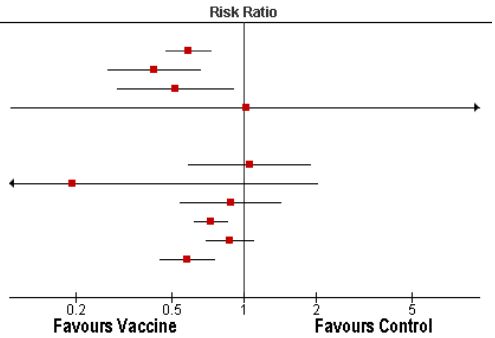
Efficacia del Vaccino inattivato nella popolazione anziana – ma sei proprio sicuro?

Nel 2005 e nel 2006 abbiamo pubblicato una revisione Cochrane sugli effetti della vaccinazione anti influenzale negli anziani[1,2], inoltre una rassegna delle prove di efficacia che emergono dalle revisioni sistematiche degli studi comparativi condotti su tutti i gruppi di età[3]. La revisione condotta sulla popolazione anziana ha evidenziato l'esiguità delle prove di efficacia ottenute da studi randomizzati per questo gruppo di età, nonché l'inaffidabilità delle prove di efficacia ottenuta dagli studi di coorte, specialmente da quegli condotti retrospettivamente utilizzando basi dati costitute per altre finalità. Qesto tipo di studi costituisce la maggior parte delle prove disponibili. In quella sede abbiamo già commentato riguardo all'implausibilità dei nostri risultati: per esempio per gli anziani residenti in comunità (community-dwellers) il vaccino era apparentemente più efficace nel prevenire eventi aspecifici come ad esempio la morte per tutte le cause rispetto ad eventi più specifici come l'influenza o la morte per polmonite ed influenza (figura1). Allora concludemmo che la più ragionevole spiegazione per tale paradossale risultato era il bias di selezione, ovvero gli anziani meno fragili avevano una maggiore probabilità di essere vaccinati rispetto agli altri, facendo apparire il vaccino più efficace anche per eventi aspecifici.

Vaccino anti-influenzale Inattivato verso Placebo

	Cases	Sample Size	Risk Ratio , 95% CI
Evidence from Randomised Controlled Trials			
Influenza-Like Illness	346	6894	0.59 [0.47, 0.73]
Influenza	89	2217	0.42 [0.27, 0.66]
Hosp.InfluenzaPneumonia	68	4879	0.52 [0.30, 0.90]
Deaths for All Causes	4	699	1.02 [0.11, 9.72]
Evidence from Cohort Studies in Community-dwellers			
Influenza-Like Illness	57	4904	1.05 [0.58, 1.89]
Influenza	68	18249	0.19 [0.02, 2.01]
Hosp.Respiratory Diseases	10353	779934	0.88 [0.54, 1.43]
Hosp.InfluenzaPneumonia	9160	567299	0.72 [0.62, 0.85]
Deaths InfluenzaPneumonia	562	163391	0.87 [0.70, 1.09]
Deaths for All Causes	6202	404759	0.58 [0.45, 0.76]



Le prove di efficacia provenienti da studi randomizzati sono basate su 5 studi, mentre le prove di efficacia provenienti da studi di coorte sono basate su 18 studi. [1 2] Applicando il metodo del confronto indiretto[4] ai risultati ottenuti dagli studi di coorte si evidenzia l'effetto paradosso, infatti l'efficacia della vaccinazione contro la morte per tutte le cause risulta più grande in modo statisticamente significativo (p=0.011) rispetto all'efficacia contro la mortalità per influenza e polmonite (quinta e sesta riga della tabella dei dati nel settore degli studi di coorte)]

Figura. La lettura del forest-plot, rappresentato nella parte destra della figura, può dare luogo l'impressione che i vaccini presentino un buon livello di efficacia, sia per quanto riguarda gli eventi specifici presentati dagli studi randomizzati come ospedalizzazione per influenza e polmonite, sia per gli eventi aspecifici presentati dagli studi non randomizzati ad esempio la morte per tutte le cause. In particolare la prima osservazione è stata ottenuta da uno studio randomizzato su un vaccino adiuvato monovalente non più in produzione (*terza riga della tabella dei dati nel settore degli studi randomizzati*).

Alla pubblicazione delle nostre revisioni ha fatto seguito un certo numero di reazioni sprezzanti. Alcuni ricercatori di consolidata esperienza, trascurando la descrizione e le valutazioni di qualità degli studi inclusi nelle revisioni, hanno dichiarato che gli studi osservazionali (coorti e casi controllo) possono aiutare a documentare la riduzione del rischio e che di tale informazione necessitano i pubblici decisori. (*"Observational (cohort and case-control) studies can help document reductions in attributable (not relative) risk following vaccination, and this is the information health officials need[5]")*

Eminenti immunologi dissero ai lettori che le nostre interpretazioni erano evidentemente false[6]; altri rifiutarono di riconoscere che: riportare il contenuto antigenico del vaccino e il suo grado di corrispondenza (matching) con il virus influenzale circolante nel periodo di esecuzione dello studio fosse fattore di primaria importanza, sia per interpretazione dei risultati sia per la credibilità dello studio[7]. Pochi sembrarono cogliere la contraddittoria natura delle prove di efficacia che sostengono la quasi-globalità di questa politica vaccinale [contro l'influenza], e ancora meno coloro che riconoscono che il corpo delle prove di efficacia disponibili sono metodologicamente deboli.

Questo mese (ottobre) la rivista The Lancet Infectious Disease ha pubblicato una revisione metodologica di Simonsen e colleghi che dimostra come sia impossibile per il vaccino influenzale prevenire fino al 60% delle morti per tutte le cause, come dichiarato, semplicemente perché in USA la stima più alta di eccesso di mortalità per influenza è attorno al 5% per anno[8]. Gli autori provano che i metodi statistici utilizzati negli studi osservazionali (sull'efficacia della vaccinazione anti influenzale) per "aggiustare" il bias residuo non funzionano, presumibilmente poiché tali metodi possono "aggiustare" i confondenti noti ma non quelli ignoti (questo è il motivo per cui sono stati inventati gli studi randomizzati). Inoltre gli autori suggeriscono che gli studi di coorte retrospettiva condotti su data base debbano essere abbandonati, poiché forieri di risultati fuorvianti, e suggeriscono una griglia di 6 indicatori per identificare gli studi (sull'efficacia della vaccinazione anti influenzale) a più alto rischio di bias (uno di questi indicatori è il grado di corrispondenza fra le componenti antigeniche del vaccino e il virus circolante, il grado di matching). Simonsen e colleghi si chiedono come sia possibile che nessuno abbia notato l'insensatezza di questi dati e non si sia interrogato sulle correnti politiche vaccinali; anche noi siamo interessati alla risposta. Noi abbiamo mostrato che il bias di selezione è solo uno dei molti problemi presenti nella letteratura sulla vaccinazione anti influenzale (come follow-up parziali, mancata descrizione dei vaccini usati, testi contradditori, numeratori e denominatori incompleti e così via).

Se le prove di efficacia disponibili indicano una sostanziale incertezza, come dobbiamo comportarci? Simonsen e colleghi suggeriscono di rivedere le politiche vaccinali per la popolazione anziana utilizzando più alte dosi di vaccino, ed un possibile uso combinato di antivirali oppure produrre vaccini di altro tipo. Essi affrontano anche l'ultimo tabù che ha attirato cosi tanto disprezzo sulle revisioni di efficacia[9]; condurre studi clinici randomizzati e controllati sulla popolazione anziana così da risolvere la questione una volta per tutte.

Il suggerimento che sembra contraddire le correnti politiche vaccinali, è infatti l'unico strumento etico e scientifico per avere una risposta definitiva alla domanda se le politiche vaccinali correnti contro l'influenza proteggono la popolazione anziana oppure no. Lo studio dovrà possedere la dimensione campionaria necessaria per intercettare eventi rari come ad esempio la morte per influenza (e non eventi come le cadute dalle scale, l'avvelenamento o l'ictus), inoltre dovrà avere un periodo di osservazione sufficientemente lungo da coprire diverse stagioni influenzali, permettendo in tal modo di registrare e tenere conto nelle analisi delle ampie variazioni di circolazione virale. Infine dovrà essere controllato con un placebo, ovvero i risultati ottenuti dal gruppo dei soggetti sottoposti a vaccinazione dovranno essere confrontati con i risultai ottenuti da un gruppo al quale viene somministrato una sostanza inerte. Solo il confronto diretto e mascherato con una sostanza inerte può dare un affidabile risposta sull'efficacia della vaccinazione. I confronti (detti testa a testa) contro un altro vaccino o altri tipi di vaccini anti-influenzali (non adeguatamente studiati e valutati) non forniscono dirette informazioni sull'efficacia assoluta della vaccinazione. Questa è una lezione che un pioniere dei disegni di studio sull'efficacia dei vaccini come Thomas Francis Jr (sperimentazione clinica del vaccino antipolio Salk) conosceva molto bene. Potranno essere i governi sufficientemente coraggiosi ed onesti da rivedere le loro così "care" politiche?

Una cosa è certa, noi non possiamo più permettere che strati di ricerca scadente mascherino la sostanziale incertezza sugli effetti di un intervento di salute pubblica e presentare una visione falsamente ottimistica delle politiche adottate in questo campo[10] . Dalle parole di Thomas Francis Jr: noi siamo responsabili verso il pubblico, se noi utilizziamo denaro pubblico:

"if one is to use public funds he must accept a responsibility to the public"[11]

T Jefferson,

Coordinator [coordinatore]

Jefferson.tom@gmail.com

C Di Pietrantonj

Statistician [statistico]

dipietrantonjcarlo@asl20.piemonte.it

Cochrane Vaccines Field, ASL 20, 15100 Alessandria, Italy

Conflicts of Interest statements

TJ owned shares in Glaxo SmithKline and has received consultancy fees from Sanofi Synthelabo and Roche. Both authors are co-authors of some of the Cochrane reviews cited.

References

1. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Pietrantoni CC, Demichelli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccine in elderly people: a systematic review. Lancet 2005; 366: 1165-74.

2. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004876.

3. Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. BMJ 2006; 333: 28 October bmj.com.

4. Fujian Song, Douglas G Altman, Anne-Marie Glenny and Jonathan J Deeks. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ 2003;326;472-doi: 10.1136/bmj.326.7387.472

5. Fedson D S, Nichol K L. No gap between policy and evidence for influenza vaccination

http://www.bmj.com/cgi/eletters/333/7574/912#145861 (accessed 28 August 2007)

6. Mandl C W Protection from disease versus disease severity http://www.bmj.com/cgi/eletters/333/7574/912#145861 (accessed 28 August 2007)

7. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD001269.

8. Simonsen L, Taylor R J, Viboud C, Miller M A, Jackson L A. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. Lancet Infect Dis 2007; 7: xxx–xx

9. Griffiths P D. influenza and fatal heart disease. http://www.bmj.com/cgi/eletters/333/7574/912#145861 (accessed 28 August 2007)

10. Chalmers I, Matthews R. What are the implications of optimism bias in clinical research? Lancet 2006; 367:449-50.

11. http://www.polio.umich.edu/history/field-trials.html (accessed 28 August 2007).