

**Stima della prevalenza delle principali varianti
del virus SARS-CoV-2 circolanti in Italia
(Agosto 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 21 al 27 agosto 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 249 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 9 agosto 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 4 settembre 2023.

Tabella 1.

Regione/PA	Casi notificati il 09/08/2023	Ampiezza campionaria ($p=5\%$, $\varepsilon=2\%$)
Abruzzo	32	9
Basilicata	2	1
Calabria	30	8
Campania	92	24
Emilia-Romagna	76	20
Friuli Venezia Giulia	17	5
Lazio	132	34
Liguria	37	10
Lombardia	131	33
Marche	12	4
Molise	7	2
P.A. Bolzano	3	1
P.A. Trento	11	3
Piemonte	38	10
Puglia	53	14
Sardegna	45	12
Sicilia	18	5
Toscana	59	15
Umbria	16	5
Valle d'Aosta	2	1
Veneto	128	33
TOTALE	941	249

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}.

Hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 83 Laboratori Regionali.

Come mostrato in Tabella 2a, da 773 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 588 campioni e 579 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:

80 riconducibili a	XBB.1.5
94 riconducibili a	XBB.1.16
249 riconducibili a	EG.5
60 riconducibili a	XBB.1.9 [∨]
44 riconducibili a	XBB.2.3
31 riconducibili a	XBB [∨]
15 riconducibili a	CH.1.1

[∨]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 21 al 27 agosto 2023, sono:

13,4%	range (0,0 - 33,3%)	XBB.1.5
16,5%	range (0,0 - 63,6%)	XBB.1.16
41,9%	range (0,0 - 61,3%)	EG.5
12,0%	range (0,0 - 40,0%)	XBB.1.9 [∨]
7,8%	range (0,0 - 33,3%)	XBB.2.3
5,1%	range (0,0 - 21,1%)	XBB [∨]
2,3%	range (0,0 - 100%)	CH.1.1

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

Tra le 80 XBB.1.5 sono stati identificati 21 sotto-lignaggi, oltre al lignaggio parentale (n=21). Si segnalano 31 sequenziamenti attribuibili ai sotto-lignaggi GK.n.

Tra le 94 sequenze riconducibili a XBB.1.16 sono stati identificati 9 sotto-lignaggi, oltre al lignaggio parentale; quest'ultimo, è risultato essere il più frequente (n=30), seguito da XBB.1.16.6 (n=19) e XBB.1.16.11 (n=16).

Un totale di 11 sotto-lignaggi è stato identificato tra le 249 sequenze EG.5 (oltre al lignaggio parentale), di cui 224 attribuibili a EG.5.1 e relativi sotto-lignaggi; tra questi, EG.5.1.1 è risultato essere il più frequente (n=87).

Tabella 2a.

REGIONE/PA	N. Lab	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi
ABRUZZO	1	29	11	11
BASILICATA	1	6	1	1
CALABRIA	3	45	12	8
CAMPANIA	3	nd**	20	20
EMILIA ROMAGNA	3	21	21	21
FRIULI VENEZIA GIULIA	5	22	22	21
LAZIO	1	67	67	67
LIGURIA	5	112	15	15
LOMBARDIA	12	103	103	102
MARCHE	1	6	6	6
MOLISE	1	23	3	3
PA BOLZANO	1	15	15	15
PA TRENTO	1	5	5	5
PIEMONTE	11	10	10	10
PUGLIA	9	56	53	52
SARDEGNA	3	20	20	20
SICILIA	4	25	25	25
TOSCANA	3	66	66	64
UMBRIA	4	59	31	31
VALLE D'AOSTA	1	1	0	0
VENETO	10	82	82	82
ITALIA	83	773	588	579

**Non disponibile



Tabella 2b.

REGIONE/PA	Numero †								Prevalenza (%) †							
	XBB.1.5 §	XBB.1.16 §	EG.5 §	XBB.1.9 ^	XBB.2.3 §	XBB ^	CH.1.1 §	Altro ~	XBB.1.5 §	XBB.1.16 §	EG.5 §	XBB.1.9 ^	XBB.2.3 §	XBB ^	CH.1.1 §	Altro ~
ABRUZZO	1	7	1	0	1	1	0	0	9,1	63,6	9,1	0,0	9,1	9,1	0,0	0,0
BASILICATA	0	0	0	0	0	0	1	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
CALABRIA	2	2	1	0	1	1	1	0	25,0	25,0	12,5	0,0	12,5	12,5	12,5	0,0
CAMPANIA	2	2	11	2	1	2	0	0	10,0	10,0	55,0	10,0	5,0	10,0	0,0	0,0
EMILIA ROMAGNA	2	0	11	4	3	0	0	1	9,5	0,0	52,4	19,0	14,3	0,0	0,0	4,8
FRIULI VENEZIA GIULIA	2	4	10	3	2	0	0	0	9,5	19,0	47,6	14,3	9,5	0,0	0,0	0,0
LAZIO	9	10	25	11	6	5	0	1	13,4	14,9	37,3	16,4	9,0	7,5	0,0	1,5
LIGURIA	2	7	2	2	2	0	0	0	13,3	46,7	13,3	13,3	13,3	0,0	0,0	0,0
LOMBARDIA	15	20	46	9	8	2	2	0	14,7	19,6	45,1	8,8	7,8	2,0	2,0	0,0
MARCHE	1	0	3	0	2	0	0	0	16,7	0,0	50,0	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0
MOLISE	1	1	0	0	1	0	0	0	33,3	33,3	0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0
PA BOLZANO	0	2	8	1	3	1	0	0	0,0	13,3	53,3	6,7	20,0	6,7	0,0	0,0
PA TRENTO	0	1	1	1	0	0	1	1	0,0	20,0	20,0	20,0	0,0	0,0	20,0	20,0
PIEMONTE	1	0	5	4	0	0	0	0	10,0	0,0	50,0	40,0	0,0	0,0	0,0	0,0
PUGLIA	8	8	16	2	0	11	7	0	15,4	15,4	30,8	3,8	0,0	21,2	13,5	0,0
SARDEGNA	3	3	11	1	0	0	1	1	15,0	15,0	55,0	5,0	0,0	0,0	5,0	5,0
SICILIA	6	1	6	4	4	4	0	0	24,0	4,0	24,0	16,0	16,0	16,0	0,0	0,0
TOSCANA	6	16	31	6	3	1	1	0	9,4	25,0	48,4	9,4	4,7	1,6	1,6	0,0
UMBRIA	6	1	19	1	2	0	1	1	19,4	3,2	61,3	3,2	6,5	0,0	3,2	3,2
VALLE D'AOSTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VENETO	13	9	42	9	5	3	0	1	15,9	11,0	51,2	11,0	6,1	3,7	0,0	1,2
ITALIA	80	94	249	60	44	31	15	6	13,4	16,5	41,9	12,0	7,8	5,1	2,3	1,1

† 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, BF.7.24, GL.1, HW.1.1, XBC.1.6.3

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 Sanità ⁵.

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.

EG.5 (discendente di XBB.1.9.2 con mutazione addizionale S:F456L), la cui proporzione è risultata in crescita nelle ultime settimane ⁶, rappresenta la variante prevalente (41,9%) in questa indagine. Un quadro simile si osserva a livello globale, dove EG.5, ed in particolare EG.5.1 (EG.5 + S:Q52H), è caratterizzata da un notevole incremento, rappresentando la Variante di Interesse (VOI) maggiormente rilevata in Europa, Stati Uniti e Asia ^{7,8}. Gli studi ad oggi effettuati evidenziano che EG.5 è caratterizzata da un elevato tasso di crescita che, insieme ad una diminuita capacità neutralizzazione da parte di anticorpi verso altre varianti giustificerebbe la sua prevalenza in diversi Paesi. Ad oggi, non si evidenziano rischi aggiuntivi per la salute pubblica rispetto ai lignaggi co-circolanti ⁹.

Per quanto riguarda le altre varianti internazionalmente attenzionate, si riscontra una stabile prevalenza nel nostro Paese della variante XBB.1.16 (16,5% nella presente indagine), mentre i valori relativi a XBB.1.5 risultano in diminuzione (13,4% vs. 21,2% della precedente indagine di luglio 2023), così come quelli relativi a XBB.2.3 (7,8% vs. 12,2% della precedente indagine).

Si continua a segnalare la circolazione di CH.1.1 (discendente di BA.2.75 e classificata come Variant Under Monitoring, VUM, dagli organismi internazionali ^{3,4}), con valori di prevalenza contenuti (2,3%).



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. 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 13 July 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. ISS. Sorveglianza integrata COVID-19: archivio dei principali dati nazionali.
<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati-archivio>
7. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 September 2023.
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-september-2023>
8. GISAIID. Regional trends of Omicron variant sublineages in sequences collected from 2023-08-01 to 2023-08-29. <https://gisaid.org/>
9. EG.5 Initial Risk Evaluation, 09 August 2023 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/09082023eg.5_ire_final.pdf?sfvrsn=2aa2daee_3