

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

Obiettivo

Come riportato nella Circolare del Ministero della Salute n. 0032300-13/10/2023 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 16 al 22 ottobre 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'11 ottobre 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 437 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'11 ottobre 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 30 ottobre 2023.

Tabella 1.

Regione/PA	Casi notificati l'11/10/2023	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	143	9
Basilicata	8	1
Calabria	190	12
Campania	628	39
Emilia-Romagna	635	40
Friuli Venezia Giulia	104	7
Lazio	769	48
Liguria	149	10
Lombardia	1456	91
Marche	104	7
Molise	20	2
P.A. Bolzano	55	4
P.A. Trento	56	4
Piemonte	701	44
Puglia	228	15
Sardegna	74	5
Sicilia	42	3
Toscana	414	26
Umbria	156	10
Valle d'Aosta	37	3
Veneto	906	57
TOTALE	6875	437

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 84 Laboratori.

Come mostrato in Tabella 2a, da 1103 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 831 campioni e 816 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:

95	riconducibili a	XBB.1.5
72	riconducibili a	XBB.1.16
412	riconducibili a	EG.5
83	riconducibili a	XBB.1.9 [∨]
56	riconducibili a	XBB.2.3
23	riconducibili a	XBB [∨]
30	riconducibili a	DV.7
11	riconducibili a	BA.2.86

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

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 16 al 22 settembre 2023, sono:

12,4%	range (0,0 - 50,0%)	XBB.1.5
8,6%	range (0,0 - 100%)	XBB.1.16
51,0%	range (0,0 - 66,7%)	EG.5
9,5%	range (0,0 - 31,0%)	XBB.1.9 [∨]
6,3%	range (0,0 - 20,0%)	XBB.2.3
3,1%	range (0,0 - 18,2%)	XBB [∨]
4,1%	range (0,0 - 16,2%)	DV.7
1,3%	range (0,0 - 6,3%)	BA.2.86

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

Un totale di 114 diversi lignaggi sono stati identificati tra le 816 sequenze; tra questi, EG.5.1.1 è risultato essere il più frequente (n=86), seguito da EG.5.1.3 (n=63) e HK.3 (n=57).

Si segnala, tra le 34 sequenze classificate come "altro", 19 sono riconducibili a XCH.1.

Tabella 2a.

REGIONE/PA	N. Lab.	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi
ABRUZZO	2	94	16	14
BASILICATA	2	8	1	1
CALABRIA	3	30	14	12
CAMPANIA	3	37	37	37
EMILIA ROMAGNA	3	41	41	41
FRIULI VENEZIA GIULIA	5	38	30	28
LAZIO	1	85	85	85
LIGURIA	3	155	11	11
LOMBARDIA	13	206	206	205
MARCHE	1	13	13	13
MOLISE	1	15	8	8
PA BOLZANO	1	29	29	29
PA TRENTO	1	6	6	2
PIEMONTE	11	47	47	47
PUGLIA	8	43	43	40
SARDEGNA	4	20	20	20
SICILIA	3	3	15	15
TOSCANA	3	54	54	53
UMBRIA	4	56	32	32
VALLE D'AOSTA	2	3	3	3
VENETO	10	120	120	120
ITALIA	84	1103	831	816



Tabella 2b.

REGIONE/PA	Numero #									Prevalenza (%) #								
	XBB.1.5 §	XBB.1.16 §	EG.5 §	XBB.1.9 ^	XBB.2.3 §	XBB ^	DV.7 §	BA.2.86 §	Altro ~	XBB.1.5 §	XBB.1.16 §	EG.5 §	XBB.1.9 ^	XBB.2.3 §	XBB ^	DV.7 §	BA.2.86 §	Altro ~
ABRUZZO	3	1	7	1	0	2	0	0	0	21,4	7,1	50,0	7,1	0,0	14,3	0,0	0,0	0,0
BASILICATA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CALABRIA	1	0	5	2	2	0	1	0	1	8,3	0,0	41,7	16,7	16,7	0,0	8,3	0,0	8,3
CAMPANIA	6	2	16	3	1	1	6	0	2	16,2	5,4	43,2	8,1	2,7	2,7	16,2	0,0	5,4
EMILIA ROMAGNA	6	5	18	5	1	1	2	1	2	14,6	12,2	43,9	12,2	2,4	2,4	4,9	2,4	4,9
FRIULI VENEZIA GIULIA	4	4	11	2	5	0	1	0	1	14,3	14,3	39,3	7,1	17,9	0,0	3,6	0,0	3,6
LAZIO	12	4	46	6	3	2	3	4	5	14,1	4,7	54,1	7,1	3,5	2,4	3,5	4,7	5,9
LIGURIA	1	2	6	0	0	2	0	0	0	9,1	18,2	54,5	0,0	0,0	18,2	0,0	0,0	0,0
LOMBARDIA	18	12	116	23	13	6	6	3	8	8,8	5,9	56,6	11,2	6,3	2,9	2,9	1,5	3,9
MARCHE	2	2	5	2	1	1	0	0	0	15,4	15,4	38,5	15,4	7,7	7,7	0,0	0,0	0,0
MOLISE	0	0	5	0	0	1	1	0	1	0,0	0,0	62,5	0,0	0,0	12,5	12,5	0,0	12,5
PA BOLZANO	1	4	12	9	1	0	0	0	2	3,4	13,8	41,4	31,0	3,4	0,0	0,0	0,0	6,9
PA TRENTO	1	0	1	0	0	0	0	0	0	50,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
PIEMONTE	6	3	27	4	5	1	1	0	0	12,8	6,4	57,4	8,5	10,6	2,1	2,1	0,0	0,0
PUGLIA	6	5	20	2	3	1	1	0	2	15,0	12,5	50,0	5,0	7,5	2,5	2,5	0,0	5,0
SARDEGNA	4	3	9	0	1	1	0	0	2	20,0	15,0	45,0	0,0	5,0	5,0	0,0	0,0	10,0
SICILIA	4	1	5	0	3	0	0	0	2	26,7	6,7	33,3	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	13,3
TOSCANA	4	4	26	7	6	1	1	1	3	7,5	7,5	49,1	13,2	11,3	1,9	1,9	1,9	5,7
UMBRIA	3	3	15	4	2	0	1	2	2	9,4	9,4	46,9	12,5	6,3	0,0	3,1	6,3	6,3
VALLE D'AOSTA	1	0	2	0	0	0	0	0	0	33,3	0,0	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
VENETO	12	16	60	13	9	3	6	0	1	10,0	13,3	50,0	10,8	7,5	2,5	5,0	0,0	0,8
ITALIA	95	72	412	83	56	23	30	11	34	12,4	8,6	51,0	9,5	6,3	3,1	4,1	1,3	3,6

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 BA.2, BA.2.10.1, BQ.1.1, FV.1, GD.1, HW.1.1, XCH, XCH.1, XCL, XCM, XCT.

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, anche in questa indagine, la predominanza di ceppi virali ricombinanti riconducibili a XBB e una elevata variabilità dei ceppi virali circolanti come suggerito dal numero dei lignaggi identificati.

In accordo con quanto descritto su scala globale⁶, EG.5 (variante d'interesse secondo gli organismi internazionali^{3,4}) risulta prevalente e in leggero aumento (51,0% vs. 44,7% della precedente indagine). Si osserva una diminuzione nei valori di prevalenza per XBB.1.16 (8,6% vs. 12,8% della precedente indagine), XBB.1.9 (9,5% vs. 13,2% della precedente indagine) e per XBB.2.3 (6,3% vs. 10,0% della precedente indagine).

Contestualmente, si continua ad osservare la circolazione di discendenti di BA.2.75, ed in particolare della variante sotto monitoraggio DV.7 (4,1%), globalmente in crescita⁶.

La prevalenza di BA.2.86 risulta in aumento (1,3% vs. 0,2% della precedente indagine), come descritto a livello europeo⁶, con un range Regionale/PA compreso tra lo 0% ed il 6,3%. BA.2.86 viene monitorata per la presenza di numerose mutazioni nella proteina spike che la distinguono dal lignaggio parentale BA.2 e dai lignaggi attualmente circolanti, non sembra attualmente essere associata ad una maggiore gravità della malattia.



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. 0032300-13/10/2023 "Stima della prevalenza delle principali varianti di SARS-CoV-2 circolanti in Italia".
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=96633&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 20 October 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. COVID-19 Epidemiological Update - 27 October 2023.
<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---27-october-2023>