

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

Obiettivo

Come riportato nella Circolare del Ministero della Salute n. 0021283-07/07/2023¹, 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 10 al 16 luglio 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 il 5 luglio 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, 221².

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 5 luglio 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 24 luglio 2023.

Tabella 1.

Regione/PA	Casi notificati il 05/07/2023	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	21	8
Basilicata	1	1
Calabria	13	5
Campania	50	18
Emilia-Romagna	47	17
Friuli Venezia Giulia	13	5
Lazio	103	36
Liguria	10	4
Lombardia	69	24
Marche	14	5
Molise	5	2
P.A. Bolzano	3	2
P.A. Trento	3	2
Piemonte	28	10
Puglia	23	8
Sardegna	24	9
Sicilia	39	14
Toscana	55	19
Umbria	10	4
Valle d'Aosta	0	0
Veneto	80	28
TOTALE	611	221

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 con ampiezza campionaria diversa da zero (Tabella 1) e complessivamente 69 Laboratori Regionali ed il Laboratorio di Sanità Militare.

Come mostrato in Tabella 2a, da 266 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 237 campioni e 226 sono stati classificati in base al lignaggio (Pangolin v. 4.3).

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

11 riconducibili a	BA.2.75
1 riconducibili a	BQ.1
47 riconducibili a	XBB.1.5
70 riconducibili a	XBB.1.9
38 riconducibili a	XBB.1.16
32 riconducibili a	XBB.2.3
20 riconducibili a	XBB [∨]

[∨]Include i relativi sotto-lignaggi non classificati come VOI o VUM dagli organismi internazionali.

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 10 al 16 luglio 2023, sono:

5,48%	range (0,0 - 50,0%)	BA.2.75
0,47%	range (0,0 - 5,9%)	BQ.1
21,21%	range (0,0 - 45,7%)	XBB.1.5
31,63%	range (0,0 - 100%)	XBB.1.9
16,14%	range (0,0 - 100%)	XBB.1.16
12,19%	range (0,0 - 66,7%)	XBB.2.3
10,04%	range (0,0 - 40,0%)	XBB [∨]

[∨]Include i relativi sotto-lignaggi non classificati come VOI o VUM dagli organismi internazionali

Tra le 11 BA.2.75 sono stati identificati 4 sotto-lignaggi; tra questi, GP.1 (n=5) è risultato il più frequente.

Tra le 47 sequenze riconducibili a XBB.1.5 sono stati identificati 12 sotto-lignaggi (oltre al lignaggio parentale), di cui XBB.1.5.72 identificato in 12 campioni.

Diciotto sotto-lignaggi sono stati identificati tra le 70 sequenze riconducibili a XBB.1.9, di cui EG.5.1 è risultato il più frequente (n=13).

Tra le 38 sequenze riconducibili a XBB.1.16 sono stati identificati 7 sotto-lignaggi, oltre al lignaggio parentale (n=19).

Tra le 32 XBB.2.3, 6 sotto-lignaggi sono stati identificati, oltre al lignaggio parentale (n=13).

Dieci lignaggi sono stati identificati tra le 20 sequenze riconducibili a XBB^{3,4}; tra queste, XBB.1.33 è risultato essere il più frequente (n=7).

Tabella 2a.

REGIONE/PA	N. Lab	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi
ABRUZZO	1	8	6	6
BASILICATA	1	2	1	1
CALABRIA	2	16	6	5
CAMPANIA	3	ND**	18	17
EMILIA ROMAGNA	3	18	18	18
FRIULI VENEZIA GIULIA	4	5	5	5
LAZIO*	1	31	31	31
LIGURIA	7	27	4	4
LOMBARDIA	9	38	36	35
MARCHE	1	8	8	8
MOLISE	1	2	2	2
PA BOLZANO	1	0	0	ND**
PA TRENTO	1	2	2	1
PIEMONTE	11	17	17	15
PUGLIA	1	2	2	2
SARDEGNA	4	11	11	9
SICILIA	4	18	18	18
TOSCANA	2	28	28	25
UMBRIA	4	15	6	6
VALLE D'AOSTA	0	0	0	0
VENETO	8	18	18	18
ITALIA	69	266	237	226

*Include i risultati del laboratorio di Sanità Militare.

**Non disponibile



Tabella 2b.

REGIONE/PA	Numero †								Prevalenza (%) †							
	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			1	3	1		1		0,0	0,0	16,7	50,0	16,7	0,0	16,7	0,0
BASILICATA				1					0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CALABRIA			1	2			2		0,0	0,0	20,0	40,0	0,0	0,0	40,0	0,0
CAMPANIA	1	1	2	6	4	2	1		5,9	5,9	11,8	35,3	23,5	11,8	5,9	0,0
EMILIA ROMAGNA			7	6	3		1	1	0,0	0,0	38,9	33,3	16,7	0,0	5,6	5,6
FRIULI VENEZIA GIULIA				1	2	1		1	0,0	0,0	0,0	20,0	40,0	20,0	0,0	20,0
LAZIO*			4	10	7	4	5	1	0,0	0,0	12,9	32,3	22,6	12,9	16,1	3,2
LIGURIA			1	2		1			0,0	0,0	25,0	50,0	0,0	25,0	0,0	0,0
LOMBARDIA	1		16	6	7	3	1	1	2,9	0,0	45,7	17,1	20,0	8,6	2,9	2,9
MARCHE	1		1	2	1	3			12,5	0,0	12,5	25,0	12,5	37,5	0,0	0,0
MOLISE						1		1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	50,0
PA BOLZANO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PA TRENTO					1				0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0
PIEMONTE	1		1	1	2	10			6,7	0,0	6,7	6,7	13,3	66,7	0,0	0,0
PUGLIA	1			1					50,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SARDEGNA	2		4	2		1			22,2	0,0	44,4	22,2	0,0	11,1	0,0	0,0
SICILIA	1		3	4	3	1	5	1	5,6	0,0	16,7	22,2	16,7	5,6	27,8	5,6
TOSCANA				14	6	4	1		0,0	0,0	0,0	56,0	24,0	16,0	4,0	0,0
UMBRIA	3			2			1		50,0	0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	16,7	0,0
VALLE D'AOSTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VENETO			6	7	1	1	2	1	0,0	0,0	33,3	38,9	5,6	5,6	11,1	5,6
ITALIA	11	1	47	70	38	32	20	7	5,48%	0,47%	21,21%	31,63%	16,14%	12,19%	10,04%	2,84%

* 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).

§ Include i relativi sotto-lignaggi. ^ Include i relativi sotto-lignaggi non classificati come VOI o VUM dagli organismi internazionali.

~ Include B.1.1.529, BA.1.1, BA.5.2.34, BE.1.1, GL.1, XBC.1.6.3, XCF

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, ha visto la partecipazione di un elevato numero di laboratori distribuiti nelle diverse aree del Paese, ed ha permesso di ottenere informazioni relative alla tipizzazione genomica di campioni positivi raccolti sul territorio italiano.

Nella presente indagine la prevalenza nazionale 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) è risultata pari al 21,2% (24,10% nella precedente indagine, giugno 2023). Globalmente, nelle ultime settimane, è stato osservato un decremento nei valori di prevalenza di XBB.1.5 ⁶.

XBB.1.5, considerato variante d'interesse (VOI) dagli organismi internazionali, non risulta associato, ad oggi, ad una maggiore severità della malattia ^{3,4}.

Sebbene si osservi una moderata riduzione nei valori di prevalenza nazionale di XBB.1.9 (31,63 vs. 35,82% dell'indagine di giugno 2023), la proporzione di sequenziamenti attribuibili a EG.5 (discendente di XBB.1.9.2 con mutazione addizionale S:F456L, considerato variante sotto monitoraggio - VUM - dal WHO⁴) risulta in aumento, come osservato a livello internazionale ⁶. Attualmente, non sono a disposizione evidenze relativamente ad un aumento dei casi di COVID-19 o di un cambiamento nella gravità della malattia associata a EG.5 ⁶.

Si evidenzia un incremento nei valori di prevalenza di XBB.1.16 e XBB.2.3, pari, in questa indagine a 16,14 e 12,19%, rispettivamente (8,23% e 7,51%, rispettivamente nell'indagine precedente). Queste varianti, così come XBB.1.9.1/2, 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, i valori di prevalenza di XBB.1.16 e XBB.2.3 risultano essenzialmente stabili⁶.

La prevalenza di BA.2.75 (classificata come VOI da ECDC e come VUM da WHO^{3,4}), risulta in lieve diminuzione, con una prevalenza nazionale pari al 5,48 (6,7% nell’indagine di giugno 2023).

Nell’attuale scenario, il monitoraggio della diffusione delle varianti del virus SARS-CoV-2, e in particolare di quelle a maggiore trasmissibilità e/o con mutazioni correlate a potenziale evasione della risposta immunitaria, segue, in coerenza, le raccomandazioni nazionali ed internazionali.

Ringraziamenti

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

Referenze

1. Ministero della Salute. Circolare n. 0021283-07/07/2023 “Stima della prevalenza delle principali varianti di SARS-CoV-2 circolanti in Italia”.
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=95363&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 13 July 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 - 20 July 2023.
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-july-2023>