

NESSO DI CAUSALITÀ TRA INFLUENZA ED INFARTO. IPOTESI FISIOPATOLOGICHE E RIPERCUSSIONI CLINICHE

*F. Muscente, *R. De Caterina*

**Dipartimento Cuore & Vasi, Unità Operativa di Cardiologia,
Ospedale Civile Maria SS. dello Splendore, Giulianova - TE.
*Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Pisa.**

Abstract

Oggi numerose evidenze osservative indicano come l'influenza possa essere associata all'infarto miocardico acuto. Il razionale fisiopatologico è rappresentato dal rilascio di citochine infiammatorie, rottura di placche aterosclerotiche e innesco di fenomeni pro-trombotici che possono esitare nell'occlusione di un'arteria coronaria. Numerose evidenze osservative indicano inoltre un potenziale ruolo del vaccino influenzale nella prevenzione cardiovascolare. Si stima che l'efficacia del vaccino influenzale nella prevenzione da infarto miocardico acuto vada dal 15 al 45%. Nonostante sia raccomandato da molte Linee Guida per i pazienti con malattia cardiovascolare, i tassi di vaccinazione nei gruppi a rischio rimangono bassi. L'introduzione della vaccinazione influenzale nella prevenzione della malattia cardiovascolare richiede conferme attraverso trial clinici randomizzati. Considerato il suo favorevole profilo di costo-efficacia e di sicurezza, andrebbe incoraggiato il suo utilizzo nella pratica clinica routinaria.

Sebbene diversi studi abbiano analizzato l'associazione tra quadri infettivi di varia natura ed eventi acuti cardio- e cerebrovascolari, prove convincenti di una più forte associazione sono emerse per la sindrome influenzale. La relazione epidemiologica tra Infarto Miocardico Acuto (IMA) e sindrome influenzale è stata per la prima volta osservata nel 1930, con un'aumentata mortalità per cause cardiovascolari in concomitanza del picco epidemico influenzale¹. A tutt'oggi, durante le epidemie influenzali si osserva un aumentato tasso di ospedalizzazione e morte per malattie cardio- e cerebrovascolari, e in particolare modo per infarto miocardico acuto. In questa rassegna esamineremo pertanto il possibile nesso di causalità tra infezione influenzale e infarto miocar-

dico acuto. In linea generale la ricerca di un nesso di causalità è un processo stimolante, ma spesso problematico. I nove principi guida che devono essere rispettati per fornire le fondamenta ad una valida argomentazione di questo processo sono l'evidenza di forza di associazione, una relazione temporale, consistenza, coerenza, analogia e plausibilità biologica; gradiente biologico, evidenza sperimentale e specificità². Sulla base di questi principi noi possiamo oggi ipotizzare l'esistenza di una vera relazione causale tra sindrome influenzale e Sindrome Coronaria Acuta (SCA). Argomentare questa causalità non è peraltro un esercizio intellettuale fine a se stesso, poiché se dimostrato, comporterebbe importanti ripercussioni in ambito clinico come mezzo per fornire ulteriore prevenzione cardiovascolare attraverso l'impiego sistematico della vaccinazione.

Evidenze epidemiologiche

Diversi studi hanno evidenziato l'esistenza di un'associazione tra infezioni respiratorie e lo sviluppo di infarto miocardico acuto. In molti di essi tuttavia la diagnosi clinica della patologia infettiva non era né sensibile né specifica per la conferma dell'infezione da virus influenzale. A tal proposito, Smeeth et al., che avevano incluso 20.486 soggetti con un primo infarto miocardico e 19.063 soggetti con un primo evento cerebrovascolare acuto avevano dimostrato che il rischio per entrambi gli eventi era più alto entro i primi tre giorni da un'infezione respiratoria acuta; il rapporto di incidenza per infarto miocardico era risultato di 4.95 (intervallo di confidenza al 95%, 95% CI: 4.43 - 5.53) e quello per ictus di 3.19 (95% CI: 2.81 - 3.62)³. Più di recente, Warren-Gash et al., attraverso uno studio caso-controllo, avevano analizzato 11.208 soggetti ospedalizzati per SCA, di cui 3.927 con recente infezione respiratoria acuta. Essi evidenziavano un rischio di IMA significativamente maggiore durante i primi 3 giorni dall'infezione respiratoria acuta, con un rapporto di incidenza di 4.19 (95% CI: 3.18 a 5.53) e progressiva riduzione del rischio nel corso del tempo. Tra l'altro, emergeva come le infezioni che si verificavano durante il periodo epidemico influenzale e quelle codificate come "verosimilmente influenzali" erano associate a un consistente più alto rischio d'incidenza di IMA⁴.

Diversi studi hanno pertanto cercato di dimostrare l'associazione tra influenza e SCA attraverso la conferma laboratoristica dell'infezione influenzale; i risultati tuttavia non sono apparsi sempre convincenti. Si tratta comunque di evidenze derivanti da studi di tipo caso-controllo che, in quanto tali, risultano limitati da vizi (bias) di selezione, fattori di confondimento e ridotta dimensione campionaria. Nel 1980, Ponka et al. conducevano uno studio caso-controllo includendo complessivamente 49 pazienti con IMA sottoposti a determinazione del titolo anticorpale per 22 virus tra cui quello per influenza A. Dai risultati dello studio non emergevano differenze significative nel titolo anticorpale tra i pazienti con IMA e i controlli. Questa limitata serie di casi non confermava quindi l'ipotesi che un'infezione virale, compresa quella con virus dell'influenza A, fosse associata a IMA⁵. Macintyre et al. disegnavano allora uno studio caso-controllo in cui i casi erano rappresentati da soggetti con IMA mentre i controlli erano soggetti ambulatoriali senza IMA. La misura di esito primario era l'evidenza laboratoristica di infezione influenzale. Di 559 parteci-

panti, 34/275 casi e 19/284 controlli risultavano positivi alla determinazione laboratoristica per virus influenzale (Odds ratio, OR, 1.97. 95% CI: 1.09 - 3.54); all'analisi statistica l'infezione influenzale non risultava tuttavia predittore significativo per IMA ⁶. Uno studio caso-controllo condotto in Cina nel 2012 aveva invece dimostrato come i pazienti con IMA avevano, rispetto ai controlli, un OR per la determinazione degli anticorpi per influenza di tipo A e B rispettivamente di 5.5 (95% CI, 1.3 - 23.0) e di 20.3 (95% CI, 5.6 - 40.8). Sebbene questo studio dimostri l'esistenza di una forte associazione tra infezione influenzale ed IMA, esso è limitato dal fatto che i risultati derivati dai test sierologici sono meno robusti rispetto a quelli derivati dalla ricerca laboratoristica del virus influenzale ⁷. A tal proposito, uno studio molto recente, comparso sul *New England Journal of Medicine* a gennaio del 2018, ha valutato l'associazione tra infezione influenzale confermata laboratoristicamente con metodi altamente specifici e ospedalizzazione per IMA. In esso, Kwong et al. identificavano 364 ospedalizzazioni per infarto miocardico acuto da un anno prima a un anno dopo il test laboratoristico risultato positivo per influenza. Venti di queste ospedalizzazioni si verificavano durante l'intervallo definito "di rischio" e cioè nei primi 7 giorni dalla data di rilevamento dell'influenza; le restanti 344 cadevano nel periodo definito come "intervallo di controllo" e cioè dall'anno antecedente all'anno successivo l'intervallo di rischio. I ricercatori hanno evidenziato che l'incidenza di ammissione per infarto miocardico acuto era sei volte più alta nei primi 7 giorni dalla conferma laboratoristica dell'infezione influenzale rispetto all'intervallo di controllo, e nessun aumento di incidenza era osservato dopo il settimo giorno (il rapporto di incidenza di ammissione per IMA durante l'intervallo di rischio era 6.05; 95% CI, 3.86 - 9.5). Inoltre, ad un'analisi per sottogruppi emergeva come il rapporto di incidenza fosse maggiore per i soggetti più adulti, per l'influenza di tipo B e per i pazienti colpiti da un primo infarto miocardico; queste analisi di sottogruppo tuttavia non avevano sufficiente potere statistico per dimostrare l'esistenza di differenze significative. L'incidenza di IMA era comunque elevata anche dopo infezione con virus respiratorio non influenzale, per quanto minore rispetto alle forme secondarie a infezione influenzale. Nello specifico, emergeva un rapporto di incidenza per IMA durante l'intervallo di rischio di 10.1 per influenza di tipo B (95% CI, 4.37 - 23.38), 5.17 per influenza di tipo A (95% CI, 3.02 - 8.84), 3.51 per il virus respiratorio sinciziale (95% CI, 1.11 - 11.12) e 2.77 per altri virus (95% CI, 1.23 - 6.24) ⁸. Secondo questi più recenti risultati, dunque le infezioni respiratorie acute, e in particolar modo – ma non unicamente – quella influenzale, sembrerebbero agire da fattori scatenanti per l'IMA.

Presupposti razionali fisiopatologici

È ad oggi ben noto il ruolo cruciale dell'infiammazione nello sviluppo delle SCA; in tal senso non sorprenderebbe come un'infezione acuta, con tutto il suo potenziale infiammatorio, possa contribuire allo sviluppo dell'infarto miocardico ⁹. Le caratteristiche fisiopatologiche dell'IMA sono eterogenee; mentre l'infarto miocardico di tipo 1 è secondario a trombosi per rottura e/o ulcerazione di placca, l'infarto miocardico di tipo 2 è definito come una necrosi miocardica secondaria a discrepanza tra domanda e offerta di ossigeno ¹⁰. L'influenza può essere chiaramente relata all'infarto miocardico di tipo 2 per

tachicardia, febbre, ipossia e variazioni del tono vasale; in tal caso è lo stato settico, piuttosto che la trombosi coronarica, la causa sottostante alla necrosi miocardica influenza-relata. È stato tuttavia ipotizzato come l'influenza attraverso plurimi meccanismi possa indurre o facilitare i fenomeni occlusivi su placche aterosclerotiche subcritiche preesistenti. In seguito al rilascio di citochine infiammatorie, la sindrome influenzale può favorire l'insorgere di uno stato protrombotico, facilitando l'attivazione piastrinica e la disfunzione endoteliale^{11,12}. Contemporaneamente, l'attivazione simpatica e l'aumentata concentrazione di catecolamine endogene determinano una risposta cardiovascolare iperdinamica e variazioni del tono vasale sistemico e coronarico, con conseguente vasocostrizione. La vasocostrizione coronarica causa restringimento del lume vasale e, per aumento dello stress frizionale (shear stress), ulteriore attivazione piastrinica¹³. A ciò si aggiungono poi le modificazioni dello stato volemico, quali ipovolemia o ipervolemia. Tutti questi fattori contemporaneamente sono responsabili di un aumentato stress biomeccanico su placche coronariche aterosclerotiche preesistenti che ne facilitano la rottura¹⁴.

L'infezione influenzale, oltre ad indurre una risposta infiammatoria sistemica, sembrerebbe avere un effetto infiammatorio diretto sulla placca aterosclerotica e sulle arterie coronarie, come evidenziato sperimentalmente in modelli murini. Nello specifico, è stato osservato come in topi apolipoproteina E-knockout, modello animale utilizzato per lo studio dell'aterosclerosi, l'infezione con virus influenzale induce nelle placche aterosclerotiche preesistenti infiammazione acuta, proliferazione di cellule muscolari lisce e deposizione di fibrina, mostrando un'evoluzione istopatologica simile a quella delle lesioni culprit di una SCA¹⁵ (fig. 1).

La vaccinazione influenzale per la prevenzione secondaria della malattia coronarica

Evidenze "indirette" di un possibile nesso di associazione tra influenza e IMA derivano da studi che mostrano come la vaccinazione influenzale sia efficace nella prevenzione della cardiopatia ischemica. Questo, oltre a rafforzare la causalità tra i due fattori, evidenzerebbe l'importante ripercussione clinica dall'associazione. I risultati di alcuni studi osservazionali mostrano come l'efficacia protettiva della vaccinazione influenzale da nuovi eventi coronarici in prevenzione secondaria sia compresa tra il 19% e il 45%⁶. Questo è un intervallo di efficacia sostanzialmente simile a quello ottenuto con altre misure di prevenzione cardiovascolare ampiamente accettate nella pratica clinica, tra cui la cessazione dell'abitudine tabagica (intervallo di efficacia stimato dal 32 al 43%), la terapia anti-ipertensiva (intervallo di efficacia dal 17 al 25%) e l'impiego di statine (intervallo di efficacia dal 19 al 30%)¹⁶. In una meta-analisi di studi caso-controllo pubblicata nel 2015, Barnes et al. stimavano l'associazione tra vaccinazione influenzale e occorrenza di IMA. Venivano identificati complessivamente 8 studi in cui i casi erano soggetti con primo infarto miocardico o con recidiva di IMA. I risultati dimostravano un'efficacia protettiva della vaccinazione influenzale nei confronti dell'infarto miocardico acuto pari al 29% (95% CI: 9% - 44%)¹⁷. Solo due piccoli trial clinici randomizzati hanno tuttavia valutato la protezione fornita dal vaccino influenzale nei confronti

Influenza e Sindrome Coronarica Acuta (SCA): plausibilità biologica di un nesso causale

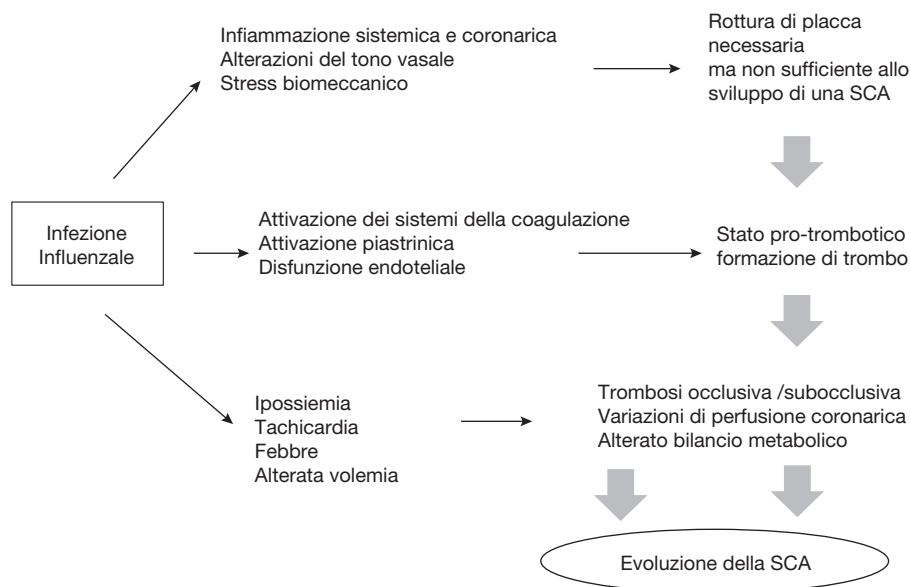


Fig. 1. Le molteplici vie che possono portare da una sindrome influenzale a una sindrome coronarica acuta. È stato ipotizzato che l'infezione influenzale conduca a infarto miocardico acuto attraverso lo sviluppo di trombosi su placche aterosclerotiche preesistenti. L'aumentato stato infiammatorio sistemico e coronarico e l'aumentato stress biomeccanico facilitano la rottura di placche aterosclerotiche preesistenti, con esposizione del sottostante materiale trombogenico. A ciò si aggiungono l'aumentata attivazione piastrinica, fenomeni di disfunzione endoteliale e lo squilibrio del sistema emocoagulativo a favore dei fattori pro-coagulanti con conseguente formazione di trombo occlusivo o sub-occlusivo. Inoltre, l'infezione acuta causa tachicardia, ipossia, febbre e alterazioni dello stato volemico. Questo contribuisce all'evoluzione della sindrome coronarica acuta poiché aumenta la domanda metabolica e accentua la discrepanza tra richiesta e apporto di ossigeno. Abbreviazione: SCA: Sindrome Coronarica Acuta.

di eventi cardiaci in soggetti con malattia cardiovascolare preesistente, il Flu Vaccination in Acute Coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS)¹⁸ e lo studio Flu vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in Coronary Artery Disease (FLUCAD)¹⁹.

Il FLUVACS, pubblicato nel 2003, è stato un trial randomizzato, prospettico, a gruppi paralleli controllato con placebo, condotto su pazienti ospedalizzati, il cui obiettivo era quello di testare il potenziale effetto benefico della vaccinazione influenzale in prevenzione secondaria. Venivano arruolati 200 pazienti ospedalizzati per infarto miocardico entro 72 ore dall'evento e 101 pazienti da sottoporre in elezione ad angioplastica coronarica. I soggetti venivano randomizzati a ricevere vaccinazione influenzale o placebo. All'analisi *intention to treat* la misura di esito primaria, cioè l'incidenza di morte cardiovascolare a un anno, era significativamente più bassa tra i pazienti che ricevevano la vaccinazione rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente 6% e 17%; 95% CI: 0.17 - 0.71; P=0.002)¹⁸. Contrastanti sono stati però i risultati del

successivo trial FLUCAD, studio in doppio cieco controllato con placebo in cui venivano arruolati 658 pazienti già in terapia medica ottimale per malattia cardiovascolare. In esso, 325 soggetti ricevevano vaccino influenzale, e 333 ricevevano placebo. Il follow-up medio era di 298 giorni. Relativamente alla misura di esito primaria di morte cardiovascolare, i risultati non mostravano differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento (l'incidenza cumulativa di eventi era 0.63% nel gruppo vaccino e 0.76% nel gruppo controllo; 95% CI: 0.15 - 7.56, P = 0.95). Gli Autori evidenziavano tuttavia una tendenza alla minor incidenza della misura di esito composita di morte cardiovascolare, infarto miocardico e rivascolarizzazione coronarica (Major Adverse Cardiac Event, MACE) sebbene non statisticamente significativa. La vaccinazione influenzale riduceva invece in maniera statisticamente significativa la misura di esito composita di occorrenza di MACE od ospedalizzazioni per ischemia rispetto al gruppo placebo¹⁹. In una meta-analisi di questi studi randomizzati, Warrent-Gash et al. hanno dimostrato che la vaccinazione influenzale era protettiva nei confronti dell'IMA, sebbene un'analisi statistica di raggruppamento su un modello a effetti casuali non mostrasse differenze statisticamente significative (rischio relativo 0.85, 95% CI: 0.44 - 1.64)^{4,17}.

Nonostante la plausibilità di un effetto benefico della vaccinazione influenzale nella prevenzione della malattia cardiovascolare, pochi studi sono stati condotti per spiegare il possibile meccanismo molecolare di questo fenomeno. È probabile che la vaccinazione influenzale possa avere il suo effetto protettivo attraverso la prevenzione dell'attivazione delle vie dell'infiammazione precedentemente illustrate. D'altra parte, in uno studio pubblicato nel 2014, Veljkovic et al., usando un metodo di spettroscopia virtuale per l'analisi delle interazioni proteina-proteina, evidenziavano una cross-reattività tra l'anticorpo indotto dalla vaccinazione influenzale e il recettore della bradichinina umana (bradykinin B2 receptor- BKB2R). I risultati dello studio mostrano come l'interazione dell'anticorpo con il BKB2R stimoli la produzione di nitrossido (NO) e induca cardioprotezione per aumento di perfusione miocardica sia per vasodilatazione NO-mediata sia attraverso fenomeni di neo-angiogenesi²⁰.

Argomentare la causalità

Sulla base delle evidenze disponibili, il nesso di causalità non può definirsi certo, ma perlomeno altamente probabile. Esiste una forza di associazione, poiché alcuni dati, seppur osservazionali, dimostrano che la sindrome influenzale è associata con un aumento del rischio di SCA; tale aumento è transitorio e più alto nei primi giorni dopo l'infezione; si evidenzia pertanto una relazione temporale. Esiste un principio di consistenza poiché molti studi anche se differenti perché condotti su popolazioni eterogenee usando diversi disegni e diversi metodi di analisi statistiche, sono globalmente coerenti nei risultati. È rispettato un principio di coerenza: la possibilità che l'influenza inneschi una SCA concorda con i dati scientifici attuali secondo cui entrambe le condizioni hanno la stessa stagionalità (picco invernale), si manifestano in persone con caratteristiche simili (soggetti a più alto rischio), ed entrambe mostrano una via fisiopatologia simile nei sistemi dell'immunità, della coagulazione e in quelli vascolari. Esiste un principio di analogia, secondo cui le infezioni acute possono innescare altri eventi vascolari come l'ictus in modo

analogo alle SCA e, in analogia, le SCA possono essere innescate da altre situazioni o eventi stressanti. Esiste una forte plausibilità biologica. Tuttavia, sebbene un legame causale ideale dovrebbe consistere in una relazione univoca tra uno specifico fattore e un determinato esito (principio di specificità), questo criterio è raramente incontrato anche in altre relazioni causali già ampiamente accettate, come ad esempio consumo di tabacco e sviluppo di tumore polmonare. Pertanto, alla luce delle altre caratteristiche di associazione, la sua assenza di per sé non sarebbe sufficiente a squalificare la nostra argomentazione⁹. Inoltre, per quanto invece ci siano evidenze più generiche che mostrano l'esistenza di un gradiente biologico tra tipo e severità di un'infezione e rischio di SCA, mancano dati specifici da riferire alla sindrome influenzale. Ad esempio il rischio di infarto miocardico sarebbe maggiore dopo infezioni delle basse vie respiratorie piuttosto che dopo infezione delle vie urinarie. Inoltre, nelle infezioni da pneumococco, più grave sarebbe l'infezione maggiore risulterebbe il rischio di SCA³. Mancano infine solide evidenze sperimentali, poiché solo due trial clinici randomizzati sono stati condotti, il FLU-VACS e il FLUCAD, con risultati tra l'altro contrastanti.

Conclusioni

Il gran numero di lavori pubblicati suggerisce come diverse infezioni virali e batteriche, acute o croniche, possano essere associate ad un aumentato rischio di IMA. Perché l'influenza rimane un focus potenziale di particolare importanza? Da una parte l'influenza è una delle più frequenti infezioni respiratorie, dall'altra è il solo virus respiratorio per cui è possibile realizzare un'efficace profilassi con la vaccinazione⁴. Sulla base di quest'analisi, noi possiamo pertanto dedurre che sia altamente probabile che l'influenza abbia un ruolo causale nell'innescare una SCA. Tuttavia, nell'era della medicina basata sull'evidenza mancano elementi fondamentali per la sua effettiva dimostrazione, ossia dati forti derivati da trial clinici prospettici randomizzati²⁰. Queste sindromi comunque sono multifattoriali, e nessun fattore può considerarsi esso stesso un elemento causale assolutamente necessario e sufficiente. Pertanto, l'infezione acuta deve essere vista come un componente di un insieme di cause in cui complesse interazioni con altri fattori determinano lo sviluppo di un evento coronarico. Nonostante poi ci siano evidenze che supportino il ruolo della vaccinazione influenzale per la prevenzione della cardiopatia ischemica, in ambito clinico la vaccinazione non è considerata una misura preventiva prioritaria. In effetti, pur essendo raccomandata da molte Linee Guida in diverse categorie di pazienti a rischio, i tassi di vaccinazione rimangono bassi. In tale contesto, in attesa di risultati forti, ci sentiamo comunque di incoraggiare l'impiego della vaccinazione come misura preventiva nei confronti della cardiopatia ischemica, considerato nel complesso il suo favorevole profilo di costo-efficacia e di sicurezza. In ambito clinico questo richiede sensibilizzazione perché ci sia un cambiamento del paradigma che vede spesso la vaccinazione influenzale come semplice misura preventiva nei confronti del solo quadro infettivo piuttosto che una strategia preventiva addizionale cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Wu P, Goldstein E, Ho LM, et al. Excess mortality associated with influenza A and B virus in Hong Kong, 1998-2009. *J Infect Dis* 2012; 206:1862-71
- 2) Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
- 3) Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351:2611-8
- 4) Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:601-10
- 5) Ponka A, Jalanko H, Ponka T, et al. Viral and mycoplasmal antibodies in patients with myocardial infarction. *Ann Clin Res* 1981; 13:429-32
- 6) MacIntyre CR, Heywood AE, Kovoov P, et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart* 2013; 99:1843-8
- 7) Guan X, Yang W, Sun X, et al. Association of influenza virus infection and inflammatory cytokines with acute myocardial infarction. *Inflamm Res* 2012; 61:591-8
- 8) Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018; 378:345-353
- 9) Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:83-92
- 10) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) *Eur Heart J* 2019 Jan 14; 40:237-269
- 11) Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997; 349:1391-2
- 12) Levi M, Keller TT, van Gorp E, et al. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 2003; 60:26-39
- 13) Ardlie NG, McGuinness JA, Garrett JJ. Effect on human platelets of catecholamines at levels achieved in the circulation. *Atherosclerosis* 1985; 58:251-9
- 14) Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C13-8
- 15) Bermudez-Fajardo A, Oviedo-Orta E. Influenza vaccination promotes stable atherosclerotic plaques in apoE knockout mice. *Atherosclerosis* 2011; 217:97-105
- 16) MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, et al. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart* 2016; 102:1953-56
- 17) Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart* 2015; 101:1738-47
- 18) Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004; 25:25-31
- 19) Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008; 29:1350-8
- 20) Veljkovic V, Glisic S, Veljkovic N, et al. Influenza vaccine as prevention for cardiovascular diseases: possible molecular mechanism. *Vaccine* 2014; 32:6569-75