

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

EFFICACIA E SICUREZZA DEI VACCINI ANTI COVID-19: UNA META-ANALISI DI TRIAL CLINICI DI FASE 3

EFFICACY AND SAFETY OF COVID-19 VACCINES IN PHASE III TRIALS: A META-ANALYSIS

Cheng H, Peng Z, Luo W, et al.

Vaccines (basel). 2021; 9: 582

Introduzione

Il coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) è un ceppo virale della specie coronavirus, altamente trasmissibile e patogeno, descritto inizialmente alla fine del 2019 e responsabile della pandemia di malattia respiratoria acuta, denominata "Coronavirus disease 2019 (COVID-19)". Al 28 maggio 2021, erano stati registrati più di 168 milioni di casi di COVID-19 confermati e più di 3,5 milioni di morti in tutto il mondo, che interessavano 192 Paesi e regioni.

I vaccini, che possono proteggere la popolazione dalle infezioni virali in modo efficiente e sostenibile, giocano un ruolo critico nella storia umana contro le malattie infettive. Con la pandemia da COVID-19 in continua crescita, era fondamentale promuovere lo sviluppo di vaccini efficaci per prevenire ulteriori morbilità e mortalità e, si spera, limitare o addirittura fermare la diffusione del COVID-19 a livello mondiale.

La peculiare situazione pandemica da COVID-19 ha determinato un rapido cambiamento del modello di sviluppo del vaccino convenzionale e delle sue tempistiche, da un periodo standard di 10-15 anni a 1-2 anni. Al 25 maggio 2021, si avevano 101 molecole candidate in sviluppo clinico, basate su un'ampia gamma di piattaforme tecnologiche, dagli approcci tradizionali a quelli innovativi. Circa 10 vaccini sono ora in fase 3 della sperimentazione clinica, 3 hanno concluso l'iter pre-autorizzativo con risultati positivi. Almeno 8 vaccini anti COVID-19 hanno ottenuto l'uso in emergenza e/o l'autorizzazione alla piena commercializzazione da parte delle autorità regolatorie: ovvero CoronaVac, HB02 (BBIBP-CorV, Sinovac), Vaxzevria (AZD1222/ChAdOx1-S, Oxford-AstraZeneca), Sputnik V (Gam-COVID-Vac, Gamaleya NRCEM), COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COVS.2, Johnson & Johnson), Covaxin (BBV152, Bharat Biotech), Comirnaty (BNT162b2, Pfizer-BioNTech) e COVID-19 Vaccine Moderna (mRNA-1273, Moderna).

Questo studio è il primo a riassumere i dati dei trial clinici sui vaccini anti COVID-19 attualmente utilizzati su larga scala, per confrontare il loro profilo di sicurezza ed efficacia e fornire un utile riferimento per la selezione e la promozione della vaccinazione.

Metodi

Il 14 aprile 2021 è stata effettuata una ricerca in PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang e medRxiv per identificare tutti gli studi pubblicati e in pubblicazione. È stato utilizzato l'approccio PICOS per definire i criteri di eleggibilità: P) Popolazione: soggetti che hanno partecipato ai trial clinici sui vaccini anti COVID-19; I) Intervento: vaccinazione anti COVID-19; C) Controllo/i: soggetti che non hanno ricevuto un vaccino anti COVID-19 o hanno ricevuto il placebo; O) Outcome: efficacia del vaccino nella prevenzione del COVID-19 (end point primario), valutata sulla base dell'incidenza risultante dai trial randomizzati e controllati (RCT); l'outcome secondario era la sicurezza del vaccino (eventi avversi totali, eventi avversi locali sollecitati ed eventi avversi sistemici sollecitati, dove per 'sollecitati' si intendono eventi/sintomi che i partecipanti sono specificamente invitati a riportare); S) Disegno dello studio: RCT eleggibili in base ai criteri di inclusione.

Le differenze nell'incidenza del COVID-19 e degli eventi avversi da vaccino vs placebo sono state aggregate e successivamente stratificate tra studi o in base al tipo di vaccino; tutte le misurazioni dell'outcome sono state determinate utilizzando modelli a effetti random pesati per l'inverso della varianza. Gli effetti aggregati sull'efficacia del vaccino e sugli eventi avversi sono presentati sotto forma di *risk ratio* (RR) con il corrispondente intervallo di confidenza al 95% (IC 95%).

Risultati

Dopo lo screening di 3665 titoli e abstract e di 37 articoli *full-text*, solo 8 studi che fornivano dati su 7 vaccini anti COVID-19 in 158.204 soggetti soddisfacevano i criteri di inclusione. I trial erano tutti randomizzati e controllati con placebo e avevano valutato: 2 vaccini a mRNA (mRNA-1273 e BNT162b2), 2 vaccini a vettore virale (ChAdOx1-S e Gam-COVID-Vac) e 3 vaccini inattivati (CoronaVac, HB02 and WIV04).

In generale, tutti i vaccini hanno avuto un buon effetto preventivo sul COVID-19 tra coloro che hanno seguito la procedura vaccinale e ricevuto due somministrazioni (RR 0,17; IC 95% 0,09–0,32). Inoltre, il risultato ha indicato che il vaccino a mRNA (RR 0,05; 0,03–0,09) era il più efficace contro il COVID-19, mentre il vaccino inattivato (RR 0,32; 0,19–0,54) era quello meno efficace tra le tre diverse tipologie.

Considerando la situazione pandemica attuale, la meta-analisi ha incluso anche i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino. In modo simile ai risultati precedenti, i vaccini riducevano del 78% il rischio di COVID-19 nel gruppo dei vaccinati rispetto al gruppo placebo. L'efficacia specifica correlata al tipo di vaccino ha mostrato che un'iniezione di vaccino a mRNA (RR 0,12; 0,05–0,30) era meno efficace contro il COVID-19 rispetto a due somministrazioni di vaccino a mRNA (RR

0,05; 0,03–0,09), mentre l'efficacia del vaccino a vettore virale e del vaccino inattivato non era correlata in modo significativo al numero di somministrazioni.

Nel complesso, gli eventi avversi totali (RR 1,46; 1,03–2,05), gli eventi avversi locali sollecitati (RR 2,64; 1,02–6,83) e gli eventi avversi sistemici sollecitati (RR 1,33; 1,21–1,46) hanno dimostrato un rischio aumentato e statisticamente significativo nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo placebo dopo la prima somministrazione. In particolare, rispetto al placebo, gli RR per gli eventi avversi locali causati dal vaccino a mRNA (mRNA-1273) e dal vaccino a vettore virale (ChAdOx1-S) erano 4,26 (4,12–4,40) e 1,62 (1,27–2,05), rispettivamente. Questo indica che il rischio di eventi avversi locali causati dal vaccino a mRNA era maggiore rispetto al vaccino a vettore virale. Non è stato invece osservato un rischio significativamente superiore per gli eventi avversi sistemici tra il gruppo vaccino e il gruppo placebo. Nell'analisi specifica degli eventi avversi sollecitati, solo il rischio di dolore al sito di iniezione era aumentato in modo significativo nel gruppo trattato (RR 3,67; 1,60–8,43). Inoltre, tra tutti i tipi di vaccini, i rischi per tutti gli eventi avversi indotti dal vaccino a mRNA erano relativamente più alti rispetto a placebo.

Allo stesso modo, dopo la seconda somministrazione, il totale degli eventi avversi era significativamente maggiore nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo (RR 1,52; 1,04–2,20). Tuttavia, il rischio di eventi avversi locali (RR 2,25; 0,52–9,75) o sistemici (RR 1,59; 0,84–3,01) non era significativamente diverso tra il gruppo vaccino e il gruppo placebo. Il motivo principale di questo cambiamento dopo la seconda dose era che, rispetto alla prima somministrazione, il rischio di eventi avversi tra i soggetti che avevano ricevuto il vaccino a vettore virale era diventato più basso. I rischi di eventi avversi specifici erano invece simili a quelli della prima somministrazione.

Oltre agli eventi avversi sollecitati, il rischio di eventi avversi gravi era un altro punto focale dell'analisi del profilo di sicurezza dei vaccini. Rispetto al placebo, i vaccini anti COVID-19 non mostravano un aumento del rischio di eventi avversi gravi (RR 0,94; 0,71–1,25). In particolare, il rischio di eventi avversi gravi risultava ridotto con i vaccini a vettore virale (RR 0,79; 0,63–0,99).

Discussione

In questa metanalisi di RCT è stato osservato che i 7 vaccini anti COVID-19 investigati avevano un ottimo profilo di efficacia e sicurezza. Tra questi, i vaccini a mRNA erano i più efficaci contro il COVID-19, ma presentavano anche un più alto rischio di eventi avversi associati. L'efficacia dei vaccini inattivati non era così buona come quella dei vaccini a mRNA, mentre il loro profilo di sicurezza era il migliore tra tutti i tipi di vaccini valutati. Quindi ogni tipologia di vaccino può essere utilizzata a seconda della situazione specifica nazionale e delle caratteristiche peculiari dei diversi vaccini.

Subito dopo l'espansione pandemica di SARS-CoV, è stata identificata la proteina *spike* (S) come l'antigene immuno-dominante del virus. I diversi tipi di vaccino utilizzano differenti modalità per indurre la produzione anticorpale, determinando, quindi, delle differenze nel-

l'efficacia. Ad esempio, i vaccini inattivati derivano da virus coltivati in terreni di coltura e poi inattivati chimicamente, fornendo epitopi antigenici conformazionalmente nativi ed espressi in modo stabile per indurre gli anticorpi. I virus inattivati forniscono un'espressione stabile di anticorpi e possono essere facilmente prodotti in grandi quantità. Per questo, i vaccini inattivati sono usati ampiamente nella prevenzione delle malattie infettive, anche se è importante sottolineare che dopo l'iniezione del virus inattivato c'è una certa probabilità che non venga indotta la memoria immunitaria.

Come tipologia emergente, i vaccini a mRNA sono stati sviluppati rapidamente negli anni recenti grazie alla loro potenza, alla capacità di sviluppo rapido e di produzione efficiente in termini di costi. Dopo la somministrazione del vaccino a mRNA, l'ospite usa l'mRNA codificante per la proteina S nella sua forma stabilizzata pre-fusione per produrre la proteina bersaglio, la quale induce la risposta immunitaria. Nonostante lo studio abbia mostrato che i vaccini a mRNA hanno il profilo più alto di rischio di eventi avversi rispetto agli altri tipi di vaccino, essi possono essere prodotti rapidamente e avere una potente efficacia, rendendoli i vaccini ideali per una risposta rapida ai nuovi patogeni emergenti. Di conseguenza, per i Paesi con elevati tassi di trasmissione, per fermare la diffusione di COVID-19 in poco tempo e in modo efficace, i vaccini a mRNA costituiscono un candidato assolutamente degno di considerazione.

In conclusione, i risultati di questo studio mostrano come la vaccinazione abbia inevitabilmente causato eventi avversi, mentre il rischio di eventi avversi gravi non era aumentato. Inoltre, il rischio di eventi avversi locali e sistemici alla seconda somministrazione era minore rispetto a quello della prima iniezione, e questo potrebbe essere dovuto alla tolleranza dell'ospite. Anche studi precedenti avevano supportato l'ipotesi che questi eventi avversi gravi, come reazioni avverse immuno-mediate, erano comunque rari per la maggior parte dei vaccini. Alcuni studi hanno discusso le ragioni relative all'aumentato rischio di eventi avversi causati dai vaccini a mRNA; tuttavia, di queste nuove tipologie vaccinali, solamente il recente vaccino anti COVID-19 è stato approvato per la commercializzazione; sono quindi necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza di questo tipo di vaccino. I risultati degli studi sperimentali potrebbero differire dal mondo reale. È necessario considerare più fattori di popolazione, tra cui la vaccinazione ad anziani e bambini, a soggetti con condizioni critiche come la gravidanza e ad individui con diversità etniche e geografiche. Poiché alcuni vaccini non sono stati inclusi nel presente studio, a causa della mancanza di dati pubblicati, potrebbero essere presenti *bias* di pubblicazione. Inoltre, ci sono molte differenze nella scelta e nella rilevanza degli eventi avversi raccolti negli studi clinici sui vaccini anti COVID-19, e il rischio di eventi avversi di alcuni vaccini potrebbe essere sottostimato. Da ultimo, in considerazione della gravità della pandemia, va ricordato che il tempo di follow-up di tutti i trial clinici è stato inferiore a 6 mesi, lasciando molte domande in sospeso riguardo l'efficacia a lungo termine dei diversi vaccini.

LA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO

CHRONIC PAIN: AN UPDATE ON BURDEN, BEST PRACTICES, AND NEW ADVANCES

Steven P Cohen, Lene Vase, William M Hooten
Lancet 2021; 397:2082-97

Introduzione

Il dolore cronico costituisce un enorme onere personale ed economico, e affligge più del 30% delle persone nel mondo. Diversamente dal dolore acuto, il dolore cronico può essere considerato una vera e propria patologia, con implicazioni terapeutiche (ad esempio legate alla necessità di portare avanti le attività quotidiane nonostante il dolore) e psicologiche (ad esempio legate all'accettazione del dolore). Il dolore può essere classificato come nocicettivo (da lesioni nei tessuti), neuropatico (da lesioni nervose) o nociplastico (da una sensibilizzazione del sistema nervoso), e le diverse classificazioni influenzano la diagnosi e il trattamento; tuttavia, nella pratica clinica vi è una notevole sovrapposizione tra i diversi meccanismi del dolore, entro e tra i pazienti.

Sebbene sia ampiamente noto che il dolore possa causare stress psicologico e disturbi del sonno, molti medici non comprendono che queste associazioni possono essere bidirezionali. Mentre i fattori predisponenti e le conseguenze del dolore cronico sono ben noti, il rovescio della medaglia è che i fattori che favoriscono la resilienza, come i sistemi di supporto emotivo e un buono stato di salute, possono promuovere la guarigione e ridurre la cronicizzazione del dolore. Gli indicatori della qualità della vita e i cambiamenti neuroplastici potrebbero anche essere reversibili con un'adeguata gestione del dolore.

Gli studi clinici e le linee guida generalmente raccomandano un approccio terapeutico personalizzato multimodale e interdisciplinare, che potrebbe includere farmacoterapia, psicoterapia, trattamenti integrativi e procedure invasive.

Gestione del dolore: l'approccio migliore

Le linee guida pubblicate per il dolore cronico variano a seconda che si riferiscano al trattamento dei sintomi (come il dolore neuropatico o il mal di schiena) o di una condizione specifica (ad esempio, osteoartrite al ginocchio), alla prospettiva adottata degli autori e ai metodi di sviluppo. Sebbene il trattamento del dolore basato sul meccanismo sia l'approccio ottimale, l'identificazione del meccanismo alla base del dolore può essere impegnativa o addirittura impossibile nella pratica clinica, quindi il trattamento è tipicamente basato sui sintomi o sulla malattia.

Un approccio multimodale dovrebbe includere la cura di sé, che potrebbe consistere nella perdita di peso, se necessario, uno stile di vita salutare, caratterizzato da attività fisica, una sana alimentazione e un'appropriata igiene del sonno, la cessazione del fumo e modifiche ergonomiche quando indicato. Altri trattamenti possono includere terapie farmacologiche con oppioidi o non oppioidi, terapie psicologiche, trattamenti integrativi e interventi.

Attività fisica e psicoterapia

L'esercizio fisico è forse la strategia di auto-gestione più raccomandata e potrebbe migliorare il sonno (dato che un sonno di bassa qualità aumenta la sensibilità al dolore), facilitare la perdita di peso e stimolare la secrezione di endorfine. Una revisione Cochrane di 381 studi e 37.143 partecipanti ha concluso che l'esercizio fisico è più vantaggioso per la funzionalità (forte evidenza per un piccolo effetto) rispetto al sollievo dal dolore (evidenze contrastanti per un piccolo effetto), e più benefico per i fenotipi di dolore diffuso e muscoloscheletrico che per quello neuropatico, sebbene sia stato utilizzato con successo in tutto lo spettro del dolore. Non vi è alcuna evidenza che un regime di allenamento sia più vantaggioso di altri, per questo un programma completo dovrebbe essere adattato alle esigenze individuali.

Il più comune intervento psicologico per il dolore cronico è la terapia cognitivo-comportamentale (*cognitive behavioural therapy*, CBT), che comporta la ristrutturazione di convinzioni, attitudini e comportamenti disadattativi che contribuiscono al fardello della malattia. I medici dovrebbero riconoscere che, nonostante la CBT sia generalmente gestita da psicologi, dovrebbe idealmente coinvolgere un team multidisciplinare; inoltre, tutti i medici potrebbero usare i principi della CBT per gestire le interazioni con i pazienti e favorire i cambiamenti comportamentali benefici. Una forte relazione terapeutica è fondamentale per massimizzare l'effetto della CBT, per la quale i migliori candidati dovrebbero essere individui motivati, educati con obiettivi chiari e caratterizzati da disturbi dell'umore o dell'ansia, o entrambi, che amplificano il dolore.

Gestione con farmaci non-oppioidi

Gli antidepressivi analgesici e i farmaci antiepilettici sono farmaci di prima linea per il trattamento neuropatico, come confermano diversi studi controllati con placebo, con qualità metodologica elevata o moderata. Tra le diverse classi di farmaci antidepressivi, i triciclici (es. nortriptilina e amitriptilina cloridrato; con un numero di soggetti da trattare [*number needed-to-treat*, NNT] di 3,6 soggetti per osservare un sollievo del 50%) e gli inibitori del reuptake della serotonina-norepinefrina (es. duloxetina e venlafaxina cloridrato; NNT 6,4) sono indicati per il dolore neuropatico. I farmaci antiepilettici, in particolare gabapentin e pregabalin, hanno dimostrato la loro efficacia nel trattamento di diverse condizioni di dolore neuropatico, tra cui nevralgia post-erpetica, neuropatia periferica diabetica e lesioni del midollo spinale (range NNT 2,9-7,7). La lidocaina topica (NNT 4,4) e la capsaicina ad alte concentrazioni (NNT 10,6) possono ridurre il dolore evocato (allodinia) e spontaneo che spesso accompagna le condizioni neuropatiche. Per il dolore non neuropatico, i FANS topici e orali sono considerati farmaci di prima linea nel trattamento dell'osteoartrite e di altre condizioni infiammatorie croniche (es. tendiniti), e cicli più brevi di FANS con somministrazione orale sono ampiamente usati per il trattamento del mal di schiena.

Oppioidi

Gli oppioidi sono lo standard di riferimento per il dolore acuto, anche se nuove evidenze suggeriscono che circa il 6% degli individui che utilizzano oppioidi in seguito ad interventi chirurgici rimangono poi in terapia cronica con essi. Attualmente, gli oppioidi non sono più considerati un trattamento di prima scelta per qualsiasi forma di dolore cronico, e diverse linee guida non li raccomandano in alcune popolazioni (ad esempio soggetti giovani con dolore non oncologico). Nonostante i rischi, va sottolineato che gli oppioidi sono tra i farmaci più efficaci per il dolore cronico associato a lesioni nervose o non nervose del tessuto nel breve e medio termine. I critici sostengono che ci siano poche evidenze a sostegno del beneficio degli oppioidi nel lungo termine, ma questo vale anche per gli analgesici non-oppioidi, poiché l'assenza di studi controllati con placebo di lunga durata, che si estendano oltre le 12-16 settimane, deriva da requisiti regolatori e ragioni etiche. Anche se diversi soggetti sviluppano effetti avversi e tolleranza, limitando così il beneficio a lungo termine degli oppioidi, le revisioni sistematiche forniscono alcune evidenze di miglioramenti funzionali. L'uso improprio, l'abuso e la dipendenza sono le principali preoccupazioni per gli oppioidi; i tassi di dipendenza variano da meno dell'1% fin oltre il 25%, a seconda della definizione di dipendenza, della popolazione in studio e del rigore con cui i pazienti sono selezionati per la terapia. Oltre ad abuso e dipendenza, i rischi meno conosciuti della terapia cronica con oppioidi comprendono immunosoppressione, apnea del sonno, osteoporosi, cambiamenti ormonali da cui possono derivare riduzione della fertilità e disfunzione sessuale, e un aumentato rischio di infarto del miocardio.

Trattamenti non chirurgici

Le procedure di intervento non chirurgiche sono aumentate sostanzialmente negli ultimi vent'anni. Procedure chirurgiche minimamente invasive possono essere usate per il dolore neuropatico (iniezioni epidurali di steroidi [ESI]), per il dolore nocicettivo (ablazione a radiofrequenza [RFA]), per i disturbi del dolore misto (ad esempio, stimolazioni del midollo spinale per la sindrome post-laminectomia, neurolisi del plesso celiaco per il tumore al pancreas) e anche per alcune condizioni di dolore nociplastico (come le iniezioni di steroidi per disturbi temporomandibolari), sebbene queste siano meno efficaci negli individui la cui patologia primaria è la sensibilizzazione centrale.

Interventi chirurgici

La presenza di intensi dolori articolari e di dolori legati alla colonna vertebrale sono indicazioni comuni per la chirurgia. Le osteoartriti al ginocchio e all'anca sono indicazioni frequenti per la sostituzione articolare, ma fino al 38% degli individui sperimenta un dolore persistente in seguito ad artroplastica. I predittori del dolore persistente dopo artroplastica totale del ginocchio o dell'anca includono ansia e depressione, elevati livelli di dolore

pre-operatorio, terapia basale con oppioidi e dolore cronico che comprende diverse regioni anatomiche.

Un'ampia gamma di tecniche operatorie sono utilizzate per trattare il dolore lombare e cervicale della colonna vertebrale, tra cui la decompressione della colonna vertebrale, la discectomia, la fusione e l'artroplastica del disco.

Trattamenti integrativi

La medicina integrativa combina trattamenti complementari e alternativi con interventi psicologici e fisiologici in un approccio olistico alla salute, in cui il dolore è l'indicazione più comune. Gli studi hanno dimostrato che il tasso di trattamenti alternativi, come l'agopuntura, continua ad aumentare e che esiste una componente legata a sesso e cultura riguardo all'uso di tali trattamenti. Nonostante diversi approcci sembrino promettenti, con lievi effetti osservati per il dolore e la qualità di vita, la qualità metodologica degli studi risulta generalmente scarsa.

Strade future per la ricerca

Ci sono promettenti aree di ricerca future che vanno da progressi nelle metodologie di ricerca all'identificazione di meccanismi neurobiologici e alle terapie emergenti.

Le terapie rigenerative (ad esempio cellule staminali) e biologiche (es. inibitori del fattore di crescita dei nervi) hanno generato un forte interesse, in particolare per lesioni traumatiche e condizioni degenerative.

Un'importante area di ricerca è quella che mira a identificare i fattori che causano la transizione da dolore acuto a cronico e a prevenirne lo sviluppo. Questa linea di ricerca prevede di chiarire come i fattori di rischio per il dolore cronico influenzino a livello neurofisiologico la percezione del dolore, l'elaborazione nel midollo spinale e l'interpretazione e la modulazione del dolore a livello centrale. I progressi nelle neuroscienze comportamentali, nelle tecniche di neuro-imaging funzionale e negli studi di associazione a livello genomico stanno migliorando l'individualizzazione dei fenotipi clinici che potrebbero guidare lo sviluppo di strategie mirate di mitigazione. Il campo dell'epigenetica sta espandendo le conoscenze riguardo a come l'esperienza individuale e l'ambiente possano portare a cambiamenti nell'espressione genica che, a loro volta, possono comportare alterazioni funzionali nelle regioni del sistema nervoso centrale implicate nella cronicizzazione del dolore.

Un'altra priorità di ricerca riguarda l'identificazione di biomarcatori in grado di quantificare oggettivamente il dolore, identificare i pazienti a rischio di dolore cronico in seguito a lesioni e prevedere gli esiti. I biomarcatori sono stati classificati come diagnostici, prognostici o predittivi, quantificando la suscettibilità o il rischio e fungendo da end point surrogate.

Infine, i modelli predittivi basati su ampi database e studi clinici multicentrici potrebbero essere usati per identificare i candidati al trattamento, stratificare gli outcome e stabilire algoritmi personalizzati di trattamento.