

2022

**Stima della prevalenza delle varianti VOC (*Variant Of Concern*) e di altre varianti
di SARS-CoV-2 in Italia
(indagine del 07/03/2022)**

Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 15862 del 04/03/2022¹, al fine di stimare la prevalenza delle varianti VOC (Variant of Concern) e di altre varianti in Italia, ed in particolare della variante omicron e dei suoi sottolineaggi, 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 (Provincie 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 7 Marzo 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 ε e livello di confidenza $(1 - \alpha)\%$ è dato dalla seguente formula

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

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 2 Marzo 2022.

Tabella 1.

Macroarea	Casi notificati al 02/03/2022	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Nord-Est	7061	431
Nord-Ovest	7699	433
Centro	6725	430
Sud e Isole	14944	447
TOTALE	36429	1741

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

Tabella 2.

Regione	Macroarea	Casi notificati al 02/03/2022	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	Sud	1085	7,3%	33
Basilicata	Sud	399	2,7%	12
Calabria	Sud	1566	10,5%	47
Campania	Sud	3650	24,4%	109
Emilia-Romagna	Nord-Est	2421	34,3%	148
Friuli Venezia Giulia	Nord-Est	585	8,3%	36
Lazio	Centro	2312	34,4%	148
Liguria	Nord-Ovest	985	12,8%	56
Lombardia	Nord-Ovest	4713	61,2%	264
Marche	Centro	1092	16,2%	70
Molise	Sud	320	2,1%	10
P.A. Bolzano	Nord-Est	377	5,3%	23
P.A. Trento	Nord-Est	244	3,5%	15
Piemonte	Nord-Ovest	1961	25,5%	110
Puglia	Sud	3302	22,1%	98
Sardegna	Isole	1172	7,8%	35
Sicilia	Isole	3450	23,1%	103
Toscana	Centro	2413	35,9%	154
Umbria	Centro	908	13,5%	58
Valle d'Aosta	Nord-Ovest	40	0,5%	3
Veneto	Nord-Est	3434	48,6%	209
TOTALE		36429		1741

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-2², 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 16 marzo 2022.

Risultati

In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 117 laboratori regionali e il Laboratorio di Sanità Militare.

Come mostrato in Tabella 3, da 5845 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 2041 campioni e classificati in base al lignaggio o al clade di appartenenza (software Pangolin v.3.1.20 e PangoLEARN 2022/02/28; Nextclade v.1.10.3 e 1.11.0).

In dettaglio, tra le 1984 sequenze ottenute per l'analisi ne sono state individuate:

- a) N. 1981 riconducibili a SARS-CoV-2 variante omicron
- b) N. 2 riconducibili a SARS-CoV-2 variante delta

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 7 marzo 2021, sono le seguenti:

99.86% (range: 99.2% - 100%)	variante omicron
0.08% (range: 0.0% - 0.8%)	variante delta

Tra le sequenze classificate come BA.1 (pari al 55,78%), il 56.6% è risultato appartenere al sotto-lignaggio BA.1.1.

BA.2 (pari al 44,07%) è stata riscontrata nella quasi totalità delle Regioni/PPAA (range 0,0 – 79,7%) (Tab.3).

Tabella 3.

REGIONE/PA	N. Laboratori	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi	Numero						Prevalenza				
					DELTA [^]	OMICRON [†]			Altre varianti	DELTA [^]	Prevalenza			Altre varianti	
						Sotto-lignaggio non assegnato	BA.1 (Clade 21K)	BA.2 (Clade 21L)			Totale Omicron	BA.1 (Clade 21K)	BA.2 (Clade 21L)		Totale Omicron
ABRUZZO	2	462	55	55	0	0	42	13	55	0	0,0	76,4	23,6	100,0	0,0
BASILICATA	2	219	12	12	0	0	9	3	12	0	0,0	75,0	25,0	100,0	0,0
CALABRIA	4	1493	50	47	0	0	30	17	47	0	0,0	63,8	36,2	100,0	0,0
CAMPANIA	3	318	135	135	0	0	95	39	134	1 [§]	0,0	70,4	28,9	99,3	0,7
EMILIA ROMAGNA	3	142	139	139	0	0	58	81	139	0	0,0	41,7	58,3	100,0	0,0
FRIULI VENEZIA GIULIA	8	98	50	44	0	0	18	26	44	0	0,0	40,9	59,1	100,0	0,0
LAZIO*	4	200	200	181	0	0	95	86	181	0	0,0	52,5	47,5	100,0	0,0
LIGURIA	9	506	60	59	0	0	12	47	59	0	0,0	20,3	79,7	100,0	0,0
LOMBARDIA	17	328	326	320	1 [#]	0	119	200	319	0	0,3	37,2	62,5	99,7	0,0
MARCHE	5	68	68	68	0	0	40	28	68	0	0,0	58,8	41,2	100,0	0,0
MOLISE	1	19	17	17	0	0	10	7	17	0	0,0	58,8	41,2	100,0	0,0
PA BOLZANO	1	79	28	28	0	0	7	21	28	0	0,0	25,0	75,0	100,0	0,0
PA TRENTO	1	15	15	12	0	0	9	3	12	0	0,0	75,0	25,0	100,0	0,0
PIEMONTE	13	120	120	104	0	1	47	56	104	0	0,0	45,6	54,4	100,0	0,0
PUGLIA	10	108	108	108	0	0	71	37	108	0	0,0	65,7	34,3	100,0	0,0
SARDEGNA	10	761	79	76	0	0	45	31	76	0	0,0	59,2	40,8	100,0	0,0
SICILIA	5	222	188	188	0	0	131	57	188	0	0,0	69,7	30,3	100,0	0,0
TOSCANA**	3	223	119	119	1 [~]	0	62	56	118	0	0,8	52,1	47,1	99,2	0,0
UMBRIA	4	252	60	60	0	0	21	39	60	0	0,0	35,0	65,0	100,0	0,0
VALLE D'AOSTA	1	3	3	3	0	0	3	0	3	0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
VENETO	12	209	209	209	0	1	128	80	209	0	0,0	61,5	38,5	100,0	0,0
ITALIA	118	5845	2041	1984	2	2	1052	927	1981	1	0,08%	55,78%	44,07%	99,86%	0,07%

[^] La variante Delta include il lignaggio parentale B.1.617.2 e tutti i sotto-lignaggi AY.n come da documento ECDC "SARS-CoV-2 variants of concern as of 11 March 2022"^{ns}.

[†] La variante Omicron include il lignaggio parentale B.1.529 e tutti i sotto-lignaggi BA.n come da documento ECDC "SARS-CoV-2 variants of concern as of 11 March 2022"^{ns}.

*inclusi i risultati del laboratorio di Sanità Militare: n. 28 campioni positivi in RT-PCR, n. 28 campioni sequenziati, n. 28 sequenze ottenute per l'analisi, n. 28 sequenze classificate come Omicron, di cui 14 BA.1 e 14 BA.2).

**La Regione Toscana comunica che ulteriori 104 campioni positivi in RT-PCR sono stati analizzati attraverso metodiche di screening (n.1 variante Delta e n.103 variante Omicron, di cui 68 BA.1 e 35 BA.2).

[#]AY.122. [~]AY.43. [§]B.1.1.277



Limiti

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

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

Conclusioni

Per stimare la prevalenza delle varianti e delle sottovarianti di SARS-CoV-2 circolanti nel Paese, oltre a raccogliere ed analizzare tutte le sequenze effettuate nel tempo sulla piattaforma di sorveglianza genomica I-Co-Gen, 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 predominante nel nostro Paese (prevalenza stimata a livello nazionale pari a 99.9%). Si ricorda, a tal proposito, che nell'indagine precedente, relativa ai campioni prelevati il 31/01/2022, la prevalenza era al 99.1%.

Questi risultati, per quanto non privi di limiti e bias, permettono di stabilire l'ormai assoluta predominanza della variante omicron nel nostro Paese, in linea con quanto già segnalato in altri Paesi Europei.

In questa indagine sono state rilevate 927 sequenze riconducibili a BA.2, pari al 44,07% delle sequenze Omicron. In base alle ultime evidenze disponibili, il "Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution" (TAG-VE) del WHO suggerisce che BA.2 dovrebbe continuare ad essere monitorata con attenzione^{4,5} al fine di accumulare evidenze relative alla sua trasmissibilità. Per i dati finora riportati, non si evidenzia una differenza nella gravità della malattia associata ai due sottolignaggi.



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 ed 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. 15862 del 04/03/2022 "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=2022&codLeg=86082&parte=1%20&serie=null>
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. SARS-CoV-2 variants of concern as of 11 March 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
4. Statement on Omicron sublineage BA.2. Disponibile al sito <https://www.who.int/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2>
5. GISAID. Regional trends of Omicron variant sublineages in sequences collected from 2022-02-15 to 2022-03-15. <https://www.epicov.org/epi3/frontend#lightbox-352750277>

Codice campo modificato