



Sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae*

Dati 2018-2022



Istituto Superiore di Sanità

Sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae*. Dati 2018-2022

Anna Carannante*, Paola Vacca*, Anna Teresa Palamara*,
Francesco Maraglino[^], Michela Sabbatucci[^], Patrizia Parodi[^],
Paola Stefanelli*

In collaborazione con la rete di Sorveglianza dell'antibiotico-resistenza
in *Neisseria gonorrhoeae*

* Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

[^] Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute

Istituto Superiore di Sanità

Sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae*. Dati 2018-2022.

Anna Carannante, Paola Vacca, Anna Teresa Palamara, Francesco Maraglino, Michela Sabbatucci, Patrizia Parodi, Paola Stefanelli, in collaborazione con la rete di Sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae*.
2023, iii, 17 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2023

La gonorrea è un importante tema di salute pubblica correlato soprattutto alla diffusione di ceppi resistenti agli antibiotici. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Dipartimento Malattie Infettive (DMI), in riferimento al DPCM del 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie", coordina la Sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in *N. gonorrhoeae*. Questa attività contribuisce anche ai dati nell'ambito delle attività dello European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e dello European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP). I Centri collaboranti inviano i ceppi di gonococco al DMI dell'ISS, pseudonimizzati, per le attività di monitoraggio dell'antibiotico-resistenza che prevedono la loro caratterizzazione fenotipica e genotipica. Il presente rapporto include i dati relativi al quinquennio 2018-2022 di antibiotico sensibilità e di caratterizzazione molecolare dei ceppi di gonococco.

Istituto Superiore di Sanità

Laboratory surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Data 2018-2022

Anna Carannante, Paola Vacca, Anna Teresa Palamara, Francesco Maraglino, Michela Sabbatucci, Patrizia Parodi, Paola Stefanelli, in collaboration with Surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* network
2023, iii, 17 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2023 (in Italian)

Gonorrhoea is an important public health concern related to the antimicrobial resistance. As established by the Italian prime ministerial decree DPCM March 3, 2017 on the identification of surveillance systems and mortality, cancer and other disease records, the Department Infectious Diseases of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy) coordinates the surveillance of antimicrobial resistance in *N. gonorrhoeae*. The surveillance permits to participate to the European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP) of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The collaborating centres send periodically the gonorrhoea isolates to the ISS (in a pseudoanonymised form), for antimicrobial resistance monitoring that include phenotypic and genotypic characterization. This report shows the phenotypic and molecular data from 2018 to 2022 on collected gonorrhoea isolates.

Si ringraziano i referenti e collaboratori di tutti i Centri partecipanti alla rete di Sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in *N. gonorrhoeae* (vedi elenco).

Per informazioni su questo documento scrivere a: anna.carannante@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Carannante A, Vacca P, Palamara AT, Maraglino F, Sabbatucci M, Parodi P, Stefanelli P. in collaborazione con la rete di Sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae*. *Sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in Neisseria gonorrhoeae. Dati 2018-2022*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2023)

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

A cura del Servizio Comunicazione Scientifica-COS (Direttore Paola De Castro)

Redazione: Sandra Salinetti (COS) e Stefania Giannitelli (Dipartimento Malattie Infettive).

Progetto grafico: Sandra Salinetti (COS)

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità: Silvio Brusaferrò



Indice

In sintesi	iii
Introduzione	1
Sensibilità agli antibiotici.....	5
Tipizzazione molecolare	8
Elenco dei Referenti e Collaboratori della Rete di Sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	13
Bibliografia	16

In sintesi

- In questo rapporto, sono illustrati i dati della sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza relativi ai ceppi di *Neisseria gonorrhoeae* collezionati da 12 Regioni/PA (Province Autonome) negli anni 2018-2022.
- Nel quinquennio, 1.241 ceppi di gonococco sono stati collezionati da 24 centri collaboranti distribuiti in 12 Regioni /PA e inviati al Dipartimento Malattie Infettive (DMI) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). I ceppi sono stati isolati, per la maggior parte, da soggetti di sesso maschile (96,3%), di cui il 60,4% MSM (*Men Who Have Sex With Men*), di cittadinanza italiana (85,9%) e in sede uretrale (82,6%).
- Nel periodo di osservazione, su 1.059 ceppi risultati vitali, si è osservato un aumento di ceppi resistenti alla ciprofloxacina (56% nel 2018 vs. 83% nel 2022) e una diminuzione di quelli produttori di β -lattamasi, PPNG (*Penicillinase-Producing Neisseria Gonorrhoeae*; 18,1% nel 2018 vs. 9,6% nel 2022). Non sono stati identificati ceppi resistenti al cefixime negli ultimi tre anni, mentre, gonococchi con valori di concentrazione minima inibente (*Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) per l'azitromicina superiori al valore di ECOFF (*ECDC epidemiological cutoff value*; MIC=1 mg/L) rappresentavano il 14% nel 2022. I ceppi di gonococco resistenti alla ciprofloxacina e PPNG sono stati identificati nella maggior parte dei centri collaboranti.
- Nel periodo di studio, tra i ceppi con valori di MIC per l'azitromicina superiori al valore di ECOFF, 6 hanno mostrato il valore più alto di MIC e pari a 32 mg/L. Questi ceppi hanno mostrato, tuttavia, sensibilità verso il ceftriaxone, il cefixime, la spectinomocina; inoltre, sono risultati negativi per la produzione di β -lattamasi. Quattro dei 6 ceppi resistenti all'azitromicina sono risultati resistenti anche alla ciprofloxacina. I 6 ceppi con MIC=32 mg/L sono risultati appartenere a NG-MAST *sequence types* diversi, eccetto due riconducibili a ST12302, pur mostrando le stesse mutazioni nel gene correlato alla resistenza ad azitromicina, *23rRNA*.
- La caratterizzazione molecolare ha permesso di individuare 19 genogruppi nel periodo di osservazione: tra i più frequenti il G17972, identificato nella maggior parte dei centri collaboranti e associato a ceppi resistenti alla ciprofloxacina. Il G12302 è stato identificato in centri collaboranti presenti in 4 Regioni e associato a ceppi resistenti all'azitromicina e ciprofloxacina. In linea con quanto riportato in Europa, si è osservato una diminuzione del genogruppo G1407. Il G21130, identificato solo in alcuni centri collaboranti nella Regione Piemonte, risulta essere associato a ceppi PPNG.
- Dal 2019 al 2020 si è osservata una diminuzione nel numero di ceppi collezionati, probabilmente influenzato dalla pandemia da COVID-19. Nel 2022, tuttavia, si è registrato un alto numero di ceppi inviati all'ISS (n. 347) rispetto agli anni precedenti, questo grazie anche all'ampliamento della rete dei centri collaboranti.

Introduzione

La gonorrea, il cui agente eziologico è *Neisseria gonorrhoeae* (gonococco), è una malattia batterica sessualmente trasmissibile, causa di 82 milioni di nuovi casi tra gli adulti ogni anno (1). Questa malattia ha nel tratto urogenitale il sito di infezione di elezione, seguito dal retto, e più raramente la faringe e la congiuntiva. I sintomi possono comparire dopo un breve periodo d'incubazione (da due a sette giorni) e spesso, la gonorrea nelle donne è asintomatica e causa di Malattia Infiammatoria Pelvica (MIP) (2). In rari casi, si può presentare come Infezione Gonococcica Disseminata (IGD) il cui quadro clinico è caratterizzato da febbre intermittente, dolori articolari, tenosinoviti, con complicanze anche molto gravi (2).

Lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ha riportato, nel 2021, 46.728 casi di gonorrea in 30 Paesi dell'Unione Europea (UE) e dell'EEA (*European Economic Area*) con un'incidenza pari a 13,68 casi per 100.000 abitanti e il 36,4% dei casi segnalati sono stati riportati in maschi che fanno sesso con maschi (*Men Who Have Sex With Men*, MSM) In Italia, nel 2020, sono stati segnalati 333 casi di gonorrea con un'incidenza pari a 0,56 casi per 100.000 abitanti (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>) (3). Il dato relativo al 2021, per l'Italia, non è ancora disponibile.

Negli ultimi anni la letteratura scientifica ha evidenziato in tutto il mondo, e anche in Europa, la diffusione di ceppi di *Neisseria gonorrhoeae* resistenti ad uno o più antibiotici, considerando ormai questi ceppi come patogeni emergenti. Questo batterio, infatti, è capace di acquisire resistenze mediante diversi meccanismi che comprendono sia mutazioni puntiformi in specifici geni *target* sia acquisizione di frammenti di DNA da altri batteri compresenti nelle stesse nicchie anatomiche (4).

Per il trattamento dell'infezione da gonococco, le linee guida internazionali del 2012 suggeriscono l'introduzione della terapia antibiotica combinata con ceftriaxone o, in casi particolari, cefixime, in associazione all'azitromicina (5). In un ulteriore aggiornamento del 2020, viene raccomandato l'utilizzo del solo ceftriaxone, alla luce dell'aumento di ceppi di gonococco resistenti all'azitromicina (6).

A partire da 2009, l'ECDC coordina tra i Paesi Membri dell'area EU/EEA il sistema di sorveglianza per l'antibiotico-resistenza dei ceppi di *N. gonorrhoeae*: the Euro-GASP (*European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme*) (7), a cui aderisce l'Italia (8). Recentemente l'ECDC raccomanda, inoltre, di implementare e supportare il sistema di sorveglianza per l'antibiotico-resistenza con l'introduzione della sorveglianza genomica (9) mediante dei progetti pilota ai quali anche l'Italia ha preso parte (10).

Nel rapporto di Euro-GASP del 2020 circa lo 0,5% di ceppi di gonococco è risultato resistente al cefixime, percentuale in decremento rispetto al 2019 (0,9%; 8). In seguito al significativo incremento di isolati con valori di concentrazione minima inibente (*Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) per l'azitromicina al di sopra del valore di ECOFF (*ECDC epidemiological cutoff value*) di 1 mg/L dal 2018 (7,6%) al 2019 (10,1%), la percentuale, invece, è rimasta stabile all'11% nel 2020. Infine, la proporzione di ceppi resistenti alla ciprofloxacina è rimasta costante rispetto al 2019 (57,3%) con il 57,7% nel 2020 (8).

La tipizzazione molecolare ha permesso di identificare il genogruppo G1407 come clone emergente nei Paesi UE/EEA, associato a ceppi a ridotta sensibilità o resistenti alle cefalosporine di

terza generazione (cefixime e ceftriaxone) e resistenti alla ciprofloxacina, che sta progressivamente scomparendo dal 2009-2010 (10).

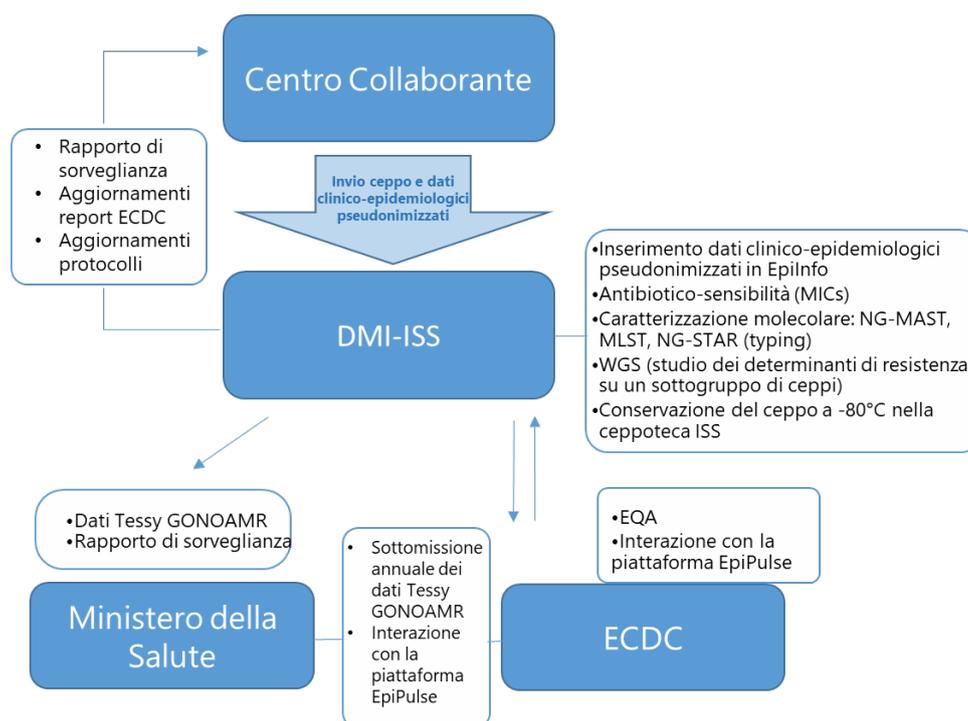
In relazione al DPCM del 3 marzo 2017, la Sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae* è coordinata dal Dipartimento Malattie Infettive (DMI) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

I ceppi di gonococco inviati in ISS, presso il DMI, insieme ai dati clinico-epidemiologici pseudonimizzati, vengono saggiati per la caratterizzazione fenotipica e genotipica di *N. gonorrhoeae*. Queste metodiche sono state acquisite e standardizzate a livello europeo nell'ambito di Euro-GASP, attraverso EQA (External Quality Assurance) www.ukneqasmicro.org.uk/pdf/.../ge.pdf per valutare la capacità, la validità e l'accuratezza dei test di sensibilità agli antibiotici utilizzati in ISS inclusi quelli per la tipizzazione molecolare (NG-MAST: *N. gonorrhoeae* Multi Antigen Sequence Typing; MLST: Multi-locus Sequence Typing; NG-STAR: *N. gonorrhoeae* Sequence Typing for Antimicrobial Resistance; e WGS: Whole Genome Sequencing).

I dati relativi agli anni precedenti al 2018 sono descritti sotto forma di notiziari dell'ISS già pubblicati e disponibili online (<https://www.iss.it/notiziario>).

Per il presente rapporto, i dati potrebbero subire delle variazioni e/o essere ulteriormente integrati con rapporti successivi.

Il flusso del sistema di sorveglianza è riportato in Figura 1.



DMI: Dipartimento Malattie Infettive; **ECDC:** European Centre for Disease Prevention and Control;
EpiPulse: European surveillance portal for infectious diseases; **EQA:** External Quality Assurance;
ISS: Istituto Superiore di Sanità; **Tessa:** The European Surveillance System

Figura 1. Flusso della sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae*

Nel quinquennio, 2018-2022, 1.241 ceppi di gonococco isolati da campioni cultura-positivi sono stati collezionati da 24 centri collaboranti distribuiti in 12 Regioni/PA (Tabella 1), e inviati al DMI-ISS.

Tabella 1. Regioni/PPAA e centri collaboranti nel periodo di studio 2018-2022

Regione/PA e Centro collaborante
Friuli Venezia Giulia
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Ospedali Riuniti, Trieste
Provincia autonoma di Bolzano
Ospedale di Bolzano
Veneto
Ospedale San Bortolo, Vicenza
Ospedale San Martino, Belluno
Ospedali di San Donà di Piave, Portogruaro
Piemonte
Ospedale Amedeo Di Savoia, Torino e Centro Multidisciplinare per la Salute Sessuale (CeMuSS), Torino
Città della Salute e Scienza, Presidio Molinette, Torino
Ospedale Sant'Anna, Torino
Ospedale Giuseppe Castelli, Verbania
Ospedale Mauriziano, Torino
Ospedale Sant'Andrea, Vercelli
Lombardia
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
ASST Spedali Civili, Brescia
ASST Bergamo Est
Ospedale Civile di Sondrio
Emilia-Romagna
Policlinico Sant' Orsola Malpighi, Bologna
Toscana
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze
Marche
Ospedale Riuniti Torrette, Ancona
Lazio
Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma
Ospedale Sandro Pertini, Roma
Abruzzo
Ospedale di Pescara
Puglia
Policlinico Riuniti, Foggia

La Figura 2 mostra il numero di ceppi inviati all'ISS dal 2018 al 2022. La diminuzione nel numero di ceppi ricevuti dal 2019 (n. 253) al 2020 (n. 128) è stata influenzata, probabilmente, dalla pandemia da COVID-19 e da una possibile riduzione di isolamenti cultura positivi dovuta al sovraccarico delle strutture sanitarie per la crisi pandemica nel periodo.

Si osserva, invece, un incremento nel numero di ceppi inviati al DMI-ISS negli anni successivi al 2020 raggiungendo un picco nel 2022 (n. 347), ultimo anno di valutazione, in conseguenza anche all'inserimento di nuovi centri collaboranti nella rete di sorveglianza.

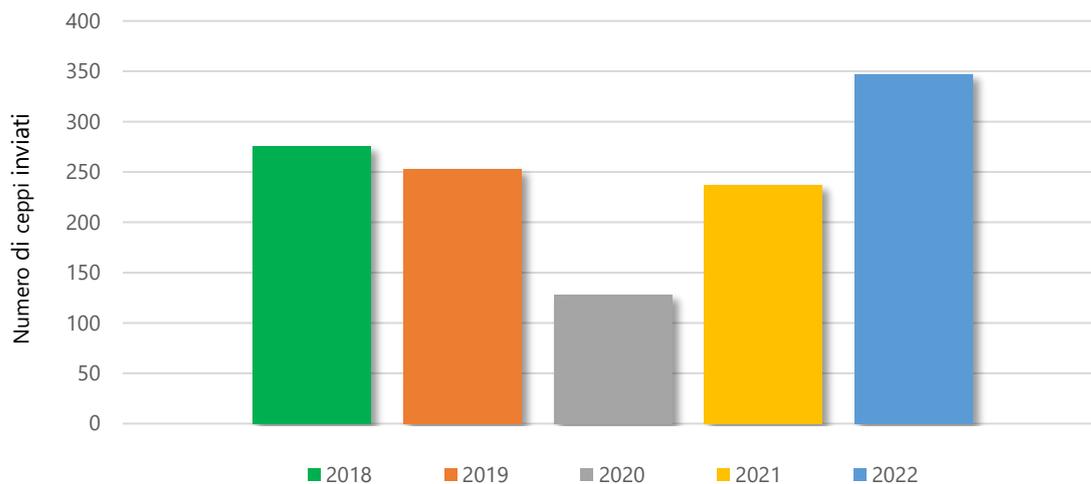


Figura 2. Numero di ceppi di *N. gonorrhoeae* inviati a DMI-ISS per anno

I dati clinico-epidemiologici, pseudonimizzati, vengono archiviati utilizzando il software Epi-Info (versione 3.5.4, 2012).

Nel periodo di analisi 2018-2022, il 96,3% (n. 1.104) delle infezioni da gonorrea sono state identificate tra pazienti maschi di età media 35 anni, di cui il 60,4% (n. 530) MSM. Le infezioni nelle donne sono state il 3,7% (n. 42) con una età media di 43 anni. Le infezioni gonococciche sono state per lo più diagnosticate in soggetti di cittadinanza italiana (n. 859, 85,9%) e a seguire di cittadinanza brasiliana (n. 18, 1,8%) e albanese (n. 15, 1,5%).

L'isolamento batterico da campioni coltura-positivi è stato riscontrato prevalentemente in campioni uretrali (n. 911, 82,6%), rettali (n. 123, 11,2%), cervicali (n. 35, 3,2%) e faringei (n.14, 1,3%). Nel 2019 un ceppo di gonococco è stato isolato dal liquido peritoneale in una paziente con peritonite come complicanza di malattia infiammatoria pelvica causata da *N. gonorrhoeae* (11).

Sensibilità agli antibiotici

Un totale di 1.059 ceppi di gonococco risultati vitali su terreno di coltura Thayer-Martin (Oxoid, Ltd) a 37°C e 5% di CO₂ per 24 h, sono stati analizzati per l'antibiotico sensibilità utilizzando il metodo di diffusione a gradiente (Etest, Biomeriux, e MIC Test Strip, Liofilchem srl). Gli antibiotici analizzati, come pannello suggerito da ECDC, sono: l'azitromicina, il ceftriaxone, il cefixime, la ciprofloxacina e la spectinomocina. I valori di sensibilità di riferimento presi in considerazione sono quelli suggeriti da EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, versione 13.0, 2023, 12). Nel 2019 viene inserito, nelle linee guida EUCAST, il valore di ECOFF per l'azitromicina ovvero pari a 1 mg/L e tutti i ceppi con valori di MIC maggiori di 1 mg/L vengono, quindi, considerati resistenti all'azitromicina.

Per verificare la produzione di β -lattamasi (*Penicillinase-Producing Neisseria Gonorrhoeae*, PPNG), correlata alla resistenza alla penicillina G mediata da plasmide, è stato effettuato un test cromogeno mediante strip di nitrocefina (Liofilchem srl).

Come mostrato nella Figura 3, si è osservato un aumento dei ceppi resistenti alla ciprofloxacina (n.118, 56% nel 2018 vs. n. 268, 83% nel 2022) mentre, i ceppi con valori di MIC per l'azitromicina al di sopra del valore ECOFF di 1 mg/L sono diminuiti dal 2018 (n. 56, 26,5%) al 2020 (n. 6, 5,10%), probabilmente anche a causa dell'introduzione dei nuovi criteri interpretativi, per poi aumentare di nuovo nell'ultimo anno di osservazione (n. 45, 14%).

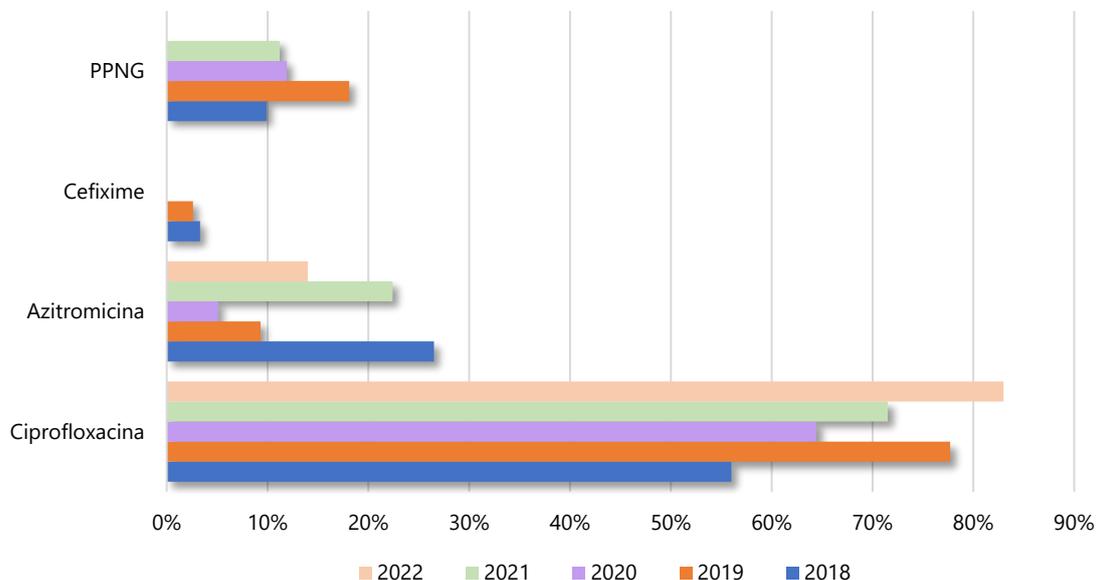


Figura 3. Percentuale di ceppi di *N. gonorrhoeae* resistenti alla ciprofloxacina, all'azitromicina, al cefixime e produttori di β -lattamasi (PPNG), 2018-2022

Nel periodo di studio, tra i ceppi con valori di MIC per l'azitromicina superiore al valore di ECOFF, sono stati identificati 6 ceppi di gonococco con valore più alto di resistenza per l'azitromicina con MIC=32 mg/L in particolare, uno nel 2018 e uno nel 2019, in un centro collaborante afferente alla Regione Piemonte, e 4 nel 2022 in centri collaboranti afferenti alle Regioni Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna. I ceppi di gonococco con valore di MIC=32 mg/L, per l'azitromicina, sono stati isolati

da soggetti di sesso maschile con età media di 33 anni e hanno mostrato sensibilità verso il ceftriaxone, il cefixime, la spectinomocina e risultati negativi per la produzione di β -lattamasi. Quattro dei sei gonococchi resistenti hanno mostrato resistenza anche verso la ciprofloxacina. I 6 ceppi appartengono a NG-MAST *sequence type* diversi, eccetto due con ST12302, tuttavia la loro resistenza all'azitromicina (MIC=32 mg/L) è legata alle stesse mutazioni nel gene *23S rRNA*.

Non sono stati individuati ceppi resistenti al cefixime negli ultimi tre anni e la percentuale di resistenza è diminuita dal 2018 (n. 7, 3,3%) al 2019 (n. 5, 2,6%). La circolazione di ceppi PPNG è diminuita dal 18,10% (n. 35) nel 2019 al 9,6% (n. 31) nel 2022. Infine, tutti i ceppi analizzati sono risultati sensibili al ceftriaxone e alla spectinomocina.

Un totale di 64 ceppi, pari al 13,3%, resistenti all'azitromicina sono stati inviati dai centri collaboranti della Regione Piemonte seguiti da quelli afferenti alla Regione Lombardia (n. 37; 23,9%). In tutti i centri, che hanno partecipato con l'invio dei ceppi nel periodo di analisi, eccetto quelli afferenti alle Regioni Puglia e Abruzzo, la metà o più della metà dei ceppi è resistente alla ciprofloxacina ed è stato isolato almeno un gonococco PPNG (Tabella 2).

Ulteriori studi potranno valutare la capacità di alcuni ceppi di gonococco di sviluppare resistenza agli antibiotici in biofilm con un approfondimento sulla possibile correlazione tra caratteristiche genetiche e *pattern* di resistenza.

Tabella 2. Numero di ceppi inviati in ISS per Regione/PA e centro collaborante, numero di ceppi vitali, categoria di sensibilità per l'azitromicina, ciprofloxacina, cefixime, spectinomocina e test della β -lattamasi (2018-2022)

Regione/PA (n. ceppi inviati) e centro collaborante	n. ceppi vitali	Azitromicina		Cipro- floxacina		Cefixime		Ceftri- axone		Spectino- mocina		β -lattamasi	
		< ECOFF	> ECOFF	S	R	S	R	S	R	S	R	+	-
Friuli Venezia Giulia (24)													
Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Trieste	21	17	4	15	6	19	2	21	0	21	0	1	20
PA di Bolzano (64)													
Ospedale di Bolzano	60	50	10	16	44	6	0	60	0	60	0	4	56
Veneto (32)													
Ospedale San Bortolo, Vicenza	9	7	2	1	8	9	0	9	0	9	0	1	8
Ospedale San Martino, Belluno	9	8	1	1	8	9	0	9	0	9	0	1	8
Ospedali di San Donà di Piave, Portogruaro	7	7	0	1	6	7	0	7	0	7	0	2	5
Piemonte (539)													
Ospedale Amedeo Di Savoia, Torino	410	355	55	134	276	405	5	410	0	410	0	59	351
Città della Salute e Scienza, Presidio Molinette (TO)	46	38	8	10	36	45	1	46	0	46	0	4	42
Ospedale Sant' Anna, Torino	4	4	0	0	4	4	0	4	0	4	0	0	4
Ospedale Giuseppe Castelli, Verbania	3	3	0	1	2	3	0	3	0	3	0	1	2
Ospedale Mauriziano, Torino	10	10	0	0	10	9	1	10	0	10	0	2	8
Ospedale Sant'Andrea, Vercelli	9	8	1	5	4	9	0	9	0	9	0	2	7

Regione/PA (n. ceppi inviati) e centro collaborante	n. ceppi vitali	Azitromicina		Cipro- floxacin		Cefixime		Ceftro- axone		Spectino- mocina		β-lattamasi	
		< ECOFF	> ECOFF	S	R	S	R	S	R	S	R	+	-
Lombardia (188)													
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	130	99	31	38	92	130	0	130	0	130	0	9	121
ASST Spedali Civili, Brescia	17	13	4	4	13	16	1	17	0	17	0	5	12
ASST Bergamo Est	6	4	2	0	6	6	0	6	0	6	0	1	5
Ospedale Civile di Sondrio	2	2	0	0	2	2	0	2	0	2	0	1	1
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano													
Emilia-Romagna (69)													
Policlinico Sant' Orsola Malpighi, Bologna	47	34	13	11	36	46	1	47	0	47	0	2	45
Toscana (27)													
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze	27	17	10	2	25	27	0	27	0	27	0	3	24
Marche (6)													
Ospedale Riuniti Torrette, Ancona	6	6	0	1	5	6	0	6	0	6	0	1	5
Umbria (59)													
Ospedale Riuniti Torrette, Ancona	59	53	6	12	47	59	0	59	0	59	0	11	48
Lazio (229)													
Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma	140	117	23	30	110	139	1	140	0	140	0	10	130
Ospedale Sandro Pertini, Roma	22	20	2	4	18	22	0	22	0	22	0	4	18
Marilab, Ostia	14	13	1	7	7	14	0	14	0	14	0	1	13
Abruzzo (1)													
Ospedale di Pescara	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Puglia (3)													
Policlinico Riuniti, Foggia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Totale (1241)	1059	886	173	294	765	1047	12	1059	0	1059	0	125	934

ECOFF= ECDC epidemiological cutoff value (valore ECOFF=1mg/L, un valore di MIC >1 mg/L è considerato resistente all'azitromicina)

La categoria S (sensibile), I (intermedi) e R (resistente) per l'azitromicina è valida solo per i ceppi analizzati nel 2018 riferendosi alle precedenti linee guida EUCAST.

S=sensibile; R=resistente;

+ Positivo - Negativo

Tipizzazione molecolare

Oltre la metà dei ceppi (n. 562; 53%) sono stati analizzati con tecniche molecolari. La tipizzazione molecolare è stata eseguita facendo riferimento a protocolli già pubblicati (13, 14) per la definizione del *Sequence Type* (ST), e per l'attribuzione del Genogruppo (G) utilizzando NG-MAST (<https://pubmlst.org/organisms/neisseria-spp/>).

Come mostrato in Figura 4, tra i 19 genogruppi identificati, i più frequenti sono: G17972 (n.47, 8,4%), G12302 (n. 32, 5,7%), G5441 (n. 25, 4,4%), G2992 (n.18, 3,2%), G1407 (n.15, 2,7%), G11461 e G21130 (n.13, 2,3%). Ceppi G17972 sono stati isolati nei centri collaboranti afferenti alla Regione Lazio (n. 16, 34,0%), Piemonte (n.12, 25,5%), Umbria (n.8, 17,0%), Lombardia (n.7, 14,9%), infine, nei centri nella Regione Veneto e nella provincia autonoma di Bolzano con due ceppi isolati (4,2%). Questo genogruppo è associato a ceppi resistenti alla ciprofloxacina e, con frequenza minore (n.5, 10,6%), a gonococchi resistenti all'azitromicina (Figura 5) e comprende diversi ST (ST17972, 19838, 20651, 20662, 21150, 21151, 21152, 21302) (Tabella 3).

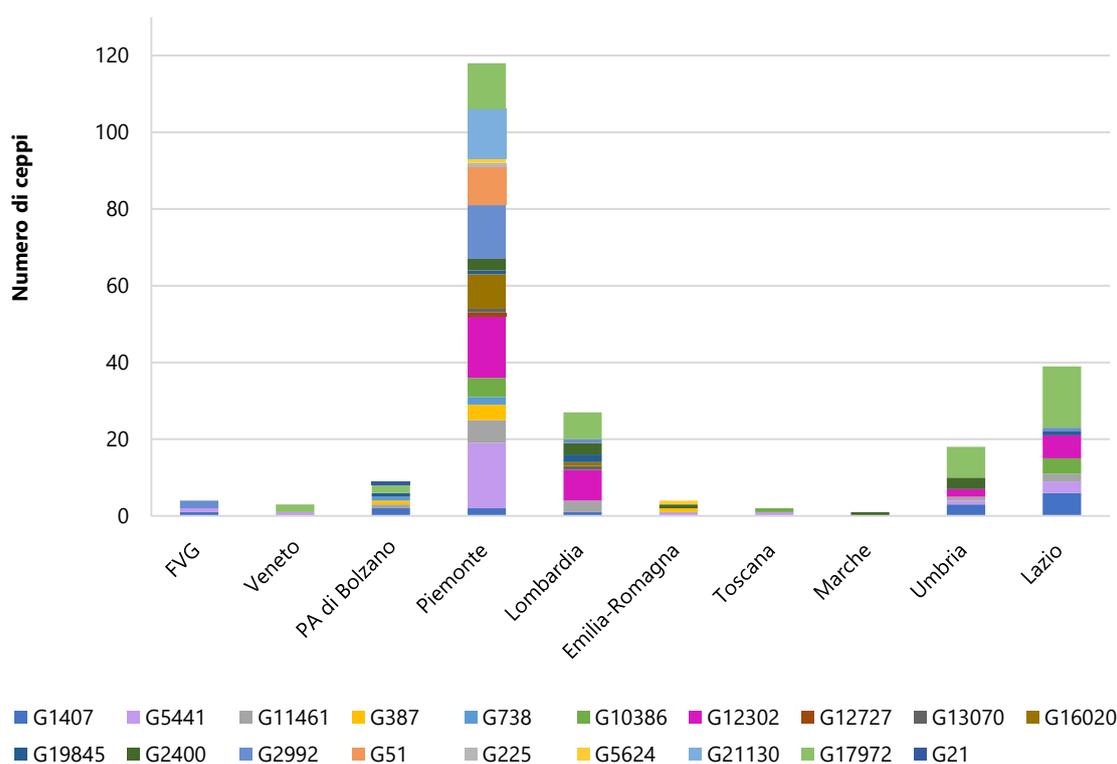
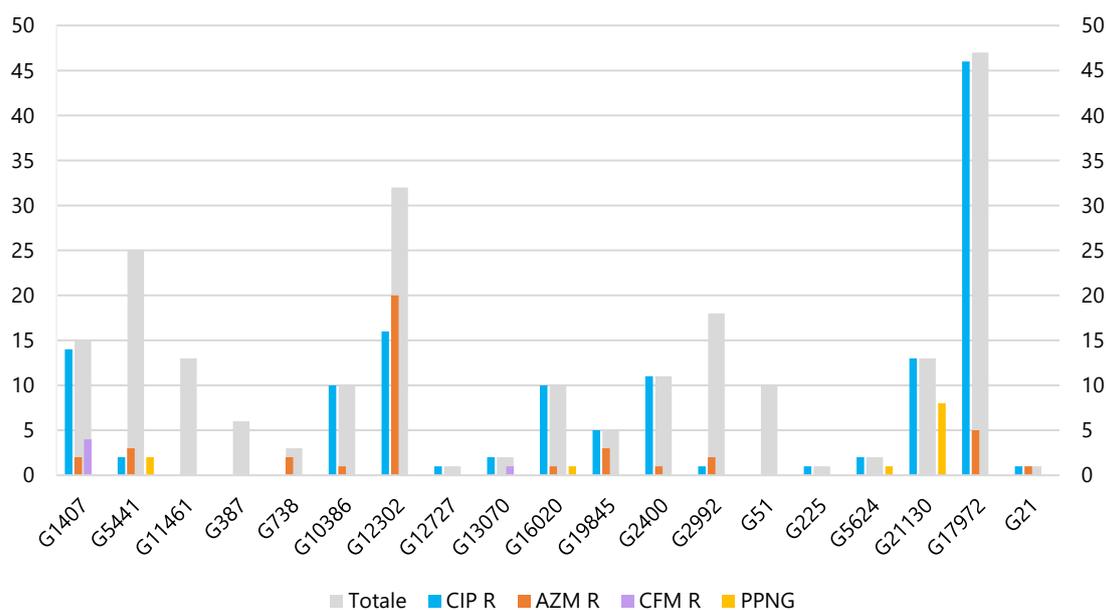


Figura 4. Genogruppi distribuiti per Regione/PA (2018-2022)

G12302 (ST12302, 3935, 21137) (Tabella 3) è stato identificato nei centri afferenti alla Regione Piemonte (n.16, 50,0%), Lombardia (n. 8, 25,0%), Lazio (n. 6, 18,7%) e Umbria (n. 2, 6,2%), Figura 4, ed è per la maggior parte associato a ceppi resistenti all'azitromicina (n.20, 62,5%) e per la metà resistenti alla ciprofloxacina (n. 16, 50,0%) (Figura 5).



CIP R= ceppi appartenenti al genogruppo resistenti alla ciprofloxacina; AZM R= ceppi appartenenti al genogruppo resistenti all'azitromicina; CFM R= ceppi appartenenti al genogruppo resistenti al cefixime; PPNG= ceppi appartenenti al genogruppo produttori di β -lattamasi

Figura 5. Genogruppi e antibiotico-resistenza (2018-2022)

Ceppi G5441 sono stati isolati in quasi tutti i centri collaboranti con una frequenza maggiore in quelli nella Regione Piemonte (n. 17, 68,0%) e Lazio (n.3, 12,0%) (Figura 4), e sono ceppi per lo più sensibili (CIP R=n.2, AZM R=n.3 e PPNG=n.2; Figura 5). G5441 comprende diversi ST: ST11746, 12821, 13489, 16928, 18362, 22252, 21138, 5441, 8437, Tabella 3.

G2992 è stato identificato in centri collaboranti afferenti a 4 Regioni diverse con la frequenza più alta in quelli nella Regione Piemonte (n.14, 77,7%; Figura 4) e comprende i seguenti ST: ST21125, 21128, 21158, 22277, 2992, 4684, 5049, 5119, 5194, 6359 (Tabella 3). La maggior parte dei ceppi appartenenti a G2992 hanno mostrato sensibilità agli antibiotici testati (Figura 5).

Ceppi G1407 sono stati identificati in centri collaboranti distribuiti in diverse Regioni/PPAA ma con una frequenza maggiore in quelli nella Regione Lazio (n. 6, 40,0%) (Figura 4) e sono risultati essere per la maggior parte resistenti alla ciprofloxacina (n.14, 93,3%), il 26,6% (n. 4) resistenti al cefixime e il 13,3% (n. 2) all'azitromicina (Figura 5). Diversi ST appartengono al G1407: ST1407, 21156, 21168, 2212, 3378, 3431, 4706, 5619, 6827 (Tabella 3).

G11461, presente con maggiore frequenza nei centri collaboranti nella Regione Piemonte (n. 6, 46,1%) (Figura 4), è associato a ceppi sensibili (Figura 5) e comprende l'ST11461, 14764 e 15724 (Tabella 3).

Infine, ceppi appartenente al G21130 sono stati isolati solo nei centri collaboranti afferenti alla Regione Piemonte (Figura 4) e sono tutti resistenti alla ciprofloxacina e più della metà (n. 8, 61,5%) PPNG (Figura 5).

Tabella 3. Sequence Types (ST) e Genogruppo (G) identificati tra i ceppi di gonococco collezionati dal 2018 al 2022

Regione/PA (n.ceppi inviati e centro collaborante)	Totale NG-MAST	Sequence type (n.)	Genogruppo (n.)
Friuli Venezia Giulia (24)			
Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Trieste	8	ST13876 (1); ST18362 (1); ST18921 (1); ST21125 (2); ST2212 (1); ST5793 (1); ST9208 (1)	G1407 (1); G2992 (2) G5441 (1)
P. A. di Bolzano (64)			
Ospedale di Bolzano	27	ST10634 (1); ST11477 (3); ST11461 (1); ST13252 (1); ST14994 (1); ST16065 (1); ST17972 (2); ST19762 (1); ST19845 (1); ST20343 (1); ST20654 (1); ST21097 (1); ST21109 (1); ST21110 (1); ST21123 (1); ST21701 (2); ST21702 (1); ST2997 (1); ST387 (1); ST4706 (1); ST5 (1); ST6827 (1); ST9208 (1)	G1407 (2); G11461 (1); G17972 (2); G19845 (1); G21 (1); G387 (1); G738 (1)
Veneto (32)			
Ospedale San Bortolo, Vicenza	5	ST18019 (1); ST17972 (1); ST19792 (1); ST20284 (1); ST6765 (1)	G17972 (1)
Ospedale San Martino, Belluno	5	ST12821 (1); ST19762 (1); ST21171 (1); ST21698 (1); ST799 (1)	G5441 (1)
Ospedali di San Donà di Piave, Portogruaro	3	ST21302 (1); ST21303 (1); ST621 (1)	G17972 (1)
Piemonte (539)			
Ospedale Amedeo Di Savoia, Torino	230	ST3935 (3); ST10386 (3); ST10421 (1); ST10800 (11); ST11025 (1); ST11461 (6); ST11477 (8); ST12302 (4); ST12547 (2); ST12626 (1); ST12727 (1); ST13279 (1); ST13288 (1); ST13489 (1); ST13550 (1); ST13732 (2); ST1407 (1); ST14700 (1); ST14769 (1); ST14994 (10); ST15589 (6); ST15906 (1); ST16020 (3); ST16293 (1); ST16769 (1); ST16928 (1); ST17411 (1); ST17972 (7); ST18019 (1); ST18666 (1); ST18791 (1); ST18980 (2); ST19188 (1); ST19579 (2); ST19659 (1); ST19665 (2); ST19762 (9); ST19792 (3); ST19838 (1); ST19918 (1); ST19953 (1); ST20064 (1); ST20402 (1); ST20454 (1); ST20653 (1); ST20659 (1); ST20660 (1); ST20661 (1); ST20662 (2); ST21098 (2); ST21099 (2); ST21102 (1); ST21104 (1); ST21108 (1); ST21113 (1); ST21127 (1); ST21130 (6); ST21131 (3); ST21132 (2); ST21133 (1); ST21135 (1); ST21136 (1); ST21137 (8); ST21138 (1); ST21139 (1); ST21140 (1); ST21142 (2); ST21143 (1); ST21148 (3); ST21149 (1); ST21155 (1); ST21158 (1); ST21159 (1); ST21161 (1); ST21162 (1); ST21163 (2); ST21166 (1); ST21167 (1); ST21171 (1); ST21172 (1); ST21173 (1); ST21383 (1); ST21700 (2); ST21704 (3); ST21705 (1); ST21706 (1); ST21708 (1); ST22238 (2); ST2400 (2); ST2992 (10); ST2997 (1); ST338 (2); ST387 (2); ST3935 (2); ST4186 (9); ST4730 (1); ST5049 (1); ST5441 (10); ST569 (1); ST5743 (1); ST6359 (1); ST7618 (1); ST7831 (1); ST8437 (1); ST9208 (3)	G10386 (4); G11461 (6); G12302 (16); G12727 (1); G13070 (1); G1407 (1); G16020 (8); G17972 (12); G19845 (1); G21130 (9); G2400 (2); G2992 (13); G387 (3); G51 (10); G5441 (13); G738 (2)

Regione/PA (n.ceppi inviati) e centro collaborante	Totale NG-MAST	Sequence type (n.)	Genogruppo (n.)
Città della Salute e Scienza, Presidio Molinette, Torino	32	ST10386 (1); ST12542 (1); ST13489 (2); ST14700 (1); ST14994 (1); ST15589 (1); ST16020 (1); ST16768 (1); ST18073 (1); ST18916 (1); ST21124 (3); ST21126 (2); ST21130 (3); ST21132 (1); ST21134 (1); ST21142 (1); ST21171 (1); ST225 (1); ST2400 (1); ST2992 (1); ST387 (1); ST5441 (2); ST5582 (1); ST5624 (1); ST8695 (1)	G10386 (1); G16020 (1); G21130 (4); G225 (1); G2400 (1); G2992 (1); G387 (1); G5441 (4); G5624 (1)
Ospedale Giuseppe Castelli, Verbania	2	ST5582 (1); ST9142 (1)	
Ospedale Mauriziano, Torino	8	ST10386 (1); ST15589 (1); ST21105 (2); ST21129 (1); ST21164 (1); ST 21167 (1); ST 21168 (1)	G1407 (1)
Ospedale Sant'Andrea, Vercelli	1	ST10800 (1)	
Lombardia (188)			
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	62	ST11461 (2); ST12302 (1); ST12547 (1); ST13252 (1); ST14994 (2); ST15724 (1); ST16065 (1); ST17194 (1); ST17972 (5); ST18293 (1); ST19524 (1); ST19762 (3); ST19792 (3); ST19845 (1); ST20284 (1); ST20343 (3); ST20563 (1); ST20617 (1); ST20675 (1); ST21072 (1); ST21101 (1); ST21112 (1); ST21125 (1); ST21141 (1); ST21145 (1); ST21146 (1); ST21151 (1); ST21153 (1); ST21297 (1); ST21298 (1); ST21299 (1); ST21300 (1); ST21305 (1); ST2400 (1); ST298 (1); ST3785 (1); ST3935 (7); ST4186 (1); ST4654 (1); ST569 (1); ST5961 (1); ST6360 (1); ST696 (1); ST7445 (1); ST9372 (1)	G11461 (3); G12302 (8); G16020 (1); G17972 (6); G19845 (2); G2400 (2); G2992 (1)
ASST Spedali Civili, Brescia	8	ST11477 (1); ST13070 (1); ST13550 (1); ST1407 (1); ST15820 (3); ST2400 (1)	G13070 (1); G1407 (1); G2400 (1)
Ospedale Civile di Sondrio	2	ST18019 (2)	
ASST Bergamo Est	4	ST17972 (1); ST18019 (1); ST21703 (1); ST19762 (1)	G17972 (1)
Emilia-Romagna (69)			
Policlinico Sant' Orsola Malpighi, Bologna	20	ST11477 (2); ST13876 (1); ST14700 (1); ST14994 (1); ST18666 (1); ST19665 (1); ST19762 (4); ST19950 (1); ST21144 (1); ST21157 (1); ST21160 (1); ST21171 (1); ST387 (1); ST5441 (1); ST5624 (1); ST7353 (1)	G2400 (1); G387 (1); G5441 (1); G5624 (1)
Toscana (27)			
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze	13	ST10386 (1); ST10569 (1); ST15765 (1); ST18666 (3); ST19597 (1); ST19792 (1); ST21100 (1); ST21171 (2); ST5441 (1); ST5582 (1)	G10386 (1); G5441 (1)
Marche (6)			
Ospedale Riuniti Torrette, Ancona	2	ST20616 (1); ST2400 (1)	G2400 (1)
Umbria (59)			
Ospedale Santa Maria Misericordia, Perugia	32	ST11461 (1); ST11477 (1); ST14769 (1); ST16942 (1); ST17972 (8); ST18019 (3); ST18234 (1); ST18666 (1); ST19568 (2); ST19652 (1); ST21301 (2); ST21154 (1); ST21156 (1); ST21174 (1); ST21699 (1); ST2400 (3); ST3378 (1); ST3935 (2); ST5441 (1)	G11461 (1); 12302 (2); G1407 (3); G17972 (8); G2400 (3); G5441 (1)

Regione/PA (n.ceppi inviati) e centro collaborante	Totale NG-MAST	Sequence type (n.)	Genogruppo (n.)
Lazio (229)			
Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma	77	ST10386 (1); ST11461 (1); ST11477 (3); ST13326 (1); ST14764 (1); ST14994 (2); ST16470 (1); ST16942 (1); ST17972 (11); ST18019 (1); ST18666 (1); ST18975 (1); ST19762 (7); ST19792 (7); ST19910 (1); ST20076 (1); ST20114 (1); ST20622 (2); ST20647 (1); ST20651 (2); ST20656 (1); ST20658 (1); ST20880 (2); ST21103 (2); ST21106 (1); ST21128 (1); ST21150 (1); ST21165 (1); ST21168 (1); ST21170 (2); ST21304 (1); ST21642 (1); ST21707 (1); ST22246 (1); ST3935 (5); ST338 (3); ST5441 (1); ST5619 (1); ST696 (1); ST7875 (1); ST9208 (1)	G10386 (1); G11461 (2); G12302 (5); G1407 (3); G17972 (14); G2992 (1); G5441 (1); G19845 (1)
Ospedale Sandro Pertini, Roma	13	ST10386 (1); ST16942 (1); ST17375 (1); ST17972 (1); ST18019 (1); ST18113 (1); ST18664 (1); ST18666 (1); ST21152 (1); ST21169 (1); ST21575 (1); ST3431 (1); ST4186 (1)	G10386 (1); G1407 (2); G17972 (2)
Marilab, Ostia	8	ST10386 (2); ST12302 (1); ST13893 (1); ST21096 (1); ST3431 (1); ST5441 (2)	G10386 (2); G12302 (1); G1407 (1); G5441 (2)
Totale	562		

Elenco dei Referenti e Collaboratori della Rete di Sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae*

Friuli-Venezia Giulia

*Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste; ASUITS, Ospedali Riuniti, Laboratorio di Microbiologia
Referente: Marina Busetti

Provincia Autonoma di Bolzano

Ospedale di Bolzano, Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia, Bolzano
Referente: Elisabetta Pagani; *Collaboratori:* Richard Aschbacher, Patrizia Innocenti, Brigitte Ladinser

Veneto

Ospedali di San Donà di Piave, Azienda ULSS4 Veneto Orientale, Laboratorio Analisi-Microbiologia, P.O. Portogruaro (VE)
Referente: Stefano Grandesso; *Collaboratore:* Rita Baradello

Ospedale San Martino di Belluno, Laboratorio di Microbiologia, AULSS1 Dolomiti, Belluno
Referente: Eliana Modolo

Ospedale San Bortolo, Servizio di Microbiologia, Vicenza
Referente: Giuseppa Fornaro

Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sezione Microbiologia e Virologia, Università di Verona e Settore Genitourinario e infezioni e trasmissione sessuale AOUI, Verona
Referenti: Davide Gibellini, Maria Del Mar Lleo'Fernandez

Piemonte

Ospedale Amedeo Di Savoia, Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Torino
Referente: Valeria Ghisetti; *Collaboratori:* Simonetta Del Re, Gabriella Gregori, Maria

Centro Multidisciplinare per la Salute Sessuale (CeMuSS), Torino
Referente: Anna Lucchini; *Collaboratori:* Ivano Dal Conte, Sergio Del Monte, Marco Tutone

Presidio Ospedaliero Molinette, Clinica MST del Presidio Ospedaliero Dermatologico, A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino
Referente: Anna Maria Barbui; *Collaboratore:* Alessandro Bondi

**Presidio Ospedaliero Sant'Anna, Dip. di Medicina di Laboratorio, A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino
Referente: Maria Agnese Latino; *Collaboratore:* Ester Gaido

*Ospedale Giuseppe Castelli ASL VCO, Dip. di Malattie Infettive, Verbania
Referente: Federica Poletti

Ospedale Sant'Andrea, Laboratorio di Microbiologia, Vercelli
Referente: Federica Poletti; *Collaboratori:* Giuseppina Caffiero, Loredana Pangaro, Esposito Maria, Roberta Moglia

***A.O. Mauriziano, Laboratorio di Patologia Clinica/Microbiologia, Torino
Referente: Ines Clotilde Casonato; *Collaboratore:* Margherita Ferlini

Lombardia

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Laboratorio MST, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Referente: Marco Cusini, Caterina Matinato; *Collaboratori:* Patrizia Bono, Stefano Ramoni

Clinica di Malattie Infettive e Tropicali e Dip. di Medicina Molecolare e Traslazionale, Sezione di Microbiologia, ASST Spedali Civili, Università di Brescia
Referente: Alberto Matteelli; *Collaboratori:* Maria Antonia De Francesco, Maurizio Gulletta

ASST Bergamo EST, Laboratorio analisi, Bergamo

Referente: Bruno Brugnetti

UOC Servizio di Medicina di Laboratorio, ASST-Rhodense, Milano

Referente: Cristina Rescaldini

Ospedale Civile di Sondrio, Laboratorio Analisi, Sondrio

Referente: Vito Marano

Liguria

Ospedale San Martino, UO Microbiologia, Genova

Referenti: Anna Marchese, Gabriella Piatti

Emilia-Romagna

Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Unità di Microbiologia Clinica, Laboratorio CRREM, AOU di Bologna

Referente: Maria Carla Re; *Collaboratori:* Antonietta D'Antuono, Caterina Vocale

Toscana

SOD Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, AOUC Piastra dei Servizi, Firenze

Referenti: Alessandra Fontanelli, Gianmaria Rossolini; *Collaboratori:* Eleonora Riccobono, Andrea Bartolini

Marche

Ospedale Riuniti Torrette di Ancona, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ancona

Referente: Antonella Pocognoli; *Collaboratori:* Annamaria Masucci

Umbria

Struttura Complessa di Microbiologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Perugia e Sezione di Microbiologia Clinica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

Referente: Antonella Mencacci; *Collaboratore:* Arduino Melelli Roia

Lazio

Istituto Dermatologico San Gallicano, IRCCS IFO, Laboratorio di Microbiologia, Roma

Referente: Fulvia Pimpinelli; *Collaboratori:* Antonio Cristaudo, Grazia Prignano, Alessandra Latini, Massimo Giuliani, Alessandra De Santis, Laura Gianserra, Christof Stingone

Ospedale Sandro Pertini, UOC Microbiologia e Virologia, Roma

Referente: Carmen Luciana Bonanno; *Collaboratore:* Maria Carmela Cava

Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, UOC Microbiologia e Virologia, Roma

Referenti: Gabriella Parisi, Giorgia Olivieri

Ospedale Sant'Eugenio, UOS Microbiologia e Virologia, Roma

Referente: Giulio Cesare Cocciolillo

Fondazione Policlinico Universitaria Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Laboratorio di Microbiologia, Roma

Referente: Antonietta Vella

Abruzzo

Ospedale di Pescara, Laboratorio di Microbiologia, Pescara

Referente: Graziella Soldato; *Collaboratore:* Vincenzo Savini

Puglia

Policlinico Riuniti di Foggia, Dip. di Patologia Clinica, Laboratorio di Microbiologia, AOU OORR, Foggia

Referente: Raffaele Antonetti; *Collaboratore:* Rosella De Nittis

Calabria

Azienda Sanitaria Provinciale, Microbiologia dell'ASP di Reggio Calabria

Referente: Maria Teresa Fiorillo

Sicilia

"G. D'Alessandro", Dip. Di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Palermo

Referente: Anna Giammanco; *Collaboratore:* Teresa Fasciana

* Centri non più collaboranti alla rete dal 2018. Nel 2018 il laboratorio Marilab s.r.l. di Ostia ha collaborato alla rete di Sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae*.

** Centri non più collaboranti alla rete dal 2019

*** Centri non più collaboranti alla rete dal 2020

Bibliografia

1. World Health Organization. *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: actions for impact.* Geneva: WHO; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>.
2. Unemo M, Seifert HS, Hook EW 3rd, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JAR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Nov 21;5(1):79. doi: 10.1038/s41572-019-0128-6.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance Atlas of Infectious Diseases.* Stockholm: ECDC. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
4. Viscidi R, Demma JC. Genetic diversity of *Neisseria gonorrhoeae* housekeeping genes. *J Clin Microbiol.* 2003 Jan;41(1):197-204. doi: 10.1128/JCM.41.1.197-204.2003.
5. Bignell C, Unemo M; European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS.* 2013;24(2):85-92
6. St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;18;69(50):1911-1916. doi: 10.15585/mmwr.mm6950a6.
7. Spiteri G, Cole M, Unemo M, Hoffmann S, Ison C, van de Laar M. The European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP)- a sentinel approach in the European Union (EU)/European Economic Area (EEA). *Sex Transm Infect.* 2013;89:16-18.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in the European Union/European Economic Area – Results summary 2020. Stockholm: ECDC 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Eurogasp-gonococcal-antimicrobial-surveillance-EU-EEA-2020.pdf>
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *ECDC strategic framework for the integration of molecular and genomic typing into European surveillance and multi-country outbreak investigations 2019-2021.* Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/framework-for-genomic-surveillance.pdf>
10. Sánchez-Busó L, Cole MJ, Spiteri G, Day M, Jacobsson S, Golparian D, Sajedi N, Corin A Yeats CA, Abudahab K, Underwood A, Bluemel B, Aanensen DM, Unemo M; Centre for Genomic Pathogen Surveillance and the Euro-GASP study group. Europe-wide expansion and eradication of multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* lineages: a genomic surveillance study. *Lancet Microbe.* 2022 Jun;3(6):e452-e463. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00044-1.
11. De Francesco MA, Stefanelli P, Carannante A, et al. Management of a Case of Peritonitis Due to *Neisseria gonorrhoeae* Infection Following Pelvic Inflammatory Disease (PID). *Antibiotics (Basel).* 2020;9(4):E193. doi: 10.3390/antibiotics9040193.
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 13.1, valid from 2023-01-01. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

13. Martin IMC, Ison CA, Aanensen DM, Fenton KA, Spratt BG. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J Infect Dis.* 2004;189:1497–1505.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. *Molecular typing of Neisseria gonorrhoeae – a study of 2013 isolates.* Stockholm: ECDC; 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Molecular-typing-N-gonorrhoeae-web.pdf>. Accessed 27 May 2020.

Istituto Superiore di Sanità

Roma, luglio 2023

