

Miyokard Enfarktüsü Sonrası Grip Aşısı Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü, Çok Merkezli Bir Çalışma

Dr. Adem Aktan

Miyokard Enfarktüsü Sonrası Grip Aşısı Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü, Çok Merkezli Bir Çalışma

Makale: Influenza Vaccination After Myocardial Infarction A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial

Link: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042>

Giriş

Aterosklerotik plakların başlangıcından yırtılmasına kadar olan süreçte inflamasyon oldukça önemlidir. İnflamatuar süreç çok faktörlü olmasına rağmen influenza virüsü de dahil olmak üzere ekzojen patojenler inflamatuvar yanıtı modüle etmektedir. İnfluenza ile kardiyovasküler olay riski arasındaki pozitif ilişki 1915 ile 1929 yılları arasında influenza salgınlarında yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır. Daha sonraki gözlemsel çalışmalar zamanla bu durumu doğrulamıştır. Gözlemsel ve küçük randomize çalışmalar, influenza aşısının kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda gelecekteki kardiyovasküler olayları azaltabileceğini düşündürmektedir. Ancak yakın tarihli büyük randomize bir çalışmada kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli popülasyonda yüksek doz trivalan influenza aşısı ile standart kuadrivalan aşının karşılaştırılmasında mortalite ve hastaneye yatışlarda anlamlı bir fark bulunamadı. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda influenza aşısının gelecekteki kardiyovasküler olayları önlemede etkili olup olmadığını güvenilir bir şekilde değerlendirmek için büyük klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar gereklidir.

IAMI çalışmasında (Miyokardiyal Enfarktüsü Sonrası Grip Aşısı) influenza aşısının yakın zamanda MI veya yüksek riskli koroner hastalığı olan hastalarda birleşik ölüm, miyokard enfarktüsü (MI) ve stent trombozu üzerine etkisi değerlendirildi.

Yöntem

IAMI çalışması, koroner arter hastalığı olan yüksek riskli hastalarda MI veya perkütan koroner müdahaleden (PCI) sonra influenza aşısının etkinliğini değerlendirmek için tasarlanmış randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Ekim 2016'dan Şubat 2020'ye kadar 8 ülkede (İsveç, Danimarka, Norveç, Letonya, Birleşik Krallık, Çek Cumhuriyeti, Bangladeş ve Avustralya) 30 merkezde gerçekleştirildi. Katılımcılar, Kuzey Yarımkürede eylül-şubat ayları arasında ve Güney Yarımkürede (Bangladeş ve Avustralya) mayıs-eylül ayları arasında grip mevsiminde kaydedildi. Araştırma, Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Etik inceleme kurulları tarafından onaylandı. Katılımcılar çalışmaya katılırken yazılı bilgilendirilmiş onam verdi.

Katılımcılar

ST segment yükselmeli ya da yükselmez miyokard enfarktüsü geçiren koroner anjiyografi veya perkütan koroner girişim uygulanan hastalar, 18 yaş üstü ve grip mevsimi sırasında aşılanmayı amaçlayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar, çalışma boyunca sadece bir kez aşılandı ve sadece bir grip mevsimine kaydedildi. Hasta alımını iyileştirmek için çalışmanın seyri boyunca kayıt kriterlerinde değişiklikler yapıldı. 75 yaş ve üzeri stabil koroner arter hastalığı ile en az bir risk faktörüne sahip olan hastalar dahil edildi. Katılımcılar önceki 12 ay içinde grip aşısı olmuşlarsa, o grip mevsiminde aşılanmayı planlıyorsa veya diğer dışlama kriterlerini karşıladılarsa çalışma dışı bırakıldı. Bangladeş'te dahil edilme kriterleri koroner anjiyografi veya perkütan girişim yapılmasını gerektirmiyordu. Katılımcılara araştırma dışında da grip aşısı almalarına müsaade edildi.

Çalışma Prosedürleri

Güvenli bir web sitesi aracılığıyla katılımcılar grip aşısı veya plasebo alanlar diye 1:1 randomize edildi. Randomizasyon çalışmaya dahil edilmeyen bir veri bilimcisi tarafından tabakalandırıldı. Temel bilgiler ulusal kayıtlarından ve elektronik vaka rapor formlarından toplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilmeyen hemşireler tarafından hazırlanan 0.5 ml deneme ilacı; Bangladeş'te hastaneye kabul sırasında diğer merkezlerde koroner anjiyografi/perkütan koroner girişim sonrası 72 saat içinde deltoid bölgeye derin subkutan veya intramusküler enjeksiyon olarak uygulandı. Çalışma katılımcıları ve diğer tüm çalışma personelleri grup atamalarına karşı kördü.

Grip aşısı içeriği mevsime ve yarım küreye göre Dünya Sağlık Örgütü tavsiyelerine uygun olarak yapıldı. 2016 Kuzey Yarımküre sezonunda üç değerlikli inaktif aşı (Vaxigrip) ve sonraki sezonlarda dört değerlikli inaktif aşı (Vaxigrip Tetra veya FluQuadri) kullanıldı. Grip aşısı, çalışmada hiçbir şekilde rolü olmayan Sanofi Pasteur tarafından sağlandı. Plasebo steril

%0.9 normal salin solüsyonuydu.

Sonuçlar

Birincil son nokta, randomizasyondan 12 ay sonra katılımcılarla veya yakınlarıyla yapılan telefon görüşmesi sırasında değerlendirilen tüm nedenlere bağlı ölüm, MI veya stent trombozunun bileşimi idi. Hasta veya yakınlarına ulaşılabilmesi durumunda hastane kayıtları incelenerek bilgi toplanmıştır.

Birincil birleşik son nokta, 12 ayda kardiyovasküler ölümün 3 bileşeni ve tüm nedenlere bağlı ölüm olarak tasarlanmış ve anahtar ikincil son nokta olarak tanımlanmaktadır. İkincil son noktaları; kardiyovasküler ölüm, MI veya stent trombozunun bileşimi, plansız revaskülarizasyon, inme veya geçici iskemik atak, kalp yetmezliği veya aritmi nedeniyle hastaneye yatışı olarak belirlenmiştir.

Kayıtlı katılımcılara 1 hafta boyunca aşılama karşı lokal ve sistemik reaksiyonları belgelemek için birer anket verildi. 12 aylık takip süresi boyunca ciddi advers olaylar kaydedildi ve derecelendirildi.

İstatistik Analiz

Örnek boyutu 3 küçük randomize çalışmaya ve İsveç sağlık kayıt raporlarından alınan demografik verilere dayalı olarak hesaplanmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölüm, yeni MI veya stent trombozunun birleşik 12 aylık birincil son noktası, rastgele plaseboya atanan bireyler için %10.0 olarak tahmin edildi. İsveç sağlık kayıt raporlarından stabil koroner arter hastalığı olan 11.761 kişinin verileri analiz edildi. 12 aylık kardiyovasküler olay riskinin hesaplanması açısından ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü ve ST segment yükselmez miyokard enfarktüsü olan hastaları içeren bir alt grup tanımlandı. En az bir risk faktörü olan 75 yaş ve üzerinde stabil koroner arter hastalığı olan bireylerde risk MI hastalarınınkine eşdeğer tutularak birincil birleşik son nokta hesaplanmıştır.

İnfluenza aşılama grubunda birincil son noktadaki 0.75'lik HR (tehlike oranı) karşılık gelen %25'lik bir azalmayı saptamak üzere -çalışmanın %80 istatistiksel güce sahip olması için- 386 olayın gerçekleşmesi ve grup başına 2186 katılımcı gerekmektedir. Randomizasyondan primer son noktanın oluşumuna kadar geçen süreyi karşılaştırmak için tabakalı log-rank testi kullanıldı.

12 aylık birincil son noktanın kümülatif insidansı Kaplan-Meier yöntemi ile HR ve %95 CI (güven aralığı)'yı tahmin etmek için merkez tarafından sınıflandırılan bir Cox modeli kullanıldı. Aynı yaklaşım ikincil son noktalar için de kullanıldı. Temel ikincil son noktalar için hiyerarşik bir test stratejisi kullanıldı: tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm, MI ve stent trombozu. Çalışma tedavisi ile önceden belirlenmiş 8 alt grup arasındaki potansiyel etkileşimler Cox modeli kullanılarak değerlendirildi. Tüm analizler, randomize edilen ve çalışma tedavisini alan bir popülasyon üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma tedavisini aldıktan sonra onayını geri çekenler takipten çıkarılmıştır.

Çalışmanın sonuçları; kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda influenza aşısının etkisini araştıran, randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlarla birleştirip meta-analizi yapılarak 1 yıllık kardiyovasküler ölümün temel ikincil son noktaları hesaplandı. Logistik HR tahminleri ve bunun standart sapmaları, rapor edilen HR ve %95 CI' lardan elde edildi. Ters varyans yöntemi ile hesaplanan ağırlıklarla sabit bir etki modeli kullanılarak havuzlanmış bir tahmin elde edildi.

Sonuç

2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi nedeniyle veri güvenliği çekincesiyle izleme kurulu tarafından 7 Nisan 2020'de çalışma sonlandırıldı. 1 Ekim 2016'dan 1 Mart 2020'ye kadar randomizasyon uygulanan 6696 hasta tarandı; yazılı bilgilendirilmiş onam veren 2571 hasta çalışmaya alındı. Dışlanma kriterleri sonrası toplam 2532 hasta grip aşısı veya plasebo grubuna alındı (**Şekil 1**).

Katılımcıların temel özellikleri çalışma grupları arasında iyi dengelenmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 59,9±11,2 yıl olup 462 (%18,2) kadın, 870 (%35,5) sigara içen ve 528 (%21,1) diyabet hastası mevcuttu. 1348 hasta (%54,5) ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü, 1119 hasta (%45,2) ST segment yükselmez miyokard enfarktüsü ve 8 hasta (%0,3) stabil koroner arter hastalığı ile başvurdu (**Tablo 1**). 1868 hasta (%74,3) perkütan koroner girişim ile tedavi edilirken 587 hasta (%23,4) sadece tıbbi tedavi gördü.

Hastaların ekokardiyografi ile taburculukta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları değerlendirildi. Katılımcıların %60,5'inde normal, %27,5'inde hafif azalmış, %9,9'unda orta derecede azalmış ve %2,2'sinde ciddi oranda azalmıştı. Taburculukta ilaç tedavisi mevcut klinik uygulamaya göre verildi.

Birincil birleşik son nokta, influenza aşısı uygulanan 67 katılımcıda (%5,3) ve plasebo uygulanan 91 katılımcıda (%7,2) meydana geldi (HR, 0.72 [%95 CI, 0.52-0.99]; P=0.040; **Tablo 2, Şekil 2**). Temel ikincil son nokta ise tüm nedenlere bağlı ölüm oranları influenza aşısı grubunda %2,9 ve plasebo grubunda %4,9 idi (HR, 0.59 [%95 CI, 0.39-0.89]; P=0.010). Kardiyovasküler ölüm oranları sırasıyla %2,7 ve %4,5 idi (HR, 0.59 [%95 CI, 0.39-0.90]; P=0.014). MI oranları sırasıyla %2,0 ve %2,4 idi (HR, 0.86 [%95 CI, 0,50-1,46]; P=0,57). Ölüm nedenleri esas olarak kardiyovasküler idi. Stabil koroner arter hastalığı grubundaki 8 hasta hiçbir olay yaşamadı. Tüm alt gruplarda, bulgular birincil birleşik son nokta sonucuyla tutarlıydı.

Tedavi etkisinin ülkeden ülkeye farklılık gösterip göstermediği araştırıldı ancak ilişki saptanmadı. Grip aşısı ve plasebo gruplarında ciddi advers olay insidansı benzerdi ve oldukça nadirdi. Enjeksiyondan sonraki 7 gün içinde olabilecek sistemik

reaksiyonlar iki grupta benzer rapor edilirken grip aşısı uygulananlarda ağrı, kızarıklık, şişme ve sertleşme gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları önemli ölçüde daha sık rapor edilmiştir. Her iki grupta da 7 katılımcıdan sadece biri influenza aşısı aldığını belirtti. Katılımcıların yaklaşık %6'sı 12 aylık takip döneminde akut solunum yolu hastalığına yakalandığını bildirdi.

Kardiyovasküler hastalığı olan yüksek riskli hastalarda PubMed(biyomedikal veritabanı) taranarak bir yıllık takip verileriyle influenza aşısı yapılanlar ile aşısız veya plasebo hasta gruplarını karşılaştıran 3 ayrı çalışma belirlendi: FLUVACS(Akut Koroner Olaylardan Korunmada Grip Aşısı) çalışması (35 kardiyovasküler 301 hastada ölüm); FLUCAD(Akut Koroner Sendrom ve Planlı Perkütan Girişimlerde Grip Aşısı) çalışması (658 hastada 4 kardiyovasküler ölüm) ve Phrommintikul ve arkadaşlarının çalışması (439 hastada 17 kardiyovasküler ölüm). Kardiyovasküler ölüm oranı 4 çalışmanın ortak meta-analizinden elde edilen tahmini HR 0,51 (%95 CI, 0,36-0,71); P=0,001 hesaplandı. Çalışmalar arası heterojenliğe dair bir kanıt yoktu. Randomizasyon modellerinde benzer sonuçlar saptandı(HR 0,50 [%95 CI, 0,35-0,73]; P=0,0003).

Tartışma

MI veya yüksek riskli koroner kalp hastalığı olan katılımcılar arasında invaziv bir koroner prosedür veya hastaneye yatıştan sonraki 72 saat içinde uygulanan influenza aşısı, plaseboya kıyasla bir yıllık takipte tüm nedenlere bağlı ölüm, MI veya stent trombozunun birleşik birincil sonucu olarak daha düşük riskle sonuçlandı. Ayrıca tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölüm riski daha düşük saptandı. Sonuçlar alt gruplar arasında tutarlıydı. Kardiyovasküler hastalığı olan yaklaşık 240000 hastayı içeren ve grip aşısı kullanımı ile tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler riskte azalma bildirilen medyan 19.5 aylık takip edilen randomize ve gözlemsel çalışmaların yakın tarihli bir meta-analizi ile uyumluydu.

Bu çalışmada, influenza aşısı uygulananlar plasebo uygulananlardan daha fazla enjeksiyon bölgesi reaksiyonu bildirdiler. Ancak katılımcıların bildirdikleri sistemik reaksiyonlarla araştırmacılar tarafından bildirilen advers veya ciddi advers olaylar arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu durum influenza aşısının daha önceki bulgularıyla uyumluydu ve kardiyovasküler olaydan sonra güvenle uygulanabileceğini göstermekteydi. Yakın zamanda akut koroner sendromu olan yüksek riskli hastalarda bile influenza aşısının olumlu etkileri görülmektedir. Bu gözlem FLUVACS ile Phrommintikul ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Aksine FLUCAD çalışmasının birinci yıl kardiyovasküler ölüm, MI ve koroner revaskülarizasyonunda influenza aşısı ile plasebo arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuyla çelişmektedir.

Çalışma yılları boyunca dolaşımdaki influenza suşları değişiklik göstermektedir. Bunlar influenza A(H3N2), A(H1N1)pdm09 ve B şeklindedir. İnfluenza aşısının olumlu şekilde etkilediği dönemler 2017-2018 ile 2019-2020 influenza mevsimleri (**Şekil 3**) olup tahmini aşı etkinliği de %60'a kadar ulaşmıştır. Diğer iki aşılama sezonunda aşı etkinliği daha zayıftır.

Bu çalışmadaki zaman-olay eğrileri (**Şekil 2**) enjeksiyon sonrası erken ayrılmayla başladı ve yaklaşık 3 ayda stabilize oldu. Yüksek düzeyde inflamasyon ile karakterize edilen MI'de aşı sonrası erken faz terapötik etki şekil 2'deki görüldüğü gibidir. İnfluenza aşılması, proinflamatuvar sitokinlerin düşürülmesiyle birlikte interferon sinyalizasyonunda ve antijen sunum yollarında yer alan genlerin güçlü yukarı regülasyonu ile erken bağışıklık aktivasyonu ile sonuçlanır ve bir anti-inflamatuvar ve plak stabilize edici etki gösterebilir. Bulgularımızın bir başka açıklaması, influenza enfeksiyonunun akut kardiyovasküler olayı tetikleyebileceği ve miyokard enfarktüsü gelişen hastalarda yeni bir kardiyovasküler olaylar açısından influenzanın önlenmesi açısından özellikle ilk aylarda aşılama oldukça önemlidir.

İnfluenza aşısı hem Amerikan hem de Avrupa sekonder kardiyovasküler korunma kılavuzlarında Sınıf I, Kanıt Düzeyi B önerisini taşıdığından hastaların yarısının plasebo aldığı randomize bir klinik araştırma yürütmek tartışmalı olarak kabul edilebilir. IAMI çalışmasına sadece rutin olarak yıllık influenza aşısı almayan ve mevcut influenza mevsiminde aşılanmayı planlamayan hastalar kaydedildi. Ayrıca katılımcıların kendi adlarına çalışmaya kayıt olduktan sonra grip aşısı olmalarına izin verildi. Plasebo kolundaki çapraz geçiş oranı %13.2 idi. Eğer herhangi bir durum gelişirse hastaların sonuçları bildirildi.

IAMI çalışmasının bulguları grip mevsiminde MI sonrası hastane içi aşılamanın güvenli olduğunu ve statinler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi standart tedavilere eşdeğer koruma sağladığını göstermektedir. MI sonrasında rutin olarak verilen hastane içi grip aşısı da muhtemelen daha yüksek hasta tedavi uyumuna yol açmaktadır.

Bu çalışmanın birkaç kısıtlaması vardır. Birincisi, kısmen COVID-19 pandemisi nedeniyle çalışma erken sonlandırıldığından primer son noktadaki farklılıkları tespit etme gücü düşüktür. Erken sona eren klinik araştırmaların sonuçları genellikle tedavilerin etkinliklerini abartma eğilimindedir. İkincisi, Bangladeş'e kayıtlı katılımcılara invaziv girişim ve tedavi uygulanmadığından primer son noktanın 3 bileşeninden biri olan stent trombozunun değerlendirilmesine engeldir. Üçüncüsü, ilk çalışma sezonunda üç değerlikli aşı, sonraki sezonlarda dört değerlikli aşı kullanıldı. Dördüncüsü, yüksek riskli stabil koroner arter hastalığı olan sadece 8 hasta kaydedildi. Son olarak influenza mevsimleri dışında influenza aşısının etkisi değerlendirilmemiştir.

MI veya yüksek riskli koroner hastalığı olan katılımcılarda hastane içi influenza aşısı uygulanması plaseboya kıyasla bir yıllık takipte tüm nedenlere bağlı ölüm, MI veya stent trombozu için daha düşük riskle sonuçlanmıştır. Kılavuzda tavsiye edilmesine rağmen grip aşısı gereğinden az kullanılmaktadır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda mevsimsel grip aşısının önemini vurgulamaktadır. Ek olarak bu çalışma ve önceki 3 çalışmaya yönelik keşif amaçlı meta-analizimiz, influenza aşısı uygulanan hastalarda birinci yılda kardiyovasküler ölümün yarısı kadar bir azalma olduğunu göstermiştir. Genel olarak, bu bulgular influenza aşısının MI sonrası hastane tedavisinin bir parçası olarak düşünülmesi gerektiğini düşündürmektedir.

TABLÖLAR

Tablo 1. Randomizasyona Göre Hastaların Temel Özellikleri

Temel Özellikler	Aşı (n=1272)	Plasebo (n=260)
Yaş, y	60.1 (±11.0)	59.6 (±11.4)
Erkek, n (%)	1036 (81.4)	1034 (82.1)
ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü, n (%)	665/1239 (53.7)	683/1236 (55.3)
ST segment yükselmez miyokard enfarktüsü, n (%)	568/1239 (45.8)	551/1236 (44.6)
Stabil koroner arter hastalığı, n (%)	6/1239 (0.5)	2/1236 (0.2)
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	27.5 (±5.0)	27.4 (±5.1)
Diyabet, n (%)	281/1253 (22.4)	247/1254 (19.7)
Sigara içme durumu, n (%)		
Hiç sigara içmeyen	463/1232 (37.6)	461/1222 (37.7)
Eskiden sigara içen	332/1232 (26.9)	328/1222 (26.8)
Halen sigara içen	437/1232 (35.5)	433/1222 (35.4)
Hiperlipidemi, n (%)	427/1257 (34.0)	409/1249 (32.7)
Hipertansiyon, n (%)	650/1251 (52.0)	595/1251 (47.6)
Önceki miyokard enfarktüsü, n (%)	191/1253 (15.2)	172/1249 (13.8)
Önceki perkütan koroner girişim, n(%)	138/1257 (11.0)	129/1257 (10.3)
Önceki koroner arter baypas Grefti, n (%)	28/1258 (2.2)	37/1257 (2.9)
Killip Sınıfı ≥ 2, n(%)	50/1157 (4.3)	45/1155 (3.9)
Hastalıklı Damar Sayısı, n (%)		

Normal	33/1062 (3.1)	27/1050 (2.6)
1 Damar hastalığı	546/1062 (51.4)	590/1050 (56.2)
2 Damar hastalığı	268/1062 (25.2)	228/1050 (21.7)
3 Damar hastalığı	148/1062 (13.9)	148/1050 (14.1)
Sol Ana Koroner Hastalığı	67/1062 (6.3)	57/1050 (5.4)

Tablo 2. Birincil, Temel İkincil ve Diğer İkincil Sonlanım Noktaları

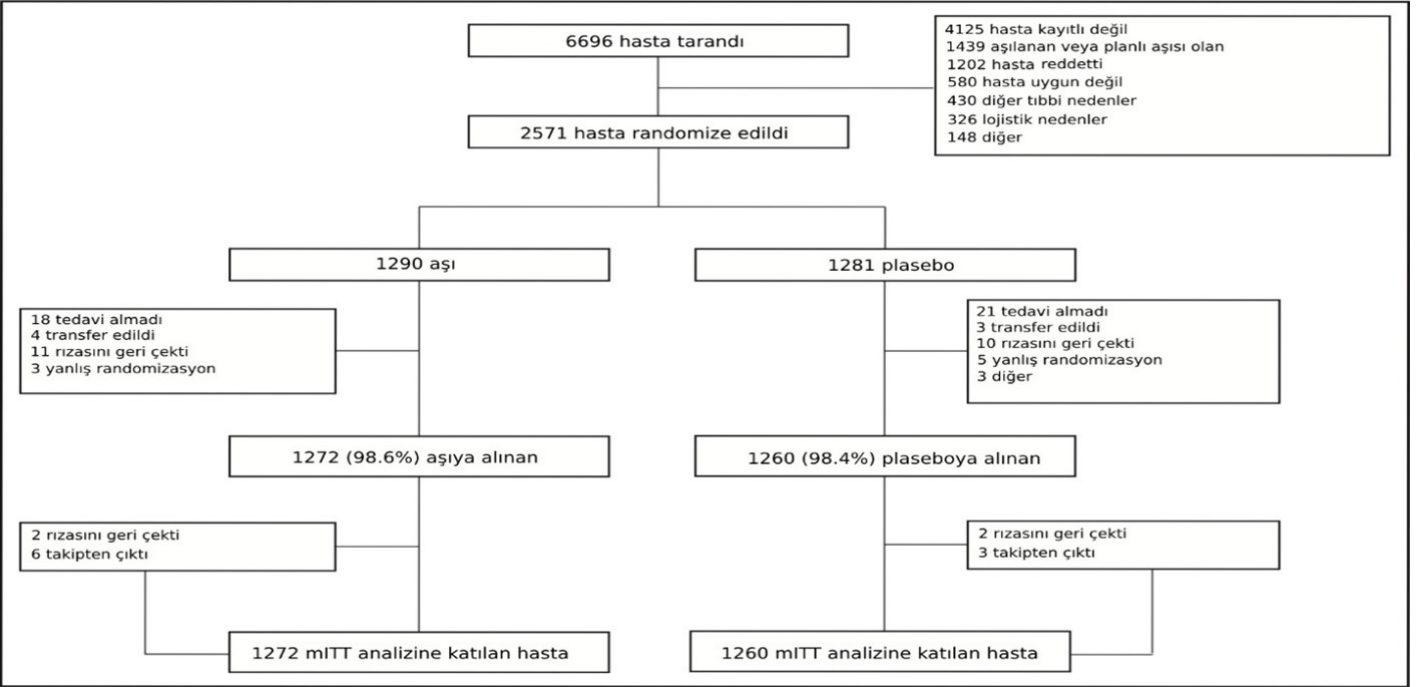
Değerler, ortalamayı (\pm SD) veya totalin içindeki sıklığını (%) gösterir; yüzdeler, eksik olmayan tüm değerlerden hesaplanır; aşı ve plasebo gruplarında sırasıyla 59 ve 65. hasta için vücut kitle indeksi verileri eksikti

Sonlanım noktaları	Aşı (n=1272)	Plasebo (n=1260)	HR(95% CI)	P Değeri
Birincil sonlanım noktası, n (%)				
Tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokard enfarktüsü, stent Trombozu	67 (5.0)	91 (7.2)	0.72 (0.52–0.99)	0.040
Temel ikincil sonlanım noktaları, n (%)				
Tüm nedenlere bağlı ölüm	37 (2.9)	61 (4.9)	0.59 (0.39–0.89)	0.010
Kardiyovasküler ölüm	34 (2.7)	56 (4.5)	0.59 (0.39–0.90)	0.014
Miyokardiyal enfarktüsü	25 (2.0)	29 (2.4)	0.86 (0.50–1.46)	0.57
Stent trombozu	6 (0.5)	3 (0.2)	1.94 (0.48–7.76)	0.34
Diğer ikincil sonlanım noktaları, n (%)				
Kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, stent trombozu	64 (5.1)	86 (6.9)	0.73 (0.53–1.01)	0.064
İnme, geçici iskemik atak dahil	6 (0.5)	8 (0.7)	0.72 (0.25–2.08)	0.74
Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış	29 (2.3)	16 (1.3)	1.77 (0.96–3.27)	0.062

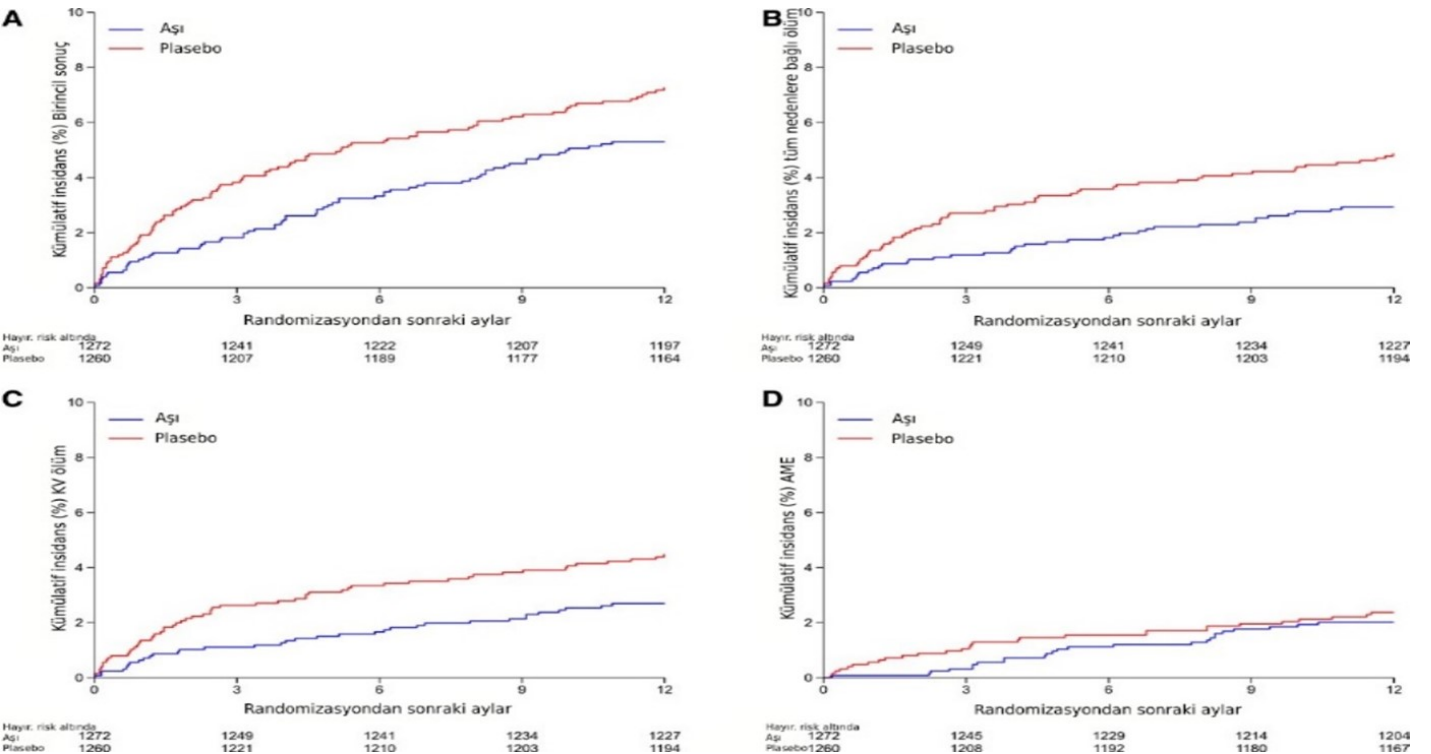
Kardiyovasküler olmayan ölüm	3 (0.2)	5 (0.4)	0.57 (0.14–2.40)	0.27
Plansız revaskülarizasyon	87/1205 (7.3)	76/1190 (6.5)	1.13 (0.83–1.54)	0.42
Aritmi için hastaneye yatış	3/1263 (0.2)	7/1253 (0.6)	0.43 (0.11–1.64)	0.20

Yüzdeler, 1. yıldaki Kaplan Meier kümülatif yüzdesidir. P değeri, log rank testinden alınmıştır; HR (tehlike oranı) ve % 95 CI (güven aralığı), merkeze göre ayarlanan Cox orantılı tehlike modelindedir; planlanmamış revaskülarizasyon ve aritmi nedeniyle hastaneye yatış, sahada bildirilen olaylardır

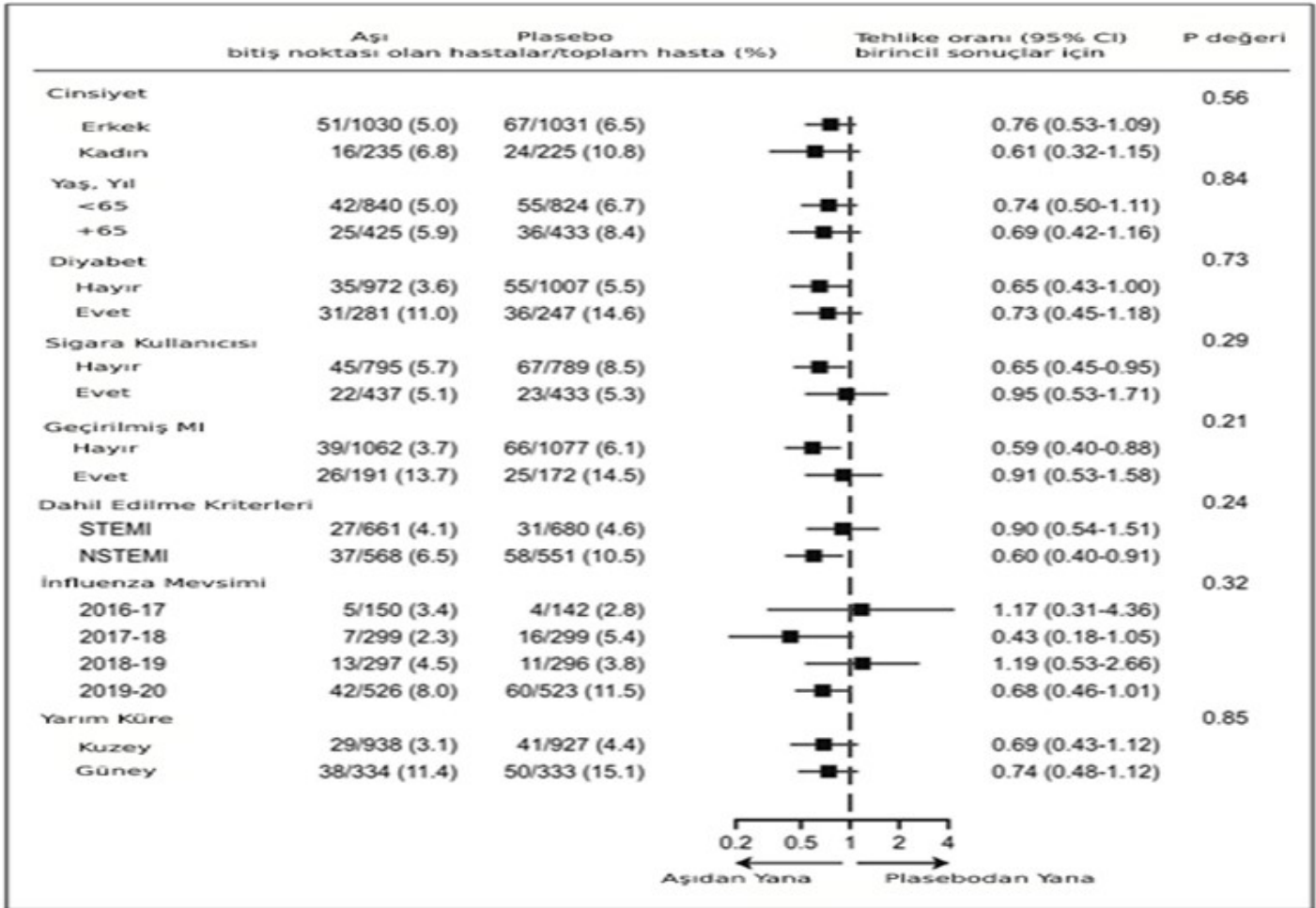
ŞEKİLLER



Şekil 1. Çalışma katılımcılarının dağılımı, takibi ve analizi. Çalışma ilacını aldıktan sonra onayını geri çeken katılımcılar, onayını geri çektiği gün çıkarıldı; takipte kaybolan katılımcılar takipte çıkarıldı. mITT, çalışma tedavisini alan rastgele atanan tüm katılımcılar olan popülasyonu tedavi etmek için değiştirilmiş niyeti gösterir.



Şekil 2. Tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokard enfarktüsü veya stent trombozunun birincil bileşik son noktası için influenza aşısı ve plasebo gruplarının Kaplan Meier olay eğrileri, tüm nedenlere bağlı ölümler için (B), kardiyovasküler ölüm (C) ve miyokard enfarktüsü (D) için. AMI, akut miyokard enfarktüsünü gösterir; ve CV, kardiyovasküler.



Şekil 3. Önceden tanımlanmış alt gruplara göre 12 ay içinde tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokard enfarktüsü veya stent trombozunun birincil bileşik son noktası için tehlike oranları. HR (tehlike oranları-siyah kareler) ve %95 CI'ler (güven aralığı-yatay çizgiler) gösterilir. MI, miyokard enfarktüsünü gösterir; NSTEMI, ST segment yükselmesi miyokard enfarktüsü; ve STEMI, ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü.