

**Stima della prevalenza delle varianti VOC (*Variant Of Concern*)
e di altre varianti
di SARS-CoV-2 in Italia**

(Indagine del 05/07/2022)

Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 31267 del 01/07/2022¹, 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 5 Luglio 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 30/06/2022.

Tabella 1.

Macroarea	Casi notificati al 30/06/2022	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Nord-Est	18064	447
Nord-Ovest	18596	448
Centro	16561	445
Sud e Isole	30053	453
TOTALE	83274	1793

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 30 /06/ 2022 sul totale di casi notificati nella macroarea di riferimento (Tabella 2).

Tabella 2.

Regione	Macroarea	Casi notificati al 30/06/2022	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	Sud	2309	8%	35
Basilicata	Sud	693	2%	11
Calabria	Sud	1990	7%	30
Campania	Sud	9946	33%	149
Emilia-Romagna	Nord-Est	6384	35%	158
Friuli Venezia Giulia	Nord-Est	1928	11%	48
Lazio	Centro	7756	47%	208
Liguria	Nord-Ovest	1860	10%	45
Lombardia	Nord-Ovest	12082	65%	290
Marche	Centro	2177	13%	59
Molise	Sud	345	1%	6
P.A. Bolzano	Nord-Est	630	3%	16
P.A. Trento	Nord-Est	565	3%	14
Piemonte	Nord-Ovest	4563	25%	110
Puglia	Sud	5314	18%	80
Sardegna	Isole	2733	9%	41
Sicilia	Isole	6723	22%	101
Toscana	Centro	5068	31%	136
Umbria	Centro	1560	9%	42
Valle d'Aosta	Nord-Ovest	91	0%	3
Veneto	Nord-Est	8557	47%	211
TOTALE		83274		1793

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 14 Luglio 2022.

Risultati

In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 108 laboratori regionali e il Laboratorio di Sanità Militare.

Come mostrato in Tabella 3, da 3990 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 1876 campioni e 1782 sono stati classificati in base al lignaggio (Pangolin v. 4.1.1).

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

1782 riconducibili a SARS-CoV-2

variante omicron

di cui:

5	B.1.1.529
9	BA.1
172	BA.2
239	BA.4
1356	BA.5
1	XN (ricombinante BA.1/BA.2)

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 5 luglio 2022, sono:

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

di cui:

0,21% range (0% - 1,5%)	B.1.1.529
0,65% range (0% - 3,1%)	BA.1
10,32% range (0% - 33,3%)	BA.2
13,22% range (0% - 41,7%)	BA.4
75,53% range (56,7% - 100%)	BA.5
0,06% range (0% - 1,1%)	XN

Come indicato nella Tabella 4, tra le 1356 BA.5, sono stati identificati 12 sotto-lignaggi (BA.5.n), oltre al lignaggio parentale BA.5; BA.5.1 è risultato il più frequente ($n=627$).

Tra le 239 BA.4, sono stati identificati 4 sotto-lignaggi (BA.4.n), oltre al lignaggio parentale rappresentato da 172 sequenze.

Tra le 172 BA.2, sono stati identificati 17 sotto-lignaggi (BA.2.n), oltre al lignaggio parentale rappresentato, in questa indagine, da 65 sequenze.

Tabella 3.

REGIONE/PA	N. Lab	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.4^	BA.5^	XN	Totale	B.1.1.529	BA.1	BA.2	BA.4	BA.5	XN	Totale
ABRUZZO	2	103	39	39			4	6	29		39	0,0	0,0	10,3	15,4	74,4	0,0	100,0
BASILICATA	2	191	11	11			1		10		11	0,0	0,0	9,1	0,0	90,9	0,0	100,0
CALABRIA	4	167	35	30			10	3	17		30	0,0	0,0	33,3	10,0	56,7	0,0	100,0
CAMPANIA	3	706	135	130		4	13	22	91		130	0,0	3,1	10,0	16,9	70,0	0,0	100,0
EMILIA ROMAGNA	3	154	154	147			7	21	119		147	0,0	0,0	4,8	14,3	81,0	0,0	100,0
FRIULI VENEZIA GIULIA	7	219	69	61			5	9	47		61	0,0	0,0	8,2	14,8	77,0	0,0	100,0
LAZIO*	1	164	164	163			21	17	125		163	0,0	0,0	12,9	10,4	76,7	0,0	100,0
LIGURIA	6	535	45	44			6	1	37		44	0,0	0,0	13,6	2,3	84,1	0,0	100,0
LOMBARDIA	17	385	384	335	5	4	26	51	249		335	1,5	1,2	7,8	15,2	74,3	0,0	100,0
MARCHE	5	62	62	61			2	14	45		61	0,0	0,0	3,3	23,0	73,8	0,0	100,0
MOLISE	1	32	29	29			3	2	24		29	0,0	0,0	10,3	6,9	82,8	0,0	100,0
PA BOLZANO	1	32	24	24			3	2	19		24	0,0	0,0	12,5	8,3	79,2	0,0	100,0
PA TRENTO	1	16	16	12				5	7		12	0,0	0,0	0,0	41,7	58,3	0,0	100,0
PIEMONTE	11	92	92	88			6	11	70	1	88	0,0	0,0	6,8	12,5	79,5	1,1	100,0
PUGLIA	11	72	72	65			6	6	53		65	0,0	0,0	9,2	9,2	81,5	0,0	100,0
SARDEGNA	10	385	63	61			11	9	41		61	0,0	0,0	18,0	14,8	67,2	0,0	100,0
SICILIA	4	147	147	147			15	14	118		147	0,0	0,0	10,2	9,5	80,3	0,0	100,0
TOSCANA**	3	138	77	77			11	10	56		77	0,0	0,0	14,3	13,0	72,7	0,0	100,0
UMBRIA	4	180	48	48			2	7	39		48	0,0	0,0	4,2	14,6	81,3	0,0	100,0
VALLE D'AOSTA	1	3	3	3					3		3	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0
VENETO	11	207	207	207		1	20	29	157		207	0,0	0,5	9,7	14,0	75,8	0,0	100,0
ITALIA	108	3990	1876	1782	5	9	172	239	1356	1	1782	0,21%	0,65%	10,32%	13,22%	75,53%	0,06%	100,0%

†Include il lignaggio parentale B.1.1.529 e tutti i lignaggi discendenti, e i ricombinanti BA.1/BA.2 (XN), come da documento WHO "Tracking SARS-CoV-2 variants" (ref. 3).

^ Include il lignaggio parentale e i relativi sottolignaggi.

*Inclusi i risultati del Laboratorio di Sanità Militare: n. 19 campioni positivi in RT-PCR, n. 19 campioni sequenziati, n. 19 sequenze ottenute per l'analisi, n. 19 sequenze classificate come Omicron (n. 3 BA.2, n. 3 BA.4 e n. 13 BA.5)

**La Regione Toscana comunica che ulteriori 30 campioni sono stati analizzati attraverso metodiche di screening, tutti positivi per Omicron (n. 3 BA.2 e n. 27 BA.5).



Tabella 4.

Regione/PA	Lignaggio BA.5 e sotto-lignaggi													
	BA.5	BA.5.1	BA.5.1.1	BA.5.1.3	BA.5.2	BA.5.2.1	BA.5.2.3	BA.5.3	BA.5.3.1	BA.5.5	BE.1	BE.1.1	BF.1	Totale
ABRUZZO		16			6	5					2			29
BASILICATA	3	1				3					3			10
CALABRIA		11				4			2					17
CAMPANIA	2	51			7	23					6		2	91
EMILIA ROMAGNA	13	43			20	25		1	1	1	14		1	119
FRIULI VENEZIA GIULIA	1	13			3	13					17			47
LAZIO	1	86			10	15		1		1	10		1	125
LIGURIA	20				2	7					7		1	37
LOMBARDIA	22	94			33	53			7	1	33		6	249
MARCHE	11	14	2		4	8					3	3		45
MOLISE		17				4			1		2			24
PA BOLZANO	3	1			3	6					6			19
PA TRENTO		3						1			2		1	7
PIEMONTE	3	29			14	8			3		13			70
PUGLIA	4	36			6	2		1	1		2		1	53
SARDEGNA	4	23			1	3				2	5		3	41
SICILIA	1	82		1	4	16	1		1		7		5	118
TOSCANA	17	18			11	4		2	1		2		1	56
UMBRIA	1	15			10	3					10			39
VALLE D'AOSTA	1	2												3
VENETO	5	72			18	34		3		1	20		4	157
ITALIA	112	627	2	1	152	236	1	9	17	6	164	3	26	1356

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/PPAA, 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 di SARS-CoV-2 circolanti nel Paese si è ritenuto opportuno organizzare ripetute indagini di prevalenza rapide sul territorio nazionale che si aggiungono al flusso settimanale di sequenze caricate settimanalmente sulla piattaforma I-Co-Gen dell'Istituto Superiore di Sanità.

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.

BA.5 risulta essere predominante con una prevalenza a livello nazionale pari a 75.5% (23.15% nell'indagine precedente, 7 giugno 2022) e a livello regionale /PPAA con valori > 50%.

Questo aumento significativo si caratterizza da una contemporanea diminuzione della BA.2 che in questa indagine rappresenta il 10,3% del totale analizzato rispetto alla prevalenza stimata nell'indagine precedente e pari a 62,98%.

BA.4 ha una prevalenza del 13,2% e stabile rispetto all'indagine precedente (11,4%).

BA.4 e BA.5 rappresentano una prevalenza complessiva pari a 88,7% del totale analizzato.

BA.1 è ormai al di sotto dell'1% del totale delle varianti Omicron identificate nel nostro Paese.



Attualmente, non sono disponibili evidenze che le infezioni causate da BA.4 e BA.5 siano associate con un'aumentata severità delle manifestazioni cliniche rispetto a quelle causate da BA.1 e BA.2^{4,5}.

Questi risultati, per quanto non privi di limiti e *bias*, permettono di stabilire l'ormai assoluta predominanza della variante omicron nel nostro Paese, e ancora una maggiore prevalenza di BA.5.

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. 31267 del 01/07/2022 "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. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
4. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---6-july-2022>
5. ECDC. Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 variants of concern BA.4 and BA.5 for the EU/EEA. 13 June 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/implications-emergence-spread-sars-cov-2-variants-concern-ba4-and-ba5>