

LA VARIANTE OMICRON E GLI SCENARI POSSIBILI

Sono passati due anni dall'inizio della pandemia e tra i primi, sulle pagine di *Medico e Bambino*, prospettavamo scenari appena abbozzati in merito a quello che sarebbe successo. Una cosa era prevedibile e riguardava l'auspicio che "il mondo finalmente avesse bisogno di un impegno politico totale per prepararsi ad affrontare epidemie che non possono risolversi semplicemente chiudendo le frontiere". Le chiusure nazionali, di fatto, sono servite per contenere i problemi di salute in una prima fase, ma non per controllare a livello planetario la diffusione del virus e soprattutto le sue varianti. Le differenze e le iniquità nelle coperture vaccinali su scala mondiale sono percepibili e timidamente riportate sugli organismi di stampa e nei vari bollettini, con reportistiche invece giornalieri sui numeri della pandemia (e le coperture vaccinali) che riguardano quasi esclusivamente alcune Nazioni europee e gli Stati Uniti.

La variante Omicron

Alla fine del novembre 2021 l'identificazione della variante Omicron (B.1.1.529) di SARS-CoV-2 in Sud Africa e Botswana, classificata rapidamente dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come variante "degnata di preoccupazione", ha nuovamente cambiato la traiettoria della pandemia². Mentre c'è ancora molto da imparare sull'epidemiologia della variante Omicron, i dati disponibili ci dicono che è molto più trasmissibile della variante Delta (di 4-5 volte), con un tempo di incubazione che sembra ridotto a 3 giorni, rispetto ai 4-6 della variante precedente.

Si stanno avanzando paragoni di questa variante virale in merito al suo grado di infettività con il virus più contagioso conosciuto, che è quello del morbillo. Una persona affetta da questa malattia infettiva, non vaccinata, contagia in media altre 15 persone; una colpita da Omicron ne infetta 6. Ma la

differenza sta nei tempi del contagio: il morbillo ha bisogno mediamente di 12 giorni, ma a Omicron ne bastano, come detto, molti meno. Secondo alcuni esperti l'R0 di Omicron, ovvero il "numero di riproduzione di base" che rappresenta la quantità media di infezioni secondarie prodotta da ciascun individuo infetto, potrebbe essere addirittura pari a 10 (rispetto al 2,5 del ceppo originario Wuhan). È stato definito come il virus più esplosivo e quello con la diffusione più rapida della Storia.

Le attuali ospedalizzazioni e i morti dovuti anche a questa variante sono nella stragrande maggioranza dei casi tra gli individui non vaccinati. Tuttavia l'infezione è in grado di evadere significativamente (anche se non completamente) la risposta immuno-specifica (sia quella fornita da anticorpi da vaccini sia quella da una precedente infezione da SARS-CoV-2). Infatti, l'infezione è diagnosticata sempre più tra le persone che sono state completamente vaccinate e anche tra chi ha ricevuto dosi vaccinali booster.

Tuttavia, se la vaccinazione non impedisce tutte le infezioni (che spesso sono asintomatiche o paucisintomatiche) è capace sicuramente di garantire una protezione contro una malattia grave, il ricovero e la morte³. Il grado in cui i vaccini correnti saranno protettivi contro una malattia severa relativa alla variante Omicron richiede tuttavia ancora un attento monitoraggio.

Al momento quello che sappiamo è che due dosi del vaccino BNT162B2 (Pfizer-BioNTech) forniscono una protezione del 70% contro gravi complicazioni da Covid-19 della variante Omicron che richiedono ricovero in ospedale, ma solo del 33% nei confronti di un'infezione sintomatica anche se non grave⁴. La terza dose del vaccino è importante per ridurre ulteriormente i rischi e la stessa contagiosità. Somministrare



Figura 1

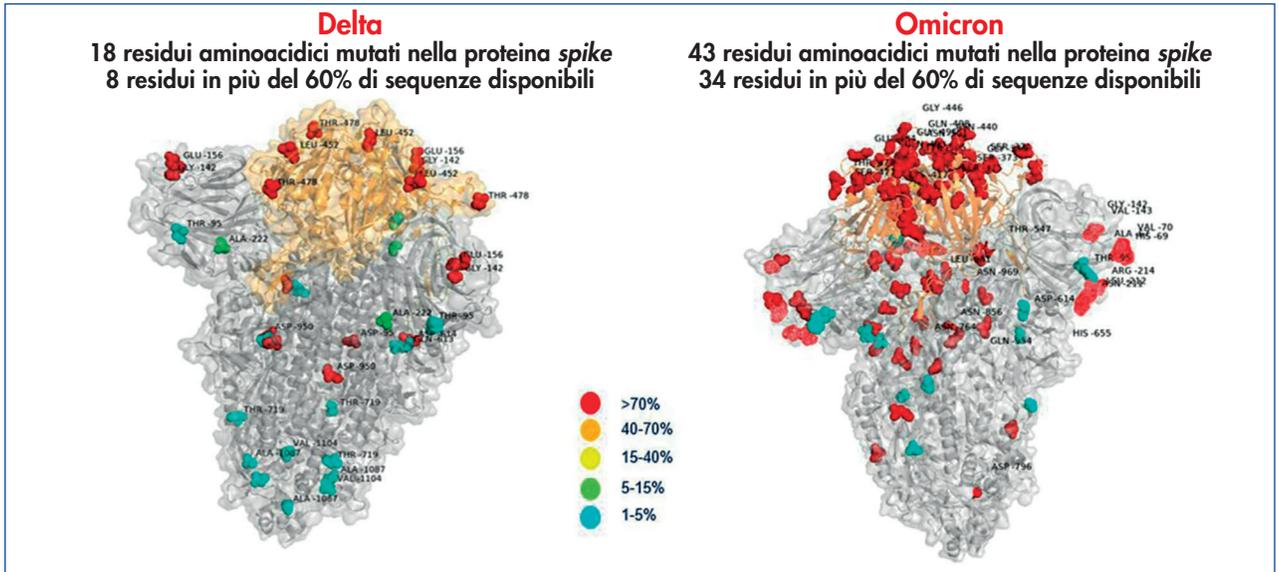


Figura 2. La struttura della proteina spike di SARS-CoV-2. In arancio il sito attivo e i residui aminoacidici colorati a fronte di diversi tassi di mutazione.

una dose booster aumenta la protezione contro l'infezione sintomatica da variante Omicron di circa il 75%. La dose booster è ora prevista anche per gli adolescenti.

Un altro rapporto non-peer-reviewed basato su trenta individui che avevano avuto un'infezione SARS-CoV-2 suggerisce che l'immunità indotta da un'infezione precedente non offre una sicura copertura, ma le persone che hanno avuto il Covid-19 e hanno ricevuto almeno una dose successiva di vaccino sembrano avere una significativa risposta anticorpale contro Omicron².

Le informazioni in termini di gravità della malattia sono più limitate, ma in questo momento non vi è alcuna evidenza che Omicron causi una malattia più grave, con alcuni dati del Sudafrica⁵ e anche del Regno Unito⁶ che suggeriscono che la malattia possa essere più lieve di quella associata alla variante Delta. Le segnalazioni di una diminuzione della gravità della malattia possono avere come variabile confondente l'età più giovane dei pazienti e il fatto che nei Paesi dove sta diventando prevalente la maggior parte delle persone sia vaccinata. Sembra tuttavia, da dati preliminari che sono al vaglio dei processi di revisione della Comunità scientifica, che la variante Omicron si moltiplichi di più nelle vie aeree superiori, cosa che la renderebbe più trasmissibile ma meno pericolosa, in quanto attaccherebbe con minore facilità i polmoni rispetto alle altre varianti di SARS-CoV-2.

Si sta discutendo molto se questa variante risponda allo stesso modo ad alcuni trattamenti che hanno superato il vaglio delle prove. In particolare la maggior parte degli anticorpi monoclonali autorizzati (con la possibile eccezione di sotrovimab) non sembrerebbe avere nessuna efficacia contro la variante Omicron². Dati definitivi sul ruolo dei farmaci antivirali (remdesivir e molnupiravir, recentemente autorizzati per determinati gruppi di persone a maggiore rischio) non sono an-

cora disponibili, anche se alcuni dati preliminari ne sembrano confermarne l'efficacia.

Gli appelli degli Organismi internazionali

Sono sempre gli stessi che sentiamo dall'inizio della pandemia. Mentre le origini della variante Omicron sono incerte, la persistente diffusione globale di SARS-CoV-2 aumenta la probabilità che ci troveremo con il tempo di fronte a ulteriori varianti. Il successo degli sforzi nazionali per controllare Covid-19 si basa sulla sorveglianza delle varianti emergenti (è difficile capire con quali specifici obiettivi) e sull'accesso ai vaccini a livello globale (di fatto, molto limitato). Pertanto, gli sforzi per garantire l'offerta di vaccino a livello planetario (che significa la garanzia di un'adeguata produzione resa possibile dall'eliminazione dei brevetti ma anche dal trasferimento tecnologico e da sistemi di trasporto, conservazione e distribuzione) non saranno solo essenziali per ridurre la morbilità e la mortalità (e aiutare a preservare le economie) nei Paesi a risorse limitate, ma anche per sostenere la risposta in quelli ad alto reddito. Gli appelli in sintesi sono così riassumibili in una sorta di ritornello che assomiglia a una dichiarazione di intenti inevasa da due anni: "mentre la pandemia non è chiaramente finita, gli strumenti per controllare la diffusione e continuare le attività essenziali sono disponibili e devono essere utilizzati con urgenza ora"⁷.

I bambini-adolescenti e la variante Omicron

Qualsiasi virus respiratorio è in grado di diffondersi nella fascia di popolazione in età pediatrica e anche i Rapporti nazionali riportano che questo, come atteso, si sta verificando soprattutto nelle fasce di età al momento non ancora completamente vaccinate (al di sotto dei 12 anni). Le prime sorveglianze ci dicono che i tassi dei ricoveri anche in età pediatrica (<



18 anni) stanno aumentando (negli Stati Uniti del 35%, con percentuali simili, anche se non ancora precise, in Italia), ma non in modo drammatico in termini di gravità dell'infezione dovuta alla variante. È la legge dei grandi numeri: maggiori sono i casi di infezione, maggiore è la probabilità di trovarsi di fronte a situazioni cliniche più impegnative che, se guardiamo quello che è successo nelle prime ondate della pandemia, riguardano i bambini più piccoli (in particolare al di sotto dell'anno di età) e quelli a maggiore rischio in quanto presentano una comorbidità (7 volte su 10 i ricoveri riguardano questa tipologia di bambini e adolescenti).

Si ragiona anche su impressioni narrative basate su esperienze sul campo relative a casi di bambini con importante immunodepressione farmacologica per patologie di base (malattie immunomediate, trapianto di organi) che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 e che non hanno avuto di fatto complicanze.

Si tratta comunque di un panorama in continua evoluzione in merito ad esempio al livello dei contagi in esponenziale incremento e che spesso decorrono in modo asintomatico, alla necessità di monitorare attraverso *network* di lavoro multicentrici il reale tasso delle complicanze in età pediatrica da questa nuova ondata pandemica, distinguendo le ospedalizzazione davvero necessarie da quelle magari dovute a una componente di paura e di semplice sorveglianza (soprattutto dei più piccoli).

A oggi non sappiamo ad esempio se la vera complicanza tardiva dell'infezione, la MIS-C, potrà avere la stessa incidenza con la variante Omicron. Un'incidenza di fatto ancora non completamente nota, dipendente molto da condizioni di rischio diverse secondo i contesti, come quella ad esempio dell'etnia. Sono, di fatto, ancora in corso studi che stanno valutando il rischio di MIS-C nelle diverse fasi dell'ondata pandemica a seconda anche delle diverse varianti di SARS-CoV-2.

La domanda che ci si pone è quanto la campagna vaccinale in corso per la fascia di età 5-11 anni con l'attuale vaccino a mRNA possa essere efficace anche nei confronti della variante Omicron e con che percentuali rispetto alle stime puntuali del 91% per le forme sintomatiche studiate per la variante Delta⁹.

Quello che sappiamo da dati di sorveglianza di popolazione condotti in Francia⁹ e recentemente negli Stati Uniti¹⁰ è che prima dell'avvento della variante Omicron la vaccinazione era in grado di ridurre l'incidenza delle MIS-C negli adolescenti (12-18 anni). Nello specifico negli Stati Uniti, nel periodo luglio-dicembre 2021, tra i 102 pazienti con diagnosi di MIS-C cinque (5%) erano stati vaccinati con 2 dosi prima del ricovero (≥ 28 giorni) e 97 (95%) non erano stati vaccinati¹⁰. La stima di efficacia risulterebbe essere del 91% (IC 95%: 78%-97%).

Al momento quello che ci sentiamo di dire è che la copertura con due dosi vaccinali, anche nella fascia di popolazione in età pediatrica, può garantire un certo grado di protezione nel prevenire le rare complicanze (soprattutto nelle categorie a rischio) e la trasmissione dell'infezione, anche se non sappiamo di quanto. Pensando alla possibilità che anche i bambini possano in futuro ricevere una terza dose di vaccino adattato in base all'insorgenza di nuove varianti. Questo a fronte di un

altissimo profilo di sicurezza del vaccino in merito agli effetti collaterali su milioni di dosi somministrate negli Stati Uniti¹¹. Motivazioni e dati per proseguire nella campagna vaccinale, senza allarmismi, monitorando il panorama epidemiologico in evoluzione, ma con l'intento di contribuire a mantenere e rafforzare libertà e sicurezza sul versante psico-sociale e il diritto alla didattica in presenza (se possibile senza ulteriori restrizioni) di cui i nostri bambini e ragazzi hanno assoluto bisogno. Senza il rafforzamento di questi diritti, la vera variante, come più volte ribadito, sarà quella della loro esistenza¹².

Federico Marchetti

UOC di Pediatria e Neonatologia
Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

Bibliografia

1. Marchetti F. Le lezioni del coronavirus. *Medico e Bambino* 2020;39(2):75-7.
2. del Rio C, Omer SB, Malani PN. Winter of Omicron - The Evolving COVID-19 Pandemic. *JAMA*. Published online December 22, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.24315.
3. Tenforde MW, Self WH, Adams K, et al. Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity. *JAMA* 2021;326(20):2043-54. doi: 10.1001/jama.2021.19499.
4. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omi-cron (B.1.1.529) variant of concern. medRxiv. Preprint posted December 14, 2021. doi: 10.1101/2021.12.14.21267615.
5. Dyer O. Covid-19: Omicron is causing more infections but fewer hospital admissions than delta, South African data show. *BMJ* 2021;375:n3104. doi: 10.1136/bmj.n3104.
6. Ferguson N, Ghani A, Hinsley W, Volz E on behalf of the Imperial College COVID-19 Response Team. Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England. 22 december 2021. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-Severely-Omicron/>.
7. Garazzino S, Lo Vecchio A, Pierantoni L, et al. Italian SITIP-SIP Pediatric Infection Study Group. Epidemiology, Clinical Features and Prognostic Factors of Pediatric SARS-CoV-2 Infection: Results From an Italian Multicenter Study. *Front Pediatr* 2021;9:649358. doi: 10.3389/fped.2021.649358.
8. Documento approvato dalle Società e Associazioni pediatriche italiane. La vaccinazione per il Covid-19 in bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni. *Medico e Bambino* 2021;40(10):633-6. doi: 10.53126/MEB40633.
9. Levy M, Recher M, Hubert H, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by CO-VID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA*. Published online December 20, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.23262.
10. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 7 January 2022. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e1.
11. Hause AM, Baggs J, Marquez P, et al. COVID-19 vaccine safety in children aged 5-11 Years - United States, November 3-December 19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1755-60. doi: 10.15585/mmwr.mm705152a1.
12. Marchetti F, Tamburini G. Other good reasons for covid-19 vaccination in pre-adolescent and adolescent populations. *BMJ* 2021;374:n2052. doi: 10.1136/bmj.n2052.