



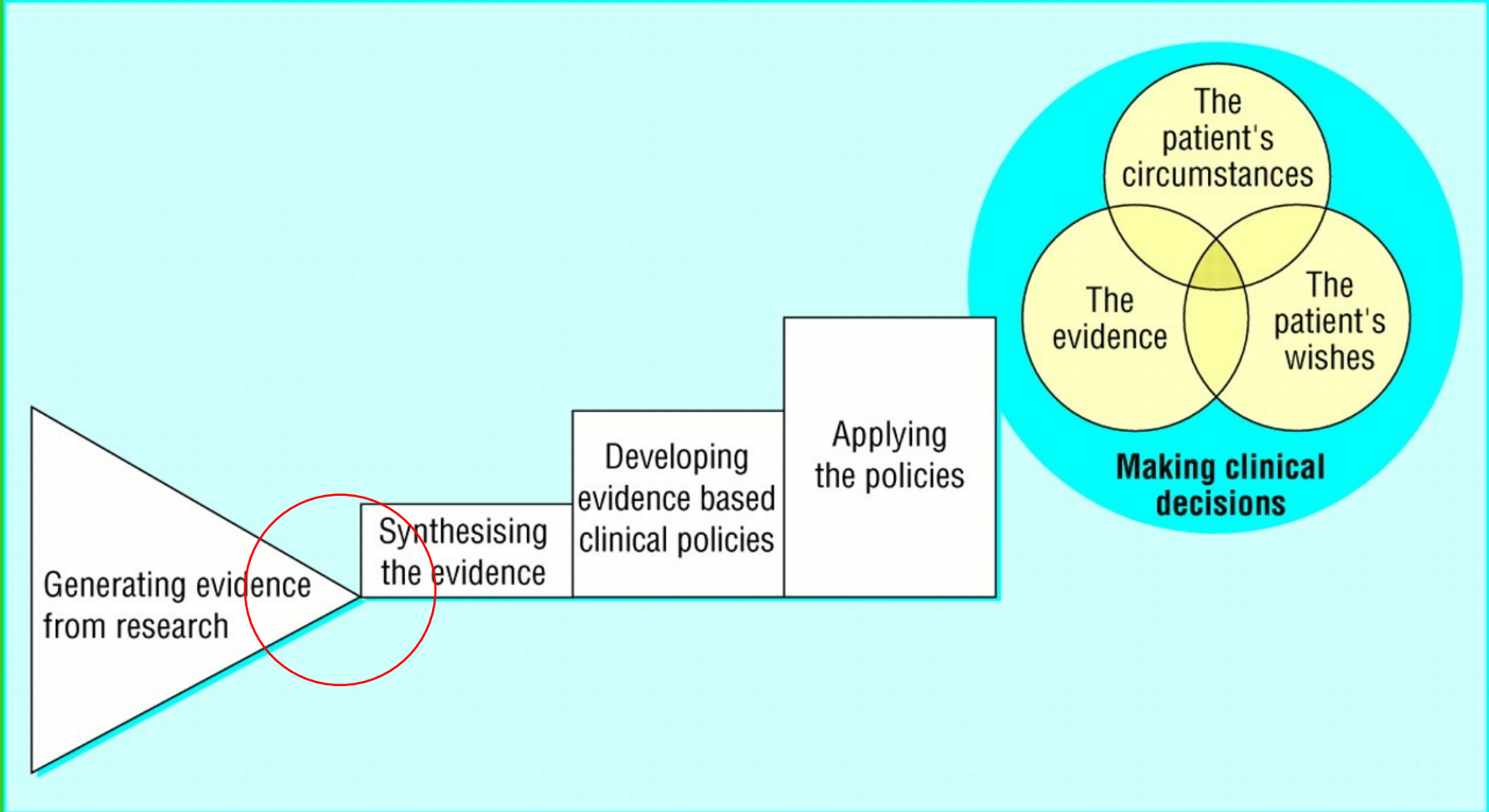
Vaccini per le meningiti meningococciche A e C

Iosief Abraha

Osservatorio Epidemiologico

Regione Umbria

Milano, 30 Gen 2008



Haynes, B. et al. BMJ 1998;317:273-276

BMJ

Revisioni Sistematiche

- ❑ Strumenti di sintesi dei risultati di efficacia
- ❑ Aumentano la precisione
- ❑ Essenziali nella minimizzazioni del bias
- ❑ Trasparenza:
 - ✓ Possono rendere trasparenti le decisioni cliniche e sanitarie
 - ✓ Possono permettere un giudizio di validità e utilità
 - ✓ Permettono la replicazione

Revisioni Sistematiche

Quesito

Il vaccino (A o C) è efficace nella prevenzione della meningiti da *Neisseria M.* (A o C)?



The Cochrane Library

Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis

M Patel, CK Lee

Year: 2005

[Record](#)

Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia

LO Conterno, CR Silva Filho, JU Rüggeberg, PT Heath

Year: 2006

[Record](#)

Revisioni Sistematiche Cochrane

- definizione obiettivi
- ricerca studi eleggibili
- descrizione studi
- qualità metodologica
- analisi risultati
- eventuale eterogeneità
- rapporto strutturato

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6

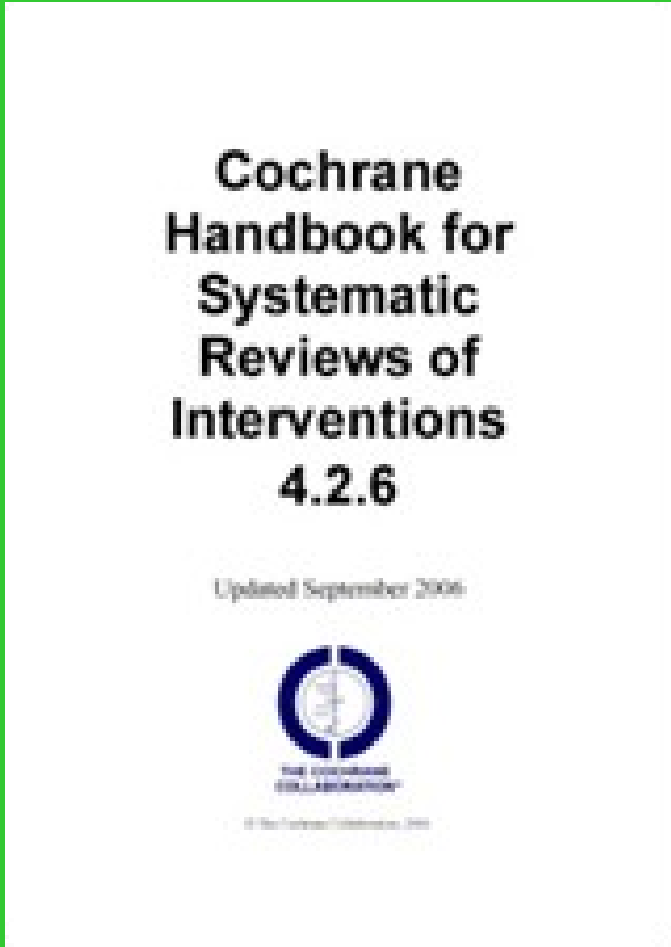
Updated September 2006



© The Cochrane Collaboration 2006

Revisioni Sistematiche Cochrane

- **P**
I
C
O



**Cochrane
Handbook for
Systematic
Reviews of
Interventions
4.2.6**

Updated September 2006



The International
Cochrane Collaboration

© The Cochrane Collaboration, 2006



Revisioni Sistematiche Cochrane

	A	C
P atient	Adults and children	Adults and children
I ntervention	polysaccharide of serogroup A <i>N. meningitidis</i>	meningococcal C conjugate vaccine
C omparison	placebo other vaccine no intervention	placebo other vaccine no intervention
O utcome	Meningitis (clinically and laboratory confirmed)	1. Immunological 2. Adverse effects 3. Clinical

Search methods

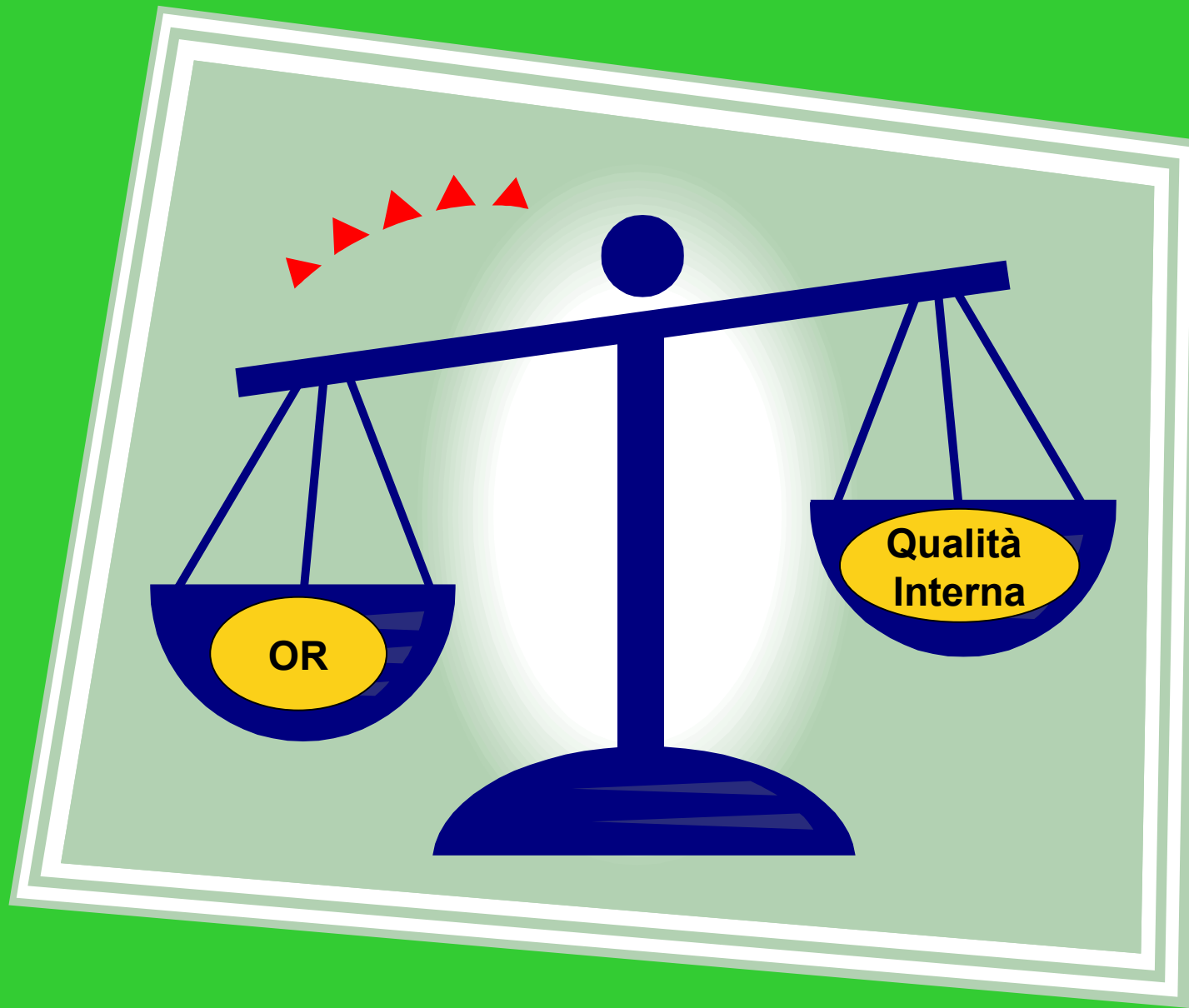
Vaccino A

- ❑ Cochrane Central Register of Controlled Trials (**CENTRAL**) 2004
- ❑ **MEDLINE** (January 2000 to November Week 1 2004);
- ❑ **EMBASE** (January 1990 to September 2004).

• Vaccino B

- ❑ Cochrane Central Register of Controlled Trials (**CENTRAL**) 2005
- ❑ **MEDLINE** (1966 to September, Week 1 2005);
- ❑ **EMBASE** (1990 to June 2005)

Misura quantitativa vs Qualità Interna



Qualità Interna

Randomizzazione

1. generazione sequenza (*random*)
2. mascheramento sequenza (*allocation concealment*)

Inadeguato *allocation concealment* → Selection bias ↑ 40%

Blinding

- Pazienti, sperimentatore
- Valutatore dell'outcome

Performance bias

Detection bias

Analisi dati

- persi al follow-up
- Intention to treat

Attrition bias

↑ 15%

Descrizione degli studi inclusi

Vaccino A

8 trial clinici: 1973-1983

7 effettuati nel corso di epidemie (Egitto, Nigeria, Sudan, Finlandia)

- 4 trial – l'allocazione per *cluster*
- 4 trial hanno incluso bambini
- Efficacia dopo il primo anno: 2 trial (Egitto)

Qualità Metodologica

Vaccino A

- ❑ 5 trial allocation non riportato
- ❑ 4 trial *no blinding* (2 trial con partecipanti volontari)
- ❑ (Makela, 75) trial controllato partecipanti che non hanno accettato la vaccinazione rivestono il ruolo del controllo (+ ambienti separati)
- ❑ *Blinding outcome evaluator*: non riportato
- ❑ Nessun trial ha riportato *lost to follow-up*

Risultati: Vaccino A

Partecipanti volontari

Study	Vaccine n/N	Control n/N		Peto Odds Ratio 95% CI	Weight (%)	Peto Odds Ratio 95% CI
01 First year: volunteer participants						
Erwa 1973	0/10891	10/10749			9.0	0.13 [0.04, 0.46]
Peltola 1977	0/49295	6/48977			5.4	0.13 [0.03, 0.67]
Subtotal (95% CI)	60186	59726			14.4	0.13 [0.05, 0.36]
Total events: 0 (Vaccine), 16 (Control)						
Test for heterogeneity chi-square=0.00 df=1 p=0.99 I ² =0.0%						

Altri Partecipanti

03 First year: other participants						
Blakebrough 1983	1/438	5/874			4.8	0.47 [0.09, 2.57]
Greenwood 1978	1/520	9/523			8.9	0.20 [0.06, 0.70]
Greenwood 1980	0/8600	38/11000			33.5	0.17 [0.09, 0.32]
Wahdan 1973	0/62295	8/62054			7.2	0.13 [0.03, 0.54]
Wahdan 1977	1/88263	9/88383			9.0	0.20 [0.06, 0.70]
Subtotal (95% CI)	160116	162834			63.4	0.19 [0.12, 0.30]
Total events: 3 (Vaccine), 69 (Control)						
Test for heterogeneity chi-square=1.48 df=4 p=0.83 I ² =0.0%						
Test for overall effect z=7.06 p<0.00001						

Efficacia al 2° anno

04 Second year						
Wahdan 1973	0/62295	4/62054		3.6	0.13 [0.02, 0.96]	
Wahdan 1977	3/88263	3/88383		5.4	1.00 [0.20, 4.96]	
Subtotal (95% CI)	150558	150437		9.0	0.45 [0.13, 1.55]	
Total events: 3 (Vaccine), 7 (Control)						
Test for heterogeneity chi-square=2.41 df=1 p=0.12 I ² =58.6%						
Test for overall effect z=1.27 p=0.2						

Efficacia al 3° anno

05 Third year						
Wahdan 1973	0/62295	3/62054		2.7	0.13 [0.01, 1.30]	
Subtotal (95% CI)	62295	62054		2.7	0.13 [0.01, 1.30]	

Descrizione degli studi

Vaccine C

Efficiacia clinica

Nessun RCT

Immunogenicità

14 RCT

4 RCT in prima fase
→ controlli non-
randomizzati

Controlli

12 RCT il controllo=
vaccino polisaccaride
meningococcico

4 RCT vaccino epatite
B

1 RCT vaccino
polimielite

Descrizione degli studi

Vaccine C

Popolazione

- ❑ 9 RCT, bambini < 12 mesi
- ❑ 3 RCT bambini 12 – 23 mesi
- ❑ 2 RCT bambini 2 – 10 anni
- ❑ 5 RCT adolescenti e adulti

Outcome

- ❑ 14 trial misura IgG (Elisa)
- ❑ 7 trial IgG metodo Elisa modificato
- ❑ in molti trial aggiunta di siero (uomo o animale)

Qualità metodologica

Vaccine C

- *allocation concealment*:
 - 10 trial adeguata
 - 6 trial non adeguata
 - 2 trial non chiara
- *Double-blind*:
 - 9 trial
- ◆ in molti trial la quantificazione anticorpale è stata fatta a campione: l'analisi non è stata fatta per *intention to treat*

Risultati vaccino C

Trial in bambini < 2 anni

- 8 trial inclusi - Non combinati per eterogeneità (componenti del vaccino)

Trial in bambini 2 – 17 anni

- 3 studi inclusi – non combinati per eterogeneità

Trial in adulti

- 4 studi inclusi – non combinati per eterogeneità

Conclusioni

Vaccino A

- ❑ I risultati degli studi sono consistenti e sono favore della efficacia del vaccino
- ❑ L'efficacia del vaccino diminuisce dopo il primo anno
- ❑ Qualità metodologica limitata
- ❑ Incompletezza delle informazioni
- ❑ Eterogeneità → Generalizzabilità

Conclusioni

Vaccino C

- ❑ Nessun trial sulla efficacia clinica
- ❑ 17 trial efficaci nella risposta anticorpale
- ❑ Studi inclusi molto eterogenei in termini di concentrazione dell'oligosaccaride C / componenti proteici

Conclusioni

- ❑ Le 2 revisioni sistematiche sono state utili nell'inquadramento delle evidenze disponibili (che sono limitate)
- ❑ I dati vanno integrati con i dati locali (di prevalenza) prima di assumere una decisione finale