

Perché sono state stabilizzate tre revisioni Cochrane a lunga durata sui vaccini antinfluenzali?

Tre recensioni Cochrane incentrate sulla prevenzione dell'influenza in adulti sani, bambini sani e negli anziani sono revisioni a lungo termine sotto lo stesso team di autori senior. Il protocollo per la revisione più antica è stato pubblicato per la prima volta 20 anni fa.

Nel corso degli anni le revisioni hanno progressivamente accumulato prove che portano a una stabilità sempre maggiore nelle loro conclusioni. 'Stabile' è un flag di pubblicazione che di solito indica che è improbabile che i risultati cambino con l'inclusione di nuovi studi, tale è la certezza dei risultati. Le recensioni sul vaccino antinfluenzale ci presentano una situazione parzialmente diversa. I lettori noteranno risultati importanti in cui abbiamo pochi dati o nessun dato. Possono anche vedere che per alcune misure di influenza e "malattia simil-influenzale" (ILI), abbiamo prove di bassa sicurezza. Abbiamo raggiunto un punto in cui le prove non mostrano nulla di diverso rispetto a ciò che ha fatto per un certo numero di anni. Conosciamo con vari gradi di certezza gli effetti della vaccinazione su influenza e ILI, ma il divario nella nostra comprensione di come i vaccini influenzano le conseguenze dell'influenza persistono. Per ogni revisione, l'impatto dei singoli studi è documentato nella tabella riassuntiva 1 "Studi inclusi nelle varie versioni di questa recensione e il loro impatto sulle nostre conclusioni". Questo mese le [tre recensioni](#) appaiono nel loro ultimo formato aggiornato e stabilizzato. (1,2,3) Sebbene non crediamo che l'aggiornamento periodico completerà il quadro, la nostra decisione di stabilizzare è condizionata. Le tre recensioni non verranno aggiornate di nuovo se non vengono soddisfatti determinati criteri.

Innanzitutto, diventa disponibile una nuova prova che soddisfa i criteri di inclusione. Pochi trial di interesse sono stati condotti di recente, in quanto il confronto con un controllo inattivo è considerato da alcuni non etico. Negli anziani, le ultime prove completate risalgono a quasi due decenni fa. Le nostre ricerche non sono riuscite a trovare prove in corso rilevanti.

Una seconda condizione è l'introduzione di una nuova generazione di vaccini, basata sulla nuova tecnologia. Ciò è possibile dato che sono in fase di sviluppo diverse nuove tecnologie, come i vaccini contenenti frammenti del "gambo" dell'antigene della emoagglutinina sulla superficie virale (i cosiddetti vaccini specifici per gli steli). (4)

La terza condizione è più complessa: lo sviluppo e il test di un nuovo paradigma causale per ILI e influenza. Attualmente sono necessari enormi macchinari a livello mondiale per produrre nuovi vaccini ogni anno per affrontare i cambiamenti virali antigenici e per affrontare la scarsa persistenza della risposta anticorpale negli individui. Tuttavia, la selezione della vaccinazione e i programmi di produzione sono basati su ipotesi eziologiche che non sono né esplicative né predittive, come mostrato nelle nostre recensioni. Complessivamente, il più grande insieme di dati finora accumulato proviene da studi condotti nella popolazione meno propensa a beneficiare dei vaccini, ma con maggiori probabilità di produrre immunità: adulti sani. Negli studi sugli adulti sani, un'elevata risposta sierologica è accompagnata da un effetto clinico molto piccolo (71 adulti sani devono essere vaccinati per evitare che uno di loro soffra di influenza). Questo debole effetto non può essere spiegato semplicemente dalla mancata corrispondenza tra antigeni vaccinali e virus selvatici. Un effetto maggiore si osserva nei bambini di età superiore ai due anni (cinque bambini devono essere vaccinati per prevenire un caso di influenza, anche se c'è un'enorme incertezza attorno a queste stime). Esistono poche prove sulla prevenzione delle complicanze, della trasmissione o del tempo libero dal lavoro. Altre recensioni hanno tratto conclusioni simili. (5)

Durante la stabilizzazione abbiamo aggiornato le prove randomizzate, ma per la prima volta abbiamo deciso di non aggiornare la grande base di dati osservazionali. Il set di dati osservativo appare ancora nelle recensioni, ma solo come un record storico delle versioni precedenti. Gli studi osservazionali sono stati inclusi nelle revisioni oltre un decennio fa nella speranza che potessero fornire dati sui danni a lungo termine e rari e migliorare la validità esterna delle prove sperimentali. Risultarono di qualità così bassa che le loro conclusioni erano inconcludenti o

inaffidabili. L'esempio più importante è lo studio caso-negativo per valutare l'efficacia del vaccino influenzale post hoc (cioè dopo una stagione influenzale) raccogliendo dati da un programma di sorveglianza. Questo studio, che è simile a uno studio caso-controllo, seleziona casi di influenza (casi di ILI che sono risultati positivi per l'influenza) e controlli (casi di ILI che sono risultati negativi) e calcola l'odds ratio (OR) rilevante dell'esposizione al vaccino di quella stagione. Una stima dell'efficacia del vaccino è derivata da questa OR utilizzando una formula standard (efficacia del vaccino = $1 - OR\%$). Tuttavia, nonostante la loro popolarità istituzionale, (6,7) i disegni caso-negativi hanno un significato limitato per la salute pubblica perché il progetto non verifica l'efficacia del campo, ma piuttosto l'efficacia di laboratorio del vaccino (la capacità del vaccino di generare un risultato negativo della reazione a catena della polimerasi (PCR)). Sia i casi che i controlli sono sintomatici, quindi qualsiasi prevenzione è focalizzata esclusivamente sulla negatività della PCR. Inoltre, non è possibile ricavare misure di effetto di salute pubblica utili (come la riduzione del rischio assoluto (ARR) e il suo numero reciproco necessario per vaccinare per prevenire un caso (NNV)) perché i tassi di infezione e di circolazione virale non fanno parte del calcolo delle stime di effetto. Ci sono anche problemi con le ipotesi matematiche fatte in questo progetto (per i dettagli vedi le recensioni). Gli studi caso-negativi illustrano l'attenzione ristretta e retrospettiva sui virus dell'influenza a scapito dell'intera ILI, il cluster di malattia di interesse per i pazienti e i loro medici. Il calcolo retrospettivo delle stime relative dell'efficacia di laboratorio può essere di interesse per le future decisioni sulla composizione dei vaccini, ma la loro rilevanza per le decisioni quotidiane sembra discutibile.

L'ipotesi di fondo che la vaccinazione antinfluenzale non influenzi il rischio di non influenza è contraddetta da un recente rapporto del follow up di un processo condotto da Cowling et al. (8) In 115 partecipanti, quelli che hanno ricevuto i vaccini antinfluenzali trivalenti avevano un rischio più elevato di infezione respiratoria acuta associata a infezione virale respiratoria non influenzale confermata (RR, 4,40, IC 95%, 1,31-14,8) rispetto ai riceventi placebo. Gli agenti erano principalmente rhinoviruses e coxsackie / echoviruses; Gli episodi di ILI si sono verificati poco dopo un picco di attività influenzale.

L'attuale registrazione annuale dei vaccini influenzali candidati si basa sulla loro capacità di innescare una buona risposta anticorpale. Ma le risposte anticorpali sono dei poveri predittori di protezione sul campo. Questo è un altro esempio dell'uso di risultati surrogati in biomedicina, dove gli effetti sugli esiti clinicamente importanti rimangono non misurati o non provati da studi randomizzati: complicanze e morte per influenza.

La semplice risposta è che non capiamo qual è l'obiettivo. Qual è la minaccia dell'influenza e cosa possiamo aspettarci dai vaccini?

Il programma globale di influenza dell'OMS (GIP) con il suo sistema di sorveglianza e risposta globale per l'influenza dell'influenza (GISRS) è una rete complessa di 143 centri di riferimento nazionali e laboratori specializzati in 113 stati che effettuano la sorveglianza dei virus influenzali circolanti. GISRS è stato ideato e sviluppato per guidare la produzione annuale di vaccini antinfluenzali e l'enfasi è principalmente sui virus dell'influenza, sulle loro varianti e sui ceppi emergenti.

Tuttavia non esiste un sistema affidabile per monitorare e quantificare l'epidemiologia e l'impatto della ILI, la sindrome che si presenta clinicamente. Pochi stati producono dati affidabili sul numero di contatti medici o casi ospedalizzati dovuti a ILI, e nessuno li lega alla proporzione di ILI causata dall'influenza. Non sappiamo per certo quale sia l'impatto della ILI, né l'impatto della percentuale di ILI causata dall'influenza. Gli studi prospettici che attribuiscono positività ai punteggi dei virus che causano probabilmente ILI sono rari, poiché l'interesse è focalizzato sull'influenza. La cifra standard di 36.000 decessi annui negli Stati Uniti si basa sulla categoria "decessi respiratori e

circolatori", compresi tutti i tipi di polmonite, anche secondaria a ingestione di meconio o cause batteriche. Più recentemente, i Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) hanno proposto stime di impatto che variano tra 3.000 e 49.000 decessi annuali. Quando i certificati di morte effettivi sono conteggiati, le morti per influenza rientrano in mediasono poco più di 1.000 all'anno . Quindi, la minaccia reale è sconosciuta (ma probabilmente è piccola) e lo è anche la stima dell'impatto della vaccinazione.

L'incertezza sull'eziologia della ILI, la sua natura capricciosa e la debole correlazione tra immunità e protezione, indicano possibili fattori causali o concomitanti nella genesi di ILI e influenza. In altre parole, la positività del virus può essere solo uno dei fattori necessari per manifestare un caso di influenza o ILI.

Attendiamo di vedere se qualcuno ha l'interesse o il coraggio di sviluppare metodi efficaci per controllare le sindromi virali delle alte vie respiratorie. Nel frattempo le nostre recensioni rimarranno come testimonianza del fallimento scientifico dell'industria e dei governi per affrontare i risultati clinici più importanti per i pazienti.

Tom Jefferson
Senior Associate Tutor
Università di Oxford e Center for Evidence Based Medicine
Oxford OX2 6GG

Alessandro Rivetti
Dipartimento di Prevenzione - S.Pre.SAL, ASL CN2 Alba Bra, Alba, Italia

Vittorio Demicheli
Cochrane ARI Group

Tom Jefferson è Senior Tutor associato presso l'Università di Oxford e Center for Evidence Based Medicine. Lui e i suoi coautori sono autori e collaboratori di Cochrane da lungo tempo. In questo post hanno condiviso la loro personale interpretazione dei risultati e della rilevanza di tre recensioni Cochrane recentemente aggiornate sull'efficacia dei vaccini antinfluenzali su varie popolazioni. Si prega di notare anche il disclaimer standard per tutti i post di Cochrane Blog in fondo a questa pagina.

Ringraziamenti
Chris Del Mar, Peter Doshi, Mark Jones

Riferimenti

1. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccini per la prevenzione dell'influenza negli adulti sani. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Numero 2. Art. No .: CD001269. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001269.pub6.
2. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccini per la prevenzione dell'influenza nei bambini sani. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Numero 2. Art. No .: CD004879. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004879.pub5 .
3. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Vaccini per la prevenzione dell'influenza negli anziani. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Numero 2. Art. No .: CD004876. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004876.pub4 .
4. Vaccinazione antinfluenzale di Treanor J.. New England Journal of Medicine 2016; 375 (13): 1261-8. [DOI: 10.1056 / NEJMcp1512870]
5. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, EA Belongia. Efficacia ed efficacia dei vaccini influenzali: una revisione sistematica e una meta-analisi. Lancet Infectious Diseases 2012; 12 (1):

36-44.

6. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. Il caso è un test negativo per gli studi sull'efficacia del vaccino antinfluenzale. *Vaccine* 2013; 31 (30): 3104-9.

7. Valenciano M, Ciancio BC, gruppo di studio I-MOVE. I-MOVE: una rete europea per misurare l'efficacia del vaccino antinfluenzale. *Eurosurveillance* 2012; 17 (39): pii = 20281.

8. Cowling B, Fang V, Nishiura H, Chan KH, Ng S, Ip DKM, et al. Aumento del rischio di infezioni da virus respiratorio non dell'influenza associate al ricevimento del vaccino influenzale inattivato. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54 (12): 1778-83.

Rivelazione

TJ ha ricevuto una borsa di studio del National Institute for Health Research nel Regno Unito per una revisione Cochrane degli inibitori della neuraminidasi per l'influenza. Inoltre, TJ riceve royalties dai suoi libri pubblicati da Il Pensiero Scientifico Editore, Roma e Blackwells. TJ è occasionalmente intervistato da società di ricerche di mercato sui prodotti farmaceutici di fase I o II. Nel 2011-13, TJ ha operato come testimone esperto in contenzioso correlato all'oseltamivir antivirale, in due casi di contenzioso relativi a potenziali danni correlati al vaccino e in casi di lavoro sui vaccini antinfluenzali negli operatori sanitari in Canada. Ha lavorato come consulente per Roche (1997-99), GSK (2001-2), Sanofi-Synthelabo (2003) e IMS Health (2013). Nel 2014 è stato considerato consulente scientifico di un team legale che agisce su oseltamivir. TJ ha un potenziale conflitto finanziario di interesse nel farmaco oseltamivir. Nel 2014-16, TJ è stato membro di tre consigli consultivi per Boehringer Ingelheim. È titolare di una sovvenzione Cochrane Methods Innovations Fund per sviluppare linee guida sull'uso dei dati normativi in Cochrane Reviews. TJ era membro di un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati per uno studio clinico Sanofi Pasteur su un vaccino antinfluenzale. Tra il 1994 e il 2013, TJ è stato il coordinatore del campo Cochrane Vaccines. TJ è un cofirmatario del Nordic Cochrane Center Reclamo all'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per la cattiva amministrazione all'EMA in relazione alle indagini sui presunti danni dei vaccini HPV e conseguenti reclami al Mediatore europeo.

Demicheli e Rivetti: nessuno.

29 gennaio 2018

Il blog ufficiale di Cochrane è curato e gestito dal dipartimento di Traduzione della conoscenza.

Per inviare articoli per la pubblicazione sul blog o per aggiungere commenti a un blog, inviare una e-mail a news@cochrane.org.

Il blog Cochrane presenta commenti e opinioni personali su argomenti di interesse da una serie di contributori al lavoro di Cochrane. Le opinioni pubblicate sul blog Cochrane sono quelle dei singoli contributori e non riflettono necessariamente le opinioni o le politiche di Cochrane.