

**Stima della prevalenza delle principali varianti
del virus SARS-CoV-2 circolanti in Italia
(Giugno 2023)**

Obiettivo

Come riportato nella Circolare del Ministero della Salute n. 0017188-02/06/2023¹, al fine di stabilire una mappatura del grado di diffusione delle varianti del virus SARS-CoV-2 attenzionate a livello internazionale, è stata realizzata una indagine rapida (*flash 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 stimare, tra i campioni con risultato positivo per SARS-CoV-2 in RT-PCR, la prevalenza delle principali varianti del virus SARS-CoV-2 circolanti in Italia.

Questa valutazione ha preso in considerazione i campioni notificati dal 5 all'11 giugno 2023 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 (numero di tamponi molecolari positivi nella settimana precedente il 1 Giugno 2023) e stimare questa prevalenza con una precisione ε e livello di confidenza $(1 - \alpha)\%$ è dato dalla seguente formula:

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

L'ampiezza campionaria necessaria per stimare una prevalenza del 5% a livello nazionale con precisione del 2% e confidenza del 95% è quindi 271².

L'ampiezza campionaria calcolata a livello nazionale è stata ridistribuita nelle Regioni/PPAA corrispondenti in base alla percentuale di casi COVID-19 positivi notificati il 1° giugno 2023 (Tabella 1).

I campioni da sottoporre a sequenziamento sono stati selezionati dalle Regioni/PPAA in modo casuale fra i campioni positivi per COVID-19 assicurando una rappresentatività geografica e, se possibile, per fasce di età.

I dati sono stati raccolti dalle Regioni/PPAA partecipanti in un file Excel standardizzato ed inviati all'Istituto Superiore di Sanità e al Ministero della Salute il 19 giugno 2023.

Tabella 1.

Regione/PA	Casi notificati il 01/06/2023	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	96	15
Basilicata	11	2
Calabria	85	13
Campania	161	24
Emilia-Romagna	89	14
Friuli Venezia Giulia	32	5
Lazio	258	38
Liguria	55	9
Lombardia	239	36
Marche	39	6
Molise	6	1
P.A. Bolzano	8	2
P.A. Trento	11	2
Piemonte	97	15
Puglia	89	14
Sardegna	66	10
Sicilia	112	17
Toscana	112	17
Umbria	39	6
Valle d'Aosta	1	1
Veneto	161	24
TOTALE	1767	271

Risultati

I risultati di seguito illustrati sono stati sviluppati in accordo con le più recenti indicazioni fornite dagli organismi internazionali, ECDC e WHO, sulla classificazione delle varianti, in relazione all'attuale circolazione del virus SARS-CoV-2, caratterizzata da lignaggi discendenti di Omicron^{3,4}.

In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA, ad eccezione della Valle d'Aosta, e complessivamente 82 Laboratori Regionali ed il Laboratorio di Sanità Militare.

Come mostrato in Tabella 3a, da 517 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 380 campioni e 365 sono stati classificati in base al lignaggio (Pangolin v. 4.3).

In dettaglio (Tabella 3b), tra le sequenze ottenute per l'analisi, ne sono state individuate:

25 riconducibili a	BA.2.75
2 riconducibili a	BQ.1
94 riconducibili a	XBB.1.5
130 riconducibili a	XBB.1.9
32 riconducibili a	XBB.1.16
24 riconducibili a	XBB.2.3
54 riconducibili a	XBB [∨]

[∨]Include i relativi sotto-lignaggi, ad eccezione di XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16 e XBB.2.3

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 dal 5 all'11 giugno 2023, sono:

6,75%	range (0,0 - 28,6%)	BA.2.75
0,44%	range (0,0 - 4,8%)	BQ.1
24,10%	range (0,0 - 62,5%)	XBB.1.5
35,82%	range (0,0 - 66,7%)	XBB.1.9
8,23%	range (0,0 - 22,2%)	XBB.1.16
7,51%	range (0,0 - 22,2%)	XBB.2.3
15,95%	range (0,0 - 50,0%)	XBB [∨]

[∨]Include i relativi sotto-lignaggi, ad eccezione di XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16 e XBB.2.3

Tra le 25 BA.2.75 sono stati identificati 8 sotto-lignaggi; tra questi, CH.1.1.11 è risultato il più frequente (n=14).

Tra le 94 sequenze riconducibili a XBB.1.5 sono stati identificati 24 sotto-lignaggi, oltre al lignaggio parentale, risultato essere il più frequente (n=37).

Un totale di 20 sotto-lignaggi sono stati identificati tra le 130 sequenze XBB.1.9, oltre al lignaggio parentale; XBB.1.9.1 è risultato essere il più frequente (n=34).

Tra le 32 XBB.1.16 sono stati identificati 5 sotto-lignaggi, oltre al lignaggio parentale, risultato essere il più frequente (n=21).

Tra le 24 XBB.2.3, 5 sotto-lignaggi sono stati identificati, oltre al più frequente lignaggio parentale (n=11).

Tabella 3a.

REGIONE/PA	N. Lab	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi
ABRUZZO	1	77	20	20
BASILICATA	2	6	2	2
CALABRIA	2	30	16	13
CAMPANIA	3	ND**	25	25
EMILIA ROMAGNA	3	15	15	15
FRIULI VENEZIA GIULIA	5	14	14	8
LAZIO*	1	38	37	37
LIGURIA	7	74	9	9
LOMBARDIA	11	56	56	53
MARCHE	1	6	6	6
MOLISE	1	7	7	7
PA BOLZANO	1	4	2	2
PA TRENTO	1	5	5	5
PIEMONTE	11	15	15	15
PUGLIA	6	17	15	14
SARDEGNA	3	10	9	9
SICILIA	6	21	21	21
TOSCANA	3	58	58	56
UMBRIA	4	22	6	6
VALLE D'AOSTA	0	0	0	0
VENETO	10	42	42	42
ITALIA	82	517	380	365

*Include i risultati del laboratorio di Sanità Militare.

**Non disponibile

Tabella 3b.

REGIONE/PA	Numerot								Prevalenza (%) ^v							
	BA.2.75 [§]	BQ.1 [§]	XBB.1.5 [§]	XBB.1.9 [§]	XBB.1.16 [§]	XBB.2.3 [§]	XBB [^]	Altro [~]	BA.2.75 [§]	BQ.1 [§]	XBB.1.5 [§]	XBB.1.9 [§]	XBB.1.16 [§]	XBB.2.3 [§]	XBB [^]	Altro [~]
ABRUZZO	3	0	4	6	3	0	4	0	15,0	0,0	20,0	30,0	15,0	0,0	20,0	0,0
BASILICATA	0	0	0	1	0	0	1	0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	50,0	0,0
CALABRIA	1	0	7	3	0	2	0	0	7,7	0,0	53,8	23,1	0,0	15,4	0,0	0,0
CAMPANIA	1	0	5	6	3	2	8	0	4,0	0,0	20,0	24,0	12,0	8,0	32,0	0,0
EMILIA ROMAGNA	1	0	3	5	0	0	5	1	6,7	0,0	20,0	33,3	0,0	0,0	33,3	6,7
FRIULI VENEZIA GIULIA	0	0	5	0	0	0	3	0	0,0	0,0	62,5	0,0	0,0	0,0	37,5	0,0
LAZIO*	0	0	5	16	3	5	8	0	0,0	0,0	13,5	43,2	8,1	13,5	21,6	0,0
LIGURIA	0	0	3	2	2	2	0	0	0,0	0,0	33,3	22,2	22,2	22,2	0,0	0,0
LOMBARDIA	3	0	12	17	4	4	13	0	5,7	0,0	22,6	32,1	7,5	7,5	24,5	0,0
MARCHE	1	0	1	2	1	0	1	0	16,7	0,0	16,7	33,3	16,7	0,0	16,7	0,0
MOLISE	0	0	3	3	0	0	1	0	0,0	0,0	42,9	42,9	0,0	0,0	14,3	0,0
PA BOLZANO	0	0	1	1	0	0	0	0	0,0	0,0	50,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0
PA TRENTO	0	0	2	3	0	0	0	0	0,0	0,0	40,0	60,0	0,0	0,0	0,0	0,0
PIEMONTE	1	0	3	6	2	2	0	1	6,7	0,0	20,0	40,0	13,3	13,3	0,0	6,7
PUGLIA	4	0	6	2	0	0	2	0	28,6	0,0	42,9	14,3	0,0	0,0	14,3	0,0
SARDEGNA	1	0	2	6	0	0	0	0	11,1	0,0	22,2	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0
SICILIA	2	1	3	11	0	1	2	1	9,5	4,8	14,3	52,4	0,0	4,8	9,5	4,8
TOSCANA	4	1	14	25	7	3	2	0	7,1	1,8	25,0	44,6	12,5	5,4	3,6	0,0
UMBRIA	0	0	1	1	1	1	2	0	0,0	0,0	16,7	16,7	16,7	16,7	33,3	0,0
VALLE D'AOSTA	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
VENETO	3	0	14	14	6	2	2	1	7,1	0,0	33,3	33,3	14,3	4,8	4,8	2,4
ITALIA	25	2	94	130	32	24	54	4	6,75%	0,44%	24,10%	35,82%	8,23%	7,51%	15,95%	1,20%

* Include i risultati del laboratorio di Sanità Militare.

† La classificazione è in accordo con le più recenti indicazioni di ECDC (ref.3) e WHO (ref. 4). Si precisa, inoltre, che XBB.1.9, XBB.1.16 e XBB.2.3 vengono definite "XBB.1.5-like" da ECDC (ref. 3)

§ Include i relativi sotto-lignaggi. ^ Include i relativi sotto-lignaggi, ad eccezione di XBB.1.5, XBB.1.9, XBB.1.16 e XBB.2.3.

~ Include BA.1.1 (n=1), BA.5 (n=1), BE.4.1 (n=1) e "unassigned" (n=1)

Limiti

Tra i possibili limiti dell'indagine va menzionato che:

- in alcune Regioni/PPAA il metodo di campionamento potrebbe essere disomogeneo e non casuale;
- 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 del virus 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 Sanità ⁵.

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

In linea con quanto descritto a livello globale ⁶, la prevalenza di XBB.1.5 (ricombinante di BA.2 e in particolare dei sotto-lignaggi BJ.1 e BM.1.1.1 con mutazione addizionale S:F486P) risulta in diminuzione (24,1% vs. 45,3% dell'indagine precedente, 4 aprile 2023). XBB.1.5, considerata variante d'interesse (VOI) dagli organismi internazionali, non risulta associata, ad oggi, ad una maggiore severità della malattia ^{3,4}. Si sottolinea, tuttavia, un incremento nella proporzione di sequenziamenti attribuibili a XBB.1.9, XBB.1.16 e XBB.2.3, con una prevalenza, in questa indagine, pari a 35,8%, 8,2%, 7,5%, rispettivamente. Queste varianti presentano un profilo mutazionale nella proteina *spike* simile a quello di XBB.1.5, pertanto vengono classificate come "XBB.1.5-like" ³. A livello globale, nelle ultime settimane, XBB.1.16 viene segnalata in aumento in diversi Paesi ^{6,7,8}, mentre in Italia, nella presente indagine, risulta essere predominante XBB.1.9.

Si segnala, inoltre, una circolazione di BA.2.75 (classificata come VOI da ECDC e come VUM da WHO ^{3,4}), con una prevalenza nazionale pari al 6,8% (6,3% nell'indagine precedente, 4 aprile 2023), ed in particolare dei suoi lignaggi discendenti quali CH.1.1 (VUM per ECDC e WHO ^{3,4}).



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. 0017188-02/06/2023 “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=2023&codLeg=94299&parte=1%20&serie=null>
2. Ryan T.P., 2013. Sample size determination and power. John Wiley & Sons.
3. ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 23 March 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
4. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
5. Ministero della Salute. Circolare n. 0014186 del 05/05/2023 Strategie di sequenziamento per l'identificazione delle varianti di SARS-CoV-2 ed il monitoraggio della loro circolazione in Italia – indicazioni *ad interim*. Versione del 5 maggio 2023”.
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=93585&parte=1%20&serie=null>
6. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 15 June 2023.
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2023>
7. WHO. XBB.1.16 Updated Risk Assessment, 05 June 2023. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/05062023xbb.1.16.pdf?sfvrsn=f1845468_3
8. Outbreak info. Variant report. [https://outbreak.info/situation-reports/XBB.1.16*%20\[Omicron%20\(XBB.1.16.X\)\]?xmin=2022-12-20&xmax=2023-06-20](https://outbreak.info/situation-reports/XBB.1.16*%20[Omicron%20(XBB.1.16.X)]?xmin=2022-12-20&xmax=2023-06-20)