è oggi raccomandato ai soggetti che superano la soglia stabilita per età. In alcuni Paesi, come ad esempio Austria, Estonia, Canada e USA, la vaccinazione stagionale per l'influenza è raccomandata per tutti i gruppi di età ^{iv,v}.

Per ridurre significativamente la morbosità per influenza e le sue complicanze è necessario raggiungere coperture vaccinali elevate nei gruppi di popolazione ad alto rischio di tutte le età.

Tra le strategie utili per incrementare le coperture vaccinali nella popolazione target a rischio per patologia, abbassare ad esempio a 60 anni la raccomandazione annuale di vaccinazione permetterebbe di assicurare un accesso più facile per i gruppi a rischio, indipendentemente dalla loro condizione clinica. I dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare nazionale già dimostrano che il 62% dei soggetti è affetto da ipertensione arteriosa, il 30% è obeso, il 15% è diabetico. Per quanto concerne le patologie neoplastiche, la prevalenza dei tumori è pari al 6% circa dei soggetti di età compresa tra 60 e 64 anni, mentre il 9% è colpito da bronco-pneumopatia cronica. E' evidente come alcune delle condizioni elencate possano talora co-esistere nello stesso soggetto, ma è comunque possibile stimare che circa l'80% dei soggetti nella fascia di età 60-64 anni abbia almeno un fattore di rischio che indica l'opportunità della vaccinazione anti-influenzale. Numerosi studi farmaco-economici dimostrano la piena sostenibilità della vaccinazione anti-influenzale al di sopra dei 50 anni, che risulta invariabilmente costo-efficace.

I fattori che limitano la diffusione della pratica vaccinale sono diversi. Alcuni pazienti temono gli effetti negativi della vaccinazione, per quanto gli eventi avversi gravi da vaccino antinfluenzale siano estremamente rari [106]: per lo più si tratta di lievi reazioni al sito di iniezione, dolore, febbre, mialgia o mal di testa, e di solito durano meno di 2 giorni. Altri hanno paura di contrarre il virus dell'influenza dallo stesso vaccino ovvero di ammalarsi di influenza nonostante la vaccinazione. L'efficacia del vaccino dipende da numerose variabili tra cui l'età del soggetto, il tipo di virus circolante e l'analogia con quelli presenti nella formulazione vaccinale, la presenza di patologie croniche e lo stato immunologico; non per ultimo la malattia influenzale presenta sintomi comuni con altre semplici malattie respiratorie invernali con le quali può confondersi e verso le quali il vaccino non ha alcun effetto protettivo. Queste criticità necessitano una corretta formazione del paziente circa la natura, il meccanismo d'azione e il profilo rischio-beneficio del vaccino oltre che un rigoroso impegno della classe medica per favorire l'applicazione delle indicazioni della comunità scientifica e delle Autorità Sanitarie. Altri ostacoli alla vaccinazione possono includere il costo o la paura del dolore associato all'iniezione. Inoltre, molti pazienti con malattia cardiovascolare non si considerano ad alto rischio di influenza [107,108]. Educare i pazienti circa gli altri benefici della vaccinazione antinfluenzale, oltre alla prevenzione della stessa influenza, può contrastare i preconcetti negativi sul vaccino e aumentare i tassi di vaccinazione. La prevenzione vascolare della popolazione sana e dei soggetti a rischio per patologie di base o per la presenza di fattori di rischio necessita di un approccio integrato che comprenda oltre alla

corretta valutazione del rischio e alla gestione clinico-terapeutica della malattia anche interventi specifici di immunoprofilassi vaccinale; il complesso delle evidenze scientifiche disponibili fornisce numerosi elementi che confortano, per nella loro complessità interpretativa, le scelte di Sanità Pubblica e le raccomandazioni scientifiche internazionali: la vaccinazione vaccinale antinfluenzale effettuata ogni anno rappresenta un efficiente mezzo per ridurre le complicanze in corso di epidemia influenzale e migliorare lo stato di salute della popolazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ (2005) Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 46: 937-954.
2. Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C (2006) Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 1: 297-329.
3. Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420: 868-874.
4. Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126.
5. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjerdahl-Monsen CE, Leavy J, et al. (1988) Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 12: 56-62.
6. Davies MJ, Thomas A (1984) Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 310: 1137-1140.
7. Falk E, Shah PK, Fuster V (1995) Coronary plaque disruption. *Circulation* 92: 657-671.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 326: 242-250.
9. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Morbini P, Aguzzi A, et al. (1993) Coronary thrombosis in non-cardiac death. *Coron Artery Dis* 4: 751-759.
10. Falk E (1985) Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 71: 699-708.
11. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 326: 310-318.
12. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, et al. (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 108: 1664-1672.
13. Owens P, O'Brien E (1999) Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? *Heart* 82: 477-481.
14. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH (2000) Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 342: 101-114.
15. Biasucci LM, Leo M, De Maria GL (2008) Local and systemic mechanisms of plaque rupture. *Angiology* 59: 73S-76S.
16. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishebor MH, et al. (2003) Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 349: 1595-1604.
17. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilina S, Voudris V, Antonatos D, et al. (2008) Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 10: 30-36.
18. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, et al. (1994) The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331: 417-424.
19. Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Yang CH, Yeh KH, et al. (2004) Levels and values of serum high-sensitivity C-reactive protein within 6 hours after the onset of acute myocardial infarction. *Chest* 126: 1417-1422.

20. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, et al. (2003) Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 107: 762-768.
21. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S (2007) Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J* 34: 11-18.
22. Levi M, Keller TT, van Gorp E, ten Cate H (2003) Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 60: 26-39.
23. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D (2006) The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol* 4: 445-457.
24. McNicol A, Israels SJ (2008) Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 8: 99-117.
25. Lassila R, Badimon JJ, Vallabhajosula S, Badimon L (1990) Dynamic monitoring of platelet deposition on severely damaged vessel wall in flowing blood. Effects of different stenoses on thrombus growth. *Arteriosclerosis* 10: 306-315.
26. Stone PH (2004) Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med* 351: 1716-1718.
27. Ardlie NG, McGuinness JA, Garrett JJ (1985) Effect on human platelets of catecholamines at levels achieved in the circulation. *Atherosclerosis* 58: 251-259.
28. Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW (2004) Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J* 31: 4-13.
29. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM (1998) Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 31: 1226-1233.
30. Clayton TC, Capps NE, Stephens NG, Wedzicha JA, Meade TW (2005) Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction. *Heart* 91: 1601-1602.
31. Mattila KJ (1989) Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 225: 293-296.
32. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H (1998) Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 351: 1467-1471.
33. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, et al. (2004) Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol* 160: 492-502.
34. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM (1984) Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 53: 481-482.
35. Clayton TC, Thompson M, Meade TW (2008) Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* 29: 96-103.
36. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, et al. (2004) Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 351: 2611-2618.
37. Casscells SW, Granger E, Kress AM, Linton A, Madjid M, et al. (2009) Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2: 108-115.
38. Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH (1981) A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol* 113: 30-43.
39. Azambuja MI, Duncan BB (2002) Similarities in mortality patterns from influenza in the first half of the 20th century and the rise and fall of ischemic heart disease in the United States: a new hypothesis concerning the coronary heart disease epidemic. *Cad Saude Publica* 18: 557-566; discussion 567-577.
40. Bainton D, Jones GR, Hole D (1978) Influenza and ischaemic heart disease--a possible trigger for acute myocardial infarction? *Int J Epidemiol* 7: 231-239.
41. Collins SD (1932) Excess Mortality from Causes Other than Influenza and Pneumonia during Influenza Epidemics. *Public Health Reports (1896-1970)* 47: 2159-2179.
42. Cooper R, Tsong Y, Hoeksema R, Liu K (1980) Is the recent decline in coronary disease mortality in the United States attributable to lower rates of influenza and pneumonia? *Prev Med* 9: 559-568.
43. Duda R, Ivan A, Foisor P (1974) [Evaluation of the contribution of cardiovascular diseases to the "excess mortality" attributed to influenza in the aged]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 78: 849-855.
44. Eickhoff TC, Sherman IL, Serfling RE (1961) Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. *JAMA* 176: 776-782.
45. Fleming DM, Cross KW, Pannell RS (2005) Influenza and its relationship to circulatory disorders. *Epidemiol Infect* 133: 255-262.
46. Housworth J, Langmuir AD (1974) Excess mortality from epidemic influenza, 1957-1966. *Am J Epidemiol* 100: 40-48.

47. Mackenbach JP, Kunst AE, Looman CW (1992) Seasonal variation in mortality in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 46: 261-265.
48. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, et al. (2007) Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 28: 1205-1210.
49. Saltykova TS (2008) [Influenza morbidity and mortality from cardiovascular and respiratory diseases in elderly patients]. *Ter Arkh* 80: 40-44.
50. Scragg R (1985) Effect of influenza epidemics on Australian mortality. *Med J Aust* 142: 98-102.
51. Tillett HE, Smith JW, Gooch CD (1983) Excess deaths attributable to influenza in England and Wales: age at death and certified cause. *Int J Epidemiol* 12: 344-352.
52. Dvorakova A, Poledne R (2004) Influenza--a trigger for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 172: 391.
53. Marshall RJ, Scragg R, Bourke P (1988) An analysis of the seasonal variation of coronary heart disease and respiratory disease mortality in New Zealand. *Int J Epidemiol* 17: 325-331.
54. Meyers DG, Beahm DD, Jurisich PD, Milford CJ, Edlavich S (2004) Influenza and pneumococcal vaccinations fail to prevent myocardial infarction. *HeartDrug* 4: 96-100.
55. Penttinen J, Valonen P (1996) The risk of myocardial infarction among Finnish farmers seeking medical care for an infection. *Am J Public Health* 86: 1440-1442.
56. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis* 206: 1652-1659.
57. Nicholls AC, Thomas M (1977) Coxsackie virus infection in acute myocardial infarction. *Lancet* 1: 883-884.
58. Pesonen E, Andsberg E, Grubb A, Rautelin H, Meri S, et al. (2008) Elevated infection parameters and infection symptoms predict an acute coronary event. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2: 419-424.
59. Ponka A, Jalanko H, Ponka T, Stenvik M (1981) Viral and mycoplasmal antibodies in patients with myocardial infarction. *Ann Clin Res* 13: 429-432.
60. Zheng ZJ, Mittelman M, Tofler G, Pomeroy C, Dampier C (1998) Triggers of myocardial infarction and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 31: 132A.
61. Porter DD, Porter HG (1999) Respiratory viral antigens in autopsy lung tissue specimens from patients with cancer or myocardial infarction. *Clin Infect Dis* 29: 437-440.
62. Guan XR, Li X, Xin XM, Jiang LX, Cui LY, et al. (2008) Influenza virus infection and risk of acute myocardial infarction. *Inflammation* 31: 266-272.
63. Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, Giordano TP, Bozkurt B, et al. (2009) Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine (Baltimore)* 88: 154-159.
64. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbey N, Eid A, et al. (2000) Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)* 79: 210-221.
65. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM (2007) The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis* 45: 158-165.
66. Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M, Peyrani P, Filardo G, et al. (2008) Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 47: 182-187.
67. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Mirsaeidi M, Allen M, et al. (2008) Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 134: 955-962.
68. Punpanich W, Chotpitayasunondh T A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis* 16: e714-723.
69. Mauskopf J, Klesse M, Lee S, Herrera-Taracena G The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ* 16: 264-277.
70. Ministero della Salute (2013) Prevenzione e controllo dell'influenza, raccomandazioni per la stagione 2013-2014. In: dell'Innovazione DdPe, editor.
71. Heffelfinger JD, Heckbert SR, Psaty BM, Weiss NS, Thompson WW, et al. (2006) Influenza vaccination and risk of incident myocardial infarction. *Hum Vaccin* 2: 161-166.
72. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, et al. (2000) Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 102: 3039-3045.
73. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D, Weinmann S, Arbogast P, et al. (2000) Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 152: 674-677.
74. MacIntyre CR, Heywood AE, Kooor P, Ridda I, Seale H, et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart*. 2013
75. Jackson LA, Yu O, Heckbert SR, Psaty BM, Malais D, et al. (2002) Influenza vaccination is not associated with a reduction in the risk of recurrent coronary events. *Am J Epidemiol* 156: 634-640.

76. Lavalley P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P (2002) Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 33: 513-518.
77. Grau AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, et al. (2005) Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke. *Stroke* 36: 1501-1506.
78. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, et al. (2003) Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 348: 1322-1332.
79. Johnstone J, Loeb M, Teo KK, Gao P, Dyal L, et al. Influenza vaccination and major adverse vascular events in high-risk patients. *Circulation* 126: 278-286.
80. Lamontagne F, Garant MP, Carvalho JC, Lanthier L, Smieja M, et al. (2008) Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction. *CMAJ* 179: 773-777.
81. Tseng HF, Slezak JM, Quinn VP, Sy LS, Van den Eeden SK, et al. Pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction and stroke in men. *JAMA* 303: 1699-1706.
82. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Gutierrez-Perez A, Vila-Rovira A, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in people over 60 years: the CAPAMIS study, one-year follow-up. *BMC Public Health* 12: 222.
83. Gilchrist SA, Nanni A, Levine O Benefits and effectiveness of administering pneumococcal polysaccharide vaccine with seasonal influenza vaccine: an approach for policymakers. *Am J Public Health* 102: 596-605.
84. Hung IF, Leung AY, Chu DW, Leung D, Cheung T, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 51: 1007-1016.
85. Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CA Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ* 182: 1617-1623.
86. Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M (2008) Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005050.
87. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, et al. (2008) Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 29: 1350-1358.
88. Leon de la Fuente R, Gurfinkel EP, Toledo D, Mautner B (2003) [Flu vaccination in patients with acute coronary syndromes: treatment benefit in prespecified subgroups]. *Rev Esp Cardiol* 56: 949-954.
89. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B (2002) Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 105: 2143-2147.
90. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B (2004) Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 25: 25-31.
91. Gurfinkel EP, de la Fuente RL (2004) Two-year follow-up of the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Registry. *Tex Heart Inst J* 31: 28-32.
92. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 32: 1730-1735.
93. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA (2007) Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 7: 658-666.
94. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS (2006) Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 35: 337-344.
95. Madjid M, Musher DM Preventing myocardial infarction with vaccination: myths and realities. *JAMA* 303: 1751-1752.
96. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, et al. (2006) Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 48: 1498-1502.
97. Burney LE (1960) Influenza immunization: Statement. *Public Health Rep* 75: 944.
98. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 59: 1-62.
99. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 87: 461-476.
100. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 33: 1635-1701.
101. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW (2003) Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 108: 2730-2736.

102. Bittner V, Sanderson BK (2007) Influenza vaccination in secondary prevention: an opportunity missed. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 27: 202-207.
103. United States Department of Health and Human Services. National Center for Health Statistics, Inter-university Consortium for Political and Social Research. (2005) National Health Interview Survey, 2002. 2006-02-17 ed. Ann Arbor, Mich.: Inter-university Consortium for Political and Social Research [distributor].
104. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, et al. (2003) Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 52: 1-34; quiz CE31-34.
105. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Levy-Bruhl D, Ferro A, et al. (2008) National seasonal influenza vaccination survey in Europe, 2008. *Euro Surveill* 13.
106. Hak E, Buskens E, Nichol KL, Verheij TJ (2006) Do recommended high-risk adults benefit from a first influenza vaccination? *Vaccine* 24: 2799-2802.
107. Madjid M, Alfred A, Sahai A, Conyers JL, Casscells SW (2009) Factors contributing to suboptimal vaccination against influenza: results of a nationwide telephone survey of persons with cardiovascular disease. *Tex Heart Inst J* 36: 546-552.
108. Singleton JA, Wortley P, Lu PJ (2004) Influenza vaccination of persons with cardiovascular disease in the United States. *Tex Heart Inst J* 31: 22-27.

ⁱ Ropero-Álvarez AM, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC et al. Expansion of seasonal influenza vaccination in the Americas. *BMC Public Health* 2009;9:361.

ⁱⁱ Mereckiene J, Cotter S, D’Ancona F et al. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008–2009. *Euro Surveill* 2010;15(44):pii=19700.

ⁱⁱⁱ Palache A. Seasonal influenza vaccine provision in 157 countries (2004 to 2009) and the potential influence of national public health policies. *Vaccine* 2011;29(51):9459-9466.9

^{iv} Mereckiene J, Cotter S, D’Ancona F et al. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008–2009. *Euro Surveill* 2010;15(44):pii=19700.

^v Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR* 2011;60:1128-1132.