

**Stima della prevalenza delle varianti VOC (*Variant Of Concern*)
e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia**

(Indagine del 02/08/2022)

Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 0034568 del 29/07/2022¹, al fine di stimare la prevalenza delle varianti VOC (*Variants of Concern*), ed in particolare della variante Omicron e dei suoi sottolignaggi in Italia, è stata realizzata una indagine rapida (*quick survey*) coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità con il supporto della Fondazione Bruno Kessler e in collaborazione con il Ministero della Salute, le Regioni e le PPAA (Province Autonome). L'obiettivo di questa indagine è di identificare, tra i campioni con risultato positivo per SARS-CoV-2 in RT-PCR, possibili casi di infezione riconducibili a queste varianti.

Questa valutazione ha preso in considerazione i campioni notificati il 2 Agosto 2022 (prime infezioni non *follow-up*) da analizzare tramite sequenziamento genomico.

La dimensione campionaria per Regione/PA è stata calcolata da Fondazione B. Kessler. Il campione necessario n per poter osservare una variante con prevalenza p sul territorio nazionale in una popolazione di ampiezza N (popolazione dei positivi notificati) e stimare questa prevalenza con una precisione ε e livello di confidenza $(1 - \alpha)\%$ è dato dalla seguente formula

$$n \geq \frac{N z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{\varepsilon^2(N-1) + z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}$$

Sono state considerate 4 macroaree (nomenclatura NUTS): Nord-Ovest (Piemonte, Valle d'Aosta, Liguria, Lombardia), Nord-Est (Trentino-Alto Adige, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna), Centro (Toscana, Umbria, Marche, Lazio), Sud e Isole (Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sardegna, Sicilia).

Assumendo di voler stimare una prevalenza del 5% con precisione 2% in queste macroaree la tabella 1 riporta i valori dell'ampiezza campionaria richiesta in base ai casi COVID-19 positivi notificati il 28 Luglio 2022.

Tabella 1.

Macroarea	Casi notificati al 28/07/2022	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Nord-Est	16059	447
Nord-Ovest	12521	444
Centro	11251	441
Sud e Isole	20586	452
TOTALE	60381	1784

L'ampiezza campionaria in ciascuna macroarea è stata quindi ridistribuita nelle Regioni/PPAA corrispondenti in base alla percentuale di casi COVID-19 positivi notificati il 28/07/2022 sul totale di casi notificati nella macroarea di riferimento (Tabella 2).

Tabella 2.

Regione	Macroarea	Casi notificati al 28/07/2022	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	Sud	2195	10,7%	48
Basilicata	Sud	553	2,7%	13
Calabria	Sud	2201	10,7%	48
Campania	Sud	5539	26,9%	121
Emilia-Romagna	Nord-Est	5996	37,3%	166
Friuli Venezia Giulia	Nord-Est	1629	10,1%	46
Lazio	Centro	4609	41,1%	181
Liguria	Nord-Ovest	1491	11,9%	53
Lombardia	Nord-Ovest	7669	61,2%	271
Marche	Centro	2233	19,9%	88
Molise	Sud	281	1,4%	7
P.A. Bolzano	Nord-Est	479	3,0%	14
P.A. Trento	Nord-Est	533	3,3%	15
Piemonte	Nord-Ovest	3272	26,1%	116
Puglia	Sud	4431	21,5%	97
Sardegna	Isole	1290	6,3%	29
Sicilia	Isole	4096	19,9%	89
Toscana	Centro	3211	28,6%	126
Umbria	Centro	1162	10,4%	46
Valle d'Aosta	Nord-Ovest	89	0,7%	4
Veneto	Nord-Est	7422	46,2%	206
TOTALE		60381		1784

Si calcola che, con l'ampiezza campionaria scelta, sia possibile stimare prevalenze intorno a 1%, 10% o 50% con precisione rispettivamente intorno a 0.9%, 2.7% e 4.6% nelle 4 macro-aree considerate. Inoltre, seguendo il protocollo ECDC sul sequenziamento del SARS-CoV-2², con l'ampiezza campionaria scelta è possibile osservare in ogni macro-regione varianti che circolano intorno allo 0.5-1% con un livello di confidenza del 95%.

Il campione richiesto per l'indagine è stato selezionato dalle Regioni/PPAA in modo casuale fra i campioni positivi garantendo una rappresentatività geografica e per fasce di età.

I laboratori individuati dalle Regioni/PPAA hanno selezionato i campioni da sottoporre a sequenziamento.

I dati sono stati raccolti in un file Excel standardizzato per le Regioni/PPAA partecipanti ed inviati all'Istituto Superiore di Sanità e al Ministero della Salute l'11 Agosto 2022.

Risultati

In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 103 Laboratori Regionali ed il Laboratorio di Sanità Militare.

Come mostrato in Tabella 3, da 2712 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 1549 campioni e 1520 sono stati classificati in base al lignaggio (Pangolin v. 4.1.2).

In dettaglio, tra le sequenze ottenute per l'analisi, ne sono state individuate:
1520 riconducibili a SARS-CoV-2 variante Omicron,

di cui:

17	B.1.1.529
5	BA.1
24	BA.2
104	BA.4
1370	BA.5

Le stime di prevalenza a livello nazionale, ottenute come la media delle prevalenze nelle diverse Regioni/PPAA pesate per il numero di casi regionali notificati il 2 Agosto 2022, sono:

100% range (100% - 100%) Variante Omicron

di cui:

0,87 %	range (0,0 % - 6,37%)	B.1.1.529
0,26 %	range (0,0 % - 1,87%)	BA.1
1,43 %	range (0,0 % - 7,69%)	BA.2
6,66 %	range (0,0 % - 23,53%)	BA.4
90,79 %	range (76,47 % - 100%)	BA.5

Come indicato nella Tabella 4, tra le 1370 BA.5, sono stati identificati 21 sottolignaggi (BA.5.n), oltre al lignaggio parentale BA.5; BA.5.1 è risultato essere il più frequente ($n=556$).

Tra le 104 BA.4, sono stati identificati 5 sottolignaggi (BA.4.n), oltre al lignaggio parentale BA.4, risultato prevalente ($n=62$).

Tra le 24 BA.2, sono stati identificati 6 sottolignaggi (BA.2.n), oltre al lignaggio parentale BA.2, rappresentato, in questa indagine, da 13 sequenze. Si segnala la presenza di 1 sequenza riconducibile a BA.2.75 e 5 sequenze riconducibili a BA.2.12.1.

Tabella 3.

REGIONE/PA	N. Lab	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. sequenze ottenute per analisi	Numero						Prevalenza					
					Omicron†						Omicron†					
					B.1.1.529	BA.1^	BA.2^	BA.4^	BA.5^	Totale	B.1.1.529	BA.1^	BA.2^	BA.4^	BA.5^	Totale
ABRUZZO	1	75	40	40				2	38	40	0,0	0,0	0,0	5,0	95,0	100,0
BASILICATA	2	25	13	13			1		12	13	0,0	0,0	7,7	0,0	92,3	100,0
CALABRIA	4	121	50	48				3	45	48	0,0	0,0	0,0	6,3	93,8	100,0
CAMPANIA	3	212	127	127				11	116	127	0,0	0,0	0,0	8,7	91,3	100,0
EMILIA ROMAGNA	3	170	161	161			2	6	153	161	0,0	0,0	1,2	3,7	95,0	100,0
FRIULI VENEZIA GIULIA	5	105	76	76				4	72	76	0,0	0,0	0,0	5,3	94,7	100,0
LAZIO*	13	80	80	75			1	7	67	75	0,0	0,0	1,3	9,3	89,3	100,0
LIGURIA	6	434	38	37				5	32	37	0,0	0,0	0,0	13,5	86,5	100,0
LOMBARDIA	13	272	272	267	17 [∇]	5	4	17	224	267	6,4	1,9	1,5	6,4	83,9	100,0
MARCHE	1	48	48	48				4	44	48	0,0	0,0	0,0	8,3	91,7	100,0
MOLISE	1	37	18	17				4	13	17	0,0	0,0	0,0	23,5	76,5	100,0
PA BOLZANO	1	19	15	15					15	15	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
PA TRENTO	1	15	15	13			1	1	11	13	0,0	0,0	7,7	7,7	84,6	100,0
PIEMONTE	11	92	92	80			3	9	68	80	0,0	0,0	3,8	11,3	85,0	100,0
PUGLIA	7	37	33	33					33	33	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
SARDEGNA	10	337	56	55			1	5	49	55	0,0	0,0	1,8	9,1	89,1	100,0
SICILIA	5	151	141	141			8	9	124	141	0,0	0,0	5,7	6,4	87,9	100,0
TOSCANA	1	43	41	41			1	3	37	41	0,0	0,0	2,4	7,3	90,2	100,0
UMBRIA	4	252	46	46			1	4	41	46	0,0	0,0	2,2	8,7	89,1	100,0
VALLE D'AOSTA	1	2	2	2					2	2	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
VENETO	10	185	185	185			1	10	174	185	0,0	0,0	0,5	5,4	94,1	100,0
ITALIA	103	2712	1549	1520	17	5	24	104	1370	1520	0,87%	0,26%	1,43%	6,66%	90,79%	100,0%

†Include il lignaggio parentale B.1.1.529 e tutti i lignaggi discendenti BA.n. Include, inoltre, i ricombinanti BA.1/BA.2, come da documento WHO "Tracking SARS-CoV-2 variants" (ref 3).

^Include il lignaggio parentale e i relativi sottolignaggi.

*Include i risultati del Laboratorio di Sanità Militare: n. 2 campioni positivi in RT-PCR, n. 2 campioni sequenziati, n. 1 sequenza ottenuta per l'analisi, classificata come Omicron BA.5.

∇Di cui 2 riconducibili al clade 21K, 14 al clade 21L e 1 al clade 21M, secondo la classificazione Nextclade.



Tabella 4.

Regione/PA	BA.5 e relativi sottolignaggi																						
	BA.5	BA.5.1	BA.5.1.1	BA.5.1.2	BA.5.1.3	BA.5.2	BA.5.2.1	BA.5.2.3	BA.5.3.1	BA.5.3.2	BA.5.3.3	BA.5.3.4	BA.5.5	BA.5.6	BE.1	BE.1.1	BE.3	BF.1	BF.2	BF.4	BF.5	BF.7	Totale
ABRUZZO		17	3	1		7	5								1	3	1						38
BASILICATA	2	3	1			2	2								1			1					12
CALABRIA	2	22	1			5	15																45
CAMPANIA	1	68	1			15	19	1	2						5	2		2					116
EMILIA ROMAGNA	23	39	2			29	33	1	1			1	1		8	5		3	2	3	2		153
FRIULI VENEZIA GIULIA	3	21		2		23	12	1							2	7		1					72
LAZIO	2	30				18	9								3	2			1		2		67
LIGURIA	12					6	9											1			3	1	32
LOMBARDIA	29	69		2	2	40	49	2	2					4	11	6		2	1	1	3	1	224
MARCHE	2	21	2			6	6	2							2	2				1			44
MOLISE		5				3	3		1						1								13
PA BOLZANO	3	1				5	3								1	1					1		15
PA TRENTO		7				1	2		1														11
PIEMONTE	3	19	1			14	11	1	4		1		1	1	10			1			1		68
PUGLIA	2	21			1	1	7											1					33
SARDEGNA		31				7	1		1					1	2	5		1					49
SICILIA	2	89	5	1		11	8			1					2	3		2					124
TOSCANA	3	17				5	7		1						2						2		37
UMBRIA	1	16		1		10	7								1	1		3		1			41
VALLE D'AOSTA		1														1							2
VENETO	7	59		1	1	39	35	1	1	1			2		8	9		4		3	3		174
ITALIA	97	556	16	8	4	247	243	9	14	1	2	1	4	6	60	47	1	22	4	9	17	2	1370

Limiti

Tra i possibili limiti dell'indagine vanno menzionati i seguenti punti:

- alcune Regioni hanno segnalato la difficoltà nel raggiungere la numerosità campionaria richiesta;
- in alcune Regioni/PPAA il metodo di campionamento potrebbe essere disomogeneo e non random;
- per alcune Regioni, essendo bassa la numerosità della popolazione, il numero di sequenze è esiguo, per cui la presenza di varianti virali circolanti potrebbe non essere stimata correttamente.

Conclusioni

Per stimare la prevalenza delle varianti di SARS-CoV-2 circolanti nel Paese si è ritenuto opportuno organizzare ripetute indagini di prevalenza rapide sul territorio nazionale che si aggiungono al flusso settimanale di sequenze caricate sulla piattaforma I-Co-Gen dell'Istituto Superiore di Sanità⁴.

Quest'ultima indagine, che ha visto la partecipazione di tutte le Regioni/PPAA e di un elevato numero di laboratori distribuiti nelle diverse aree del Paese, ha permesso di ottenere informazioni accurate relative alla tipizzazione genomica su un numero significativo di campioni positivi raccolti sull'intero territorio italiano.

BA.5 è ampiamente predominante, con una prevalenza a livello nazionale pari a 90,8% (75,5% nell'indagine precedente, del 5 luglio 2022). La prevalenza di BA.5 è elevata in tutte le Regioni/PA, con un *range* compreso fra il 76,5 % e il 100%. Si osserva un significativo aumento nella numerosità dei sottolignaggi di BA.5 circolanti nel nostro Paese.

In diminuzione i valori di prevalenza di BA.2 (1,4% vs. 10,3% dell'indagine precedente) e di BA.4 (6,7% vs. 13,2% dell'indagine precedente).

Nell'attuale scenario è necessario continuare a monitorare con grande attenzione, in coerenza con le raccomandazioni nazionali ed internazionali e con le indicazioni ministeriali, la diffusione delle varianti virali, e in particolare di quelle a maggiore trasmissibilità e/o con mutazioni correlate a potenziale evasione della risposta immunitaria.



Ringraziamenti

Si ringraziano tutte le Regioni/PPAA e tutti i Laboratori che hanno partecipato a questa indagine.

Referenze

1. Ministero della Salute. Circolare n. 34568 del 29/07/2022 “Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia”. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=88338&parte=1%20&serie=null>
2. ECDC. Sequencing of SARS-CoV-2: first update. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Sequencing-of-SARS-CoV-2-first-update.pdf>
3. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
4. Ministero della Salute. Circolare n. 0017975 del 17/03/2022 “Strategie di sequenziamento per l’identificazione delle varianti di SARS-CoV-2 ed il monitoraggio della loro circolazione in Italia – indicazioni *ad interim*”. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=86233&parte=1%20&serie=null>