



2021

Stima della prevalenza delle varianti VOC (*Variant Of Concern*) in Italia: beta, gamma, delta e altre varianti di SARS-CoV-2 (indagine del 28/09/2021)



Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 43297 del Ministero della Salute pubblicata il 24/09/2021¹, al fine di stabilire una mappatura del grado di diffusione delle varianti VOC di SARS-CoV-2: beta (lignaggio B.1.351), gamma (lignaggio P.1) e delta (lignaggio B.1.617.2 e i sottolignaggi AY) e altre varianti di SARS-CoV-2 compresa alfa (lignaggio B.1.17), 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 PPA (Provincie 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.

Questa valutazione prende in considerazione i campioni notificati il 28 Settembre 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

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

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 23 Settembre 2021.

Tabella 1.

Macroarea	Casi notificati al 23/09/2021	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Nord-Est	918	307
Nord-Ovest	778	290
Centro	849	300
Sud e Isole	1515	355
TOTALE	4061	1252

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 23 Settembre 2021 sul totale di casi notificati nella macroarea di riferimento (Tabella 2).

Tabella 2.

Regione	Macroarea	Casi notificati al 23/09/2021	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	Sud	57	4%	14
Basilicata	Sud	38	3%	9
Calabria	Sud	178	12%	42
Campania	Sud	419	28%	98
Emilia-Romagna	Nord-Est	332	36%	111
Friuli Venezia Giulia	Nord-Est	68	7%	23
Lazio	Centro	372	44%	131
Liguria	Nord-Ovest	87	11%	33
Lombardia	Nord-Ovest	443	57%	164
Marche	Centro	87	10%	31
Molise	Sud	5	0%	2
P.A. Bolzano	Nord-Est	37	4%	13
P.A. Trento	Nord-Est	36	4%	12
Piemonte	Nord-Ovest	242	31%	90
Puglia	Sud	138	9%	32
Sardegna	Isole	34	2%	8
Sicilia	Isole	647	43%	150
Toscana	Centro	304	36%	107
Umbria	Centro	86	10%	31
Valle d'Aosta	Nord-Ovest	6	1%	3
Veneto	Nord-Est	445	48%	148
TOTALE		4061		1252

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 più sotto², 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 7 Ottobre 2021.

Risultati

In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 133 laboratori.

Come mostrato in Tabella 3, da 1978 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 1443 campioni e classificati in base al lignaggio (software Pangolin v. 3.1.14 del 28-09-2021).

In dettaglio, tra le 1308 sequenze ottenute per l'analisi ne sono state individuate:

1308 riconducibili a SARS-CoV-2 variante Delta

La stima di prevalenza a livello nazionale, ottenuta come la media delle prevalenze nelle diverse Regioni/PA pesate per il numero di casi regionali notificati 23 settembre 2021, è:

100% (range: 100%-100%) variante Delta

Tra i sottolignaggi della variante Delta sono stati segnalati 23 diversi sottolignaggi AY.

Tabella 3.

REGIONE/PA	N. Laboratori	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi	Numero				Prevalenza		
					Beta	Gamma	Delta [^]	Altre varianti	Beta	Gamma	Delta [^]
ABRUZZO	2	52	21	21	0	0	21	0	0,0	0,0	100,0
BASILICATA	2	9	9	9	0	0	9	0	0,0	0,0	100,0
CALABRIA	2	97	45	42	0	0	42	0	0,0	0,0	100,0
CAMPANIA	3	222	87	87	0	0	87	0	0,0	0,0	100,0
EMILIA ROMAGNA	3	151	151	151	0	0	151	0	0,0	0,0	100,0
FRIULI VENEZIA GIULIA	8	62	26	25	0	0	25	0	0,0	0,0	100,0
LAZIO	20	171	171	145	0	0	145	0	0,0	0,0	100,0
LIGURIA	8	82	33	33	0	0	33	0	0,0	0,0	100,0
LOMBARDIA*	16	198	191	183	0	0	183	0	0,0	0,0	100,0
MARCHE	6	30	30	30	0	0	30	0	0,0	0,0	100,0
MOLISE	1	3	3	3	0	0	3	0	0,0	0,0	100,0
PA BOLZANO	1	37	13	13	0	0	13	0	0,0	0,0	100,0
PA TRENTO	1	12	12	12	0	0	12	0	0,0	0,0	100,0
PIEMONTE	15	112	112	107	0	0	107	0	0,0	0,0	100,0
PUGLIA	10	40	40	40	0	0	40	0	0,0	0,0	100,0
SARDEGNA	10	167	29	24	0	0	24	0	0,0	0,0	100,0
SICILIA	5	192	159	156	0	0	156	0	0,0	0,0	100,0
TOSCANA	3	120	119**	35	0	0	35	0	0,0	0,0	100,0
UMBRIA	4	55	26	26	0	0	26	0	0,0	0,0	100,0
VALLE D'AOSTA	1	3	3	3	0	0	3	0	0,0	0,0	100,0
VENETO	12	163	163	163	0	0	163	0	0,0	0,0	100,0
ITALIA	133	1978	1443	1308	0	0	1308	0	0	0	100

[^] La variante delta include il lignaggio B.1.617.2 e tutti i sotto-lignaggi AY come da documento ECDC del 30 settembre 2021, consultabile al link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>³

*La Regione Lombardia comunica che vista la riduzione del numero di positivi del giorno 28 settembre 2021, sono stati inclusi alcuni campioni del 27 settembre 2021.

**La Regione Toscana comunica che i 119 campioni sono stati analizzati con test di screening e sono risultati positivi per VOC Delta; di questi, 35 sono stati sottoposti a sequenziamento genomico.

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

Per stimare la prevalenza delle 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.

In linea con i risultati della *quick survey* del mese di agosto 2021 la variante Delta rappresenta la variante prevalente di SARS-CoV-2 nel nostro Paese.

A partire da questi risultati, per quanto non privi di limiti e *bias*, è evidente come la variante delta (lignaggio B.1.167.2 e sottolignaggi AY), per le sue caratteristiche genetiche che ne delineano una maggiore trasmissibilità, abbia ormai sostituito nella totalità dei casi le altre varianti.

A questo proposito, secondo quanto riportato in un recente report del Centro Europeo per la prevenzione e il Controllo delle malattie (ECDC)⁴, la variante Delta COVID-19 è ora predominante nell'area europea con oltre il 99% dei nuovi segnalati casi attribuibili a questa variante. Nel report si sottolinea che, anche di fronte alla diffusa variante Delta, un ciclo vaccinale completo rimane protettivo contro esiti gravi della malattia 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. 43297 del 24/09/2021 “Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant of Concern) in Italia: beta, gamma, delta 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 30 September 2021.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
- 4) Rapid Risk Assessment: Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA, 16th update. 30 Sep 2021.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-assessing-sars-cov-2-circulation-variants-concern>