

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

Obiettivo

Come riportato nella Circolare del Ministero della Salute n. 0038213 del 07/12/2023 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 dall'11 al 17 dicembre 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 6 dicembre 2023) e stimare questa prevalenza con una precisione ε e livello di confidenza $(1 - \alpha)\%$ è dato dalla seguente formula:

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

L'ampiezza campionaria necessaria per stimare una prevalenza del 5% a livello nazionale con precisione del 2% e confidenza del 95% è quindi 452 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 il 6 dicembre 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 28 dicembre 2023.

Tabella 1.

Regione/PA	Casi notificati il 6/12/2023	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	558	22
Basilicata	26	1
Calabria	109	5
Campania	533	21
Emilia-Romagna	683	27
Friuli Venezia Giulia	193	8
Lazio	1217	47
Liguria	243	10
Lombardia	2027	78
Marche	219	9
Molise	46	2
P.A. Bolzano	31	2
P.A. Trento	88	4
Piemonte	723	28
Puglia	480	19
Sardegna	18	1
Sicilia	16	1
Toscana	535	21
Umbria	212	9
Valle d'Aosta	13	1
Veneto	3535	136
TOTALE	11505	452

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 1519 campioni confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 927 campioni e 913 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:

50 riconducibili a	XBB.1.5
43 riconducibili a	XBB.1.9 [∨]
286 riconducibili a	EG.5
15 riconducibili a	XBB.1.16
8 riconducibili a	XBB.2.3
7 riconducibili a	XBB [∨]
92 riconducibili a	BA.2.86 [∨]
372 riconducibili a	JN.1
5 riconducibili a	DV.7

[∨]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 dall' 11 al 17 dicembre 2023, sono:

3,8%	range (0,0 - 21,4%)	XBB.1.5
5,5%	range (0,0 - 100%)	XBB.1.9 [∨]
30,6%	range (0,0 - 100%)	EG.5
1,3%	range (0,0 - 5,3%)	XBB.1.16
1,0%	range (0,0 - 4,2%)	XBB.2.3
0,6%	range (0,0 - 12,5%)	XBB [∨]
13,2%	range (0,0 - 61,3%)	BA.2.86 [∨]
38,1%	range (0,0 - 57,3%)	JN.1
0,2%	range (0,0 - 13,3%)	DV.7

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

Un totale di 71 diversi lignaggi è stato identificato tra le 913 sequenze investigate; tra questi, JN.1 (n=366), JG.3 (n=77) e HV.1 (n=63) sono risultati essere i più frequenti.

Tabella 2a.

REGIONE/PA	N. Lab	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi
ABRUZZO	1	398	11	11
BASILICATA	1	18	1	1
CALABRIA	3	68	6	5
CAMPANIA	3	ND°	31	31
EMILIA ROMAGNA	3	27	27	27
FRIULI VENEZIA GIULIA	5	83	32	30
LAZIO*	1	77	76	75
LIGURIA	4	45	12	12
LOMBARDIA	13	205	203	201
MARCHE	1	30	30	30
MOLISE	1	55	15	15
PA BOLZANO	1	19	19	19
PA TRENTO	1	16	16	16
PIEMONTE	11	28	28	24
PUGLIA	8	105	105	101
SARDEGNA	4	27	27	27
SICILIA	4	28	28	28
TOSCANA	3	70	70	70
UMBRIA	4	72	42	42
VALLE D'AOSTA	2	1	1	1
VENETO	9	147	147	147
ITALIA	83	1519	927	913

° Non Disponibile.

*Include i risultati provenienti dal Laboratorio di Sanità Militare (n. 3 campioni positivi in RT-PCR, n. 3 campioni sequenziati, n. 3 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.2.86 ^	JN.1 §	DV.7 §	Altro lignaggio~
ABRUZZO	0	1	4	0	0	0	0	0	0	6
BASILICATA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CALABRIA	0	1	2	0	0	0	1	1	0	0
CAMPANIA	0	3	9	0	0	0	19	0	0	0
EMILIA ROMAGNA	2	1	7	0	0	0	2	13	0	2
FRIULI VENEZIA GIULIA	1	3	10	0	1	0	1	12	0	2
LAZIO*	1	0	19	2	1	1	7	43	0	1
LIGURIA	0	2	3	0	0	0	1	6	0	0
LOMBARDIA	13	12	63	4	3	2	9	88	0	7
MARCHE	3	1	9	0	1	0	1	15	0	0
MOLISE	1	0	2	0	0	0	0	8	2	2
PA BOLZANO	0	2	6	1	0	0	1	9	0	0
PA TRENTO	1	1	7	0	0	2	5	0	0	0
PIEMONTE	0	1	7	0	1	0	2	11	0	2
PUGLIA	10	2	36	1	0	0	14	35	0	3
SARDEGNA	1	0	6	0	0	0	4	14	2	0
SICILIA	6	0	8	1	0	0	0	12	0	1
TOSCANA	2	3	24	1	0	0	3	35	0	2
UMBRIA	3	0	15	1	0	0	1	19	0	3
VALLE D'AOSTA	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
VENETO	6	9	48	4	1	2	21	51	1	4
ITALIA	50	43	286	15	8	7	92	372	5	35

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, XCH, XCH.1, XCL, XCM, XCP, XDD.

Tabella 2c.

REGIONE/PA	Prevalenza (%) #									
	XBB.1.5 §	XBB.1.9 ^	EG.5 §	XBB.1.16 §	XBB.2.3 §	XBB ^	BA.2.86 ^	JN.1 §	DV.7 §	Altro lignaggio~
ABRUZZO	0,0	9,1	36,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	54,5
BASILICATA	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CALABRIA	0,0	20,0	40,0	0,0	0,0	0,0	20,0	20,0	0,0	0,0
CAMPANIA	0,0	9,7	29,0	0,0	0,0	0,0	61,3	0,0	0,0	0,0
EMILIA ROMAGNA	7,4	3,7	25,9	0,0	0,0	0,0	7,4	48,1	0,0	7,4
FRIULI VENEZIA GIULIA	3,3	10,0	33,3	0,0	3,3	0,0	3,3	40,0	0,0	6,7
LAZIO*	1,3	0,0	25,3	2,7	1,3	1,3	9,3	57,3	0,0	1,3
LIGURIA	0,0	16,7	25,0	0,0	0,0	0,0	8,3	50,0	0,0	0,0
LOMBARDIA	6,5	6,0	31,3	2,0	1,5	1,0	4,5	43,8	0,0	3,5
MARCHE	10,0	3,3	30,0	0,0	3,3	0,0	3,3	50,0	0,0	0,0
MOLISE	6,7	0,0	13,3	0,0	0,0	0,0	0,0	53,3	13,3	13,3
PA BOLZANO	0,0	10,5	31,6	5,3	0,0	0,0	5,3	47,4	0,0	0,0
PA TRENTO	6,3	6,3	43,8	0,0	0,0	12,5	31,3	0,0	0,0	0,0
PIEMONTE	0,0	4,2	29,2	0,0	4,2	0,0	8,3	45,8	0,0	8,3
PUGLIA	9,9	2,0	35,6	1,0	0,0	0,0	13,9	34,7	0,0	3,0
SARDEGNA	3,7	0,0	22,2	0,0	0,0	0,0	14,8	51,9	7,4	0,0
SICILIA	21,4	0,0	28,6	3,6	0,0	0,0	0,0	42,9	0,0	3,6
TOSCANA	2,9	4,3	34,3	1,4	0,0	0,0	4,3	50,0	0,0	2,9
UMBRIA	7,1	0,0	35,7	2,4	0,0	0,0	2,4	45,2	0,0	7,1
VALLE D'AOSTA	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
VENETO	4,1	6,1	32,7	2,7	0,7	1,4	14,3	34,7	0,7	2,7
ITALIA	3,8	5,5	30,6	1,3	1,0	0,6	13,2	38,1	0,2	5,5

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, XCH, XCH.1, XCL, XCM, XCP, XDD.

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.

JN.1 (discendente di BA.2.86), la cui proporzione è risultata in crescita nelle ultime settimane⁶, rappresenta la variante prevalente in questa indagine (38,1%), con un range per Regione/PA compreso tra 0% e 57,3%. Un rapido incremento nella proporzione di JN.1 è stato osservato anche a livello globale, determinandone, in tempi recenti, l'inclusione tra le Varianti di Interesse (VOI) dall'OMS⁴. Inoltre, JN.1 mostra rispetto al lignaggio parentale BA.2.86.1, una mutazione addizionale in una regione chiave per il riconoscimento anticorpale (S:L455S). In base alle evidenze attualmente disponibili, JN.1 non sembra porre rischi addizionali per la salute pubblica rispetto agli altri lignaggi co-circolanti⁷.

Continuano a circolare, se pur con valori di prevalenza in diminuzione, diversi ceppi virali ricombinanti riconducibili a XBB, ed in particolare alla variante d'interesse EG.5 (prevalenza nazionale stimata al 30,6% vs. 52,1% 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. 0038213-07/12/2023 “Stima della prevalenza delle principali varianti di SARS-CoV-2 circolanti in Italia”.
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=97844&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 15 December 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. Sorveglianza integrata COVID-19: i principali dati nazionali.
<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>
7. WHO. JN.1 Initial Risk Evaluation, 18 December 2023. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/18122023_jn.1_ire_clean.pdf?sfvrsn=6103754a_3