

ASSENZA DI INTERAZIONI TRA VACCINI ANTINFLUENZALI E FARMACI USATI PER IL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE CRONICHE: ANALISI CASE-BY-CASE PROVENIENTI DALLE BANCHE DATI VAERS E VIGIBASE

No signal of interactions between influenza vaccines and drugs used for chronic diseases: a case-by-case analysis of the vaccine adverse event reporting system and VigiBase

Carla Carnovale¹, Emanuel Raschi², Giulia Mosini^a, Luca Leonardi², Ugo Moretti³, Fabrizio De Ponti², Marta Gentili¹, Marco Pozzi⁴, Emilio Clementi^{1,4,5}, Elisabetta Poluzzi², Sonia Radice¹

¹Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Ospedale universitario L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Milano

²Pharmacology Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum, Università degli Studi di Bologna

³Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Verona

⁴IRCCS E. Medea, Bosisio Parini, Milano

⁵Istituto Di Neuroscienze - CNR, Milano

Keywords

Adverse event following immunization
Antiepileptic toxicity
Hemorrhages
Rhabdomyolysis
Spontaneous reporting system database
Vaccine-drug interactions

Abstract

Background An increasing number of reports indicates that vaccines against influenza may interact with specific drugs via drug metabolism. To date, actual impact of vaccine-drug interactions observed in the real world clinical practice has not been investigated.

Methods From two pharmacovigilance databases, VAERS and VigiBase, we collected Adverse Event Following Immunization (AEFI) report for individuals receiving vaccines against influenza recorded as suspect and selected cases where predictable toxicity was recorded with oral anticoagulants, antiepileptics and statins (i.e. hemorrhages, overdose and rhabdomyolysis, respectively). We applied AEFI and Drug Interaction Probability Scale (DIPS) Algorithms to assess causality of drug-vaccine interactions.

Results 116 AEFI report submitted to VAERS and 83 from VigiBase were included in our analysis; antiepileptics and statins were related to the highest number of indeterminate/consistent (93.7%; 65.3%) and possible/probable (50%; 57.7%) cases according to the AEFI and DIPS, respectively. The majority of cases occurred within the first week after vaccine administration (5–7 days).

Conclusion The relative paucity of detected interactions does not impact on the benefit of the vaccination against influenza, which remains strongly recommended; this does not exclude that closer monitoring for selected patients exposed to concomitant chronic pharmacological therapies and affected by predisposing factors may be useful.

Introduzione

Da oltre 60 anni, i vaccini antinfluenzali disponibili sul mercato (la cui composizione può variare di anno in anno a seconda delle caratteristiche dei ceppi di virus influenzali circolanti), costituiscono un intervento di profilassi efficace e sicuro per tutti coloro che intendono evitare l'infezione e contribuire a ridurre la circolazione dei virus influenzali [1, 2].

Corrispondenza: Carla Carnovale, Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Ospedale universitario L. Sacco, Università degli studi di Milano.

E-mail: carla.carnovale@unimi.it

In merito al loro profilo di sicurezza, un aspetto importante da considerare è che i principali utilizzatori sono spesso rappresentati da bambini, donne gravide, anziani e soprattutto pazienti affetti da disturbi cronici e in politerapia, per i quali è estremamente importante prevenire la malattia e le sue complicanze.

Ad oggi, le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riferiscono una diminuzione dell'efficacia del vaccino in presenza di particolari medicinali quali immunosoppressori, antimetaboliti e farmaci citotossici, utilizzati in specifici e delicati contesti di cura [3]. Tuttavia, un numero crescente di osservazioni cliniche (per lo più provenienti da *case report* e *case series*) suggerisce che i vaccini antinfluenzali potrebbero alterare il metabolismo di alcuni farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica quotidiana, in un ristretto numero di pazienti suscettibili, portando cambiamenti significativi delle concentrazioni sieriche di tali medicinali utilizzati a lungo termine [4-21].

Le evidenze presenti in letteratura sono limitate a specifici farmaci, provengono da studi con campioni di piccole dimensioni [8-21] e riportano risultati contrastanti per quel che concerne gli anticoagulanti [7-11, 22-27], scarsi/incerti relativamente alle statine [12-16] e agli antiepilettici [17-21].

In considerazione del crescente numero di trattamenti disponibili per la cura di malattie croniche e del frequente ricorso alle politerapie (soprattutto nei soggetti anziani), è fondamentale approfondire la tematica su possibili interazioni tra vaccino e terapie farmacologiche e studiare i meccanismi con i quali il vaccino potrebbe influire sulle terapie in corso.

Il gruppo di lavoro di un recente studio pubblicato in letteratura ha contribuito a far luce sull'argomento mediante un'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse da vaccino inserite nei principali sistemi di sorveglianza post marketing internazionali (che rappresentano una preziosa fonte di *real-word data* [28]), con lo scopo di selezionare e valutare criticamente tutte le notifiche di sospetti eventi avversi correlati ad un'interazione tra vaccino e farmaco.

Per la conduzione della ricerca sono stati utilizzati due importanti database internazionali contenenti i dati sugli eventi avversi correlati all'utilizzo dei vaccini: sistema di sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini (VAERS) degli Stati Uniti d'America (U.S.A) e WHO-VigiBase, banca dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di raccolta degli eventi avversi correlati ai farmaci e vaccini.

L'indagine è stata condotta su tre classi di farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica: antiepilettici, anticoagulanti e statine.

La ragione di questa scelta è triplice: nessuna delle interazioni vaccino-farmaco che coinvolgono le terapie croniche sopra riportate sono incluse nel RCP del vaccino antinfluenzale o riportate in Micromedex® (un database aggiornato utilizzato per identificare le interazioni farmacologiche tra farmaci); le poche informazioni presenti in letteratura sulle interazioni vaccino antinfluenzale-farmaco sono limitate ai farmaci antiepilettici e warfarin [29]; antiepilettici e statine sono farmaci utilizzati largamente nella popolazione per il trattamento di patologie croniche, condizione che non consente di attuare nella pratica clinica un monitoraggio terapeutico del farmaco frequente per valutare possibili interazioni che potrebbero insorgere in seguito alla somministrazione del vaccino.

Pazienti e metodi

Ricerca dei dati

Il VAERS è un sistema nazionale di segnalazione spontanea, istituito nel 1990 in risposta al *National Childhood Vaccine Injury Act* del 1986 [30] e co-gestito dal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense; in esso sono raccolte le segnalazioni di eventi avversi manifestati in seguito all'immunizzazione (AEFI) con vaccini autorizzati negli Stati Uniti [31]. Per AEFI si intende qualsiasi evento avverso indesiderato, o non intenzionale, referto anomalo di laboratorio, sintomo o malattia che si verifica in seguito o durante la somministrazione di un vaccino, e che non ha necessariamente una relazione causale con l'uso del vaccino stesso [32].

All'interno del VAERS vengono registrate annualmente circa 28,000 segnalazioni di AEFI che possono essere inattesi o rari e che difficilmente possono essere individuati du-

rante i trial clinici pre-registrativi a causa del limitato numero dei pazienti arruolati [33]. Chiunque può segnalare un evento avverso nel VAERS, inclusi operatori sanitari, aziende farmaceutiche, pazienti, familiari ed altri. Le segnalazioni, che vengono inserite spontaneamente dai singoli reporter i quali possono segnalare per sé stessi o per conto di altre persone, possono contenere una breve relazione a testo libero relativa all'evento avverso comprendente: informazioni demografiche del paziente, anamnesi, informazioni relative al segnalatore, descrizione dettagliata dell'evento avverso, stato di salute, data di vaccinazione, tipologia di vaccino, insorgenza dei sintomi associati all'evento avverso, miglioramento dello stato di salute, dati di laboratorio, comorbidità; se disponibili questi dati possono essere impiegati per valutare il nesso di causalità.

La seconda banca dati utilizzata per le analisi è il VigiBase, il più grande database di farmacovigilanza gestito dall'*Uppsala Monitoring Centre* in Svezia [34, 35] a cui partecipano i 110 stati membri ("National Pharmacovigilance Centres", NPC) appartenenti al *Program on International Drug Monitoring (PIDM)* mediante l'invio delle segnalazioni di sospette reazioni a farmaci e vaccini, provenienti da differenti fonti, tra cui operatori sanitari, industrie farmaceutiche e pazienti.

Al momento sono registrati in VigiBase oltre 10 milioni di *Individual Case Safety Report (ICSR)*, 1 milione dei quali viene aggiunto ogni anno. I report solitamente contengono informazioni su segnalatori, caratteristiche del paziente (età, sesso), reazione avversa al farmaco/vaccino, gravità, outcome, periodo di esposizione ai farmaci/vaccini, dosaggi ed indicazioni terapeutiche.

I farmaci sono codificati secondo il *WHO Drug Dictionary Enhanced* utilizzando la classificazione anatomica, terapeutica e chimica (ATC) [36].

Una segnalazione è classificata come *grave* (sulla base del Codice dei Regolamenti Federali) quando I) provoca morte, II) mette in pericolo di vita il paziente, III) provoca ospedalizzazione o prolungamento della stessa, IV) invalidità grave o permanente [37]. I segni e i sintomi che descrivono gli eventi avversi sono codificati sulla base del *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*, dizionario medico contenente una terminologia standardizzata altamente specifica per facilitare la condivisione delle informazioni normative a livello internazionale [38]; ogni report può contenere uno o più codici *MedDRA Preferred Terms (PT)*.

Per ogni vaccino/farmaco, la descrizione del ruolo nel determinare l'evento avverso così come indicato dal reporter può ricadere all'interno di tre categorie: sospetto, concomitante (farmaco non coinvolto nella comparsa dell'AEFI) ed interagente.

Estrazione dei dati

I dati sono stati estratti sulla base dei seguenti step:

- 1) estrapolazione delle segnalazioni in cui i pazienti sono stati esposti al vaccino contro l'influenza (ATC code J07BB) segnalato come *sospetto* nella comparsa dell'AEFI e registrato nel VAERS (da luglio 1990 ad aprile 2016) e in VigiBase (da dicembre 2009 ad agosto 2016);
- 2) estrapolazione di report nei quali i pazienti esposti al vaccino antinfluenzale assumevano farmaci concomitanti quali: ipolipemizzanti (ATC code C10AA), o antiepilettici (ATC code N03), o agenti antitrombotici (ATC code B01A), indicati entrambi come agenti sospetti/interagenti (in VigiBase) o come farmaci concomitanti o sospetti/interagenti (nel VAERS);
- 3) il dataset finale incluso nell'analisi comprendeva segnalazioni in cui i pazienti erano esposti in maniera concomitante sia ai vaccini che ai farmaci sopra citati e che hanno manifestato almeno un outcome di interesse (per esempio, AEFI relativa all'aumentata tossicità del farmaco sospetto interagente).

Per aumentare la sensibilità della strategia di ricerca, nello specifico per gli agenti antitrombotici e ipolipemizzanti, è stato possibile rilevare gli outcome mediante le *Standardised MedDra Queries (SMQ)* per le emorragie (esclusi i dati di laboratorio, codice 20000039) e per la rhabdomiolisi/miopatia (codice 20000002) [39].

Dal momento che non è disponibile una specifica SMQ relativa all'aumento della tossicità degli antiepilettici, gli outcome di interesse relativi a questi agenti farmacologici sono stati individuati utilizzando i PT che indicano una lista di segni e sintomi relativi

all'overdose di antiepilettici, quali: atassia, coscienza alterata, visione offuscata, allucinazioni, sonnolenza, coma, convulsioni, nistagmo, midriasi, disartria, nausea, vomito, ipotensione, aritmie, depressione respiratoria [40-42]. Sono stati inoltre identificati e inclusi nelle analisi i report relativi all'AEFI che descrivono un aumento rilevabile della concentrazione sierica del farmaco. I dati sono stati deduplicati.

Valutazione del nesso di causalità e analisi delle interazioni farmacologiche

È stata eseguita un'analisi *case-by-case*, in modo tale da consentire, in un primo momento, una migliore valutazione del nesso di causalità (*causality assessment*) tra vaccino ed evento avverso e, nelle fasi successive, un approfondimento sul ruolo della sospetta interazione tra vaccino e farmaco nella comparsa dell'effetto indesiderato inatteso.

L'analisi *case-by-case* è un processo che ha coinvolto più step: nella fase preliminare i report sono stati classificati da un punto di vista causale mediante l'utilizzo dei criteri stabiliti dall'Algoritmo WHO-AEFI [43]; i casi privi di un numero adeguato di informazioni appropriate sono stati categorizzati come *inclassificabili*; mentre, tutti gli altri sono stati classificati come:

- 1) *possibili*: eventi clinici con una relazione temporale ragionevole con la somministrazione del vaccino, ma che potrebbero essere anche spiegati da malattie e/o farmaci concomitanti;
- 2) *improbabili*: eventi clinici per i quali la relazione temporale con la somministrazione del vaccino rende una connessione causale improbabile, e che potrebbero anche essere spiegati plausibilmente da malattie sottostanti o farmaci concomitanti;
- 3) *non correlabili*: eventi clinici con una relazione temporale non compatibile con la somministrazione del vaccino, e che potrebbero anche essere spiegati da malattie sottostanti o farmaci concomitanti.

Successivamente, è stata valutata l'interazione farmaco-vaccino tramite un riadattamento dell'algoritmo *Drug Interaction Probability Scale (DIPS)* [44], una scala di probabilità basata su una serie di 10 domande relative alla potenziale interazione farmacologica a cui va assegnato un punteggio. Un team multidisciplinare di esperti (farmacologi clinici, tossicologi ed esperti in farmacovigilanza) ha riadattato l'algoritmo DIPS e confrontato i dati.

Il vaccino è stato considerato come potenziale '*precipitant drug*' (somministrazione acuta), mentre i farmaci concomitanti come '*object drug*' (uso cronico). Per evitare di sovrastimare il ruolo del vaccino antinfluenzale nell'interazione farmacologica, le risposte al secondo quesito sono state considerate sempre "*sconosciute*" (le conoscenze sul meccanismo dell'interazione non sono fondate ed i dati presenti in letteratura sono presenti in numero limitato o sono incerti); inoltre, le domande 5, 6, 10 non erano valutabili/applicabili (dechallenge, rechallenge e aggiustamenti dei relativi dosaggi non sono fattibili per i vaccini). Il punteggio totale, che può raggiungere un massimo di 10 punti, assegna una categoria di probabilità all'interazione tra farmaco e vaccino (≥ 9 molto probabile, 5-8 probabile, 1-4 possibile, < 2 incerta) [41]. Il DIPS non è stato applicato ai report classificati come *non correlabili* secondo l'Algoritmo AEFI.

Risultati

Analisi dei report relativi ad AEFI estratti dal VAERS

Nel VAERS, tra il 1990 ed il 2016, sono state registrate un totale di 525.791 segnalazioni e di queste 124.095 (23,6%) erano relative ai vaccini antinfluenzali.

Antiepilettici

In 289 segnalazioni (0,2%), i pazienti sono stati esposti contemporaneamente al vaccino antinfluenzale e alla fenitoina e/o carbamazepina e/o fenobarbitale. In 16 casi (5,6%) è stata notificata un'aumentata tossicità degli antiepilettici: 6 report (37,5%) hanno riportato casi relativi all'uso di fenitoina, 5 segnalazioni (31,2%) riguardavano l'utilizzo di carbamazepina e 5 (31,2%) erano concernenti l'impiego del fenobarbitale. A seguito della valutazione del nesso di causalità: 13 casi sono stati classificati come *non correlabili* (81,2%), 2 come *possibili* (12,5%) ed 1 report è stato definito *inclassificabile* (6,3%).

L'applicazione dell'algoritmo DIPS ha consentito di categorizzare le segnalazioni come: probabili (1 report; 6,2%), possibili (7 report; 43,8%), ed incerte (8 report; 50%). Relativamente agli outcome: in 6 pazienti le condizioni di salute sono migliorate, 5 pazienti sono stati ospedalizzati, ed in 5 casi l'outcome non è stato precisato. L'età media dei soggetti era di 59,2 anni, con una predominanza di pazienti di sesso maschile (68,7%). È stato osservato un tempo medio di insorgenza della interazione farmacologica di 7.4 giorni e 8 report hanno riportato casi gravi di aumentata tossicità dei farmaci antiepilettici (**Figura 1**).

Warfarin e DOAC

L'utilizzo della SMQ riguardante l'emorragia ha permesso di rilevare 9810 segnalazioni, di queste 2398 riguardavano la somministrazione dei vaccini antinfluenzali (28,3%). In 751 report i pazienti sono stati esposti in maniera concomitante al warfarin e/o anticoagulanti orali diretti (DOAC) (0,6%). Di questi, 74 (9,8%) hanno manifestato una AEFI correlata alla SMQ per le emorragie corrispondente al 3,1% delle segnalazioni di AEFI che riguardano i vaccini antinfluenzali (2398) (**Figura 1**).

In tutti questi casi, il warfarin è stato l'unico agente farmacologico concomitante; non sono emersi casi di emorragia in seguito alla co-assunzione di DOAC e vaccino contro il virus antinfluenzale.

I PT riportati maggiormente sono stati: contusioni (26 report), ematoma nel sito di iniezione (8 report), ecchimosi (7 report), emorragia nel sito di iniezione (3 report).

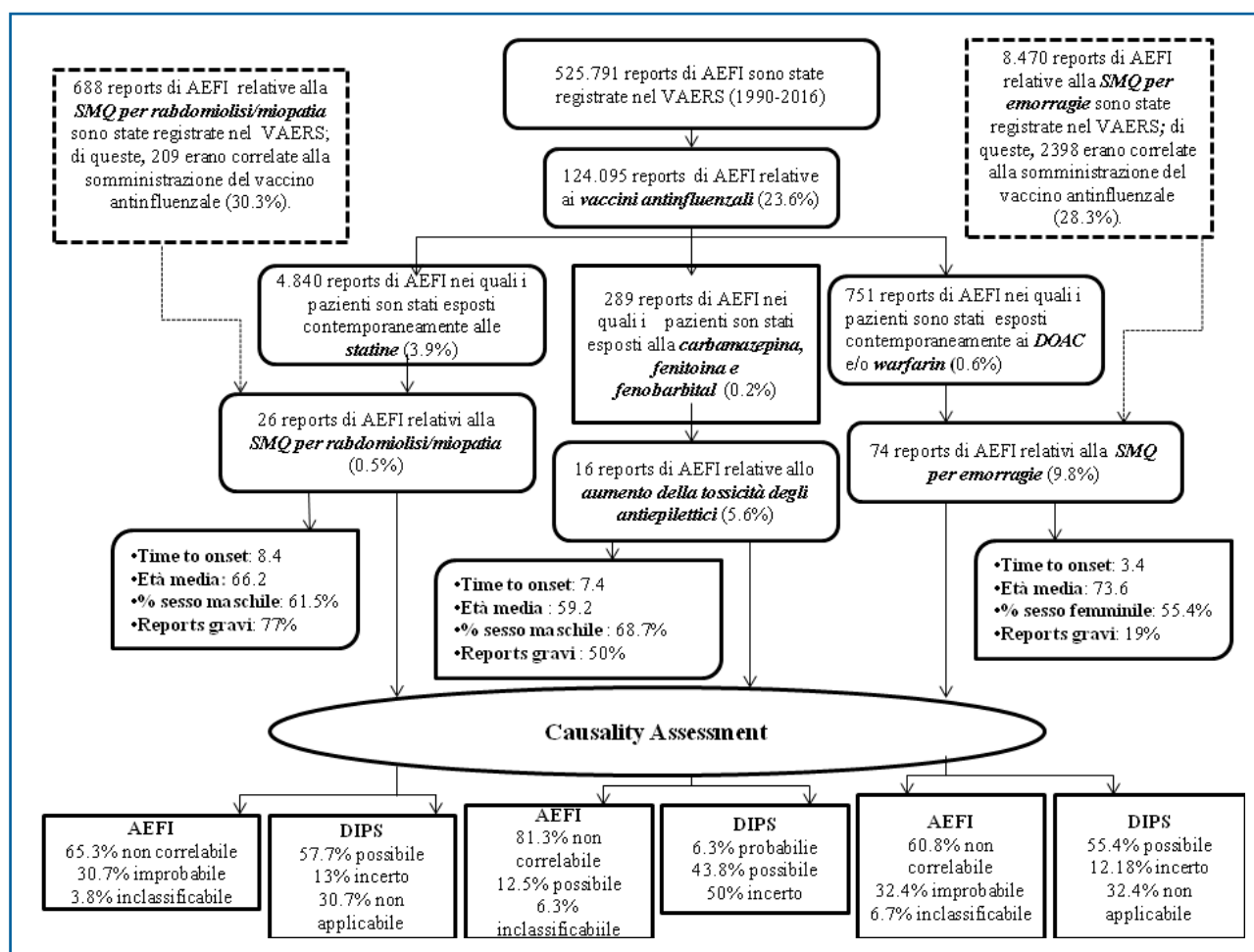


Figura 1 Flow chart di report registrati nel VAERS relativi al trattamento terapeutico con statine, antiepilettici DOAC/warfarin in pazienti che sono stati esposti al vaccino antinfluenzale.

A seguito della valutazione del nesso di causalità dell'AEFI: 45 casi sono stati classificati come *non correlabili* (60,8%), 24 (32,4%) come *improbabili* e 5 report sono stati definiti *inclassificabili* (6,7%).

L'applicazione dell'algoritmo DIPS ha consentito di categorizzare le segnalazioni come: possibili (41 report; 55,4%), e incerte (9 report; 12,1%). In 24 casi (32,4%), il DIPS non è stato applicato (per esempio, quando l'associazione di causalità si è rivelata essere *non correlabile*).

Relativamente agli outcome: in 23 pazienti le condizioni di salute sono migliorate, 9 pazienti sono stati ospedalizzati, vi sono stati 3 casi di morte, ed in 39 casi l'outcome non è stato precisato.

L'età media dei soggetti era di 73,6 anni, i soggetti di sesso femminile e maschile erano rispettivamente 55,4% e 41,9%.

Nel 2,7% dei report i dati non erano disponibili. È stato osservato un tempo medio di insorgenza dell'interazione farmacologica di 3,4 giorni, nel 19% (14) dei report sono stati riferiti casi gravi. La tipologia di vaccino antinfluenzale segnalata era quella relativa al vaccino contenente il virione split inattivato (58; 78,3%), mentre non sono stati riportati: vaccino antinfluenzale adiuvato e vaccino con virus vivi. In 16 casi (21,7%) i dati non erano disponibili.

Statine

Le statine sono state registrate nel VAERS come farmaci concomitanti in 4840 report (3,9%) relativi a pazienti esposti al vaccino antinfluenzale. L'utilizzo dell'SMQ concernente la rabdomiolisi/miopia (10 PT) ha permesso di rilevare 688 report, di questi, 209 riguardavano la somministrazione del vaccino contro il virus dell'influenza (30,3%). Dei 209, 26 casi (12,4%) hanno riportato episodi di rabdomiolisi/miopia in pazienti trattati con statine corrispondente allo 0,5% delle segnalazioni che riguardavano l'esposizione concomitante del vaccino antinfluenzale e di statine (**Figura 1**).

Le statine segnalate più frequentemente erano simvastatina (18 report), seguita da atorvastatina (5 report), lovastatina, rosuvastatina e cerivastatina (1 report).

I PT riportati maggiormente sono stati: rabdomiolisi (13), aumento sierico della creatina fosfochinasi (12), miosite (8), mialgia (7), debolezza muscolare (7), dolore (6), miopia (6), astenia (6), dolore alle estremità (5).

A seguito della valutazione del nesso di causalità: 17 segnalazioni sono state classificate *non correlabili* (65,3%), 8 come *improbabili* (30,7%) e 1 caso come *inclassificabile* (3,8%). L'applicazione dell'algoritmo DIPS ha consentito di categorizzare le segnalazioni come: possibili (15 report; 57,7%), incerte (3 report; 13%) e 8 non applicabili (30,7%).

Relativamente agli outcome: in 8 pazienti le condizioni di salute sono migliorate, 10 pazienti sono stati ospedalizzati, vi sono stati 2 casi di invalidità permanente, 1 caso di morte ed in 5 casi l'outcome non era disponibile.

L'età media dei soggetti era di 62,2 anni, con una predominanza di pazienti di sesso maschile (61,5%).

È stato osservato un tempo medio di insorgenza della interazione farmacologica di 8,4 giorni. Il 77% dei report ha riportato casi gravi (**Figura 1**).

La tipologia di vaccino influenzale virione split inattivato è stata quella riferita con maggior frequenza (10; 38,4%), mentre non sono stati riportati vaccino antinfluenzale adiuvato e vaccino con virus vivi.

I dati non erano disponibili in 16 casi (61,5%).

Analisi degli ICSR estratti dal Vigibase

Antiepilettici

L'associazione dei vaccini (ATC code J07) e degli antiepilettici (ATC code N03) è stata osservata in 239 report. In 26 casi (11,0%), i pazienti sono stati esposti al vaccino antinfluenzale e alla carbamazepina, fenobarbitale, o fenitoina; in 12 report (46,1%) i soggetti hanno manifestato segni e sintomi correlati all'aumento della tossicità dell'anticonvulsivante (**Figura 2**).

In 5 report (41,6%), i pazienti sono stati esposti solo al vaccino antinfluenzale ed alla carbamazepina/fenobarbitale/fenitoina.

In 7 report (58,3%), sono stati segnalati altri farmaci concomitanti come: gabapentina (5), acido acetilsalicilico (5), e levetiracetam (3). La maggior parte delle segnalazioni provenivano dagli U.S.A. (38,4%), seguiti dall'Australia (19,2%), Francia (11,5%), Nuova Zelanda (7,6%), Germania (7,6%), Regno Unito (3,8%), Svizzera (3,8%), Olanda (3,8%), e Giappone (3,8%). L'età media dei soggetti era di 46,4 anni, con una predominanza di pazienti di sesso femminile (58,3%).

Il 66,6% (8) dei report ha riportato casi gravi.

Warfarin e DOAC

In 296 segnalazioni, sono stati descritti casi di pazienti esposti contemporaneamente ai vaccini e ad agenti antitrombotici (ATC code B01A); in 58 (19,6%) di questi che hanno coinvolto l'utilizzo del vaccino, warfarin /DOAC sono stati segnalati come farmaci sospetti od interagenti. In 42 report (72,4%), in seguito all'utilizzo concomitante di warfarin e vaccino antinfluenzale sono stati evidenziati segni e sintomi correlati all'emorragia (**Figura 2**).

L'età media dei soggetti era di 69,5 anni, con una predominanza di pazienti di sesso femminile (69,5%).

Il 19% (8) dei report ha riportato casi gravi.

Non sono state rilevate segnalazioni che hanno coinvolto i DOAC.

I farmaci concomitanti maggiormente riportati sono stati: acido acetilsalicilico (8), clopidogrel (4), lisinopril (4), levotiroxina (4), idroclorotiazide (4), digossina (3), simvastatina (3). La maggior parte delle segnalazioni provenivano dal Regno Unito (42,8%), seguito dagli Stati Uniti (16,6%), Australia (16,6%), Italia (12,0%), Svezia (3,4%), Francia (3,4%) e Nuova Zelanda (2,3%).

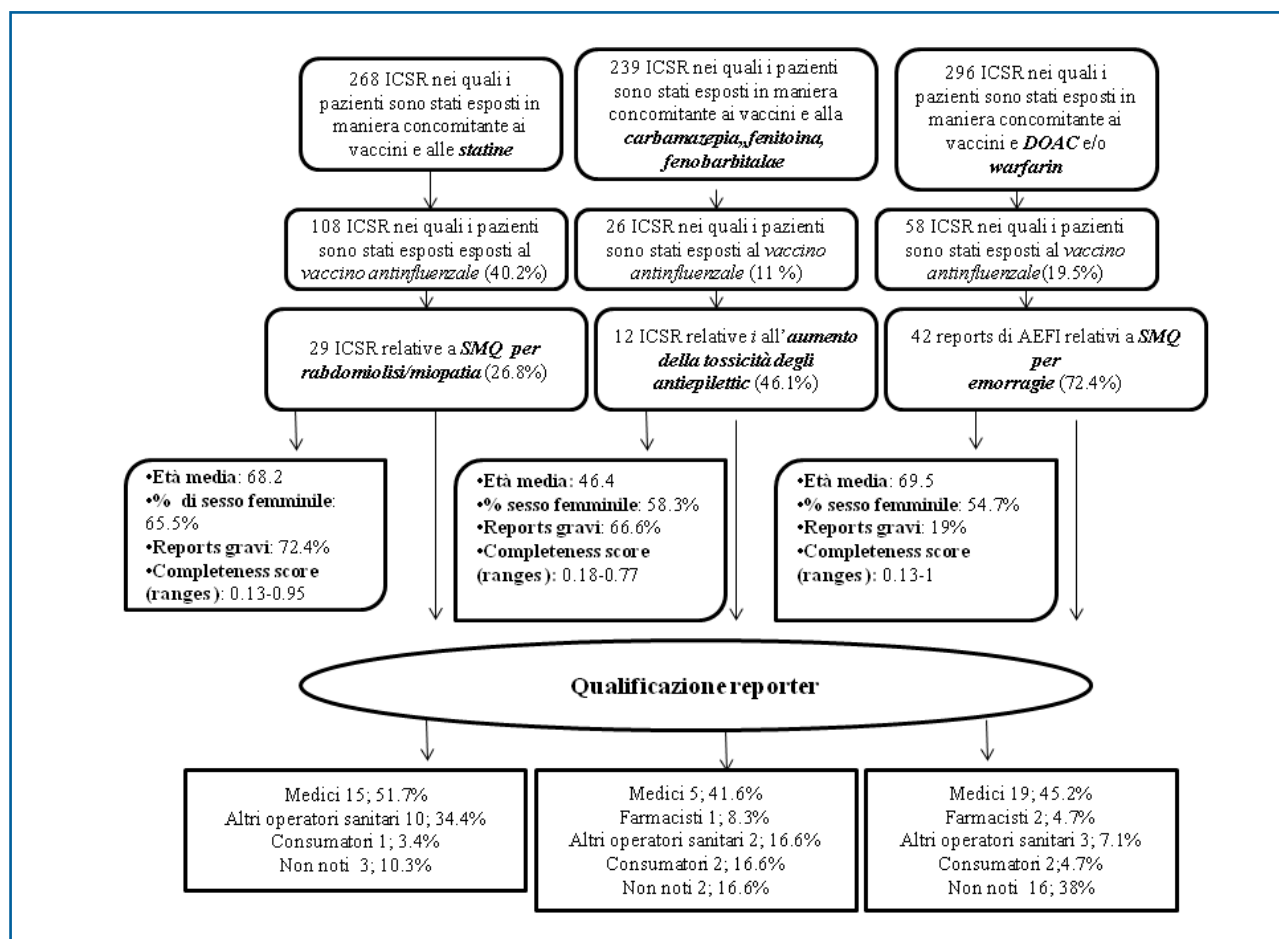


Figura 2 Flow chart di report di AEFI registrati in VigiBase relativi al trattamento terapeutico con statine, antiepilettici DOAC/warfarin in pazienti che sono stati esposti al vaccino antinfluenzale.

Tabella 1 Pazienti esposti al vaccino antinfluenzale, nei quali sono emersi potenziali eventi avversi associati alle 3 classi di farmaci, riportati nella letteratura scientifica, nel VAERS e in Vigibase.

ANTIEPILETTICI				
Articoli pubblicati			VAERS	VigiBase
Referenze; Anno; Disegno di studio	N° pazienti arruolati/casi	Risultati/ Eventi avversi	N° di report di AEFI e classificazione sulla base degli algoritmi di AEFI e DIPS	N° ICSR
Pellegrino [7]; 2015, analisi retrospettiva delle segnalazioni di AEFI	5	Aumento livelli sierici (fenitoina, carbamazepina)	16 Algoritmo AEFI: 13 <i>non correlabili</i> (81.2%) 2 <i>possibili</i> (12.5%) 1 <i>inclassificabile</i> (6.3%) Algoritmo DIPS: 1 <i>probabile</i> (6.2%) 7 <i>possibili</i> (43.8%) 8 <i>incerti</i> (50%)	12
Robertson [17]; 2002, case report	1	Eventi avversi correlati alla tossicità della carbamazepina		
Jann [19]; 1986, cross over	-	Aumento livelli sierici (fenitoina, fenobarbitale e carbamazepina)		
Levine [20]; 1984, case series	4/16	Aumento livelli sierici di fenitoina		
Sawchuk [21]; 1979, case series	7	Diminuzione livelli sierici di fenitoina		
WARFARIN/DOACS				
Articoli pubblicati			VAERS	VigiBase
Referenze; Anno; Disegno di studio	N° pazienti arruolati/casi	Risultati/ Eventi avversi	N° di report di AEFI e classificazione sulla base degli algoritmi di AEFI e DIPS	N° ICSR
Pellegrino [7]; 2015; analisi retrospettiva delle segnalazioni di AEFI	8	Aumento dei valori di INR	74 Algoritmo AEFI: 45 <i>non correlabile</i> (60.8%) 24 <i>improbabile</i> (32.4%) 5 <i>inclassificabile</i> (6.7%) Algoritmo DIPS: 41 <i>possibile</i> (55.4%) 9 <i>incerto</i> (12.1%) 24 <i>non applicabile</i> (32.4%)	42
Paliani [8]; 2003; studio di caso controllo prospettivo	135	Aumento significativo dei valori di INR/ sanguinamenti		
Jackson [22]; 2007; studio retrospettivo di coorte	5167	No variazione significativa dei valori di INR/ Nessuno		
Iorio [23]; 2006; studio controllato, randomizzato	104	Nessuna variazione significativa dei valori di PT o INR/ sanguinamento minore		
Poli [24]; 2002; studio di caso controllo prospettivo,	145	Nessuna variazione significativa dei valori di INR/ Nessuno		
Weibert [9]; 1986; studio prospettivo	12	Aumento significativo dei valori di INR/ Nessuno		
Arnold [25]; 1990; studio di caso controllo prospettivo	10	Nessuna variazione significativa dei valori di INR/Epistassi		
Raj [26]; 1995, studio prospettico	41	Nessuna variazione significativa dei valori di INR/ Nessuno		
Carroll [10]; 2009, Case report	1	Sanguinamento intracranico fatale		
MacCallum [27]; 2007; studio prospettico	78	Nessun effetto apparente/Nessuna emorragia o complicanze trombotiche		
Bussey [11]; 1988; studio prospettico	24	Diminuzione dei valori di PT/ epistassi di modesta entità		
STATINE				
Articoli pubblicati			VAERS	VigiBase
Referenze; Anno; Disegno di studio	N° pazienti arruolati/casi	Risultati/ Eventi avversi	N° di report di AEFI e classificazione sulla base degli algoritmi di AEFI e DIPS	N° ICSR
Raman [12]; 2006; case report	1	Rabdomiolisi che dà luogo a insufficienza renale	26 Algoritmo AEFI: 17 <i>non correlabile</i> (65.3%) 8 <i>improbabile</i> (30.7%) 1 <i>inclassificabile</i> (3.8%) Algoritmo DIPS: 15 <i>possibile</i> (57.7%) 3 <i>incerto</i> (13%) 8 <i>non applicabile</i> (30.7%)	29
Hamarat [13]; 2015; case report	1	Rabdomiolisi		
Plotkin [14]; 2000; case report	1	Rabdomiolisi		
Shah [15]; 2010; case report	1	Rabdomiolisi, insufficienza renale acuta		
Callado [16]; 2013; case report	1	Rabdomiolisi		

ICSR = rapporti di eventi avversi associati alla somministrazione di un farmaco

INR = rapporto internazionale normalizzato

PT = tempo di protrombina

Statine

In 268 report sono stati descritti casi di pazienti esposti ai vaccini (ATC code J07) in associazione agli agenti ipolipemizzanti (ATC code C10). In 108 report (40,2%) le statine (ATC code C10AA) sono state segnalate come farmaci sospetti o interagenti. In 29 report (26,8%) le statine ed il vaccino contro il virus influenzale (ATC code J07BB) sono stati correlati all'insorgenza di rabdomiolisi/miopia (**Figura 2**).

In **Figura 2** sono riportate le segnalazioni di AEFI che sono state registrate in VigiBase relative all'utilizzo di statine in pazienti esposti al vaccino antinfluenzale, insieme a dati demografici, età media, sesso prevalente, *completeness score*, qualifica del reporter.

La statina maggiormente segnalata è stata la simvastatina (17 report; 58,6%), seguita da atorvastatina (8 report; 27,5%, rosuvastatina (1 report; 3,4%), cerivastatina (1 report; 3,4%), lovastatina (1 report; 3,4%), pravastatina (1 report; 3,4%).

In 6 casi (20,6%), statine e vaccino antinfluenzale sono stati gli unici agenti farmacologici correlati all'insorgenza di rabdomiolisi/miopia; in 23 segnalazioni (79,0%) sono stati riportati altri farmaci concomitanti, come: furosemide (9; 31,0%), acido acetilsalicilico (7; 24,1%) e warfarin (6; 20,6%).

L'età media dei soggetti era di 68,2 anni, con una predominanza di pazienti di sesso femminile (65,5%).

La maggior parte delle segnalazioni provenivano dagli U.S.A e dal Regno Unito (24,1%), seguiti dalla Germania (20,6%), Australia (10,3%), Francia (10,3%), Israele (3,4%), Italia (3,4%) e Svezia (3,4%).

Nella **Tabella 1** sono riportati i dettagli dei casi dei pazienti esposti al vaccino antinfluenzale, nei quali sono emersi potenziali eventi avversi associati alle tre classi di farmaci, riportate nella letteratura scientifica (1), VAERS (2), VigiBase (3)

Discussione

I vaccini antinfluenzali sono in grado di stimolare una risposta immunologica, simile a quella provocata da un'infezione naturale, incluso il rilascio, ad esempio, di citochine infiammatorie come l'interferone-(INF), conferendo una resistenza specifica nei confronti di una determinata malattia infettiva [45]. L'interferone-(INF), insieme alle citochine pro-infiammatorie come IL-10, sono in grado di ridurre l'attività di diversi citocromi epatici (CYP), sia in vivo che in vitro, coinvolti nel metabolismo dei farmaci [46-51]. Tali evidenze suggeriscono che i vaccini contro l'influenza possono alterare il metabolismo dei medicinali, in un piccolo numero di pazienti suscettibili, portando a significativi cambiamenti nelle concentrazioni sieriche degli agenti farmacologici [4-21].

Nonostante i limiti intrinseci dell'analisi oggetto della Rassegna, condotta mediante l'utilizzo delle banche dati di farmacovigilanza, sono emersi quattro aspetti considerabili:

- 1) il numero totale di segnalazioni relativo alle sospette interazioni farmaco-vaccino incluse nelle analisi è risultato estremamente inferiore rispetto al numero di vaccini somministrati ogni anno in tutto il mondo, suggerendo che il numero dei casi sospetti di evento avverso individuati è in linea con il numero di eventi spontanei che si manifestano nella popolazione generale [52];
- 2) mediante l'utilizzo dell'algoritmo standardizzato utilizzato per la valutazione del nesso di causalità è stato possibile rilevare che nel 63,8% dei report totali l'associazione causale è risultata *non correlabile* (nelle rimanenti segnalazioni questa si era rivelata *improbabile o inclassificabile*; solo in due report è emerso un *possibile* nesso di causalità); tale dato suggerisce che il vaccino non è coinvolto direttamente nell'insorgenza dell'evento avverso;
- 3) l'applicazione dell'algoritmo DIPS ha riferito, invece, che in poco più della metà delle segnalazioni totali l'interazione era *possibile*. In questi ultimi casi, l'evento avverso si è verificato entro la prima settimana dopo la somministrazione del vaccino, cioè l'intervallo di tempo durante il quale il vaccino può aver indotto il rilascio di citochine infiammatorie (come INF α , IL-6, IL-10) che hanno interferito con l'attività dei CYP epatici, coinvolti nel metabolismo di farmaci [4-7, 20].

Nei casi in cui non è emersa una relazione causale, l'evento clinico ha mostrato una relazione compatibile con la somministrazione del vaccino, tuttavia esso po-

trebbe essere spiegato dalla presenza di malattie sottostanti o farmaci concomitanti (ad esempio diabete o insufficienza renale);

- 4) il vaccino influenzale virione split è stato il principale oggetto di questo studio (68 segnalazioni, 58,6%), i dati non erano disponibili nel 4.3% delle segnalazioni, in linea con i dati riportati in letteratura [5, 8, 12, 13, 17-19].

Di seguito verranno discussi questi aspetti per ognuna delle tre classi di farmaci valutata.

Antiepilettici

L'esistenza di una possibile interazione tra la vaccinazione antinfluenzale e gli anticonvulsivanti è stata inizialmente sospettata in seguito alla pubblicazione di un caso relativo alla comparsa di un'aumentata tossicità della carbamazepina (nausea, vomito, atassia e letargia), tredici giorni dopo l'avvenuta immunizzazione [17]. Tuttavia, i dati disponibili in merito sono contrastanti e limitati [17-21]; ad esempio, in uno studio pubblicato da Levine et al. [20], non è stato osservato un aumento significativo della concentrazione sierica di fenitoina il settimo ed il quattordicesimo giorno dopo la vaccinazione, mentre, in un altro studio è stato riportato un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche medie di fenitoina e fenobarbitale sette giorni dopo la vaccinazione [19].

Nell'analisi oggetto della Rassegna, gli eventi avversi, correlati alla concomitante somministrazione del vaccino antinfluenzale e degli anticonvulsivanti, sono stati osservati pochi giorni dopo l'immunizzazione nel 5,6% delle segnalazioni registrate nel VAERS, anche se solo pochi report hanno suggerito una possibile associazione causale (12,5%). Il numero di report categorizzati come *inclassificabili*, anche se limitati, indicano inoltre che la valutazione è stata difficoltosa e che la qualità dei dati potrebbe non essere ottimale, suggerendo la necessità di migliorare la qualità dell'attività di segnalazione spontanea.

Attraverso l'applicazione dell'algoritmo DIPS, più della metà dei report di AEFI sono stati classificati come *probabili* (1 report, 6,2%) e *possibili* (7 report, 43,8%); questi dati suggeriscono una possibile relazione causale tra la comparsa di una AEFI con segni e sintomi relativi alla tossicità dell'antiepilettico ed l'interazione vaccino-farmaco. Il tempo di insorgenza dell'interazione farmacologica (7.4 giorni) era in linea con ciò che è emerso dagli studi sopracitati [17-21]. L'analisi *case-by-case* ha permesso di rilevare una vasta gamma di segni e sintomi legati alla tossicità dei farmaci anticonvulsivanti [40-42], ovvero: nausea, vomito, sonnolenza, disorientamento, difficoltà respiratorie, diplopia, fotofobia, sudorazione e cefalea. Nelle segnalazioni in cui è emersa una probabile interazione farmaco-vaccino, è stata evidenziata una riduzione dell'assorbimento di vitamina D, effetto avverso dose-dipendente correlato alla terapia antiepilettica (soprattutto in riferimento alla carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina) [53].

Nei report analizzati non è stata indicata un'eventuale variazione del piano terapeutico del singolo interessato, quindi l'immunizzazione rappresenta l'unico evento che possa aver scatenato l'effetto tossico dei farmaci antiepilettici.

La possibile interferenza del vaccino antinfluenzale sul metabolismo di questa classe di farmaci è stata ipotizzata in un numero ristretto di segnalazioni riportate in Vigibase, nelle quali i pazienti hanno manifestato segni e sintomi connessi all'aumentata tossicità degli anticonvulsivanti (12 report; 46,1% dei report totali nei quali i pazienti erano esposti in maniera concomitante al vaccino ed agli antiepilettici). In tutti questi casi, il segnalatore (medici nel 41,6% dei rapporti) ha indicato come sospetto e/o interagente entrambi gli agenti farmacologici (antiepilettici e vaccino).

In questo contesto, risulta importante sottolineare alcuni aspetti epidemiologici. L'epilessia è un disordine neurologico che affligge molte persone al mondo [54, 55]; e gli antiepilettici costituiscono il trattamento farmacologico di prima linea [56]. Considerando il numero elevato della coorte di pazienti potenzialmente coinvolta nell'analisi oggetto dello studio, il numero di segnalazioni reperite è davvero esiguo (ipotizzando un tasso di vaccinazione annuo molto basso (1%), in questa coorte di individui con epilessia il tasso di segnalazione dovrebbe essere dello 0,00289%). Le infezioni da virus influenzali stagionali sono state inoltre associate all'insorgenza di complicazioni neurologiche [57].

Le infezioni possono anche interferire con il profilo farmacocinetico del farmaco comportando la variazione di concentrazioni sieriche di quest'ultimo; questi processi possono essere considerati, erroneamente, come una conseguenza della vaccinazione in pazienti nei quali non è stata resa nota un'infezione verificatasi in concomitanza con la vaccinazione.

Dai dati provenienti da alcuni studi in cross over e case report [17-21] e dall'analisi oggetto della Rassegna, è ragionevole presumere che gli eventi avversi associati all'aumentata tossicità dei farmaci anticonvulsivanti non possiedono una relazione causale verosimile in grado di impattare sulla pratica clinica. Sono necessarie, tuttavia, ulteriori indagini soprattutto in previsione dell'immissione in commercio dei nuovi antiepilettici [58].

Farmaci anticoagulanti

La maggior parte dei dati disponibili sull'interazione vaccino-anticoagulanti riguarda soprattutto il warfarin, sebbene molti studi pubblicati non abbiano una valenza adeguata dal punto di vista statistico [9, 18, 25, 26].

Recenti studi prospettici caso-controllo condotti per valutare il rischio di interazione tra vaccini e warfarin, hanno riportato risultati contrastanti con differenze significative nei valori di INR e negli eventi emorragici (**Tabella 1**) [7-11, 22-27]. Per quanto riguarda i DOAC, non ci sono ancora dati disponibili.

L'analisi condotta tramite il VAERS ha permesso di identificare 74 casi relativi alla comparsa di segni e sintomi correlabili alle emorragie che si sono verificate principalmente in soggetti di età superiore ai 65 anni sottoposti al trattamento con warfarin (corrispondente al 3% delle segnalazioni totali riportanti emorragia correlata ai vaccini antinfluenzali). La maggior parte delle reazioni avverse al farmaco non erano clinicamente rilevanti (ad esempio contusione, ematoma nel sito di iniezione ed ecchimosi), infatti solo il 19% delle segnalazioni totali sono state classificate come gravi.

In meno della metà dei casi totali, l'applicazione del DIPS ha fatto emergere una possibile interazione vaccino-farmaco, anche se in linea generale è stato molto difficile valutare il ruolo del vaccino poiché i pazienti sono stati esposti ad altri agenti farmacologici concomitanti, tra cui acido acetilsalicilico, lisinopril, levotiroxina, idroclorotiazide e clopidogrel.

Tali risultati rendono difficile confermare l'ipotesi di una possibile interferenza del vaccino antinfluenzale sul metabolismo del warfarin [8, 24].

Le analisi condotte mediante l'utilizzo del VAERS e del Vigibase sono abbastanza sovrapponibili, infatti anche in quest'ultimo caso, i report di interesse (72,4%) sono risultati clinicamente non rilevanti e solo 8 report sono stati registrati come gravi.

Nel 45.2% di questi casi, i medici hanno indicato come sospetto e/o interagente sia il vaccino antinfluenzale sia il warfarin; tuttavia, nessun evento degno di nota ha suggerito una probabile interazione vaccino-warfarin (in termini di variazioni del valore di INR ed eventi emorragici). I risultati confermano che l'interazione farmacologica tra vaccino antinfluenzale e warfarin è improbabile (**Tabella 1**).

La valutazione del ruolo del vaccino antinfluenzale sul metabolismo del warfarin è risultata difficoltosa a causa della presenza di fattori confondenti, presenti nel VAERS e in Vigibase, quali dieta, stato nutrizionale, fattori genetici (polimorfismi dell'enzima deputato al metabolismo del warfarin, CYP2C9, e del suo target: vitamina K epossido ridotto) e che sono risultati essere indipendenti dalla somministrazione del vaccino [59, 60]. I dati raccolti risultano di grande rilevanza, anche se questi non dovrebbero essere usati per allertare i medici di un potenziale aumento di segni e sintomi correlati ad eventi emorragici in seguito all'immunizzazione.

Per quanto concerne i DOAC, non sono stati identificati report correlati ad eventi emorragici registrati nel VAERS e nel Vigibase.

Statine

Eventi minori come mialgia o artralgia sono comunemente associati all'esposizione ai vaccini antinfluenzali; tuttavia, la rabdomiolisi, una grave forma di miotossicità, non è ancora stata correlata all'utilizzo del vaccino antinfluenzale in pazienti non sottoposti a trattamento terapeutico con statine.

Dall'analisi del VAERS, su 209 casi registrati relativi ad eventi avversi correlati a rabdomiolisi/miopia, 26 (12,4%) sono insorti in pazienti in trattamento con statine. Il tempo medio di insorgenza dell'interazione è risultato essere di 8,4 giorni e di questi solo 5 casi sono stati riportati in letteratura [12-16]. Questo dato si è rivelato concorde con gli studi precedenti che hanno riferito un tempo medio di insorgenza di 6,5 giorni dopo la vaccinazione, sebbene non siano state riscontrate evidenze cliniche o dati di laboratorio che attribuiscono al vaccino antinfluenzale un ruolo definito nell'insorgenza di tali eventi avversi in pazienti in trattamento cronico con statine [12-16].

Un dato interessante è emerso dall'applicazione dell'algoritmo DIPS: nel 65,3% dei casi è stata osservata un'interazione vaccino-statine *possibile*, suggerendo che l'immunizzazione potrebbe in qualche modo interferire con il metabolismo delle statine. Tuttavia, in 12 report (46,1%), la terapia concomitante potrebbe aver avuto un impatto sull'insorgenza di casi gravi di rabdomiolisi dovute ad interazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche. Allo stesso tempo, condizioni predisponenti, quali insufficienza renale e diabete mellito, possono avere incrementato la suscettibilità all'interazione farmaco-vaccino nei soggetti esposti. Inoltre, sono stati rilevati diversi fattori predisponenti che possono aver aumentato il rischio di rabdomiolisi nei soggetti trattati con statine, quali età avanzata, ipotiroidismo, ipertensione e politerapia [61].

La correlazione tra vaccino antinfluenzale e rabdomiolisi/miopia in pazienti trattati con statine, è stata riportata in 29 segnalazioni notificate tramite VigiBase (26,8% dei rapporti totali relativi all'esposizione di vaccini e statine), nelle quali entrambi gli agenti farmacologici sono stati registrati come sospetti o interagenti (da 51,7% dei medici segnalatori).

In linea con gli studi precedenti [12, 15, 16], la simvastatina è stata segnalata con maggior frequenza in entrambe le banche dati. È interessante ricordare che la simvastatina oltre ad essere la statina maggiormente associata ad un'elevata incidenza di tossicità muscolare è una molecola particolarmente lipofila e, rispetto alle altre statine meno lipofile, riesce a penetrare più a fondo nelle cellule muscolari inducendo miotossicità [62-66]. In aggiunta, la simvastatina viene metabolizzata dal CYP3A4, la cui attività potrebbe essere influenzata dal vaccino antinfluenzale comportando aumenti dei suoi livelli sierici e un conseguente incremento della tossicità muscolare.

La produzione di INF- γ e TNF- α è fortemente associata al vaccino antinfluenzale; queste citochine ledono l'espressione di proteine come OATP2B1, OATP1B1, e OATP1B3, le quali giocano un ruolo fondamentale nel trasporto dei farmaci, soprattutto a livello del fegato dove sono coinvolti nella via di detossificazione da statine [67-71].

Altre importanti considerazioni da fare sono relative al fatto che le statine rappresentano la classe di farmaci maggiormente commercializzata negli U.S.A [72]. Dai dati presenti nel FAERS (sistema di segnalazione degli eventi avversi associati all'utilizzo di farmaci gestito dalla FDA) è emerso che l'incidenza annuale di casi di rabdomiolisi è di 1,6 per 1,000,000 persone, con un tasso di segnalazione di 0,3-13,5 casi per 1,000,000 statine prescritte [73]. Alla luce di tutti questi aspetti, il numero di casi oggetto delle analisi discusse è esiguo, considerando tutti i soggetti sottoposti al trattamento con statine ed esposti al vaccino antinfluenzale.

In conclusione, i risultati emersi dall'analisi delle banche dati di farmacovigilanza non supportano la probabilità che vi sia un aumento di tossicità delle statine in pazienti esposti al vaccino antinfluenzale.

Limiti

Lo studio oggetto della Rassegna ha molti limiti intrinseci, ben noti [74]. VAERS e VigiBase possono essere soggetti ad errori di segnalazione, *underreporting* e *overreporting* che potrebbero impattare considerevolmente sui risultati ottenuti [75].

Non è stato possibile eseguire un'analisi critica di tutti i casi inclusi nelle analisi a causa della mancanza di informazioni relative alla storia medica, ai dati di laboratorio e alle malattie attuali, fattori confondenti che vengono utilizzate per valutare accuratamente il nesso di causalità.

La qualità e la completezza dei report presenti nel VAERS sono variabili ed in molte segnalazioni non erano state riportate diagnosi mediche valide. Inoltre, poiché i dati presenti nel VAERS non includono un gruppo di confronto, non è stato possibile calcolare e

confrontare i tassi di eventi avversi nei soggetti vaccinati rispetto a quelli non vaccinati e determinare se la vaccinazione è associata ad un aumentato rischio di un evento avverso. Infine, l'algoritmo DIPS non è stato sviluppato per valutare il ruolo dell'interazione farmaco-vaccino, complicando così la valutazione della causalità finale.

Conclusione

Il numero esiguo di sospette interazioni farmaco-vaccino rilevate non impatta in alcun modo sul beneficio della vaccinazione antinfluenzale, che è quindi fortemente raccomandata; ciò non esclude, in linea generale, l'importanza di promuovere e sostenere iniziative improntate su un attento monitoraggio e una sistematica raccolta delle reazioni avverse ai vaccini in pazienti esposti a terapie farmacologiche concomitanti per il trattamento di patologie croniche. Inoltre, per approfondire ulteriormente un aspetto di cruciale importanza legato alla sicurezza delle vaccinazioni, in particolar modo nelle popolazioni fragili maggiormente esposte agli effetti tossici dei farmaci, la conduzione di studi basati sull'utilizzo di database sanitari-amministrativi consentirebbe di arginare i limiti che caratterizzano gli studi incentrati esclusivamente sui sistemi di segnalazione spontanea (tra cui la mancanza di un gruppo controllo), concorrendo ulteriormente a far luce sul fenomeno delle possibili interazioni farmaco-vaccino clinicamente rilevanti.

Bibliografia

- [1] Disponibile al sito: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [2] Disponibile al sito: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6207a1.htm?s_cid=rr6207a1_w#PersonsAtRiskMedicalComplicationsAttributableSevereInfluenza. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [3] Disponibile al sito: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccine/approvedproducts/ucm123694.pdf>. Ultimo accesso il 28 settembre 2017.
- [4] Pellegrino P, Perrotta C, Clementi E, et al. Vaccine-drug interactions: cytokines, cytochromes, and molecular mechanisms. *Drug Saf.* 2015; 38: 781-7.
- [5] Pellegrino P, Carnovale C, Borsadoli C, et al. Two cases of hallucination in elderly patients due to a probable interaction between flu immunization and tramadol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 1615-6.
- [6] Pellegrino P, Clementi E, Capuano A, et al. Can vaccines interact with drug metabolism? *Pharmacol Res.* 2015; 92: 13-7.
- [7] Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, et al. On the possible interaction between vaccines and drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70: 369-71.
- [8] Paliani U, Filippucci E, Gresele P. Significant potentiation of anticoagulation by flu-vaccine during the season 2001-2002. *Haematologica.* 2003; 88: 599-600.
- [9] Weibert RT, Lorentz SM, Norcross WA, et al. Effect of influenza vaccine in patients receiving long-term warfarin therapy. *Clin Pharm.* 1986; 5: 499-503.
- [10] Carroll DN, Carroll DG. Fatal intracranial bleed potentially due to a warfarin and influenza vaccine interaction. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 754-60.
- [11] Bussey HI, Saklad JJ. Effect of influenza vaccine on chronic warfarin therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988; 22: 198-201.
- [12] Raman KS, Chandrasekar T, Reeve RS, et al. Influenza vaccine-induced rhabdomyolysis leading to acute renal transplant dysfunction. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 530-1.
- [13] Hamarat H, Yorulmaz G, Gönüllü EÖ, et al. Rhabdomyolysis probably induced by influenza vaccine and fibrinolytic therapy. *Eur J Rheumatol.* 2015; 2: 169.
- [14] Plotkin E, Bernheim J, Ben-Chetrit S, et al. Influenza vaccine—a possible trigger of rhabdomyolysis induced acute renal failure due to the combined use of cerivastatin and bezafibrate. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 740-1.
- [15] Shah SV, Reddy K. Rhabdomyolysis with acute renal failure triggered by the seasonal flu vaccination in a patient taking simvastatin. *BMJ Case Rep.* 2010; pii: bcr1120092485. doi:10.1136/bcr.11.2009.2485
- [16] Callado RB, Carneiro TG, Parahyba CC, et al. Rhabdomyolysis secondary to influenza A H1N1 vaccine resulting in acute kidney injury. *Travel Med Infect Dis.* 2013; 11: 130-3.
- [17] Robertson WC. Carbamazepine toxicity after influenza vaccination. *Pediatr Neurol.* 2002; 26: 61-3.
- [18] Meredith CG, Christian CD, Johnson RF, et al. Schenker effects of influenza virus vaccine on hepatic drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 396-401.
- [19] Jann MW, Fidone GS. Effect of influenza vaccine on serum anticonvulsant concentrations. *Clin Pharm.* 1986; 5: 817-20.
- [20] Levine M, Jones MW, Gribble M. Increased serum phenytoin concentration following influenza vaccination. *Clin Pharm.* 1984; 3: 505-9.
- [21] Sawchuk RJ, Rector TS, Fordice JJ, et al. Effect of influenza vaccination on plasma phenytoin concentrations. *Ther Drug Monit.* 1979; 1: 285-8.
- [22] Jackson ML, Nelson JC, Chen RT, et al. Vaccines and changes in coagulation parameters in adults on chronic warfarin therapy: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 790-6.
- [23] Iorio AM, Camilloni B, Basileo M, et al. Influenza vaccination in patients on long-term anticoagulant therapy. *Vaccine.* 2006; 24: 6624-8.
- [24] Poli D, Chiarugi L, Capanni M, et al. Need of more frequent International normalized ratio monitoring in elderly patients on long-term anticoagulant therapy after influenza vaccination. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002; 13: 297-300.
- [25] Arnold WS, Mehta MK, Roberts JS. Influenza vaccine and anticoagulation control in patients receiving warfarin. *Br J Clin Pract.* 1990; 44: 136-9.
- [26] Raj G, Kumar R, McKinney WP. Safety of intramuscular influenza immunization among patients receiving long-term warfarin anticoagulation therapy. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 1529-31.
- [27] MacCallum P, Madhani M, Mt-Isa S, et al. Lack of effect of influenza immunisation on anticoagulant control in patients on long-term warfarin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 786-9.
- [28] Woodcock J, Behrman RE, Dal Pan GJ. Role of postmarketing surveillance in contemporary medicine. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 1-10.
- [29] Disponibile al sito: <http://www.micriscriscriscromedexsolutions.com/micriscriscriscromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.

- [30] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine adverse event reporting system - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1990; 39: 730-3.
- [31] Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, et al. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2015; 33: 4398-405.
- [32] Disponibile al sito: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [33] Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, et al. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. *VAERS Working Group. Vaccine.* 1999; 17: 2908-17.
- [34] Lindquist M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J.* 2008; 42: 409-19.
- [35] Lindquist M, Edwards IR. The WHO programme for International drug monitoring, its database, and the technical support of the Uppsala monitoring center. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1180-7.
- [36] Norwegian Institute of Public Health. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo (Norway): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2010.
- [37] Food, Drug Administration, 21CFR Part 600.80. Postmarketing reporting of adverse experiences. *Fed Reg.* 1997; 62: 52252-3.
- [38] Medical dictionary for regulatory activities. Disponibile al sito: <http://www.meddrmsso.com>. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [39] Disponibile al sito: <https://www.meddra.org/standardised-meddra-queries>. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [40] Disponibile al sito: http://www.rch.org.au/clinical_guide/guideline_index/Anticonvulsant_Poisoning/. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [41] Spiller HA, Bosse GM. Management of acute anticonvulsant overdose. *CNS Drugs.* 1996; 6: 113.
- [42] Disponibile al sito: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/tegretol.pdf>. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [43] Disponibile al sito: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf. Ultimo accesso il 17 marzo 2017.
- [44] Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 674-80.
- [45] Bernstein ED, Gardner EM, Abrutyn E, et al. Cytokine production after influenza vaccination in a healthy elderly population. *Vaccine.* 1998; 16: 1722-31.
- [46] Gorski JC, Hall SD, Becker P, et al. *In vivo* effects of interleukin-10 on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 67: 32-43.
- [47] Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, et al. Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol.* 1993; 44: 707-15.
- [48] Abdel-Razzak Z, Corcos L, Fautrel A, et al. Transforming growth factor-beta 1 down-regulates basal and polycyclic aromatic hydrocarbon-induced cytochromes P-450 1A1 and 1A2 in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol.* 1994; 46: 1100-10.
- [49] Clark MA, Bing BA, Gottschall PE, et al. Differential effect of cytokines on the phenobarbital or 3-methylcholanthrene induction of P450 mediated monooxygenase activity in cultured rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 1995; 49: 97-104.
- [50] Renton KW. Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2005; 1: 629-40.
- [51] Hayney MS, Muller D. Effect of influenza immunization on CYP3A4 activity in vivo. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43: 1377-81.
- [52] Palache A, Oriol-Mathieu V, Fino M, et al. Influenza Vaccine Supply task force (IFPMA IVS). Seasonal influenza vaccine dose distribution in 195 countries (2004-2013): little progress in estimated global vaccination coverage. *Vaccine.* 2015; 33: 5598-605.
- [53] Pack AM. The association between antiepileptic drugs and bone disease. *Epilepsy Curr.* 2003; 3: 91-5.
- [54] Sarco DP, Bourgeois BF. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *CNS Drugs.* 2010; 24: 399-430.
- [55] World Health Organization. Mental health [online]. Disponibile al sito: http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/en/. Ultimo accesso il 28 settembre 2017.
- [56] Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, et al. Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113: 405-11.
- [57] Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in. *Pediatrics.* 2004; 114: 626-33.
- [58] Franco V, Crema F, Iudice A, et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res.* 2013; 70: 35-40.
- [59] Disponibile al sito: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/635921/inactivated_influenza_vaccine_information_for_healthcare_practitioners.pdf. Ultimo accesso il 28 settembre 2017.
- [60] Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.* 1999; 353: 717-9.
- [61] Antons KA, Williams CD, Baker SK, et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med.* 2006; 119: 400-9.
- [62] Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80: 832-8.
- [63] Joshi HN. Differentiation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors by their relative lipophilicity. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999; 5: 269-271.
- [64] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003; 289: 1681-90.
- [65] Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19: 67-73.
- [66] Backes JM, Howard PA, Ruisinger JF, et al. Does simvastatin cause more myotoxicity compared with other statins? *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 2012-20.
- [67] Le Vee M, Jouan E, Moreau A, et al. Regulation of drug transporter mRNA expression by interferon- γ in primary human hepatocytes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011; 25: 99-103.
- [68] Le Vee M. Regulation of drug transporter expression in human hepatocytes exposed to the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α or interleukin-6. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 685-93.
- [69] Lopez-Ramirez MA, Kingsley Male D, Wang C, et al. Cytokine-induced changes in the gene expression profile of a human cerebral microvascular endothelial cell-line, hCMEC/D3. *Fluids and Barriers of the CNS.* 2013; 10: 27.
- [70] Grube M, Köck K, Oswald S, et al. Organic anion transporting polypeptide 2B1 is a high-affinity transporter for atorvastatin and is expressed in the human heart. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80: 607-20.
- [71] Romaine SPR, Bailey KM, Hall AS, et al. The influence of SLC01B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* 2010; 10: 1-11.
- [72] Lindsley CW. The top prescription drugs of 2011 in the United States: antipsychotics and antidepressants once again lead CNS therapeutics. *ACS Chem Neurosci.* 2012; 3: 630-1.
- [73] Davidson MH, Clark JA, Glass LM, et al. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 32-43.
- [74] Iskander JK, Miller ER, Chen RT. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann.* 2004; 33: 599-606.
- [75] Vellozzi C, Broder KR, Haber P, et al. Adverse events following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, October 1, 2009-january 31, 2010. *Vaccine.* 2010; 28: 7248-55.