



## Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 6376 del 28/01/2022<sup>1</sup>, al fine di stimare la prevalenza delle varianti VOC (Variant of Concern) e di altre varianti in Italia, ed in particolare della variante omicron vs delta, 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 31 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

$$n \geq \frac{Nz_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{\varepsilon^2(N-1) + z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}$$

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 calcolata in base ai casi COVID-19 positivi notificati il 26 gennaio 2022.

**Tabella 1.**

Macroarea	Casi notificati al 26/01/2022	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Nord-Est	47663	454
Nord-Ovest	48101	454
Centro	33874	453
Sud e Isole	37568	456
TOTALE	167206	1817

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



Tabella 2.

Regione	Macroarea	Casi notificati al 26/01/2022	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria (p=5%, ε=2%)
Abruzzo	Sud	3551	9,5%	43
Basilicata	Sud	1000	2,7%	13
Calabria	Sud	1569	4,2%	19
Campania	Sud	12854	34,2%	155
Emilia-Romagna	Nord-Est	19028	39,9%	181
Friuli Venezia Giulia	Nord-Est	4104	8,6%	39
Lazio	Centro	14987	44,2%	200
Liguria	Nord-Ovest	5708	11,9%	54
Lombardia	Nord-Ovest	27808	57,8%	262
Marche	Centro	6196	18,3%	83
Molise	Sud	457	1,2%	6
P.A. Bolzano	Nord-Est	2573	5,4%	25
P.A. Trento	Nord-Est	2138	4,5%	21
Piemonte	Nord-Ovest	14207	29,5%	134
Puglia	Sud	8759	23,3%	106
Sardegna	Isole	1461	3,9%	18
Sicilia	Isole	7917	21,1%	96
Toscana	Centro	10535	31,1%	141
Umbria	Centro	2156	6,4%	29
Valle d'Aosta	Nord-Ovest	378	0,8%	4
Veneto	Nord-Est	19820	41,6%	188
<b>TOTALE</b>		<b>167206</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, 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 9 febbraio 2022.



In totale, hanno partecipato all'indagine tutte le Regioni/PPAA e complessivamente 122 laboratori regionali.

Come mostrato in Tabella 3, da 10478 casi confermati in RT-PCR, sono stati sequenziati 2289 campioni e classificati in base al lignaggio (software Pangolin v. 3.1.19 e 3.1.20 con PangoLEARN 2022-01-20).

In dettaglio, tra le 2183 sequenze ottenute per l'analisi ne sono state individuate:

- |    |                                 |          |         |
|----|---------------------------------|----------|---------|
| a) | 22 riconducibili a SARS-CoV-2   | variante | delta   |
| b) | 2161 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 31 gennaio 2022, sono le seguenti:

0,9% (range: 0% - 5%)	variante	delta
99,1% (range: 95% - 100%)	variante	omicron

Tra le sequenze classificate come omicron, 2090 (97%) sono risultate lignaggio BA.1 o relativo sotto-lignaggio BA.1.1 e 70 BA.2 (3%). Quest'ultimo lignaggio BA.2 è stato segnalato in 16 Regioni/PA: Calabria, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, Provincia Autonoma di Bolzano, Piemonte, Puglia, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle D'Aosta e Veneto. La mutazione R346K<sup>3</sup> è stata descritta in 18 sequenze segnalate dalla Regione Liguria e in 109 sequenze segnalate dalla Regione Lombardia, riconducibili al lignaggio BA.1 e BA.1.1.

Tra le sequenze classificate come delta, sono stati identificati 11 sotto-lignaggi AY.n (AY.4, AY.4.5, AY.4.7, AY.34, AY.36, AY.43, AY.46, AY.46.6, AY.98.1, AY.116, AY.122).

**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	Omicron
ABRUZZO	2	1231	51	51	0	51	0	0,0	100,0
BASILICATA	2	674	13	13	0	13	0	0,0	100,0
CALABRIA	4	1195	30	19	0	19	0	0,0	100,0
CAMPANIA	3	1352	144	144	3	141	0	2,1	97,9
EMILIA ROMAGNA	3	182	182	159	2	157	0	1,3	98,7
FRIULI VENEZIA GIULIA	8	123	56	54	0	54	0	0,0	100,0
LAZIO	5	315	315	295	1	294	0	0,3	99,7
LIGURIA	11	1720	55	55	1	54	0	1,8	98,2
LOMBARDIA	16	365	365	356	3	353	0	0,8	99,2
MARCHE*	5	87	86	86	1	85	0	1,2	98,8
MOLISE	1	25	17	17	0	17	0	0,0	100,0
PA BOLZANO	1	256	42	42	0	42	0	0,0	100,0
PA TRENTO	1	21	21	20	0	20	0	0,0	100,0
PIEMONTE	14	150	150	127	0	127	0	0,0	100,0
PUGLIA	10	110	110	110	0	110	0	0,0	100,0
SARDEGNA**	10	1421	35	20	1	19	0	5,0	95,0
SICILIA	5	281	185	185	5	180	0	2,7	97,3
TOSCANA***	3	248	133	131	0	131	0	0,0	100,0
UMBRIA	4	473	50	50	2	48	0	4,0	96,0
VALLE D'AOSTA	1	4	4	4	0	4	0	0,0	100,0
VENETO	13	245	245	245	3	242	0	1,2	98,8
<b>ITALIA</b>	<b>122</b>	<b>10478</b>	<b>2289</b>	<b>2183</b>	<b>22</b>	<b>2161</b>	<b>0</b>	<b>0,9</b>	<b>99,1</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 3 February 2022"<sup>4</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 3 February 2022"<sup>4</sup>.

\*La Regione Marche comunica che una ulteriore sequenza è stata identificata mediante screening molecolare e attribuibile alla variante Omicron.

\*\*La Regione Sardegna comunica che per problemi tecnici non è stato possibile sequenziare ulteriori 15 campioni del Centro Nord Sardegna.

\*\*\*La Regione Toscana comunica una sequenza attribuibile al lignaggio BA.3 con metodo Sanger in corso di conferma e ulteriori 115 campioni analizzati con screening molecolare e attribuibili alla variante Omicron.



STATO SUPERIORE DI SANITÀ

FONDAZIONE BRUNO KESSLER



## Limiti

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

- 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 predominante nel nostro Paese (prevalenza stimata a livello nazionale pari al 99%). Si ricorda, a tal proposito, che nell'indagine precedente, relativa ai campioni prelevati il 17 gennaio 2022, la prevalenza della variante omicron era già al 95.8 %.

In questa indagine, il 3% della variante omicron appartiene al lignaggio BA.2 (nell'indagine precedente era pari all'1%). Attualmente, BA.2 rappresenta una frazione minoritaria delle sequenze attribuibili alla variante Omicron presenti in GISAID (5%) (<https://www.gisaid.org/>). Il maggior numero di sequenze BA.2 è stato segnalato da Danimarca, Regno Unito e India. Ad oggi, non sono disponibili sufficienti evidenze per definire una maggiore trasmissibilità e/o patogenicità associate all'infezione da SARS-CoV-2 lignaggio BA.2.

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. La variante delta presente con una prevalenza inferiore all'1% (nell'indagine precedente era pari al 4,2%) è rappresentata da 11 sottolignaggi vs i 31 dell'indagine precedente.



Nell'attuale scenario è necessario continuare a monitorare, in coerenza con le raccomandazioni nazionali ed internazionali, la diffusione delle varianti virali circolanti nel Paese.

### **Ringraziamenti**

Si ringraziano tutte le Regioni/PPAA e tutti i laboratori che hanno partecipato a questa indagine.

### **Referenze**

1. Ministero della Salute. Circolare n. 6376 del 28/01/2022 "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-firstupdate.pdf>
3. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
4. ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 3 February 2022.  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid19/variants-concern>.