

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

**(Indagine del 17/01/2022)**

## Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 3105 del 17/01/2022 <sup>1</sup>, 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 17 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  $\varepsilon$  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 13 gennaio 2022.

**Tabella 1.**

<b>Macroarea</b>	<b>Casi notificati al 13/01/2022</b>	<b>Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)</b>
<b>Nord-Est</b>	47651	455
<b>Nord-Ovest</b>	60690	456
<b>Centro</b>	27446	451
<b>Sud e Isole</b>	48828	455
<b>TOTALE</b>	<b>184615</b>	<b>1817</b>

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 13 gennaio 2022 sul totale di casi notificati nella macroarea di riferimento (Tabella 2).

**Tabella 2.**

Regione	Macroarea	Casi notificati al 13/01/2022	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
<b>Abruzzo</b>	Sud	3610	7,4%	34
<b>Basilicata</b>	Sud	965	2,0%	9
<b>Calabria</b>	Sud	3207	6,6%	30
<b>Campania</b>	Sud	24451	50,1%	227
<b>Emilia-Romagna</b>	Nord-Est	20648	43,3%	196
<b>Friuli Venezia Giulia</b>	Nord-Est	4039	8,5%	39
<b>Lazio</b>	Centro	10272	37,4%	169
<b>Liguria</b>	Nord-Ovest	5692	9,4%	43
<b>Lombardia</b>	Nord-Ovest	39683	65,4%	297
<b>Marche</b>	Centro	1955	7,1%	32
<b>Molise</b>	Sud	727	1,5%	7
<b>P.A. Bolzano</b>	Nord-Est	2651	5,6%	26
<b>P.A. Trento</b>	Nord-Est	2357	4,9%	23
<b>Piemonte</b>	Nord-Ovest	14741	24,3%	111
<b>Puglia</b>	Sud	3218	6,6%	30
<b>Sardegna</b>	Isole	1296	2,7%	12
<b>Sicilia</b>	Isole	11354	23,3%	106
<b>Toscana</b>	Centro	13151	47,9%	216
<b>Umbria</b>	Centro	2068	7,5%	34
<b>Valle d'Aosta</b>	Nord-Ovest	574	0,9%	5
<b>Veneto</b>	Nord-Est	17956	37,7%	171
<b>TOTALE</b>		<b>184615</b>		<b>1817</b>

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-2<sup>2</sup>, 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 26 gennaio 2022.

## Risultati

In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 124 laboratori regionali e il Laboratorio di Sanità Militare.

Come mostrato in Tabella 3, da 15871 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 2486 campioni e classificati in base al lignaggio (software Pangolin v. 3.1.17 con PangoLEARN 2022-01-05 e 2022-01-20).

In dettaglio, tra le 2377 sequenze ottenute per l'analisi ne sono state individuate:

- |    |                                 |          |         |
|----|---------------------------------|----------|---------|
| a) | 114 riconducibili a SARS-CoV-2  | variante | delta   |
| b) | 2262 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 17 gennaio 2022, sono le seguenti:

4,2% (range: 0% -16,7%)	variante	delta
95,8% (range: 83,3% -100%)	variante	omicron

Tra le sequenze classificate come omicron, 2148 (97%) sono risultate lignaggio BA.1 e relativo sotto-lignaggio (BA.1.1), 45 B.1.1.529 (2%) e 21 BA.2 (1%). Quest'ultimo lignaggio (BA.2) è stato segnalato in 9 Regioni: Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Piemonte, Sicilia e Toscana. La mutazione R346K<sup>4</sup> è stata riportata in 113 sequenze omicron segnalate da 3 Regioni: Lombardia, Marche, Toscana.

Tra le sequenze classificate come delta, sono stati identificati 31 sotto-lignaggi AY.n, di cui i più frequenti sono: AY.43 (23%), AY.4 (15%) e AY.122 (7%). Sei sequenze sono riconducibile al lignaggio AY.4.2 (e relativi sotto-lignaggi) di cui solo 1 con la doppia mutazione 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 <sup>^</sup>	Omicron <sup>†</sup>	Altre varianti	Delta <sup>^</sup>	Omicron <sup>†</sup>
ABRUZZO	2	1521	40	40	3	37	0	7,5	92,5
BASILICATA	2	482	9	9	0	9	0	0,0	100,0
CALABRIA	3	1693	45	30	1	29	0	3,3	96,7
CAMPANIA	3	4331	227	220	20	200	0	9,1	90,9
EMILIA ROMAGNA	3	197	197	193	2	191	0	1,0	99,0
FRIULI VENEZIA GIULIA	8	201	70	67	2	65	0	3,0	97,0
LAZIO*	5	529	529	461	17	444	0	3,7	96,3
LIGURIA	12	2496	45	45	2	43	0	4,4	95,6
LOMBARDIA	16	396	396	392	18	374	0	4,6	95,4
MARCHE**	5	76	48	48	1	47	0	2,1	97,9
MOLISE	1	32	11	11	0	11	0	0,0	100,0
PA BOLZANO	1	281	40	40	3	36	1~	7,5	90,0
PA TRENTO	1	23	23	18	3	15	0	16,7	83,3
PIEMONTE	15	122	122	119	4	115	0	3,4	96,6
PUGLIA	11	37	37	37	0	37	0	0,0	100,0
SARDEGNA***	10	1576	52	52	2	50	0	3,8	96,2
SICILIA	5	841	207	207	27	180	0	13,0	87,0
TOSCANA****	3	312	156	156	1	155	0	0,6	99,4
UMBRIA	4	541	48	48	0	48	0	0,0	100,0
VALLE D'AOSTA	1	5	5	5	0	5	0	0,0	100,0
VENETO	13	179	179	179	8	171	0	4,5	95,5
<b>ITALIA</b>	<b>124</b>	<b>15871</b>	<b>2486</b>	<b>2377</b>	<b>114</b>	<b>2262</b>	<b>1</b>	<b>4,2</b>	<b>95,8</b>

<sup>^</sup> 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 20 January 2022<sup>3</sup>.

<sup>†</sup> 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 20 January 2022<sup>3</sup>.

\*Inclusi i risultati del laboratorio di Sanità Militare: n. 145 positivi, n. 145 campioni sequenziati, n. 140 sequenze ottenute per l'analisi, n. 140 Omicron.

\*\*La Regione Marche comunica che ulteriori n.28 sequenze sono state analizzate mediante screening molecolare: n.1 sequenza attribuibile alla variante Delta e n.27 attribuibili alla variante Omicron.

\*\*\*La Regione Sardegna comunica che per n.12 dei 52 campioni analizzati, è stato sequenziato solo il gene S (spike).

\*\*\*\*La Regione Toscana comunica che ulteriori n.156 campioni sono stati analizzati attraverso metodiche di screening; di cui n.4 attribuibili alla variante Delta e n.152 attribuibili alla variante 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, 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 largamente predominante nel nostro Paese (prevalenza stimata a livello nazionale pari a 95,8%). Si ricorda, a tal proposito, che già nell'indagine precedente, relativa ai campioni prelevati il 3 gennaio 2022, la prevalenza era al 80,75%.

E' di un certo interesse il fatto che in questa indagine siano state rilevate 21 sequenze riconducibili al lignaggio BA.2, che è causa di più del 50% di infezioni da SARS-CoV-2 in alcuni Paesi Europei tra i quali, in particolare, la Danimarca.

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. Inoltre, non bisogna trascurare il fatto che la prevalenza della variante delta, rilevata alla data della presente indagine (17 gennaio 2022) nel 4,2% dei campioni a livello nazionale, è ancora stimata intorno al 10-15% in alcune Regioni, rappresentando pertanto una quota rilevante di casi la cui evoluzione futura è da monitorare con attenzione.



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. 3105 del 17/01/2022 "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. ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 20 January 2022. <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/>.