

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.

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

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.S¹. 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'esitazione². 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 nocebo³. 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 sani⁶. 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 efficaci⁷.

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.