



2021

**Prevalenza delle VOC (*Variant Of Concern*) del virus SARS-CoV-2 in Italia:
lineage B.1.1.7, P.1 e B.1.351,
e altre varianti (*Variant Of Interest*, VOI)
tra cui lineage P.2 e lineage B.1.525**

(Indagine del 20/4/2021)

Obiettivo

Come riportato nella circolare n.16150 del Ministero della Salute pubblicata il 16-04-2021 (1), al fine di stabilire una mappatura del grado di diffusione in Italia delle varianti di SARS-CoV-2 appartenenti ai lineage B.1.1.7, P.1, e B.1.351 e altre varianti, tra cui il lineage P.2 e lineage B.1.525, è stata realizzata una indagine rapida 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 l'identificazione di possibili casi di infezione riconducibili a queste varianti, tra i campioni con risultato positivo per SARS- CoV-2 in RT-PCR.

Metodologia

Questa valutazione prende in considerazione i campioni positivi notificati il 20 Aprile 2021 (prime infezioni non follow-up) con $ct < 27-28$ in RT-PCR 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 (Tabella 1) (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, basandoci sui risultati relativi alla prevalenza della variante P.1 nella *survey* precedente, la tabella seguente riporta i valori dell'ampiezza campionaria richiesta in base ai casi COVID-19 positivi notificati il 15 Aprile 2021.

Tabella 1.

Macroarea	Casi notificati al 15/04/2021	Ampiezza campionaria ($p=5\%$, $\varepsilon=2\%$)
Nord-Est	2658	390
Nord-Ovest	4467	415
Centro	2978	396
Sud e Isole	6871	428
TOTALE	16974	1629

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 15 Aprile 2021 sul totale di casi notificati nella macroarea di riferimento (Tabella 2).

Tabella 2.

Regione	Macroarea	Casi notificati al 15/04/2021	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	Sud	215	3,1%	14
Basilicata	Sud	217	3,2%	14
Calabria	Sud	560	8,2%	35
Campania	Sud	2224	32,4%	139
Emilia-Romagna	Nord-Est	1150	43,3%	169
Friuli Venezia Giulia	Nord-Est	267	10,0%	40
Lazio	Centro	1330	44,7%	177
Liguria	Nord-Ovest	407	9,1%	38
Lombardia	Nord-Ovest	2722	60,9%	253
Marche	Centro	326	10,9%	44
Molise	Sud	59	0,9%	4
P.A. Bolzano	Nord-Est	39	1,5%	6
P.A. Trento	Nord-Est	117	4,4%	18
Piemonte	Nord-Ovest	1264	28,3%	118
Puglia	Sud	1867	27,2%	117
Sardegna	Isole	279	4,1%	18
Sicilia	Isole	1450	21,1%	91
Toscana	Centro	1206	40,5%	161
Umbria	Centro	116	3,9%	16
Valle d'Aosta	Nord-Ovest	74	1,7%	7
Veneto	Nord-Est	1085	40,8%	160
TOTALE		16974		1639

Tenendo conto del fatto che sul territorio circolano varianti con diverse prevalenze, 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 fra lo 0,5% e il 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 regionali 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 il 29 Aprile 2021.

Risultati

In totale hanno partecipato all'indagine le 21 Regioni/PPAA e complessivamente 113 laboratori.

Come mostrato in tabella 3 da 4706 casi con infezione da virus SARS-CoV-2 confermata con real-time PCR (RT PCR), sono stati sequenziati 2041 campioni, di questi:

- a) 1846 riconducibili a SARS-CoV-2 *lineage* B.1.1.7
- b) 101 riconducibili a SARS-CoV-2 *lineage* P.1
- c) 4 riconducibili a SARS-CoV-2 *lineage* B.1.351
- d) 11 riconducibili a SARS-CoV-2 *lineage* B.1. 525
- e) 0 riconducibili a SARS-CoV-2 *lineage* P.2

Le stime di prevalenza a livello nazionale sono le seguenti:

- | | |
|------------|-----------------------------|
| a) B.1.1.7 | 91.6% (range: 77.8% - 100%) |
| b) P.1 | 4.5% (range: 0% - 18.3%) |
| c) B.1.351 | 0.1% (range: 0% - 1.4%) |
| d) B.1.525 | 0.4% (range: 0% - 7.4%) |
| e) P.2 | 0% |

ottenute come la media delle prevalenze nelle diverse regioni pesate per il numero di casi regionali notificati il 15 Aprile 2021.

Un totale di 66 genomi tra i 2041 (3%) sequenziati sono riconducibili a *lineage* non oggetto dell'indagine. In particolare, si sottolinea la presenza del *lineage* B.1.617.2 (cosiddetta variante indiana), riportata in un caso dalla Regione Veneto.



Tabella 3.

REGIONE/PA	N. Laboratori	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi	B.1.1.7	P.1	B.1.351	P.2	B.1.525	N. altro lineage	B.1.1.7	P.1	B.1.351	P.2	B.1.525
ABRUZZO	2	199	91	91	77	4	0	0	1	9	84,6	4,4	0	0	1,1
BASILICATA	2	32	32	28	28	0	0	0	0	0	100,0	0,0	0	0	0,0
CALABRIA	5	471	35	35	32	2	0	0	0	1	91,4	5,7	0	0	0,0
CAMPANIA	3	1225	292	292	276	6	0	0	2	8	94,5	2,1	0	0	0,7
EMILIA ROMAGNA	2	177	177	177	165	12	0	0	0	0	93,2	6,8	0	0	0,0
FRIULI VENEZIA GIULIA	7	66	40	40	38	0	0	0	0	2	95,0	0	0	0	0,0
LAZIO	10	215	197	197	157	36	1	0	1	1	79,7	18,3	0,5	0	0,5
LIGURIA	8	292	38	35	30	3	0	0	0	2	85,7	8,6	0,0	0	0,0
LOMBARDIA	13	296	296	296	264	6	0	0	4	22	89,2	2,0	0,0	0	1,4
MARCHE	6	45	45	45	42	3	0	0	0	0	93,3	6,7	0,0	0	0,0
MOLISE	1	49	16	16	16	0	0	0	0	0	100,0	0,0	0,0	0	0,0
PA BOLZANO	1	53	7	7	6	1	0	0	0	0	85,7	14,3	0,0	0	0,0
PA TRENTO	1	18	18	18	17	1	0	0	0	0	94,4	5,6	0,0	0	0,0
PIEMONTE	12	150	150	149	135	5	0	0	0	9	90,6	3,4	0,0	0	0,0
PUGLIA	3	120	120	120	118	1	0	0	0	0	98,3	0,8	0,0	0	0,0
SARDEGNA	13	303	24	24	23	0	0	0	0	1	95,8	0,0	0,0	0	0,0
SICILIA	5	413	114	112	109	0	0	0	0	3	97,3	0,0	0,0	0	0,0
TOSCANA	3	222	145	145	124	16	2	0	0	2	85,5	11,0	1,4	0	0,0
UMBRIA	2	53	27	27	21	4	0	0	2	0	77,8	14,8	0,0	0	7,4
VALLE D'AOSTA	1	137	7	7	6	1	0	0	0	0	85,7	14,3	0,0	0	0,0
VENETO	13	170	170	170	162	0	1	0	1	6	95,3	0,0	0,6	0	0,6
Totale	113	4706	2041	2031	1846	101	4	0	11	66	91,6	4,5	0,1	0,0	0,4



Limiti

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

- Il metodo di campionamento potrebbe essere disomogeneo e non random in alcune Regioni/PPAA.
- 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 individuata.
- Non sono al momento disponibili dati relativi alle fasce di età dei casi selezionati per la survey, alla possibile appartenenza a focolai, e alla geo-localizzazione (potenzialmente utili per valutare con maggiore accuratezza la rappresentatività geografica).

Conclusioni

A seguito di segnalazioni di diverse varianti del virus SARS-CoV-2 nel Paese si è ritenuto opportuno organizzare ripetute indagini di prevalenza rapide sul territorio nazionale.

L'indagine ha visto la partecipazione di un elevato numero di laboratori distribuiti nella maggior parte delle aree del Paese, e ha permesso di ottenere risultati relativi alla tipizzazione genomica su un numero significativo di campioni positivi sul territorio italiano.

La rilevazione del *lineage* B.1.1.7 nella totalità delle Regioni/PPAA è indicativa di una sua ampia diffusione sul territorio nazionale. La prevalenza nazionale del *lineage* B.1.1.7 stimata nella indagine rapida precedente del 18 marzo, pari a 86.7%, è ora pari a 91.6%.

Il *lineage* P.1 ha una prevalenza pari al 4.5% (nella precedente era pari al 4%). In termini assoluti appare in diminuzione nel Lazio, Umbria, Molise, Sicilia, Umbria, Veneto; in aumento ad es. in Campania, Lombardia, Piemonte, Toscana.

Il *lineage* B.1.351 è stata segnalato in questa indagine in 4 casi vs. i 3 dell'indagine precedente.

Tra le cosiddette *Variant of Interest* (VOI), il *lineage* B.1.525 è stato segnalato in 11 casi vs. i 13 dell'indagine precedente, e in questa indagine in Abruzzo (n=1), Campania (n=2), Lazio (n=1), Umbria (n=2).

A partire da questi risultati, per quanto non privi di potenziali limiti e *bias*, si propongono le seguenti riflessioni:

- nel contesto italiano in cui la vaccinazione sta procedendo ma non ha ancora raggiunto coperture sufficienti, la diffusione di varianti a maggiore trasmissibilità può avere un impatto rilevante se non vengono adottate misure di mitigazione adeguate. Mentre il *lineage* B.1.1.7 è ormai ampiamente predominante, particolare attenzione va riservata alla variante P.1, la cui prevalenza è rimasta pressoché invariata rispetto alle precedenti *survey*;

- nell'attuale scenario europeo e nazionale, caratterizzato dalla emergenza di diverse varianti, è necessario continuare a monitorizzare con grande attenzione, in coerenza con le raccomandazioni nazionali ed internazionali e con le indicazioni ministeriali, la circolazione delle varianti del virus SARS-CoV-2;
- al fine di contenerne ed attenuarne l'impatto è importante mantenere l'incidenza a valori che permettano il sistematico tracciamento della maggior parte dei casi.

Ringraziamenti

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

Referenze

¹ Ministero della Salute Circolare n.16150 del 16-04-2021 "Indagine rapida per la valutazione della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) in Italia - lineage B.1.1.7, P.1 e lineage B.1.351, e di altre varianti VOI (Variant Of Interest) - lineage P.2 e lineage B.1.525".

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>.