



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Data 01 SET. 2020 Protocollo N° 364896 Class: C. 104 Prat. Fasc. Allegati N° 1

Oggetto: Commissione ispettiva degli eventi avversi per Citrobacter presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona – trasmissione relazione prot. n. 338464/2020.

Alla Direzione del Presidente
della Regione del Veneto

Si trasmette, allegata alla presente la relazione conclusiva come elaborata dalla Commissione ispettiva degli eventi avversi per Citrobacter presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona ed acquisita al protocollo regionale n. 338464/2020 rappresentando che la medesima è stata inviata anche alla Procura presso il Tribunale competente.

Distinti saluti.

Il Direttore generale dell'Area Sanità e Sociale

dr. *Domenico Mantovan*

Area Sanità e Sociale
Palazzo Molin – S. Polo, 2514 – 30125 Venezia
e.mail: area.sanitasociale@regione.veneto.it
pec: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it

Relazione Commissione Ispettiva Regionale degli eventi avversi per Citrobacter presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (AOUIVR)

Padova 28/08/2020

Indice

1. FLUSSI INFORMATIVI	3
1.1 Flusso informativo tra Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (AOUIVR) e Azienda Zero in relazione al caso in oggetto	3
1.2 Disamina delle disposizioni normative inerenti l'organizzazione delle aziende sanitarie per le segnalazioni di infezioni ed eventi avversi nel Veneto	5
2. VALUTAZIONI EPIDEMIOLOGICHE	8
2.1 Premesse	8
2.2 Analisi della casistica gestita presso l'Ospedale Donna Bambino dell'AOUIVR	9
2.3 Valutazione delle infezioni invasive da qualsiasi causa presso l'Ospedale Donna Bambino dell'AOUIVR	11
2.4 Analisi dei tamponi eseguiti per la ricerca del <i>Citrobacter koseri</i> nell'Ospedale Donna Bambino dell'AOUIVR.	15
2.5 Il problema specifico <i>Citrobacter koseri</i>	19
2.6 Infezioni invasive e colonizzazioni da <i>Citrobacter koseri</i>	20
2.7 Tassi di isolamento di <i>Citrobacter koseri</i>	26
2.8 Valutazione specifica dei neonati con malattia invasiva	28
3 ANALISI DOCUMENTALE	29
3.1 Analisi dei verbali del Comitato Infezioni Ospedaliere, del Gruppo Operativo del Comitato Infezioni Ospedaliere e del gruppo Interdisciplinare e delle relazioni trasmesse da AOUIVR in Regione	29
3.2 Analisi delle indagini ambientali	37
3.3 Analisi di alcune procedure aziendali per la prevenzione del rischio infettivo associabile alla matrice acqua, in Terapia Intensiva neonatale, Terapia Intensiva Pediatrica	44
3.4 Eventi formativi in ambito di Prevenzione e Controllo del rischio infettivo per il personale della Patologia neonatale, Terapia Intensiva Pediatrica e altri consulenti e figure trasversali	46
4. CONCLUSIONI	48

Relazione Commissione Ispettiva Regionale degli eventi avversi per *Citrobacter* presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (AOUIVR)

Con decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 54 del 17/06/2020 è stata nominata la "Commissione ispettiva degli eventi avversi per *Citrobacter* presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (AOUIVR)".

I componenti della Commissione di verifica, tramite l'analisi della documentazione fornita da AOUIVR su analoghe richieste, a seguito del confronto in sede con alcuni componenti della Direzione Aziendale, con il Direttore e la Coordinatrice delle Strutture coinvolte e dopo il sopralluogo nelle UU.OO. oggetto di indagine, hanno predisposto la seguente relazione.

I dati riguardanti le indagini microbiologiche, analizzati dalla Commissione, terminano il 17/07/2020 mentre i dati relativi ai soggetti ricoverati sono aggiornati al maggio 2020.

1. FLUSSI INFORMATIVI

1.1 Flusso informativo tra Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e Azienda Zero in relazione al caso in oggetto

Nel dicembre del 2019, a seguito della pubblicazione sulla stampa dell'articolo "L'Arena 26/11/2019 – Inchiesta sulla morte di Nina – l'accusa: infezione al cervello contratta a Borgo Trento", con nota prot. n. 23501 del 02/12/2019 è stato richiesto all'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (AOUIVR) di relazionare in merito a quanto riportato dal quotidiano all'Azienda Zero, secondo quanto previsto dalla DGR n. 733 del 29 maggio 2017, in quanto evento mediatico.

La risposta dell'Azienda veronese è pervenuta con nota prot. n. 70571 del 11/12/2019 e consisteva in una relazione con relativi allegati predisposta dalla Commissione Aziendale coordinata dal Risk Manager, incentrata su un audit condotto in data 6/12/2019, come riportato a seguito di quanto appreso a mezzo stampa, come peraltro previsto dalla DGR n. 2255 del 30 dicembre 2016 che prevede "la promozione degli audit regionali di cui alla DGR n. 1831 del 1 luglio 2008, nonché l'analisi di tutti gli eventi avversi con morte o grave danno del paziente, ovvero degli eventi a valenza mediatica, occorsi presso le strutture sanitarie indicando le azioni di miglioramento da porre in essere e procedendo al monitoraggio dell'applicazione delle stesse".

Da quanto riportato nelle conclusioni dell'allegato verbale di audit si evidenzia come:

"... non sono state rilevate colonizzazioni da parte dello stesso microrganismo in altri neonati nello stesso periodo ...

...non sono state rilevate positività ambientali (termoculle) per tale microrganismo in tale periodo...

...la TIN è dotata di procedure specifiche per la prevenzione delle infezioni che sono state oggetto di formazione continua e di verifica da parte dell'Ufficio Prevenzione delle Infezioni Ospedaliere..."

Nessuna segnalazione in merito ad eventi epidemici è stata inoltrata dall'Azienda Universitaria Integrata di Verona fino alla comunicazione a mezzo mail in data 22/6/2020, inoltrata dal Risk Manager aziendale all'UOC Rischio Clinico di Azienda Zero, con la quale il Risk Manager ha prontamente trasmesso la scheda di *Incident Reporting* redatta su modulistica aziendale.

Tale segnalazione, relativa esclusivamente a casi riferiti all'anno corrente, come indicato nel campo data evento "*anno 2020*", non risulta allo stato dell'ultima verifica (effettuata il 20/08/2020) caricata nell'apposita sezione per le segnalazioni di *Incident reporting* contenuta nel portale regionale "*Gestione Sinistri e Rischio Clinico*".

Meritevole di attenzione inoltre come nella descrizione dell'evento avverso di tale segnalazione, venga riportato "*Si segnalano 4 casi di infezione da Citrobacter koseri presso la Terapia Intensiva Neonatale e 1 presso la terapia Intensiva Pediatrica, nel corso del 2020: Casi TIN, iniziali CF nato 21/12/2019, infezione diagnosticata AOU Meyer, FM nata 14/12/2020 (positività 10/01/2020), CA nata 4/03/2020 (positività 23/03/2020), GB nata 22/04/2020 (positività 03/05/2020). Caso TIP: IS nata 15/04/2020 (positività 15/05/2020)*", e di conseguenza solo in data 22/6/2020 l'UOC Rischio Clinico di Azienda Zero sia stata portata formalmente a conoscenza di 5 casi cumulativi.

Fermo restando la presenza di un mero errore materiale nella compilazione del campo descrizione evento, ovvero viene indicata come data di nascita il giorno 14/12/2020, si evidenzia come il primo caso di positività riportata risalga al 10/01/2020 e nessuna comunicazione sia stata inviata ad Azienda Zero.

1.2 Disamina delle disposizioni normative inerenti l'organizzazione delle aziende sanitarie per le segnalazioni di infezioni ed eventi avversi nel Veneto

A seguito della nuova formalizzazione dell'organizzazione interna delle Aziende ULSS e Ospedaliere, successiva alla definizione dei nuovi bacini d'utenza delle Aziende ULSS, di cui alla Legge Regionale n. 19 del 25 ottobre 2016 *"Istituzione dell'ente di governance della sanità regionale veneta denominato "Azienda per il governo della sanità della Regione del Veneto - Azienda Zero". Disposizioni per la individuazione dei nuovi ambiti territoriali delle Aziende ULSS"*, con Deliberazione della Giunta Regionale n. 1912 del 21 dicembre 2018, recante *"Aggiornamento Commissione Regionale per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza, nell'ambito del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2017-2020 e della Commissione per il controllo delle infezioni ospedaliere (CIO)"*, sono state fornite indicazioni in merito all'organizzazione ed alle azioni di contrasto delle infezioni correlate all'assistenza (ICA).

In particolare, la composizione della Commissione Ospedaliera per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza (CIO), non ha apportato modifiche sostanziali a quanto già proposto con Deliberazione n. 3148 del 9 ottobre 2007, poi ripresa per quanto concerne i requisiti per l'accreditamento istituzionale di funzioni di prevenzione e controllo delle infezioni associate all'assistenza sanitaria dalla Deliberazione n. 3674 del 25 novembre 2008.

La succitata DGR 1912/2018, in considerazione di quanto disposto dalla LR 19/2016 con l'affidamento ad Azienda Zero della *"gestione di attività tecnico-specialistiche per il sistema e per gli enti del servizio sanitario regionale"*, prevede come alla medesima Azienda spetti il compito di monitorare le attività/azioni poste in essere dalle Aziende del SSR ed i risultati in termine di diminuzione delle infezioni.

In merito alle modalità di segnalazione di eventi epidemici, la recente Deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 1402 del 1 ottobre 2019, prevede innanzitutto come la lista di microrganismi sentinella, di cui all'allegato B1 di tale provvedimento giuntale che non contiene i microrganismi di rilevanza clinica ed epidemiologica già soggetti a notifica obbligatoria per legge secondo DM 15.12.1990 *"Sistema Informativo delle Malattie infettive e diffuse"*, possa venire arricchita, e pertanto integrata con altri microrganismi, in relazione a specifici quadri epidemiologici aziendali e/o di singola struttura.

Tale provvedimento prevede inoltre come tale segnalazione, indirizzata all'UOC Rischio Clinico di Azienda Zero, per la quale si prevede un invio con cadenza mensile da parte della Direzione Medica di Presidio debba contenere inoltre, in presenza di particolari criticità (*cluster*), una relazione inclusiva dei dati epidemiologici e degli interventi effettuati.

Si precisa a tal fine che, pur nel novero di un cospicuo numero di segnalazioni di microrganismi sentinella pervenute da AOUIVR (ex DGR 1402/2019 scheda B2), pari a 2498 nel periodo 01/01/2019-30/06/2020, non risulta alcuna segnalazione in merito ad infezioni da *Citrobacter koseri*.

Secondo quanto previsto dal DGR 1402/2019 in merito al fatto che ogni Azienda dovesse trasmettere al Presidente della Commissione Regionale ICA, entro il 31 gennaio di ogni anno, un Report riassuntivo sull'assetto organizzativo aziendale, sulle risorse dedicate per l'attuazione dei Piani aziendali, sull'attività di sorveglianza, prevenzione e controllo e sull'attività formativa e di comunicazione, l'Azienda Ospedaliera di Verona, ha risposto fornendo con nota prot. n. 7240 del 04/02/2020 a firma del Direttore Medico di Presidio.

Tale comunicazione era rappresentata da una consistente lista di eventi formativi svoltisi nel corso del 2019, mentre per l'assetto organizzativo si faceva riferimento alla Deliberazione del Direttore Generale n. 172 del 25 febbraio 2019 con la quale veniva formalizzata la composizione della Commissione Ospedaliera per le infezioni correlate all'assistenza, presieduta dal Direttore del Dipartimento di Direzione Ospedaliera, e del Gruppo Operativo per le Infezioni Ospedaliere, esplicitando nel contempo il regolamento degli stessi e gli obiettivi loro assegnati dalla Direzione Aziendale.

In assenza di espliciti riferimenti in merito all'afferenza della Commissione Ospedaliera per le infezioni correlate all'assistenza nell'Atto Aziendale di cui alla deliberazione del Direttore Generale n. 285 del 18/04/2018, in analogia al precedente atto di cui alla DDG n. 1219/2017, si riporta come nello stesso è altresì specificato come la UOC Direzione Medica Ospedaliera per le funzioni igienico-sanitarie e prevenzione dei rischi abbia la responsabilità delle funzioni igienico-sanitarie e si occupi *“del controllo e della prevenzione delle infezioni ospedaliere e da assistenza sanitaria”*, con la figura del Risk Manager aziendale, in staff alla Direzione Sanitaria secondo le indicazioni della Deliberazione della Giunta regionale n. 1306 del 16 agosto 2017 *“Linee guida per la predisposizione da parte delle aziende ed enti del SSR del nuovo atto*

aziendale, per l'approvazione della dotazione di strutture nell'area non ospedaliera, per l'organizzazione del Distretto, per l'organizzazione del Dipartimento di Prevenzione, per l'organizzazione del Dipartimento di Salute Mentale. Dgr n. 30/CR del 6 aprile 2017 (articolo 26, comma 7, e articolo 27 della L.R. 25 ottobre 2016, n. 19)", con la quale è prevista una collaborazione con tale UOC "nei casi di contenzioso". Soltanto nella proposta di aggiornamento dell'atto aziendale di cui alla Deliberazione del Commissario n.683 del 30/06/2020, attualmente all'attenzione dei competenti uffici regionali per l'approvazione, sono stati inseriti gli specifici riferimenti delle azioni atte a garantire sistematicità e regolarità nelle azioni di prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza messe in atto dalla Commissione Ospedaliera per il controllo delle stesse allegando allo stesso atto il regolamento della suddetta Commissione ospedaliera (allegato R).

Per quanto concerne invece la segnalazione di particolari eventi, il riferimento regionale è rappresentato dalla DGR n. 2255 del 30 dicembre 2016, con la quale vengono fornite le definizioni di eventi avversi (EA), congiuntamente al percorso previsto per la segnalazione degli stessi agli uffici competenti, nonché i rapporti tra eventi avversi ed eventi sentinella, questi ultimi, definiti dal Decreto del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali dell'11 dicembre 2009, per i quali è previsto uno specifico obbligo di segnalazione e non ultimo un rispetto della tempistica, ovvero il termine di 5 giorni per la trasmissione della "scheda A" e di 45 giorni per la "scheda B".

A tal proposito si riporta inoltre come nella succitata DGR 2255/2016 sia dettagliatamente riportata la tipologia degli eventi sentinella oggetto di segnalazione, tra le quali la n. 16 "Ogni altro evento avverso che causa morte o grave danno al paziente" che come criteri di identificazione prevede espressamente "Ogni altro evento avverso correlato ad errore o livelli assistenziali inferiori rispetto agli standard previsti, non compreso tra gli eventi sentinella considerati nelle schede da 1 a 15 che causa morte o grave danno al paziente."

Dall'analisi del dato conferito nel flusso ministeriale "Sistema per il Monitoraggio degli Errori in Sanità" (SIMES) emerge come a far data dal 01/01/2019 fino all'ultima verifica effettuata il 20/08/2020, sia stato caricato un solo evento sentinella, peraltro non riferibile a un episodio infettivo.

Per completezza si riporta infine come, in riferimento al medesimo periodo, e sempre fino

all'ultima verifica effettuata in data 20/08/2020, tra le richieste di risarcimento presenti nel portale regionale *“Gestione Sinistri e Rischio Clinico”*, vi siano due richieste inerenti casi di decesso da presunta infezione a carico di neonati, presentate rispettivamente il 06/04/2020 e l'08/06/2020.

A tal fine si riporta come la DGR 2255/2016 preveda l'esclusione dalla segnalazione come eventi sentinella degli eventi avversi dei quali la struttura sanitaria ne sia venuta a conoscenza dalla richiesta di risarcimento danni da parte del paziente o dei suoi famigliari, ma in considerazione del fatto che i due decessi sono avvenuti rispettivamente in data 18/11/2019 e 23/03/2020, il tempo di latenza intercorso tra l'*exitus* e la formulazione della richiesta risarcitoria avrebbe consentito l'inserimento dei casi nel flusso degli eventi sentinella.

Nel complesso, al fine di dimensionare le segnalazioni effettuate dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona rispetto ai 5 casi del 2020, oggetto della segnalazione del Risk Manager del 22/06/2020, e al caso del 2019, oggetto dell'audit e della relazione trasmessa ad Azienda Zero, va riportato come alla data del 20/08/2020 nessun caso sia stato segnalato come *“evento sentinella”*.

2. VALUTAZIONI EPIDEMIOLOGICHE

2.1 Premesse

I neonati di basso peso sono ad elevato rischio di infezioni correlate alle pratiche assistenziali, sia per l'imaturità delle barriere cutanea ed intestinale, sia per la frequenza di procedure diagnostico-terapeutiche. Tali procedure riguardano il posizionamento di accessi vascolari ombelicali o venosi, la ventilazione assistita, la nutrizione parenterale (ricordando che la nutrizione enterale, specie con latte umano, favorisce invece la difesa dalle infezioni), la somministrazione di antibiotici spesso ad ampio spettro (tra i fattori più frequenti). La brevissima distanza tra le più comuni sedi di colonizzazione (perineo, vie respiratorie) e accessi vascolari, dovuta alle piccole dimensioni dei pazienti, aumenta il rischio di contaminazione di tali presidi e quindi di infezione disseminata. In questo contesto è chiaro che la contaminazione dell'ambiente, dell'unità paziente e in ultima analisi delle mani del personale in assistenza, rappresenta probabilmente il fattore *“estrinseco”* più importante.

L'età gestazionale < 34 settimane rappresenta un fattore di rischio per infezione, così come il basso peso alla nascita, con un rischio maggiore nei neonati ELBW (peso estremamente basso alla nascita, < 1000 g), minore nei soggetti VLBW (peso molto basso, < 1500 g) e molto ridotta al di sopra della soglia del 1500 g.

Nei neonati pretermine e/o di basso peso le infezioni anche più gravi possono avere un esordio subdolo e l'interessamento del sistema nervoso centrale (meningo-encefalite) non è infrequente.

In ambito neonatologico le infezioni vengono generalmente suddivise in base alla data di insorgenza rispetto al parto in infezioni "precoci", che si osservano entro i primi 3 giorni dalla nascita e "tardive" dal 4° giorno in poi. Questa suddivisione implica una diversa eziologia tra i 2 gruppi e mentre le infezioni precoci sono generalmente attribuite a fattori materni o al parto le tardive sono invece considerate "ambientali" e correlate all'assistenza nei neonati in terapia intensiva (*Kaufman & Fairchild Clin Microbiol Rev 2004; 17: 638*).

La diversità delle eziologie prevede che per le infezioni precoci si debba utilizzare un trattamento iniziale "empirico" (cioè ragionato sulla base delle cause più frequenti e iniziato prima dei risultati degli esami microbiologici) con ampicillina + gentamicina o cefotaxime, farmaci che garantiscono spettro antimicrobico idoneo nei confronti dei patogeni *community acquired*, mentre per le forme tardive nel neonato ospedalizzato per la scelta del trattamento iniziale ci si dovrebbe basare sul quadro clinico (sindrome settica isolata, con segni di localizzazione al sistema nervoso, con lesioni cutanee ecc.), sulle cause più frequenti e sui profili di resistenza prevalenti nello specifico ecosistema.

2.2 Analisi della casistica gestita presso l'Ospedale Donna Bambino dell'AOUIVR

Si analizza il file "**ricoveri TIN 2017-2020 con pesi da inviare.xls**", ricevuto dalla Commissione in data 05/08/2020, che comprende i ricoveri nel periodo gennaio 2017-maggio 2020 (si ricorda l'impossibilità di nuovi accessi in Terapia intensiva neonatale (TIN) oggetto di studio a partire dal 20/05/2020). Complessivamente i record, corrispondenti al numero di neonati ricoverati, è di 1788 ed è presente il peso alla nascita per 1617 neonati (i dati mancanti riguardano principalmente neonati trasferiti da altre strutture "*outborn*"). La Tabella 1 riporta i 1788 neonati suddivisi per anno e peso alla nascita. Complessivamente il 5,1% presenta un peso

inferiore a 1000 g alla nascita, l'8,2% un peso tra i 1000 e i 1499 g e il rimanente 86,6% un peso uguale o superiore ai 1500 g.

Tabella 1 - Frequenza assoluta e percentuale dei 1788 neonati presenti nel file “ricoveri TIN 2017-2020 con pesi da inviare.xls” per gruppo di peso e anno

Peso alla nascita	da 4/2017		2018		2019		fino a 5/2020		Totale	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<1000	25	(5,2)	19	(3,3)	25	(5,7)	14	(11,7)	83	(5,1)
1000-1499	36	(7,5)	48	(8,4)	41	(9,3)	8	(6,7)	133	(8,2)
1500+	421	(87,3)	507	(88,3)	375	(85,0)	98	(81,7)	1401	(86,6)
Totale valutabili	482		574		441		120		1617	
non valutabili	43		54		58		16		171	
Totale	525		628		499		136		1788	

I reparti dell’Ospedale Donna Bambino sono stati così raggruppati (sulla base del campo “descrizione reparto”):

Terapia intensiva neonatale: comprendente la TI Neonatale e la Patologia Neonatale BT;

Terapia intensiva Pediatrica: TI Pediatrica BT

Altre UU.OO: Comprendente le altre UU.OO. dell’Ospedale Donna e Bambino

Dei 1617 neonati in cui è presente il peso alla nascita, l’80,6% (1303 soggetti) è stato ricoverato in Terapia intensiva neonatale, 9 soggetti in Terapia intensiva pediatrica (0,6%) mentre i rimanenti 305 (18,8%) nelle altre UU.OO. La Tabella 2 riporta i percentili del peso dei neonati per sede di ricovero.

Tabella 2 - Frequenza, mediana 25° e 75° percentile per sede di ricovero dei pesi alla nascita

Sede di ricovero	Numero	Peso in grammi alla nascita (percentile)		
		25°	50°	75°
Terapia Intensiva Neonatale	1303	1777	2370	3127
Terapia Intensiva Pediatrica	9	2540	2840	3135
Altre UU.OO.	305	2910	3300	3550
	1617	1928	2640	3331

Valutando esclusivamente i 1303 neonati ricoverati in Terapia intensiva neonatale in cui è indicato il peso alla nascita la percentuale dei soggetti sotto i 1500 g di peso, ovvero dei neonati ad alto rischio, rappresenta complessivamente il 16,3% (CI95% 14,3-18,3). Nel periodo considerato, la percentuale di ricoveri dei 1218 neonati valutati e a maggior rischio oscilla tra il 14,3% (2018) ed il 20,0% (2020), con intervalli di confidenza sovrapposti tra di loro, ad indicare una differenza non rilevante da un punto di vista clinico (Tabella 3). Tali dati non evidenziano un *case mix* particolarmente complesso seppur in assenza delle informazioni degli *outborn*.

Tabella 3 - Frequenza assoluta e percentuale (95%CI) per i “neonati critici” in Terapia intensiva neonatale

	da 4/2017		2018		2019		fino a 5/2020		Totale	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Peso alla nascita										
<1500	57	15,9	67	14,3	66	18,1	22	20,0	212	16,3
95% CI	12,1-19,7		11,1-17,4		14,2-22,1		12,5-27,4		14,3-18,3	
Totale valutabili	299		458		354		107		1218	
Ricoveri totali	359		470		364		110		1303	

2.3 Valutazione delle infezioni invasive da qualsiasi causa presso l’Ospedale Donna Bambino dell’AOUIVR

Il file “**ceppi invasivi e n.tot emo_liquor.xls**” (ricevuto in data 05/08/2020) è costituito da un foglio “**numero totale emo+liquor**” e da un foglio “**infezioni invasive 2017-2020**”.

Complessivamente, nel periodo considerato, vengono riferite 7334 emocolture pediatriche e 277 liquor colture (foglio numero totale emo+liquor). La Tabella 4 mostra la suddivisione per anno e la media degli esami effettuati per mese. Si evidenzia un incremento di 2,9 volte del numero di esami su liquor/mese dal 2018 al 2019, dato confermato anche per l’anno 2020 (si ricorda l’impossibilità di nuovi accessi in Terapia intensiva neonatale a partire dal 20/05/2020).

Tale andamento potrebbe essere correlato ad un aumento dei casi ma anche ad una maggiore attenzione clinica al problema.

Tabella 4 - Numero assoluto e media mensile delle emocolture pediatriche e delle liquor colture nell'Ospedale Donna Bambino nel periodo (1/4/2017-17/07/2020)

		da 4/2017	2018	2019	fino a 07/2020
emocolture pediatriche	numero assoluto	1657	2214	2307	1156
	media emocolture/mese	184,1	184,5	192,3	165,1
liquor	numero assoluto	31	48	140	58
	media liquor/mese	3,4	4,0	11,7	8,3

Il numero dei record riferibili ai ricoverati nell'Ospedale Donna e Bambino, riportati nel foglio "infezioni invasive 2017-2020", è di 619 (610 emocolture e 9 analisi di liquor). Complessivamente, 481 emocolture e le 9 liquor colture risultate positive sono state effettuate in età pediatrica (Tabella 5).

Tabella 5 – Distribuzione assoluta dei 490 esami risultati positivi ed effettuati in età pediatrica per anno e tipologia (1/4/2017-17/07/2020)

Analisi	Anno								Totale	
	da 4/2017		2018		2019		fino 7/2020			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Emocolture	117	(100,0)	141	(99,3)	149	(96,1)	75	(97,4)	481	(98,1)
Liquor	0	(0,0)	1	(0,7)	6	(0,9)	2	(2,6)	9	(1,9)
Totale	117		142		155		77		490	

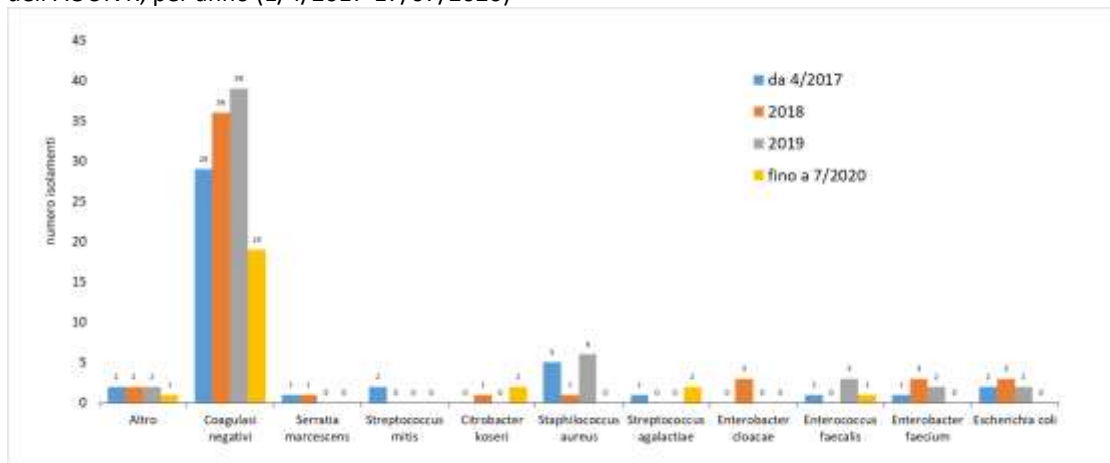
I 490 esami, effettuati in età pediatrica, sono riferiti a 340 soggetti nei quali sono stati identificate 432 diverse specie (da sangue e liquor). La Tabella 6 identifica il numero di soggetti per numero di isolamenti con microrganismi diversi, il 20,3% dei neonati presenta più di un isolato batterico.

Tabella 6 – Distribuzione dei 340 soggetti per numero di isolamenti e polimicrobismi dello stesso campione (1/4/2017-17/07/2020)

Numero di isolamenti	numero soggetti	(%)	numero positività stesso campione	(% di riga)
1	268	(78,8)	--	--
2	57	(16,8)	7	(12,3)
3	11	(3,2)	1	(9,1)
4	3	(0,9)	2	(66,7)
5	1	(0,3)	0	(0,0)
Totale	340		10	(2,9)

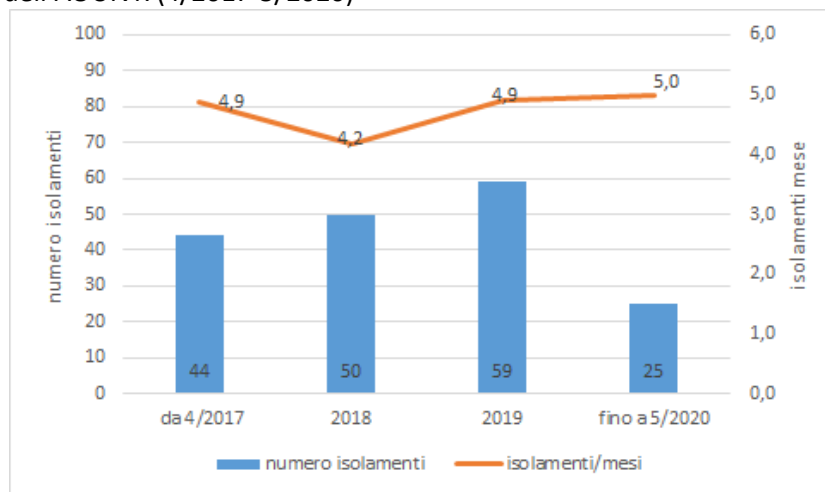
In riferimento alla **Terapia intensiva neonatale** dell'AOUIVR ci sono state **178 positività di isolamento in 141 neonati**. L'ultimo prelievo è stato effettuato nel maggio 2020. La Figura 1 mostra i ceppi batterici isolati per anno di osservazione.

Figura 1 - Distribuzione assoluta dei 178 isolati da neonati ricoverati in Terapia Intensiva neonatale dell'AOUIVR, per anno (1/4/2017-17/07/2020)



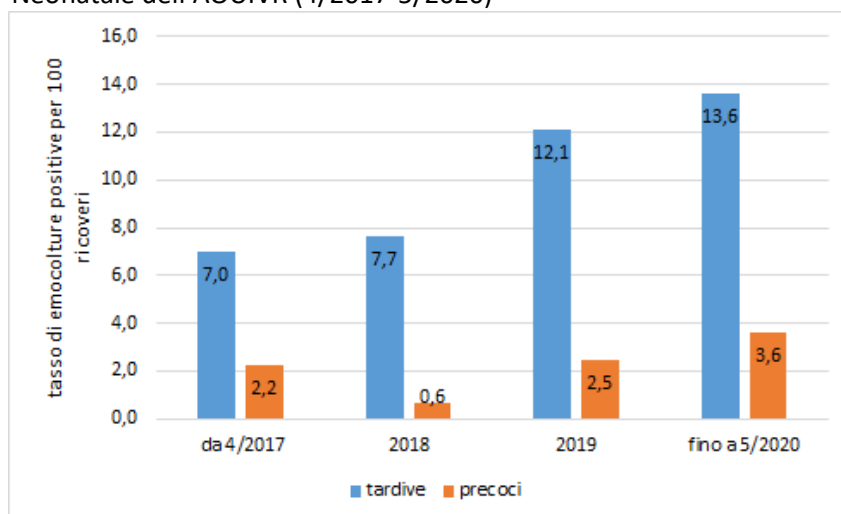
Complessivamente, nell'intero periodo di studio, sono stati effettuati 4,7 isolamenti/mese con un andamento relativamente costante (mediamente 4,9 esami al mese dall'aprile del 2017, 4,2 nel 2018, 4,9 nel 2019 e 5,0 esami/mese fino al maggio 2020). La Figura 2 riporta il numero assoluto degli isolamenti effettuati per anno e il numero medio di isolamenti per mese.

Figura 2 – Numero assoluto isolati per anno e numero medio di isolamenti per mese presso la Terapia intensiva Neonatale dell’AOUIVR (4/2017-5/2020)



Il tasso di emocolture/liquor positivi sui soggetti ricoverati nella Terapia Intensiva neonatale (senza distinzione di peso alla nascita) è stato del 9,2%, 8,3%, 14,6% e 17,3% rispettivamente per i periodi dal 4/2017, anno 2018, anno 2019 e fino al 5/2020. Gli esami positivi entro i tre giorni (infezioni precoci) dalla nascita sono stati complessivamente 25 (7,8%) e hanno riguardato 24 neonati. Le rimanenti 153 emocolture/liquor risultate positive a partire dal quarto giorno di nascita (infezioni tardive) hanno coinvolto 120 neonati (Figura 3).

Figura 3 – Tasso per 100 ricoveri di neonati con almeno una emocoltura/liquor positiva, per anno, presso la Terapia intensiva Neonatale dell’AOUIVR (4/2017-5/2020)



Nel foglio excel “**infezioni invasive 2017-2020**” vengono indicati 6 casi di infezione invasiva da *Citrobacter koseri*: DAE (17/11/2018 emocoltura presso TIN), VL (18/10/2019 emocoltura e liquor presso TIP), FB (10/01/2020 liquor presso PS), CA (23/03/2020 emocoltura presso TIN), GB (03/05/2020 emocoltura e 04/05/2020 liquor presso TIN) e IS (15/05/2020 emocoltura presso TIP).

2.4 Analisi dei tamponi eseguiti per la ricerca del *Citrobacter koseri* nell’Ospedale Donna Bambino dell’AOUIVR.

Viene analizzato il file “**tamponi Ricerca Citrobacter.xls**” che contiene quattro fogli “**tamponi congiuntivali**”, “**tamponi faringei e naso**”, “**screening CIK**” e “**screening MDR**” ricevuto in data 04/08/2020.

Il file contiene complessivamente **7224 record** relativi a tamponi eseguiti presso l’Ospedale Donna e bambino nel periodo aprile 2017- 17 luglio 2020.

Dei 7224 tamponi, 1921 (26,6%) sono stati eseguiti nella Terapia Intensiva Neonatale, 1212 (16,8%) nella Terapia Intensiva Pediatrica e 4091 (56,6%) nei restanti reparti dell’Ospedale Donna Bambino.

L’analisi è stata ristretta ai 3133 tamponi effettuati presso la Terapie intensive neonatale e pediatrica.

Di questi, 79 tamponi sono stati eseguiti per la ricerca di microrganismi multiresistenti, 567 su tamponi congiuntivali, 271 su tamponi nasofaringei e 2216 su tamponi per sorveglianza del *Citrobacter koseri*.

Il numero di tamponi effettuato per la ricerca di microrganismi multiresistenti rimane costante nel periodo analizzato (**mediamente 2 al mese**). I 79 tamponi sono stati effettuati su **37 neonati**, i tamponi negativi sono risultati 51 (64,6%) corrispondenti a 31 soggetti (83,8%). La Tabella 7 indica gli isolati nell’intero periodo, **gli isolamenti sono stati effettuati solo in terapia intensiva pediatrica.**

Tabella 7- Isolati per screening per microrganismi multiresistenti **tutti i terapia intensiva pediatrica** (periodo 01/04/2020-17/07/2020)

Isolato	n	%
Staphylococcus aureus	1	3,7
Pseudomonas putida	1	3,7
Citrobacter freundii	1	3,7
Enterobacter cloacae	3	11,1
Enterococcus spp	4	14,8
Escherichia coli	5	18,5
Klebsiella oxytoca	1	3,7
Klebsiella pneumoniae	11	40,7
Totale	27	

Vengono esclusi i 79 tamponi effettuati per ricerca di microrganismi multiresistenti (che sono stati probabilmente processati con un protocollo mirato alla ricerca di microrganismi multiresistenti e quindi non idoneo a rilevare la presenza dei ceppi di *Citrobacter koseri* responsabile dell'*outbreak*, che non aveva un profilo di multiresistenza) e pertanto vengono **analizzati 3054 tamponi**, di questi 1456 (47,7%) sono risultati positivi.

A partire dal 2020 è aumentata la sorveglianza per la ricerca del *Citrobacter koseri* che è diventato il microrganismo più frequentemente isolato. Il *Citrobacter koseri* è stato isolato in **413 tamponi, corrispondenti al 13,5% dei tamponi effettuati e al 28,4% dei tamponi risultati positivi**. Tale aumento però non è stato registrato per gli altri enterobatteri. **Questo supporta un incremento di diffusione del *Citrobacter koseri* evidenziato nel 2020**. La Tabella 8 indica la distribuzione assoluta e percentuale degli isolati per anno e specie.

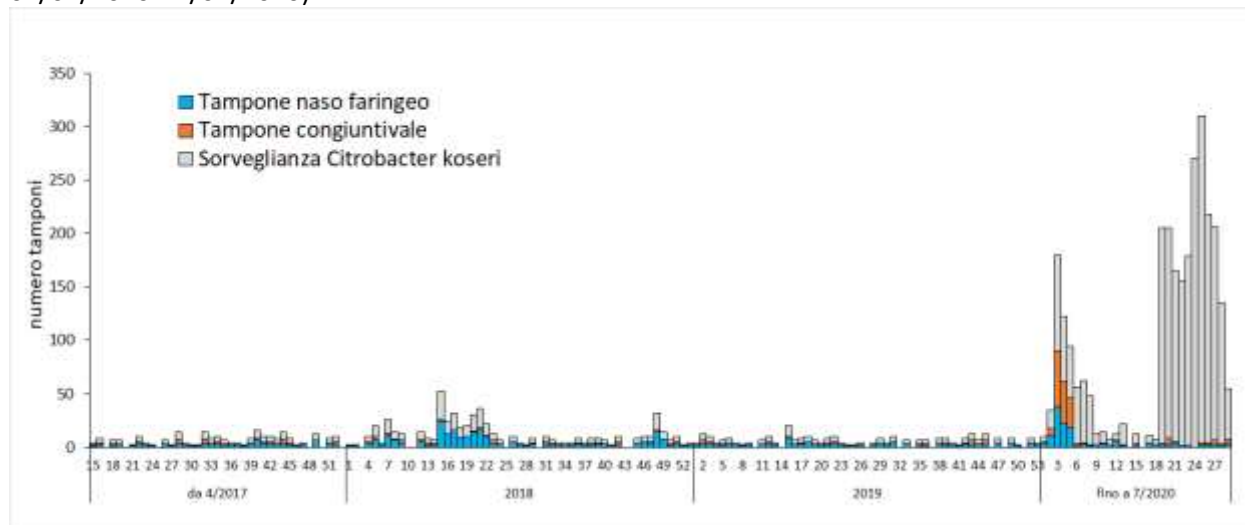
Tabella 8 - Distribuzione assoluta e percentuale degli isolati sui 3054 tamponi effettuati in Terapia intensiva neonatale e pediatrica dell'AOUIVR, per anno e specie (periodo 01/04/2020-17/07/2020).

Specie	da 4/2017		2018		2019		fino a 7/2020		Totale	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>Citrobacter koseri</i>			1	(0,4)	4	(2,7)	408	(16,2)	413	(13,5)
Stafilococco coagulasi negativo	31	(27,0)	84	(29,8)	40	(27,4)	209	(8,3)	364	(11,9)
<i>Enterococcus spp</i>	6	(5,2)	19	(6,7)	6	(4,1)	88	(3,5)	119	(3,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	(16,5)	29	(10,3)	23	(15,8)	37	(1,5)	108	(3,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			4	(1,4)	4	(2,7)	82	(3,3)	90	(2,9)
<i>Escherichia coli</i>	1	(0,9)	9	(3,2)			58	(2,3)	68	(2,2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	(0,9)	2	(0,7)	2	(1,4)	61	(2,4)	66	(2,2)
<i>Raoultella spp</i>			1	(0,4)	1	(0,7)	40	(1,6)	42	(1,4)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	(0,9)					33	(1,3)	34	(1,1)
<i>Bacillus spp</i>					2	(1,4)	27	(1,1)	29	(0,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	(0,9)	1	(0,4)			20	(0,8)	22	(0,7)
Streptococco alfa emolitico	1	(0,9)			1	(0,7)	18	(0,7)	20	(0,7)
<i>Acinetobacter Spp</i>	2	(1,7)					16	(0,6)	18	(0,6)
<i>Serratia marcescens</i>			8	(2,8)	2	(1,4)	3	(0,1)	13	(0,4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	(3,5)	2	(0,7)	1	(0,7)	2	(0,1)	9	(0,3)
<i>Citrobacter freundii</i>							5	(0,2)	5	(0,2)
<i>Citrobacter sp</i>							1	(0,0)	1	(0,0)
Altro*			8	(2,8)	4	(2,7)	23	(0,9)	35	(1,1)
Negativo	48	(41,7)	114	(40,4)	56	(38,4)	1380	(55,0)	1598	(52,3)
Totale complessivo	115	(100,0)	282	(100,0)	146	(100,0)	2511	(100,0)	3054	(100,0)

*Altro raggruppa 20 specie diverse (sotto i cinque isolamenti nel periodo in studio)

La distribuzione del numero di tamponi effettuati per settimana e anno è illustrata nella Figura 4. Si evidenzia un aumento del numero assoluto di tamponi eseguiti tra la 15^a e la 22^a settimana del 2018 e un importante incremento bifasico nel 2020, corrispondente alle azioni intraprese dall'AOUIVR in merito al *Citrobacter koseri*. **Si evidenzia la riduzione della sorveglianza dalla 9^a settimana alla 19^a settimana del 2020.**

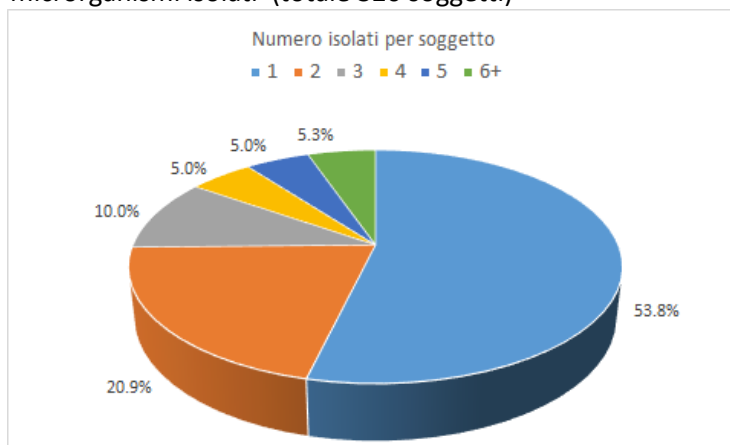
Figura 4. Andamento del numero di tamponi effettuati in TIN/TIP dell'AOUIVR per settimana (periodo 01/04/2020-17/07/2020)



Sono stati analizzati **963 primi tamponi** corrispondenti a **468 soggetti**, il 68,7% (662 tamponi) sono risultati positivi e corrispondono a 320 soggetti.

Nel complesso, in 172 soggetti (53,8%) è stato isolato un unico microrganismo mentre nei rimanenti 148 soggetti (46,5%) sono stati isolati più microrganismi (Figura 5).

Figura 5 - Percentuale dei soggetti per numero di microrganismi isolati (totale 320 soggetti)



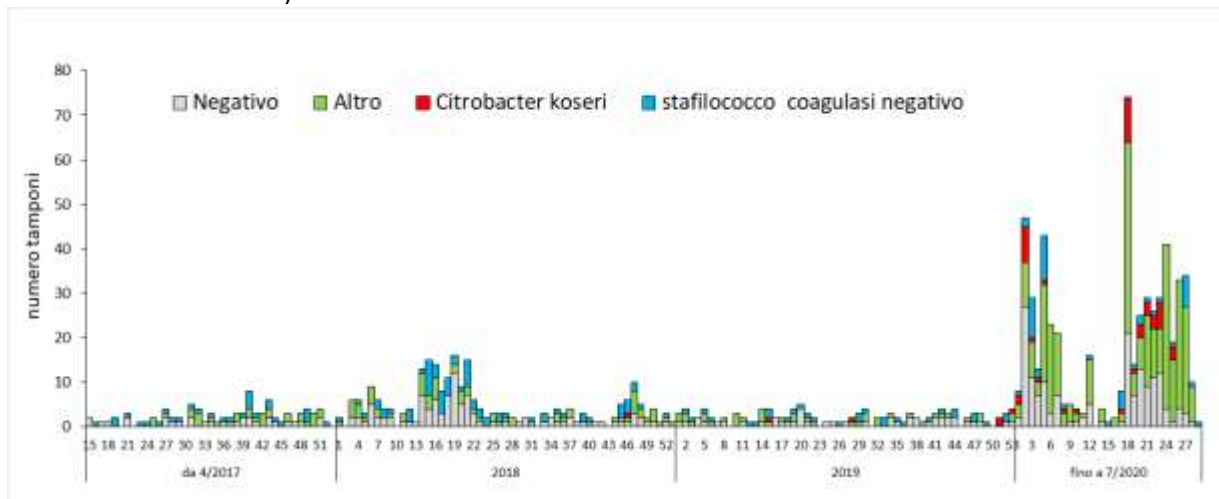
I **963 tamponi complessivi analizzati** (prime negatività e prime positività per ogni soggetto) evidenziano un aumento del numero di soggetti positivi al *Citrobacter koseri* con il passaggio dallo 0,5% del totale nel 2018 all'8,2% dei primi sette mesi del 2020. Il confronto è fatto con lo *stafilococco coagulasi negativo* che rappresenta il microrganismo più frequentemente isolato (18,1%) (Tabella 9). **Da evidenziare come nel 2020 siano stati effettuati 8,9 tamponi per soggetto positivo in relazione all'attività di sorveglianza.**

Tabella 9 – Frequenza assoluta e percentuale dei primi isolamenti per isolato e anno in TIN/TIP (periodo 01/04/2020-17/07/2020).

Isolato	da 4/2017		2018		2019		fino a 07/2020		Totale	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>Citrobacter koseri</i>			1	(0,5)	4	(3,9)	46	(8,2)	51	(5,3)
<i>Stafilococco coagulasi negativo</i>	29	(35,4)	68	(31,2)	30	(29,4)	47	(8,4)	174	(18,1)
Altro	28	(34,1)	65	(29,8)	34	(33,3)	310	(55,3)	437	(45,4)
Negativo	25	(30,5)	85	(38,5)	34	(33,3)	158	(28,2)	301	(31,3)
Totale	82		218		102		561		963	

La Figura 6 indica l'andamento temporale delle positività riscontrate nei tamponi evidenziando una maggiore frequenza di positività tra la 16^a la 25^a settimana del 2018 e nel corso del 2020 (andamento bimodale).

Figura 6. Andamento dei 963 tamponi analizzati in TIN/TIP dell'AOUIVR per settimana e esito (periodo 01.04.2020-17.07.2020)



Nelle analisi sopra riportate non sono presenti i soggetti contenuti nel file **“allegato-1-Citrobacter-spp—is900935”** e positivi per *Citrobacter spp*, in quanto le positività sono riferite a materiali diversi dai tamponi contenuti nel file analizzato.

Per quanto attiene gli altri microrganismi isolati durante l'attività di screening non si rilevano ulteriori criticità relativa a diffusione inattesa di patogeni diffusivi.

2.5 Il problema specifico *Citrobacter koseri*

Il *Citrobacter koseri* è una causa non frequente di sepsi neonatale con propensione a determinare infezioni del sistema nervoso centrale. Non è presente normalmente nel tratto uro-genitale materno, ma sporadicamente può causare infezioni urinarie e corioamnioniti. In questo caso la trasmissione verticale si presenta come una sepsi grave alla nascita o nei primi giorni di vita. È stata documentata la sua trasmissione orizzontale attraverso le mani del personale in assistenza. A causa della tendenza alla diffusione intra ospedaliera e della natura potenzialmente devastante delle infezioni, i neonati colonizzati o infetti dovrebbero essere sottoposti a isolamento da contatto (*Kaufman & Fairchild Clin Microbiol Rev 2004; 17: 638*).

2.6 Infezioni invasive e colonizzazioni da *Citrobacter koseri*

Nella presente relazione sono state utilizzate le seguenti definizioni:

- **infezione invasiva certa:** presenza del patogeno in emocoltura e/o liquor coltura;
- **infezione invasiva probabile:** infezioni in cui *Citrobacter koseri* è stato rinvenuto mediante ricerca in biologia molecolare a partire da un campione biologico da sito normalmente sterile;
- **infezione possibile:** presenza di patogeno su materiali con potenziale valenza clinica (broncoaspirati, cateteri vascolari, materiali purulenti, tamponi congiuntivali, tamponi da ulcera, tamponi da ferita chirurgica, urocolture); in questi casi è presumibile che l'esame colturale sia stato effettuato nel sospetto di una infezione distrettuale, ma data la natura del campione non è possibile escludere che possa trattarsi di una colonizzazione;
- **colonizzazione:** isolamento del microrganismo su campioni di sorveglianza clinica, ricerca batteri MDR, tamponi faringei, nasali, rettali e vaginali).

In presenza di più isolati da uno stesso soggetto si è considerato il primo isolato, con priorità decrescente da “**infezione invasiva**” (**certa o probabile**), a “**infezione possibile**” che definisce una situazione di presumibile sospetto clinico e infine a “**colonizzazione**”.

File utilizzati per l'analisi degli isolati per *Citrobacter spp* da campioni provenienti dal Dipartimento Donna e bambino dell'Azienda

- Successivamente all'incontro del **17/7/2020** viene fornito l'aggiornamento del file “**allegato-1-Citrobacter-spp—is900935**” che rappresenta il file contenente tutti i *Citrobacter spp* isolati dal 2015-2020 presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona. Il file è costituito da 598 record relativi a tutti gli isolati *Citrobacter spp* anche ripetuti sullo stesso soggetto e aggiornati alla data di consegna.
- In data **04/08/2020** è stato ricevuto il file “**tamponi Ricerca Citrobacter**” che ha ulteriormente integrato le informazioni.

Complessivamente, sono stati pertanto analizzati 621 record derivanti dall'unione dei database di aggiornamento e relativi a tutti gli isolati per *Citrobacter spp* nel periodo dal 01/01/2015 al 17/07/2020.

La Tabella 10 mostra la suddivisione dei 620 isolati e dei 142 soggetti positivi al primo isolamento per specie. Si precisa a tal proposito che in uno stesso soggetto possono essere fatti isolamenti di specie diverse in siti diversi (isolamenti ripetuti).

Tabella 10 - Frequenze assolute e percentuali del numero di tamponi e dei soggetti positivi per specie, isolati dal 2015 al 7/2020 presso Ospedale donna bambino AOUIVR.

Isolato	numero	%	numero pazienti	%
<i>Citrobacter amalonaticus</i> (CAM)	1	0.2	1	0.7
<i>Citrobacter freundii</i>	37	6,0	30	21,1
<i>Citrobacter koseri</i>*	567	91,5	98	69,0
<i>Citrobacter</i> spp.	15	2,4	13	9,2
Totale	620		142	

*mancano due soggetti identificati esclusivamente attraverso indagini molecolari

Complessivamente sono stati effettuati nell’Ospedale Donna e Bambino 567 isolamenti di *Citrobacter koseri* corrispondenti a 98 soggetti. Il periodo di analisi è suddiviso in relazione al trasferimento delle UU.OO. oggetto dell’indagine presso il “nuovo” Ospedale Donna e bambino avvenuto in aprile 2017:

- nel periodo gennaio 2015 - marzo 2017 si evidenziano **17 isolamenti** di *Citrobacter koseri* in tutte le UU.OO. analizzate, corrispondenti **a 9 soggetti**. Gli isolamenti derivano da tamponi effettuati presumibilmente su un quesito clinico (possibile infezioni o colonizzazione distrettuale) e **avvenuti in Unità Operative e momenti temporali diversi**. Nel dettaglio: pediatria (1 caso), ostetricia Borgo Roma (3 casi distanziati da periodi superiori a 90 giorni), terapia intensiva Borgo Trento (1 caso), Pediatra Borgo Trento (3 casi distanziati da periodi superiori a 90 giorni) e Pediatria Diabetologia (1 caso). **Si possono pertanto classificare epidemiologicamente come casi sporadici (senza la possibilità di definire se infezione o colonizzazione)**

- L'analisi riguardante il periodo aprile 2017 - luglio 2020 evidenzia **invece 550 isolamenti** di *Citrobacter koseri*, corrispondenti a **89 soggetti**, di questi:
 - **6** risultano casi di **infezione invasiva certa**,
 - **44** risultano casi di **infezione possibile**,
 - **39** risultano casi di **colonizzazione**, rilevati a seguito di attività di sorveglianza.

Di questi soggetti, 47 (52,8%) sono ricoverati in Terapia intensiva neonatale, 18 neonati (20,2%) in terapia intensiva pediatrica e i rimanenti 24 soggetti (27,0%) in altre UU.OO dell'Ospedale donna bambino.

I casi appaiono correlati temporalmente ed avvengono principalmente nella Terapia intensiva neonatale e pediatrica pertanto possono essere epidemiologicamente definiti come un possibile *outbreak*.

I sei casi con patologia invasiva derivati dalla ricerca attraverso emocoltura o esame in liquor riportano queste informazioni:

- FB: il prelievo risulta essere effettuato presso il PS pediatrico di Borgo Trento
- VL e IS: il prelievo risulta essere effettuato presso la terapia intensiva pediatrica
- GB, DAE e CA: il prelievo risulta essere effettuato presso la terapia intensiva neonatale.

Dalla documentazione pervenuta e nel dettaglio dal file "allegato--4-Pazienti-Ci-K-F-20900938" (contenente diversi elenchi indicati come: infezioni, colonizzazioni materiali clinici, screening e riscontro sulle analisi eseguite) per il periodo 2015-2020 vengono indicate **8**

Infezioni invasive

- **6 soggetti da *Citrobacter koseri***: DAE, VL, FB, CA, GB, IS
- **2 soggetti da *Citrobacter freundii***: (BT e CPM), di questi NON risultano pervenute alla nostra osservazione le cartelle cliniche, entrambi dimessi a domicilio, pertanto **non oggetto della valutazione di questa Commissione;**

Dal foglio excel "**riscontro su analisi eseguite**" si identificano **ulteriori 3 soggetti** dei quali la Commissione ha acquisito la documentazione clinica (FN, MJA e CF), nel dettaglio:

- si evidenzia come per **FN e MJA** non risulta nessuna positività colturale ma esclusivamente un'analisi molecolare positiva eseguita presso il Meyer di Firenze (identificazione di 16S). **Per**

questi due soggetti, non essendo stato isolato il *Citrobacter koseri* ma considerando il particolare contesto epidemiologico, è ragionevole attribuire una classificazione come casi di infezione invasiva probabile, peraltro con un grado elevato di probabilità.

- Per quanto riguarda CF oltre alla positività all'analisi molecolare (16S da puntura ascessuale cerebrale), il *Citrobacter koseri* risulta isolato anche da tamponi superficiali (positività a tre tamponi, due nasofaringei e uno rettale), cosa che rende ancor più probabile l'attribuzione come **infezione invasiva probabile, peraltro con un grado elevato di probabilità**.

La documentazione fornita permette pertanto di identificare **9 neonati con malattia invasiva correlata al *Citrobacter koseri*: 6 soggetti con isolamento del microrganismo e 3 soggetti probabili**. Di questi 9 soggetti la Commissione ha acquisito la cartella clinica (punto 3 della richiesta del 26/06/2020).

Complessivamente sono pertanto coinvolti nell'evento 100 soggetti nel periodo 2015-luglio 2020 (9 soggetti da gennaio 2015 fino al marzo 2017 e 91 da aprile 2017-luglio 2020). Nello specifico, la Figura 7 mostra la distribuzione dei 100 soggetti positivi per periodo e classificazione del caso. La Figura 8 riporta i reparti ove sono evidenziate le prime positività. Si evidenzia come il 49,0% (49 soggetti) sia ricoverato in terapia intensiva neonatale e il 18,0% (18 soggetti) in terapia neonatale pediatrica.

[I reparti dell'Ospedale Donna Bambino sono stati raggruppati, come avvenuto per le altre sezioni del report, in tre contesti **TIN**: TI Neonatale e Patologia Neonatale BT; **TIP**: TI Pediatrica BT e **ALTRO ODB**: Assistenza Neonatale, Assistenza Neonatale BR, Chirurgia Pediatrica Generale e Specialistica, Ginecologia, Ginecologia B, Neuropsichiatria Infantile, Oncoematologia Pediatrica, Ostetricia, Ostetricia B, Ostetricia e Ginecologia DH/Amid, Pediatria, Pediatria ad indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, USD Chirurgia Pelvica Mini-invasiva]]]

Figura 7. Distribuzione dei 100 soggetti positivi per tipo (certa, probabile, possibile e colonizzazione) e periodo. In grigio periodi di sorveglianza attiva.

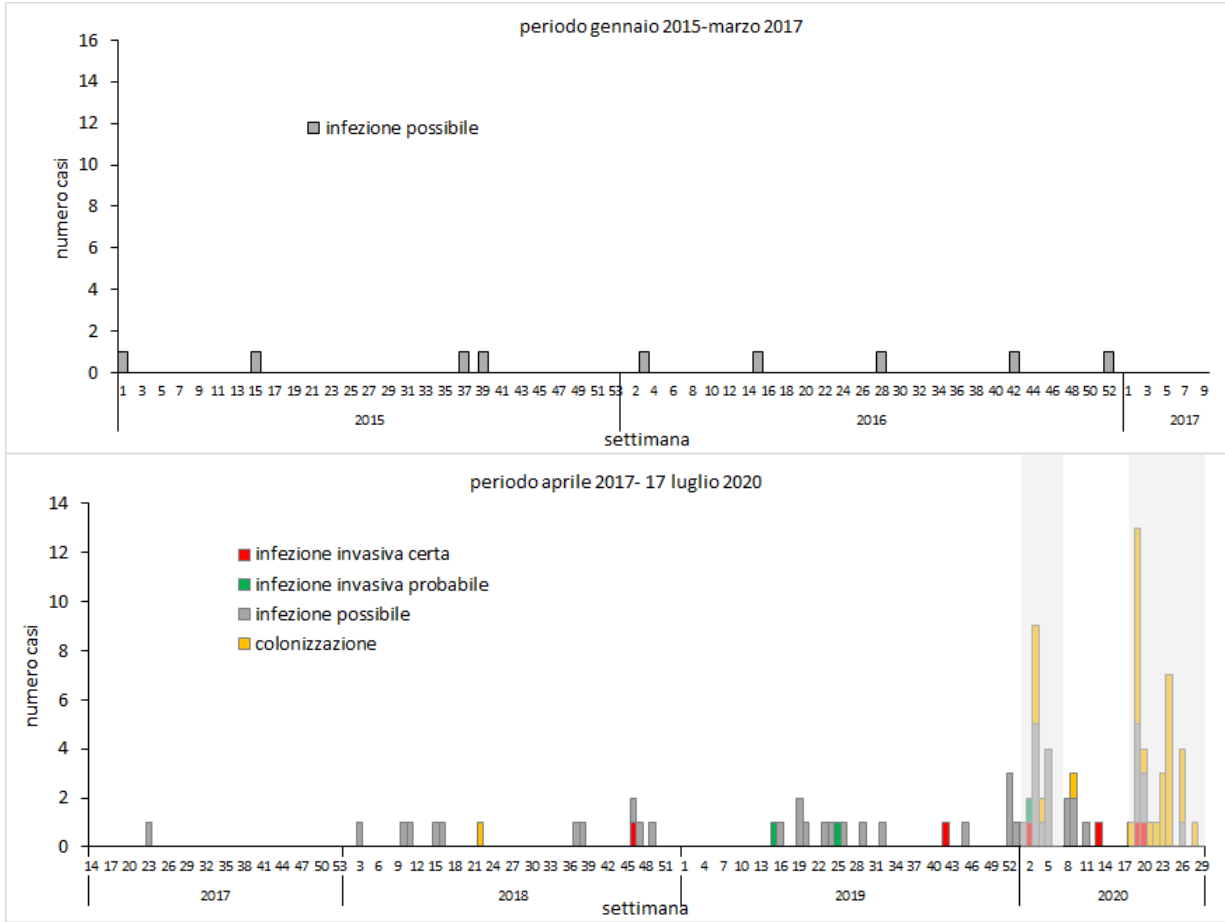
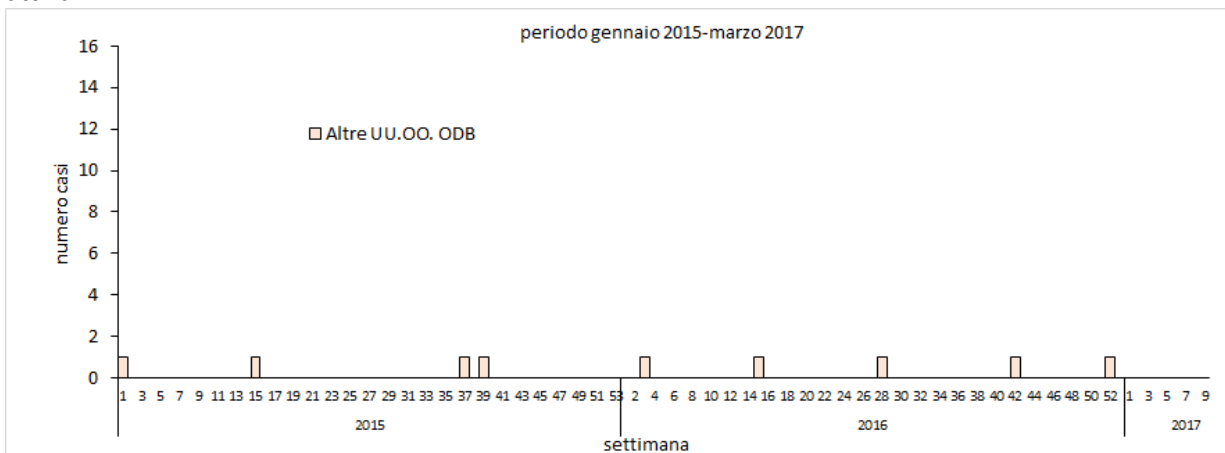
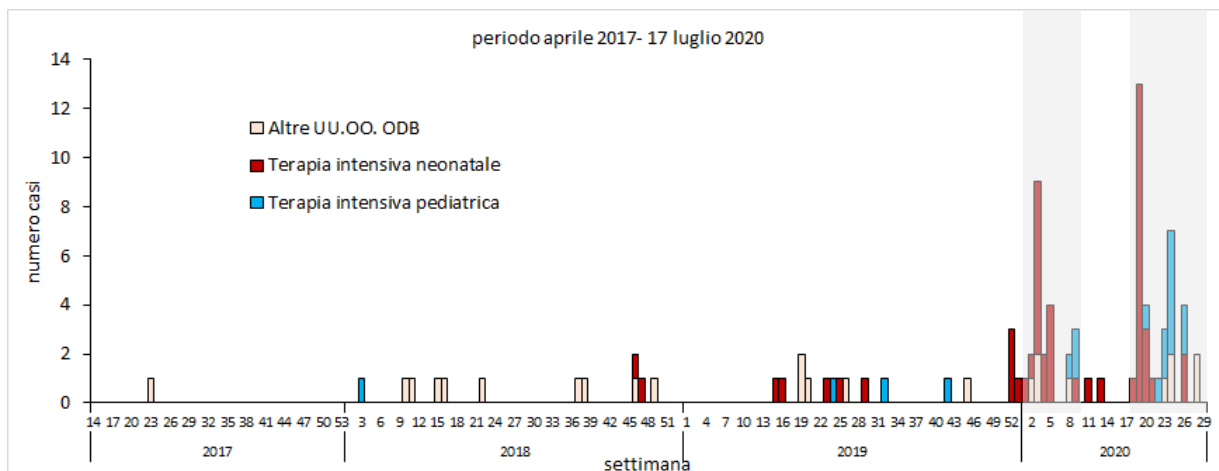


Figura 8. Distribuzione dei 100 soggetti analizzati per reparto e periodo. In grigio periodi di sorveglianza attiva.





Si evidenzia la maggior frequenza dei soggetti positivi al *Citrobacter koseri* a partire dal 2018, anno in cui vi è il primo caso di infezione invasiva certa. Dal 2020 si osserva un notevole incremento del numero dei casi colonizzati verosimilmente correlato all'implementazione alle attività di screening sistematiche, non previste fino al 2019.

Dall'esame dei documenti forniti è stata effettuata una analisi di tipizzazione genomica mediante PFGE, dal laboratorio di Microbiologia e Virologia di AOUIVR su 15 isolati di *Citrobacter koseri* raccolti da marzo-maggio 2020, ha mostrato la loro appartenenza ad un unico profilo PFGE, indicando la natura clonale dell'*outbreak*.

63 isolati di *Citrobacter koseri* (di cui 55 ottenuti da campioni clinici di altrettanti soggetti - e comprendenti anche i 15 già tipizzati mediante PFGE - e 8 ottenuti da campioni ambientali), raccolti nel periodo marzo-giugno 2020, sono stati inviati per caratterizzazione molecolare mediante sequenziamento genomico completo (WGS) presso l'University Medical Center di Groningen (Paesi Bassi). L'analisi di correlazione genomica effettuata mediante core genome MLST e whole genome MLST ha confermato come 56 degli isolati (di cui 51 di origine clinica - compresi i 15 già caratterizzati per PFGE - e 5 di origine ambientale) fossero collegati all'*outbreak*, mentre 7 non lo fossero. Gli isolati di origine clinica correlati all'*outbreak* comprendevano anche quelli da casi di infezione invasiva (CA, CF, FB, GB, IS, VL). Gli isolati di origine ambientale correlati all'*outbreak* comprendevano 3 isolati da biberon e 2 da filtri rompigitto.

Complessivamente le analisi di genotipizzazione effettuate sugli isolati di *Citrobacter koseri* confermano l'ipotesi che si sia trattato di un *outbreak* causato da un singolo ceppo di *Citrobacter koseri*, con trasmissione del ceppo tra i pazienti e contaminazione anche a livello ambientale.

2.7 Tassi di isolamento di *Citrobacter koseri*

Sulla base dei dati ricevuti sono stati calcolati i tassi di isolamento di *Citrobacter koseri* su 100 ricoveri. L'utilizzo dei tassi (numero eventi/100 ricoveri) consente di confrontare l'evento indipendentemente dalle variazioni numeriche del numero assoluto dei ricoveri avvenuti nel periodo di studio.

I dati forniti alla Commissione (in data 05/08/2020 e contenuti nel file "**ricoveri TIN 2017-2020 con pesi da inviare.xls**"), si riferiscono al periodo aprile 2017-maggio 2020. Complessivamente, in tale periodo **sono stati identificati 76 casi** (accertati, probabili, possibile e colonizzazioni) per *Citrobacter koseri* nell'Ospedale Donna bambino. Di questi 48 positivi nella Terapia Intensiva Neonatale, 21 nelle altre UU.OO pediatriche e 7 soggetti ricoverati in ostetricia e ginecologia. Non sono inclusi nell'analisi 16 soggetti nei quali l'isolamento è avvenuto nei mesi di giugno e luglio 2020 per l'indisponibilità dei dati dei ricoveri.

Si registra un tasso complessivo di 3,7 neonati positivi per *Citrobacter koseri* ogni 100 ricoveri presso la Terapia intensiva neonatale. La Tabella 9 mostra l'andamento dei tassi per 100 ricoveri nel periodo analizzato.

Tabella 9 – Tassi di ricovero di pazienti colonizzati o infetti da *Citrobacter koseri* per anno in terapia intensiva neonatale (aprile 2017- maggio 2020) inclusi i neonati senza segnalazione del peso

	da aprile 2017	2018	2019	fino a maggio 2020	Totale
Numero positivi per <i>Citrobacter koseri</i>	0	2	9	37	48
Totale ricoveri	359	470	364	110	1303
Tasso di per 100 ricoveri	0,0	0,4	2,5	33,6	3,7

L'inizio dell'attività di sorveglianza a partire da gennaio 2020 non permette di valutare il trend temporale. Il riscontro di colonizzazioni evidenziate su campioni effettuati presumibilmente su quesiti clinici (tamponi congiuntivali, su essudati e su altri substrati), evidenzia una prima circolazione del patogeno a partire dalla fine del 2018. Dopo l'inizio della ricerca sistematica del patogeno, avvenuta **nel periodo gennaio-maggio 2020 il tasso di positività al *Citrobacter koseri* è risultato essere 33,6 positivi ogni 100 ricoveri (colonizzazione o infezione) riscontro che conferma una elevata circolazione del patogeno. Tale dato è probabilmente sottostimato se si considera che le sorveglianza è stata ridotta dalla 9^a settimana alla 19^a settimana del 2020.**

Valutando unicamente le 5 infezioni certe e le 3 probabili ricoverate in TIN (non è stato conteggiato un soggetto con infezione certa, poiché ricoverato in TIP), il tasso di infezioni invasive da *Citrobacter koseri* in Terapia Intensiva Neonatale **risulta essere complessivamente dello 0,6 per 100 ricoveri**. La Tabella 10 evidenzia il passaggio da una completa assenza di infezioni invasive nel 2017 fino a raggiungere nel 2020 il 1,8 per 100 ricoveri, a fronte di un case mix sostanzialmente stabile, definito utilizzando la percentuale di soggetti con peso alla nascita inferiore ai 1500 g (maggior rischio).

Tabella 10 – Tassi di infezioni invasive da *Citrobacter koseri* in terapia intensiva neonatale per peso alla nascita (aprile 2017- maggio 2020).

	da aprile 2017	2018	2019	fino a maggio 2020	Totale
Infezioni invasive	0	1	5	2	8
Totale ricoveri	359	470	364	110	1303
Tasso infezioni invasive per 100 ricoveri	0,0	0,2	1,4	1,8	0,6
Totale ricoveri a rischio (peso alla nascita <1500 g)	57	67	66	22	212
Tasso infezioni invasive per 100 ricoveri in soggetti a rischio	0,0	1,5	7,6	9,1	3,8

*un soggetto non è transitato in TIN

In sintesi, nel corso del periodo valutato **la TIN ha mantenuto un livello stabile di complessità**, stimato attraverso la percentuale dei neonati di basso peso alla nascita, contemporaneamente **si è osservato un incremento dei neonati colonizzati** (sicuramente indotto dall'incremento

della sorveglianza a causa degli eventi avvenuti) e dei neonati che hanno sviluppato infezione invasiva da *Citrobacter koseri*.

2.8 Valutazione specifica dei neonati con malattia invasiva

I 9 neonati con infezione invasiva presentano le caratteristiche riportate nella Tabella 11 (per i casi probabili si è utilizzata la data di inizio sintomi stimata sulla base di quanto riportato in cartella):

Tabella 11 - Peso alla nascita, età gestazionale, periodo di insorgenza dei sintomi/diagnosi di infezione e trattamento dei 9 pazienti con infezione invasiva

Iniziali	Età gestazionale (settimane)	Peso alla nascita (g)	Data nascita/ricovero	Data 1° coltura positiva/inizio sintomi (*)	Giorni dalla nascita	Terapia iniziale e prime modifiche	Note
D AE	30+3	1280	01/01/2018	17/11/2018	16	17/11 vancomicina+amikacina	Decesso in 24h
F N	29	1050	11/04/2019	19/04/2019	8*	20-21/4 inizia vancomicina+amikacina	Il 19-20/4 segnalate apnee, 20/4 CRP 4 mg/L, ma il 21/4 è 23
M JA	34+6	1900	20/06/2019	18/06/2019	5*	20/6 ampicillina+gentamicina+cefotaxime	Nato in altro centro, il 18/6 sintomi riferibili ad infezione inizia ampicillina+gentamicina; il 20/6 trasferito a Veronaper peggioramento; esami del 20/6 negativi microbiologicamente
V L	32+6	1986	06/10/2019	18/10/2019	12	18/10 inizia ampicillina+gentamicina 19/10 ampicillina+meropenem dal 25/10 + fosfomicina	Trasferito il 15/10, 17/10 peggiora inizia ampicillina+gentamicina sostituita poi con vancomicina e rientra a Verona
C F	32+5	1700	21/12/2019	26/12/2019	5*	10/1 gentamicina+ampicillina+cefotaxime; 13/1 meropenem+vancomicina	10/1 riscontro casuale di lesioni cerebrali ad ecografia transfontanellare; coltura e PCR su LCR negative, ma colonizzato da Ck; PCR positiva su LCR del 25/1 e 7/2 – diario: ristagno gastrico 26/12- 2/1 – 10 /1 CRP 6 mg/L (v.n. < 5 mg/L)
F B	33+3	1515	14/12/2019	10/01/2020	27	10/1 cefotaxime+ampicillina 13/1 meropenem+ampicillina	
C A	30	1680	05/03/2020	23/03/2020	18	23/3 vancomicina+amikacina, 24/3 meropenem+vancomicina	Comparsa sintomi il 21-22/3
G B	27+5	1070	22/04/2020	02/05/2020	11	3/5 vancomicina + amikacina; 4/5 vancomicina+meropenem	
I S	38+4	non disponibile	15/04/2020	15/05/2020	30	14/5 vancomicina+cefotaxime – 15/5 meropenem	

* per i casi probabili si è utilizzata la data di inizio sintomi stimata sulla base di quanto riportato in cartella

L'età gestazionale < 34 settimane era presente in sette dei 9 soggetti. Il peso dei neonati è disponibile in 8 dei 9 casi e nessun neonato è classificabile come ELBW, mentre 3 neonati sono classificabili come VLBW. Il neonato per cui non è stato indicato il peso era però affetto da grave cardiopatia, per cui si può considerare un aumento del rischio infettivo.

Tutte le infezioni sono documentate (microbiologicamente o clinicamente) in un periodo successivo al 3° giorno dopo la nascita, configurando una situazione in cui la trasmissione verticale è altamente improbabile, mentre appare elevata la probabilità di infezioni correlate all'assistenza trattandosi appunto di infezioni "tardive".

La lettura dei protocolli terapeutici ricevuti dalla Commissione in data 25/08/2020 (**PU01 Gestione del neonato a rischio di sepsi precoce, protocollo sepsi 2017 e linee guida SIN infettivologia 2016**) permette di fare le seguenti considerazioni:

- Il documento **PU01 gestione del neonato a rischio di sepsi precoce** rappresenta una revisione del 14/08/2020. La Commissione non può far altro che prendere atto di quanto riportato, **ma tale documento non risulta attinente per l'indagine ispettiva che è svolta per il periodo precedente**. Si rileva comunque che se tale aggiornamento fosse già stato utilizzato negli anni passati la definizione usata di sepsi precoce (7° giorno dopo la nascita anziché 3° giorno utilizzata anche nella guida SIN) giustificherebbe il trattamento in alcuni soggetti con infezione da *Citrobacter koseri*.
- Il **Protocollo sepsi 2017**: fa riferimento alle indicazioni del Neofax, testo di riferimento per la neonatologia. Si evidenzia l'assenza di riferimenti all'epidemiologia locale per la terapia iniziale delle sospette sepsi.

3. ANALISI DOCUMENTALE

3.1 Analisi dei verbali del Comitato Infezioni Ospedaliere, del Gruppo Operativo del Comitato Infezioni Ospedaliere e del gruppo Interdisciplinare e delle relazioni trasmesse da AOUIVR in Regione

Vengono analizzati i "VERBALI RIUNIONI" del Comitato infezioni ospedaliere dell'Azienda Ospedaliera e del gruppo interdisciplinare Integrata di Verona (Borgo Roma/Borgo Trento).

I Verbali trasmessi con nota a firma del Commissario dell'AUIVR (n. protocollo AOUIVR 37662 dell'8 luglio 2020) dovrebbero interessare le sedute nelle quali si è discusso di infezioni invasive

da *Citrobacter*. Sono stati prodotti quattro verbali CIO relativi all'anno 2018 (23/1/2018, 12/6/2018, 12/10/2018 e 12/12/2018), quattro verbali CIO relativi al 2019 (8/3/2019, 12/6/2019, 7/11/2019 e 19/12/2019), dieci verbali riunioni per l'anno 2020 (14/1/2020, 6/5/2020, 12/5/2020, 18/5/2020, 20/5/2020, 22/5/2020, 27/5/2020, 4/6/2020, 10/6/2020 e 1/7/2020), un verbale GIO del 4/2/2020 e un audit Rischio clinico dell'11/12/2019.

Viene inoltre analizzata la Relazione del Commissario dell'AUIVR, prot n. 36177 del 30/06/2020, trasmessa a questa Commissione in data 03/07/2020 da parte del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale della Regione Veneto, relativa alla specifica risposta dell'AUIVR alla richiesta del 16/06/2020 del Ministero della Salute. I contenuti sono indicati nei box e sono riferiti temporalmente alle riunioni.

I verbali CIO **del 2018 non evidenziano correlazioni dirette con i casi i *Citrobacter koseri***. Si riporta:

- la descrizione dell'attivazione della procedura per un sistema di allerta per microrganismi sentinella in Gecos (verbali del 23/01/2018, 12/06/2018 e 12/10/2018)
- Si evidenzia un *outbreak* in TIN/TIP di *Serratia marcescens* con menzione a modalità di trasmissione e agli interventi adottati non ulteriormente esplicitati (verbali CIO del 12/06/2018 e 12/10/2018)
- Corso FAD lavaggio delle mani (verbale CIO del 12/10/2018)

I verbali CIO **del 2019 non evidenziano alcuna correlazione** con gli eventi in esame se non l'illustrazione del "sistema di sorveglianza dei microrganismi sentinella Regionale" oltre ad altre attività di un comitato infezioni ospedaliere.

Dalla relazione del Commissario di AUIVR, prot n. 36177 del 30/06/2020, si evince che:

Anno 2019: durante il 2019 è stata diagnosticata nella TIN e TIP di AUIVR una infezione accertata e due casi di infezioni severe (**interessamento cerebrale ma ad eziologia non definita**)

FN nata il 11/04/2019 durante la degenza sviluppa quadro settico con segni e sintomi di interessamento cerebrale. In **data 05/05/2019 il campione inviato al Meyer di Firenze con referto di positività per *Citrobacter koseri* (PCR per 16S)**. In data 26/06/2019 viene trasferita all'ospedale Gaslini su richiesta del genitore.

MJ nato il 13/06/2019 presso ospedale San Bonifacio trasferito in data 20/06/2019 in TIN AOUIVR con quadro infettivo severo e grave danno cerebrale generalizzato. In data 16/07/2019 viene dimesso con diagnosi di sepsi neonatale, meningite, crisi convulsive e prematurità. **Diagnostica negativa** (AOUIVR e Meyer di Firenze). In data 30/07/2019 viene ricoverato nuovamente con diagnostica microbiologica sempre negativa. **In data 07/08/2019 drenaggio chirurgico accesso cerebrale positivo (Meyer di Firenze) per Citrobacter koseri (PCR per 16S). Dimesso in data 26/09/2019.**

(Ad integrazione, rispetto al caso del bambino MJ, è pervenuta una relazione del dott. Mauro Cinquetti Direttore dell'UOC Pediatria e Patologia Neonatale Ospedale San Bonifacio (Verona) prot. ULSS 9 n. 100703 del 24/06/2020, ricevuta il 24 giugno 2020, nella quale si indica la presenza di tampone oculare e emoculturale negativi per *Citrobacter koseri*, effettuati a San Bonifacio).

VL nato il 06/10/2019 trasferito presso l'Ospedale di Villafranca di Verona con diagnosi di RDS, lieve prematurità, gemello nato da cesareo. In data **18/10/2019 il neonato è nuovamente trasferito presso l'AOUIVR in TIP, dal liquor e dall'emocultura viene isolato Ck.** Deceduto in data 29/03/2020.

Si effettua indagine epidemiologica retrospettiva degli isolamenti da materiali clinici in TIN e TIP dal 2016: si evidenzia un caso sporadico, **DE nato il 01/11/2018 e deceduto 18/11/2018**, con isolamento di Ck da emocultura.

Nel verbale della riunione del **14/01/2020**, come unico punto all'OdG vi è riportato "*analisi dei casi colonizzati da Citrobacter Koseri in TIP/TIN*". Nella sintesi di discussione si dà riscontro a casi di colonizzazione da tale microrganismo presso la TIN "*a partire dal 2018 anche alla luce dell'audit per un caso ascrivibile allo stesso microrganismo condotto dal Risk Manager il giorno 06/12/2019*". I casi indicati meritevoli di attenzione **durante la prima settimana di gennaio** ed "*ancora attualmente ricoverati e positivi*" alla data dell'incontro erano:

- **MA nos. 19125240** richiesta n.201912270465 del 27/12 indicata "*dimessa a domicilio*"
- **ID nos. 19140367** richiesta n.201912270378 del 27/12 indicata "*trasferita all'ospedale di Legnago*", clinicamente negativa

- **M (ex A alla nascita) LL nos. 19139513** richiesta n.201912270378 del 24/12, ancora ricoverata
- **CA nos. 1914069** richiesta n.201912310243 risultato negativa e 202001030190 risultato “rare colonie di Citro K) poi ripetuto con risultato negativo.
- **BL nos. 19133613** richiesta n. 202001020520 ricoverata in TIN in corso le colture e la **gemellina F** ricoverata in TIP per meningite (rientrata da casa).

I ceppi di *Citrobacter koseri* isolati risultano essere sensibili agli antibiotici. Vengono inoltre descritte le misure adottate indicando l’isolamento da contatto per i pazienti positivi, la rivalutazione delle norme igienico-sanitarie, il rinforzo ai genitori delle norme di prevenzione. Inoltre viene deciso di avviare la sorveglianza attiva attraverso uno screening universale, settimanale di tutti i nuovi pazienti a partire dal 15/01/2020 (tampone naso-faringeo, congiuntivale e urinocoltura) per un periodo iniziale di quattro settimane. Uso dedicato dei farmaci e di tutti i dispositivi per i colonizzati e procedure per la definitiva cessazione di utilizzo dei farmaci multidose a favore del monouso.

Si dispongono le rilevazioni ambientali, il servizio Igiene effettuerà il sopralluogo.

Si dispone infine di eseguire il ricondizionamento ambientale (cloro 5000 ppm superfici e 1400 ppm per dispositivi) e la **conservazione dei ceppi di *Citrobacter* isolati.**

Dalla relazione del Commissario di AOUIVR, prot n. 36177 del 30/06/2020, si evince che:

FB nato il 14/12/2019 stata dimessa il 02/01/2020 con diagnosi di prematurità lieve, gemello da taglio cesareo. Viene ricoverato tramite passaggio per il PS in TIN il **10/01/2020 con diagnosi di sospetta meningosepsi neonatale.** Prelievo di liquor positivo per CK.

CF nato il 21/12/2019 e a controllo ecografico pre dimissione vengono segnalate aree iperecogene a livello cerebrale. Coltura liquor negativa, Tampone nasale positivo per CK in data 11/01/2020. Il 31/01/2020 positività al test molecolare **per *Citrobacter spp* (PCR per 16S) su materiale prelevato da puntura cerebrale su ascesso positivo (esame eseguito presso Meyer di Firenze).**

Nel Verbale del GIO del 04/02/2020 viene indicata la presenza di una nuova positivizzazione su tampone congiuntivale di una bimba negativa all’entrata. Si decide di campionare il *pool*

dei latti donati e i latti/integratori prodotti per la TIN, anche se poi nello stesso verbale viene indicato “*non verranno eseguiti i tamponi del pastorizzatore e il pool dei latti donati perché già eseguiti*”.

Il gruppo multidisciplinare si riunisce nuovamente dopo circa quattro mesi.

Nel verbale del gruppo interdisciplinare **del 06/05/2020** vengono indicati ulteriori quattro casi positivi (oltre i sei discussi a gennaio) presenti in struttura, dei quali due colonizzati (gemelli) e due infetti (*fase di start secondo outbreak*). Si indica come **i 10 casi isolati risultino clonali alle analisi molecolari (PFGE)**. I pazienti sono isolati a *coorte* e si indica la necessità di separare i positivi dai negativi e di dividere in aree *l'open space* della stanza intensiva. **Si riprende lo screening settimanale di tutti i ricoverati, contestualmente precisando che in quel momento venivano effettuati i tamponi di screening alla nascita.** I prelievi ambientali sono risultati tutti negativi. Si prevede inoltre l'esecuzione di tamponi faringei e sulle mani del personale.

Dalla relazione del Commissario di AOUIVR, prot n. 36177 del 30.06.2020, si evince che:

CA nato il 04/03/2020 presso Ospedale Pederzoli di Peschiera del Garda e trasferito in TIN nel corso della degenza, il neonato sviluppa lesioni cerebrali il **23/03/2020 e risulta positivo per CK.**

GB nato il 22/04/2020 ricoverato in TIN con **liquor e emocoltura positive per CK il 3/5/2020.** (conferma Meyer PCR 16S).

IS nato 15/04/2020 ricoverata in TIP, il **15/05/2020 risulta positiva per CK.**

Nel verbale del gruppo interdisciplinare **del 12/05/2020** si indicano **14 pazienti positivi per *Citrobacter koseri*** (12 colonizzati e 2 infetti) su 20 ricoverati (**70% dei ricoverati in TIN**) più un infetto ricoverato in Terapia Intensiva Pediatrica. ***Fenomeno epidemico che fa seguito ad uno analogo tra dicembre-gennaio 2020 costituito da 10 pazienti.*** **Si indica che lo screening ai pazienti era stato interrotto il 19/02/2020 senza indicarne la motivazione.** Le indagini ambientali non hanno evidenziato positività (**100 campioni ambientali compresi i punti acqua**). Tra le attività programmate: la separazione delle stanze di degenza (infetti, in attesa esito del tampone, non infetti), revisione delle procedure di accesso in TIN per contenimento del rischio, tamponi personale e ambiente, valutazione aderenza ai protocollo e indagine epidemiologica sulle cartelle cliniche.

Verbale gruppo interdisciplinare del **18/05/2020** si evidenziano **10 bambini ricoverati in area rossa (positivi per *Citrobacter koseri*)**. Si indica che nonostante le precauzioni adottate **tre bambini precedentemente negativi si sono positivizzati nel fine settimana in area gialla** e pertanto vengono trasferiti in area rossa. Si istituisce un registro contatti in area verde al fine di valutare i contatti di eventuali nuovi positivi. Si proseguono gli accertamenti ambientali. Inizio dello screening del personale. **Viene riferito che il Commissario dell'AOUIVR per tutelare la salute del nascituro ritiene necessario trasferire le gravide a rischio in altri centri per attuare accurata bonifica ambientale.**

Verbale gruppo interdisciplinare del **20/05/2020** situazione invariata rispetto alla precedente riunione. Avvio campionamento presso il lactarium.

Verbale gruppo interdisciplinare del **22/05/2020** situazione invariata rispetto alla precedente riunione. **Si decide di confermare il non accoglimento di gravide in età gestazionale <33 settimane +6.**

Verbale gruppo interdisciplinare del **27/05/2020**, i ricoverati in area infetti sono sempre 10 e vengono indicate iniziali dei neonati e date di nascita

- MA nato il 10/5/2020 (pos 14/05/2020)
- RR nato 16/04/2020 (pos 05/05/2020)
- S KS nato il 01/03/2020 (pos 27/05/2020)
- BR nato il 23/04/2020 (reingresso)
- GB nato il 22/04/2020 (pos 05/05/2020)
- BA nato il 17/03/2020 (pos 05/05/2020)
- BV nato il 7/04/2020 (pos 08/05/2020)
- CR nato il 29/03/2020 (pos 05/05/2020)
- TN nato il 6/05/2020 (pos)
- PS nato il 13/04/2020 (pos 05/05/2020)

Viene indicata la terapia da adottare (*Cefezime* per os al dosaggio di 8 mg/kg).

Si indicano i risultati della *stewardship* nel personale (infermiera osservatrice) che indica che il **personale rispetta le indicazioni condivise, tuttavia sono stati rilevati alcuni episodi soprattutto durante le urgenze su cui è opportuno intervenire per rinforzare i comportamenti corretti.**

Vengono descritti alcuni comportamenti non corretti rilevati dal 15/05/2020 al 26/05/2020 (utilizzo di cellulare da parte del genitore senza igiene, prodotti in uso senza data apertura e senza tappo, utilizzo ecografo in zona rossa, porta aperta, ingresso medico che esegue EEG senza seguire i percorsi, genitori non aderiscono ai percorsi, mancanza dell'igiene delle mani, contenitori rifiuti distanti dall'Unità di vita del paziente e mancanza di foglio accessi nelle zone gialle e rosse).

Tutti i campioni ambientali effettuati hanno **dato esito negativo**. Si riesegue la pulizia degli ambienti. Si indica *“fatta analisi con servizio tecnico. Non prevista sostituzione miscelatori. In base agli esiti degli esami si valuterà il posizionamento dei filtri. L'acqua del OdB è trattata con biossido di cloro”*.

L'analisi eseguita sui tre bambini positivizzati da area gialla **non ha rilevato elementi comuni caratterizzanti**.

Viene indicato lo stato dell'arte dell'indagine con tamponi al personale, alla data di verbalizzazione risultano completati gli esami su 59 soggetti (per tutte le sedi di tampone previste).

Verbale gruppo interdisciplinare del **04/06/2020, ripercorre le tappe principali**

- MA nato il 10/05/2020 (pos 14/05/2020)
- RR nato 16/04/2020 (pos 05/05/2020)
- S KS nato il 01/03/2020 (pos 27/05/2020)
- BR nato il 23/04/2020 (reingresso)
- GB nato il 22/04/2020 (pos 05/05/2020)
- BA nato il 17/03/2020 (pos 05/05/2020)
- BV nato il 07/04/2020 (pos 08/05/2020)
- CR nato il 29/03/2020 (pos 05/05/2020)
- TN nato il 06/05/2020 (pos)
- PS nato il 13/04/2020 (pos 05/05/2020)
- SC nato il 21/05/2021 (pos 30/05/2020)

Il verbale indica che alla data del 04/06/2020, 12 neonati sono stati accolti in TIP a seguito di parti avvenuti a Verona.

I campioni ambientali fino al 04/06/2020 danno tutti esito negativo ad esclusione di **isolamento di *Pseudomonas* sui filtri rompigetto** e si procede alla loro manutenzione. In corso analisi ambientale stanza rossa.

Verbale gruppo interdisciplinare **del 10/06/2020**, viene discussa la necessità di chiusura temporanea al fine di modificare gli ambienti, ma viene sottolineato che la proposta dovrà essere sottoposta al Commissario AOUIVR per la sua validazione.

Si riferisce che dall'inizio della sorveglianza ovvero *dalla positività di GB nata il 22/04/2020* nel mese di maggio non sono stati riscontrati ulteriori casi di infezione. I bambini POSITIVI ricoverati sono i seguenti

- S KS nato il 01/03/2020 (pos 27/05/2020)
- GB nato il 22/04/2020 (pos 05/05/2020)
- BV nato il 07/04/2020 (pos 08/05/2020)
- CR nato il 29/03/2020 (pos 05/05/2020)
- FA nato il 26/05/2020
- SE nato il 26/05/2020
- AS nata il 05/06/2020 ricoverato in stanza 1 della TIP

L'analisi genotipica indica che i **"ceppi identificati sono identici"**.

Al 04/06/2020 il personale eleggibile era costituito da 283 unità, di questi risultano tamponati 228 soggetti (80.6%) e gli accertamenti sono stati completati in 184 soggetti (65%). Tra il personale analizzato viene indicata la positività di due persone che non sono coinvolte nell'assistenza ai neonati. **Nessuno del personale TIP/TIN è risultato positivo.**

Dalla relazione del Commissario di AOUIVR, prot n. 36177 del 30.06.2020, si evince che:

Da 15 maggio 2020 si indicano 313 persone da screenare ed alla data della relazione 294 hanno completato lo screening. Di questi solo due soggetti non impiegati in ambito assistenziale all'interno del TIN/TIP sono risultati positivi (un'addetta alle pulizie e un tecnico di radiologia immediatamente allontanati dalle sezioni).

Nessun campione ambientale eseguito è risultato positivo.

Verbale gruppo interdisciplinare **del 01/07/2020** vengono indicate positività per CK in alcuni campionamenti ambientali effettuati presso i punti acqua TIN e TIP dell'Ospedale Donna

Bambino (ODB). Si dispone il posizionamento dei filtri assoluti in oncoematologia pediatrica e lactarium, degenti ostetricia e ginecologia e progressivamente in tutti i rubinetti dell'ODB. Lavaggio dei neonati esclusivamente con acqua sterile e utilizzo di gel alcolico per igiene delle mani degli adulti e si predispongono un piano di campionamento dei punti acqua e l'analisi dei processi presso il lactarium. Viene inoltre indicato che la produzione del latte dovrà avvenire presso altre strutture. Valutazione delle correlazioni di presenza di *Pseudomonas* e Ck nei punti acqua del TIN e del TIP e alert microbiologico nel caso di positività ambientali per Ck e presenza su substrati sterili.

Verbale del **06.07.2020** viene richiesta la raccolta di tutti i risultati dei campionamenti ambientali, una valutazione dettagliata dell'impianto idrico dalla progettazione alla manutenzione. Viene richiesto il registro manutenzione dell'impianto ed eventuali cambi dei rompigitto e delineati nuovi campionamenti oltre alle azioni di miglioramento della rubinetteria. Viene inoltre indicata la produzione di un documento con l'elenco dei campionamenti eseguiti sull'impianto idrico.

Verbale del **10.07.2020** viene approfondita la problematica del sistema idrico con la proposta delle eventuali soluzioni e la formazione di un team internazionale di studio. Viene richiesta la verifica delle procedure e affrontato il problema relativo alla positività da *Pseudomonas*, attraverso l'installazione degli specifici filtri assoluti in tutte le aree critiche e si verifica la possibilità di inserire l'impianto di biossido di cloro anche nell'acqua fredda oltre alla verifica delle percentuali di biossido di cloro nei punti terminali.

3.2 Analisi delle indagini ambientali

Relativamente alle analisi ambientali sono stati analizzati:

- file riepilogative delle analisi ambientali richiesti dalla Commissione Ispettiva il 26/06/2020 e forniti in sede di visita della Commissione Ispettiva presso l'AOUIVR avvenuta in data 17/07/2020;
- referti delle analisi ambientali risultate positive per *Citrobacter koseri*, effettuate presso l'UOC Microbiologia e Virologia di AOUIVR;
- relazioni delle indagini ambientali effettuate sulle matrici ambientali e sui rubinetti presenti nelle sale di degenza, a cura del laboratorio della Sezione di Igiene del Dipartimento di

Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona (relazioni del 16/06/2020 e del 10/07/2020);

- referto dei controlli effettuati dal Dipartimento di Prevenzione AULSS 9 (SIAN) presso il lactarium di AOUIVR per la potabilità dell'acqua (24/06/2020);
- referti delle analisi dei campioni di acqua prelevati nei giorni 01/07/2020, 02/07/2020, 06/07/2020, 07/07/2020, 08/07/2020, 09/07/2020 ed effettuati presso il Laboratorio Fratini, Ecochem s.r.l..(VI);
- Epidemiological Report di University Medical Center Groningen per le analisi di caratterizzazione molecolare (03/08/2020);
- verbale delle riunioni del Gruppo Operativo del Comitato Infezioni Ospedaliere del 04/02/2020 e verbali del gruppo interdisciplinare di AOUIVR istituito per la problematica delle infezioni da *Citrobacter koseri*;
- relazione trasmessa dal Commissario di AOUIVR al Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale con nota prot. 36177 del 30/06/2020;
- documenti sulle modalità di campionamento dei biberon (e-mail della Coordinatrice Infermieristica della TIN/TIP, inviata alla Direzione Medica AOUIVR in data 09/07/2020);
- informazioni acquisite dal Direttore UOC Pediatria ad indirizzo critico sulle modalità di prelievo dei frangiflusso per le analisi ambientali (e-mail del 22/07/2020, inviata alla Direzione Medica il 22/07/2020).

Dall'analisi documentale si rileva:

- Verbale del 14/01/2020: viene definito l'avvio di indagini ambientali da svolgersi tramite tamponi delle superfici (monitor, cassette radiografiche, culle, lavandini, isole neonatali);
- 16/01/2020-21/01/2020: riferiti 70 campionamenti ambientali su 200 articoli, su diverse matrici, con esito negativo per *Citrobacter koseri*. Le analisi sono state eseguite dalla UOC di Microbiologia dell'AOUI (Relazione trasmessa dal Commissario di AOUIVR al Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale con prot 36177 del 30/06/2020 e verbale del 06/05/2020 nel quale sono riferiti negativi gli esiti delle analisi ambientali effettuate a fine gennaio 2020, effettuati su termoculle aperte e chiuse, ecografo, monitor, ventilatori, umidificatori, colonne, defibrillatori, pc, telefoni, lavandini, dispenser sapone, punti erogazione acqua, manopole di apertura, fonendoscopi, scaldabiberon, pompe infusione, bilance, lampade,

saturimetri dell'UO TIN e terapia semintensiva neonatale e apparecchiature presso le 4 isole neonatali della Sala Parto). Nella stessa relazione prot 36177 del 30/06/2020 sono riassunti anche gli esiti dei successivi campionamenti effettuati da maggio 2020 *“da maggio 2020 si è rifatto il campionamento ambientale estendendo l'attenzione anche al gruppo Parto e alle Sale Operatorie dell'Ostetricia oltre che ad altri substrati della TIN e TIP che non erano stati tamponati precedentemente, effettuando circa 100 campionamenti su altrettanti articoli. Inoltre il 27 e 29 maggio 2020 a cura del laboratorio della Sezione di Igiene dell'Università degli Studi di Verona sono stati eseguiti campionamenti ambientali in TIN in particolare acqua, aria e tamponi sui rubinetti presenti nelle sale di degenza. **Le analisi su questi campionamenti non hanno rilevato crescita di Citrobacter koseri.** E' stato inoltre predisposto un piano di campionamento ambientale periodico per monitorare in continuo la situazione”*. Nei verbali del Gruppo Interdisciplinare di seguito analizzati sono riportati i riferimenti a tali campionamenti, successivi a gennaio 2020.

- Verbale GIO del 04/02/2020: concordato l'invio alla UOC Microbiologia e Virologia di AUOIVR (Borgo Roma) di campioni ambientali da pastorizzatore, pool dei latti donati e latti/integratori prodotti per la TIN. Nello stesso verbale è poi riportato *“non verranno eseguiti i tamponi del pastorizzatore e il pool dei latti donati perchè già eseguiti”*
- Verbale del 12/05/2020: si definisce di **far effettuare indagini su matrici ambientali presso il laboratorio della sezione di Igiene Medicina Preventiva Ambientale Occupazionale dell'Università degli Studi di Verona** e di ripetere tamponi ambientali presso il Lactarium per monitorare il processo di gestione del latte (riscontrato negativo nei precedenti controlli) e dei dispositivi utilizzati (bottiglie ecc)
- Verbale del 18/05/2020: ribadito quanto già previsto nel verbale del 12/05/2020.
- Verbale del 20/05/20: avviato il campionamento presso il Lactarium, a cura dell'Ufficio Igiene.
- 22/05/2020: l'Ufficio Igiene di AOUIVR ha effettuato dei tamponi ambientali, presso il Lactarium e presso le Sale Parto e Sale Cesari (verbale 27/05/2020)
- 23/05/2020 l'Ufficio Igiene di AOUIVR ha effettuato dei tamponi ambientali nei filtri rompigitto nella stanza verde e gialla (verbale 27/05/2020),
- 26/05/2020 l'Ufficio Igiene di AOUIVR ha effettuato dei tamponi su tiralatte dell'area verde, gialla e rossa (verbale 27/05/2020),

- 27/05/2020 l'Ufficio Igiene di AOUIVR ha prelevato dei campioni di aria e acqua (verbale 27/05/2020).
- 27/05/2020 e 29/05/2020: eseguite ulteriori indagini ambientali sulle matrici acqua, aria e tamponi sui rubinetti presenti nelle sale di degenza, a cura del Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona, presso il cui laboratorio della Sezione di Igiene sono state effettuate le analisi. I punti di campionamento sono stati individuati in accordo con la Direzione Medica e con il personale sanitario della Struttura. Oltre alla matrice acqua sono stati effettuati anche campionamenti sulle superfici dei lavandini (nel punto del foro di scarico) e nella superficie interna del rubinetto, previa rimozione del rompigitto, per un totale di 9 fori di scarico dei lavandini e 10 rubinetti testati il 27 e 29 maggio 2020. **In nessuno dei campioni analizzati è stata rilevata la presenza di *Citrobacter koseri***. Si evidenzia tuttavia la presenza di una carica batterica superiore a 300 UFC/L, con crescita di colonia di Bacilli Gram negativi ossidasi positivi sui campioni di acqua prelevati presso il lavandino del personale sanitario, e presenza di *Pseudomonas aeruginosa* (2 UFC/L) nell'acqua prelevata in altro lavandino. Dai campionamenti su superfici è stata accertata in un lavandino la presenza di *Pseudomonas oryzaehabitans*, microrganismo patogeno opportunisto caratterizzato dalla capacità di resistere all'azione disinfettante del Cloro e di persistere nel *biofilm*. In un campionamento effettuato nei rubinetti, si è rilevata la presenza di *Stenotrophomonas maltophilia*. Gli esiti di tali analisi microbiologiche sono contenuti nella relazione, trasmessa alla Direzione Medica Ospedaliera di AOUIVR in data 16/06/2020, nella quale vengono descritte le criticità dello stato della rete idrica nella quale, "pur non essendo stato ritrovato *Citrobacter koseri* nei campioni analizzati, tuttavia sono stati isolati alcuni microrganismi indicatori di contaminazione che potrebbero essere patogeni "di per sé" o di una possibile liberazione a spot del bacillo in studio"
- 23/06/2020 prelevati i frangiflusso di alcuni rubinetti di TIN e TIP dal personale tecnico della ditta Verso, secondo specifica procedura che prevede il cambio guanti ad ogni rubinetto, la disinfezione degli strumenti usati per lo smontaggio, e l'invio dei rompigitto in sacchetto singolo alla UOC Microbiologia di AOUIVR per successive analisi: **4 frangiflusso sono risultati positivi per *Citrobacter koseri*** (Verbale del 01/07/2020, referti microbiologici ambientali dell'UOC Microbiologia e Virologia forniti il 27/07/2020, modalità di prelievi ambientali dei

frangiflussi descritta nella email del 22/07/2020 Epidemiological Report di University Medical Center Groningen)

- 25/06/2020, 26/06/2020, 27/06/2020, 30/06/2020: effettuati prelievi su biberon, analizzati presso l'UOC Microbiologia e Virologia di AOUIVR: **11 esami sono risultati positivi per *Citrobacter koseri***, e sono riferiti a due bambini (PM, d.n. 11/06/2020, e WA, d.n. 15/06/2020) (referti microbiologici ambientali dell'UOC Microbiologia e Virologia forniti il 27/07/2020). Alcuni prelievi sono stati effettuati sulla superficie esterna del biberon, altri sulla superficie interna. Per due campionamenti positivi (1 tampone all'esterno del biberon del paziente PM del 25/06/2020 e 1 tampone all'esterno del biberon del paziente WA del 30/06/2020), nello schema riassuntivo fornito dalla Coordinatrice infermieristica TIP e TIN, al direttore della Direzione Medica, è precisato che il *"tampone è stato eseguito prima del pasto, biberon trattato con mani pulite e guanti"*. Per altre 8 positività su superficie interna è riportata la procedura di campionamento *"Tamponato il latte rimanente alla fine del pasto dopo aver alimentato il bambino"*. Si rileva che nello schema riassuntivo della dott.ssa Tosin non è menzionato un tampone effettuato all'interno del biberon del paziente PL del 25/06/2020, presente invece tra i referti microbiologici dell'UOC Microbiologia e Virologia. **Importante evidenziare che per entrambi i pazienti PM e WA erano presenti positività su campioni di sorveglianza clinica per screening (tampone rettale) in data 23/06/2020, prima del riscontro delle prime positività ambientali su biberon.**
- 24/06/2020: effettuati controlli per la potabilità dell'acqua, dal Dipartimento di Prevenzione AULSS 9 (SIAN) presso il *lactarium* di AOUIVR. Il campione di acqua è stato analizzato presso il laboratorio ARPAV e le analisi biologiche e chimiche effettuate hanno evidenziato che i valori dei parametri analizzati sono conformi ai limiti stabiliti dal D.Lgs n. 31/2001 e s.m.i (rapporto di Prova n. 751088 rev 0).
- 01/07/2020: effettuati ulteriori campionamenti ambientali presso il laboratorio della Sezione di Igiene del Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona. 2 campionamenti sono stati effettuati su matrice acqua e 13 su superfici, delle quali in 4 casi erano relative a lavandini/lavello, previa identificazione dei punti di campionamento sempre in accordo con la Direzione Medica e con il personale sanitario della Struttura. Anche in tali campionamenti **non è stata rilevata la presenza di *Citrobacter koseri*. Tuttavia è stata**

riscontrata la presenza di *Pseudomonas aeruginosa* e di *Enterobacteriaceae*, rispettivamente sulla superficie del foro di due lavandini. Gli esiti di tali analisi microbiologiche sono contenuti nelle relazioni trasmesse alla Direzione Medica Ospedaliera di AOUIVR in data 10/07/2020.

- Verbale del 06/07/2020: si discute dei controlli microbiologici previsti su latte crudo e latte congelato, dell'esigenza di specificare i microrganismi tollerati nel latte crudo non pastorizzato, dei controlli già effettuati presso il Lactarium e sugli scalda-biberon (con riscontrata positività per *Acinetobacter loffi*), e su altri punti campionati. Sono inoltre citate **13 positività per *Pseudomonas* e altri microrganismi sui filtri (rompigetto) dei rubinetti riferite a Maggio 2020**, ma non è chiaro presso quale laboratorio siano stati analizzati i campioni. Dal verbale si evince la presenza di un sistema a Biossido di Cloro per il trattamento dell'acqua calda di rete. Non è noto se la ditta che gestisce l'impianto di biossido di Cloro effettui periodici controlli microbiologici sull'acqua di rete.
- Verbale del 10/07/2020: vengono riepilogati i volumi di tamponi ambientali, riferendo 117 tamponi ambientali nel mese di maggio 2020, 215 a giugno 2020 e 16 nel mese di luglio 2020. A luglio le analisi sono state concentrate sull'impianto idrico. Alcuni esami sono stati effettuati presso l'UOC Microbiologia dell'AOUIVR, alcuni presso un laboratorio privato a Vicenza, ed alcuni presso un terzo laboratorio specializzato a Milano. **La Direzione Medica comunica inoltre la decisione di non effettuare più analisi presso l'UOC Microbiologia di Verona, ma di inviare tutti i campioni presso il laboratorio specializzato (ditta Eurofins di Vimodrone –Milano).**
- Dall'analisi documentale, fornita il 17/07/2020, si rileva che le analisi dei campioni acqua prelevati nei giorni 01/07/2020, 02/07/2020, 06/07/2020, 07/07/2020, 08/07/2020, 09/07/2020 sono state effettuate presso il Laboratorio Fratini, Ecochem s.r.l. (VI) **Dall'analisi dei referti si rileva che la ricerca del genere *Citrobacter* è inclusa nel parametro "conta dei Coliformi", che in tutti referti risulta pari a 0 UFC/ml. Inoltre si osservano diverse positività per *Pseudomonas aeruginosa* (su 96 referti forniti, effettuati nel laboratorio Fratini di Vicenza per il periodo dal 01/07/2020 al 09/07/2020, si osservano 7 referti con positività per *Pseudomonas aeruginosa*).**

- Dai referti delle analisi microbiologiche ambientali, effettuate presso l'UOC Microbiologia e Virologia di AUOIVR, si riporta la seguente tabella riepilogativa, che riporta le 4 positività per *Citrobacter koseri* sui rompigitto (definiti "filtri" nei referti) dei rubinetti e le 11 positività per *Citrobacter koseri* su biberon (Tabella 11).

Tabella 11 - Riepilogo delle analisi ambientali positive per *Citrobacter koseri* effettuate presso l'UOC Microbiologia e Virologia di AUOIVR.

Nome Campione	Sede	Data prelievo	Indagini molecolari eseguite presso University Medical Center Groningen	Laboratorio dove è stata riscontrata la positività per <i>Citrobacter koseri</i>
CNQ STANZA TO 051-PORTA L09 FILTRI RUBINETTO	Rompigitto rubinetto	23/06/2020	WGS MLST	UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ PORTA P043-STANZA L05 FILTRI RUBINETTI	Rompigitto rubinetto	23/06/2020		UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ PORTA P00143-STANZA L16 FILTRI RUBINETTI	Rompigitto rubinetto	23/06/2020	WGS MLST	UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ STANZA TO 230-PORTA L44 FILTRI RUBINETTI	Rompigitto rubinetto	23/06/2020		UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ TAMPONE BIBERON ESTERNO PL	BIBERON ESTERNO	25/06/2020	WGS MLST	UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ TAMPONE BIBERON INTERNO PIMAZZONI LEONARDO	BIBERON INTERNO	25/06/2020		UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ TAMPONE BIBERON INTERNO/LATTE PL	BIBERON INTERNO	26/06/2020	WGS MLST	UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ TAMPONE BIBERON INTERNO/LATTE WA	BIBERON INTERNO	26/06/2020		UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ BIBERON LATO INTERNO WA	BIBERON INTERNO	27/06/2020		UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ BIBERON LATO INTERNO PL	BIBERON INTERNO	27/06/2020		UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ INTERNO BIBERON WA	BIBERON INTERNO	28/06/2020	WGS MLST	UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ INTERNO BIBERON PL	BIBERON INTERNO	28/06/2020		UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ TAMPONE BIBERON ESTERNO WA	BIBERON ESTERNO	30/06/2020		UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ TAMPONE BIBERON INTERNO WA	BIBERON INTERNO	30/06/2020		UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR
CNQ TAMPONE BIBERON INTERNO PL	BIBERON INTERNO	30/06/2020		UOC Microbiologia e Virologia AUOIVR

Le analisi di caratterizzazione molecolare effettuate presso University Medical Center Groningen hanno evidenziato che i **5 ceppi analizzati (2 da rompigetto e 3 da biberon) presentano correlazione con il cluster epidemico dei pazienti ricoverati in TIN/TIP.**

3.3. Analisi di alcune procedure aziendali per la prevenzione del rischio infettivo associabile alla matrice acqua, in terapia intensiva neonatale, terapia intensiva pediatrica

Alla luce delle positività riscontrate sui campionamenti ambientali ed in considerazione della tipologia di infezioni e colonizzazioni riscontrate, oggetto di analisi di questa Commissione, sono stati richiesti ed analizzati i documenti e le procedure aziendali per le attività che prevedono l'impiego di acqua.

Tra le Procedure ed Istruzioni Operative emanate da AUOIVR, che prevedono l'utilizzo dell'acqua per la gestione dei degenti in Terapia Intensiva Neonatale e Terapia Intensiva Pediatrica, si evidenziano:

1. Istruzione Operativa Aziendale Tecnica, IAT IOO 17 rev 02 del 28/08/2015: "L'igiene delle mani: il lavaggio sociale ed il lavaggio antisettico". Come da indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono descritti il lavaggio sociale ed il lavaggio antisettico che prevedono l'impiego di acqua di rete.

Osservazioni: in ambito ospedaliero, il gold standard è rappresentato dall'igiene delle mani con soluzione alcolica, che in contesti con pazienti critici come la TIN e TIP, **dovrebbe superare il consumo minimo indicato dall'OMS pari a 20 litri/1000 giornate di degenza.** Inoltre, già il riscontro di *Pseudomonas aeruginosa* (riferite positività a maggio 2020, nel verbale 06/07/2020, non si è a conoscenza se vi fossero positività per *Pseudomonas* anche precedenti) ed altri patogeni nell'acqua di rete (relazioni del Laboratorio di Igiene del Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona sui campioni del 27/05/2020, 29/05/2020 e 01/07/2020) **avrebbe dovuto portare a formalizzare, almeno dal riscontro delle prime positività per *Pseudomonas*, specifiche indicazioni per operatori e per visitatori con raccomandazione esclusiva della soluzione alcolica per l'igiene delle mani in ogni possibile circostanza, prevedendone l'uso anche dopo eventuale lavaggio**

delle mani con acqua di rete. Dalla documentazione fornita non è noto se tali indicazioni siano state formalizzate, nè se siano state fornite indicazioni specifiche scritte anche ai familiari per l'esclusione dell'utilizzo dell'acqua di rete per l'igiene delle mani, aggiornando quanto contenuto nel libretto di accoglienza per i genitori "informazioni e regole per l'accesso in patologia e terapia intensiva neonatale", rev 4 del 12/12/2018, trasmesso ad Azienda Zero (allegato n. 20 della nota Prot AOUIVR 70571 dell'11/12/2019)

2. Istruzione Operativa di Unità Operativa- USD Patologia Neonatale, IU 120 304156, rev 2 del 01/01/2016: "Cure Igieniche".

A pag 2 della suddetta IO è riportato **"riempire la vaschetta personalizzata con una quantità idonea di acqua prelevata dal rubinetto dotato di filtro antibatterico".**

Osservazioni: dalla documentazione fornita, si rileva che è presente un sistema di disinfezione dell'impianto idrico con biossido di cloro, ma sembra che i filtri antibatterici terminali siano stati posizionati a luglio 2020.

Inoltre, l'osservazione di alcuni tamponi congiuntivali positivi per *Citrobacter koseri* potrebbe essere correlata a possibile contaminazione in corso di procedura di igiene dei neonati eseguita con acqua di rete.

3. Istruzione Operativa di Unità Operativa- UO TIN e Patologia Neonatale IU 134 308321 rev 1 del 18/08/2018 "Utilizzo ciuccetti".

A pag 2 della suddetta IO immergere il ciuccetto nell'Amuchina 2% (diluire 10 ml in 500 ml di acqua distillata)... **sciacquare con acqua sterile".**

Non vi sono osservazioni a riguardo.

4. Istruzione Operativa di Unità Operativa- UOC Pediatria ad indirizzo critico UO TIN e Patologia Neonatale IU 308531 rev 0 del 30/08/18 "Detersione disinfezione del mastosuttore".

Dopo le fasi di detersione e disinfezione, sono previste le fasi di risciacquo.

Osservazioni: non è precisato se il risciacquo sia previsto con acqua di rete o con acqua sterile, come invece è indicato nella IO "Utilizzo ciuccetti".

5. Istruzione Operativa di Unità Operativa – DAI Materno Infantile Lactarium, IU 304153 rev 0 del 18/11/15 "Gestione Pastorizzatore".

A pag 3. Dopo pulizia con prodotti disinfettanti è previsto un "risciacquo immediato con acqua e successiva asciugatura con panno pulito" "E' previsto un campionamento

microbiologico (a mezzo tamponi) per tutto l'anno, a mesi alterni (Febbraio, Aprile, ecc) con registrazione su MU 11.0.

Osservazioni: non sono state segnalate positività per *Citrobacter koseri* da tali campionamenti

6. PU 05- Prevenzione e controllo della Legionellosi in Ospedale Rev 0 del 01.07.2015.

Pag 14. Par 4.14 Provvedimenti: il flussaggio "Esecuzione regolare del flussaggio da parte del personale infermieristico e di assistenza"

Osservazioni: si rileva che non è prevista la registrazione dell'esecuzione dei flussaggi dei punti acqua terminali, pertanto non è possibile sapere la frequenza con cui essi vengono eseguiti. Dalla documentazione fornita (ACS Borgo Trento Flussaggi Automatici- Orologio 4 canali), si osserva la presenza di flussaggi automatici mensili che però non riguardano i punti terminali presenti nelle UU.OO oggetto di indagine, ma verosimilmente specifici punti dell'impianto a monte dei punti terminali. I flussaggi terminali sono interventi efficaci per la prevenzione delle infezioni trasmesse tramite l'acqua, in quanto favoriscono la distribuzione del biossido di cloro nell'impianto fino ai punti terminali.

7. Procedura manutenzione areatori/Rompigetto.

Assieme alla registrazione della manutenzione di areatori e rompigetto, dalla quale si osserva la sostituzione periodica degli stessi, a cadenza semestrale, con aeratori/rompigetto nuovi o rigenerati, è stata fornita una descrizione delle modalità di manutenzione areatori e rompigetto.

8. Gestione dei biberon: AOUIVR ha comunicato via mail che sono utilizzati biberon monouso.

3.4. Eventi formativi in ambito di prevenzione e controllo del rischio infettivo per il personale della patologia neonatale, terapia intensiva pediatrica e altri consulenti e figure trasversali

Con nota prot 49776 del 03/02/2020, in ottemperanza a quanto previsto dalla DGR 1402 del 01/10/2019 l'AOUIVR ha comunicato alla Direzione Regionale Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria, oltre al report riassuntivo sull'assetto organizzativo aziendale, l'attività formativa e di comunicazione svolta nel 2019.

Relativamente a quest'ultimo punto si rilevano eventi formativi nell' ambito di Prevenzione e Controllo del rischio infettivo, alcuni dei quali accreditati ECM ed altri non accreditati ECM.

Degli eventi effettuati si riportano:

- "igiene delle mani: lavaggio sociale e lavaggio antisettico" (6 edizioni per il personale AOUIVR non specificato, edizioni per il personale dei poliambulatori, per il personale tecnico di radiologia);
- "Rischio infettivo nell'assistenza (precauzioni standard e precauzioni specifiche)" (2 edizioni, personale sanitario non specificato)
- "prevenzione delle infezioni ospedaliere: igiene mani, comportamenti e precauzioni" (10 edizioni rivolte agli studenti di medicina, 2 agli studenti in formazione specialistica, 1 al corso di laurea per ostetriche, 3 edizioni studenti del corso di laurea Tecnici di radiologia, 1 al corso di Laurea in logopedia, 1 studenti CdL Ostetricia;
- Sorveglianza e controllo microrganismi MDR- aggiornamento delle procedure aziendali (2 edizioni per Coordinatori e Medici)
- "lavaggio mani, comportamenti e pulizia degli ausili" (4 edizioni per fisioterapisti, edizione per Personale Istituto Assistenza Anziani, per personale della centrale di sterilizzazione),
- "isolamento del paziente in area chirurgica- informazioni da dare ai pazienti e parenti, procedure da applicare e sistemi di isolamento" (personale chirurgie generali);
- "igiene delle mani e gestione del paziente con C. difficile (personale degenze geriatriche)
- "igiene delle mani e gestione del paziente colonizzato o infetto con microrganismi multiresistenti (infermieri day service)
- "precauzioni per tubercolosi"
- "progetto SAVE: formazione di *infection control* per il personale infermieristico e ed eventi formativi sulla *antimicrobial stewardship*
- *reprocessing* endoscopi (2 edizioni)

Dalla documentazione fornita non è possibile comprendere a quali eventi formativi abbia eventualmente partecipato il personale della TIN e TIP.

4. CONCLUSIONI

Dall'analisi dei dati ricevuti si evince come si sia verificato un evento epidemico all'interno della TIN e TIP dell'Ospedale Donna e Bambino di AOUIVR di infezioni da *Citrobacter koseri*. Considerando il periodo a partire dall'apertura dell'Ospedale Donna Bambino (01/04/2017 al 17/07/2020), sono stati identificati **91 soggetti positivi per *Citrobacter koseri* (88 positivi alla ricerca diretta dell'agente microbico, 2 casi con positività su indagini molecolari ed 1 positivo ad entrambe le indagini).**

Complessivamente 9 pazienti hanno sviluppato una patologia invasiva causata da *Citrobacter koseri* classificabile come certa o altamente probabile.

Il 72,8% dei pazienti positivi per *Citrobacter koseri*, sono pazienti ricoverati in Terapia Intensiva Pediatrica o in Terapia Intensiva Neonatale, dove a partire da gennaio 2020, oltre alle indagini microbiologiche richieste per motivi clinici, è stato avviato anche uno screening per specifico dei soggetti presenti.

Il **primo evento** si è manifestato nel novembre 2018. Nel corso del 2019 **non vi sono state effettuate segnalazioni che abbiano permesso l'identificazione del problema**, tanto che **nelle periodiche riunioni del CIO tale tematica non è mai emersa nonostante i 3 casi manifestatisi nell'ospedale donna bambino (aprile, agosto e ottobre)**. Durante il 2019 sono state condotte ricerche microbiologiche, eseguite su campioni inviati alla microbiologia presumibilmente per rispondere a quesiti clinici.

A partire dal Gennaio 2020, a seguito di **ulteriori 2 casi** manifestatisi nelle prime due settimane di gennaio, è stata condotta una sistematica ricerca del microrganismo, avviando anche uno screening su soggetti asintomatici fino al 19/02/2020.

La problematica è ricomparsa con **un caso** di patologia invasiva nel marzo del 2020 e con ulteriori **due casi** nel maggio 2020. Le analisi molecolari, effettuate su campioni prelevati da alcuni pazienti positivi per *Citrobacter koseri*, hanno rilevato la presenza di un *cluster* epidemico.

Esiste l'evidenza di una mancanza di comunicazione ad Azienda zero e Regione Veneto degli eventi come stabilito dalle Direttive Regionali e Nazionali, infatti le informazioni degli eventi sono inizialmente state apprese esclusivamente da mezzi mediatici. La relazione richiesta da Azienda Zero il 02/12/2019 e pervenuta alla stessa in data 11/12/2019, **conclude con la**

constatazione dell'assenza di colonizzazioni dello stesso microrganismo in altri neonati, la negatività di colture ambientali e la contestuale presenza di procedure specifiche nella Terapia intensiva neonatale finalizzate alla prevenzione delle infezioni ospedaliere.

L'assenza di qualsiasi comunicazione all'Azienda Zero da parte dell'AUIVR, inerente ad eventi epidemici, perdura fino alla mail del Risk Manager AUIVR del 22/06/2020. Si sottolinea come tale comunicazione sia successiva alla costituzione della presente Commissione. Inoltre, si osserva che nessun episodio sia stato considerato meritevole di essere segnalato come evento sentinella come invece previsto dal flusso ministeriale SIMES e come puntualmente esplicitato dalla DGR 2255/2016 ("n. 16 *Ogni altro evento avverso che causa morte o grave danno al paziente*").

Il gruppo interdisciplinare nel periodo dell'emergenza da *Citrobacter koseri* discute analiticamente il problema a partire dal 14/01/2020. Da tale data si iniziano le azioni di contenimento, l'avvio della sorveglianza e le rilevazioni ambientali specifiche effettuate dalla Microbiologia Clinica. Il CIO si è nuovamente incontrato il 04/02/2020 a seguito della rilevazione di una nuova positivizzazione. **Si interrompe la ricerca dei colonizzati, verosimilmente in relazione alla necessità di adattare le attività di laboratorio alle urgenti problematiche diagnostiche correlate alla pandemia COVID. La stessa riprende a maggio 2020.**

Da maggio 2020 si rileva un aumento degli isolamenti di *Citrobacter koseri* nella terapia intensiva neonatale. **La ripresa della screening dimostra come persista una elevata circolazione del batterio tra i neonati ricoverati in TIN (nei primi 5 mesi del 2020 sono stati interessati il 33,6% dei neonati e, in alcuni momenti, come riportato dai verbali, il coinvolgimento ha riguardato il 75% dei soggetti ricoverati).**

A partire da maggio 2020, nei reparti interessati dalla circolazione del *Citrobacter koseri*, vengono inoltre attuate una serie di misure preventive e organizzative che non portano tuttavia alla risoluzione del problema. L'AUIVR decide pertanto la non accettazione di gravidanze a rischio a partire dal 22/05/2020 nell'ospedale donna e bambino.

Non è noto quali informazioni e quale modalità di comunicazione siano state effettuate verso i familiari dei neonati coinvolti. L'attenzione ad una corretta comunicazione con i familiari e l'informazione precoce della presenza di un evento epidemico, reiterando le necessarie misure

educazionali preventive sono raccomandate anche in letteratura (M. Anthony et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Nov, 98 (6) F549-53).

I neonati di basso peso alla nascita sono ad elevato rischio di infezioni correlate alle pratiche assistenziali e la contaminazione dell'ambiente, dell'unità paziente e in ultima analisi delle mani del personale in assistenza rappresenta probabilmente il fattore "estrinseco" più importante. Su questi aspetti, dalla documentazione fornita **si evince che nella Terapia Intensiva Neonatale il volume di prodotti ad uso di soluzione alcolica per l'igiene delle mani è stato al di sotto degli standard minimi OMS (20 l/1000 giornate di degenza) nel 2018 e poco al di sopra di questo livello nel 2019.** Analoghe considerazioni possono essere fatte per la Terapia Intensiva Pediatrica. Questi valori non possono comunque essere considerati sufficienti data la tipologia di pazienti gestiti. Infatti il valore di riferimento OMS ha una valenza *hospital-wide*, ma non è accettabile in ambito intensivistico. Esaustiva in tal senso è un'indagine multicentrica relativamente recente, coinvolgente 395 terapie intensive europee, che ha rilevato un consumo mediano di **gel idroalcolico pari a 66 L/1000** giornate di degenza, con range compreso tra 33 e 103. (Hansen S et al. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1047–1051). Peraltro uno dei pochi studi disponibili in letteratura sul consumo di gel alcolico per l'igiene delle mani in una TIN riporta **consumi tra i 42 e i 79 l/1000** giornate di degenza, valutati su base trimestrale, valori da 2 a 4 volte superiori a quelli indicati dall'OMS come standard minimo (Tatarelli P et al *J Prev Med Hyg.* 2016;57(4):E185-E189).

Le analisi ambientali **nell'ultima settimana di giugno 2020 hanno rilevato la presenza di *Citrobacter koseri* sui rompighetto di alcuni rubinetti all'interno della TIN e TIP e sulle superfici interne ed esterne dei biberon**, utilizzati da due neonati risultati precedentemente positivi per *Citrobacter koseri*. **Inoltre, le indagini di caratterizzazione molecolare hanno evidenziato una correlazione tra gli isolati dai pazienti coinvolti nell'outbreak e quelli ambientali su rompighetto e biberon, definendone l'appartenenza ad un unico cluster.**

Come riportato nelle procedure sulla modalità per il campionamento, descritta dalla coordinatrice infermieristica, **in due campioni risultati positivi, il prelievo sulla parte esterna del biberon dovrebbe essere stato effettuato prima del contatto con il bambino** (che presentava già positività per *Citrobacter koseri*). Si ipotizza pertanto una contaminazione

secondaria dei biberon, verosimilmente correlata a procedure non corrette di gestione degli stessi.

Dalle indagini effettuate su acqua sono state rilevate alcune positività per *Pseudomonas aeruginosa*, e si osservano referti con crescita di colonie batteriche a 22° C e a 37°C. Tale parametro, seppur di scarso significato sanitario, è utile per valutare l'efficacia del trattamento dell'acqua.

All'interno delle procedure ed istruzioni operative della TIN e TIP, relativamente alla prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza, **si osservano indicazioni per procedure che prevedono l'utilizzo di acqua di rete.** Non è noto se tali procedure siano state aggiornate già successivamente al riscontro di *Pseudomonas aeruginosa* e di altri agenti infettivi nell'acqua di rete (dai verbali viene riferito il riscontro di positività per *Pseudomonas aeruginosa* già a maggio 2020). **Per l'igiene delle mani, non è noto se, in seguito al riscontro di positività di inquinanti ambientali su acqua, siano state formalizzate specifiche indicazioni per l'uso esclusivo di soluzione alcolica, sia per operatori sanitari che per i familiari in ogni circostanza possibile, prevedendo l'uso delle soluzione alcolica** anche dopo eventuale lavaggio delle mani con acqua (*M. Anthony et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013 Nov, 98 (6) F549-53*). Per le cure igieniche del bambino, nella specifica istruzione operativa è previsto l'impiego di acqua prelevata dal rubinetto dotato di filtro antibatterico, ma **dall'analisi dei verbali risulta che i filtri antibatterici terminali siano stati posizionati solo a luglio 2020.** Non è noto, inoltre, se nelle UU.OO. considerate venissero eseguiti flussaggi periodici ai punti terminali di erogazione dell'acqua, come previsto da specifica procedura aziendale per la prevenzione della *Legionellosi*. **Tali operazioni di flussaggio rappresentano uno strumento necessario anche per garantire la diffusione ottimale dei disinfettanti fino ai punti terminali dell'impianto.**

Dalle informazioni raccolte non è possibile definire quando sia iniziata la contaminazione ambientale, sia per assenza di positività per *Citrobacter koseri* nelle indagini ambientali condotte fino a fine giugno 2020, che per impossibilità di effettuare indagini di genotipizzazione sui primi campioni risultati positivi sui pazienti. È possibile che la contaminazione ambientale si sia diffusa in modo incontrollato e, nonostante le azioni intraprese, abbia determinato l'importante incremento delle colonizzazioni dei pazienti. La contaminazione ambientale associata ad una apparente insufficiente adesione alle procedure

di igiene delle mani, al possibile utilizzo anche dell'acqua di rete, sia da operatori che da familiari, quale alternativa alla soluzione alcolica per l'igiene delle mani e all'impiego dell'acqua da impianto idrico anche per altre procedure che riguardano la gestione dei neonati, sono probabilmente le concause che hanno portato alla diffusione, tramite contatto diretto e indiretto, del patogeno, alla colonizzazione dei pazienti e allo sviluppo di infezione invasiva. Infatti, il *Citrobacter koseri*, un enteropatogeno, in un contesto mediamente poco aderente alle misure comportamentali standard, può circolare in modo rilevante, indipendentemente dall'entità della contaminazione ambientale.

Queste osservazioni suggeriscono che il reparto **si sia trovato di fronte ad una contaminazione a partenza ambientale che ha portato ad una diffusione del patogeno, con comparsa di infezioni invasive**, con una iniziale sottostima e con il riconoscimento tardivo del problema da parte dei medici della TIN e con conseguente scarso coinvolgimento del Comitato Infezioni Ospedaliere almeno fino al 1° trimestre del 2020.

La mancanza di una coerente visione multidisciplinare clinica ed epidemiologica del problema è indirettamente testimoniata, dalla valutazione dei protocolli di terapia forniti. L'ultima versione degli stessi si riferisce al 2017, quindi tiene conto solo parzialmente dell'importante evoluzione dei fenomeni di farmacoresistenza e dei recenti aggiornamenti della definizione di sepsi, avvenuti nella realtà epidemiologica italiana ed al livello internazionale negli ultimi anni. Analizzando tale documento, molto generico, si coglie al suo interno una sostanziale carenza di cultura infettivologica e di conseguenza di programmi di *antimicrobial stewardship*. Tale carenza è correlata verosimilmente all'assenza di una attività consulenziale strutturata e consolidata di tali specialisti all'interno della unità operativa. Ciò potrebbe avere avuto un ruolo non indifferente nella iniziale sottostima dell'evento epidemico che si andava sviluppando.