

DECRETO DEL COMMISSARIO AD ACTA
(delibera del Consiglio dei Ministri del 10 aprile 2018)

OGGETTO: Adozione del “Documento Operativo per la prevenzione, il controllo e la gestione delle infezioni da Mycobacterium chimaera (micobatteri non tubercolari) associate ad interventi di cardiocirurgia con ricorso a circolazione extracorporea”, redatto dal Gruppo di Lavoro Multidisciplinare costituito ai sensi della Determinazione n. G17759/2018.

IL PRESIDENTE
IN QUALITA' DI COMMISSARIO AD ACTA

VISTO lo Statuto della Regione Lazio ed in particolare l'art. 48;

VISTO la Legge Regionale 18 febbraio 2002, n. 6 e successive modifiche ed integrazioni concernente la “Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale”;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n. 1 concernente il “Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale” e successive modifiche e integrazioni;

VISTA la deliberazione della Giunta regionale n. 271 del 5 giugno 2018 avente ad oggetto “Conferimento dell'incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria “ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1;

VISTO il Decreto del Ministero della Salute del 15 dicembre 1990 che istituisce il Sistema Informativo delle Malattie Infettive;

VISTO il Decreto del Ministero della Salute del 29 luglio 1998 che modifica i sistemi delle malattie da micobatteri;

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n.502, concernente: “Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n.421 e successive modificazioni”;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta per la Regione Lazio N. U00314 del 07/10/2014 “Approvazione dello schema di Protocollo d'Intesa tra Regione Lazio e Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" (INMI) per la costituzione di un Servizio Regionale per Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle malattie infettive (SERESMI) presso l'INMI”;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta 28 dicembre 2017, n. U00569 Approvazione dello schema di Protocollo d'Intesa tra Regione Lazio e Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" (INMI) per il rinnovo del SERESMI - Servizio Regionale per Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle Malattie Infettive presso l'INMI, di cui al DCA n. U00314 del 7 ottobre 2014;

VISTO il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico Resistenza (PNCAR 2017-2020) approvato dalla Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano; intesa del 2 novembre 2017 n.188;

VISTO il Decreto Legislativo n. 101 del 10 agosto 2018 “Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al

DECRETO DEL COMMISSARIO AD ACTA
(delibera del Consiglio dei Ministri del 10 aprile 2018)

trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)”;

PRESO ATTO della nota della Direzione Generale Salute ed Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio (Regione Lazio Registro Ufficiale U.0370948.21-06-2018) che individua i tecnici per l’implementazione del PNCAR 2017-2020;

PRESO ATTO delle note del 19 settembre 2018 (0027779-19/09/2018-DGPRES-DGPRES-P) e del 9 gennaio 2019 (0000674-09/01/2019-DGPRES-DGPRES-P) con le quali il Ministero della Salute informa le Regioni e le Provincie Autonome di Trento e Bolzano sulla necessità di implementare a livello di ciascuna Regione sistemi per la sorveglianza ed il controllo delle infezioni da *M. chimaera*;

RITENUTO che, anche alla luce delle recenti evidenze scientifiche, è prudente prevedere un percorso speciale per il controllo e la gestione delle infezioni da micobatteri non tubercolari in pazienti che sono stati sottoposti ad interventi chirurgici con ricorso a circolazione extra corporea;

VISTA la Determinazione n. G17759 del 31 dicembre 2018 avente ad oggetto “Costituzione di un gruppo di lavoro per la redazione e l’implementazione di un documento operativo per la prevenzione, il controllo e la gestione delle infezioni da micobatteri non tubercolari associate ad interventi di cardiocirurgia con ricorso a circolazione extracorporea”;

CONSIDERATO che il suddetto Gruppo di Lavoro ha elaborato il documento operativo, allegato e parte integrante del presente provvedimento, con lo scopo di fornire il Servizio Sanitario Regionale del Lazio di uno strumento per la gestione organica del problema relativo alle infezioni da *M. chimaera* associati a CEC e di assolvere alle richieste del Ministero in tema di prevenzione del rischio, sorveglianza e gestione dei casi di infezione;

PRESO ATTO che il presente documento operativo contiene:

- A. l’inquadramento diagnostico-assistenziale delle infezioni da *M. chimaera* associate a CEC (sezione 3);
- B. indicazioni sulle modalità di diagnosi dell’infezione da *M. chimaera* (sezione 4);
- C. indicazioni sulle modalità di presa in carico dei pazienti a rischio di infezione (sezione 5);
- D. indicazioni sulle modalità di segnalazione e notifica (sezione 6);
- E. indicazioni per la prevenzione del rischio legato all’ambiente ed ai macchinari (sezione 7);
- F. comunicazione con i pazienti e gli operatori del SSR (sezione 8);

ATTESA, quindi, la necessità di adottare il Documento Operativo allegato, redatto dal suddetto Gruppo di lavoro multidisciplinare, e parte integrante del presente provvedimento, denominato “Documento Operativo per la prevenzione, il controllo e la gestione delle infezioni da *Mycobacterium chimaera* (micobatteri non tubercolari) associate ad interventi di cardiocirurgia con ricorso a circolazione extracorporea”;

per le motivazioni espresse in premessa che si intendono integralmente accolte:

DECRETO DEL COMMISSARIO AD ACTA
(delibera del Consiglio dei Ministri del 10 aprile 2018)

DECRETA

1. di adottare il Documento Operativo, redatto dal Gruppo di lavoro multidisciplinare, costituito ai sensi della Determinazione n. G17758/2018, allegato e parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, denominato "Documento Operativo per la prevenzione, il controllo e la gestione delle infezioni da *Mycobacterium chimaera* (micobatteri non tubercolari) associate ad interventi di cardiocirurgia con ricorso a circolazione extracorporea", relativo a:
 - l'inquadramento diagnostico-assistenziale delle infezioni da *M. chimaera* associate a CEC (sezione 3);
 - indicazioni sulle modalità di diagnosi dell'infezione da *M. chimaera* (sezione 4);
 - indicazioni sulle modalità di presa in carico dei pazienti a rischio di infezione (sezione 5);
 - indicazioni sulle modalità di segnalazione e notifica (sezione 6);
 - indicazioni per la prevenzione del rischio legato all'ambiente ed ai macchinari (sezione 7);
 - comunicazione con i pazienti e gli operatori del SSR (sezione 8).

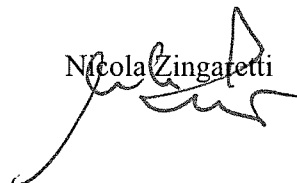
La Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria provvederà alla diffusione del presente documento a:

- Medici di Medicina Generale e Pediatri di libera scelta;
- Ordine dei Medici Chirurghi della Provincia di Roma, Latina, Frosinone, Rieti e Viterbo;
- Direzioni Sanitarie Ospedaliere ed Amministrative che a loro volta promuoveranno la conoscenza del documento a livello di:
 - CC-ICA di riferimento;
 - personale sanitario delle unità di PS/DEA, cardiocirurgia, chirurgia toracica e terapia intensiva e malattie infettive;
 - personale tecnico coinvolto nella gestione e manutenzione HCU;
- tutti i laboratori del Lazio che possono eseguire emocolture per l'identificazione di MNT;
- tutti i medici delle ASL che si occupano della notifica delle malattie infettive.

Il presente provvedimento sarà pubblicato sul B.U.R.L.

Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale innanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio nel termine di giorni 60 (sessanta) dalla sua pubblicazione, ovvero, ricorso straordinario al Capo dello Stato entro il termine di giorni 120 (centoventi) dalla sua pubblicazione.

Nicola Zingaretti





Documento Operativo per la prevenzione, il controllo e la gestione delle infezioni da Mycobacterium chimaera (micobatteri non tubercolari) associate ad interventi di cardiocirurgia con ricorso a circolazione extracorporea.

Elaborato dal Gruppo di lavoro regionale di cui alla Determinazione n. G17759 del 31 dicembre 2018.

Sommario

1. Introduzione	4
2. Scopo e campo di applicazione.....	5
3. Inquadramento diagnostico-assistenziale.....	5
3.1. Obiettivo	5
3.2. Presentazione clinica	5
3.3. Diagnosi	6
3.4. Gestione clinica	7
3.4.1. Terapia medica	7
3.4.2. Terapia chirurgica	8
3.4.3. Monitoraggio.....	8
3.5. Prevenzione	8
4. Raccolta e trattamento dei campioni clinici a fini diagnostici.....	9
4.1. Obiettivo	9
4.2. Campioni clinici	9
4.3. Identificazione degli isolati	10
4.4. Invio degli isolati ai laboratori di microbiologia della Regione Lazio.....	10
4.5. Invio dei materiali al laboratorio di Riferimento Nazionale.....	11
4.5.1. Modalità di invio degli isolati batterici.....	11
4.5.2. Modalità di invio delle sequenze WGS	12
5. Percorso assistenziale post-chirurgico	12
5.1. Obiettivo	12
5.2. Disegno	12
5.3. Criteri diagnostici	12
5.3.1. Criteri clinici.....	12
5.3.2. Criteri di esposizione.....	13
5.4. Definizione di caso.....	13
5.5. Setting di intervento.....	14



5.6.	Ricerca e riconoscimento dei casi sospetti	14
5.7.	Presenza in carico dei pazienti che rispondono alla definizione di caso possibile	15
5.7.1.	Scenario 1: caso possibile identificato in corso di visita ambulatoriale.....	15
5.7.2.	Scenario 2: caso possibile identificato in DEA o PS.....	15
5.7.3.	Scenario 3: caso possibile identificato in corso di ricovero.....	16
5.8.	Gestione dei casi in corso di accertamento	17
5.9.	Gestione dei casi con test microbiologici positivi per micobatteri	17
6.	Flusso informativo.....	18
6.1.	Obiettivo	18
6.2.	Flusso di notifica ordinario.....	18
6.3.	Segnalazione di strumentazione contaminata.....	18
6.4.	Flusso accelerato di segnalazione e notifica	19
6.4.1.	Segnalazione e notifica di caso possibile	19
6.4.2.	Segnalazione e notifica di caso probabile	19
6.4.3.	Notifica di caso confermato	19
6.4.4.	Notifica dei casi non-confermati	19
6.5.	Follow-up	20
7.	Gestione del monitoraggio dei dispositivi HCU	20
7.1.	Indicazione per lo sviluppo di protocolli per la corretta gestione dei HCU	20
7.2.	Indicazione specifiche per il controllo delle infezioni.....	22
7.3.	Interventi in caso di HCU contaminati o collegati a più casi di infezione	22
7.4.	Indicazione per lo sviluppo di protocolli per il monitoraggio ambientale e degli HCU	23
7.4.1.	Raccolta campioni di acqua.....	23
7.4.2.	Raccolta campioni di aria	23
8.	Comunicazione	24
9.	Reportistica urgente e periodica	24
10.	Riferimenti normativi e bibliografici essenziali.....	25

1. Introduzione

L'associazione tra interventi di cardiocirurgia ed infezioni causate micobatteri non tubercolari (MNT) è nota fin dagli anni '70. [1] Tuttavia, a partire dal 2011 è stato segnalato un numero crescente di infezioni causate da *Mycobacterium chimaera* (*M. chimaera*), un particolare tipo di MNT a lenta crescita facente parte del gruppo *Mycobacterium avium complex* (MAC). [2]

A livello globale, sono stati segnalati oltre 180 casi di infezione invasiva da *M. chimaera* associati all'utilizzo di dispositivi di raffreddamento/riscaldamento (Heater-Cooler Units, HCU). Questo strumento è una componente esterna alla macchina cuore-polmoni che è utilizzata negli interventi eseguiti in circolazione extracorporea (CEC) e serve a mantenere entro i limiti desiderati la temperatura corporea sistemica del sangue che ossigena il resto dell'organismo nel corso dell'intervento. [3] Casi di infezioni da *M. chimaera* associati a CEC sono stati registrati in molti Paesi tra cui Francia, Germania, Irlanda, Olanda, Spagna, Regno Unito, Svizzera, Stati Uniti, Canada, Australia e Hong-Kong. [4-5]

Le indagini epidemiologiche condotte su questi eventi suggeriscono che le infezioni siano avvenute durante il periodo di CEC in conseguenza dell'emissione di aerosol contenenti *M. chimaera* proveniente dall'acqua contenuta nei serbatoi dei dispositivi HCU. [6-7] In particolare, sono stati associati alle infezioni alcuni dispositivi HCU di produzione tedesca del tipo *Stöckert 3T heater-cooler devices* (LivaNova PLC; prima nota come Sorin Group Deutschland GmbH) [8-9]. Le indagini molecolari condotte hanno confermato questa ipotesi mettendo in evidenza che la maggior parte dei ceppi isolati dai casi di infezione riscontrati a livello internazionale fanno parte di un unico cluster molecolare di *M. chimaera*. Ceppi di *M. chimaera* con caratteristiche genomiche simili sono stati ritrovati anche in HCU della stessa ditta mai utilizzati e che quindi sono stati verosimilmente contaminati nel sito di produzione. [7,10]

Il Ministero della Salute ha reso noto che in Italia sono stati segnalati 18 casi di infezione invasiva da *M. chimaera*, inclusi 7 decessi, in 3 regioni, e 55 dispositivi HCU contaminati distribuiti in 7 regioni [11-12-13-14]. Non è ancora noto se i casi di infezione da *M. chimaera* associati a CEC registrati in Italia siano parte del cluster molecolare identificato a livello internazionale, tuttavia una recente indagine condotta dalla Società Italiana di Chirurgia Cardiaca suggerisce che i dispositivi LivaNova sono i più usati in Italia (circa il 70% delle unità di cardio chirurgia) [13]. A tale riguardo, fin dal 2014, la ditta LivaNova ha emanato diversi *Avvisi di Sicurezza e Raccomandazioni*, con l'indicazione dei numeri di serie dei prodotti interessati e delle procedure da adottare. Un elenco aggiornato dei documenti prodotti dalla LivaNova è disponibile sul sito Web del Ministero della Salute [11,15].

Con nota del 19 settembre 2018 (0027779-19/09/2018-DGPRES-DGPRES-P) [8] e nota del 9 gennaio 2019 (0000674-09/01/2019-DGPRES-DGPRES-P) [14] il Ministero della Salute informa le Regioni e le provincie Autonome di Trento e Bolzano sulla necessità di implementare a livello di ciascuna Regione sistemi per la

sorveglianza ed il controllo delle infezioni da *M. chimaera*. In particolare, il Ministero precisa che “(...) *Nel caso degli HCU LivaNova Stockert 3T sembrerebbe che la contaminazione veda quale probabile luogo di infezione il sito di produzione in Germania, anche se non è possibile escludere che la contaminazione possa essere avvenuta in qualunque altro luogo. A tale riguardo, fin dal 2014, la ditta LivaNova ha emanato diversi Avvisi di Sicurezza e Raccomandazioni, con l’indicazione dei numeri di serie dei prodotti interessati e delle procedure da adottare. Allo stato attuale delle conoscenze, come già detto, non si può escludere la possibilità di contaminazione di questi dispositivi nel luogo di utilizzo o che anche altri HCU prodotti da aziende diverse possano essere contaminati e, pertanto, si ribadisce l’importanza della rigorosa osservanza delle procedure di bonifica che devono essere messe in atto dagli operatori sanitari che utilizzano questi dispositivi medici. (...)*” (Nota del 9 gennaio 2019 (0000674-09/01/2019-DGPRES-DGPRES-P) [14]

2. Scopo e campo di applicazione

Lo scopo del presente documento è quello di fornire il SSR del Lazio di uno strumento per la gestione organica del problema relativo alle infezioni da *M. chimaera* associati a CEC e di assolvere alle richieste del Ministero in tema di prevenzione del rischio, sorveglianza e gestione dei casi di infezione. Il presente documento contiene:

- A. l’inquadramento diagnostico-assistenziale delle infezioni da *M. chimaera* associate a CEC (sezione 3);
- B. indicazioni sulle modalità di diagnosi dell’infezione da *M. chimaera* (sezione 4);
- C. indicazioni sulle modalità di presa in carico dei pazienti a rischio di infezione (sezione 5);
- D. indicazioni sulle modalità di segnalazione e notifica (sezione 6);
- E. indicazioni per la prevenzione del rischio legato all’ambiente ed ai macchinari (sezione 7);
- F. comunicazione con i pazienti e gli operatori del SSR (sezione 8).

3. Inquadramento diagnostico-assistenziale

3.1. Obiettivo

L’obiettivo di questa sezione è quella di riassumere le più recenti conoscenze utili al riconoscimento ed alla gestione clinica dei casi di infezione da *M. chimaera* associata ad interventi chirurgici a torace aperto con ricorso a CEC. Sono da poco disponibili delle linee guida in lingua inglese aggiornate sulla gestione clinica dei casi. [16]

3.2. Presentazione clinica

Le attuali conoscenze sulla presentazione clinica dell’infezione da *M. chimaera* in pazienti sottoposti CEC vengono da analisi di serie di casi. [17-18]

Nei pazienti sottoposti a interventi a torace aperto con ricorso a CEC *M. chimaera* è spesso associato ad infezioni disseminate gravi e spesso fatali. Il tempo di latenza tra il momento dell’infezione e l’insorgenza dei

segni e dei sintomi della malattia può essere lungo e va da 3 a 72 mesi. I primi 2 anni dopo l'intervento sembrano comunque essere il periodo in cui si manifesta il maggior numero di casi di infezioni clinicamente evidenti.

I sintomi più frequentemente riportati includono febbre (80%), malessere (80%), perdita di peso (60%), tosse (37%) e dispnea (33%). Dal punto di vista degli esami di laboratorio i pazienti presentano spesso pancitopenia, elevati indici infiammatori, iper-transaminasemia e creatininemia aumentata. L'istopatologia dei casi fatali ha messo in evidenza lesioni granulomatose, [19] tra cui epatite,[20] nefrite,[21] polmonite,[22] corioretinite [23] e osteomielite [24-25-26].

Dal punto di vista empirico dovrebbero essere considerati potenziali casi di infezione disseminata da *M. chimaera* tutti i pazienti sottoposti a CEC per intervento chirurgico a torace aperto che manifestino, entro 6 anni dall' intervento, sintomi di: endocardite, infezione di protesi valvolare/vascolare, infezione di ferita sternale, mediastinite, sepsi, manifestazioni tromboemboliche, splenomegalia, artrite, osteomielite, coinvolgimento midollare con citopenia, corioretinite, epatite, coinvolgimento polmonare, nefrite, miocardite, manifestazioni del SNC, spondilodisciti e ascessi [2,27].

3.3. Diagnosi

La diagnosi di *M. chimaera* è resa complessa da alcune caratteristiche specifiche di questa infezione ed in particolare: il lungo periodo di latenza clinica, l'esordio clinico con sintomatologia poco specifica, esami di immagine per la ricerca di lesioni delle valvole cardiache spesso completamente negativi ed episodi di batteriemia intermittenti con negatività di singole emocolture [28-29].

I metodi diagnostici basati sulla coltura rimangono il *gold standard*. L'identificazione certa di *M. chimaera* può essere eseguita solo con sequenziamento genetico degli isolati batterici. Il limite maggiore dei metodi colturali è tuttavia legato ai lunghi tempi di risposta che vanno generalmente dalle 2 ed 8 settimane. Il sequenziamento dell'intero genoma (*Whole Genome Sequencing*) e la successiva analisi filogenetica sono il metodo più accurato per verificare se un ceppo clinico è direttamente correlato ad un definito evento epidemico o cluster di infezione associato ad una medesima fonte. La ricerca del DNA batterico per la diagnosi molecolare di infezione da *M. chimaera* può anche essere eseguita su materiali biotipici freschi, conservati in formalina o inclusi in paraffina.

È necessario ricordare che hanno valore diagnostico solo i test microbiologici eseguiti su pazienti sintomatici prelevando campioni clinicamente significativi (ovvero da siti anatomici presunti sterili o campionamenti eseguiti su lesioni istologiche suggestive di infezione da micobatteri). Ai fini dell'identificazione di infezione da *M. chimaera* correlati con questa epidemia non sono considerati idonei i campioni di origine respiratoria.

3.4. Gestione clinica

3.4.1. Terapia medica

Le attuali nozioni di terapia antibiotica per infezioni da *M. chimaera* si fondano sulle conoscenze delle infezioni da MAC nei pazienti con HIV/AIDS e sull'opinione di esperti [16].

Le più recenti linee guida suggeriscono che le infezioni da *M. chimaera* associate a interventi a torace aperto siano più gravi e difficili da trattare delle infezioni da MAC nel paziente con AIDS. Pertanto, si raccomanda un trattamento più aggressivo, compatibilmente con le condizioni cliniche ed i potenziali effetti avversi dei farmaci somministrati.

La terapia ottimale dovrebbe includere 4-5 farmaci e durare tra i 12 ed i 24 mesi nei pazienti senza infezione su protesi, ovvero prolungarsi per 12-24 mesi dopo la rimozione di materiale protesico infetto. Il trattamento di questi pazienti deve necessariamente essere effettuato in centri specializzati.

Evidenze provenienti da studi osservazionali suggeriscono che tutti i pazienti debbano ricevere un **macrolide** (a scelta tra azitromicina o claritromicina) in quanto è stato dimostrato che la sensibilità *in vitro* a questi farmaci è associata ad una migliore risposta clinica. La seconda classe per cui sussistono evidenze tra sensibilità *in vitro* e risposta clinica sono gli **aminoglicosidi**. In particolare, l'uso di amikacina è consigliato in previsione del trattamento chirurgico per la rimozione di materiali protesici infetti e da continuare, compatibilmente con l'insorgenza di effetti avversi o tossicità specifica. Benché non esistano studi specifici è consigliato l'uso di etambutolo e rifampicina (o rifabutina). Alcuni autori suggeriscono l'aggiunta di moxifloxacina. È fortemente sconsigliata la monoterapia.

Non ci sono indicazioni chiare sull'esecuzione dei test di resistenza. Tuttavia, gli esperti suggeriscono di protrarre il più possibile il trattamento con amikacina nei soggetti con ridotta suscettibilità *in vitro* o mancata risposta clinica ai macrolidi. L'uso di farmaci di seconda linea tra cui linezolid, clofazimine e bedaquilina è suggerito in caso di intolleranza ad uno o più farmaci di prima linea. La terapia deve essere iniziata e monitorata da medici specialisti in malattie infettive o con esperienza nel trattamento delle malattie invasive da micobatteri non tubercolari.

Antibiotico	Via di somministrazione	Dose
Azitromicina	orale o endovena	500 mg 1 volta al dì
Claritromicina	orale	500 mg 2 volte al dì
Etambutolo	orale	15 mg/kg 1 volta al dì
Rifampicina	orale o endovena	600 mg 1 volta al dì
Rifabutina	orale o endovena	300 mg 1 volta al dì
Amikacina	endovena	15 mg/kg 1 volta al dì oppure 3 volte a settimana
Moxifloxacina	orale o endovena	400 mg 1 volta al dì
Clofazimina	orale	100 mg 1 volta al dì
Linezolid	orale o endovena	600 mg 1 volta al dì
Bedaquiline	orale	Dose di carico 400 mg 1 volta al dì per 2 settimane poi 200 mg 3 volte a settimana. Non ci sono informazioni per l'uso oltre le 24 settimane

Tabella 1. Farmaci attivi nei confronti di *M. chimaera*.

3.4.2. Terapia chirurgica

I pazienti con infezione da *M. chimaera* portatori di protesi valvolari o vascolari possono inizialmente rispondere ad una terapia medica aggressiva con successiva ricaduta e morte. Pertanto, tutti i pazienti portatori di dispositivi protesici devono essere valutati per la sostituzione delle protesi impiantate. Il momento ottimale per l'intervento non è noto. Si sconsiglia l'intervento chirurgico prima di un periodo congruo di terapia antibiotica. È prudente eseguire l'intervento di revisione dopo 4-6 settimane di terapia con più antibiotici che includa anche un aminoglicoside. Ci sono prove che la terapia con aminoglicosidi determini una maggiore rapidità di conversione della coltura se aggiunta a un regime standard di 3 farmaci. Si raccomanda di continuare la somministrazione di aminoglicosidi per almeno 1 mese dopo l'intervento al fine di prevenire re-infezione della protesi. Nei casi di infezione della ferita chirurgica (sternotomia), è necessario il *debridement* chirurgico del sito infetto.

3.4.3. Monitoraggio

Le reazioni avverse dovute a potenziali effetti tossici dei farmaci sono state riscontrate in misura variabile nelle diverse casistiche (tra il 20% ed il 37% di pazienti trattati). Molti dei pazienti con infezione da *M. chimaera* hanno comorbidità che possono essere aggravate dagli effetti tossici dei farmaci o avere necessità di assumere farmaci che hanno interazioni indesiderate con gli antibiotici somministrati. Pertanto, un attento monitoraggio dei potenziali effetti avversi è un elemento critico per la gestione clinica di questi pazienti.

Per valutare l'efficacia della terapia si consiglia di eseguire mensilmente gli indici della risposta infiammatoria sistemica ed emocolture. Va inoltre eseguito esame del *fundus oculi* per escludere lo sviluppo o l'estensione di infezioni retiniche (corioretinite). Nei pazienti con localizzazione focale dell'infezione, oltre agli indici flogistici, emocolture ed esame di immagine specifici, si può, in caso di segni di mancata risposta clinica, ripetere la biopsia della sede anatomica coinvolta.

3.5. **Prevenzione**

Le infezioni da *M. chimaera* sono associate a eventi di trasmissione iatrogena correlati ad interventi chirurgici con ricorso a CEC ed utilizzo di dispositivi HCU con sistema di scambi termico ad acqua. Attualmente sembra che gli eventi siano collegati ad un unico strumento HCU LivaNova Stockert 3T e solo per interventi chirurgici a torace aperto (gli HCU sono anche utilizzati per altri interventi con ricorso a CEC come in alcuni trapianti). La modalità di infezione con *M. chimaera* sembra direttamente associata alla contaminazione del campo chirurgico conseguente all'aerosolizzazione dell'acqua contenuta in HCU contaminati.

Sulla base di queste evidenze il tavolo ritiene essenziale l'immediata implementazione di tutte le misure di prevenzione del rischio che includono:

- A. definizione ed implementazione a livello locale di protocolli per la manutenzione e sanificazione dei dispositivi HCU;

- B. definizione ed implementazione a livello di protocolli per la tracciabilità dei dispositivi HCU usati;
- C. definizione ed implementazione a livello di protocolli per l'esecuzione di i test microbiologici da eseguire sui dispositivi HCU;
- D. l'implementazione di tutte le modifiche alla struttura degli HCU come suggerito da ciascun produttore;
- E. definizione del migliore posizionamento dei dispositivi HCU durante l'utilizzo in sala operatoria in relazione alle specifiche condizioni di ciascuna unità operativa;
- F. definizione ed implementazione a livello locale di un piano di azione e gestione del rischio in caso di test positivi sui dispositivi HCU;
- G. sostituzione immediata di tutte le apparecchiature HCU per cui non è più garantito dal produttore un percorso assistito di manutenzione e aggiornato strutturale.

Inoltre, come principio di massima precauzione, il tavolo ritiene prudente che sia preferibile l'utilizzo di strumenti per i quali possa essere garantita l'assenza di produzione di aerosol capaci di diffondere a distanza nell'ambiente. [6,30]

4. Raccolta e trattamento dei campioni clinici a fini diagnostici

4.1. Obiettivo

L'obiettivo di questa sezione è la definizione di un percorso assistenziale per l'esecuzione dei test microbiologici di conferma diagnostica delle infezioni da *M. chimaera* associate ad interventi chirurgici con ricorso a CEC secondo i più elevati standard diagnostici disponibili. Le indicazioni fornite fanno riferimento alle linee guida dell'AMCLI [31], il documento tecnico dell'ECDC [27] e le linee guida australiane [32].

4.2. Campioni clinici

Il *gold standard* diagnostico è la ricerca colturale di micobatteri. I campioni di elezione sono il sangue e prelievi biotici mirati eseguiti in sedi anatomiche clinicamente rilevanti. Per l'emocoltura è buona regola prelevare due campioni in giorni separati utilizzando un flacone specifico per micobatteri. Qualora il medico decida di eseguire la biopsia è fondamentale che una parte del tessuto venga destinata alla ricerca colturale dei micobatteri. Il prelievo biotico dovrà essere raccolto in una provetta sterile e trasmesso al laboratorio.

La ricerca colturale per micobatteri è imprescindibile in caso si renda necessario un secondo intervento con espianto di valvola cardiaca o di altro materiale protesico.

La ricerca del *M. chimaera* può essere eseguita anche mediante metodiche molecolari per la rilevazione della presenza di sequenze specifiche del genoma del micobatterio. Secondo l'indicazione di ECDC la ricerca del genoma di *M. chimaera* può essere eseguita mediante tecniche di amplificazione genica ed il sequenziamento di almeno due delle seguenti regioni di DNA: ITS, 16S rRNA, *rpoB*, *hsp65*. La ricerca molecolare può essere condotta nei campioni biotici anche utilizzando una o più delle metodiche molecolari indicate. Viceversa, la

ricerca molecolare diretta di *M. chimaera* nel sangue presenta una scarsa sensibilità; inoltre non esistono strumenti diagnostici certificati per la ricerca di DNA genomico di *M. chimaera* o di altri micobatteri nel sangue.

Modalità differenti di diagnostica molecolare da eseguire direttamente su altre tipologie di campioni biologici, quali ad esempio esami *post-mortem* o eseguiti su biopsie paraffinate, potranno essere concordate di volta in volta con i laboratori periferici o con quello di riferimento regionale presso l'INMI.

*È utile ricordare che gli esami microbiologici devono essere eseguiti solo su pazienti con sospetto clinico di infezione e che ai fini dell'identificazione di infezione da *M. chimaera* correlati con questa epidemia non sono considerati idonei i campioni di origine respiratoria.*

4.3. Identificazione degli isolati

L'Identificazione delle colonie di AFB (*Acid-Fast Bacilli*) deve essere eseguita allestendo preparati e colorandoli col metodo Ziehl-Neelsen. Sulle colonie di AFB si deve eseguire l'identificazione applicando in modo scrupoloso le indicazioni riportate di seguito.

- A. In caso di impiego di GenoTypeCM sono da considerare sospette le colonie identificate come *M. intracellulare* che devono essere refertate come *M. avium complex*. Si rende pertanto indispensabile la differenziazione mediante altri metodi
- B. In caso di impiego di AccuProbe Intracellulare o di AccuProbe MAC, sono da considerare sospette le colonie identificate come *M. Intracellulare* o come *M. avium* che devono essere refertate come MAC. Si rende pertanto indispensabile la differenziazione mediante altri metodi
- C. In caso di impiego di INNO LiPA *Mycobacteria*, la positività con la sonda MIN2 identifica direttamente *M. chimaera* e non occorre procedere ulteriormente
- D. In caso di impiego di GenoType NTM-DR, *M. chimaera* viene identificato direttamente come tale e non occorre procedere ulteriormente
- E. L'impiego del sequenziamento genico WGS permette l'identificazione diretta di *M. chimaera*.

I kit di cui ai punti c) o d) possono essere utilizzati per risolvere le ambiguità emerse dall'impiego di GenoType CM o di AccuProbe.

È opportuno evidenziare che secondo le indicazioni dell'ECDC precedentemente riportate l'identificazione di specie può essere fatta anche mediante l'amplificazione ed il sequenziamento di due delle seguenti regioni di DNA: ITS, 16S rRNA, rpoB, hsp65.

4.4. Invio degli isolati ai laboratori di microbiologia della Regione Lazio

Le indagini microbiologiche condotte ai fini di questo programma di interventi devono essere prescritte dal medico specialista in malattie infettive che prende in carico il paziente come previsto nella sezione 5.7. del presente documento. Il medico contatta telefonicamente il proprio laboratorio di riferimento e compila

l'allegato 1 che deve accompagnare ciascun campione. Oltre all'allegato 1 ciascun laboratorio può chiedere la compilazione di allegati specifici utilizzabili ai fini di rimborso. Gli allegati 1 sono conservati da ciascun laboratorio che mensilmente invia al SeRESMI una nota di tutti gli esami eseguiti come riportato in allegato 5. I campioni devono essere inviati rapidamente in laboratorio a temperatura ambiente secondo le modalità standard di invio dei campioni biologici, le biopsie a fresco possono essere conservate a più 4 °C per non più di 24h in caso di invio ritardato.

Il Laboratorio di Microbiologia dell'INMI Spallanzani ed il Laboratorio di Microbiologia della Fondazione Policlinico Gemelli sono disponibili a supportare i laboratori della regione Lazio nelle procedure di identificazione degli isolati colturali.

4.5. Invio dei materiali al laboratorio di Riferimento Nazionale

Al fine di condurre indagini epidemiologiche nell'ambito della sorveglianza relativa al *M. chimaera* e come previsto dalla circolare Ministeriale 0010998 del 10/04/2019 [11] tutti i laboratori che abbiano identificato *M. chimaera* da isolati umani o ambientali (incluse le apparecchiature in uso) devono inviare i ceppi/campioni alla UOC Microbiologia e Banca Biologica dell'INMI "L. Spallanzani", via Portuense, 292 – Roma, Padiglione Baglivi (Telefono: 06.55170675, Fax: 06.55170683).

Qualora il laboratorio abbia sequenziato il genoma del ceppo con metodica WGS utilizzando il sistema NGS Illumina o Ion Torrent, può, alternativamente, inviare i dati grezzi delle sequenze ottenute. Ciascun isolato/sequenza dovrà essere accompagnato da copia delle schede in allegato 1 e 2. Il corretto invio dei ceppi batterici o delle sequenze è responsabilità del direttore della UO di microbiologia che ha isolato *M. chimaera*. Prima dell'invio è necessario contattare il laboratorio dell'INMI al numero 06-55170675. I referenti per la processazione dei materiali sono:

- la Dr. Angela Cannas e-mail: angela.cannas@inmi.it
- la Dr. Carla Nisii e-mail: carla.nisii@inmi.it

4.5.1. Modalità di invio degli isolati batterici

Gli isolati colturali in terreno liquido o solido devono essere inviati a temperatura ambiente, previa chiusura ermetica del contenitore primario. Qualora disponibili, sono da preferire le colture in terreno liquido. L'involucro della spedizione deve essere confezionato nel rispetto delle norme per la spedizione di materiale biologico pericoloso. A tal fine si fa riferimento alla procedura per la spedizione di materiale biologico pubblicata on line dal Ministero della Salute (Circolare n. 3 del 8/5/2003) [33] e alle modalità operative dall'Istituto Superiore di Sanità [34] di cui si riportano di seguito gli aspetti di maggior interesse:

- A. il materiale biologico deve essere posto in un contenitore a tenuta stagna; dopo la chiusura, di tipo ermetico, non devono rimanere all'esterno tracce del contenuto;



- B. il primo recipiente contenente il campione deve essere a sua volta collocato in un secondo contenitore a tenuta stagna. Se il campione è in forma liquida i due recipienti debbono essere separati per mezzo di uno strato di materiale assorbente, in quantità sufficiente a trattenere i liquidi presenti nel campione in caso di eventuale fuoriuscita;
- C. il secondo contenitore deve a sua volta essere avvolto in un imballaggio protettivo ed impermeabile per evitare danneggiamenti da agenti fisici o dall'acqua.

4.5.2. Modalità di invio delle sequenze WGS

Le sequenze genomiche del *M. chimaera* ottenute tramite Whole Genomic Sequencing con sistema NGS Illumina o Ion Torrent (ThermoFisher Scientific) devono essere inviate in formato fastq.gz. Le sequenze inviate devono essere adeguate all'analisi bio-informatica, in modo particolare devono consentire una profondità di almeno 30X dopo assemblaggio sul genoma di riferimento. Le informazioni necessarie per l'invio delle sequenze potranno essere ottenute contattando il laboratorio dell'INMI Lazzaro Spallanzani con le modalità sopra descritte.

5. Percorso assistenziale post-chirurgico

5.1. **Obiettivo**

L'obiettivo di questa sezione è la definizione di un percorso assistenziale per la prevenzione, la rapida identificazione e l'appropriata gestione clinica delle infezioni da *M. chimaera* associate ad interventi chirurgici a torace aperto con ricorso a CEC.

5.2. **Disegno**

Il programma sanitario proposto prevede lo sviluppo di un sistema di sorveglianza prospettica e la definizione di un percorso assistenziale dedicato per tutti i pazienti residenti nella regione Lazio che sono stati sottoposti ad un intervento chirurgico eseguito a torace aperto con ricorso a CEC da meno di 6 anni.

5.3. **Criteri diagnostici**

Per la definizione di un caso di infezione da *M. chimaera* è necessario considerare criteri clinici e di esposizione. A tale scopo si implementano i criteri e definiti dalla circolare del Ministero della Salute 0010998 del 10/04/2019. [11]

5.3.1. Criteri clinici

Sono soddisfatti i criteri clinici qualora il medico rilevi che sia presente, al momento della visita, una o più delle seguenti condizioni:

- A. endocardite su valvola protesica o nativa;
- B. infezione di protesi vascolare;
- C. infezione di ferita sternale;

- D. mediastinite;
- E. sepsi;
- F. emolisi con riduzione dei valori di Hb di almeno 2 g/dL dai valori basali;
- G. miocardite;
- H. rottura di rene;
- I. corioretinite;
- J. artrite di recente insorgenza senza una causa nota;
- K. epatite (definita come incremento di oltre 2 volte il valore normale massimo di uno dei seguenti parametri AST, ALT, fosfatasi alcalina, GGT, bilirubinemia totale);
- L. segni di insufficienza renale di recente insorgenza;
- M. osteomielite (inclusa spondilodiscite);
- N. Splenomegalia definita come diametro maggiore della milza > 11 cm;
- O. citopenia clinicamente significativa (definita come la presenza di almeno una delle seguenti condizioni Hb<10 g/dL; neutrofili<1.500 cell/ μ L; piastrine <75.000 cell/ μ L);
- P. manifestazioni emboliche con coinvolgimento polmonare, coinvolgimento del SNC o manifestazione di ascessi settici;
- Q. sospetto di malattia granulomatosa.

5.3.2. Criteria di esposizione

Effettuazione di un intervento chirurgico a torace aperto con ricorso a CEC nei sei anni precedenti l'insorgenza dei sintomi (vedi sezione 5.3.1).

5.4. Definizione di caso

Ai fini della sorveglianza e della gestione dei casi sono date le seguenti definizioni di caso:

- A. **Caso possibile:** paziente che risponde ai criteri clinici e di esposizione per il quale non sia stato possibile eseguire esami microbiologici o i suddetti esami siano tuttora in corso o abbiano dato esito a risultati inconclusivi.
- B. **Caso probabile:** caso possibile che soddisfi uno o più dei seguenti criteri di diagnosi microbiologica
 - i. *M. chimaera* identificato mediante PCR diretta e sequenziamento amplificato del DNA da un campione biologico significativo che include sangue, pus, biopsia tessutale o materiale protesico impiantato (sono esclusi tutti i campioni respiratori)
 - ii. *Mycobacterium avium complex (MAC)* isolato in coltura o mediante PCR diretta su campione biologico significativo che include sangue, pus, biopsia tessutale o materiale protesico impiantato (sono esclusi tutti i campioni respiratori)



- iii. Rilevazione istopatologica del granuloma non-caseoso e macrofagi schiumosi/rigonfi con presenza di bacilli alcool-acido resistenti in tessuto cardiaco o vascolare in prossimità di materiale protesico o in un campione della ferita da stereotomia.
- C. **Caso confermato:** caso possibile o probabile per il quale *M. chimaera* isolato in coltura e identificato mediante sequenziamento del DNA
- D. **Caso non confermato:** casi possibile o probabili per i quali:
- i. le indagini di approfondimento diagnostico abbiano evidenziato con certezza che la presentazione clinica del paziente sia associata ad una causa eziologica differente da *M. chimaera*;
 - ii. tutti gli esami colturali eseguiti siano risultati non diagnostici per infezioni da MNT.

5.5. Setting di intervento

Nella Regione Lazio ogni anno si eseguono oltre 3500 interventi chirurgici con ricorso a CEC pertanto nel suo insieme il sistema di sorveglianza dovrebbe includere circa 21,000 pazienti per anno. Al fine di gestire tutti gli aspetti del complesso problema delle infezioni da *M. chimaera* in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici a torace aperto con ricorso a CEC, l'intervento di sorveglianza e gestione proposto prevede di armonizzare le attività di tutti i soggetti Regionali interessati al problema.

Il **SeRESMI** in collaborazione con le ASL competenti per il territorio si attiverà per implementare il nuovo sistema di sorveglianza.

Il **laboratorio dell'INMI** in collaborazione con la rete dei laboratori si attiverà per implementare il nuovo sistema per il supporto alla diagnostica clinica ed alla conservazione dei ceppi batterici.

La **rete di malattie infettive della Regione Lazio** si attiverà per dare alle attività di gestione clinica e presa in carico dei casi di infezione.

ARPA Lazio si attiverà per dare supporto alle direzioni sanitari delle strutture per definire piani per la prevenzione del rischio ambientale ed il corretto monitoraggio microbiologico della strumentazione utilizzata in corso di CEC.

5.6. Ricerca e riconoscimento dei casi sospetti

Tutti i medici che nell'esercizio della loro professione incontrino un paziente che risponde alla definizione di caso possibile deve inviare il paziente ad uno specialista di malattie infettive che predispone gli esami di approfondimento diagnostico. Gli esami di approfondimento diagnostico devono necessariamente includere un esame colturale per MNT eseguito secondo quanto riportato nella sezione 4. Lo specialista infettivologo inoltre predispone anche l'esecuzione di ulteriori indagini in relazione alla presentazione clinica del caso. Tutti i campioni devono essere inviati al laboratorio di microbiologia accompagnati dall'allegato 1. In caso il medico infettivologo non abbia identificato un laboratorio di microbiologia al quale inviare i campioni il

laboratorio dell'INMI accetta il campione previo contatto telefonico al numero 06 55170675 secondo le modalità previste dall'INMI per le prestazioni diagnostiche inviate da altre strutture assistenziali.

5.7. ***Presenza in carico dei pazienti che rispondono alla definizione di caso possibile***

5.7.1. Scenario 1: caso possibile identificato in corso di visita ambulatoriale

Rientrano in questo scenario i pazienti non ricoverati per i quali il sospetto di infezione da *M. chimaera* sia posta dal medico di medicina generale o pediatra di libera scelta ovvero in corso di una qualsiasi visita ambulatoriale specialistica.

Il medico che rileva la presenza di tutti i criteri per la definizione di caso possibile invia il paziente a visita infettivologica urgente da effettuare entro 48 ore presso l'ambulatorio di malattie infettive competente per il territorio effettuando direttamente la prenotazione. Nell'impegnativa, il medico specifica il sospetto di infezione da *M. chimaera* in paziente già sottoposto a CEC con l'indicazione del Codice P01 (Prestazioni specialistiche finalizzate alla tutela della salute collettiva), nonché la tipologia di Accesso che in questo caso sarà considerato "Secondo accesso". Questo consentirà una diversa organizzazione dei servizi aziendali con la realizzazione della "presa in carico" immediata del paziente secondo il presente protocollo che prevede l'effettuazione della visita infettivologica presso l'ambulatorio di malattie infettive di riferimento entro 48 ore dalla prescrizione nonché strumenti atti a facilitare il successivo percorso diagnostico dell'utente in base agli esiti, al fine di consentire la prenotazione per le eventuali prestazioni successive, contestualmente alla produzione della prescrizione da parte del medico specialista attraverso i sistemi di prenotazione interni

L'INMI Lazzaro Spallanzani garantisce l'accesso ad una visita specialistica entro 48 ore per tutti i pazienti afferenti al SSR del Lazio per i quali non sia stato identificato l'ambulatorio specialistico competente per il territorio. [35]

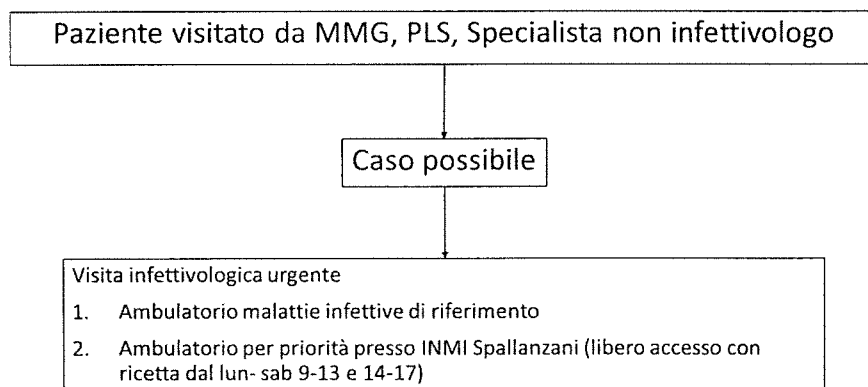


Figura 1: Presa in carico paziente con diagnosi effettuata in corso di visita ambulatoriale

5.7.2. Scenario 2: caso possibile identificato in DEA o PS

Rientrano in questo scenario i pazienti per i quali il sospetto di infezione *M. chimaera* è posto dal medico di DEA o PS.

Nel caso di pazienti affetti da una condizione clinica per la quale il medico di DEA o PS richiede il ricovero il paziente entra nella rete di malattie infettive secondo quanto previsto dalla “Procedura per la funzione centrale di Bed Manager e per la valutazione sindromica nell’ambito della Rete di Malattie Infettive della Regione Lazio”. [36] Il medico del DEA PS può inoltre avvalersi del servizio di teleconsulto per le malattie infettive attivato presso l’INMI Lazzaro Spallanzani (telefono 3356018525).

Nel caso non sussista la necessità di ricoverare il paziente, il medico di DEA o PS invia il paziente a visita infettivologica urgente da effettuare entro 48 ore presso l’ambulatorio di malattie infettive competente per il territorio seguendo una procedura sovrapponibile a quella descritta nella sezione 5.7.1.

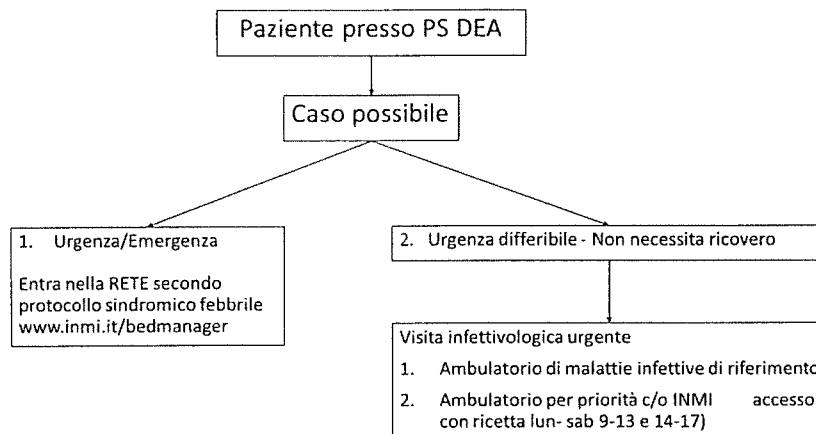


Figura 2: Presa in carico paziente con diagnosi effettuata in corso di accesso a DEA o PS

5.7.3. Scenario 3: caso possibile identificato in corso di ricovero

Rientrano in questo scenario i pazienti per i quali il sospetto di infezione *M. chimaera* è posto nel corso di ricovero presso una struttura sanitaria indipendentemente dalla causa di ricovero e dal livello di intensità di cura.

Il medico che pone il sospetto di infezione da *M. chimaera* in paziente già ricoverato per altra causa deve chiedere una consulenza infettivologica urgente da eseguirsi entro 24 ore dal sospetto. Il consulente infettivologo decide quindi sulla necessità di esecuzione dei test e sul trasferimento del paziente presso unità di malattie infettive.

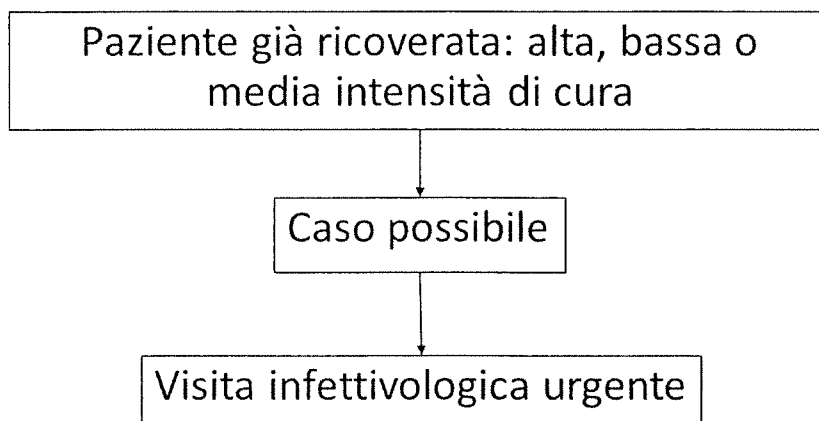


Figura 3: Presa in carico paziente con diagnosi effettuata durante un ricovero

5.8. Gestione dei casi in corso di accertamento

In caso il medico infettivologo confermi il sospetto diagnostico prescrive gli esami microbiologici necessario alla conferma che includono almeno un set di emocolture prelevate secondo le modalità già riportate nella sezione 4. Tutti i test microbiologici devono essere inviati al laboratorio locale accompagnati dall'allegato 1 correttamente compilato. È essenziale che il medico specifichi i propri recapiti e quelli del paziente. Il medico che prescrive l'esame è responsabile della comunicazione al paziente dei risultati dei test e della necessità di intraprendere o meno terapie specifiche.

5.9. Gestione dei casi con test microbiologici positivi per micobatteri

In caso di esame colturale positivo per micobatteri (indipendentemente dalla specie), il laboratorio di microbiologia trasmette gli allegati 1 e 2 a:

- lo specialista in malattie infettive che ha richiesto l'esame,
- la ASL di residenza del paziente;
- il SERESMI.

Lo specialista infettivologo predisporre il ricovero urgente del paziente. Se al momento della diagnosi il paziente è già ricoverato presso un altro reparto si consiglia di eseguire una consulenza infettivologica urgente con l'obiettivo di pianificare la strategia di trattamento e l'eventuale ricovero presso un reparto di malattie infettive. [16]

La ASL di residenza trasmette alla ASL competente per il territorio della struttura sanitaria presso cui il paziente è stato sottoposto a CEC la notifica al fine di predisporre l'avvio di un'indagine ospedaliera e gli interventi ambientali necessari.

6. Flusso informativo

6.1. Obiettivo

Definizione di un sistema di sorveglianza a flusso accelerato che affianca l'attuale sistema di sorveglianza passiva per le infezioni da micobatteri (Classe terza) in adempimento delle indicazioni delle circolari del Ministero della Salute n.674 del 9 gennaio 2019 [14] e n.10998 del 10/04/2019. [11]

6.2. Flusso di notifica ordinario

Come ricordato già dalle circolari del Ministero della Salute n.674 del 9 gennaio 2019 [14] e n.10998 del 10/04/2019 [11] le infezioni da micobatteri non tubercolari, incluso il *M. chimaera*, sono già soggette a notifica obbligatoria ai sensi del Decreto Ministeriale 15 dicembre 1990 "Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse" e del Decreto ministeriale 29 luglio 1998 "Modificazione alla scheda di notifica di caso di tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare allegata al decreto ministeriale 15 dicembre 1990", secondo le modalità previste per la Classe terza - Malattie per le quali sono richieste particolari documentazioni.

Il presente documento integra e non sostituisce il flusso sopra riportato.

6.3. Segnalazione di strumentazione contaminata

Qualora si sospetti una contaminazione di un dispositivo HCU da *M. chimaera* o siano stati identificati casi di infezione in pazienti sottoposti in precedenza ad intervento chirurgico a torace aperto con impiego di questo tipo di dispositivo le direzioni sanitarie delle strutture **devono** darne tempestiva comunicazione a:

- Ministero della Salute, Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico – Ufficio 5, ai sensi dell'art. 9 del D.Lgs.46/97, tramite la compilazione del modulo online disponibile alla pagina del sito del Ministero della Salute "Sistema di segnalazione per i dispositivi medici";
- Direzione Salute ed Integrazione sociosanitaria – Area Patrimonio e tecnologie ediliziasanitaria@regione.lazio.legalmail.it; Area Rete Ospedaliera e Specialistica - Centro Regionale Rischio Clinico crrc@regione.lazio.it ;
- ASL competente per il proprio territorio
- e per conoscenza al SeRESMI.

La comunicazione deve essere data per mezzo e-mail seresmi@inmi.it o telefonicamente al numero 0655170934 entro 24 ore dalla ricezione del referto microbiologico positivo per micobatteri. La comunicazione contiene una relazione tecnica sulla strumentazione contaminata, i referti dei test microbiologici condotti sulle strumentazioni. Entro 48 ore la direzione sanitaria della struttura compila anche una lista dei pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico a torace aperto e ricorso a CEC a far data dall'ultimo campionamento negativo della stessa apparecchiatura. La direzione sanitaria della struttura definisce le modalità con cui contattare i pazienti per comunicare il potenziale rischio di infezione. Per tale



ragione è necessario che tutte le strutture adottino un protocollo per la tracciabilità dell'utilizzo dei HCU. L'elenco dei pazienti è trasmesso alle ASL di residenza dei pazienti ed al SeRESMI.

6.4. Flusso accelerato di segnalazione e notifica

Il sistema di segnalazione e notifica flusso accelerato si applica ai casi di infezione da *micobatteri non tubercolari* registrati in soggetti esposti a CEC nel corso degli ultimi 6 anni. Le definizioni di caso sono riportate nella sezione 5.4.

6.4.1. Segnalazione e notifica di caso possibile

Non è prevista la segnalazione e la notifica di caso possibile.

6.4.2. Segnalazione e notifica di caso probabile

Il laboratorio che riceve i campioni invia i risultati positivi (crescita di micobatteri non tubercolari) entro 24 ore al medico che ha chiesto l'esame, al SeRESMI ed alla ASL di residenza del paziente inviando gli allegati 1 e 2.

Il medico infettivologo che riceve i risultati dei test di laboratorio compatibili con la definizione di caso probabile (allegato 2) esegue immediatamente la segnalazione al SISP della propria ASL compilando l'allegato 3. Questa ASL provvede a valutare la completezza e la correttezza dei dati ed inoltra la notifica del caso al SeRESMI, alla ASL di residenza del paziente ed ASL competente per la struttura presso la quale il paziente è stato sottoposto a CEC. La ASL competente per la struttura presso la quale il paziente è stato sottoposto a CEC informa immediatamente la direzione sanitaria per l'avvio dell'indagine ospedaliera.

La notifica di caso probabile non sostituisce il flusso informativo delle infezioni di classe III (sezione 6.2.).

6.4.3. Notifica di caso confermato

In caso di conferma molecolare di infezione da *M. chimaera*, il laboratorio di microbiologia dell'INMI (con funzione di laboratorio di riferimento nazionale), invia l'allegato 2 ed una relazione sulla caratterizzazione genomica all'attenzione del SeRESMI e della ASL di residenza del paziente.

La notifica di caso confermato non sostituisce il flusso informativo delle infezioni di classe III (sezione 6.2.).

6.4.4. Notifica dei casi non-confermati

Su base mensile i laboratori che eseguono test microbiologici all'interno del presente programma di interventi inviano un rapporto alla ASL competente per il territorio ed al SeRESMI come previsto in allegato 5.

La notifica di caso non-confermato non sostituisce il flusso informativo delle infezioni di classe III (sezione 6.2.).

6.5. Follow-up

Tutti i soggetti suscettibili restano in follow-up per 6 anni dopo l'esecuzione dell'ultimo intervento chirurgico con ricorso a CEC o fino al decesso. Ciascuna unità di cardiocirurgia predispone un registro nominale di tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con CEC a partire dal 2013 e lo aggiorna per tutta la durata del follow-up. Il registro deve includere codice fiscale del paziente data dell'intervento, stato in vita (o data del decesso) e codici dei lotti dei dispositivi HCU utilizzati nel corso di intervento. Segnala anche se il paziente è stato già segnalato come caso di *M. chimaera*.

Per i pazienti che rispondono alla definizione di caso probabile o confermato il medico specialista in malattie infettive che ha in trattamento il paziente compila annualmente l'allegato 4 e lo invia al SERESMI.

7. Gestione del monitoraggio dei dispositivi HCU

7.1. Indicazione per lo sviluppo di protocolli per la corretta gestione dei HCU

La tracciabilità del dispositivo medico e nello specifico dei sistemi HCU è un obbligo e un caposaldo nella gestione dello stesso, dagli acquisti alla gestione della sicurezza. Con tracciabilità si intende la costante possibilità per il fabbricante di rintracciare, per qualsiasi evenienza, i dispositivi prodotti e di risalire ai fornitori dei materiali con i quali gli stessi sono costruiti.

Le aziende sanitarie anche nei processi di acquisizione che coinvolgono dispositivi dovranno porre particolare attenzione alle modalità d'identificazione dei singoli prodotti, al fine di garantire la rintracciabilità del dispositivo in qualsiasi fase ed assicurare il percorso della sicurezza d'impiego.

In quest'ottica è necessario avviare un censimento per la tracciabilità dei dispositivi HCU, utilizzati per interventi chirurgici a torace aperto con ricorso a CEC.

In considerazione della latenza clinica di esordio ben delineata nei paragrafi precedenti, il censimento ha lo scopo di individuare sia i sistemi ad oggi in uso e sia i sistemi dismessi, ma utilizzati a partire dall'anno 2013.

Al fine di dare avvio al monitoraggio, ogni azienda sanitaria nelle cui strutture si eseguono interventi che prevedono l'utilizzo di HCU per interventi a torace aperto con ricorso a CEC, dovrà curare la compilazione di un documento contenente almeno le seguenti informazioni (Allegato 6):

- fabbricante;
- modello;
- anno di fabbricazione;
- codice univoco inventariale aziendale;
- serial number;
- data installazione;



- data di dismissione: in considerazione della latenza di esordio, si ritiene opportuno tener conto di sistemi utilizzati a partire dal 2013 anche se poi dismessi nel tempo;
- frequenza di utilizzo per ogni anno di installazione: in tale sezione si richiede la frequenza di utilizzo per ciascun anno rappresentativo del periodo in questione. la frequenza indicata dovrà essere pari al numero di interventi svolti durante l'anno con ciascun sistema. tale dato sarà univocamente rintracciabile vista la predisposizione del registro nominale descritto al paragrafo 6.5 'follow up';
- frequenza con cui viene svolta la manutenzione di primo livello: in tale sezione si richiede la frequenza con cui viene svolta dall'utilizzatore, per ciascuna apparecchiatura in uso, attività indicate nel manuale d'uso e/o negli eventuali avvisi di sicurezza (a titolo esemplificativo la disinfezione);
- frequenza con cui viene svolta la manutenzione di secondo livello: in tale sezione si richiede la frequenza con cui personale tecnico specializzato, sia esso interno alla struttura in qualità di assunto del servizio di manutenzione delle tecnologie o incaricato dal fabbricante, svolge per ciascuna apparecchiatura in uso, attività di manutenzione più complesse volte a garantire il corretto, sicuro e duraturo funzionamento nel tempo.

Al fine di un costante aggiornamento dei dati le aziende sanitarie dovranno procedere a comunicare eventuali variazioni, relative a dismissioni di sistemi dichiarati in fase di censimento e/o presa in carico ed utilizzo di nuovi sistemi.

Gli aggiornamenti dei dati dovranno essere comunicati alla Regione Lazio attraverso la compilazione dell'Allegato 6, sopra richiamato, inviato sia in formato excel che in formato pdf, controfirmato dall'Ingegneria Clinica della Struttura e dalla Direzione Sanitaria. L'Allegato 6 dovrà essere inviato al presente indirizzo: ediliziasanitaria@regione.lazio.legalmail.it riportando in oggetto: 'Infezione Invasiva da *M. Chiamera* – Aggiornamento Allegato 6 '.

Le strutture private nelle quali si svolgono interventi chirurgici con CEC sono tenute alla gestione dei sistemi HCU secondo quanto indicato nel presente paragrafo per il tramite delle aziende sanitarie territorialmente competenti che cureranno la trasmissione del relativo Allegato 6.

Si sottolinea l'importanza di quanto riportato al paragrafo 6.5 del presente documento e nelle note del Ministero della Salute (tra cui la nota del 9 gennaio del 2019). Nello specifico, ogni unità di cardiocirurgia deve predisporre un registro nominale di tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con CEC che necessiti di dispositivo HCU. In tale registro, deve essere univocamente associato al singolo intervento l'identificativo del paziente e i dati identificativi del dispositivo HCU utilizzato (almeno Serial Number, codice inventariale, modello, fabbricante del dispositivo HCU). L'identificazione dei pazienti sui quali si sia intervenuto con tale dispositivo, consentiranno lo svolgimento degli esami e del follow up come indicato nel presente documento.

7.2. Indicazione specifiche per il controllo delle infezioni

Si rimanda alla nota del 9 gennaio 2019 del Ministero della Salute per le più dettagliate raccomandazioni circa il controllo dell'infezione da *M. chimaera* e per indicazioni sulla corretta gestione dei sistemi HCU. [14]

Si rimanda, altresì, ai manuali d'uso dei dispositivi HCU per le usuali attività di disinfezione e pulizia e a quanto previsto dagli eventuali Avvisi di Sicurezza. Le procedure di sanificazione e limitazione del rischio di contaminazione devono pertanto essere adottate nel rispetto delle indicazioni del produttore, con particolare attenzione alle successive integrazioni della scheda tecnica anche in relazione ad eventuali avvisi di sicurezza.

In linea generale, le aziende sanitarie dotate di dispositivi HCU dovranno, in base a quanto indicato nella sopra citata nota Ministeriale del 9 gennaio 2019:

- osservare le istruzioni per l'uso, dando rilievo ed importanza alle procedure di pulizia e disinfezione riportate in esse e/o negli eventuali avvisi di sicurezza;
- incanalare, laddove necessario e laddove possibile, lo scarico del dispositivo di riscaldamento/raffreddamento lontano dal paziente. Se attuabile, si raccomanda un posizionamento all'esterno della sala. Se non attuabile, in considerazione delle caratteristiche della sala operatoria, si raccomanda di incanalare lo scarico del dispositivo HCU verso la bocchetta di ripresa della sala operatoria.;
- utilizzare accessori, tubi, connettori nuovi.

Si raccomandano le aziende sanitarie nella cui dotazione tecnologica siano presenti e utilizzati i dispositivi HCU 3T di valutare l'aggiornamento tecnologico ovvero l'applicazione di un sistema in grado di collegare lo scambiatore HCU 3T ad una fonte di vuoto centralizzata o indipendente e di provvedere all'uso regolare di un serbatoio di aspirazione monouso, dotato di filtro antibatterico.

7.3. Interventi in caso di HCU contaminati o collegati a più casi di infezione

I dispositivi HCU per i quali sussiste il sospetto o la certezza di contaminazione da *M. chimaera* devono essere rimossi dalla sala operatoria e, se fattibile, dal servizio.

Qualora si sospetti che un dispositivo HCU sia stato contaminato da *M. chimaera* o siano identificati casi coerenti con le definizioni di caso probabile o confermato, si rammenta di darne tempestiva comunicazione a:

- Ministero della Salute, Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico – Ufficio 5, ai sensi dell' art. 9 del D.Lgs.46/97, tramite la compilazione del modulo online disponibile alla pagina del sito del Ministero della Salute "Sistema di segnalazione per i dispositivi medici";



- Regione Lazio - ediliziasanitaria@regione.lazio.legalmail.it tramite la compilazione dell'Allegato 6 aggiornato riportando in oggetto: 'Infezione Invasiva da M. Chiamera – Aggiornamento Allegato 6, per il successivo allontanamento/dismissione del dispositivo HCU.

7.4. Indicazione per lo sviluppo di protocolli per il monitoraggio ambientale e degli HCU

La ricerca di *M. chimaera* deve essere eseguita su campioni di acqua, di aria e su fluidi medicali sterili utilizzati nelle operazioni cardiocirurgiche HCU. ARPA Lazio mette a disposizione il personale per le attività di campionamento ed analisi su tali matrici presso l'Unità Laboratorio Sanitario della sede territoriale di Roma, afferente al Servizio Ambiente e Salute del Dipartimento Prevenzione e Laboratori Integrato. In particolare, riferirsi ai seguenti contatti:

- Dr.ssa Dorianella Giorgi all'indirizzo pec sedediroma@arpalazio.legalmailpa.it.

Le attività di prelievo sono pianificate in base a quanto previsto dai documenti AMCLI[31] ed ECDC,[26] mentre la parte colturale di ricerca del *M. chimaera* viene effettuata in accordo con il metodo descritto dal Public Health England nel 2015, "Protocollo di campionamento ambientale, trattamento e coltura di campioni di acqua e aria per l'isolamento di micobatteri a crescita lenta".[37] Di seguito si riportano gli elementi principali dei prelievi di acqua e aria.

7.4.1. Raccolta campioni di acqua

Il personale del Laboratorio di ARPA Lazio, dopo aver fatto azionare l'HCU per almeno 5 minuti, preleva 1 L di acqua dalla tanica di raffreddamento, dal circuito paziente ed 1 L di acqua dal circuito della cardioplegia. Se presente nella camera operatoria un rubinetto di erogazione dell'acqua, si preleva al primo utilizzo della giornata 1 L di acqua. Utilizzare contenitori sterili contenenti tiosolfato di sodio (20 mg/L) ed inviare immediatamente i campioni al laboratorio di ARPA Lazio. I campioni devono riportare sull'etichetta data, n° matricola dello strumento e specifica del tipo di circuito di raccolta. Se il laboratorio non è in grado di processare immediatamente i campioni, può conservarli a 2-8°C per un massimo di 24h.

7.4.2. Raccolta campioni di aria

L'unità HCU deve essere collegata e mantenuta in funzione durante il campionamento. Utilizzare lo strumento campionatore per raccogliere direttamente sulla superficie di una piastra di Middlebrook 7H11 (preferibilmente selettivo) i batteri eventualmente presenti. Viene raccomandato il campionamento di ½ m³ di aria a una distanza di 30 cm sia dal fronte che dal retro dell'HCU.

Gli isolati batterici eventualmente identificati presso il laboratorio di ARPA Lazio, dopo le 6 settimane previste di incubazione, verranno recapitati presso il Laboratorio di Riferimento dell'INMI per l'identificazione.

8. Comunicazione

La DIREZIONE REGIONALE SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA provvederà alla diffusione del presente documento:

- 1) ai medici di medicina generale e pediatri di libera scelta
- 2) Ordine dei Medici Chirurghi della Provincia di Roma, Latina, Frosinone, Rieti e Viterbo;
- 3) alle direzioni sanitarie ospedaliere ed amministrative che a loro volta promuovono la conoscenza del documento a livello dei
 - a) CC-ICA di riferimento;
 - b) del personale sanitario delle unità di PS/DEA, cardiocirurgia, chirurgia toracica e terapia intensiva e malattie infettive;
 - c) del personale tecnico coinvolto nella gestione e manutenzione HCU;
- 4) a tutti i laboratori del Lazio che possono eseguire emocolture per l'identificazione di MNT;
- 5) a tutti i medici delle ASL che si occupano della notifica delle malattie infettive.

L'attivazione del percorso prevede che le strutture sanitarie del Lazio identifichino, qualora non l'avessero ancora fatto un laboratorio di microbiologia in grado di eseguire emocolture per MNT ed unità di malattie infettive.

9. Reportistica urgente e periodica

Il SeRESMI trasmette entro 24 ore tutti i casi probabili e confermati di infezione da *M. chimaera* al Ministero della Salute.

Il Laboratorio di riferimento Nazionale informa il Ministero della Salute dell'esito delle analisi genetiche sulla caratterizzazione del ceppo ed in particolare delle analisi condotte per l'associazione del caso a varianti molecolari di *M. chimaera* già isolate nell'ambiente o in altri casi clinici.

Una volta all'anno il SeRESMI produce un rapporto sintetico che descrive il rischio di infezione da *M. chimaera* nella popolazione sotto sorveglianza e gli interventi intrapresi per il controllo dell'infezioni.

10. Riferimenti normativi e bibliografici essenziali

1 Robicsek F, Daugherty HK, Cook JW, Selle JG, Masters TN, O'Bar PR, Fernandez CR, Mauney CU, Calhoun DM. Mycobacterium fortuitum epidemics after open-heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1978 Jan;75(1):91-6. PubMed PMID: 619181.

2 European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive cardiovascular infection by Mycobacterium chimaera associated with 3T heater-cooler system used during open-heart surgery – 18 November 2016. Stockholm: ECDC; 2016.

3 Sax H, Bloemberg G, Hasse B, Sommerstein R, Kohler P, Achermann Y, Rössle M, Falk V, Kuster SP, Böttger EC, Weber R. Prolonged Outbreak of Mycobacterium chimaera Infection After Open-Chest Heart Surgery. Clin Infect Dis. 2015 Jul 1;61(1):67-75. doi: 10.1093/cid/civ198. Epub 2015 Mar 11. PubMed PMID: 25761866

4 Haller S, Höller C, Jacobshagen A, Hamouda O, Abu Sin M, Monnet DL, Plachouras D, Eckmanns T. Contamination during production of heater-cooler units by Mycobacterium chimaera potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany, April 2015 to February 2016. Euro Surveill. 2016 Apr 28;21(17). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30215. PubMed PMID: 27168588.

5 Chand M, Lamagni T, Kranzer K, Hedge J, Moore G, Parks S, Collins S, Del Ojo Elias C, Ahmed N, Brown T, Smith EG, Hoffman P, Kirwan P, Mason B, Smith-Palmer A, Veal P, Lalor MK, Bennett A, Walker J, Yeap A, Isidro Carrion Martin A, Dolan G, Bhatt S, Skingsley A, Charlett A, Pearce D, Russell K, Kendall S, Klein AA, Robins S, Schelenz S, Newsholme W, Thomas S, Collyns T, Davies E, McMenemy J, Doherty L, Peto TE, Crook D, Zambon M, Phin N. Insidious Risk of Severe Mycobacterium chimaera Infection in Cardiac Surgery Patients. Clin Infect Dis. 2017 Feb 1;64(3):335-342. doi: 10.1093/cid/ciw754. Epub 2016 Dec 7. PubMed PMID: 27927870; PubMed Central PMCID: PMC5881635.

6 Sommerstein R, Rüegg C, Kohler P, Bloemberg G, Kuster SP, Sax H. Transmission of Mycobacterium chimaera from Heater-Cooler Units during Cardiac Surgery despite an Ultraclean Air Ventilation System. Emerg Infect Dis. 2016 Jun;22(6):1008-13. doi: 10.3201/eid2206.160045. Epub 2016 Jun 15. PubMed PMID: 27070958; PubMed Central PMCID: PMC4880077.

7 Haller S, Höller C, Jacobshagen A, Hamouda O, Abu Sin M, Monnet DL, Plachouras D, Eckmanns T. Contamination during production of heater-cooler units by Mycobacterium chimaera potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany, April 2015 to February 2016. Euro Surveill. 2016 Apr 28;21(17). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30215. PubMed PMID: 27168588.

8 Ministero della Salute DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA Ufficio 05 – Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale - Infezione invasiva da Mycobacterium chimaera - 0027779-19/09/2018-DGPRES-DGPRES-P

9 CDC Notes from the Field: Mycobacterium chimaera Contamination of Heater-Cooler Devices Used in Cardiac Surgery — United States available at [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6540a6.htm?s_cid=mm6540a6_w\[10/13/2016%2018:14:03\]](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6540a6.htm?s_cid=mm6540a6_w[10/13/2016%2018:14:03])

10 van Ingen J, Kohl TA, Kranzer K, Hasse B, Keller PM, Katarzyna Szafrńska A, Hillemann D, Chand M, Schreiber PW, Sommerstein R, Berger C, Genoni M, Rüegg C, Troillet N, Widmer AF, Becker SL, Herrmann M, Eckmanns T, Haller S, Höller C, Debast SB, Wolfhagen MJ, Hopman J, Kluytmans J, Langelaar M, Notermans DW, Ten Oever J, van den Barselaar P, Vonk ABA, Vos MC, Ahmed N, Brown T, Crook D, Lamagni T, Phin N, Smith EG, Zambon M, Serr A, Götting T, Ebner W, Thürmer A, Utpatel C, Spröer C, Bunk B, Nübel U, Bloemberg GV, Böttger EC, Niemann S, Wagner D, Sax H. Global outbreak of severe Mycobacterium chimaera disease after cardiac surgery: a molecular epidemiological study. Lancet Infect Dis. 2017 Oct;17(10):1033-1041. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30324-9. Epub 2017 Jul 12. PubMed PMID: 28711585.

11 Ministero della Salute Indicazioni operative riguardanti gli aspetti di laboratorio in merito ai casi di infezione da Mycobacterium chimaera in Italia e aggiornamento delle informazioni disponibili <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=68845&parte=1%20&serie=null>

12 Ministero della Salute Infezioni causate da Mycobacterium Chimaera in pazienti sottoposti a interventi chirurgici a “cuore aperto” con sistemi di riscaldamento - raffreddamento, raccomandazioni per operatori http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3556b

13 Cappabianca G, Paparella D, D'Onofrio A, Caprili L, Minniti G, Lanzafame M, Parolari A, Musumeci F, Beghi C. Mycobacterium chimaera infections following cardiac surgery in Italy: results from a National Survey Endorsed by the Italian Society of Cardiac Surgery. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018 Dec;19(12):748-755. doi: 10.2459/JCM.0000000000000717. PubMed PMID: 30300243

14 Ministero della Salute Raccomandazioni per il controllo dell'infezione da Mycobacterium chimaera in Italia <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=67585&parte=1%20&serie=null>

15 Ministero della Salute - Infezioni causate da Mycobacterium Chimaera in pazienti sottoposti a interventi chirurgici a “cuore aperto” con sistemi di riscaldamento/raffreddamento, raccomandazioni per operatori -

http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3556 b

16 Kasperbauer SH, Daley CL. Mycobacterium chimaera Infections Related to the Heater-Cooler Unit Outbreak: A Guide to Diagnosis and Management. Clin Infect Dis. 2018 Oct 27. doi: 10.1093/cid/ciy789. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30371755.

17 Schreiber PW, Sax H. Mycobacterium chimaera infections associated with heater-cooler units in cardiac surgery. Curr Opin Infect Dis. 2017 Aug;30(4):388-394. doi: 10.1097/QCO.0000000000000385. Review. PubMed PMID: 28538044.

18 Jarashow MC, Terashita D, Balter S, Schwartz B. Notes from the Field: Mycobacteria chimaera Infections Associated with Heater-Cooler Unit Use During Cardiopulmonary Bypass Surgery - Los Angeles County, 2012-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Jan 4;67(5152):1428-1429. doi: 10.15585/mmwr.mm675152a4. PubMed PMID: 30605444; PubMed Central PMCID: PMC6334825.

19 Ganatra S, Sharma A, D'Agostino R, Gage T, Kinnunen P. Mycobacterium Chimaera Mimicking Sarcoidosis. Methodist Debaque Cardiovasc J. 2018 Oct-Dec;14(4):301-302. doi: 10.14797/mdcj-14-4-301. PubMed PMID: 30788017; PubMed Central PMCID: PMC6369614.

20 Shafizadeh N, Hale G, Bhatnagar J, Alshak NS, Nomura J. Mycobacterium chimaera Hepatitis: A New Disease Entity. Am J Surg Pathol. 2019 Feb;43(2):244-250. doi: 10.1097/PAS.0000000000001179. PubMed PMID: 30346305.

21 Cai Y, Landolfo K, Renew JR. Mycobacterium infection from a cardiopulmonary bypass heater-cooler unit in a patient with steroid-induced immunosuppression. Can J Anaesth. 2017 May;64(5):513-516. doi: 10.1007/s12630-016-0809-5. Epub 2016 Dec 29. PubMed PMID: 28035639

22 Moon SM, Kim SY, Jhun BW, Lee H, Park HY, Jeon K, Huh HJ, Ki CS, Lee NY, Shin SJ, Koh WJ. Clinical characteristics and treatment outcomes of pulmonary disease caused by Mycobacterium chimaera. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016 Dec;86(4):382-384. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.09.016. Epub 2016 Sep 24. PubMed PMID: 27720208.

23 Zweifel SA, Mihic-Probst D, Curcio CA, Barthelmes D, Thielken A, Keller PM, Hasse B, Böni C. Clinical and Histopathologic Ocular Findings in Disseminated Mycobacterium chimaera Infection after Cardiothoracic Surgery. Ophthalmology. 2017 Feb;124(2):178-188. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.09.032. Epub 2016 Nov 18. PubMed PMID: 27871762.

24 1: Moutsoglou DM, Merritt F, Cumbler E. Disseminated Mycobacterium chimaera Presenting as Vertebral Osteomyelitis. Case Rep Infect Dis. 2017;2017:9893743. doi: 10.1155/2017/9893743. Epub 2017 Apr 24. PubMed PMID: 28523197; PubMed Central PMCID: PMC5420920.

-
- 25 Rudikoff AG, Ganocy TK II, Kansagra K, Torres FA, Humphries BD, Hernandez Conte A. Thoracolumbar Osteomyelitis Secondary to Systemic Mycobacterium Chimaera Infection Status Post Aortic Valve Replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Sep 11. pii: S1053-0770(18)30890-5. doi: 10.1053/j.jvca.2018.09.011. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30293827.
- 26 Chiesi S, Piacentini D, Salerno ND, Luise D, Peracchi M, Concia E, Cazzadori A, Piovan E, Lanzafame M. Disseminated Mycobacterium chimaera infection after open heart surgery in an Italian woman: a case report and a review of the literature. *Infez Med.* 2017 Sep 1;25(3):267-269. Review. PubMed PMID: 28956545
- 27 European Centre for Disease Prevention and Control. EU protocol for case detection, laboratory diagnosis and environmental testing of Mycobacterium chimaera infections potentially associated with heater-cooler units: case definition and environmental testing methodology. Stockholm: ECDC; 2015.
- 28 Achermann Y, Rössle M, Hoffmann M, et al. Prosthetic valve endocarditis and bloodstream infection due to Mycobacterium chimaera. *J Clin Microbiol* 2013; 51:1769–73.
- 29 Hamad R, Noly PE, Perrault LP, Pellerin M, Demers P. Mycobacterium chimaera infection after cardiac surgery: first Canadian outbreak. *Ann Thorac Surg* 2017; 104:e43–5.
- 30 Kuehl R, Banderet F, Egli A, Keller PM, Frei R, Döbele T, Eckstein F, Widmer AF. Different Types of Heater-Cooler Units and Their Risk of Transmission of Mycobacterium chimaera During Open-Heart Surgery: Clues From Device Design. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018 Jul;39(7):834-840. doi: 10.1017/ice.2018.102. Epub 2018 May 28. PubMed PMID: 29804546.
- 31 Gruppo di Lavoro Micobatteri – GLAMIC L'outbreak di Mycobacterium chimaera, breve storia e suggerimenti operativi per i laboratori di microbiologia <http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/09/Position-paper-CHIMAERA-GLAMICversione-def-01feb2019.pdf>
- 32 Government of West Australia Mycobacterium chimaera in heater cooler devices https://ww2.health.wa.gov.au/Articles/J_M/Mycobacterium-chimaera
- 33 Circolare n. 3 del 8/5/2003, Ministero della Salute, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_394_allegato.pdf
- 34 Spedizione di materiale biologico o altro materiale rilevante per la ricerca scientifica, Istituto Superiore di sanità, http://old.iss.it/binary/prev/cont/ISPGMBGE01_001_Spedizione_materiali_biologici.pdf
- 35 Ambulatorio infettivologico ad accesso prioritario <http://www.inmi.it/ambulatorio-infettivologico-ad-accesso-prioritario-spallanzani-raddoppia-la-disponibilita.html>

36 Procedura per la funzione centrale di Bed Manager e per la valutazione sindromica nell'ambito della Rete di Malattie Infettive della Regione Lazio <http://www.inmi.it/wp-content/uploads/2019/02/Procedura-Bedmanager.pdf>

37 PH England 2015 Protocol for Environmental Sampling, Processing and Culturing of Water and Air Samples for the Isolation of Slow-Growing Mycobacteria Standard operating procedure https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/540325/Air_water_environmental_sampling_SOP_V2.pdf



