

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

Obiettivo

Come riportato nella Circolare del Ministero della Salute n. 0025887-16/08/2023 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 18 al 24 settembre 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 9 agosto 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 426 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 13 settembre 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 2 ottobre 2023.

Tabella 1.

Regione/PA	Casi notificati il 13/09/2023	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	150	11
Basilicata	15	2
Calabria	159	12
Campania	707	50
Emilia-Romagna	451	32
Friuli Venezia Giulia	102	8
Lazio	686	49
Liguria	151	11
Lombardia	1244	88
Marche	84	6
Molise	24	2
P.A. Bolzano	31	3
P.A. Trento	33	3
Piemonte	454	32
Puglia	196	14
Sardegna	120	9
Sicilia	36	3
Toscana	320	23
Umbria	99	7
Valle d'Aosta	11	1
Veneto	845	60
TOTALE	5919	426

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 87 Laboratori.

Come mostrato in Tabella 2a, da 1097 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 779 campioni e 736 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:

85 riconducibili a	XBB.1.5
102 riconducibili a	XBB.1.16
314 riconducibili a	EG.5
107 riconducibili a	XBB.1.9 [∨]
71 riconducibili a	XBB.2.3
29 riconducibili a	XBB [∨]
24 riconducibili a	CH.1.1
2 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 18 al 24 settembre 2023, sono:

10,6%	range (0,0 - 25,0%)	XBB.1.5
12,8%	range (0,0 - 33,3%)	XBB.1.16
44,7%	range (0,0 - 100%)	EG.5
13,2%	range (0,0 - 38,5%)	XBB.1.9 [∨]
10,0%	range (0,0 - 33,3%)	XBB.2.3
4,3%	range (0,0 - 18,2%)	XBB [∨]
3,9%	range (0,0 - 8,3%)	CH.1.1
0,2%	range (0,0 - 1,1%)	BA.2.86

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

Un totale di 79 diversi lignaggi è stato identificato tra le 736 sequenze analizzate; tra questi, EG.5.1.1 è risultato essere il più frequente (n=104), seguito da EG.5.1.3 (n=76) ed EG.5.1 (n=60).

Tabella 2a.

REGIONE/PA	N. Lab	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi
ABRUZZO	2	71	26	25
BASILICATA	2	6	1	1
CALABRIA	3	94	14	12
CAMPANIA	3	NA	50	38
EMILIA ROMAGNA	3	33	33	33
FRIULI VENEZIA GIULIA	5	24	24	21
LAZIO	1	74	74	68
LIGURIA	5	198	12	12
LOMBARDIA	13	207	205	195
MARCHE	1	12	12	12
MOLISE	1	14	8	8
PA BOLZANO	1	20	20	17
PA TRENTO	1	6	6	6
PIEMONTE	11	41	41	41
PUGLIA	10	52	50	46
SARDEGNA	4	23	23	21
SICILIA	4	13	13	13
TOSCANA	3	38	38	38
UMBRIA	4	76	34	34
VALLE D'AOSTA	2	1	1	1
VENETO	8	94	94	94
ITALIA	87	1097	779	736

NA: non applicabile



Tabella 2b.

REGIONE/PA	Numero †								
	XBB.1.5 §	XBB.1.16 §	EG.5 §	XBB.1.9 ^	XBB.2.3 §	XBB ^	CH.1.1 §	BA.2.86 §	Altro ~
ABRUZZO	5	5	11	1	3	0	0	0	0
BASILICATA	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CALABRIA	1	1	1	2	4	2	1	0	0
CAMPANIA	2	6	23	0	4	0	3	0	0
EMILIA ROMAGNA	4	3	14	4	1	6	1	0	0
FRIULI VENEZIA GIULIA	3	7	6	4	1	0	0	0	0
LAZIO	5	6	37	9	6	3	2	0	0
LIGURIA	2	1	3	1	3	1	1	0	0
LOMBARDIA	32	24	90	17	19	6	6	1	0
MARCHE	3	0	2	4	2	1	0	0	0
MOLISE	1	2	2	2	0	1	0	0	0
PA BOLZANO	1	4	8	2	2	0	0	0	0
PA TRENTO	0	1	4	0	1	0	0	0	0
PIEMONTE	4	6	16	10	2	3	0	0	0
PUGLIA	5	5	20	12	1	1	1	0	1
SARDEGNA	4	3	10	2	1	1	0	0	0
SICILIA	2	3	2	5	0	0	1	0	0
TOSCANA	3	8	13	10	2	0	2	0	0
UMBRIA	2	9	14	6	3	0	0	0	0
VALLE D'AOSTA	0	0	1	0	0	0	0	0	0
VENETO	6	8	37	16	16	4	6	1	0
ITALIA	85	102	314	107	71	29	24	2	2

† 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.5.1.3 e BQ.1.1.

Tabella 2c.

REGIONE/PA	Prevalenza (%) †								
	XBB.1.5 §	XBB.1.16 §	EG.5 §	XBB.1.9 ^	XBB.2.3 §	XBB ^	CH.1.1 §	BA.2.86 §	Altro ~
ABRUZZO	20,0	20,0	44,0	4,0	12,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BASILICATA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
CALABRIA	8,3	8,3	8,3	16,7	33,3	16,7	8,3	0,0	0,0
CAMPANIA	5,3	15,8	60,5	0,0	10,5	0,0	7,9	0,0	0,0
EMILIA ROMAGNA	12,1	9,1	42,4	12,1	3,0	18,2	3,0	0,0	0,0
FRIULI VENEZIA GIULIA	14,3	33,3	28,6	19,0	4,8	0,0	0,0	0,0	0,0
LAZIO	7,4	8,8	54,4	13,2	8,8	4,4	2,9	0,0	0,0
LIGURIA	16,7	8,3	25,0	8,3	25,0	8,3	8,3	0,0	0,0
LOMBARDIA	16,4	12,3	46,2	8,7	9,7	3,1	3,1	0,5	0,0
MARCHE	25,0	0,0	16,7	33,3	16,7	8,3	0,0	0,0	0,0
MOLISE	12,5	25,0	25,0	25,0	0,0	12,5	0,0	0,0	0,0
PA BOLZANO	5,9	23,5	47,1	11,8	11,8	0,0	0,0	0,0	0,0
PA TRENTO	0,0	16,7	66,7	0,0	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0
PIEMONTE	9,8	14,6	39,0	24,4	4,9	7,3	0,0	0,0	0,0
PUGLIA	10,9	10,9	43,5	26,1	2,2	2,2	2,2	0,0	2,2
SARDEGNA	19,0	14,3	47,6	9,5	4,8	4,8	0,0	0,0	0,0
SICILIA	15,4	23,1	15,4	38,5	0,0	0,0	7,7	0,0	0,0
TOSCANA	7,9	21,1	34,2	26,3	5,3	0,0	5,3	0,0	0,0
UMBRIA	5,9	26,5	41,2	17,6	8,8	0,0	0,0	0,0	0,0
VALLE D'AOSTA	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
VENETO	6,4	8,5	39,4	17,0	17,0	4,3	6,4	1,1	0,0
ITALIA	10,6	12,8	44,7	13,2	10,0	4,3	3,9	0,2	0,3

† 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.5.1.3 e BQ.1.1.

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/PPAA, l'ampiezza campionaria potrebbe essere esigua in conseguenza del basso numero di casi notificati, pertanto 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.

Nella presente indagine, si conferma una predominanza di ceppi virali omicron tra cui si osservano numerosi ricombinanti riconducibili a XBB e relativi sotto-lignaggi. Tra questi, in accordo con quanto osservato in diversi Paesi⁶, si conferma la netta prevalenza di EG.5 (variante d'interesse secondo gli organismi internazionali^{3,4}) che, in questa indagine, è stata identificata nel 44,7% delle sequenze analizzate. Si osserva una tendenza alla diminuzione nei valori di prevalenza di XBB.1.5 (10,6% vs 13,4% della precedente indagine, agosto 2023). Continua la co-circolazione di discendenti della variante di Omicron BA.2, ed in particolare della variante sotto monitoraggio CH.1.1 (3,9%, vs. 2,3% della precedente indagine, agosto 2023).

Il numero di sequenze riconducibili a BA.2.86, variante sotto monitoraggio per la presenza di numerose mutazioni nella proteina spike che la distinguono dal lignaggio parentale BA.2, risulta contenuto in questa indagine. A livello internazionale, il limitato numero di sequenze attribuibili a BA.2.86⁶ non consente, ad oggi, di valutare eventuali variazioni nel quadro clinico ad essa associato.



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 ad una 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. 0025887-16/08/2023 "Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia".
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2023&codLeg=95918&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 21 September 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. GISAIID. Tracking Variants. <https://gisaid.org/>