

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

(Indagine del 06/09/2022)

Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 37876-02/09/2022¹, al fine di stimare la prevalenza delle varianti VOC (*Variants of Concern*), ed in particolare della variante Omicron e dei suoi sotto-lignaggi 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 6 settembre 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 01/09/2022.

Tabella 1.

Macroarea	Casi notificati al 01/09/2022	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Nord-Est	5320	423
Nord-Ovest	4619	418
Centro	3594	408
Sud e Isole	6970	433
TOTALE	20503	1682

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 01/09/2022 sul totale di casi notificati nella macroarea di riferimento (Tabella 2).

Tabella 2.

Regione	Macroarea	Casi notificati al 01/09/2022	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	Sud	665	9,5%	41
Basilicata	Sud	253	3,6%	16
Calabria	Sud	1124	16,1%	70
Campania	Sud	1947	27,9%	120
Emilia-Romagna	Nord-Est	1657	31,1%	132
Friuli Venezia Giulia	Nord-Est	591	11,1%	47
Lazio	Centro	1698	47,2%	192
Liguria	Nord-Ovest	562	12,2%	51
Lombardia	Nord-Ovest	2972	64,3%	268
Marche	Centro	598	16,6%	68
Molise	Sud	146	2,1%	9
P.A. Bolzano	Nord-Est	233	4,4%	19
P.A. Trento	Nord-Est	326	6,1%	26
Piemonte	Nord-Ovest	1050	22,7%	95
Puglia	Sud	1025	14,7%	64
Sardegna	Isole	423	6,1%	27
Sicilia	Isole	1387	19,9%	86
Toscana	Centro	933	26,0%	106
Umbria	Centro	365	10,2%	42
Valle d'Aosta	Nord-Ovest	35	0,8%	4
Veneto	Nord-Est	2513	47,2%	199
TOTALE		20503		1682

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 15 settembre 2022.

Risultati

In totale, hanno partecipato all'indagine 20 Regioni/PPAA, e complessivamente 95 laboratori regionali e il Laboratorio di Sanità Militare.

Come mostrato in Tabella 3, da 1403 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 1065 campioni e 1042 sono stati classificati in base al lignaggio (Pangolin v. 4.1.2).

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

1042 riconducibili a SARS-CoV-2 variante omicron

di cui:

1	BA.1
13	BA.2
44	BA.4
984	BA.5

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 6 settembre 2022, sono:

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

di cui:

0,06% range (0% - 0,4%)	BA.1
1,11% range (0% - 14,3%)	BA.2
4,41% range (0% - 16%)	BA.4
94,41% range (84% - 100%)	BA.5

Come indicato nella Tabella 4, tra le 984 BA.5, sono stati identificati 32 sotto-lignaggi, oltre al lignaggio parentale BA.5; BA.5.1 e BA.5.2 sono risultati essere i più frequenti ($n=508$).

Tra le 44 BA.4, sono stati identificati 4 sotto-lignaggi, oltre al lignaggio parentale BA.4; BA.4.6 è risultato prevalente ($n=20$).

Tra le 13 BA.2, sono stati identificati 4 sotto-lignaggi, oltre al lignaggio parentale BA.2, rappresentato, in questa indagine, da 6 sequenze. Si segnala la presenza di 3 sequenze riconducibili a BA.2.75 e 2 sequenze riconducibili a BA.2.75.1.

Tabella 3.

REGIONE/PA	N. Lab	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi	Numero					Prevalenza				
					Omicron†				Totale	Omicron†				Totale
					BA.1	BA.2	BA.4	BA.5		BA.1	BA.2	BA.4	BA.5	
ABRUZZO	2	34	34	34			1	33	34	0,0	0,0	2,9	97,1	100,0
BASILICATA	2	9	9	9				9	9	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
CALABRIA	4	72	72	70			2	68	70	0,0	0,0	2,9	97,1	100,0
CAMPANIA	3	132	36	32			1	31	32	0,0	0,0	3,1	96,9	100,0
EMILIA ROMAGNA	3	130	126	126		3	7	116	126	0,0	2,4	5,6	92,1	100,0
FRIULI VENEZIA GIULIA	5	48	48	48			3	45	48	0,0	0,0	6,3	93,8	100,0
LAZIO*	1	39	39	39				39	39	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
LIGURIA	6	146	29	29			1	28	29	0,0	0,0	3,4	96,6	100,0
LOMBARDIA	13	228	228	225	1	2	7	215	225	0,4	0,9	3,1	95,6	100,0
MARCHE	1	47	47	47			3	44	47	0,0	0,0	6,4	93,6	100,0
MOLISE	1	22	9	9				9	9	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
PA BOLZANO	1	7	7	7		1		6	7	0,0	14,3	0,0	85,7	100,0
PA TRENTO	1	11	11	9				9	9	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
PIEMONTE	11	59	59	52		2	4	46	52	0,0	3,8	7,7	88,5	100,0
PUGLIA	8	22	21	19		1		18	19	0,0	5,3	0,0	94,7	100,0
SARDEGNA	10	66	26	25			4	21	25	0,0	0,0	16,0	84,0	100,0
SICILIA	4	75	75	73		2	3	68	73	0,0	2,7	4,1	93,2	100,0
TOSCANA**	3	83	50	50			2	48	50	0,0	0,0	4,0	96,0	100,0
UMBRIA	4	69	35	35				35	35	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
VALLE D'AOSTA^	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VENETO	12	104	104	104		2	6	96	104	0,0	1,9	5,8	92,3	100,0
ITALIA	95	1403	1065	1042	1	13	44	984	1042	0,06	1,11	4,41	94,41	100

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

*Inclusi i risultati del Laboratorio di Sanità Militare: n. 1 campione positivo in RT-PCR, n. 1 campione sequenziato, n. 1 sequenza ottenuta per l'analisi, n. 1 sequenza classificata come Omicron (n. 1 sequenza lignaggio BA.5)

**La Regione Toscana comunica che ulteriori 30 campioni sono stati analizzati attraverso metodiche di screening, tutti positivi allo screening per Omicron (n. 30 sequenze lignaggio BA.4/BA.5)

^ La Regione Valle d'Aosta comunica che per problemi tecnici non ha potuto contribuire all'indagine.



Tabella 4.

Regione/PA	Lignaggio BA.5 e relativi sotto-lignaggi																													
	BA.5	BA.5.1	BA.5.1.1	BA.5.1.2	BA.5.1.5	BA.5.1.6	BA.5.1.8	BA.5.1.10	BA.5.2	BA.5.2.1	BA.5.2.3	BA.5.3.1	BA.5.3.3	BA.5.5	BA.5.6	BA.5.8	BA.5.9	BE.1	BE.1.1	BF.1	BF.2	BF.4	BF.5	BF.6	BF.7	BF.10	BF.14	Altro*		
ABRUZZO	2	10							8	6	1			1					3					1		1				
BASILICATA								2	4	3																				
CALABRIA	1	22	1		1			2	25	14	1																		1	
CAMPANIA	1	9						1	8	8													1			3				
EMILIA ROMAGNA	19	26		2	2		2	14	20	15	1			1		2		1	2		1	1	4		3					
FRIULI VENEZIA GIULIA	2	11				1			13	10	1		2	1			1			1			1						1	
LAZIO		8	1					2	9	4		2			1			1	1	1			1		7		1			
LIGURIA	2				1			1	6	9				2				1	1	1			1		1				2	
LOMBARDIA	14	54		1	3			6	56	38	1	2						1	3	6	4	2	1	7	1	13		1	1	
MARCHE		12			3			2	12	3								1	4				1	1	5					
MOLISE		5							4																					
PA BOLZANO	2								1	2																				
PA TRENTO		2							5	2																				
PIEMONTE	3	12				1		3	14	8								1							1					
PUGLIA		11							4	2																				
SARDEGNA	1	8			1				5	2																2	1			
SICILIA	1	20	1		1			1	20	10	2	2			4			1	1	3						1				
TOSCANA		14		2				4	14	3					1			2	2	3			1		1				1	
UMBRIA		4		2	1			2	6	13													1		4	1				
VALLE D'AOSTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VENETO	1	26	1					5	20	28	1							1	2	5			2		4					
ITALIA	49	254	4	7	13	2	2	45	254	180	8	6	2	5	6	2	6	16	24	12	3	3	23	2	46	2	2	2	6	

*Include i sotto-lignaggi BA.5 rappresentati da una unica sequenza (BA.5.1.3, BA.5.1.4, BA.5.1.9, BE.3, BF.9, BF.21).

Limiti

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

- alcune Regioni hanno segnalato difficoltà nel raggiungere la numerosità campionaria richiesta;
- in alcune Regioni/PPAA il metodo di campionamento potrebbe essere disomogeneo e non random;
- 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 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 Sanità⁴.

Quest'ultima indagine, che ha visto la partecipazione di 20 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 sui campioni positivi raccolti sull'intero territorio italiano.

BA.5 è ampiamente predominante, con una prevalenza a livello nazionale pari a 94,4% (90,8% nell'indagine precedente, del 2 agosto 2022). La prevalenza di BA.5 è elevata in tutte le Regioni/PPAA, con un *range* compreso fra l'84% e il 100%. Si osserva un aumento nella variabilità di BA.5 come evidenziato dalla numerosità dei sotto-lignaggi circolanti nel nostro Paese.

Risultano, invece, in diminuzione i valori di prevalenza di BA.4 (4,4% vs. 6,7% dell'indagine precedente).

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. 37876-02/09/2022 “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. Ministero della Salute. Circolare n. 0017975 del 17/03/2022 “Strategie di sequenziamento per l’identificazione delle varianti di SARS-CoV-2 ed il monitoraggio della loro circolazione in Italia – indicazioni ad interim”.
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=86233&parte=1%20&serie=null>