

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

Obiettivo

Come riportato nella Circolare del Ministero della Salute n. 0035325-10/11/2023 ¹, 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, in collaborazione con il Ministero della Salute, e con il supporto della Fondazione Bruno Kessler, 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 13 al 19 novembre 2023 da analizzare tramite sequenziamento genomico.

La dimensione campionaria per Regione/PA è stata calcolata dalla 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 l'8 novembre 2023) e stimare questa prevalenza con una precisione ε e livello di confidenza $(1 - \alpha)\%$ è dato dalla seguente formula:

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

L'ampiezza campionaria necessaria per stimare una prevalenza del 5% a livello nazionale con precisione del 2% e confidenza del 95% è quindi 430 ².

L'ampiezza campionaria calcolata a livello nazionale è stata ridistribuita nelle Regioni/PPAA corrispondenti in base alla percentuale di casi COVID-19 positivi notificati l'8 novembre 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 27 novembre 2023.

Tabella 1.

Regione/PA	Casi notificati alla data dell'8/11/2023	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	108	10
Basilicata	3	1
Calabria	56	5
Campania	116	11
Emilia-Romagna	416	37
Friuli Venezia Giulia	105	10
Lazio	362	32
Liguria	106	10
Lombardia	1287	114
Marche	83	8
Molise	5	1
P.A. Bolzano	32	3
P.A. Trento	70	7
Piemonte	554	49
Puglia	199	18
Sardegna	5	1
Sicilia	12	2
Toscana	235	21
Umbria	70	7
Valle d'Aosta	10	1
Veneto	922	82
TOTALE	4756	430

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^{3,4}.

In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 83 Laboratori Regionali e il Laboratorio di Sanità Militare.

Come mostrato in Tabella 2a, da 1043 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 851 campioni e 820 sono stati classificati in base al lignaggio (Pangolin v. 4.3.1).

In dettaglio (Tabella 2b), tra le sequenze ottenute per l'analisi, ne sono state individuate:

107 riconducibili a	XBB.1.5
64 riconducibili a	XBB.1.9 [∨]
424 riconducibili a	EG.5
30 riconducibili a	XBB.1.16
35 riconducibili a	XBB.2.3
13 riconducibili a	XBB [∨]
1 riconducibili a	BA.2.75 [∨]
20 riconducibili a	DV.7
94 riconducibili a	BA.2.86

[∨]Include i relativi sotto-lignaggi non soggetti a classificazione specifica

Le stime di prevalenza a livello nazionale (Tabella 2c), ottenute come la media delle prevalenze nelle diverse Regioni/PPAA pesate per il numero di casi regionali notificati dal 13 al 19 novembre 2023, sono:

12,9%	range (0,0 - 100%)	XBB.1.5
8,1%	range (0,0 - 100%)	XBB.1.9 [∨]
52,1%	range (0,0 - 69,4%)	EG.5
3,4%	range (0,0 - 12,0%)	XBB.1.16
4,0%	range (0,0 - 30,0%)	XBB.2.3
1,4%	range (0,0 - 33,3%)	XBB [∨]
0,1%	range (0,0 - 0,8%)	BA.2.75 [∨]
2,6%	range (0,0 - 20,0%)	DV.7
10,8%	range (0,0 - 60,0%)	BA.2.86

[∨]Include i relativi sotto-lignaggi non soggetti a classificazione specifica

Un totale di 85 diversi lignaggi è stato identificato tra le 820 sequenze investigate; tra questi, HK.3 (n=89), JG.3 (n=89) e HV.1 (n=84), tutti discendenti di EG.5, sono risultati essere i più frequenti.

Tra le 107 sequenze riconducibili a XBB.1.5, il sotto-lignaggio JD.1.1 (n=35) è risultato prevalente, mentre tra le 94 sequenze classificate come BA.2.86, si segnala una predominanza di sequenziamenti attribuibili al sotto-lignaggio JN.1 (n=52).

Tabella 2a.

REGIONE/PA	N. Lab	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi
ABRUZZO	2	57	25	25
BASILICATA	2	14	1	1
CALABRIA	3	40	6	5
CAMPANIA	3	ND§	23	23
EMILIA ROMAGNA	3	36	36	36
FRIULI VENEZIA GIULIA	5	113	32	25
LAZIO*	1	84	83	75
LIGURIA	2	37	12	12
LOMBARDIA	14	216	216	216
MARCHE	1	21	21	21
MOLISE	1	19	8	6
PA BOLZANO	1	25	22	17
PA TRENTO	1	10	10	10
PIEMONTE	11	49	49	46
PUGLIA	8	49	49	44
SARDEGNA	3	15	15	15
SICILIA	4	19	19	19
TOSCANA	3	46	46	46
UMBRIA	4	60	45	45
VALLE D'AOSTA	2	1	1	1
VENETO	9	132	132	132
ITALIA	83	1043	851	820

§ Non disponibile

*Include i risultati provenienti dal Laboratorio di Sanità Militare (n. 6 campioni positivi in RT-PCR, n. 6 campioni sequenziati, n. 6 sequenze ottenute per l'analisi).

Tabella 2b.

REGIONE/PA	Numero #									
	XBB.1.5 §	XBB.1.9 ^	EG.5 §	XBB.1.16 §	XBB.2.3 §	XBB ^	BA.2.75 ^	DV.7 §	BA.2.86 §	Altro lignaggio ~
ABRUZZO	1	4	12	3	0	0	0	2	0	3
BASILICATA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CALABRIA	0	0	1	0	0	0	0	1	3	0
CAMPANIA	2	0	12	0	1	0	0	1	1	6
EMILIA ROMAGNA	5	2	25	1	0	0	0	1	1	1
FRIULI VENEZIA GIULIA	4	1	14	0	3	0	0	0	3	0
LAZIO*	7	1	38	2	3	2	0	2	17	3
LIGURIA	2	1	4	0	0	0	0	0	4	1
LOMBARDIA	26	23	122	5	7	6	0	5	19	3
MARCHE	2	0	14	0	0	0	0	2	3	0
MOLISE	0	0	2	0	0	2	0	1	0	1
PA BOLZANO	1	3	11	1	0	0	0	0	1	0
PA TRENTO	2	1	4	0	3	0	0	0	0	0
PIEMONTE	5	4	23	2	3	0	0	1	4	4
PUGLIA	9	3	22	3	1	0	0	1	4	1
SARDEGNA	2	0	6	1	1	0	0	0	4	1
SICILIA	3	0	5	2	2	0	0	0	6	1
TOSCANA	5	2	22	3	3	0	0	2	6	3
UMBRIA	7	3	27	1	2	0	0	0	4	1
VALLE D'AOSTA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VENETO	23	15	60	6	6	3	1	1	14	3
ITALIA	107	64	424	30	35	13	1	20	94	32

Classificazione in accordo con le più recenti indicazioni di ECDC (ref.3) e WHO (ref. 4).

§ Include i relativi sotto-lignaggi.

^ Include i relativi sotto-lignaggi non soggetti a classificazione specifica.

*Include i risultati provenienti dal Laboratorio di Sanità Militare (5 sequenze classificate come XBB.1.9 e 1 sequenza classificata come BA.2.86).

~ Include B.1.1.529, BA.2, BA.2.10.1, XCH, XCH.1, XCL, XCM.

Tabella 2c.

REGIONE/PA	Prevalenza (%) #									
	XBB.1.5 §	XBB.1.9 ^	EG.5 §	XBB.1.16 §	XBB.2.3 §	XBB ^	BA.2.75 ^	DV.7 §	BA.2.86 §	Altro lignaggio ~
ABRUZZO	4,0	16,0	48,0	12,0	0,0	0,0	0,0	8,0	0,0	12,0
BASILICATA	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CALABRIA	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	60,0	0,0
CAMPANIA	8,7	0,0	52,2	0,0	4,3	0,0	0,0	4,3	4,3	26,1
EMILIA ROMAGNA	13,9	5,6	69,4	2,8	0,0	0,0	0,0	2,8	2,8	2,8
FRIULI VENEZIA GIULIA	16,0	4,0	56,0	0,0	12,0	0,0	0,0	0,0	12,0	0,0
LAZIO	9,3	1,3	50,7	2,7	4,0	2,7	0,0	2,7	22,7	4,0
LIGURIA	16,7	8,3	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	8,3
LOMBARDIA	12,0	10,6	56,5	2,3	3,2	2,8	0,0	2,3	8,8	1,4
MARCHE	9,5	0,0	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0	9,5	14,3	0,0
MOLISE	0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	33,3	0,0	16,7	0,0	16,7
PA BOLZANO	5,9	17,6	64,7	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	5,9	0,0
PA TRENTO	20,0	10,0	40,0	0,0	30,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
PIEMONTE	10,9	8,7	50,0	4,3	6,5	0,0	0,0	2,2	8,7	8,7
PUGLIA	20,5	6,8	50,0	6,8	2,3	0,0	0,0	2,3	9,1	2,3
SARDEGNA	13,3	0,0	40,0	6,7	6,7	0,0	0,0	0,0	26,7	6,7
SICILIA	15,8	0,0	26,3	10,5	10,5	0,0	0,0	0,0	31,6	5,3
TOSCANA	10,9	4,3	47,8	6,5	6,5	0,0	0,0	4,3	13,0	6,5
UMBRIA	15,6	6,7	60,0	2,2	4,4	0,0	0,0	0,0	8,9	2,2
VALLE D'AOSTA	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
VENETO	17,4	11,4	45,5	4,5	4,5	2,3	0,8	0,8	10,6	2,3
ITALIA	12,9	8,1	52,1	3,4	4,0	1,4	0,1	2,6	10,8	4,5

Classificazione in accordo con le più recenti indicazioni di ECDC (ref.3) e WHO (ref. 4).

§ Include i relativi sotto-lignaggi.

^ Include i relativi sotto-lignaggi non soggetti a classificazione specifica.

*Include i risultati provenienti dal Laboratorio di Sanità Militare.

~ Include B.1.1.529, BA.2, BA.2.10.1, XCH, XCH.1, XCL, XCM.

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 di sequenze caricate sulla piattaforma I-Co-Gen dell'Istituto Superiore di Sanità⁵.

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 relative alla tipizzazione genomica di campioni positivi raccolti sul territorio italiano.

Si conferma la co-circolazione di diversi ceppi virali ricombinanti riconducibili a XBB, ed in particolare alla variante d'interesse EG.5, la cui prevalenza risulta in leggero aumento in questa indagine rispetto all'indagine precedente (prevalenza nazionale stimata al 52,1% vs. 51% della precedente indagine).

Alla data di stesura del presente rapporto, EG.5 rappresenta circa la metà dei sequenziamenti disponibili su scala globale⁶; in relazione alle evidenze scientifiche ad oggi disponibili non sono stati segnalati cambiamenti nella gravità della malattia ad essa associata⁷.

HV.1, tra i discendenti emergenti di EG.5, presenta le seguenti mutazioni addizionali in spike : S:Q52H, S:F157L, S:L452R⁷.

Analogamente a quanto segnalato in diversi Paesi⁶, anche in Italia, si osserva un aumento della prevalenza della variante d'interesse BA.2.86 (10,8% vs. 1,3% della precedente indagine), con un range Regionale/PA compreso tra 0% e 60%. In relazione alle evidenze disponibili, BA.2.86 non sembra essere associata a rischi addizionali rispetto agli altri lignaggi del virus SARS-CoV-2 co-circolanti⁸.



Si continua ad osservare la circolazione della variante sotto monitoraggio DV.7 (discendente di BA.2.75), sebbene con valori di prevalenza complessivamente stimata in diminuzione (2,6% vs. 4,1% della precedente indagine).

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. 0035325-10/11/2023 "Stima della prevalenza delle principali varianti di SARS-CoV-2 circolanti in Italia".
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=97342&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 24 November 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. covSPECTRUM. https://cov-spectrum.org/explore/World/AllSamples/Past6M/variants?pangoLineage=eg.5*&
7. WHO. EG.5 Updated Risk Evaluation, 21 November 2023. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/21112023_eg.5_ure.pdf?sfvrsn=35d6cf7d_1
8. WHO. BA.2.86 Initial Risk Evaluation, 21 November 2023. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/21112023_ba.2.86_ire.pdf?sfvrsn=8876def1_3