

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

(Indagine del 03/01/2022)

Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 60088 del 30/12/2021¹, al fine di stimare la prevalenza delle varianti VOC (Variants of Concern) e di altre varianti 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 (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 3 gennaio 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 29 dicembre 2021.

Tabella 1.

Macroarea	Casi notificati al 29/12/2021	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Nord-Est	16049	446
Nord-Ovest	44230	454
Centro	17420	447
Sud e Isole	20321	451
TOTALE	98020	1798

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

Tabella 2.

Regione	Macroarea	Casi notificati al 29/12/2021	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	Sud	921	4,5%	21
Basilicata	Sud	464	2,3%	11
Calabria	Sud	1590	7,8%	35
Campania	Sud	9802	48,2%	216
Emilia-Romagna	Nord-Est	4134	25,8%	115
Friuli Venezia Giulia	Nord-Est	1817	11,3%	51
Lazio	Centro	5238	30,1%	134
Liguria	Nord-Ovest	1634	3,7%	17
Lombardia	Nord-Ovest	32696	73,9%	335
Marche	Centro	1707	9,8%	44
Molise	Sud	159	0,8%	4
P.A. Bolzano	Nord-Est	494	3,1%	14
P.A. Trento	Nord-Est	938	5,8%	26
Piemonte	Nord-Ovest	9671	21,9%	99
Puglia	Sud	2885	14,2%	64
Sardegna	Isole	771	3,8%	17
Sicilia	Isole	3729	18,4%	83
Toscana	Centro	7304	41,9%	187
Umbria	Centro	3171	18,2%	82
Valle d'Aosta	Nord-Ovest	229	0,5%	3
Veneto	Nord-Est	8666	54,0%	240
TOTALE		98020		1798

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 la 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 entro il 13 gennaio 2022.

Risultati

In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 120 laboratori regionali e il Laboratorio di Sanità Militare.

Come mostrato in Tabella 3, da 20.995 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 2632 campioni e classificati in base al lignaggio (software Pangolin v. 3.1.17 e PangoLEARN 2022-01-05).

In dettaglio, tra le 2571 sequenze ottenute per l'analisi ne sono state individuate:

- a) 512 riconducibili a SARS-CoV-2 variante delta
- b) 2058 riconducibili a SARS-CoV-2 variante omicron

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 3 gennaio 2022, sono le seguenti:

19,22% (range: 0.0% - 66.7%)	variante delta
80,75% (range: 33.3% - 100%)	variante omicron

Sono stati segnalati 43 diversi sotto-lignaggi AY.n (variante delta), di cui i più frequenti sono: AY.43 (28,5%), AY.4 (14%) e AY.122 (13,2%).

Complessivamente, dieci Regioni/PA hanno notificato sequenze appartenenti al lignaggio AY.4.2 (e relativi sotto-lignaggi); nel 56,5% (13/23) di queste sono state identificate le mutazioni Y145H e A222V (delta plus).

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	Omicron
ABRUZZO	2	1990	117	117	26	91	0	22,2	77,8
BASILICATA	2	535	11	11	0	11	0	0,0	100,0
CALABRIA	4	1073	40	35	10	25	0	28,6	71,4
CAMPANIA	3	9802	221	213	62	151	0	29,1	70,9
EMILIA ROMAGNA	3	131	131	131	27	104	0	20,6	79,4
FRIULI VENEZIA GIULIA	8	422	96	96	34	62	0	35,4	64,6
LAZIO*	4	407	345	301	44	257	0	14,6	85,4
LIGURIA	8	815	30	30	7	23	0	23,3	76,7
LOMBARDIA	16	443	443	443	50	393	0	11,3	88,7
MARCHE**	5	82	50	50	9	41	0	18,0	82,0
MOLISE	1	46	46	46	1	45	0	2,2	97,8
PA BOLZANO	1	371	24	24	10	13	1 [~]	41,7	54,2
PA TRENTO	1	26	26	25	6	19	0	24,0	76,0
PIEMONTE	14	101	101	99	23	76	0	23,2	76,8
PUGLIA	11	76	74	74	6	68	0	8,1	91,9
SARDEGNA***	10	1237	54	54	9	45	0	16,7	83,3
SICILIA	5	1807	274	274	58	216	0	21,2	78,8
TOSCANA****	3	276	139	139	15	124	0	10,8	89,2
UMBRIA	5	1036	91	90	6	84	0	6,7	93,3
VALLE D'AOSTA	1	3	3	3	2	1	0	66,7	33,3
VENETO	13	316	316	316	107	209	0	33,9	66,1
ITALIA	120	20995	2632	2571	512	2058	1	19,22	80,75

[^] La variante Delta include il lignaggio B.1.617.2 e tutti i sotto-lignaggi AY.n come da documento ECDC SARS-CoV-2 variants of concern as of 5 January 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>

[†] La variante Omicron include il lignaggio B.1.529 e tutti i sotto-lignaggi BA.n come da documento ECDC SARS-CoV-2 variants of concern as of 5 January 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>

*inclusi i risultati del laboratorio di Sanità Militare: n. 166 positivi, n. 104 campioni sequenziati, n. 104 sequenze ottenute per analisi, n. 10 Delta, n. 94 Omicron.

La Regione Marche comunica che ulteriori 32 sequenze sono state analizzate mediante screening molecolare: 5 sequenze sono attribuibili alla variante Delta e 27 sequenze sono attribuibili alla variante Omicron;*La Regione Sardegna comunica che per 14 dei 54 campioni analizzati, è stato sequenziato solo il Gene S; ****La Regione Toscana comunica che ulteriori 137 campioni sono stati analizzati attraverso metodiche di screening; 137 sono risultati positivi allo screening per Omicron. ~ Lignaggio B.1.639

Limiti

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

- devono essere considerate differenze regionali relative al *timing* diverso di introduzione della variante omicron;
- 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 di SARS-CoV-2 circolanti nel Paese si è ritenuto opportuno organizzare ripetute indagini di prevalenza rapide sul territorio nazionale.

Quest'ultima indagine ha visto la partecipazione di tutte le Regioni/PPAA e di un elevato numero di laboratori distribuiti nelle diverse aree del Paese, e ha permesso di ottenere risultati relativi alla tipizzazione genomica su un numero significativo di campioni positivi sul territorio italiano.

In relazione alla più alta trasmissibilità della variante omicron anche nel nostro Paese si osserva, dai dati di questa indagine e relativa ai casi del 3 gennaio 2022, una prevalenza superiore all'80%, se pur con una certa variabilità tra le Regioni/PPAA.

Nell'indagine precedente, e relativa ai casi del 20 di dicembre 2021, la prevalenza era stata stimata pari al 21%.

Questi risultati, per quanto non privi di limiti e *bias*, mostrano una rapida diffusione della variante omicron, in linea con quanto già descritto recentemente in altri Paesi Europei⁴. Inoltre, non bisogna trascurare il fatto che la variante delta co-circola nel Paese, sia pure con una prevalenza che sta diminuendo progressivamente nel tempo, che suggerisce uno svantaggio competitivo nei confronti di omicron.



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 circolanti e/o emergenti, ed 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. 60088 del 30/12/2021 "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. ECDC SARS-CoV-2 variants of concern as of 5 January 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
4. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/weekly-epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-week-1-data-7-january-2022>