



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

DIREZIONE GENERALE DEI DISPOSITIVI MEDICI E DEL SERVIZIO FARMACEUTICO

UFFICIO 5 ATTIVITA' ISPETTIVE E VIGILANZA

A

Assessorati alla Sanità Regioni
Statuto ordinario e speciale

Ministero della difesa
Stato maggiore della difesa
Ispettorato generale della sanità

Assessorati alla Sanità Province
Autonome Trento e Bolzano

Azienda ospedaliera - polo universitario ospedale
Luigi Sacco

U.S.M.A.F. – S.A.S.N.

Federazione nazionale degli ordini dei medici
chirurghi e degli odontoiatri

Direzione Generale della sanità animale e dei
farmaci veterinari

Comando carabinieri tutela della salute – NAS
sede centrale

Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza
degli alimenti e la nutrizione

Istituto Superiore di Sanità

Direzione Generale della programmazione
sanitaria

Croce rossa italiana
Reperto nazionale di sanità pubblica

Direzione Generale della ricerca

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive –
IRCCS “Lazzaro Spallanzani”

Direzione Generale della comunicazione e dei
rapporti europei e internazionali

AIFA

Istituto nazionale per la promozione della salute
delle popolazioni migranti e per il contrasto delle
malattie della povertà (INMP)

Società scientifiche di settore

OGGETTO: *Raccomandazioni per il controllo dell'infezione da Mycobacterium chimaera in Italia*

Il *Mycobacterium chimaera* è un micobatterio non tubercolare a lenta crescita e diffuso in natura, soprattutto nel suolo umido e nei corsi d'acqua. Generalmente, in condizioni normali di salute, il *M. chimaera* non causa alcuna infezione di rilievo clinico e non risulta pericoloso per la salute umana, mentre in soggetti immunodepressi o in trattamento steroideo può dare origine ad infezioni anche gravi.

Negli ultimi anni, sono stati riscontrati oltre 120 casi di infezione invasiva da *M. chimaera* in Europa, e non solo¹, associati all'utilizzo di dispositivi di raffreddamento/riscaldamento (Heater-Cooler Units, HCU) necessari a regolare la temperatura del sangue in circolazione extra-corporea durante intervento cardiocirurgico. La contaminazione dei pazienti sarebbe avvenuta durante questo tipo di intervento chirurgico tramite l'aerosol contenente *M. chimaera* proveniente dall'acqua dei serbatoi dei dispositivi HCU.

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 Raccomandazioni², 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.

In Italia la prima segnalazione di paziente infettato è giunta a fine giugno 2018 e si riferiva ad un paziente sottoposto a chirurgia nel 2015. Lo scrivente Ministero, attraverso i ripetuti avvisi di sicurezza, ha ribadito che le strutture sanitarie devono prestare particolare attenzione al controllo e disinfezione del dispositivo.

Si rammenta che gli HCU LivaNova Stockert 3T sono di dispositivi medici marcati CE da un Organismo Notificato Tedesco e, pertanto, autorizzati ad essere commercializzati in tutti i paesi della UE.

Al fine di individuare le azioni correttive più appropriate, già nel 2015, nell'ambito del gruppo di esperti di vigilanza delle Autorità Competenti, istituito presso la Commissione UE, si è costituita una apposita Task Force che ha approfondito la problematica e collaborato con gli altri stati membri per intraprendere azioni coordinate. L'Italia ha seguito tutte le attività svolte dalla Task Force e nel nostro Paese sono state messe in atto le stesse azioni correttive adottate dagli altri stati membri: le strutture sanitarie devono attenersi alle indicazioni diffuse a tutte le Aziende coinvolte mediante i molteplici avvisi di sicurezza da parte del Fabbricante e pubblicate dal Ministero sul proprio sito web.

Il *M. chimaera* ha una bassa virulenza, e il periodo di incubazione dopo l'esposizione risulta quindi lungo, con una mediana di 17 mesi (range 3-72 mesi)¹. Segni e sintomi sono generalmente aspecifici e comprendono affaticamento, febbre e perdita di peso. Il trattamento antibiotico efficace è disponibile, anche se non esiste una terapia standard, ed il tasso di mortalità supera il 50%.

¹ Global Health Estimate of Invasive Mycobacterium chimaera Infections Associated with Heater-Cooler Devices in Cardiac Surgery. Sommerstein R, et al.; Swiss Chimaera Taskforce. Emerg Infect Dis. 2018 Mar;24(3):576-578.

² Sito web del Ministero della Salute, LivaNova - Avviso di Sicurezza e Raccomandazioni, Numero di serie dei prodotti interessati:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_AvvisiSicurezza_7050_azione_itemAzione0_files_itemFiles0_fileAzione.pdf

Recentemente, in Italia sono stati segnalati, al Ministero della Salute, 17 dispositivi contaminati in 6 regioni. Complessivamente, allo stato attuale, sono stati notificati, al Ministero della Salute, 15 casi di infezione invasiva, inclusi 7 decessi.

In Italia, un batterio con le caratteristiche del *M. chimaera* era stato isolato da pazienti già dai primi anni '90^{3,4,5}. Tuttavia, solo nel 2004 questo micobatterio è stato identificato a livello internazionale come *M. chimaera*⁶, nome che sottolinea le sue caratteristiche genetiche miste all'interno del *Mycobacterium avium complex* (MAC)⁷. In Italia, il primo caso descritto in letteratura è una donna di oltre 70 anni sottoposta ad intervento cardiaco a cuore aperto in Veneto nel 2014⁸.

Si ritiene opportuno sottolineare che oltre all'elevata mortalità e morbosità, le infezioni sostenute dal *M. chimaera* hanno un impatto economico sui sistemi sanitari e sulle singole strutture assistenziali interessate, per il prolungamento delle ospedalizzazioni e delle terapie antibiotiche, per il tempo e le competenze richiesti per effettuare le misure di controllo e sanificazione necessarie per l'utilizzo corretto e sicuro degli HCU, per la necessaria ed inevitabile riorganizzazione delle attività assistenziali.

Lo Scrivente Ministero ha avviato un'attività di valutazione del rischio per il nostro Paese correlata alla circolazione del micobatterio, alla luce delle indicazioni fornite dal Centro Europeo per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (ECDC)^{9,10}, dei dati raccolti dall'ISS a partire dal 2016 e dei dati provenienti dall'attività di vigilanza sui dispositivi medici.

Il rischio di infezione sembra essere molto basso e, comunque, molto inferiore dei rischi associati al mancato trattamento chirurgico.

Le raccomandazioni per gli operatori sanitari coinvolti nell'utilizzo e nella gestione degli HCU sono state pubblicate sul sito del Ministero della Salute¹¹, insieme a tutti gli avvisi di sicurezza prodotti dai fabbricanti di HCU, incluso l'ultimo avviso di sicurezza riguardante istruzioni aggiornate per monitorare e regolare la concentrazione di idrogeno perossido nel circuito idrico degli HCU al fine di limitare la crescita microbica¹².

Tanto premesso, si ritiene opportuno fornire le seguenti indicazioni e raccomandazioni per la prevenzione della contaminazione degli HCU e della infezione dei pazienti, nonché per il riconoscimento e la gestione di eventuali casi che dovessero verificarsi anche a distanza di anni dalla possibile esposizione.

³ Sequence-based differentiation of strains in the *Mycobacterium avium* complex. Frothingham R & Wilson KH. J Bacteriol. 1993 May;175(10):2818-25.

⁴ Molecular phylogeny of the *Mycobacterium avium* complex demonstrates clinically meaningful divisions. Frothingham R & Wilson KH. J Infect Dis. 1994 Feb;169(2):305-12.

⁵ Conventional identification characteristics, mycolate and fatty acid composition, and clinical significance of MAIX AccuProbe-positive isolates of *Mycobacterium avium* complex. Viljanen MK, et al., Microbiol. 1993 May;31(5):1376-8.

⁶ Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. Tortoli E, et al., Int J Syst Evol Microbiol. 2004 Jul;54(Pt 4):1277-85.

⁷ A definition of the *Mycobacterium avium* complex for taxonomical and clinical purposes, a review. van Ingen J, Turenne CY, Tortoli E, Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA. Int J Syst Evol Microbiol. 2018 Nov;68(11):3666-3677.

⁸ Disseminated *Mycobacterium chimaera* infection after open heart surgery in an Italian woman: a case report and a review of the literature. Chiesi S et al., Infez Med. 2017 Sep 1;25(3):267-269.

⁹ ECDC - Valutazione del rischio "Invasive cardiovascular infection by *Mycobacterium chimaera* associated with the 3T heater-cooler system used during open-heart surgery" - 18 November 2016: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/RRA-mycobacterium-chimaera-November-2016.pdf>

¹⁰ ECDC technical document "EU protocol for testing of *M. chimaera* infections potentially associated with heater-cooler units" - August 2015: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/EU-protocol-for-M-chimaera.pdf>

¹¹ Sito web del Ministero della Salute, raccomandazioni per gli operatori sanitari:

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

¹² Sito web del Ministero della Salute, istruzioni aggiornate per monitorare e regolare la concentrazione di idrogeno perossido nel circuito dell'acqua degli HCU: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_AvvisiSicurezza_8434_azione_itemAzione0_files_itemFiles2_fileAzione.pdf.

1. DEFINIZIONE DI CASO

Per la definizione di un caso di infezione da *M. chimaera* è necessario considerare criteri clinici e di esposizione. A tale scopo si riprendono, aggiornandoli alla letteratura più recente, i criteri e le definizioni proposti dall'ECDC¹⁰:

CRITERI CLINICI

Uno dei seguenti:

- Endocardite della protesi valvolare
- Infezione della protesi valvolare
- Infezione della ferita da sternotomia
- Mediastinite
- Manifestazioni di infezione disseminata (sepsi), incluse manifestazioni emboliche e immunologiche (ad es. splenomegalia, artrite, osteomielite, spondilodisciti*, coinvolgimento del midollo osseo con citopenia, corioretinite, coinvolgimento polmonare, epatite, nefrite, miocardite, manifestazioni del SNC*, ascessi settici*).

** Queste manifestazioni cliniche non sono presenti nella definizione di caso ufficiale dell'ECDC ma si è ritenuto opportuno includerle in quanto riportate nella letteratura più recente.*

CRITERI DI ESPOSIZIONE

Effettuazione di un intervento chirurgico che ha richiesto un bypass cardiopolmonare nei sei[#] anni precedenti l'insorgenza dei sintomi dell'infezione.

La definizione di caso ufficiale dell'ECDC parla di 5 anni ma si è ritenuto opportuno estendere l'intervallo di riferimento per coerenza con le più recenti evidenze scientifiche.

Caso confermato

Un paziente che soddisfa i criteri clinici e di esposizione

E

M. chimaera isolato in coltura e identificato mediante sequenziamento del DNA in un campione biologico significativo[@] (sangue, pus, biopsia tissutale o materiale protesico impiantato).

@ Sono da escludere i campioni provenienti dal tratto respiratorio.

Caso probabile

Un paziente che soddisfa i criteri clinici e di esposizione

E

M. chimaera identificato mediante PCR diretta e sequenziamento amplificato del DNA da un campione biologico significativo[@] (sangue, pus, biopsia tissutale o materiale protesico impiantato)

OPPURE

Mycobacterium avium complex (MAC) isolato in coltura o mediante PCR diretta su campione biologico significativo[@] (sangue, pus, biopsia tissutale o materiale protesico impiantato)

OPPURE

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 sternotomia.

[®] Sono da escludere i campioni provenienti dal tratto respiratorio.

2. AZIONI PER IL RICONOSCIMENTO E LA GESTIONE DEI CASI

I sintomi associati all'infezione da *M. chimaera* possono richiedere fino a sei anni per manifestarsi. È, quindi, importante che i pazienti siano informati del rischio potenziale e che si rivolgano prontamente al medico curante in caso di comparsa di sintomi riconducibili all'infezione da *M. chimaera*. Il paziente sintomatico deve essere sottoposto con urgenza a valutazione infettivologica e, se ritenuto opportuno, a prelievo di sangue per emocoltura e ricerca di *M. chimaera* ed altri eventuali accertamenti a seconda dei sintomi manifestati.

Per questa infezione, è disponibile un trattamento terapeutico a più farmaci, di lunga durata, per il quale non sono disponibili però raccomandazioni univoche. Pertanto, è necessario che tale trattamento venga prescritto da uno specialista, che assicuri un follow-up appropriato, al fine di valutare quando il trattamento stesso può essere interrotto.

Un trattamento antibiotico tempestivo, unito alla rimozione del dispositivo impiantato nei casi di infezione della protesi, offre maggiori probabilità di guarigione.

I sintomi e segni riportati nei pazienti cardiocirurgici con questa infezione sono:

- febbre inspiegabile o persistente
- perdita di peso inspiegabile
- tosse persistente o respiro corto, a volte con sangue
- astenia
- sudorazione notturna
- dolore articolare o muscolare
- dolore addominale
- arrossamento, dolore, calore o pus nell'area della ferita chirurgica
- nausea o vomito.

Finora non sono stati registrati casi con infezione da persona a persona.

Si precisa che non è possibile sottoporre il paziente cardiocirurgico asintomatico a test diagnostico per sapere se/quando svilupperà sintomi in futuro.

3. INTERVENTI PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO

- a. Allo scopo di minimizzare il rischio di contagio del paziente sottoposto ad intervento cardiocirurgico con impiego di dispositivi HCU:
 - o tutte le strutture cardiocirurgiche devono effettuare una valutazione del rischio in relazione agli HCU in uso, prendendo in considerazione i seguenti parametri: azienda produttrice/modello/matricola/anno di fabbricazione, esecuzione di interventi di retrofit mirati a ridurre il rischio di aerosol, tipologia/periodicità delle procedure di disinfezione, esiti del monitoraggio microbiologico su acqua ed eventualmente aria. Sulla base di tale valutazione dovranno essere attivati gli interventi conseguenti;

- gli HCU che sono stati identificati come contaminati devono essere esclusi dall'utilizzo fino ad avvenuta bonifica;
 - tutti gli HCU, di qualunque azienda produttrice ed in tutte le strutture ospedaliere, precauzionalmente, devono essere opportunamente collocati, rispetto al letto operatorio, secondo le indicazioni fornite negli Avvisi di sicurezza pubblicati sul sito web dello scrivente Ministero¹¹. Se attuabile, il dispositivo deve essere posizionato all'esterno della sala operatoria. Se non fattibile, e considerando le caratteristiche della sala operatoria a propria disposizione, è opportuno dirigere/incanalare lo scarico del dispositivo di riscaldamento/raffreddamento lontano dal paziente, ad es. verso la bocchetta di scarico della sala operatoria, secondo l'Avviso di sicurezza sul campo "Rischi da micobatteri in cardiocirurgia";
 - osservare scrupolosamente le Istruzioni per l'uso, in particolare quelle relative alla pulizia e alla disinfezione;
 - eseguire un monitoraggio della qualità dell'acqua, secondo l'Avviso di sicurezza "Rischi da micobatteri in cardiocirurgia", pubblicato sul sito web dello scrivente Ministero;
 - definire, a livello di singola struttura assistenziale, una procedura di tracciabilità del dispositivo HCU impiegato per ogni intervento cardiocirurgico, in modo da poter agevolmente individuare retrospettivamente i pazienti eventualmente a rischio di infezione, esposti a un dispositivo che ai controlli sia risultato contaminato.
- b. Gli HCU correlati a uno o più casi di infezione da *M. chimaera* devono essere sospesi dall'uso fino alla disponibilità dei risultati degli accertamenti microbiologici effettuati, che è opportuno includano la ricerca nel biofilm e negli eventuali depositi all'interno dei serbatoi:
- in caso di negatività il dispositivo potrà essere rimesso in servizio, seguendo le indicazioni riportate al punto a;
 - in caso di positività il dispositivo dovrà essere sottoposto agli opportuni procedimenti di bonifica, seguendo scrupolosamente le indicazioni fornite dal produttore e potrà essere riutilizzato solo dopo accertamento dell'assenza di rischio.
- c. Dopo identificazione di un HCU contaminato e sospensione del suo uso, in caso di impiego di un HCU diverso, dovranno essere utilizzati accessori, tubi e connettori nuovi per evitare la contaminazione del nuovo macchinario.

4. SORVEGLIANZA, NOTIFICA, SEGNALAZIONE

Le infezioni da micobatteri non tubercolari, incluso il *M. chimaera*, sono soggette a sorveglianza passiva e 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.

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 cardiocirurgico con impiego di questo tipo di dispositivo, si rammenta di darne tempestiva comunicazione al 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”¹³.

Nel caso di positività per *M. chimaera* riscontrata in pazienti operati in altre Regioni, si raccomanda che la Direzione sanitaria dell’Azienda Sanitaria Locale, dell’Azienda Ospedaliera o dell’Ospedale dove è stata effettuata la diagnosi informi formalmente la Direzione sanitaria della struttura presso la quale il paziente era stato operato.

Infine, nel caso di identificazione di casi sporadici o di in cluster di infezione da *M. chimaera* in pazienti sottoposti a cardiocirurgia con impiego di HCU, si sottolinea la necessità di darne tempestiva comunicazione al Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria – Ufficio 5, scrivendo all’indirizzo malinf@sanita.it. La segnalazione deve essere accompagnata da una relazione, anche preliminare, che includa gli interventi di prevenzione e controllo messi in atto a livello locale/regionale, da aggiornare man mano che ulteriori informazioni si rendano disponibili.

5. INDAGINE RETROSPETTIVA DEI CASI

Considerando il lungo periodo di latenza tra l’esposizione al micobatterio e l’insorgenza della malattia, l’identificazione abbastanza recente del *M. chimaera* e l’aspecificità del quadro clinico, l’indagine retrospettiva non è in grado di identificare facilmente i casi.

Indicazioni specifiche per effettuare indagini retrospettive per l’identificazione di possibili casi di infezioni da micobatteri non tubercolari associate a dispositivi HCU sono state fornite dai CDC statunitensi¹⁴.

Per procedere con questo tipo di indagine devono essere utilizzate due fonti informative: i laboratori (di Microbiologia e di Anatomia Patologica) e le SDO.

Per l’indagine retrospettiva, si suggerisce di procedere nel modo seguente:

- richiedere ai laboratori di segnalare tutti gli isolamenti positivi da campioni significativi (per il tipo di campione biologico fare riferimento alla Sezione 1. Definizione di caso) per *M. chimaera* e MAC (in quanto il test per la caratterizzazione di *M. chimaera* è recente) dal 2010, per tipologia di materiale di isolamento;
- nel caso di isolamento di *M. chimaera* o MAC da materiale sterile o dalla ferita chirurgica, verificare se tali pazienti siano stati sottoposti ad intervento di cardiocirurgia con impiego di un dispositivo HCU e, in caso positivo, rivedere le cartelle cliniche;
- utilizzando le SDO come fonte, identificare i pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici di interesse dal 2010. In prima battuta, gli interventi a maggior

¹³ Sito web del Ministero della Salute, “Sistema di segnalazione per i dispositivi medici”:

http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=26&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza

¹⁴ Interim Guide for the Identification of Possible Cases of Nontuberculous Mycobacterium Infections Associated with Exposure to Heater-Cooler Units, Posted May 13, 2016 <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/outbreaks/Guide-for-Case-Finding.pdf>

rischio sono quelli sulle valvole cardiache a cuore aperto (codici: 35.1x o 35.2x, escludendo il 38.91);

- individuare i pazienti deceduti con diagnosi di infezione/setticemia o complicanza da dispositivo, usando questa possibile lista di codici: ICD-X A418, A419, I330, I339, I38, I398, T826, T827, T829, T857;
- rivedere le cartelle cliniche, allo scopo di identificare pazienti che presentano un quadro clinico e di laboratorio compatibile con una infezione da *M. chimaera* o MAC;
- nel caso in cui da questa ricerca iniziale venissero identificati casi di infezione da *M. chimaera*, sarà opportuno estendere la ricerca anche ad altri interventi cardiocirurgici non considerati in prima battuta in quanto ritenuti a minor rischio atteso.

6. INFORMAZIONE

È importante che tutti i MMG e PLS siano informati in caso di identificazione sul territorio nazionale di HCU contaminati da *M. chimaera*, tramite una informativa che illustri i possibili sintomi di infezione.

Particolare attenzione deve essere attribuita anche alla informazione e formazione degli specialisti cardiocirurgici e cardiologi che seguono il follow up dei pazienti sottoposti agli interventi cardiocirurgici considerati a rischio di pregressa esposizione a *M. chimaera*.

È, pertanto, raccomandato che questi professionisti siano sensibilizzati nei confronti dei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico a cuore aperto dopo l'1 gennaio 2012¹⁵, per poter sospettare un'infezione da *M. chimaera* in caso di comparsa di sintomi compatibili.

Le Regioni e PP.AA. sono altresì invitate ad identificare le strutture sanitarie di riferimento a cui indirizzare i pazienti sospetti, predisponendo una informativa per i MMG e PLS.

Si prega di dare la massima diffusione alla presente nota presso i MMG, i PLS e le strutture sanitarie operanti sul territorio nazionale, inclusi presidi ed aziende ospedaliere.

Dr.ssa Stefania Iannazzo
Dr.ssa Michela Sabbatucci

Il Direttore dell'Ufficio 5 DGPRE
Dott. Francesco Maraglino

Il Direttore dell'Ufficio 5 DGDFM
Dott.ssa Rosaria Boldrini

Il Direttore Generale DGDFM
***F.to Dott.ssa Marcella Marletta**

Il Direttore Generale DGPRE
***F.to Dott. Claudio D'Amario**

**"firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del D. Lgs. n. 39/1993"*

¹⁵ Si precisa che mentre nella ricerca retrospettiva dei decessi associati a infezione da *M. chimaera* è opportuno andare indietro fino al 2010, per coprire un periodo a rischio che può essere precedente al 2012, ai fini dell'identificazioni di pazienti a rischio si deve prendere in considerazione il periodo di incubazione massima noto al momento, ovvero 6 anni, e, pertanto, particolare attenzione dovrà essere rivolta ai pazienti operati a partire dal 2012.