- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Sat, 10 Oct 2026, 22:00:17

Studi sui vaccini Covid-19: frequenza degli eventi avversi nel gruppo placebo

Una revisione sistematica e una metanalisi

Importanza. La descrizione e valutazione degli eventi avversi (EA) dopo il trattamento con placebo è frequente negli studi clinici randomizzati sui farmaci. Anche negli studi di valutazione di efficacia e sicurezza dei vaccini le risposte nocebo sono importanti da controllare e riportare perché possono giustificare o indurre l'esitazione alla vaccinazione non basata su prove scientifiche.

Obiettivo. Confrontare le frequenze di EA riportati nei gruppi placebo degli studi sui vaccini Covid-19 con quelle riportate nei gruppi dei vaccinati.

Fonti dei dati. Sono stati consultati i database *Medline* (PubMed) e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) per individuare le sperimentazioni sui vaccini Covid-19 pubblicate fino al 14 luglio 2021.

Selezione e valutazione degli studi. Sono stati selezionati gli studi clinici randomizzati sui vaccini COVID-19 somministrati a persone di età pari o superiore a 16 anni e che contemplavano un gruppo di controllo con placebo inerte. Gli AE dovevano comparire entro 7 giorni dall'iniezione. 2 revisori indipendenti hanno valutato la congruità delle pubblicazioni ai criteri di selezione; gli stessi hanno effettuato l'estrazione dei dati e la valutazione della qualità degli studi selezionati. aderendo alla linea guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) e utilizzando lo strumento *Cochrane risk-of-bias*. Le meta-analisi erano basate su modelli a effetti casuali.

Esiti principali e misure. Gli esiti primari erano le proporzioni di riceventi placebo che riportavano EA complessivi, sistemici e locali (sito di iniezione), nonché i rapporti di probabilità *odds ratio* (OR) per valutare le differenze di gruppo tra trattati e placebo. I risultati sono stati testati per la significatività statistica utilizzando lo z test con IC al 95%.

Risultati. Sono stati analizzati dodici articoli con 45.380 partecipanti (22.578 destinatari di placebo e 22.802 destinatari di vaccino). Dopo la prima dose, il 35,2% (IC 95%, 26,7%-43,7%) dei soggetti che hanno ricevuto il placebo ha manifestato EA sistemici, con cefalea (19,3%; IC 95%, 13,6%-25,1%) e affaticamento (16,7%; IC 95%, 9,8%-23,6%) tra i più comuni. Dopo la seconda dose, ha riportato AE sistemici il 31,8% (IC 95%, 28,7%-35,0%) dei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Il rapporto tra il gruppo placebo e vaccinati ha mostrato che le risposte nocebo rappresentavano il 76,0% degli AE sistemici dopo la prima dose di vaccino Covid-19 e il 51,8% dopo la seconda dose. Il gruppo dei vaccinati ha riportato un numero maggiore di AE in particolare dopo la seconda dose (OR, –1,36; IC 95%, da –1,86 a –0,86; P<.001; differenza media standardizzata, –0,75; IC 95%, da –1,03 a –0,47), mentre dopo la prima dose le differenze erano piccole (OR, –0,47; IC 95%, da –0,54 a –0,40; P<.001; differenza media standardizzata, –0,26; 95% CI, da –0,30 a –0,22).

Conclusioni e rilevanza. La revisione sistematica e la meta-analisi, hanno documentato una frequenza maggiore di AE nei gruppi vaccinati rispetto ai gruppi placebo, sebbene la frequenza di AE nei gruppi placebo sia elevata. I programmi di vaccinazione pubblica devono tener conto di questi alti tassi di AE nei bracci placebo nel pianificare campagne vaccinali e informare in modo appropriato la popolazione target.

Fonte: Haas JW, Bender FL, Ballou S, et al. Frequency of adverse events in the placebo arms of COVID-19 vaccine trials. A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2022; 5: e2143955.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Sat, 10 Oct 2026, 22:00:17

COMMENTO

Questa revisione sistematica ha documentato un alto tasso di EA nei soggetti che hanno ricevuto placebo negli studi clinici randomizzati controllati sul vaccino Covid-19 di fase III. Sebbene nei bracci vaccinali attivi gli EA siano sempre più elevati, un simile effetto nocebo nei riceventi placebo è stato riportato anche nella meta-analisi di Amanzio et al, che ha considerato solo i vaccini mRNA e Ad26.COV2.S[1]. L'effetto nocebo è l'opposto dell'effetto placebo e in genere si riferisce agli AE di un farmaco o di un vaccino che derivano dagli effetti attesi o ipotizzati dal ricevente piuttosto che come risultato di una reazione biochimica innescata dal farmaco o dal vaccino (caratteristiche dei principi attivi). L'effetto nocebo, conseguente ad una ipotetica somministrazione di un vaccino, può contribuire a influenzare l'esitazione vaccinale anche se si riferisce a effetti sistemici lievi o moderati (mal di testa, affaticamento e dolore alle braccia erano i più comuni). Infatti, l'effetto nocebo è uno dei fattori che le persone prendono in considerazione nel decidere se vaccinarsi, quindi è essenziale comprendere e comunicare il ruolo dell'effetto nocebo al fine di ridurre l'esitazione[2]. Sesso ed età sono riportati come due dei determinanti associati all'effetto nocebo. Rispetto ai maschi, le femmine avevano maggiori probabilità di riportare eventi AE al vaccino e di essere inclini al nocebo[3]. Per quanto riguarda l'età, tassi simili di AE sistemici sono stati riportati in bambini di età compresa tra 5 e 11 anni e in soggetti di età compresa tra 16 e 55 anni che hanno ricevuto placebo negli studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del vaccino BNT162b2[4,5]. Il verificarsi dell'effetto nocebo non è nuovo. Tuttavia negli studi sui vaccini Covid-19 il tasso è doppio rispetto a quello riportato per i vaccini antinfluenzali negli adulti sani[6]. L'onere della paura e del dubbio è quindi maggiore per i vaccini Covid-19 rispetto ad altri vaccini. Questo dovrebbe essere preso in considerazione quando si valutano gli AE segnalati dopo la vaccinazione e quando si pianifica e conduce una campagna vaccinale. Il ruolo del placebo è essenziale per valutare la sicurezza e l'efficacia di un vaccino al suo esordio (*first-in-class*), ma non è etico arruolare i partecipanti nei bracci di sperimentazione del placebo quando sono disponibili vaccini sicuri ed efficaci[7].

Fonte: Clavenna A, Bonati M. The nocebo effect: an issue that should be considered in immunization campaigns. Comment to JAMA Netw Open 2022; 5: e2143955.

BIBLIOGRAFIA

1. Amanzio M, Mitsikostas DD, Giovannelli F, et al. Adverse events of active and placebo groups in SARS-CoV-2 vaccine randomized trials: A systematic review. Lancet Reg Health Eur 2022; 12: 100253.
2. Attwell K, Hannah A, Leask J. COVID-19: talk of 'vaccine hesitancy' lets governments off the hook. Nature 2022; 602: 74-577.
3. Mitsikostas DD, Aravantinou-Fatorou K, Deligianni C, et al. Nocebo-Prone Behavior Associated with SARS-CoV-2 Vaccine Hesitancy in Healthcare Workers. Vaccines (Basel) 2021; 9: 1179.
4. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al.; C4591007 Clinical Trial Group. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. N Engl J Med 2022; 386: 35-46.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020; 383: 2603-15.
6. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2018; 2: CD001269.
7. Bonati M. Restrictions on the use of placebo in new COVID-19 vaccine trials. Eur J Clin Pharmacol 2022; 78: 147-8.