



2021

**Prevalenza delle varianti VOC (*Variant Of Concern*) in Italia:
lineage B.1.1.7, P.1, P.2,
lineage B.1.351, lineage B.1.525**

(Indagine del 18/3/2021)

Obiettivo

Come riportato nella circolare n. 10596 del Ministero della Salute pubblicata il 17 marzo 2021 (1), al fine di stabilire una mappatura del grado di diffusione delle varianti di SARS-Cov-2 appartenenti ai lineage B.1.1.7, P.1, P.2, B.1.351, B.1.525 in Italia, è stata realizzata una indagine rapida 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 l'identificazione di possibili casi di infezione riconducibili a queste varianti, tra i campioni con risultato positivo per SARS-CoV-2 in RT-PCR.

Metodologia

Questa valutazione prende in considerazione i campioni positivi notificati il 18 Marzo 2021 (prime infezioni non follow-up) con $ct < 27-28$ in RT-PCR 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 (Tabella 1) (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, basandoci sui risultati relativi alla prevalenza della variante P.1 nella *survey* precedente, la tabella seguente riporta i valori dell'ampiezza campionaria richiesta in base ai casi COVID-19 positivi notificati il **16 Marzo 2021**.

Tabella 1.

Macroarea	Casi notificati al 16/03/2021	Ampiezza campionaria ($p=5\%$, $\varepsilon=2\%$)
Nord-Est	5122	421
Nord-Ovest	6676	429
Centro	3432	405
Sud e Isole	5166	424
TOTALE	20396	1679

L'ampiezza campionaria in ciascuna macroarea è stata quindi ridistribuita nelle Regioni/PA corrispondenti in base alla percentuale di casi COVID-19 positivi notificati il **16 Marzo 2021** sul totale di casi notificati nella macroarea di riferimento (Tabella 2).

Tabella 2.

Regione	Macroarea	Casi notificati al 16/03/2021	% casi nella macroarea	Ampiezza campionaria ($p=5\%$, $\epsilon=2\%$)
Abruzzo	Sud	212	4,1%	18
Basilicata	Sud	166	3,2%	14
Calabria	Sud	311	6,0%	26
Campania	Sud	2656	51,4%	216
Emilia-Romagna	Nord-Est	2184	42,6%	179
Friuli Venezia Giulia	Nord-Est	672	13,1%	55
Lazio	Centro	1497	43,6%	176
Liguria	Nord-Ovest	343	5,1%	22
Lombardia	Nord-Ovest	4235	63,4%	272
Marche	Centro	529	15,4%	63
Molise	Sud	18	0,3%	2
P.A. Bolzano	Nord-Est	175	3,4%	15
P.A. Trento	Nord-Est	190	3,7%	16
Piemonte	Nord-Ovest	2074	31,1%	133
Puglia	Sud	1126	21,8%	92
Sardegna	Isole	79	1,5%	7
Sicilia	Isole	598	11,6%	49
Toscana	Centro	1247	36,3%	147
Umbria	Centro	159	4,6%	19
Valle d'Aosta	Nord-Ovest	24	0,4%	2
Veneto	Nord-Est	1901	37,1%	156
TOTALE		20396		1679

Tenendo conto che sul territorio circolano varianti con diverse prevalenze, 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.

Il campione richiesto è stato scelto dalle Regioni/PPAA in maniera *casuale* fra i campioni positivi garantendo una rappresentatività geografica e per fasce di età.

I laboratori regionali individuati dalle Regioni/PPAA hanno selezionato i campioni da sottoporre a sequenziamento

I dati sono stati raccolti in un file Excel standardizzato dalle Regioni/ PPAA partecipanti ed inviati all'Istituto Superiore di Sanità e al Ministero della Salute il 29 Marzo 2021.

Risultati

In totale, hanno partecipato all'indagine le 21 Regioni/PPAA e complessivamente 126 laboratori.

Come mostrato in tabella 3 da 4406 casi con infezione da virus SARS-CoV-2 confermata con real-time PCR (RT PCR), sono stati effettuati 1951 sequenziamenti in NGS, di questi:

- a) 1688 infezioni sono risultate riconducibili a virus SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7
- b) 94 infezioni sono risultate riconducibili a virus SARS-CoV-2 lineage P.1
- c) 3 infezioni sono risultate riconducibili a virus SARS-CoV-2 lineage B.1.351
- d) 0 infezioni da lineage P.2
- e) 13 infezioni sono risultate riconducibili a virus SARS-CoV-2 lineage B.1. 525

Le stime di prevalenza a livello nazionale sono le seguenti:

- a) per la variante lineage B.1.1.7 86.7% (range: 63,6%-100%)
- b) per la variante lineage P.1 4.0% (range: 0%-32%)
- c) per la variante lineage B.1.351 0.1% (range: 0%-4,8%)
- d) per la variante lineage P.2 0%
- e) per la variante lineage B.1.525 0.6% (range: 0%-13,3%)

ottenute come la media delle prevalenze nelle diverse regioni pesate per il numero di casi regionali notificati il 18 Marzo 2021.

Un totale di 123 genomi tra i 1951 sequenziati sono riconducibili a ceppi del virus SARS-CoV-2 non appartenenti alle 5 VOC oggetto della indagine.

**Tabella 3.**

REGIONE/PA	N. Laboratori	N. campioni positivi in RT-PCR	N. campioni sequenziati	N. di sequenze ottenute per analisi	N. Varianti VOC202012/01 (lineage B.1.1.7)	N. Varianti P1	N. Varianti 501.V2 (lineage B.1.351)	N. varianti lineage P.2	N. varianti lineage B.1.525	N. altra VOC	Prevalenza VOC202012/01 (lineage B.1.1.7)	Prevalenza P1	Prevalenza 501.V2 (lineage B.1.351)	Prevalenza lineage P.2	Prevalenza lineage B.1.525
ABRUZZO	2	293	87	80	66	4	0	0	0	10	82,5	5,0	0	0	0
BASILICATA	6	62	27	20	13	0	0	0	0	4	65,0	0	0	0	0
CALABRIA	1	26	26	26	22	0	0	0	0	4	84,6	0	0	0	0
CAMPANIA	3	1400	261	261	232	4	0	0	0	25	88,9	1,5	0	0	0
EMILIA ROMAGNA	2	169	169	169	147	13	0	0	1	1	87,0	7,7	0	0	0,6
FRIULI VENEZIA GIULIA	7	126	55	55	49	0	0	0	0	11	89,1	0	0	0	0
LAZIO	11	214	205	205	161	42	0	0	0	1	78,5	20,5	0	0	0
LIGURIA	8	179	22	22	14	3	0	0	0	2	63,6	13,6	0	0	0
LOMBARDIA	12	314	314	312	278	0	1	0	3	20	89,1	0	0,3	0	1,0
MARCHE	11	65	19	19	54**	2	0	0	0	9	83,1**	3,08**	0	0	0
MOLISE	1	63	16	16	13	2	0	0	0	1	81,3	12,5	0	0	0
PA BOLZANO	1	69	15	15	12	0	0	0	2	1	80,0	0	0	0	13,3
PA TRENTO	1	16	16	16	16	0	0	0	0	0	100,0	0	0	0	0
PIEMONTE	16	155	153	153	138	1	0	0	0	14	90,2	0,7	0	0	0
PUGLIA	11	126	126	126	117	0	0	0	0	0	92,9	0	0	0	0
SARDEGNA	6	85	21	21	18	0	1	0	0	2	85,7	0	4,8	0	0
SICILIA	5	632	132	129	97	3	0	0	3	14	75,2	2,3	0	0	2,3
TOSCANA	3	144	103	99	85	10	0	0	1	3	85,9	10,1	0	0	1,0
UMBRIA	5	80	26	25	16	8	0	0	0	1	64,0	32,0	0	0	0
VALLE D'AOSTA	1	32	2	2	2	0	0	0	0	0	100,0	0	0	0	0
VENETO	13	156	156	156	138	2	1	0	3	0	88,5	1,3	0,6	0	1,9
Totale	126	4406	1951	1927	1688	94	3	0	13	123	86,7	4,0	0,1	0	0,6



** La Regione Marche: dei 54 campioni risultati positivi per la VOC lineage B.1.1.7 (UK) 46/54 sono stati identificati utilizzando un test di screening e 8/54 sono stati sequenziati.

Limiti

Tra i possibili limiti dello studio vanno menzionati i seguenti punti:

- Il metodo di campionamento potrebbe essere disomogeneo e non random in alcune Regioni/PPAA.
- La regione Marche ha utilizzato un test di screening per evidenziare la presenza della VOC UK
- 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 individuata.
- Non sono al momento disponibili dati relativi alle fasce di età dei casi selezionati per la survey, alla possibile appartenenza a focolai, e alla geo-localizzazione (potenzialmente utili per valutare con maggiore accuratezza la rappresentatività geografica).

Conclusioni

A seguito di segnalazioni di diverse varianti VOC nel Paese, e in particolare la co-circolazione di varianti lineage B.1.1.7 e P.1, nonché di B. 1.525 si è ritenuto opportuno organizzare una indagine di prevalenza rapida sul territorio nazionale, al fine di identificare la presenza e stimare la diffusione delle varianti VOC principali.

L'indagine ha visto la partecipazione di un elevato numero di laboratori distribuiti nella maggior parte delle aree del Paese, e ha permesso di ottenere risultati relativi alla tipizzazione genomica su un numero significativo di campioni positivi sul territorio italiano.

La rilevazione della variante lineage B.1.1.7 nella totalità delle Regioni/PPAA partecipanti è indicativa di una sua ampia diffusione sul territorio nazionale. La prevalenza nazionale della variante lineage B.1.1.7 stimata nella indagine rapida precedente del 18 febbraio pari a 54% è ora pari a 86.7%.

La variante lineage P.1 ha mantenuto una prevalenza pari al 4% (nella precedente era pari a 4.3%); ma mentre nell'indagine precedente era stata segnalata in Umbria, Toscana e Lazio, nell'indagine del 18 Marzo è stata rinvenuta anche in Emilia-Romagna; in termini assoluti appare in diminuzione in Umbria e in aumento, invece, nel Lazio.

La variante lineage B.1.351 è stata segnalata in questa indagine in 3 casi vs. i 6 dell'indagine precedente.

A partire da questi risultati per quanto non privi di potenziali limiti e *bias*, si propongono le seguenti riflessioni:

- Nel contesto italiano in cui la vaccinazione sta procedendo ma non ha ancora raggiunto coperture sufficienti, la diffusione di varianti a maggiore trasmissibilità può avere un impatto rilevante se non vengono adottate misure di mitigazione adeguate. Mentre la variante UK è ormai ampiamente predominante, particolare attenzione va riservata alla variante P.1 anche a causa del possibile parziale *immune escape*.

- Nell'attuale scenario europeo e nazionale, caratterizzato dalla emergenza di diverse varianti, è necessario continuare a monitorizzare con grande attenzione, in coerenza con le raccomandazioni nazionali ed internazionali e con le indicazioni ministeriali, la circolazione delle diverse varianti del virus SARS-CoV-2;
- Al fine di contenerne ed attenuarne l'impatto sulla circolazione e sui servizi sanitari è essenziale, mantenendo le misure di mitigazione in tutto il Paese nel contenere e ridurre la diffusione del virus SARS-CoV-2 mantenendo o riportando rapidamente i valori di Rt a valori <1 e l'incidenza a valori in grado di garantire la possibilità del sistematico tracciamento di tutti i casi.

Ringraziamenti

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

Referenze

¹ Ministero della Salute Circolare n. 10596 del 18 marzo 2021 "Indagine rapida per la valutazione della prevalenza delle varianti VOC 202012/01 lineage B.1.1.7, P.1, P.2, lineage B.1.351, lineage B.1.525, in Italia"