

**Stima della prevalenza delle varianti VOC (*Variants of Concern*) in Italia:
B.1.1.7, B.1.351, P.1 e B.1.617.2, e altre varianti di SARS-CoV-2**

(Indagine del 24/8/2021)



Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 37887 del Ministero della Salute pubblicata il 21/08/2021 (1), al fine di stabilire una mappatura del grado di diffusione delle varianti VOC di SARS-CoV-2: lignaggi B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2 (varianti definite alfa, beta, gamma e delta, rispettivamente) e altre varianti di SARS-CoV-2, 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 indagine prende in considerazione i campioni notificati il 24 Agosto 2021 (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:

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

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 calcolata in base ai casi COVID-19 positivi notificati il 19 Agosto 2021.

Tabella 1.

| Macroarea | Casi notificati il 19/08/2021 | Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%) |
|---------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Nord-Est | 1295 | 340 |
| Nord-Ovest | 1104 | 327 |
| Centro | 1704 | 364 |
| Sud e Isole | 3157 | 404 |
| TOTALE | 7260 | 1435 |

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 19 Agosto 2021 sul totale di casi notificati nella macroarea di riferimento (Tabella 2).

Tabella 2.

| Regione | Macroarea | Casi notificati il 19/08/2021 | % casi nella macroarea | Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%) |
|------------------------------|------------|-------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Abruzzo | Sud | 154 | 5% | 20 |
| Basilicata | Sud | 68 | 2% | 9 |
| Calabria | Sud | 231 | 7% | 30 |
| Campania | Sud | 647 | 20% | 82 |
| Emilia-Romagna | Nord-Est | 576 | 44% | 151 |
| Friuli Venezia Giulia | Nord-Est | 68 | 5% | 18 |
| Lazio | Centro | 548 | 32% | 117 |
| Liguria | Nord-Ovest | 212 | 19% | 63 |
| Lombardia | Nord-Ovest | 627 | 57% | 185 |
| Marche | Centro | 208 | 12% | 45 |
| Molise | Sud | 12 | 0% | 2 |
| P.A. Bolzano | Nord-Est | 30 | 2% | 8 |
| P.A. Trento | Nord-Est | 33 | 3% | 9 |
| Piemonte | Nord-Ovest | 254 | 23% | 75 |
| Puglia | Sud | 217 | 7% | 28 |
| Sardegna | Isole | 451 | 14% | 58 |
| Sicilia | Isole | 1377 | 44% | 175 |
| Toscana | Centro | 844 | 50% | 179 |
| Umbria | Centro | 104 | 6% | 23 |
| Valle d'Aosta | Nord-Ovest | 11 | 1% | 4 |
| Veneto | Nord-Est | 588 | 45% | 154 |
| TOTALE | | 7260 | | 1435 |

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-2 (2), 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 il 2 Settembre 2021.

Risultati

In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 122 laboratori.

Come mostrato in tabella 3, da 3825 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 1601 campioni e classificati in base al lignaggio (software Pangolin v. 3.1.11, 2021-08-24).

In dettaglio, tra le 1538 sequenze ottenute per l'analisi ne sono state individuate:

| | | |
|---------------------------------|-----------|-----------|
| 2 riconducibili a SARS-CoV-2 | lignaggio | B.1.1.7 |
| 1 riconducibili a SARS-CoV-2 | lignaggio | B.1.351 |
| 0 riconducibili a SARS-CoV-2 | lignaggio | P.1 |
| 1533 riconducibili a SARS-CoV-2 | lignaggio | B.1.617.2 |
| 0 riconducibili a SARS-CoV-2 | lignaggio | B.1.525 |
| 0 riconducibili a SARS-CoV-2 | lignaggio | P.2 |

Le stime di prevalenza a livello nazionale, ottenute come la media delle prevalenze nelle diverse Regioni/PA pesate per il numero di casi regionali notificati 24 agosto 2021, sono le seguenti:

| | | |
|---------------------------|-----------|-----------|
| 0,2% (range:0,0%-2,1%) | lignaggio | B.1.1.7 |
| 0,0% (range: 0,0%-2,1%) | lignaggio | B.1.351 |
| 0% (range: 0,0%-0,0%) | lignaggio | P.1 |
| 99,7% (range: 95,8%-100%) | lignaggio | B.1.617.2 |
| 0% (range: 0,0%-0,0%) | lignaggio | B.1.525 |
| 0% (range: 0,0%-0,0%) | lignaggio | P.2 |

Si precisa che il lignaggio B.1.617.2 include i sotto-lignaggi AY, come da documento ECDC del 26 agosto 2021 (3), consultabile al link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>.



In totale, 2 genomi tra i 1538 analizzati (0,1%) sono riconducibili a lignaggi diversi da quelli oggetto dell'indagine.

Tabella 3.

| REGIONE/PA | N. Laboratori | N. campioni positivi in RT-PCR | N. campioni sequenziati | N. di sequenze ottenute per analisi | Numero | | | | | | | Prevalenza | | | | | |
|-----------------------|---------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|----------|----------|----------|-------------|----------|----------|----------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| | | | | | B.1.1.7 | B.1.351 | P.1 | B.1.617.2^ | B.1.525 | P.2 | Altre varianti | B.1.1.7 | B.1.351 | P.1 | B.1.617.2^ | B.1.525 | P.2 |
| ABRUZZO | 2 | 154 | 34 | 34 | 0 | 0 | 0 | 34 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| BASILICATA | 2 | 9 | 9 | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| CALABRIA | 2 | 234 | 34 | 30 | 0 | 0 | 0 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| CAMPANIA | 3 | 531 | 93 | 92 | 0 | 0 | 0 | 92 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| EMILIA ROMAGNA | 3 | 151 | 151 | 151 | 0 | 0 | 0 | 151 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| FRIULI VENEZIA GIULIA | 9 | 201 | 24 | 23 | 0 | 0 | 0 | 23 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| LAZIO | 12 | 84 | 82 | 82 | 0 | 0 | 0 | 82 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| LIGURIA | 8 | 188 | 63 | 63 | 0 | 0 | 0 | 63 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| LOMBARDIA | 15 | 230 | 229 | 225 | 0 | 0 | 0 | 224* | 0 | 0 | 1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 99,6 | 0,0 | 0,0 |
| MARCHE | 6 | 51 | 48 | 48 | 1 | 1 | 0 | 46 | 0 | 0 | 0 | 2,1 | 2,1 | 0,0 | 95,8 | 0,0 | 0,0 |
| MOLISE | 1 | 21 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| PA BOLZANO | 1 | 47 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| PA TRENTO | 1 | 9 | 9 | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| PIEMONTE | 12 | 109 | 109 | 108 | 0 | 0 | 0 | 108 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| PUGLIA | 9 | 33 | 33 | 33 | 0 | 0 | 0 | 33 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| SARDEGNA | 10 | 487 | 58 | 13** | 0 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| SICILIA | 5 | 696 | 232 | 225 | 1 | 0 | 0 | 223 | 0 | 0 | 1 | 0,4 | 0,0 | 0,0 | 99,1 | 0,0 | 0,0 |
| TOSCANA | 3 | 297 | 182 | 182 | 0 | 0 | 0 | 182 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| UMBRIA | 4 | 129 | 34 | 34 | 0 | 0 | 0 | 34 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| VALLE D'AOSTA | 1 | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| VENETO | 13 | 160 | 160 | 160 | 0 | 0 | 0 | 160 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| ITALIA | 122 | 3825 | 1601 | 1538 | 2 | 1 | 0 | 1533 | 0 | 0 | 2 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 99,7 | 0,0 | 0,0 |

^il lignaggio B.1.617.2 include i sotto-lignaggi AY, come da documento ECDC del 26 agosto 2021, consultabile al link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>

*di cui 6 campioni "delta-like" a seguito di sequenziamento Sanger del gene Spike.

**La Regione Sardegna comunica che per un problema tecnico strumentale non è stato possibile ottenere i risultati finali di tutti i campioni sequenziati. I 13 campioni sequenziati per l'indagine del 24-8-2021 sono relativi alla provincia di Nuoro.

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 stimata correttamente.
- Non sono al momento disponibili dati relativi alle fasce di età dei casi selezionati per l'indagine, alla possibile appartenenza a focolai, e alla geo-localizzazione (potenzialmente utili per valutare con maggiore accuratezza la rappresentatività geografica).

Conclusioni

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

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

Le stime di prevalenza sottolineano come la variante delta sia ormai ampiamente predominante in tutto il territorio nazionale

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

- la stima di prevalenza della variante delta è in linea con quanto osservato in altri Paesi Europei. La variante Delta è, infatti, caratterizzata da una trasmissibilità dal 40 al 60% più elevata rispetto ad altre varianti, come ad esempio la variante Alfa, ed è associata a un rischio più elevato di infezione in soggetti non vaccinati o parzialmente vaccinati.



- nell'attuale scenario europeo e nazionale, caratterizzato dalla circolazione di diverse varianti di SARS-CoV-2, è necessario continuare a monitorare con grande attenzione, in coerenza con le raccomandazioni nazionali ed internazionali e con le indicazioni ministeriali, la loro diffusione e, in particolare, di quelle a maggiore trasmissibilità o con mutazioni correlate a potenziale evasione della risposta immunitaria;
- Al fine di contenerne ed attenuarne l'impatto, è importante mantenere l'incidenza di SARS-CoV-2 a valori che permettano il sistematico tracciamento della maggior parte dei casi positivi e, per quanto possibile, il sequenziamento massivo di SARS-CoV-2, per individuare precocemente e controllare l'evoluzione e il rapido diffondersi di varianti virali nel nostro Paese;
- come riportato nel Rapporto n. 7 dell'ISS, pubblicato il 20 Agosto 2021, aumenta in Italia la capacità di genotipizzazione: nel mese di Giugno è stata pari al 10% dei casi COVID-19 positivi riportati al Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19.

Ringraziamenti

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

Referenze

- 1) Ministero della Salute Circolare n. 37887 del 20/08/2021 "Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variants Of Concern) in Italia: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2 e altre varianti di SARS-CoV-2."
- 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) ECDC SARS-CoV-2 variants of concern as of 26 August 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>