

**Stima della prevalenza delle varianti VOC (*Variant Of Concern*) e di altre varianti  
di SARS-CoV-2 in Italia  
(indagine del 03/05/2022)**

## Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 0023608 del 29/04/2022<sup>1</sup>, al fine di stimare la prevalenza delle varianti VOC (*Variants of Concern*), ed in particolare della variante Omicron e dei suoi sottolignaggi in Italia, 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 PPAA (Province Autonome). L'obiettivo di questa indagine è di identificare, tra i campioni con risultato positivo per SARS-CoV-2 in RT-PCR, possibili casi di infezione riconducibili a queste varianti.

Questa valutazione ha preso in considerazione i campioni notificati il 3 Maggio 2022 (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  $\varepsilon$  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 28/04/2022.

**Tabella 1.**

Macroarea	Casi notificati al 28/04/2022	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Nord-Est	15101	446
Nord-Ovest	13876	444
Centro	13705	444
Sud e Isole	26522	453
TOTALE	69204	1787

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 28 aprile 2021 sul totale di casi notificati nella macroarea di riferimento (Tabella 2).

**Tabella 2.**

Regione	Macroarea	Casi notificati al 28/04/2022	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	Sud	5385	20,3%	92
Basilicata	Sud	785	3,0%	14
Calabria	Sud	2063	7,8%	35
Campania	Sud	7313	27,6%	124
Emilia-Romagna	Nord-Est	6011	39,8%	177
Friuli Venezia Giulia	Nord-Est	1303	8,6%	39
Lazio	Centro	6351	46,3%	205
Liguria	Nord-Ovest	1433	10,3%	46
Lombardia	Nord-Ovest	8634	62,2%	276
Marche	Centro	1963	14,3%	64
Molise	Sud	549	2,1%	10
P.A. Bolzano	Nord-Est	380	2,5%	12
P.A. Trento	Nord-Est	459	3,0%	14
Piemonte	Nord-Ovest	3718	26,8%	119
Puglia	Sud	4293	16,2%	73
Sardegna	Isole	2028	7,6%	35
Sicilia	Isole	4106	15,5%	70
Toscana	Centro	3763	27,5%	122
Umbria	Centro	1628	11,9%	53
Valle d'Aosta	Nord-Ovest	91	0,7%	3
Veneto	Nord-Est	6948	46,0%	204
<b>TOTALE</b>		<b>69204</b>		<b>1787</b>

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<sup>2</sup>, 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 12 maggio 2021.

## Risultati

In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 112 laboratori regionali.

Come mostrato in Tabella 3, da 9866 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 1799 campioni e classificati in base al lignaggio (Pangolin v. 4.0.6 e Nextclade 1.11.0).

In dettaglio, tra le 1745 sequenze ottenute per l'analisi, ne sono state individuate:

1745 riconducibili a SARS-CoV-2 variante omicron

di cui:

49	BA.1
1645	BA.2
1	BA.3
12	BA.4
6	BA.5

Delle restanti 32 sequenze, 4 sono risultate associate al lignaggio parentale B.1.1.529 e 28 a lignaggi derivanti da potenziali eventi di ricombinazione omicron – omicron (X..).

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 il 3 maggio 2022, sono le seguenti:

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

di cui:

3,52%	range (0% - 12,9%)	BA.1
93,83%	range (65,6% - 100,0%)	BA.2
0,07%	range (0% - 0,9%)	BA.3
0,47%	range (0% - 4,0%)	BA.4
0,41%	range (0% - 5,6%)	BA.5

Tra le sequenze classificate come Omicron BA.2, sono stati identificati 19 differenti sottolignaggi (BA.2.n) (Tabella 4). Il lignaggio parentale BA.2 è risultato essere il più frequentemente notificato ( $n=1.245$ ), seguito dai sottolignaggi BA.2.9 ( $n=262$ ) e BA.2.3 ( $n=77$ ). Sono stati segnalati, inoltre, un sequenziamento appartenente al lignaggio BA.2 con mutazione L452Q nella proteina spike, e 4 sequenziamenti appartenenti al lignaggio BA.2.12.1, caratterizzato dalla medesima sostituzione.



**Tabella 3.**

REGIONE/PA	N. Laboratori	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi	Numero											Prevalenza												
					OMICRON†											OMICRON†												
					B.1.1.529	BA.1	BA.2	BA.3	BA.4	BA.5	XJ	XM	XN	XQ	XT	Totale	B.1.1.529	BA.1	BA.2	BA.3	BA.4	BA.5	XJ	XM	XN	XQ	XT	Totale
ABRUZZO	2	2273	64	64	0	2	62	0	0	0	0	0	0	0	64	0,00	3,13	96,88	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
BASILICATA	2	175	14	14	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	14	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
CALABRIA	4	2284	38	35	0	0	34	0	1	0	0	0	0	0	35	0,00	0,00	97,14	0,00	2,86	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
CAMPANIA	3	584	130	128	0	8	120	0	0	0	0	0	0	0	128	0,00	6,25	93,75	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
EMILIA ROMAGNA	3	177	177	174	0	3	164	0	7	0	0	0	0	0	174	0,00	1,72	94,25	0,00	4,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
FRIULI VENEZIA GIULIA	7	119	68	68	0	0	67	0	0	0	0	0	0	1	68	0,00	0,00	98,53	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
LAZIO	1	109	109	109	0	3	104	1	0	1	0	0	0	0	109	0,00	2,75	95,41	0,92	0,00	0,92	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
LIGURIA	7	1638	46	45	0	1	44	0	0	0	0	0	0	0	45	0,00	2,22	97,78	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
LOMBARDIA	16	317	315	314	4	11	292	0	3	0	0	1	3	0	314	1,27	3,50	92,99	0,00	0,96	0,00	0,00	0,32	0,96	0,00	100		
MARCHE	5	64	64	63	0	1	62	0	0	0	0	0	0	0	63	0,00	1,59	98,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
MOLISE	1	22	22	17	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	17	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
PA BOLZANO	1	23	15	15	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	15	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
PA TRENTO	1	17	17	15	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	15	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
PIEMONTE	11	109	109	90	0	1	89	0	0	0	0	0	0	0	90	0,00	1,11	98,89	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
PUGLIA	10	63	62	62	0	4	56	0	0	2	0	0	0	0	62	0,00	6,45	90,32	0,00	0,00	3,23	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
SARDEGNA**	10	939	61	61	0	0	40	0	0	0	12	9	0	0	61	0,00	0,00	65,57	0,00	0,00	0,00	19,67	14,75	0,00	0,00	100		
SICILIA	6	102	102	85	0	11	73	0	0	0	0	0	1	0	85	0,00	12,94	85,88	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100			
TOSCANA***	3	200	97	97	0	1	95	0	1	0	0	0	0	0	97	0,00	1,03	97,94	0,00	1,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
UMBRIA	4	416	54	54	0	1	50	0	0	3	0	0	0	0	54	0,00	1,85	92,59	0,00	0,00	5,56	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
VALLE D'AOSTA	1	2	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100		
VENETO	14	233	233	233	0	2	230	0	0	0	1	0	0	0	233	0,00	0,86	98,71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,43	0,00	0,00	100		
ITALIA	<b>112</b>	<b>9866</b>	<b>1799</b>	<b>1745</b>	<b>4</b>	<b>49</b>	<b>1645</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1745</b>	<b>0,20</b>	<b>3,52</b>	<b>93,83</b>	<b>0,07</b>	<b>0,47</b>	<b>0,41</b>	<b>0,66</b>	<b>0,59</b>	<b>0,15</b>	<b>0,09</b>	<b>0,03</b>	<b>100</b>

†Include il lignaggio parentale B.1.1.529 e tutti i lignaggi discendenti (BA.n) (ref 3). Include, inoltre, i ricombinanti BA.1/BA.2 (ad es. XE, XJ, XK, etc.), come da documento WHO tracking SARS-CoV-2 variants" (ref 4).

\*\*La Regione Sardegna comunica che per i 21 campioni del Centro Nord Sardegna è stato sequenziato solo il gene S (12 XJ e 9 XM).

\*\*\*La Regione Toscana comunica che ulteriori 103 campioni sono stati analizzati attraverso metodiche molecolari di screening e risultati positivi per Omicron lignaggio BA.2.



**Tabella 4.**

Regione/PA	Lignaggio BA.2 e relativi sottolignaggi																				
	BA.2	BA.2.1	BA.2.2	BA.2.3	BA.2.5	BA.2.7	BA.2.8	BA.2.9	BA.2.10	BA.2.10.1	BA.2.12	BA.2.12.1	BA.2.12.2	BA.2.18	BA.2.21	BA.2.22	BA.2.23	BA.2.25	BA.2.31	BA.2.33	TOTALE
ABRUZZO	56			1				2	2		1										62
BASILICATA	14																				14
CALABRIA	18							16													34
CAMPANIA	77			12			1	29												1	120
EMILIA ROMAGNA	110	1		10				36			1	1					4		1		164
FRIULI VENEZIA GIULIA*	41			2				21			1	1						1			67
LAZIO	67			14	1			18	1		1	1				1					104
LIGURIA	35			1				8													44
LOMBARDIA	231	2		12	1	1		38	3	1	1					1	1				292
MARCHE	61											1									62
MOLISE	13			1				3													17
PA BOLZANO	14							1													15
PA TRENTO	13							1									1				15
PIEMONTE	69			3				16								1					89
PUGLIA	49			4				3													56
SARDEGNA	35			2				3													40
SICILIA	42		10	3				15	1								2				73
TOSCANA	71			6				13					1				4				95
UMBRIA	39			2				7	1					1							50
VALLE D'AOSTA	1							1													2
VENETO	189	1		4				31		1				3	1						230
ITALIA	1245	4	10	77	2	1	1	262	8	2	5	4	1	4	1	3	12	1	1	1	1645

\*\*La Regione Friuli Venezia Giulia comunica un campione addizionale classificato BA.2 da Pangolin ed XT da Nextclade.

## Limiti

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

- in alcune Regioni/PPAA il metodo di campionamento potrebbe essere disomogeneo e non random;
- 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 e la diffusione geografica).

## Conclusioni

Per stimare la prevalenza delle varianti di SARS-CoV-2 circolanti nel Paese si è ritenuto opportuno organizzare ripetute indagini di prevalenza rapide sul territorio nazionale.

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 accurate relative alla tipizzazione genomica su un numero significativo di campioni positivi raccolti sull'intero territorio italiano.

La variante Omicron risulta ormai virtualmente l'unica variante di SARS-CoV-2 circolante nel nostro Paese. In questa ultima indagine, BA.2 rappresenta il 93,83% tra le varianti Omicron. Quest'ultimo risultato è in linea con quanto riportato in altri Paesi europei e non.

In questa indagine sono state rilevate 12 sequenze riconducibili a BA.4 e 6 sequenze riconducibili a BA.5, pari allo 0,47% e 0,41% del totale delle sequenze Omicron, rispettivamente.

A tal proposito, si ricorda che L'ECDC ha recentemente introdotto BA.4 e BA.5 (e relativi sotto-lignaggi) tra le Variants of Interest (VOIs), mentre BA.2 (e relativi sottolignaggi) con sostituzione L452X nella proteina spike e BA.3 (e relativi sottolignaggi) risultano classificati tra le Variants Under Monitoring (VUMs)<sup>3</sup>.

Il numero di casi attribuibili a BA.4 e BA.5 è in crescita in diversi Paesi. Tali lignaggi in Sud Africa stanno sostituendo BA.2 raggiungendo oltre il 50% dei casi sequenziati dalla prima settimana di aprile 2022 in poi. In base alle informazioni diffuse dal



WHO<sup>5</sup>, il profilo mutazionale caratteristico della spike di BA.4 e BA.5 potrebbe essere associato a cambiamenti nelle caratteristiche virali.

In questa indagine sono state identificate alcune sequenze riconducibili a possibili ricombinati BA.1/BA.2 da considerare, al momento e come suggerito da WHO<sup>4</sup>, come sotto-lignaggi della variante omicron, e da seguire con attenzione nell'evoluzione del virus SARS-CoV-2. La classificazione dei ricombinanti della variante omicron è in continuo aggiornamento man mano che vengono raccolti ed esaminati nuovi dati di sequenziamento di SARS-CoV-2.

Questi risultati, per quanto non privi di limiti e *bias*, permettono di stabilire l'ormai assoluta predominanza della variante omicron nel nostro Paese, e in particolare del sotto-lignaggio BA.2.

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. 0023608 del 29/04/20221 "Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia"
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 5 May 2022. <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. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 4 May 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---4-may-2022>