



Sorveglianza Nazionale delle infezioni da *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Yersinia*

Dati Enter-Net Italia 2016-2021



Sorveglianza Nazionale delle infezioni da *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Yersinia*.

Dati Enter-Net Italia 2016-2021

Claudia Lucarelli*, Aurora Garcia-Fernandez*, Anna Maria Dionisi*,
Slawomir Owczarek*, Sergio Arena*, Daniela Fortini*, Giulia Errico**,
Francesco Maraglino°, Sobha Pilati°, Anna Teresa Palamara*, Laura Villa*

* *Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*Fellowship ECDC Programme, Public Health Microbiology Path (EUPHEM),
European Centre for Disease Prevention and Control, Solna (Svezia)*

° *Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma*

Istituto Superiore di Sanità

Sorveglianza nazionale delle infezioni da *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Yersinia*. Dati Enter-Net Italia 2016-2021.

Claudia Lucarelli, Aurora Garcia-Fernandez, Anna Maria Dionisi, Slawomir Owczarek, Sergio Arena, Daniela Fortini, Giulia Errico, Francesco Maraglino, Sobha Pilati, Anna Teresa Palamara, Laura Villa
2024, iii, 33 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2024

Le malattie trasmesse da alimenti sono causa di oltre 230.000 casi in Europa e tali dati sono raccolti attraverso un network Europeo, coordinato dall'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), a cui l'Italia partecipa attraverso la rete Enter-Net Italia. Questa rete, coordinata dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è dedicata alle malattie infettive causate da *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Yersinia*. Dal 2017 la sorveglianza degli enterobatteri è stata identificata nel DPCM del 3 marzo 2017 come sistema di sorveglianza di rilevanza nazionale e istituito a livello centrale presso l'ISS. Sono sotto sorveglianza i casi di infezioni con conferma microbiologica, segnalati dai laboratori di riferimento regionali/provinciali nella piattaforma informatica della rete Enter-Net Italia. Il sistema di sorveglianza prevede l'invio delle notifiche degli isolati con relative informazioni microbiologiche ed epidemiologiche: una selezione di isolati vengono inviati al laboratorio Enter-Net Italia del Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS. Il presente rapporto include i dati del quinquennio 2016-2021, focalizzandosi sulle infezioni causate da *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Yersinia*, descritte in sezioni dedicate per ciascun patogeno.

Istituto Superiore di Sanità

National surveillance of *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Yersinia*. Enter-Net Italia data 2016-2021.

Claudia Lucarelli, Aurora Garcia-Fernandez, Anna Maria Dionisi, Slawomir Owczarek, Sergio Arena, Daniela Fortini, Giulia Errico, Francesco Maraglino, Sobha Pilati, Anna Teresa Palamara, Laura Villa
2024, iii, 33 p. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2024

Foodborne and waterborne diseases cause more than 230,000 cases in Europe and these data are collected through a European network, coordinated by the ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), in which Italy participates through the Enter-Net Italia surveillance. This network, coordinated by the Department of Infectious Diseases of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy), is dedicated to infectious diseases caused by *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* and *Yersinia*. Since 2017, enterobacterial surveillance has been identified in the Italian Prime Ministerial Decree of March 3, 2017 as a surveillance system of national relevance and established centrally at the ISS. Cases of infections with microbiological confirmation, reported by regional/provincial reference laboratories in the Enter-Net Italia platform, are under surveillance. The surveillance system involves sending notifications of isolates with related microbiological and epidemiological information: a selection of isolates is sent to the Enter-Net Italia laboratory of the Department of Infectious Diseases of the ISS. This report includes data from the five-year period 2016-2021, focusing on infections caused by *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* and *Yersinia*, described in dedicated sections for each pathogen.

Si ringraziano tutti i laboratori regionali partecipanti alla rete Enter-Net Italia.

Per informazioni su questo documento scrivere a: claudia.lucarelli@iss.it

Con la collaborazione e il supporto del Ministero della Salute

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

Citare questo documento come segue:

Lucarelli C, Garcia-Fernandez A, Dionisi AM, Owczarek S, Arena S, Fortini D, Errico G, Maraglino F, Pilati S, Palamara AT, Villa L. *Sorveglianza nazionale delle infezioni da Salmonella, Campylobacter, Shigella e Yersinia. Dati Enter-Net Italia 2016-2021* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2024. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2024).

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 *Antonio Mistretta*)
Redazione: *Sandra Salinetti* (COS) e *Stefania Giannitelli* (Dipartimento Malattie Infettive).
Progetto grafico: *Sandra Salinetti* (COS)

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*



Indice

In sintesi.....	iii
Sorveglianza Enter Net-Italia	1
Normativa, struttura della rete e attività.....	1
Notifiche di <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Shigella</i> e <i>Yersinia</i> nel periodo 2016-2021.....	2
<i>Salmonella</i>	4
<i>Salmonella</i> non tifoidea.....	4
Isolamenti di <i>Salmonella</i> non tifoidea da infezioni umane 2016-2021	4
Distribuzione dei sierotipi in Italia.....	6
Antibiotico-resistenza.....	9
Tipizzazione molecolare	12
<i>Salmonella</i> tifoidea.....	14
Isolamenti di <i>Salmonella</i> tifoidea da infezioni umane 2016-2021	14
Distribuzione dei sierotipi in Italia.....	15
Antibiotico-resistenza.....	16
<i>Campylobacter</i>	18
Isolamenti di <i>Campylobacter</i> da infezioni umane 2016-2021	18
Distribuzione delle specie in Italia.....	21
Antibiotico-resistenza.....	22
<i>Shigella</i>	23
Isolamenti di <i>Shigella</i> da infezioni umane 2016-2021	23
Distribuzione delle specie in Italia.....	24
Antibiotico-resistenza.....	24
<i>Yersinia</i>	26
Isolamenti di <i>Yersinia</i> da infezioni umane 2016-2021	26
Distribuzione delle specie in Italia.....	26
Discussione e prospettive future	27
Bibliografia.....	29
Appendice A.	
Sorveglianza Enter-Net Italia: Centri di riferimento regionale e partecipanti.....	33

In sintesi

- Nel periodo 2016–2021 sono state ricevute 30.934 notifiche e 4.698 ceppi. Di tutte le notifiche ricevute, 22.210 sono *Salmonella* non tifoidee (NT), 301 *Salmonelle* tifoidee (*S. Typhi*, *S. Paratyphi* A, B, C), 8.179 *Campylobacter*, 142 *Shigella* e 102 *Yersinia*.
- Per *Salmonella* le Regioni del Nord Italia sono responsabili del 76,8% degli isolamenti, il Centro del 19,0% e il Sud Italia e le Isole solo del 4,2%.
- *S. Typhimurium* var. monofasica (4,5,12:i:-), *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* e *S. Napoli* sono stati i sierotipi più frequentemente registrati rappresentando nel complesso più del 60% degli isolati di *Salmonella* NT sierotipizzati.
- In *Salmonella* NT si osserva un alto tasso di resistenza ai sulfamidici (43,7%), ampicillina (42,9%), tetraciclina (43,5%). La resistenza alle cefalosporine di terza generazione (cefotaxime/ceftazidime) è del 2,8/2,4%, alla pefloxacina del 11,2% e alla colistina del 5,8%.
- Nel periodo 2016–2021 dei 301 isolati di *Salmonella* tifoidea, 214 sono *S. Typhi*, 47 *S. Paratyphi* A, 22 *S. Paratyphi* B e 18 *S. Paratyphi* C. Nel 2017 è stato riscontrato il più alto numero di casi di *S. Typhi* dovuto ad una epidemia avvenuta in un raduno che ha avuto luogo in Friuli-Venezia Giulia e che ha coinvolto più nazioni europee.
- Nelle *Salmonelle* tifoidee le percentuali di resistenza più elevate si riscontrano ai fluorochinoloni, ampicillina, sulfamidici e cloramfenicolo. In due ceppi è stato osservato il pattern di resistenza ad ampicillina, cloramfenicolo, fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e trimetoprim-sulfametossazolo, pattern descritto nell'epidemia originata in Pakistan nel 2016 e ancora in atto.
- Delle 8.179 notifiche degli isolati di *Campylobacter*, l'80,2% dei ceppi è risultato appartenere alla specie *C. jejuni*, l'11,1% a *C. coli*, *C. upsaliensis* (0,32%), *C. fetus* (0,23%) e *C. lari* (0,07%).
- Per l'antibiotico-resistenza il 28,8% dei ceppi di *C. jejuni* sono risultati resistenti alla ciprofloxacina, il 46,6% alla ciprofloxacina e tetraciclina e lo 0,49% alla ciprofloxacina, tetraciclina ed eritromicina. In *C. coli*, il 9,6% è resistente alla ciprofloxacina, il 48,1% è resistente a ciprofloxacina e tetraciclina e il 19,2% è resistente a ciprofloxacina, tetraciclina ed eritromicina. La resistenza alla gentamicina si mantiene ad un livello molto basso in *Campylobacter* (1,1%).
- Dei 142 isolati di *Shigella*, il 53,9% dei ceppi è risultato appartenere alla specie *S. sonnei*, 35,9% *S. flexneri*, 5,5% *S. boydii* e un 4,7% *S. dysenteriae*.
- Dei 31 ceppi di *Shigella* testati per la sensibilità in vitro agli antibiotici, il 77,8% è resistente alla pefloxacina, il 72,2% ai sulfamidici, il 66,7% all'ampicillina e il 66,7% al trimetoprim. La resistenza alle cefalosporine di terza generazione (ceftazidime/cefotaxime) è stata riscontrata in tre ceppi. Questi 3 ceppi appartengono al clone di *Shigella* multiresistente, che è stato la causa in UK di un'epidemia tra i MSM (men-sex-with-men) e che si è diffuso in tutto il mondo.
- Per *Yersinia* dei 102 ceppi, il 93,1% è risultato appartenere alla specie *Y. enterocolitica* e 2,0% a *Y. pseudotuberculosis*, e in un 4,9% non è stata determinata la specie.

Sorveglianza Enter Net-Italia

Normativa, struttura della rete e attività

Le Malattie a Trasmissione Alimentare (MTA) includono tutte le patologie dovute a consumo di acqua o alimenti contaminati da microrganismi patogeni (batteri, virus, funghi), tossine o agenti chimici nocivi. La segnalazione di MTA avviene secondo quanto definito dal Decreto Ministeriale (DM) del 7 marzo 2022, come per qualunque caso sospetto o confermato di malattia infettiva diffusiva soggetta ad obbligo di notifica. Tale DM 7 marzo 2022 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.82 del 7 aprile 2022) revisiona il sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL) e disciplina l'organizzazione, il funzionamento presso il Ministero della Salute (MdS) del sistema di segnalazione delle malattie infettive, individuando i soggetti che ne possono avere accesso e le modalità di segnalazione, raccolta, elaborazione e utilizzo dei dati relativi alle malattie infettive. In tale Decreto e nella sua modifica (DM 22 luglio 2022- *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 208 del 6 settembre 2022) si aggiorna l'elenco delle malattie infettive sottoposte a sorveglianza aggiungendo anche le infezioni intestinali da *Campylobacter* che prima non erano menzionate e inoltre si abroga il DM 15 dicembre 1990 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 6 dell'8 gennaio 1991).

Dal 2017 la sorveglianza degli enterobatteri è stata identificata in Italia nel DPCM del 3 marzo 2017 (pubblicato in *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 109 del 12 maggio 2017) come sistema di sorveglianza di rilevanza nazionale e istituito a livello centrale presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Tale DPCM istituisce, altresì, una rete di sorveglianza epidemiologica delle malattie trasmissibili, coordinata dallo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), con il compito di garantire una comunicazione costante tra la Commissione europea, l'ECDC e le autorità competenti responsabili a livello nazionale della sorveglianza epidemiologica. A livello europeo si aggiunge la Decisione 2000/96/CE, che stabilisce che sia a carico degli Stati membri il compito di raccogliere e trasmettere i dati di sorveglianza relativi alle malattie trasmissibili, e la Direttiva 2003/99/CE "Sorveglianza, monitoraggio e controllo delle zoonosi, degli agenti zoonotici e dei focolai di tossinfezione alimentare" che sancisce che la *European Food Safety Authority* (EFSA) raccoglie, attraverso gli Stati membri, i dati sulla prevalenza dei patogeni di origine zoonotica negli alimenti e nelle popolazioni animali serbatoio, nonché i dati sui focolai epidemici di malattie a trasmissione alimentare recepita in Italia dal DL.vo 191/2006. A questa normativa si aggiunge la Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 22 ottobre 2013 relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero, tra cui si annoverano le malattie trasmissibili ed è altresì istituita una rete di sorveglianza epidemiologica delle malattie trasmissibili e dei problemi sanitari speciali connessi utilizzata e coordinata dall'ECDC. In tale ambito lo *European Food- and Waterborne Disease and Zoonoses Surveillance Network* (FWD-Net), coordinato dall'ECDC, dal 2007, sorveglia 21 malattie trasmesse da alimenti, nominando degli esperti per ogni malattia in ogni Paese europeo, dopo aver consultato l'autorità di sanità pubblica del Paese (<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/fwd-net>).

In tale contesto, ai dati delle infezioni sostenute da enterobatteri raccolti dal MdS tramite il sistema delle notifiche ufficiali, si affiancano i dati del sistema di sorveglianza volontario Enter-Net (*Enteric Pathogen Network*) Italia che si occupa attualmente della sorveglianza degli enterobatteri umani, principalmente *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Shigella* e *Vibrio*, in carico all'ISS, Dipartimento di

Malattie Infettive. La struttura di Enter-Net Italia è piramidale con il Coordinamento Nazionale Enter-Net Italia situato in ISS al vertice; un secondo livello che ad oggi comprende 24 Laboratori di Riferimento Regionali (LRR)/Laboratori di Riferimento Provinciali non tutti ufficialmente identificati dalle Regioni (Appendice A) inviano all'ISS, attraverso la piattaforma telematica Enter-Net Italia, informazioni sulle caratteristiche degli isolati, congiuntamente ai dati epidemiologici e/o al ceppo batterico stesso; e un livello periferico che comprende una di rete di 468 laboratori territoriali di diagnostica microbiologica, che inviano le informazioni e/o gli isolati agli LRR su base volontaria. La copertura regionale delle attività di sorveglianza non sempre omogenea, la partecipazione alla sorveglianza talvolta discontinua, e la mancata designazione in alcune Regioni dell'LRR, contribuiscono alla non copertura di tutto il territorio nazionale. Il Coordinamento Enter-Net Italia opera da curatore dei dati inseriti e completa le informazioni relative agli isolati ricevuti, confermando i dati microbiologici e aggiungendo caratterizzazioni fenotipiche e dati di suscettibilità agli antibiotici. Gli obiettivi della sorveglianza Enter-Net Italia sono la raccolta, la gestione e il controllo di qualità dei dati epidemiologici raccolti, la caratterizzazione geno-fenotipica degli isolati ricevuti, attraverso il monitoraggio dell'antibiotico-resistenza, la sierotipizzazione o determinazione di specie e il sequenziamento genomico (WGS); l'individuazione di eventi epidemici nazionali e internazionali garantendo supporto epidemiologico e di laboratorio con le autorità sanitarie competenti; l'elaborazione e diffusione dei dati di sorveglianza alle istituzioni nazionali e internazionali competenti e la collaborazione nell'integrazione e alla diffusione delle informazioni in un'ottica *One Health*. I dati epidemiologici sono raccolti nel rispetto del regolamento della privacy GDPR (*General Data Protection Regulation* - Regolamento 2016/679: nello specifico i dati sono raccolti in modo anonimo ma sono presenti dati necessari per analisi statistiche ed eventuali indagini quali età/data di nascita, comune di residenza. La sorveglianza Enter-Net Italia, componente del network europeo FWD-Net, fornisce i dati ufficiali di sorveglianza nazionale per i sopracitati enterobatteri alla sorveglianza europea delle malattie infettive gestita dall'ECDC tramite *The European Surveillance System-The European surveillance portal for infectious diseases* (Tessy-EpiPulse) che prevede la raccolta di dati epidemiologici, microbiologici e di tipizzazione molecolare di tutti i Paesi dell'Unione Europea.

I dati forniti dalla sorveglianza Enter-Net Italia all'ECDC vengono riportati annualmente sia nello "European Union One Health Zoonoses Report" (<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/8442>) che nello "European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food" (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-summary-report-antimicrobial-resistance-zoonotic-and-indicator-8>) oltre ad essere disponibili nel sito <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.

Notifiche di *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Yersinia* nel periodo 2016-2021

Il presente rapporto riporta i dati epidemiologici e microbiologici raccolti dal sistema di sorveglianza Enter-Net Italia nel periodo 2016-2021. In tale periodo abbiamo ricevuto 30.934 notifiche e 4.698 ceppi. Di tutte le notifiche ricevute, 22.210 sono *Salmonella* non tifoidee (NT), 301 *Salmonelle* tifoidee (*S. Typhi*, *S. Paratyphi* A, B, C), 8.179 *Campylobacter*, 142 *Shigella* e 102 *Yersinia*. Trattandosi di un flusso di dati volontario non è possibile una valutazione della copertura effettiva. Nel periodo 2016-2019 il numero degli isolati notificati si sono mantenuti costanti per *Salmonella* mentre per *Campylobacter* si è osservato un incremento (Tabella 1). Nel biennio 2020 e 2021, la pandemia da

SARS-CoV-2 ha comportato una leggera diminuzione del numero di isolati notificati. Vari fattori hanno influenzato questo decremento: la resilienza dell'assistenza sanitaria regionale, l'interruzione dei viaggi nazionali e internazionali, le restrizioni agli eventi sportivi e ricreativi/sociali, la chiusura dei ristoranti e delle strutture di ristorazione (ad es. scuole, luoghi di lavoro), la quarantena, l'isolamento e altre misure di mitigazione non farmacologiche (uso della mascherina, lavaggio/sanificazione delle mani, allontanamento fisico, limitazione degli spostamenti e degli incontri sociali), ecc. (1).

Per quel che riguarda il numero di ceppi ricevuti per *Salmonella*, *Yersinia* e *Shigella* si registra un aumento fino al 2019: negli anni 2020-2021 c'è stata una diminuzione dei ceppi ricevuti, plausibilmente a causa della pandemia (Tabella 1). Per quel che riguarda *Campylobacter* il numero di isolati ricevuti è diminuito nel 2019, evento imputabile all'armonizzazione dei criteri di scelta di invio dei campioni al Coordinamento della sorveglianza a partire dal 2019: 1 isolato ogni 10 per *Salmonella* e *Campylobacter*, tutti i ceppi di *S. Typhi* e *Paratyphi*; tutti i ceppi resistenti al cefotaxime e/o ceftazidime e/o colistina (no sierotipo Enteritidis per la colistina), tutti gli isolati di *Yersinia*, *Shigella* e *Vibrio cholerae*. Oltre a questi ceppi vengono effettuate richieste di invio specifiche in caso di epidemie nazionali e internazionali.

Tabella 1. Ceppi notificati e ricevuti dalla sorveglianza Enter-Net Italia negli anni 2016-2021

Anno	Ceppi notificati ricevuti	<i>Salmonella</i> non tifoidea	<i>Salmonella</i> tifoidea	<i>Campylobacter</i>	<i>Shigella</i>	<i>Yersinia</i>
2016	notificati	4.000	50	1.098	20	9
	ricevuti	354	8	195	3	1
2017	notificati	3.738	58	1.080	17	8
	ricevuti	471	13	228	3	1
2018	notificati	3.792	48	1.385	36	14
	ricevuti	681	12	239	2	2
2019	notificati	3.828	88	1.630	40	14
	ricevuti	832	33	118	13	5
2020	notificati	3.561	26	1.420	14	22
	ricevuti	598	17	106	2	18
2021	notificati	3.291	31	1.566	15	35
	ricevuti	538	26	149	8	22
Totale	notificati	22.210	301	8.179	142	102
	ricevuti	3.474	109	1.035	31	49

Al fine di ottenere dati di sorveglianza di antibiotico-resistenza comparabili, si consiglia agli LRR di utilizzare un set specifico di antibiotici per i test di suscettibilità di routine di *Salmonella* e *Campylobacter*. L'elenco degli antibiotici e le metodiche da utilizzare sono indicati dall'ECDC (2,3), riflettendo l'importanza sia in ambito umano che veterinario e consentendo un'analisi integrata dei dati umani, animali e alimentari.

I risultati dei test di sensibilità sono espressi come diametri d'inibizione o come valori di minima concentrazione inibente (*Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) e il risultato viene interpretato automaticamente secondo le linee guida dello *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) al momento dell'immissione dei dati nella piattaforma Enter-Net Italia da parte dell'LRR e/o dal Coordinamento Nazionale della sorveglianza presso ISS.

Salmonella

Salmonella non tifoidea

Isolamenti di *Salmonella* non tifoidea da infezioni umane 2016-2021

Le infezioni enteriche dovute a *Salmonella* non tifoidea (NT) sono generalmente riferite come salmonellosi. Il serbatoio delle salmonelle NT è rappresentato da vari animali (principalmente pollo, maiale, bovino e animali selvatici) e l'infezione all'uomo viene generalmente trasmessa mediante il consumo di acqua e cibo contaminati e non correttamente cotto. Il periodo di incubazione dipende dalla carica batterica, dallo stato di salute del paziente e dal tipo di *Salmonella*. La comparsa dei sintomi avviene generalmente 12-36 h dopo il consumo di alimento contaminato, la sintomatologia può variare da febbre, diarrea, dolore addominale, nausea e vomito, fino a forme cliniche più gravi (come batteriemie) e si verificano generalmente in soggetti anziani, bambini e immunocompromessi (4).

Nel periodo 2016-2021, sono state raccolte informazioni relative a 22.210 ceppi di *Salmonella* NT isolati da casi umani.

Complessivamente fino al 2019, il numero di isolati di *Salmonella* NT si è mantenuto costante, oscillando dai 4.000 isolati nel 2016 ai 3.828 nel 2019 (Figura 1). Nel biennio 2020-2021 si registra una diminuzione degli isolamenti di *Salmonella* NT, a causa delle mancate segnalazioni dovute alla pandemia di SARS-CoV-2.

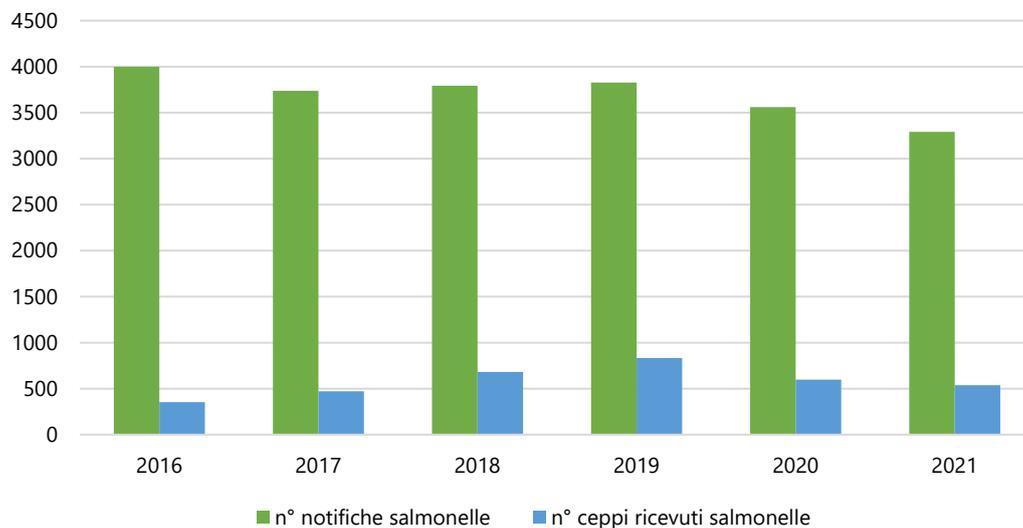
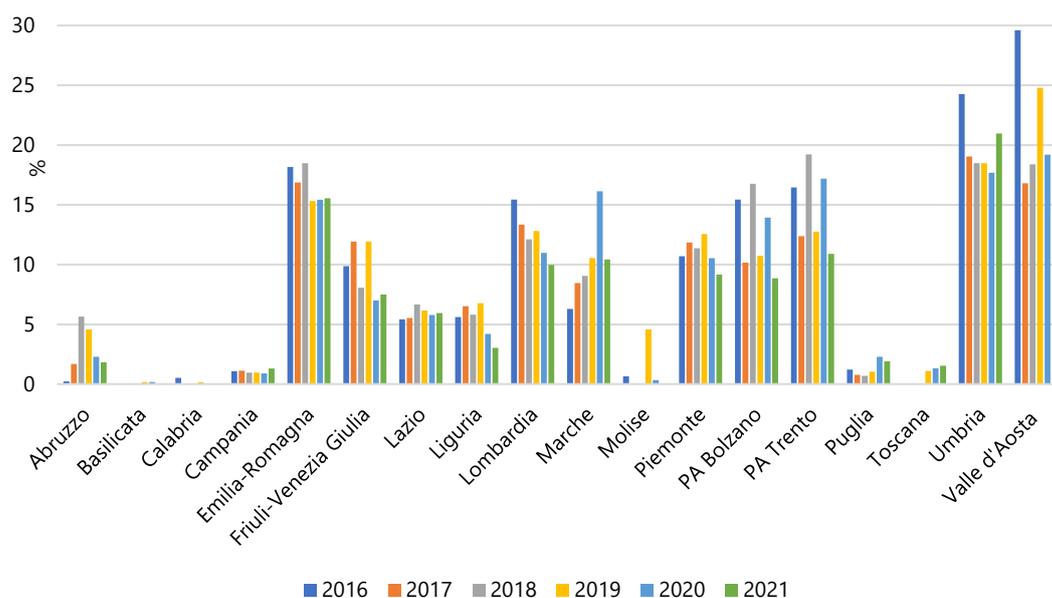


Figura 1. Numero delle notifiche e di ceppi ricevuti di *Salmonella* NT in ISS nel periodo 2016-2021

Nella Figura 2 è mostrata la distribuzione del tasso di isolamento di *Salmonella* NT per 100.000 abitanti, per anno e per Regione. Come per gli anni precedenti, si possono osservare notevoli differenze, difficilmente riconducibili soltanto ad una diversa incidenza delle infezioni da *Salmonella* tra le Regioni ma più probabilmente ascrivibili alla diversa sensibilità della sorveglianza nelle varie aree geografiche.



Sono state escluse le Regioni che non hanno mai riportato isolamenti (Sardegna e Sicilia) e il Veneto che ha iniziato la sorveglianza a fine del 2021. PA: Provincia Autonoma

Figura 2. Tasso di isolamento di Salmonella NT per 100.000 abitanti/anno/Regione negli anni 2016-2021

In questi ultimi sei anni la distribuzione delle notifiche ad Enter-Net Italia per area territoriale rispecchia la situazione degli anni precedenti: le Regioni del Nord Italia sono responsabili del 76,8% degli isolamenti, il Centro del 19,0% e il Sud Italia e le Isole solo del 4,2%. Se esaminiamo i casi per classe di età, il numero più elevato dei casi si registra per le classi di età 0-4 (25,4%), 5-10 (23,4%) e over 65 (27,1%), percentuali in accordo con i dati europei (1). Per quel che riguarda il materiale di isolamento, l'informazione è disponibile su un totale di 21.525 isolati; il 91,7% dei campioni è rappresentato da feci, seguito da sangue 4,0%, 2,9% da urine, 1,2% da altro, 0,11% da pus e 0,03% da liquido cerebrospinale. L'informazione dell'ospedalizzazione è presente solo per 12.069 casi, di cui il 54,1% dei casi è stato ospedalizzato, percentuale notevolmente più elevata se confrontata con i dati europei del 2021 (38,1%) (1). Per quel che riguarda gli esiti sono stati riportati in solo 452 casi, pari al 6,9% dei casi ospedalizzati; dato il numero così esiguo di informazioni per quanto riguarda gli esiti, analisi più dettagliate sarebbero prive di significato. Durante il periodo 2016-2021 sono pervenuti al Coordinamento Enter-Net Italia 3.474 ceppi di *Salmonella* NT isolati da casi umani, che rappresentano il 15,6% di quelli riportati. Come si può osservare dalla Tabella 2 negli ultimi anni l'invio dei ceppi è cambiato in accordo alle richieste effettuate dal Coordinamento Enter-Net Italia. I ceppi provengono per il 36,5% dal Lazio, 12,6% dalla Lombardia, 12,1% dal Piemonte, 8,2% dalla Provincia Autonoma (PA) di Trento, 7,7% dalle Marche, 6,3% dall'Emilia-Romagna. Tutte le altre Regioni contribuiscono all'invio dei ceppi in una percentuale comprese tra lo 0,03%-4,1%.

Tabella 2. N. di isolati di *Salmonella* NT ricevuti dal Coordinamento della sorveglianza Enter-Net Italia per anno e Regione

Regione	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Totale per Regione	% ceppi ricevuti
Lazio	184	277	327	355	63	63	1.269	36,5
Lombardia	4	53	21	63	142	153	436	12,6
Piemonte	4	13	84	157	82	79	419	12,1
PA Trento	89	60	102	11	14	8	284	8,2
Marche	4	4	30	37	140	52	267	7,7
Emilia-Romagna	0	0	4	67	78	71	220	6,3
Umbria	0	10	40	42	25	25	142	4,1
Campania	57	46	3	14	0	10	130	3,7
PA Bolzano	1	0	59	0	2	35	97	2,8
Liguria	0	8	11	21	10	19	69	2,0
Toscana	0	0	0	40	8	11	59	1,7
Abruzzo	0	0	0	15	5	5	25	0,72
Puglia	0	0	0	0	23	0	23	0,66
Valle d'Aosta	0	0	0	7	5	7	19	0,55
Calabria	11	0	0	0	0	0	11	0,32
Basilicata	0	0	0	0	1	0	1	0,03
Totale	354	471	681	832	598	538	3.474	-

Distribuzione dei sierotipi in Italia

Nel periodo 2016-2021 sono stati sierotipizzati 21.427 isolati di *Salmonella* NT, corrispondente ad un 96,5% del totale degli isolati (n.22.210).

S. Typhimurium var. monofasica (4,5,12:i:-), *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* e *S. Napoli* sono stati i sierotipi più frequentemente registrati rappresentando nel complesso più del 60% degli isolati di *Salmonella* NT sierotipizzati (Tabella 3).

Nel periodo 2016-2021, *S. Typhimurium* viene riportata con una frequenza del 10,2%, che è più bassa di quella riscontrata nel periodo 2010-2015 (23,8%). *S. Enteritidis* mostra una frequenza del 13,2% nel periodo 2016-2021, che è più alta di quella riportata nel periodo 2010-2015 (9,3%): infatti rispetto al periodo 2010-2015 la *S. Enteritidis* è passata dal terzo sierotipo ad essere il secondo sierotipo nel periodo 2016-2021(5).

Tuttavia, analizzando nel dettaglio la percentuale di isolamento di *S. Enteritidis* è importante sottolineare che questa dal 2016 al 2021 è diminuita passando dal 18,7% al 10,5%, contro l'andamento costante della percentuale di isolamento per *S. Typhimurium* var. monofasica e per *S. Typhimurium* (da 37,7% a 35,5% e da 10,2% a 9,1%, rispettivamente) (Figura 3).

Tabella 3. Distribuzione dei 20 sierotipi di *Salmonella* NT più frequentemente isolati nel periodo 2016-2021

Sierotipo	2016		2017		2018		2019		2020		2021		2016-2021	
	N. isolati	%	Totale	%										
Typhimurium var. monofasica	1.497	37,7	1.360	38,3	1.344	37,5	1.436	39,3	1.319	38	1.135	35,5	8.091	37,8
Enteritidis	742	18,7	471	13,3	537	15	405	11,1	331	9,5	335	10,5	2.821	13,2
Typhimurium	404	10,2	392	11	398	11,1	308	8,4	389	11,2	292	9,1	2.183	10,2
Napoli	172	4,3	236	6,6	169	4,7	214	5,9	211	6,1	168	5,3	1.170	5,5
Derby	120	3,0	113	3,2	109	3,0	143	3,9	132	3,8	115	3,6	732	3,4
Brandenburg	56	1,4	106	3,0	111	3,1	101	2,8	140	4,0	113	3,5	627	2,9
Infantis	126	3,2	106	3,0	100	2,8	115	3,1	124	3,6	112	3,5	683	3,2
Anatum	13	0,33	23	0,65	18	0,5	15	0,41	25	0,72	102	3,2	196	0,91
Typhimurium Var. O:5-	1	0,03	0	0	2	0,06	76	2,1	85	2,4	65	2	229	1,1
Rissen	58	1,5	51	1,4	59	1,6	59	1,6	42	1,2	58	1,8	327	1,5
London	44	1,1	54	1,5	71	2,0	68	1,9	60	1,7	43	1,3	340	1,6
Strathcona	0	0	9	0,25	5	0,14	42	1,1	38	1,1	40	1,3	134	0,63
Bovismorbificans	59	1,5	33	0,93	54	1,5	25	0,68	76	2,2	34	1,1	281	1,3
Agona	19	0,48	20	0,56	24	0,67	14	0,38	18	0,52	33	1	128	0,6
Give	31	0,78	31	0,87	24	0,67	50	1,4	20	0,58	32	1	188	0,88
Kottbus	15	0,38	7	0,2	10	0,28	3	0,08	5	0,14	31	0,97	71	0,33
Coeln	17	0,43	25	0,7	40	1,1	17	0,47	22	0,63	30	0,94	151	0,7
Kenya	3	0,08	3	0,08	2	0,06	6	0,16	7	0,2	26	0,81	47	0,22
Newport	30	0,76	18	0,51	17	0,47	14	0,38	13	0,37	25	0,78	117	0,55
Goldcoast	27	0,68	16	0,45	60	1,7	45	1,2	54	1,6	23	0,72	225	1,1
Altro	534	13,5	480	13,5	430	12	499	13,7	362	10,4	381	11,9	2.686	12,5
Totale	3.968		3.554		3.584		3.655		3.473		3.193		21.427	

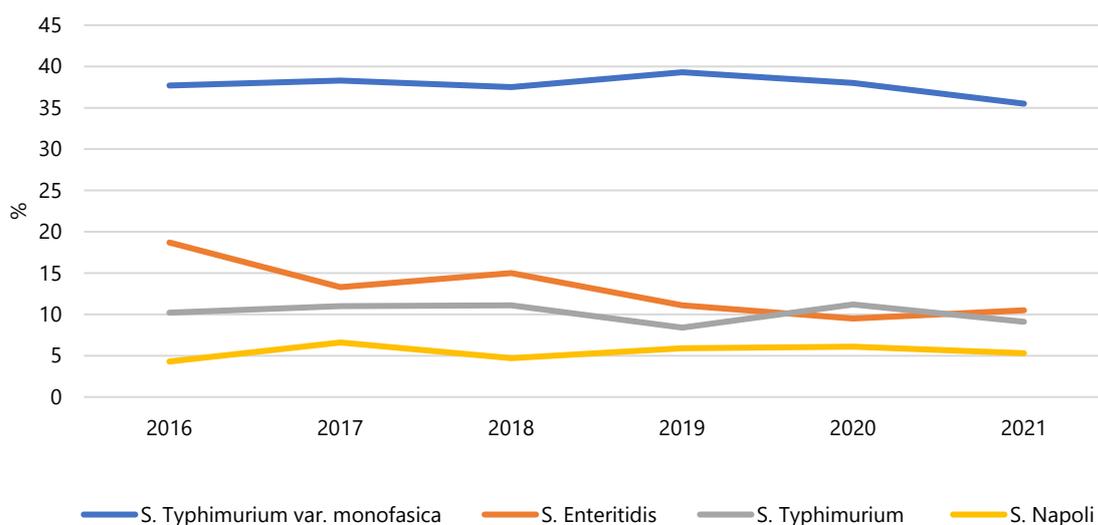


Figura 3: Frequenza di isolamento dei primi 4 sierotipi di *Salmonella* nel periodo 2016-2021

Come si può osservare dalla Tabella 3, la media di isolamento di *S. Napoli* è del 5,5% del totale dei ceppi sierotipizzati ed ha raggiunto un picco pari al 6,6% nel 2017. Nel periodo 2016-2021 il sierotipo *S. Napoli* è stato riportato con maggior frequenza in Lombardia (54,5%), Emilia-Romagna (15,7%), Lazio (8,7%) e Piemonte (8,2%), sul totale di *S. Napoli*, percentuali molto più alte rispetto alla media nazionale in questo periodo. Queste percentuali che si mantengono elevate durante tutti gli anni, lasciando supporre una circolazione di questo sierotipo maggiore in queste Regioni. Per quel che riguarda *S. Brandenburg* si osserva una tendenza in crescita, con un picco nel 2020 del 4%.

Osservando il trend nelle principali Regioni che hanno riportato questo sierotipo (Figura 4) nel 2020 gli aumenti sono stati registrati in Emilia-Romagna e Piemonte: la maggior parte dei casi sono stati segnalati nel periodo agosto-ottobre, dato che corrisponde a 2 cluster di *S. Brandenburg* di 8 e 4 casi segnalati dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale (IZS) Lombardia ed Emilia-Romagna, proprio nel periodo in cui era in vendita un formaggio prodotto in Piemonte, ritirato ad ottobre per la presenza di *S. Brandenburg*. Inoltre nelle Marche è stata identificata una piccola epidemia, di otto casi, a fine luglio del 2021 (6). Anche nel 2021 è stato registrato un aumento di *S. Brandenburg* nel Lazio, nelle Marche e in Umbria.

Per *S. Anatum*, si registra un importante aumento di notifiche nel 2021 (3,2% vs. 0,72% del 2020): 89 dei 102 isolati registrati sono stati segnalati dalla Lombardia e il 70,7% dei casi aveva un'età > 70 anni. In particolare, 45 casi sono stati segnalati da ATS Brescia e 43 casi da Bergamo (epidemia in una casa di riposo, Dott. C. Farina comunicazione personale).

L'aumento che si osserva per la *S. Typhimurium* var. O:5- è ascrivibile all'inserimento di tale variante nel database Enter-Net Italia dal 2019.

Per quanto riguarda la *S. Strathcona* si osserva un incremento di notifiche di isolati negli anni 2019-2021 rispetto gli anni precedenti: nel 2019, 23 su 42 isolati si sono registrati in Lazio e Toscana, dovuti ad una epidemia legata al consumo di carne (roastbeef) (7).

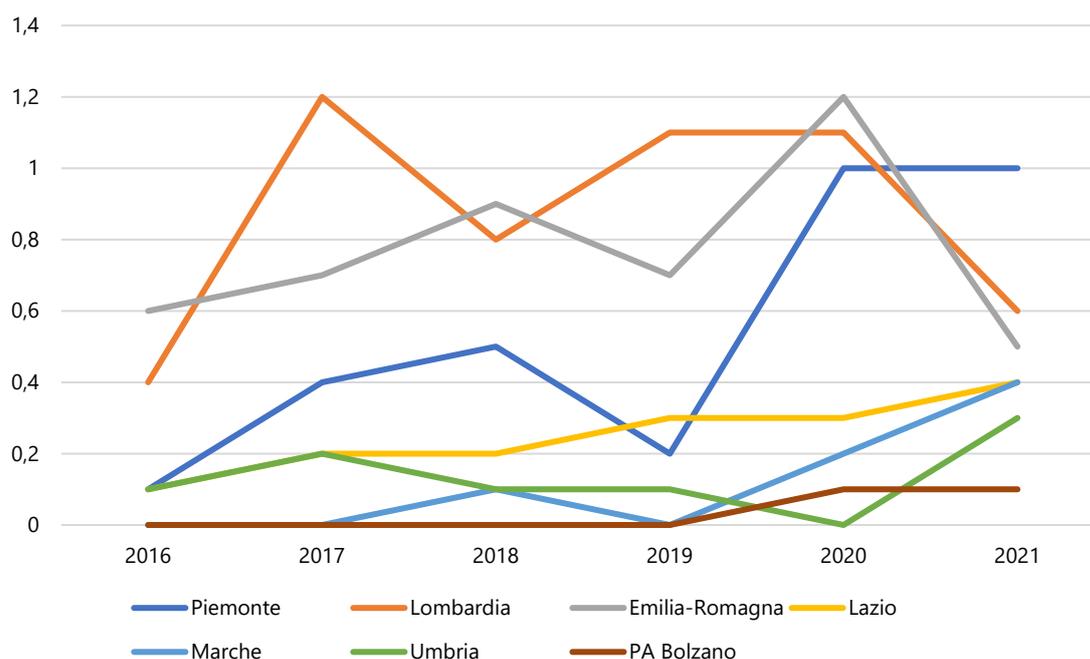


Figura 4: Frequenza di isolamento di S. Brandenburg nel periodo 2016-2021 in 7 Regioni

Antibiotico-resistenza

I dati qui presentati sono relativi ai saggi di suscettibilità agli antibiotici effettuati dal Coordinamento Enter-Net Italia e da due LRR, IZS Umbria e Marche (sede di Perugia) e Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (CRN-AR) dell'IZS Lazio e Toscana, che in questi anni hanno dimostrato di produrre dati di suscettibilità agli antibiotici affidabili. Nello specifico in ISS gli isolati vengono testati con il metodo di Kirby-Bauer ad eccezione della colistina, che viene saggiata mediante MIC. Per gli altri due laboratori uno effettua il Kirby-Bauer mentre l'altro MIC.

Il monitoraggio dell'antibiotico-resistenza per *Salmonella* viene effettuato seguendo il protocollo armonizzato e condiviso con ECDC che prevede il saggio di 13 antibiotici prioritari (ampicillina, cefotaxime, ceftazidime, meropenem, ciprofloxacina, pefloxacina, gentamicina, cloramfenicolo, tetraciclina, tigeciclina, colistina, azitromicina, sulfametossazolo/sulfisoxazolo), un antibiotico tra quelli di secondo livello per il saggio delle beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) (cefoxitina) e due antibiotici tra quelli opzionali (acido nalidixico e trimetoprim-sulfametossazolo). L'ISS, inoltre, saggia o ha saggiato negli anni l'amoxicillina/acido clavulanico e la streptomina. Va specificato che l'ISS e i due LRR che effettuano saggi di suscettibilità agli antibiotici saggiavano la ciprofloxacina o la pefloxacina e il sulfametossazolo o il sulfisoxazolo. Tuttavia, negli anni gli antibiotici testati sono cambiati aggiornandosi con le indicazioni che periodicamente vengono fornite da ECDC; infatti, dal 2019 il trimetoprim-sulfametossazolo e dal 2020 la streptomina non sono stati più saggiati, mentre dal 2018 è stata saggiata la colistina.

I risultati dei saggi della suscettibilità in vitro agli antibiotici risultano essere su un minimo di 203 ceppi testati per il trimetoprim-sulfametossazolo su un massimo di 3.871 testati per sulfametossazolo (Tabella 4). Si osserva un alto tasso di resistenza ai sulfamidici (43,7%), ampicillina (42,9%), tetraciclina (43,5%) (Tabella 4).

Tabella 4. Percentuale di resistenza agli antibiotici osservato nei ceppi testati nel periodo 2016-2021

Antibiotico	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Media	Totale ceppi
Acido nalidixico	1,5	9,7	10,9	14,6	10,0	9,9	10,7	3.250
Ampicillina	47,0	36,4	43,3	42,4	44,7	44,3	42,9	3.250
Amoxicillina-clavulanico	33,3	19,4	19,0	11,4	11,8	21,0	16,7	1.554
Azitromicina	NT	0,80	NT	0,78	0,29	0,19	0,43	1.386
Cefotaxime	0	1,6	3,1	1,2	2,1	4,0	2,8	3.249
Cefoxitina	0	0,81	1,8	0,32	0,57	2,0	1,1	1.806
Ceftazidime	0	1,6	3,1	1,2	2,1	4,0	2,4	3.247
Ciprofloxacina	NT	7,9	8,3	13,5	9,6	5,8	9,1	2.130
Cloramfenicolo	9,1	7,6	7,0	6,9	5,9	7,3	6,9	3.248
Colistina	NT	6,4	5,7	14,3	2,9	4,0	5,8	2.292
Gentamicina	4,5	1,4	3,4	2,1	1,7	3,2	2,4	3.251
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	3.193
Pefloxacina	4,5	7,3	12,7	11,8	9,8	13,3	11,2	1.807
Streptomina	100	37,2	NT	43,0	0	0	20,3	1.148
Sulfametossazolo	57,6	39,3	44,7	48,5	45,0	44,6	43,7	3.387
Tetraciclina	42,4	36,6	42,4	45,0	45,5	45,0	43,5	3.249
Tigeciclina	NT	0,80	0	0,39	0	0	0,17	1.716
Trimetoprim	9,1	11,6	11,3	8,1	6,9	11,0	9,4	3.082
Trimetoprim-sulfametossazolo	9,1	12,5	9,9	NT	NT	NT	57,1	203

NT: non testato.

La resistenza alle cefalosporine di terza generazione (cefotaxime/ceftazidime) è del 2,8-2,4%. Tra i 90 ceppi con questa resistenza il sierotipo più frequente è rappresentato da *S. Infantis* (64,1%), seguito da *S. Typhimurium* var. monofasica (15,2%), *S. Typhimurium* (5,4%), *S. Goldcoast* e *S. Brandenburg* (entrambe 2,1%). A *S. Infantis* appartiene un clone resistente a più classi di antibiotici e produttore di ESBL che porta un megaplasmide (pESI-like) che veicola i geni di resistenza, tra cui *bla_{CTX-M-1}*/*bla_{CTX-M-65}* e geni di virulenza (8,9,10,11). La resistenza ai fluorochinoloni (9,4 e 9,9% per acido nalidixico e pefloxacina, rispettivamente) è dovuta principalmente al serovar *S. Infantis* (26,3%), seguito da *S. Enteritidis* (19,9%), e *S. Typhimurium* var. monofasica (17,9%). La resistenza combinata cefalosporine/chinoloni si attesta al 2,1%. Per quanto riguarda la resistenza alla colistina, in media il 5,8% degli isolati è resistente e tra i ceppi resistenti il 76% appartiene a *Salmonella* di gruppo D (con il 63,9% appartenente a *S. Enteritidis*) che sembrano mostrare una resistenza intrinseca alla colistina. Il meccanismo di resistenza intrinseca alla colistina sembra essere ancora non completamente elucidato (11,12,13). La resistenza alla colistina è stata descritta in *Salmonella* dovuta alla presenza dei geni plasmidici *mcr* e a mutazioni cromosomali; la presenza simultanea dei geni *mcr-1.1* e *mcr-5.1*, presenti in un plasmide del gruppo di incompatibilità IncHI2-ST4, è stata descritta in una *S. Typhimurium* var. monofasica ST34 isolata nel 2016 nella PA di Bolzano nell'ambito della sorveglianza Enter-Net Italia (13).

La resistenza alle cefalosporine di terza generazione in Europa è sicuramente ad un livello più basso rispetto all'Italia attestandosi intorno al 0,8% nel 2021, ma anche in EU la *S. Infantis* rappresenta il

sierotipo prevalente con fenotipo di resistenza ad ESBL (5,2%) (14). Una percentuale così alta in Italia di resistenza alle cefalosporine di terza generazione è parzialmente dovuta ad una distorsione nell'analisi dei dati ESBL, in quanto in ISS vengono selezionati e saggiati nuovamente tutti i ceppi che risultano, resistenti al cefotaxime e/o ceftazidime presso gli LRR.

Il fenomeno della multiresistenza (MR), definito come resistenza ad almeno tre classi di antibiotici, è stato analizzato su un campione di 3.082 ceppi di *Salmonella* NT, per cui sono disponibili i risultati alle seguenti classi di antibiotico: ampicillina, cloramfenicolo, sulfametossazolo, tetraciclina, fluorochinoloni (ciprofloxacina o pefloxacina), cefalosporine di terza generazione (cefotaxime e/o ceftazidime), meropenem, gentamicina, e trimetoprim. Di questi ceppi il 54,9% risulta resistente ad almeno un antibiotico e il 39,3% degli isolati testati sono MR. Esaminando nel dettaglio la MR, la maggior frequenza di ceppi MR si riscontrano in *S. Typhimurium* var. monofasica, *S. Infantis* e a seguire *S. Typhimurium* (Figura 5).

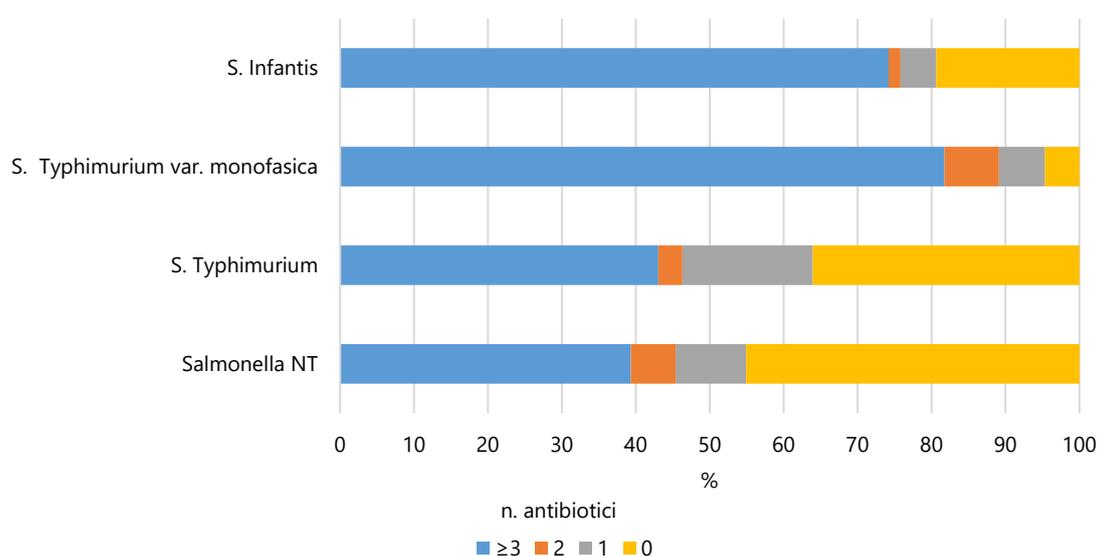


Figura 5. Percentuale di ceppi di *Salmonella* NT (2016-2021) multiresistenti, resistenti ad uno, due classi di antibiotici e completamente sensibili

I profili di MR principali sono ampicillina-sulfametossazolo-tetraciclina (ASuT) e ampicillina-cloramfenicolo-sulfametossazolo-tetraciclina (ACSuT) con l'aggiunta o meno di altre molecole: questi rappresentano il 21,3% e 19,3% in *S. Typhimurium*, 73,1% e 8,0% in *S. Typhimurium* var. monofasica, e 46% e 8,8% in *S. Infantis*, dove sono associate alla resistenza alle cefalosporine di terza generazione.

L'analisi molecolare della resistenza ESBL è stata condotta per PCR nel 2019, mentre dal 2020 in poi è stata eseguita analisi genomica mediante WGS (Tabella 5).

Negli anni 2019-2021, 36 e 8 ceppi di *Salmonella* NT presentano geni dei gruppi *bla*_{CTX-M-1} e *bla*_{CTX-M-9} rispettivamente, per la maggior parte appartenenti al sierotipo di *S. Infantis*, come atteso; invece 11 ceppi di *Salmonella* NT presentano un gene *bla*_{CMY} di cui 7 appartenenti al sierotipo *S. Typhimurium* var. monofasica. Questi dati sono in linea con quelli dei sierotipi di *Salmonella* NT che mostrano geni di resistenza ESBL in Europa, dove *S. Infantis*, *S. Typhimurium* var. monofasica e *S. Typhimurium* sono i sierotipi prevalenti con genotipo ESBL e AmpC.

Tabella 5. Genotipi ESBL e ampC nei diversi sierotipi di *Salmonella* NT isolati negli anni 2019-2021.

Anno	Gene ESBL/AmpC (n. isolati)	Sierotipo <i>Salmonella</i> NT (n. isolati)
2019	<i>bla</i> _{CTX-M-1} gruppo (4)	Infantis (3)
		Typhimurium (1)
	<i>bla</i> _{CTX-M-9} gruppo (2)	Infantis (2)
		Typhimurium var. monofasica (1)
2020	<i>bla</i> _{CTX-M-1} gruppo (15)	Infantis (11)
		Typhimurium var. monofasica (2)
		Derby (1)
		Orianienburg (1)
	<i>bla</i> _{CTX-M-9} gruppo (2)	Infantis (1)
2021	<i>bla</i> _{CMY} gruppo (1)	Typhimurium var. monofasica (1)
	<i>bla</i> _{VEB} (1)	Typhimurium var. monofasica (1)
2021	<i>bla</i> _{CTX-M-1} (16)	Infantis (15)
		Typhimurium var. monofasica (1)
	<i>bla</i> _{CTX-M-9} (4)	Infantis (3)
		Typhimurium (1)
	<i>bla</i> _{CTX-M-5} (1)	Typhimurium (1)
	<i>bla</i> _{CTX-M-15} (1)	Kenya (1)
	<i>bla</i> _{CTX-M-55} (1)	Infantis (1)
		Typhimurium var. monofasica (6)
	<i>bla</i> _{CMY-2} (9)	Goldcoast (2)
Infantis (1)		
<i>bla</i> _{CMY-4} (1)	Brandenburg (1)	

NT: non testato.

Nel 2018 è stata isolata una *S. Rissen* in Umbria, con ridotta suscettibilità al meropenem (alone di inibizione di crescita = 18 mm), la cui analisi genomica ha evidenziato la presenza di un gene *bla*_{KPC-3}, portato da un plasmide di *Klebsiella pneumoniae* (pKpQIL-like) (15). L'identificazione in un batterio di origine zoonotica di un gene di resistenza ai carbapenemici, generalmente individuato in batteri di origine nosocomiale, rappresenta un importante problema di sanità pubblica. Inoltre, questo suggerisce una particolare attenzione che deve essere posta a livello dei criteri interpretativi della suscettibilità ai carbapenemici; infatti, il *clinical breakpoint* utilizzato da EUCAST è quattro volte superiore rispetto a quello utilizzato in ECOFF (*Epidemiological Cut-OFF value*), causando un livello di probabile sottonotifica degli isolati positivi a geni per le carbapenemasi. Per lo screening delle carbapenemasi EUCAST (16) suggerisce un valore di cut-off di >0.125 mg/L (diametro di inibizione <28 mm).

Tipizzazione molecolare

La tipizzazione molecolare mediante *Multi-Locus VNTR Analysis* (MLVA) viene effettuata sugli isolati ricevuti di *S. Enteritidis* (dal 2017), di *S. Typhimurium* var. monofasica e di *S. Typhimurium* (dal 2018) seguendo protocolli standardizzati (17,18). L'MLVA misura il numero variabile di unità ripetute in tandem in regioni specifiche del genoma in modo da fornire una tipizzazione genomica dei tre sierotipi

di *Salmonella* NT più frequenti. Va sottolineato che ad oggi la tipizzazione molecolare mediante MLVA è stata sostituita a pieno dal sequenziamento genomico WGS, che fornisce, con una specificità adeguata, un'analisi e un'identificazione degli isolati associati a possibili epidemie o a cloni prevalenti. Tuttavia, presso il laboratorio del Coordinamento Enter-Net Italia l'MLVA viene ancora effettuata per avere indicazioni approssimative sulla tipizzazione di isolati di *S. Enteritidis*, di *S. Typhimurium* var. monofasica e di *S. Typhimurium*, che rappresentano più del 60% degli isolati di *Salmonella* NT, consentendo una selezione del numero degli isolati appartenenti a questi sierotipi da sottoporre a sequenziamento WGS. I dati qui di seguito presentati si riferiscono alle tipizzazioni effettuate in ISS e presso due LRR, l'IZS Lombardia-Emilia-Romagna (IZSLER) e l'IZS delle Venezie (IZSVE). A tal riguardo si fa presente che tale tecnica è stata dismessa nel 2021 da parte di IZSLER.

450 ceppi di *S. Enteritidis* sono stati sottoposti a MLVA e sono stati riscontrati 85 profili diversi. Sono riportati in Tabella 6 i profili più frequenti in tutto il periodo di studio.

Tabella 6. Distribuzione per anno dei profili di MLVA degli isolati di *S. Enteritidis*

MLVA	2017	2018	2019	2020	2021	Totale
2-9-10-4-2	0	0	0	65	0	65
3-10-5-5-1	0	0	59	4	2	65
2-10-7-3-2	0	26	22	6	0	54
2-11-7-3-2	0	2	22	24	1	49
2-9-7-3-2	3	4	4	4	0	15
2-12-7-3-2	0	0	12	2	0	14
3-9-5-4-1	1	1	10	2	0	14
2-11-8-3-2	0	0	11	2	0	13
altri profili	0	38	59	41	23	161
Totale	4	71	199	150	26	450

I profili 2-10-7-3-2, 2-11-7-3-2 e 3-9-5-4-1 sono tra i profili più frequentemente riscontrati anche a livello Europeo (19). Dai nostri dati emerge che il profilo MLVA 2-9-10-4-2 presenta un picco di 65 isolati nel 2020 di cui 42 isolati nella Regione Marche, ascrivibili ad una epidemia associata al consumo di un formaggio primo sale in cui è stata isolata *S. Enteritidis* con profilo 2-9-10-4-2 (20).

Il 3-10-5-5-1 è stato riscontrato principalmente nel 2019: la maggior parte degli isolati (n.44) sono stati individuati in due Regioni italiane, Emilia-Romagna e Piemonte, nel periodo settembre-novembre, dati che fanno supporre un'epidemia a noi non nota.

Il profilo 2-9-7-3-2 riscontrato nel periodo 2017-2020 è stato associato al consumo di uova provenienti dalla Polonia (21, 22).

Per quel che riguarda *S. Typhimurium* var. monofasica, 1.061 ceppi sono stati sottoposti a tipizzazione mediante MLVA: all'interno di essi sono stati definiti 187 profili, di cui 24 sono presenti in più di 10 isolati. In Tabella 7 sono riportati i profili più frequenti.

Tabella 7. Distribuzione per anno dei profili di MLVA degli isolati di *S. Typhimurium* var. monofasica

MLVA	2018	2019	2020	2021	Totale
3-11-10-NA-211	9	38	13	5	65
3-13-11-NA-211	3	35	12	4	54
3-12-16-NA-211	0	19	32	2	53
3-11-9-NA-211	7	28	11	5	51
3-13-10-NA-211	17	13	16	1	47
3-12-10-NA-211	4	29	9	0	42
3-11-11-NA-211	2	12	22	4	40
3-12-9-NA-211	3	16	16	2	37
3-11-8-NA-211	4	8	18	1	31
altri profili	58	298	211	74	641
Totale	107	496	360	98	1.061

Il profilo più frequente 3-11-10-NA-211 è anche uno dei più frequenti a livello Europeo (19), assieme al 3-14-8-NA-211 e 3-14-11-NA-211. Questi ultimi non sono però i profili più frequenti riscontrati in questo periodo in Italia, visto che sono stati riscontrati solo in 1,59% e 2,25% dei ceppi analizzati, rispettivamente.

In *S. Typhimurium* sono stati sottoposti a MLVA un totale di 207 ceppi all'interno dei quali sono stati individuati 151 profili: di questi 114 profili sono rappresentati in un singolo ceppo.

Negli anni 2019-2021 un totale di 136 ceppi è stato sottoposto a sequenziamento tramite WGS: oltre ai 33 ceppi ESBL descritti in Tabella 5, 103 ceppi di cui 26 *S. Anatum*, 20 *S. Typhimurium* var. monofasica, 17 *S. Bovismorbificans*, 12 *S. Brandenburg*, 26 *S. Enteritidis*, 2 *S. Infantis*, in risposta sia ad outbreak nazionali che a 15 allerte europee descritte in EpiPulse.

Salmonella tifoidea

Isolamenti di *Salmonella tifoidea* da infezioni umane 2016-2021

La febbre tifoide è conosciuta anche come febbre enterica o tifo addominale ed è una malattia sistemica sostenuta da *S. Typhi*. L'uomo è l'unico vettore della malattia che, se non trattata, ha un tasso di mortalità superiore al 10%. Durante l'infezione i soggetti affetti da febbre tifoide presentano i batteri nel sangue e nell'intestino. La maggior parte dei pazienti è contagiosa fino alla fine della prima settimana di convalescenza, ma tra l'1% e il 4% dei pazienti trattati diventa portatore cronico asintomatico. Tre categorie differenziano i portatori di tifo: convalescenti (da 3 settimane a 3 mesi), temporanei (da 3 a 12 mesi) e cronici (per più di 1 anno), il che significa che continuano a eliminare in modo intermittente i batteri indefinitamente dopo l'apparente risoluzione clinica (23).

La febbre tifoide è una malattia sistemica caratterizzata da febbre con esordio progressivo. Dopo una o due settimane di incubazione la temperatura corporea sale tra i 39 e i 40 gradi. Gli altri sintomi legati a questa patologia sono un diffuso senso di debolezza, tosse, roseole (caratteristici esantemi maculari sul tronco), ingrossamento della milza e del fegato, dolori addominali, mal di testa e perdita di appetito. In alcuni casi si osservano anche diarrea ed emorragie o perforazioni intestinali (24). La febbre tifoide deve essere trattata con antibiotici, ma negli ultimi anni si sono diffuse diverse forme di

farmacoresistenza che potrebbero portare a un aumento della mortalità della malattia. Con l'emergere di *S. Typhi* MR, resistente agli antibiotici di prima linea e successivamente anche ai fluorochinoloni, sono state utilizzate sempre più spesso per il trattamento della febbre tifoide le cefalosporine di terza generazione, i macrolidi e i carbapenemi. Sono stati segnalati anche casi di *S. Typhi* extremely drug-resistant (XDR) in Pakistan, con resistenza anche alle cefalosporine di terza generazione. Questo clone si sta lentamente diffondendo in tutto il mondo tramite infezioni associate a viaggiatori provenienti da questo Paese, diventando così una minaccia globale (25, 26).

L'infezione si trasmette attraverso acqua potabile o alimenti contaminati da feci di persone infette. La trasmissione può avvenire per via diretta attraverso le feci o, più frequentemente, per via indiretta, tramite l'ingestione di cibi o bevande maneggiate da persone infette o tramite la contaminazione, attraverso gli scarichi fognari, dell'acqua potabile.

Per paratifo si intende una forma lieve della malattia, il cui agente patogeno è la *S. Paratyphi* A, B o C che ha anche un serbatoio animale.

La febbre tifoide/paratifoide è considerata una malattia rara nei Paesi dell'UE, e se ne registrano casi principalmente legati a viaggi in aree endemiche come Africa, America latina e Asia (27). La febbre tifoide è più diffusa nelle aree a maggior degrado ambientale, dove le condizioni igieniche sono scarse. La vaccinazione è raccomandata ai viaggiatori diretti in aree in cui il tifo è endemico.

Distribuzione dei sierotipi in Italia

Nel periodo 2016-2021, sono stati notificati alla rete Enter-Net Italia, 301 isolati di *Salmonella* tifoidea: 214 di *S. Typhi*, 47 di *S. Paratyphi* A, 22 di *S. Paratyphi* B e 18 di *S. Paratyphi* C (Tabella 8). Nel 2017 è stato riscontrato il più alto numero di casi di *S. Typhi* dovuto ad una epidemia di febbre tifoide associato ad un raduno che ha avuto luogo in Friuli-Venezia Giulia nel Luglio-Agosto 2017 (Rainbow Europeo), e che ha coinvolto più nazioni europee (28). Una possibile spiegazione dell'incremento invece dei casi nel 2019 può essere rintracciato nel generale incremento di casi di febbre tifoide in Pakistan dovuto ad una epidemia in corso di *S. Typhi* XDR. Per quanto riguarda la *S. Paratyphi* B, come già osservato nel periodo 2010-2015 (5), la totalità dei ceppi è stata isolata da campioni fecali, la cui tipologia lascia supporre l'appartenenza della maggior parte dei ceppi alla variante Java considerata una *Salmonella* NT, meno virulenta e causa principalmente di una sintomatologia gastroenterica. Poiché in molti casi non è stata effettuata la tipizzazione per distinguere tra *S. Paratyphi* B e *S. Paratyphi* B variante Java, il numero riportato ad Enter-Net Italia potrebbe essere sovrastimato. Questi due sierotipi possiedono gli stessi antigeni somatici e flagellari ma si distinguono solo per l'utilizzo del d-Tartrato come fonte di carbonio, che avviene solo nella variante Java. Per distinguere queste due varianti è necessario effettuare la prova di fermentazione del tartrato, o la rilevazione del gene responsabile di questa fermentazione (29).

Per quel che riguarda l'ospedalizzazione si riscontra un tasso elevato sia per *S. Typhi* che per *S. Paratyphi* (A, B, C), rispettivamente 94,7% e 89,6%. È da sottolineare come nel 87,7% dei casi l'informazione sul viaggio non sia disponibile. Solo il 9,6% casi (n. 29) riportano di aver effettuato un viaggio e tutti in aree endemiche (13 in India, 9 in Pakistan, 2 in Thailandia, singoli casi in El Salvador, Iraq, Malaysia e Messico e per un caso non è noto il Paese).

Tabella 8. Distribuzione dei sierotipi di *Salmonella* tifoidea per anno

Sierotipo	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Totale
Typhi	38	44	35	59	18	20	214
Paratyphi A	9	4	7	17	3	7	47
Paratyphi B	2	7	2	6	2	3	22
Paratyphi C	1	3	4	6	3	1	18
Totale	50	58	48	88	26	31	301

Antibiotico-resistenza

La resistenza agli antibiotici nelle salmonelle tifoidee è stata valutata su un totale di 64 ceppi, testati da ISS e dai due LRR, IZS Umbria e Marche (sede di Perugia) e Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (CRN-AR) dell'IZS Lazio e Toscana.

Come si può osservare dalla Figura 6 le percentuali di resistenza più elevate si riscontrano per i fluorochinoloni, ampicillina, sulfamidici e cloramfenicolo. In particolare, per *S. Typhi* si registra una resistenza ai fluorochinoloni del 78,4%, alle cefalosporine di terza generazione del 5,3% (2 ceppi) e un solo isolato è resistente alla colistina. Si registra inoltre un isolato di *S. Paratyphi* resistente alla tigeiciclina. Nessun isolato era resistente al meropenem e all'azitromicina.

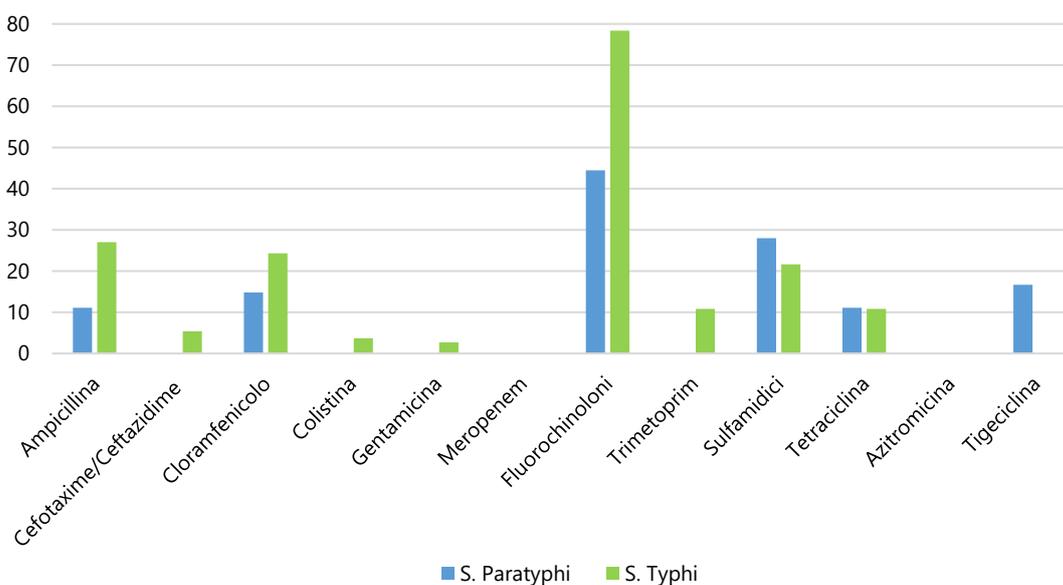


Figura 6. Percentuale di resistenza agli antibiotici osservato nei ceppi di *Salmonella* tifoidea testati nel periodo 2016-2021

La MR è stata valutata per ampicillina, cloramfenicolo, sulfametossazolo, tetraciclina, fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione, meropenem, gentamicina, trimetoprim. Come si può osservare dal grafico, la MR è più frequente in *S. Typhi* che in *S. Paratyphi* (29,7% vs. 12,0%) (Figura 7).

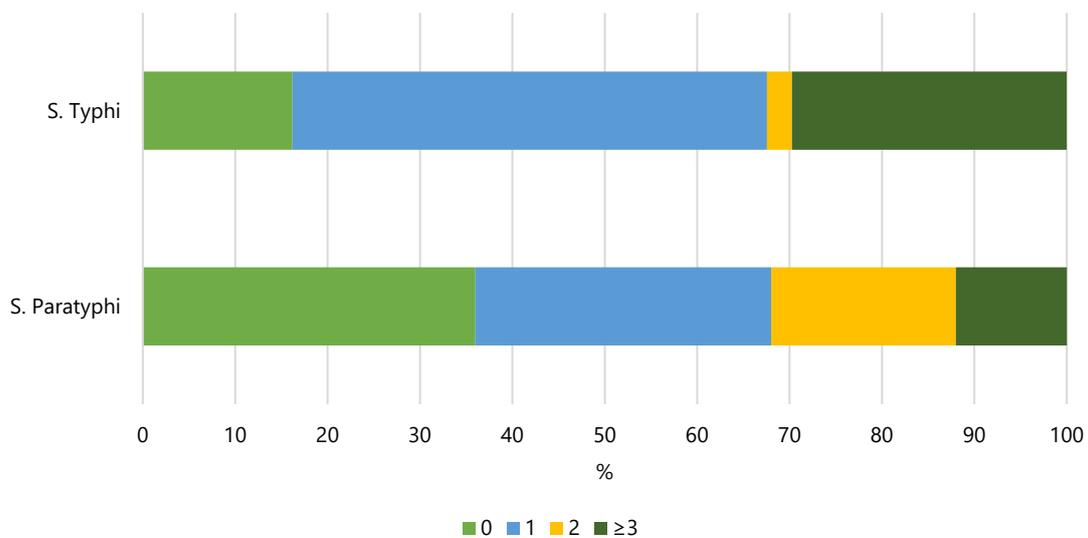


Figura 7. Percentuale di ceppi di S. Typhi e S. Paratyphi (2016-2021) multiresistenti, resistenti ad uno, due classi di antibiotici e completamente sensibili

Il pattern di resistenza osservato negli isolati di S. Typhi XDR, corrispondente al profilo di suscettibilità agli antibiotici osservato negli isolati appartenenti all'epidemia originata nel 2016 e ancora in atto in Pakistan (27), con resistenza ad ampicillina, cloramfenicolo, fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e trimetoprim-sulfametossazolo è stato osservato in due ceppi (0,93%), di cui non sono disponibili informazioni sul viaggio effettuato.

Campylobacter

Isolamenti di *Campylobacter* da infezioni umane 2016-2021

La campylobatteriosi è una delle malattie batteriche gastrointestinali più diffuse al mondo. In Europa *Campylobacter* rappresenta il principale agente eziologico batterico di malattie trasmesse da alimenti, con una media di 41,1 casi ogni 100.000 abitanti nel 2021 (1).

Il genere *Campylobacter* comprende 17 specie e 8 sottospecie (30) e ha come serbatoio principale le specie aviarie. L'infezione da *Campylobacter* nell'uomo è associata prevalentemente al consumo di carne di pollo non ben cotta; tuttavia, episodi epidemici sono stati riportati in associazione al consumo di acqua impropriamente trattata o latte non pastorizzato contaminato. Il periodo di incubazione della malattia varia da un giorno a una settimana. I sintomi sono solitamente lievi o moderati e consistono in diarrea, dolori addominali, febbre, mal di testa, nausea e vomito. La campylobatteriosi può anche essere asintomatica negli adulti sani, la durata varia generalmente da uno a sette giorni, ma nel 20% dei casi circa, può superare la settimana (31).

Manifestazioni più gravi della malattia si verificano in meno dell'1% dei pazienti, solitamente in soggetti molto anziani o immunodepressi. La campylobatteriosi è stata associata a diverse sequele croniche che includono artrite reattiva, infiammazioni a carico di fegato e reni e la sindrome di Guillain-Barré (32).

Dai dati italiani di sorveglianza Enter-Net Italia 2016-2021 (Tabella 1), come negli anni precedenti (5), si osserva che la prevalenza dei casi di salmonellosi è più alta rispetto alla campylobatteriosi, che a livello europeo invece rappresenta la zoonosi maggiormente notificata. La sottotifica dei casi di campylobatteriosi è sicuramente dovuta alla mancanza a livello normativo dell'obbligatorietà di notifica (per i dati fino al 2022) e la mancata copertura totale del territorio italiano della sorveglianza. Tuttavia, con l'entrata in vigore del decreto PREMAL (DM 7 marzo 2022) e l'obbligo di segnalazione dei casi di campylobatteriosi si spera in una riduzione di tale sottotifica. I motivi principali della sottotifica della campylobatteriosi sono rappresentati dalla mancata notifica dell'infezione e dalla mancata diagnosi eziologica dovuta alla limitata capacità diagnostica, alla difficoltà colturale e di isolamento di questo patogeno, allo scarso ricorso ad accertamenti di laboratorio e alla mancata richiesta della ricerca del *Campylobacter* da parte dei medici di medicina generale o dai pediatri di libera scelta; tutti questi fattori incidono sull'attendibilità dei dati epidemiologici delle infezioni da *Campylobacter* relativi all'Italia.

In Italia nel periodo 2016-2021 sono stati riportati 8.179 isolamenti di *Campylobacter* da campioni clinici, con una media di 1.360 casi annuali. La maggioranza dei campioni è rappresentato da campioni di feci (n. 7.962, 97,3%) e solo l'1,0% proviene da sangue. La maggior parte degli isolamenti (17,8%) è segnalata in bambini di età compresa tra 0 e 5 anni (Figura 8).

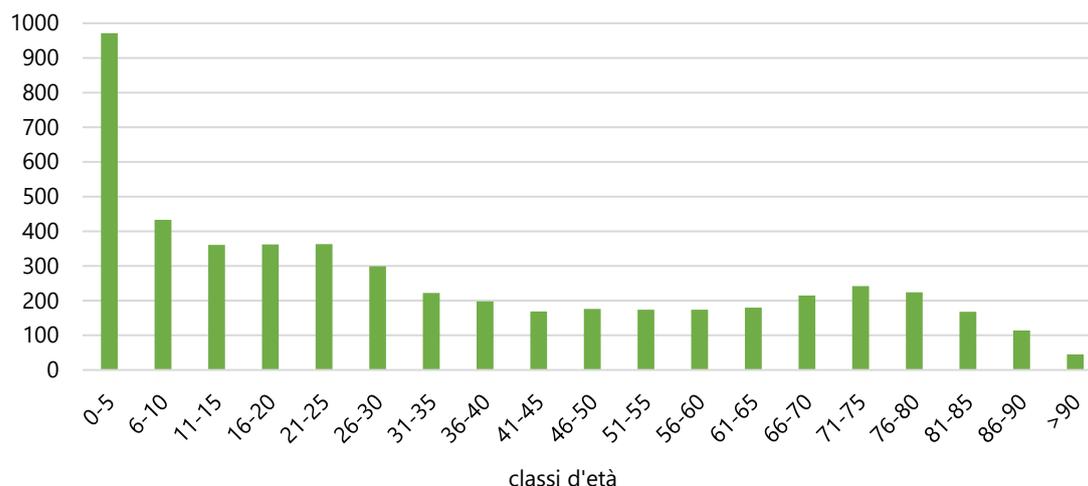
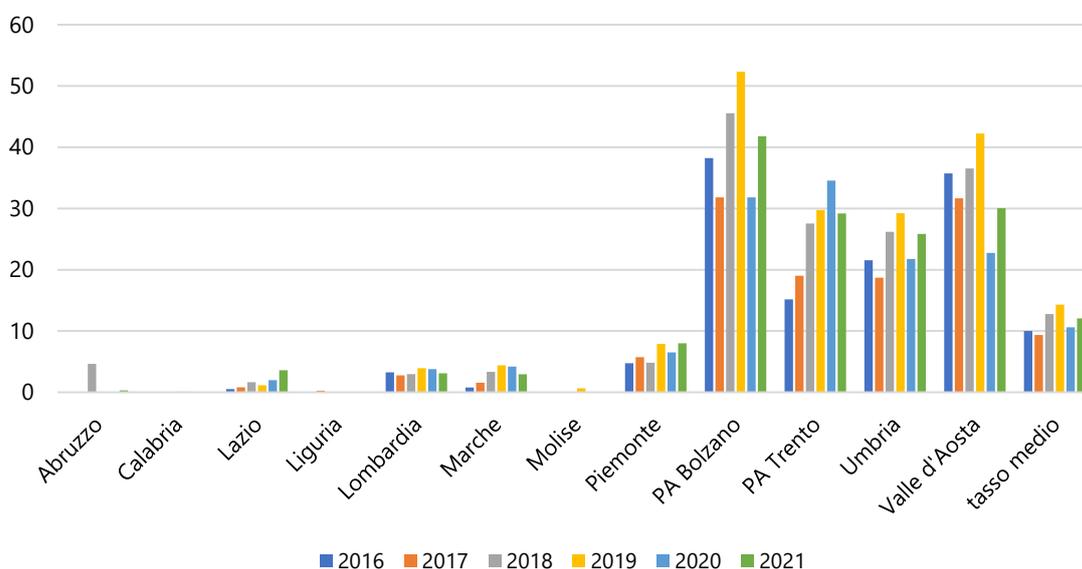


Figura 8. *Campylobacter*: ceppi isolati per età del paziente, anni 2016-2021

Nella Figura 9 è mostrata la distribuzione del tasso di isolamento di *Campylobacter* per 100.000 abitanti, per anno e per Regione. A causa della bassa adesione da parte di alcune Regioni alla notifica dei casi di infezioni da *Campylobacter*, il numero di Regioni che riportano gli isolamenti sono in minoranza rispetto al numero di Regioni che riportano casi di salmonellosi. Nel 2021 solo nove Regioni (Abruzzo, Lazio, Lombardia, Marche, Piemonte, PA di Bolzano, PA di Trento, Umbria e Valle d'Aosta) riportarono casi di campylobatteriosi. Negli anni 2016-2021 si è osservato un aumento del numero di casi (dal 10,0 al 12,1 casi/100.000 abitanti); nel 2020 si è registrata una flessione, probabilmente dovuta alla pandemia di SARS-CoV-2 (Tabella 1 e Figura 9). Il tasso di notifica è estremamente basso se lo paragoniamo a quello osservato in Europa nel 2021 (41,1 casi/100.000 abitanti) (1).



Sono state escluse le Regioni che non hanno mai riportato isolamenti (Basilicata, Campania, Emilia-Romagna, Friuli Venezia-Giulia, Puglia, Sardegna, Sicilia Toscana, Veneto). PA: Provincia Autonoma.

Figura 9. Tasso di isolamento di *Campylobacter* per 100.000 abitanti/anno/Regione negli anni 2016-2021

Tuttavia, si può osservare in alcune Regioni (PA di Bolzano, PA di Trento, Umbria e Valle d'Aosta) come il numero degli isolati di *Campylobacter* superi gli isolati di *Salmonella*, rintracciando un quadro epidemiologico non dissimile da quello europeo (Figura 10); inoltre bisogna sottolineare un incremento del tasso di notifica per almeno tre Regioni come Lazio, Marche e Piemonte.

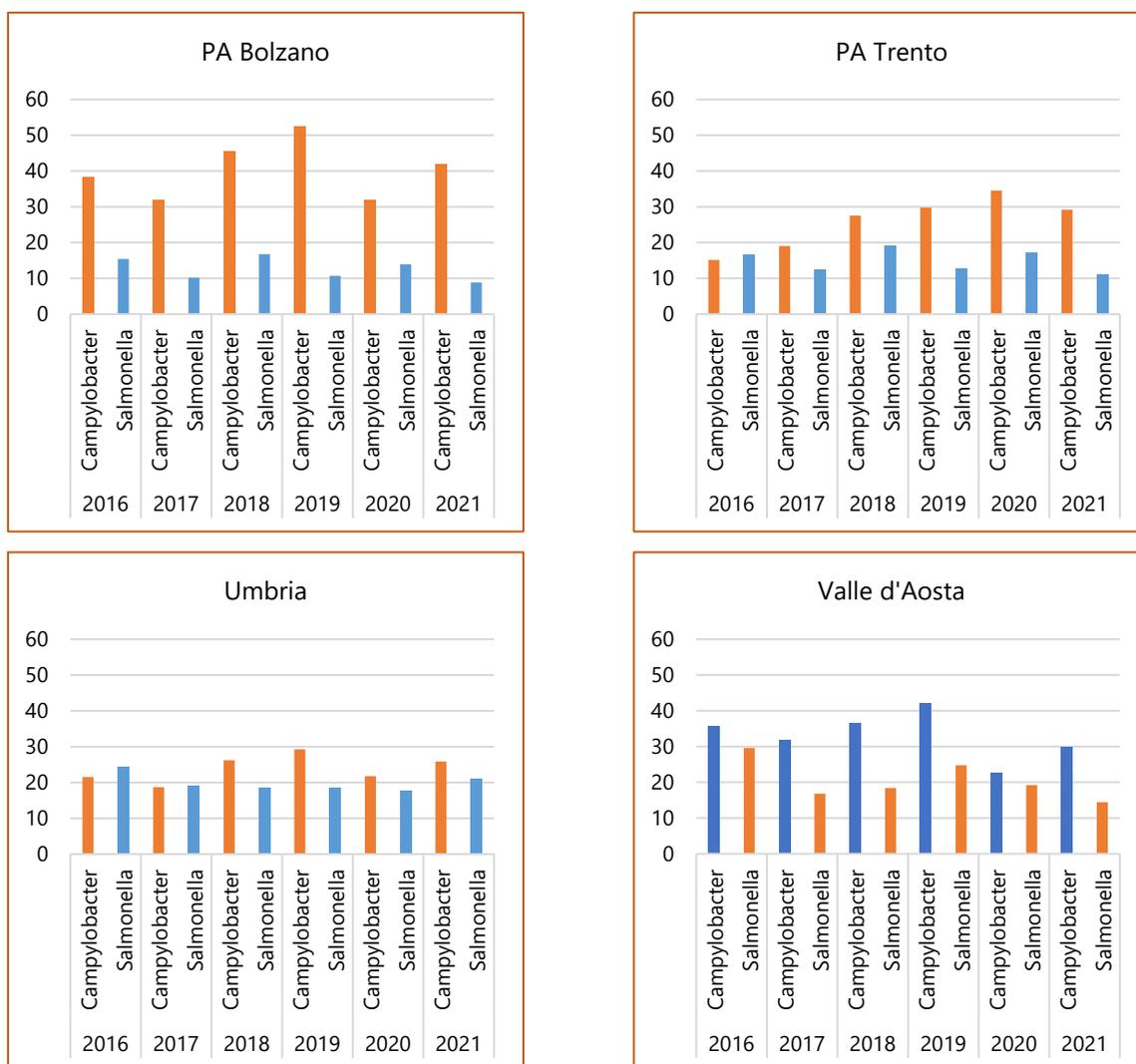


Figura 10. Tasso delle notifiche di *Campylobacter* e *Salmonella* per la PA di Bolzano, PA di Trento, Umbria e Valle d'Aosta

La scarsa notifica da parte degli LRR alla sorveglianza Enter-Net Italia dell'identificazione di *Campylobacter* è responsabile di una distribuzione non uniforme delle notifiche sul territorio nazionale. Attualmente, solo 8 dei 23 LRR della rete Enter-Net Italia partecipano costantemente e regolarmente alla notifica di *Campylobacter*. Tuttavia, il 50% di questi centri presentano un tasso di notifica inferiore ai tassi riportati negli altri Paesi europei, evidenziando la necessità di un significativo miglioramento nelle attuali attività di sorveglianza. Nel 2021 la Regione Lazio ha individuato l'IZS del Lazio e della Toscana "M. Aleandri" come LRR per il *Campylobacter* di origine umana. Questa decisione contribuisce così a un miglioramento complessivo della sorveglianza rappresentando una potenziale

implementazione delle notifiche nella Regione, in cui dal 2016 al 2021 si è passati da un tasso di notifica dello 0,50 al 3,6 pur rimanendo sotto i livelli di notifica di *Salmonella*, 5,9 (dato non mostrato).

Come atteso, il numero di notifiche per gli isolati di *Campylobacter* segnalati alla sorveglianza Enter-Net Italia nel periodo 2016-2021, ha mostrato una chiara tendenza stagionale, con un picco nei mesi estivi.

Informazioni sullo stato di ospedalizzazione sono state fornite regolarmente da 8 Regioni per il 75,4% di tutti i casi di campylobatteriosi. Dei casi con stato di ospedalizzazione noto, 2.737 (33,5%) sono stati ricoverati. Gli esiti sono stati riportati per il 2,3% (n. 189) di tutti i casi da 6 Regioni. Dato il numero così esiguo di informazioni per quanto riguarda gli esiti, analisi più dettagliate sarebbero prive di significato. Sono state fornite informazioni sul sesso per 7.829 casi confermati, il 54,3% erano maschi e il 41,4% femmine. Dimorfismo sessuale comunemente osservato in questa malattia infettiva, si ipotizza che sia dovuto in parte a differenze fisiologiche o genetiche e non solo a fattori comportamentali (33, 34).

Distribuzione delle specie in Italia

Nel periodo 2016-2021 degli 8179 *Campylobacter* notificati, di 7518 era disponibile l'informazione della specie. Di questi l'87,2% dei ceppi è risultato appartenere alla specie *C. jejuni* e l'12,1% a *C. coli*; nel 2021 si può osservare un incremento della percentuale delle notifiche di *C. coli* (15,8%) rispetto agli anni precedenti e anche rispetto al periodo 2010-2015 dove *C. coli* rappresentava un 8,9% dei *Campylobacter* notificati (5). La media di notifica in questo periodo delle altre specie meno frequenti come *C. upsaliensis* (0,35%), *C. fetus* (0,25%) e *C. lari* (0,08%) sono state riportate solo da alcune Regioni (Tabella 10). La grande diminuzione dei ceppi di *Campylobacter* in cui non si è identificata la specie (dai 199 isolati del 2016 ai 14 isolati del 2021) dimostra un elevato miglioramento da parte dei laboratori di origine e centri di riferimento nella capacità di identificare la specie. L'uso sempre maggiore di tecniche molecolari, di spettrofotometria di massa o d'immunocromatografia permettono di identificare in maniera rapida e accurata la specie di *Campylobacter*. Tuttavia, l'uso di queste tecniche deve essere associato alla coltura di questo patogeno poiché questo consente di acquisire informazioni microbiologiche come la suscettibilità agli antibiotici e la tipizzazione molecolare, informazioni necessarie per alimentare la sorveglianza nazionale ed europea di questo patogeno.

Tabella 10. Distribuzione delle specie di *Campylobacter* isolate nel periodo 2016-2021

Specie	2016	%	2017	%	2018	%	2019	%	2020	%	2021	%	media %
<i>C. jejuni</i>	798	88,8	864	90,8	1.022	87,7	1.373	88,5	1.212	86,7	1.290	83,1	87,2
<i>C. coli</i>	100	11,1	85	8,9	136	11,7	162	10,4	177	12,7	247	15,9	12,1
<i>C. upsaliensis</i>	0	0,00	1	0,11	7	0,60	8	0,52	2	0,14	8	0,52	0,35
<i>C. fetus</i>	0	0,00	1	0,11	1	0,09	5	0,32	6	0,43	6	0,39	0,25
<i>C. lari</i>	1	0,11	1	0,11	0	0,00	3	0,19	1	0,07	0	0,00	0,08
<i>C. hyointestinal</i>	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,06	0,01
Totale	899		952		1.166		1.551		1.398		1.552		

Antibiotico-resistenza

La campylobatteriosi è una malattia gastrointestinale autolimitante, che non necessita di terapia antibiotica, tuttavia, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento antibiotico, sia per la suscettibilità dell'ospite sia per una sintomatologia più accentuata. L'antibiotico di prima scelta è l'eritromicina, seguita da altri macrolidi, fluorochinoloni e tetracicline (5). Tuttavia, anche per *Campylobacter*, come per altri patogeni enterici, in Europa è stato osservato un incremento sostanziale della resistenza alla ciprofloxacina e alle tetracicline. La resistenza all'eritromicina si mantiene ancora bassa ma, in alcuni Paesi europei, è stato osservato un aumento di resistenza a questo antibiotico tra ceppi di *C. coli*. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito questo microrganismo come "agente patogeno ad alta priorità" a causa, appunto, della sua crescente resistenza a più farmaci, che quindi ne limita le possibilità di trattamento (35). Nell'ambito della sorveglianza Enter-Net Italia, è stato analizzato un campione di 540 ceppi isolati nel 2016-2021 (406 *C. jejuni* e 104 *C. coli*) per la sensibilità all'eritromicina, ciprofloxacina, tetraciclina e gentamicina, antibiotici descritti come prioritari dall'ECDC. I risultati di suscettibilità agli antibiotici ottenuti dall'ISS mediante il test Kirby-Bauer vengono annualmente inviati ad ECDC mediante Tessa. Il 14,8% è risultato sensibile a tutti e quattro gli antibiotici, percentuale diminuita se la paragoniamo con quella del periodo 2010-2015 (17%). Il 28,8% dei ceppi di *C. jejuni* sono risultati resistenti alla ciprofloxacina, il 46,6% alla ciprofloxacina e tetraciclina e lo 0,49% alla ciprofloxacina, tetraciclina ed eritromicina. Per quanto riguarda il *C. coli*, il 9,6% è resistente alla ciprofloxacina, il 48,1% è resistente a ciprofloxacina e tetraciclina e il 19,2% è resistente a ciprofloxacina, tetraciclina ed eritromicina (Tabella 11). La resistenza alla gentamicina si mantiene ad un livello molto basso in *Campylobacter* (1,1%).

Tabella 11. Distribuzione percentuale di resistenza e MR agli antibiotici osservati nei ceppi isolati nel periodo 2016-2021

Profilo di resistenza*	<i>C. jejuni</i>		<i>C. coli</i>		Altre specie		Totale
	N. isolati	%	N. isolati	%	N. isolati	%	
CipT	189	46,6	50	48,1	12	40	251
Cip	117	28,8	10	9,6	6	20	133
Sensibile	64	15,8	11	10,6	5	16,7	80
T	30	7,4	10	9,6	1	3,3	41
CipTE	2	0,49	20	19,2	2	6,7	24
CipE	2	0,49	0	0	1	3,3	3
CipGm	1	0,25	0	0	1	3,3	2
E	1	0,25	1	0,96	0	0	2
TGm	0	0	0	0	2	6,7	2
CipTEGm	0	0	1	0,96	0	0	1
CipTGm	0	0	1	0,96	0	0	1
Totale	406	100	104	100	30	100	540

* Cip: ciprofloxacina; T: tetraciclina; E: eritromicina; Gm: gentamicina.

Il fenomeno della MR è poco frequente in *C. jejuni* (0,49%) e moderato in *C. coli* (21,2%). Il pattern di MR più frequentemente associato a *C. coli* è ciprofloxacina, tetraciclina ed eritromicina.

Shigella

Isolamenti di *Shigella* da infezioni umane 2016-2021

Il genere *Shigella* si divide in 4 gruppi *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* and *S. sonnei*, chiamati anche sierogruppi A-D. Ogni sierogruppo ha caratteristiche distintive causando vari gradi di malattia.

Questo genere causa la dissenteria infiammatoria, ha l'uomo come unico serbatoio, pertanto, la trasmissione è oro-fecale in seguito al consumo di acqua o cibo contaminato da feci di individui infetti. Il periodo di incubazione è da 1 a 4 giorni e spesso si risolve in 5-7 giorni. I sintomi comprendono febbre, nausea, vomito, crampi addominali e diarrea, spesso emorragica. In caso di infezioni gravi o complicazioni, come diarrea ematica, o in pazienti immunocompromessi, il trattamento antibiotico può essere fondamentale per contrastare l'infezione e prevenire ulteriori complicazioni (35). I focolai si verificano più spesso nei mesi estivi e la shigellosi è frequente fra bambini piccoli che vivono in aree endemiche: può essere complicata da sindrome emolitico-uremica (*S. dysenteriae* tipo 1) rimanendo una delle principali cause di morbidità e mortalità infantile nel mondo. Gli adulti sviluppano generalmente forme meno gravi. Per quel che riguarda i Paesi ad alto reddito, viaggiatori in aree endemiche e gbMSM (*gay, bisexual, and other men who have sex with men*), in cui si sono verificati contagi a trasmissione sessuale, sono identificati come le principali categorie a rischio. Quindi, il controllo e la sorveglianza di questo patogeno sono diventati di rilevante importanza.

In Italia nel periodo 2016-2021 sono stati riportati 142 isolamenti di *Shigella* da campioni clinici, con una media di 24 casi annuali. Solo 9 Regioni hanno notificato casi di shigellosi (Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, PA di Bolzano, PA di Trento, Umbria e Valle d'Aosta), dati che indicano un'ampia sottonotifica dei casi annuali per questa malattia infettiva. I casi ogni 100.000 abitanti risulta di 0,09 notevolmente inferiore ai 2,2 notificati in Europa nel 2019 (36). La maggioranza dei campioni è rappresentato da campioni di feci (88,7%), seguito da urine (3,5%) e sangue 0,70%. Esaminando i dati relativi a sesso ed età, per i 130 casi di cui sono disponibili entrambe le informazioni, si può osservare che la classe di età più colpita è quella tra i 25-44 anni, e in particolare gli individui di sesso maschile (37,2%, contro il 21,2% di sesso femminile) (Figura 11). Questo dimorfismo di genere è stato rilevato anche in Europa attribuendolo alla trasmissione sessuale della shigellosi fra gbMSM (36).

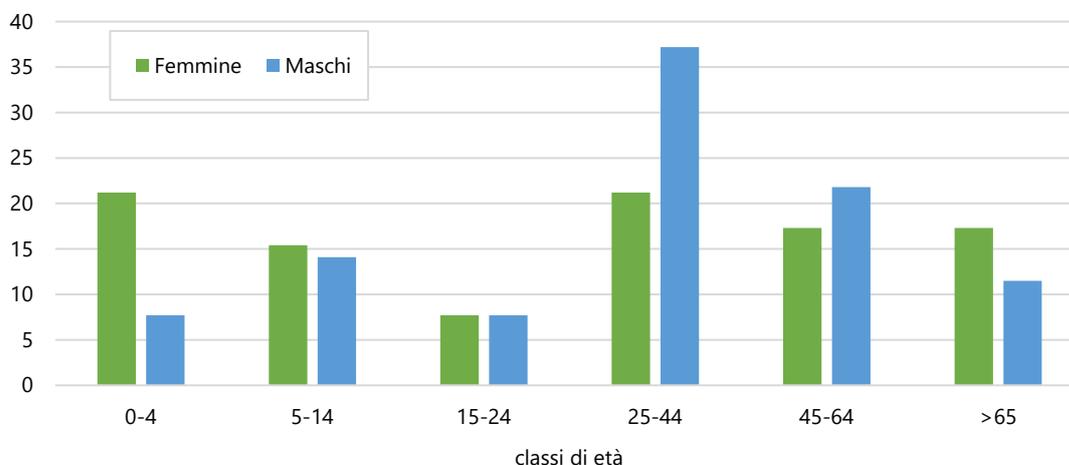


Figura 11. Distribuzione dei casi di shigellosi per sesso e per età, 2016-2021

Distribuzione delle specie in Italia

La specie è stata determinata nel 90,1% degli isolati, di questi il 53,9% dei ceppi è risultato appartenere alla specie *S. sonnei* (n. 69), 35,9% *S. flexneri* (n. 46), 5,5% *S. boydii* (n. 7), e un 4,7% *S. dysenteriae* (n. 6). Se osserviamo la distribuzione negli anni si osserva un aumento di *S. flexneri* nel 2019 con 17 casi di cui 14 del Nord-Italia e ben 9 isolati in Lombardia: inoltre 11 casi sono stati isolati nei primi 7 mesi dell'anno. Nel 2018 si sono registrati 22 casi di *S. sonnei*, 12 dei quali distribuiti nel periodo agosto-ottobre in 3 Regioni (PA Bolzano, Umbria e Lombardia).

Antibiotico-resistenza

La terapia antibiotica è indicata solo nei casi più gravi e gli antibiotici raccomandati includono fluorochinoloni (prima linea), azitromicina e ceftriaxone (seconda linea) (37). L'aumento dei ceppi di *Shigella* MR/XDR rappresenta un problema di salute pubblica, limitando le opzioni di trattamento terapeutico. In particolare, sembra che la *Shigella* riesca ad acquisire i geni che le conferiscono resistenza agli antibiotici direttamente da *Escherichia coli*, strettamente correlato geneticamente e presente nella flora batterica intestinale (38). Da sottolineare, dal 2016, l'aumento delle segnalazioni in Europa e nel mondo di ceppi di *S. sonnei* e *S. flexneri* MDR/XDR associate a gbMSM (36, 39, 40). Il 58,0% (n. 18, 10 *S. sonnei*, 5 *S. flexneri*, 1 *S. boydii*, 1 *S. dysenteriae* e 1 *S. spp*) dei ceppi di *Shigella* ricevuti in ISS (n. 31) sono stati testati per la sensibilità in vitro agli antibiotici. I ceppi hanno mostrato un alto tasso di resistenza alla pefloxacina (77,8%), sulfamidici (72,2%), all'ampicillina (66,7%) e trimetoprim (66,7%) (Figura 12).

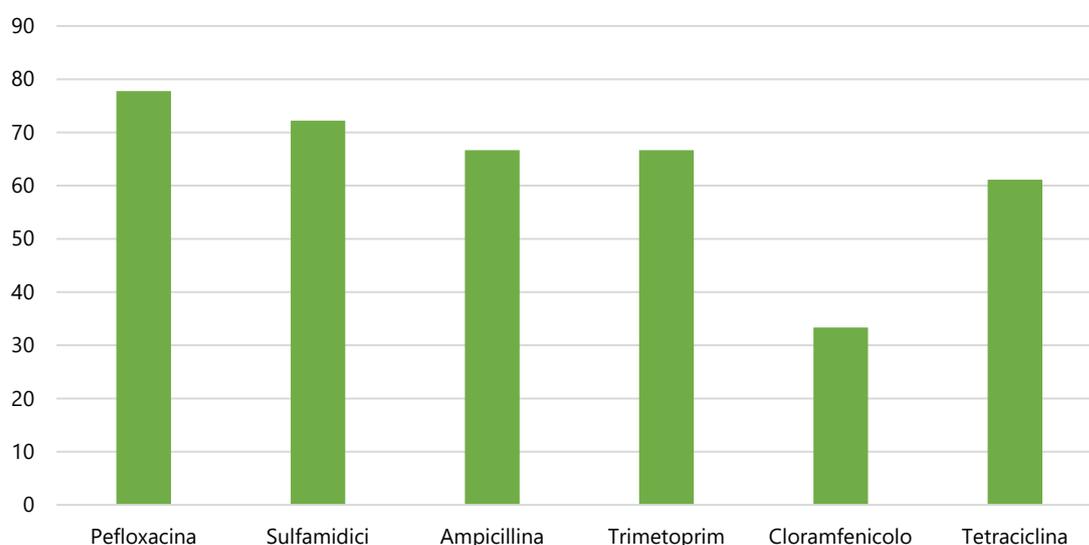


Figura 12. Percentuale di resistenza agli antibiotici osservato nei ceppi testati nel periodo 2016-2021

La resistenza alle cefalosporine di terza generazione (ceftazidime/cefotaxime) è stata riscontrata nel 16,7%, ovvero in n. 3 ceppi di *S. sonnei* produttori di ESBL. Questi isolati sono stati notificati da 2 Regioni, PA di Bolzano (n.1) e Umbria (n.2) nel periodo fine agosto-metà settembre 2021, e isolati da tre maschi di età compresa tra 22-36 anni: i ceppi presentavano la resistenza ad ampicillina, sulfametossazolo, acido nalidixico, pefloxacina, trimetoprim/sulfametossazolo con o senza tetraciclina. Nel gennaio 2022 l'Inghilterra ha diffuso informazioni circa un'epidemia tra MSM di *S.*

sonnei XDR nel periodo settembre 2021-gennaio 2022. Successivamente l'ECDC tramite il sistema EpiPulse ha rilanciato la notizia: in 9 Paesi europei sono stati riscontrati 146 casi confermati appartenenti al clone evidenziato dagli inglesi (41). In tale report i casi italiani erano definiti come probabili, dato che non erano ancora disponibili le sequenze. Dalla successiva analisi genomica dei 3 ceppi italiani si è visto che hanno 0-2 AD con il genoma inglese di riferimento, utilizzando lo schema di Enterobase *E. coli/Shigella* in BioNumerics con 2513 loci (<https://enterobase.warwick.ac.uk>). Gli isolati contenevano il gene *bla*_{CTX-M-27}, che conferisce resistenza alle cefalosporine di terza generazione e i geni che conferiscono resistenza ad ampicillina, sulfamidici, fluorochinoloni, azitromicina, trimetoprim, trimetoprim-sulfametossazolo e tetraciclina (in soli due isolati).

Oltre alla presenza di ESBL, il fenomeno della MR è stato osservato in un elevato numero di isolati testati (83,3%) osservando diversi pattern di resistenza (ampicillina, streptomina, sulfametossazolo, tetraciclina, trimetoprim/sulfametossazolo, acido nalidixico, pefloxacina, amoxicillina/clavulanico, oppure ampicillina, cloramfenicolo, sulfametossazolo, tetraciclina, trimetoprim, acido nalidixico, pefloxacina, amoxicillina/clavulanico oppure ampicillina, cloramfenicolo, streptomina, tetraciclina, amoxicillina/clavulanico, etc.). Solo un 11,1% sono suscettibili a tutti gli antibiotici testati (Figura 13).

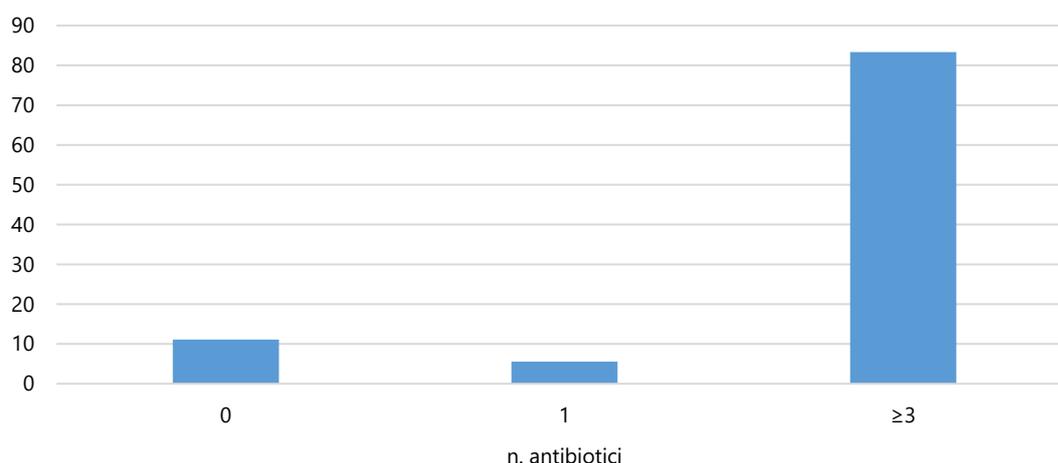


Figura 13. Tasso di resistenza agli antibiotici osservato nei ceppi di *Shigella* testati nel periodo 2016-2021

Dato che molti di questi farmaci sono raccomandati come terapia di prima o seconda linea, sono state sollevate preoccupazioni sul rischio di fallimento della terapia per la shigellosi. Nel 2017, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha inserito *Shigella* resistente ai fluorochinoloni come patogeno prioritario per lo sviluppo di nuovi antibiotici (42).

Yersinia

Isolamenti di *Yersinia* da infezioni umane 2016-2021

Il genere *Yersinia* è stato recentemente classificato nella famiglia delle *Yersiniaceae*, e comprende un totale di 28 specie, tre delle quali sono patogeni per l'uomo: *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, che sono patogeni intestinali causanti generalmente una diarrea autolimitante, e *Y. pestis*, quest'ultima responsabile della peste (43). *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* sono patogeni zoonotici, con serbatoio in un gran numero di animali, principalmente nei suini. La *Y. enterocolitica* si divide in 6 biotipi (1A, 1B, 2, 3, 4, 5) sulla base di test biochimici e in circa 70 sierotipi. Il biotipo 1A è considerato non patogeno, i biotipi da 2-5 sono considerati debolmente patogeni, mentre il biotipo 1B è considerato fortemente patogeno (44). La trasmissione avviene per via oro-fecale diretta o tramite alimenti crudi o non ben cotti o bevande contaminate. Il periodo di incubazione è di solito da tre a sette giorni. I sintomi includono febbre, diarrea e dolore addominale, che può assomigliare ad un'appendicite. Entrambe le infezioni rispondono bene agli antibiotici, tuttavia, se non trattati, i sintomi di dolore addominale possono durare per un periodo prolungato. I bambini e gli adolescenti sono i più colpiti.

In Europa la yersiniosi è la terza malattia infettiva di origine animale più frequentemente notificata. Il tasso di notifica complessivo nel 2021 è di 1,9 per 100.000 abitanti presentando un incremento del 11,8% rispetto al 2020(1). Nel periodo 2016-2021 dalle notifiche presenti nella sorveglianza Enter-Net Italia il tasso di notifica medio è di 0,42. Questa elevata differenza con l'Europa è dovuta al fatto che solo 8 Regioni (Lazio, Lombardia, Marche, Piemonte, PA di Bolzano, PA di Trento, Umbria e Valle d'Aosta) hanno notificato questa specie, riflettendo una copertura non uniforme della sorveglianza per questo patogeno. In totale gli isolati notificati sono 102 nel periodo 2016-2021 e la fascia di età in cui si registrano più casi è quella 0-4 anni (28%) così come osservato in Europa 25% (dati disponibili presso <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>).

Distribuzione delle specie in Italia

Il 93,1% dei ceppi è risultato appartenere alla specie *Y. enterocolitica* e 2,0% a *Y. pseudotuberculosis*, e in un 4,9% non è stata determinata la specie. Dei 93 isolati di *Y. enterocolitica* per cui era disponibile l'informazione del materiale di isolamento il 95,7% era isolato da feci, 3,2% da sangue e l'1,1% da fluido cerebrospinale. 23 isolati di *Y. enterocolitica* sono state sierotipizzati, di cui 17 sono risultati O:3, tre O:5, due O:9 e una O:8, che sono i sierotipi più frequenti nell'ambito di infezioni umane.

Discussione e prospettive future

L'attività della sorveglianza Enter-Net Italia intrapresa tra il 2016 e il 2021 mostra come il mandato per cui la sorveglianza è stata istituita nel DPCM del 3 marzo 2017 venga colto pienamente; inoltre, i dati raccolti soddisfano le richieste del mandato europeo per la sorveglianza degli agenti a trasmissione alimentare che devono essere inviate mediante il sistema dell'ECDC Tessa ed EpiPulse.

L'analisi dei dati raccolti negli anni 2016-2021 delle notifiche di *Salmonella* è in linea con quella riferita agli anni 2010-2015, anche per quanto riguarda la distribuzione dell'età dei casi, stagionalità, se si escludono i dati degli anni 2020-2021, in cui la pandemia da SARS-CoV-2 ha comportato una leggera diminuzione del numero di isolati notificati (5).

Per quanto riguarda invece la distribuzione dei sierotipi di *Salmonella* il sierotipo Enteritidis è passato ad essere il secondo sierotipo più diffuso in Italia, preceduto solo dalla *S. Typhimurium* var. monofasica, mentre nel quinquennio precedente era il terzo sierotipo (5); va comunque sottolineato che le percentuali relative alla distribuzione dei sierotipi in Italia sono ben lontani rispetto a quello che si osserva nei casi confermati in Europa (*S. Enteritidis* in Italia pari al 13,3% e in Europa pari a circa 50% nel 2017; *S. Typhimurium* var. monofasica in Italia pari al 38,3% e in Europa pari a circa 8% nel 2017). Infatti, già dagli anni 2000 in Italia *S. Enteritidis* è il secondo/terzo sierotipo (45). Questi dati confermerebbero comunque in generale l'efficacia degli interventi intrapresi nei serbatoi animali e nel settore alimentare e dei programmi di controllo delle infezioni da *Salmonella* negli allevamenti avicoli. Altro aspetto interessante è rappresentato da *S. Napoli*, che in Italia è il quarto sierotipo, mentre in Europa è l'ottavo sierotipo più frequente; solo la Francia è l'altra nazione europea che riporta un numero di comparabile di isolati di *S. Napoli*. L'incremento di tale sierotipo solo in determinate aree geografiche rimane ancora non completamente elucidato.

La sorveglianza, purtroppo, a livello territoriale non garantisce una copertura omogenea per quanto concerne la raccolta delle notifiche degli isolati di *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Yersinia* e questo rappresenta un importante elemento che va a diminuire la sensibilità, la tempestività e la rappresentatività geografica dei dati e degli isolati raccolti. Tali criticità derivano dalla diversa disponibilità di risorse economiche dedicate alle attività diagnostiche, di tipizzazione e di indagini epidemiologiche e da scelte a livello regionale per la gestione della sorveglianza delle malattie trasmesse da alimenti.

L'analisi dei dati raccolti negli anni 2016-2021 per le notifiche di *Campylobacter* sembra indicare un leggero aumento rispetto agli anni 2010-2015, se si escludono i dati degli anni 2020-2021 della pandemia da SARS-CoV-2, passando da 5,5 nel 2015 (5) al 10,8 nel 2021; per quanto riguarda la distribuzione dell'età dei casi e la stagionalità è rimasta quella degli anni precedenti. L'azione capillare degli LRR nei confronti dei laboratori ospedalieri di diagnosi microbiologica e dei laboratori privati è alla base di un incremento delle notifiche di *Campylobacter* a cui si è assistito in generale e in particolare nel Lazio, nelle Marche e in Piemonte pur non avendo ancora raggiunto i livelli di notifica di *Salmonella*. L'arruolamento nella sorveglianza Enter-Net Italia di nuovi laboratori di origine e l'individuazione di LRR in grado di raccogliere, identificare e notificare i casi di campylobatteriosi, insieme ad un costante lavoro di gruppo per coordinare, potenziare e sensibilizzare i laboratori per la notifica di questo patogeno, sono azioni necessarie per migliorare la sorveglianza italiana della campylobatteriosi.

Inoltre, la gestione integrata della sorveglianza delle malattie trasmesse da alimenti tra gli ambiti umano, animale e alimentare è indispensabile per affrontare eventi epidemici e caratterizzare i rischi emergenti in materia di sicurezza alimentare. L'integrazione dei dati dei sistemi di sorveglianza presenti in ambito umano e veterinario/alimentare rappresenta il quadro finale a cui appare naturale mirare, come d'altronde appare ormai ampiamente avviata la fase di condivisione dei dati di caratterizzazione molecolare tra EFSA ed ECDC.

L'avvento della tecnologia della next-generation sequencing (NGS) ha grandemente implementato il WGS per una tipizzazione batterica fine e per una caratterizzazione rapida dei determinanti di virulenza e resistenza agli antibiotici. La genomica effettuata mediante NGS degli isolati umani di *Salmonella* e *Campylobacter* consente di monitorare la diffusione dei principali cloni di tali specie batteriche sia a livello nazionale che internazionale, nonché di rilevare e monitorare la circolazione di ceppi resistenti ai chemioterapici. La comparazione genomica con i database in ambito umano o in ambito animale e alimentare, consente un'analisi più completa delle malattie a trasmissione alimentare anche in un'ottica One-Health, permettendo di individuare fonti di infezioni talvolta insolite e difficilmente individuabili con altre metodiche. La realizzazione di piattaforme epidemiologiche/microbiologiche e genomiche inerenti la salmonellosi e la campylobatteriosi in ambito umano e animale è destinato ad essere lo standard futuro sia per l'Italia che per i singoli stati membri dell'Europa. La realizzazione di tali piattaforme contribuisce al mantenimento e all'alimentazione di un database integrato ECDC-EFSA di dati WGS essenziale per assicurare un'analisi integrata dei dati di tipizzazione molecolare dei patogeni associati al consumo di alimenti e di origine zoonotica tra differenti Paesi e in differenti ambiti/settori a livello europeo.

Bibliografia

1. European Food Safety Authority; European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. *EFSA J.* 2022 Dec 13;20(12):e07666. doi: 10.2903/j.efsa.2022.7666.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. *EU protocol for harmonised monitoring of antimicrobial resistance in human Salmonella and Campylobacter isolates – June 2016*. Stockholm: ECDC; 2016.
3. *EUCAST clinical breakpoints and epidemiological cut-off values for the priority list of antimicrobials to be tested for Salmonella enterica as of 31 August 2021. Annex 1 of EU protocol for harmonised monitoring of AMR in human Salmonella and Campylobacter isolates*. Stockholm: ECDC; 2021.
4. Giannella RA. Salmonella. In: Baron S (Ed.). *Medical microbiology*. 4th ed. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 21.
5. Luzzi I, García-Fernández A, Dionisi AM, Lucarelli C, Gattuso A, Gianfranceschi M, Maugliani A, Caprioli A, Morabito S, Scavia G (Ed.). Enter-Net Italia e Registro italiano della sindrome emolitico uremica: sorveglianza delle infezioni da *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* produttore di Shiga-tossina e *Listeria monocytogenes* (2010-2015). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/34).
6. Napoleoni M, Staffolani M, Silenzi V, Blasi G, Rocchegiani E. Dati relativi agli isolamenti di batteri enteropatogeni effettuati da casi clinici umani, da campioni di origine animale, alimentare e ambientale nell'anno 2021 nella Regione Marche. *Sanità Pubblica Veterinaria* 2023;137
7. De Marchis ML, Vita S, Marrocco MG, Rasile E, Russini V, Corradini C, De Santis P, Bogdanova T, Lovari S, Di and B. S. Giampietro G, Bossù T. *Rapporto regionale sulla sorveglianza delle reti Enter-Net ed Enter-Vet-triennio 2018-2020*. Roma: Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana; 2021.
8. Aviv G, Tsyba K, Steck N, Salmon-Divon M, Cornelius A, Rahav G, Grassl GA, Gal-Mor O. A unique megaplasmid contributes to stress tolerance and pathogenicity of an emergent *Salmonella enterica* serovar Infantis strain. *Environ Microbiol* 2014;16(4):977-94.
9. Dionisi AM, Owczarek S, Benedetti I, Luzzi I, García-Fernández A. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Salmonella enterica* serovar Infantis from humans in Italy. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(3):345-6. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.06.025
10. Carfora V, Alba P, Leekitcharoenphon P, Ballarò D, Cordaro G, Di Matteo P, Donati V, Ianzano A, Iurescia M, Stravino F, Tagliaferri T, Battisti A, Franco A. Colistin resistance mediated. *Front Microbiol* 2018;9:1880.
11. Vieira T, Dos Santos CA, de Jesus Bertani AM, et al. Polymyxin resistance in *Salmonella*: exploring mutations and genetic determinants of non-human isolates. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(2):110.
12. Ricci V, Zhang D, Teale C, Piddock LJV. The O-antigen epitope governs susceptibility to colistin in *Salmonella enterica*. *mBio*. 2020;11(1):e02831-19. doi:10.1128/mBio.02831-19
13. Fortini D, Owczarek S, Dionisi AM, et al. Colistin resistance mechanisms in human *Salmonella enterica* Strains Isolated by the National Surveillance Enter-Net Italia (2016-2018). *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(1):102. doi:10.3390/antibiotics11010102.
14. European Food Safety Authority (EFSA) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021. *EFSA Journal* 2023;21(3):7867, 232 pp.
15. Fortini D, García-Fernández A, Lucarelli C, et al. Isolation and characterisation of human-derived *bla*_{KPC-3}-producing *Salmonella enterica* Serovar Rissen in 2018. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(9):1377. doi:10.3390/antibiotics12091377

16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance*. Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2017.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. *Laboratory standard operating procedure for multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of Salmonella enterica serotype Enteritidis*. Stockholm: ECDC; 2016.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. *Laboratory standard operating procedure for MLVA of Salmonella enterica serotype Typhimurium*. Stockholm: ECDC; 2011.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Salmonellosis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm: ECDC; 2023.
20. Napoleoni M, Villa L, Barco L, *et al*. A Strong Evidence Outbreak of *Salmonella* Enteritidis in Central Italy linked to the consumption of contaminated raw sheep milk cheese. *Microorganisms*. 2021;9(12):2464. doi:10.3390/microorganisms9122464
21. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. Multi-country outbreak of *Salmonella* Enteritidis phage type 8, MLVA profile 2-9-7-3-2 and 2-9-6-3-2 infections. *EFSA supporting publication* 2017: 14(3):EN-1188. 22 pp. doi: 10.2903/sp.efsa.2017.EN-1188
22. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority. Multi-country outbreak of *Salmonella* Enteritidis infections linked to eggs, third update – 6 February 2020. *EFSA Supporting publication* 2020:17(2):EN-1799. 22 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2020.EN-1799.
23. Thanh Duy P, Thieu NTV, Nguyen Thi Nguyen T, *et al*. Gallbladder carriage generates genetic variation and genome degradation in *Salmonella* Typhi. *PLoS Pathog*. 2020;16(10):e1008998. doi:10.1371/journal.ppat.1008998.
24. Meiring JE, Khanam F, Basnyat B, *et al*. Typhoid fever. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):71. Published 2023 Dec 14. doi:10.1038/s41572-023-00480-z
25. Marchello CS, Carr SD, Crump JA. A systematic review on antimicrobial resistance among *Salmonella* Typhi worldwide. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2518-2527. doi:10.4269/ajtmh.20-0258
26. Walker J, Chaguza C, Grubaugh ND, *et al*. Assessing the global risk of typhoid outbreaks caused by extensively drug resistant *Salmonella* Typhi. *Nat Commun*. 2023;14(1):6502. doi:10.1038/s41467-023-42353-9.
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Typhoid and paratyphoid fever. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm: ECDC; 2023.
28. European Centre for Disease Prevention. Typhoid fever outbreak linked to Rainbow gathering in Northern Italy. Stockholm: ECDC, 2017.
29. Malorny B, Bunge C, Helmuth R. Discrimination of d-tartrate-fermenting and -nonfermenting *Salmonella* enterica subsp. enterica isolates by genotypic and phenotypic methods. *J Clin Microbiol*. 2003;41(9):4292-4297. doi:10.1128/JCM.41.9.4292-4297.2003
30. Ngulukun SS. Chapter 3 - Taxonomy and physiological characteristics of *Campylobacter* spp. In: Klein G (Ed.). *Campylobacter*. Academic Press; 2017. p. 41-60, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803623-5.00003-4>.
31. Connerton IF, Connerton PL. *Campylobacter* foodborne disease. In: Dodd CER, Aldsworth TG, *et al*. (Ed.). *Foodborne diseases*. London: Elsevier, Academic Press, 2017. p. 209-221.
32. Keithlin J, Sargeant J, Thomas MK, Fazil A. Systematic review and meta-analysis of the proportion of *Campylobacter* cases that develop chronic sequelae. *BMC Public Health*. 2014;14:1203. doi:10.1186/1471-2458-14-1203.
33. Strachan NJ, Watson RO, Novik V, Hofreuter D, Ogden ID, Galán JE. Sexual dimorphism in campylobacteriosis. *Epidemiol Infect*. 2008;136(11):1492-1495. doi:10.1017/S0950268807009934

34. Green MS, Schwartz N, Peer V. Sex differences in campylobacteriosis incidence rates at different ages - a seven country, multi-year, meta-analysis. A potential mechanism for the infection. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):625. doi:10.1186/s12879-020-05351-6
35. World Health Organization. *Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision.* Geneva: WHO; 2019.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Shigellosis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm: ECDC; 2022.
37. Williams PCM, Berkley JA. Guidelines for the treatment of dysentery (shigellosis): a systematic review of the evidence. *Paediatr Int Child Health.* 2018;38(sup1):S50-S65. doi:10.1080/20469047.2017.1409454
38. Sethuvel DPM, Perumalla S, Anandan S, *et al.* Antimicrobial resistance, virulence & plasmid profiles among clinical isolates of *Shigella* serogroups. *Indian J Med Res.* 2019;149(2):247-256. doi:10.4103/ijmr.IJMR_2077_17
39. Hawkey J, Paranagama K, Baker KS, *et al.* Global population structure and genotyping framework for genomic surveillance of the major dysentery pathogen, *Shigella sonnei*. *Nat Commun.* 2021;12(1):2684. doi:10.1038/s41467-021-22700-4
40. Moreno-Mingorance A, Mir-Cros A, Goterris L, *et al.* Increasing trend of antimicrobial resistance in *Shigella* associated with MSM transmission in Barcelona, 2020-21: outbreak of XRD *Shigella sonnei* and dissemination of ESBL-producing *Shigella flexneri*. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(4):975-982. doi:10.1093/jac/dkad031
41. European Centre for Disease Prevention. Increase in extensively-drug resistant *Shigella sonnei* infections in men who have sex with men in the EU/EEA and the UK. Stockholm: ECDC 2022.
42. World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: WHO; 2017 (WHO/EMP/IAU/2017.12).
43. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2016;66(12):5575-5599. doi:10.1099/ijsem.0.001485
44. Fredriksson-Ahomaa M. *Yersinia enterocolitica*. In: Dodd CER, Aldsworth TG, *et al.* (Ed.). *Foodborne diseases.* London: Elsevier, Academic Press, 2017. p. 223-33. doi: 10.1016/B978-0-12-385007-2.00009-7
45. Graziani C, Mughini-Gras L, Owczarek S, Dionisi A, Luzzi I, Busani L. Distribution of *Salmonella enterica* isolates from human cases in Italy, 1980 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(27):20519.

APPENDICE A

Sorveglianza Enter-Net Italia: Centri di riferimento regionale e partecipanti

Aziende sanitarie

Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Ospedale di Bolzano Laboratorio di Microbiologia e Virologia
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - APSS Trento
Azienda USL della Valle d'Aosta Microbiologia

Istituto Zooprofilattico Sperimentale

Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise (IZSAM)
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e Emilia-Romagna (IZSLER)
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Mezzogiorno Campania e Calabria (IZSM)
Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche (IZSUM)
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana (IZSLT)
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta (IZSPVL)
Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVE) (per dati Veneto e Friuli)

Sistema Socio Sanitario

Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ASST Bergamo
Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ATS Brescia
Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ATS Brianza
Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ATS Insubria
Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ASST Mantova
Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ATS Milano Laboratorio di Prevenzione
Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ATS della Montagna
Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ASST Lariana
Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ATS Pavia
Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia - ATS Val Padana

Altre Strutture

BIOS Spa Strutture Sanitarie di Via D. Chelini, 39 Roma
Istituto Igiene e Medicina Preventiva II Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Laboratorio di Analisi dell'Azienda Ospedaliera Regionale "San Carlo" Potenza

Istituto Superiore di Sanità

Roma, giugno 2024

