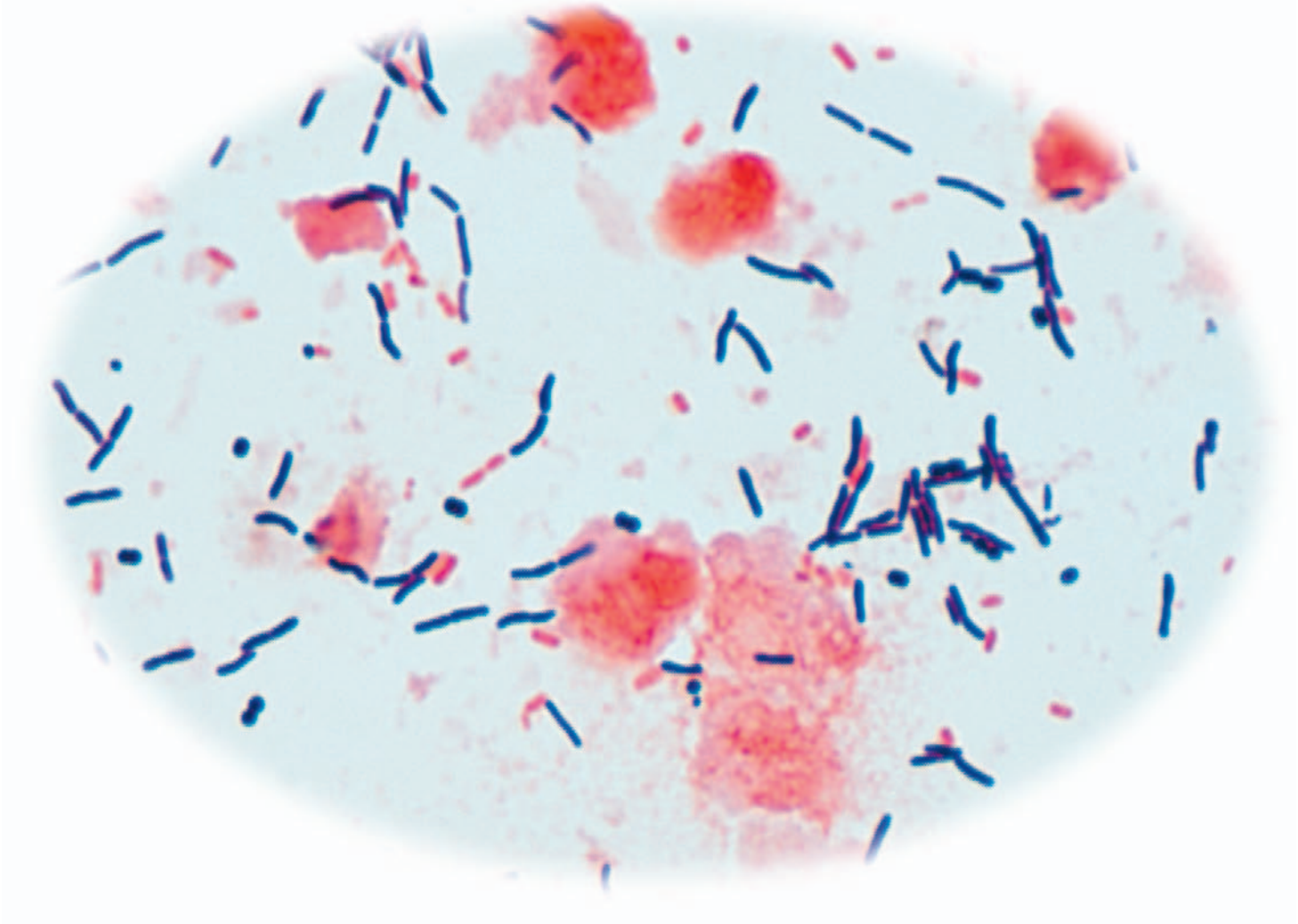
Supplemento al volume 1 — Numero 2 — aprile-giugno 2011

GIMPIOS

Giornale Italiano Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie

www.gimpios.it
www.simpios.it

Trimestrale - Poste Italiane SpA - Sped.Abb.Post.DL 353/03 (conv.L.46/04) art.1 comma 1, DCB Roma - ISSN 1122-407X - Fascicolo singolo € 20



Il Pensiero Scientifico Editore

DOCUMENTO DI INDIRIZZO

Prevenzione e controllo delle infezioni da Clostridium difficile

Revisione n° 1 — febbraio 2011

SOCIETÀ ITALIANA MULTIDISCIPLINARE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI NELLE ORGANIZZAZIONI SANITARIE

GImPIOS
Giornale Italiano Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie

www.gimpios.it

Organo Ufficiale
Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie

Direttore
Vilma Rigobello

Redattore Capo
Angelo Pan

Comitato di Redazione
Edoardo Carretto, Francesco Coiz, Elisabetta Esposto, Enrico Raineri

SIMPIOS
Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie

Presidente: Vilma Rigobello

Segretario: Antonio Goglio

Tesoriere: Matteo Moro

Past President: Cesarina Curti

Consiglio Direttivo: Silvio Brusaferro, Claudio Farina, Patrizia Farruggia, Giuseppe Ippolito, Maria Luisa Moro, Nicola Petrosillo, Gaetano Privitera, Roberto Serra, Paolo Spolaore, Grazia Tura, Pierluigi Viale

Presidente Comitato Scientifico: Angelo Pan

Comitato Scientifico: Edoardo Carretto, Francesco Coiz, Elisabetta Esposto, Enzo Carlo Farina, Martin Langer, Giorgio Liguori, Enrico Raineri, Roberta Rampazzo, Evelina Tacconelli

Delegati Regionali:
Anna Maria Buono (Molise);
Marina Busetti (Friuli Venezia Giulia);
Paolina Cavalcanti (Calabria);
Luca Fabbri (Trentino Alto Adige);
Paolo Fazii (Abruzzo);
Maurizio Fiorio (Umbria);
Antonio Macor (Piemonte e Valle d'Aosta);
Marcello Meledandri (Lazio);
Placido Mondello (Sicilia);
Ida Mura (Sardegna);
Gian Paolo Pagliari (Liguria);
Giampietro Pellizzer (Veneto);
Anna Poli (Toscana);
Mario Sarti (Emilia Romagna);
Liana Signorini (Lombardia);
Riccardo Smeraglia (Campania);
Luana Tantucci (Marche)

Revisori dei Conti: Rinaldo Citterio, Paolo De Paoli, Germano Pellegata

Sede: Via Farini, 81 - 20159 Milano
tel. 02 69 90 14 48 - fax 02 66 86 699
info@simpios.it - www.simpios.it

Supplemento al vol 1, n. 2, aprile-giugno 2011

DOCUMENTO DI INDIRIZZO

Prevenzione e controllo delle infezioni da Clostridium difficile

Revisione n° 1 – febbraio 2011

Questo documento è frutto della collaborazione di molte persone ed è stato condiviso con gli organi collegiali della SIMPIOS.
Hanno partecipato in particolare alla preparazione del documento:

***coordinatori**: Roberto Serra, Vilma Rigobello, Cesarina Curti e M. Luisa Moro (coordinamento generale)*

***partecipanti a gruppi di lavoro**: Caterina Cusano, Patrizia Lobati, Lorena Martini, Maria Mongardi, Teresa Rea*

***gruppo di lettura**: Silvio Brusaferro, Claudio Farina, Antonio Goglio, Nives Piccin, Gaetano Privitera, Franco Viganò, Pierluigi Viale*

*La **revisione n° 1**, condivisa con gli organi collegiali* SIMPIOS, *è stata curata da Cesarina Curti e Roberto Serra*

***gruppo di lettura**: Franca Averara, Antonio Goglio, Maria Luisa Moro, Angelo Pan, Vilma Rigobello, Pierluigi Viale, Carla Zotti*

INDICE

4 **Obiettivo del Documento**
4 **Acronimi**
5 **Le "Raccomandazioni" ESCMID - ECDC**

9 **1. Perché le infezioni da *Clostridium difficile* sono rilevanti**
- 1.1 *Clostridium difficile*
- 1.2 *Quadro epidemiologico*
- 1.2.1 *Le infezioni da C. difficile sono in aumento*
- 1.2.2 *Determinanti del nuovo quadro epidemiologico*
- 1.2.3 *Impatto clinico delle infezioni da C. difficile*
- 1.2.4 *Infezioni da C. difficile nelle strutture territoriali*
- 1.2.5 *Impatto economico delle infezioni da C. difficile*

11 **2. Modalità di trasmissione e fattori di rischio**
- 2.1 *Fisiopatologia e modalità di trasmissione*
- 2.2 *Fattori di rischio*

12 **3. Diagnosi di infezione da *Clostridium difficile***
- 3.1 *Definizione di caso per la sorveglianza*
- 3.2 *Diagnosi endoscopica e radiologica*
- 3.3 *Diagnosi di laboratorio*
- 3.3.1 *Protocollo diagnostico*
- 3.3.2 *Algoritmo diagnostico*
- 3.3.3 *Tipizzazione dei ceppi isolati*

15 **4. Strategie per la sorveglianza e il controllo delle malattie da *Clostridium difficile***
- 4.1 *Diagnosi tempestiva*
- 4.2 *Sorveglianza*
- 4.3 *Corretta gestione degli antibiotici*
- 4.4 *Formazione/informazione*
- 4.5 *Precauzioni di isolamento*
- 4.6 *Igiene delle mani*
- 4.7 *Igiene ambientale*
- 4.8 *Gestione di dispositivi e attrezzature*
- 4.9 *Misure da adottare in caso di epidemia*

23 **5. Bibliografia**

27 **Allegato A – La formazione continua del personale sanitario**
Esempio di una metodologia di Problem Based Learning (PBL)

31 **Allegato B – L'informazione a paziente e familiare**
1. *Fac simile di scheda informativa*
2. *Fac simile di segnalazione precauzioni da contatto*

34 **Allegato C – L'igiene dell'ambiente e delle attrezzature**
1. *Traccia per la elaborazione di un protocollo*
2. *Monitoraggio dell'adesione alle procedure indicate dal protocollo*

36 **Allegato D – La gestione degli eventi epidemici**
Management di una epidemia

38 **Allegato E – Misure di prevenzione e controllo per *Clostridium difficile***
1. *Misure preventive di carattere generale*
2. *"Bundle" per minimizzare la trasmissione crociata di C. difficile*
3. *Esempio di check-list per verifica interna dell'applicazione delle misure di controllo per C. difficile*

41 **Allegato F – Strumenti per verificare, da parte della struttura, l'implementazione delle misure di controllo raccomandate per *Clostridium difficile***
Criteri e indicatori per attività di sorveglianza

Obiettivo del documento

Questo documento intende proporre, in modo sintetico, informazioni sulle infezioni da *Clostridium difficile* e indicazioni sugli interventi che, allo stato attuale delle conoscenze, sono ritenuti di dimostrata efficacia nella prevenzione e controllo dell'infezione.

Obiettivo principale del documento è rendere disponibile per gli operatori sanitari/assistenziali di Ospedali e Residenze Protette uno strumento di lavoro adeguato alle esigenze/caratteristiche del contesto italiano, che possa essere di utile riferimento per definire, nelle diverse situazioni, quali sono le attività di prevenzione e controllo da implementare, le relative priorità di intervento e i metodi per monitorare l'impatto degli interventi effettuati.

Nell'approccio alla problematica è anche opportuno aver presente che a) nell'ambito del Clinical risk management il controllo delle infezioni è considerato attività indispensabile a garantire la sicurezza del paziente, b) tutto il personale di assistenza, ciascuno secondo le proprie attribuzioni, è direttamente responsabile della corretta applicazione delle attività di prevenzione e controllo.

Strutturazione del Documento

Le *Raccomandazioni* propongono le misure di controllo messe a punto da:

— European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases,
— European *C. difficile* – Infection Control Group,
— European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).[1]

SIMPIOS condivide queste indicazioni.

I capitoli in cui si articola il documento e gli allegati, elaborati da SIMPIOS sulla base di varie fonti, introducono ad una lettura del problema, commentano e discutono le raccomandazioni e propongono metodologie applicative.

ACRONIMI

CD	*Clostridium difficile*
CDAD	Diarrea da *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* Associated Diarrhoea)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	Infezione da *Clostridium difficile*
CIO	Comitato controllo Infezioni Ospedaliere (ora Comitato Controllo Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie)
CPM	Colite Pseudo Membranosa
DPI	Dispositivi di Protezione Individuale/ Mezzi di barriera
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EIA	Test con Metodo immunoenzimatico
GDH	Glutammato deidrogenasi o antigene comune
HCF	Ambiente sanitario (Health Care Facilities)
IC	Test con Metodo immunocromatografico
MRSA	*Staphylococcus aureus* Meticillino Resistente
NAP 1	North American Pulsed-field type 1 strain
NAT	Nucleic Acid Test: ricerca mediante amplificazione di acidi nucleici
PCR end point	Polymerase Chain Reaction end point*
PCR real time	Polymerase Chain Reaction real time*
pg	picogrammi
PGFE	Pulsed Gel Field Electrophoresis (metodica per tipizzazione genomica dei batteri)
PPI	Farmaci Inibitori di Pompa Protonica
TAT	Tempo di risposta (Turnaround Time)
TCCA	Coltura tossinogenica (Tissue Colture Cytotoxin Assay)**
UO	Unità Operativa
UTI	Unità Terapia Intensiva
VPN	Valore Predittivo Negativo
VPP	Valore Predittivo Positivo
VRE	Enterococco Vancomicino Resistente

* Si tratta di metodiche di PCR differenti: la prima (end point) rileva il prodotto finale della reazione di amplificazione; la seconda (real time) monitora lo sviluppo dei prodotti di amplificazione ciclo dopo ciclo: quest'ultima è spesso utilizzata per determinazioni quantitative.

** La coltura tossinogenica prevede la dimostrazione della produzione delle tossine da brodocoltura (o da colonie isolate) di *C. difficile*, mentre la TCCA o CCCA (cell culture cytotoxin assay) prevede la ricerca della tossina B direttamente nel campione di feci mediante osservazione dell'effetto citopatico su idonee colture di tessuti/cellule.

ESCMID - ECDC "Raccomandazioni" per la prevenzione e il controllo delle infezioni da *Clostridium difficile*

Vonberg RP, et al. Clin Microbiol Infect 2008;14 (Suppl.5): 2-20.

Categorie per l'implementazione nella pratica clinica

IA	Misura fortemente raccomandata per l'implementazione e fortemente supportata da studi sperimentali, clinici o epidemiologici ben disegnati
IB	Misura fortemente raccomandata per l'implementazione e fortemente supportata da alcuni studi sperimentali, clinici o epidemiologici e da un forte razionale teorico
IC	Misure richieste da regolamenti statali o federali (possono variare in diversi stati o regioni)
II	Misure suggerite per l'implementazione e supportate da studi clinici o epidemiologici oppure da un razionale teorico
Assenza di raccomandazioni: tema non risolto. Include pratiche per le quali non esistono evidenze o sulla cui efficacia non è stato possibile raggiungere un consenso tra gli esperti	

Livelli di evidenza

1a	Prove ottenute da revisioni sistematiche di studi clinici controllati omogenei
1b	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
1c	Prove da studi che hanno come outcome "tutto" o "nulla" (*all-or-none*)
2a	Prove ottenute da revisioni sistematiche di studi di coorte omogenei
2b	Prove ottenute da un singolo studio di coorte (inclusi studi clinici randomizzati controllati di bassa qualità, es. < 80% follow-up)
2c	Prove da ricerche di risultato; studi ecologici
3a	Prove da revisioni sistematiche di studi caso-controllo omogenei
3b	Prove da un solo studio caso-controllo
4	Prove da serie di casi (e da studi di coorte e caso-controllo di non buona qualità)
5	Prove da opinioni di esperti senza una revisione critica ed esplicita della letteratura o basate sulla fisiologia, ricerca di base o principi primi

1. Diagnosi

Raccomandazione	*Categoria*	*Livello evidenza*
• Effettuare prontamente i test per la ricerca delle tossine di *Clostridium difficile* nelle feci (ed eventualmente la ricerca del microrganismo) in tutti i casi di diarrea nosocomiale e per i pazienti che giungono all'ospedale con diarrea acquisita in comunità. • Non reiterare l'esecuzione dei test una volta fatta diagnosi di *C. difficile*. • Ripetere i test solo nel caso in cui si sospetti una recidiva ed escludere altre potenziali cause di diarrea.	IB	3b, 4
• Effettuare i test di ricerca di *C. difficile* e delle sue tossine solo su campioni di feci diarroiche, a meno che sia presente ileo paralitico. • Non è raccomandato effettuare test di ricerca su campioni di feci di pazienti asintomatici.	IB	2b, 3b, 4,
Dopo il trattamento, non effettuare test a conferma della guarigione.	IA	1a
I campioni di feci di tutti i casi di diarrea associata a *C. difficile* devono essere conservati per poter effettuare la tipizzazione, ove necessario, anche retrospettivamente. Questo è particolarmente indicato per pazienti: a) con forme gravi di CDAD (es. che hanno richiesto un ricovero in terapia intensiva e/o colectomia o casi fatali), b) in presenza di epidemia.	IB	1b, 3b, 4

2. Sorveglianza

Raccomandazione	*Categoria*	*Livello evidenza*
Assicurare che negli ospedali venga effettuata di routine la sorveglianza delle infezioni da *C. difficile*.	IB	2b, 3b, 4, 5
Determinare il tasso di incidenza di CDAD per singola unità operativa in base ai risultati della ricerca delle tossine o delle colture per *C. difficile*.	IB	2c
Definire qual è il tasso di incidenza o frequenza di CDAD che dovrebbe far scattare l'implementazione di interventi di controllo supplementari.	IB	2b
Assicurare una appropriata e pronta diagnostica per pazienti con diarrea acuta non attribuibile ad altre cause (es. terapia antibiotica).	IB	3b, 4
Porre attenzione alle variazioni di frequenza, complicanze (comprese le recidive), gravità di CDAD, che potrebbero essere indicatori della presenza di nuovi ceppi.	Irrisolto	No dati

3. Formazione degli operatori

Raccomandazione	*Categoria*	*Livello evidenza*
Chiunque entri nella camera/ambiente in cui è ospitato un paziente con CDAD, compresi gli operatori sanitari e i visitatori, deve essere informato in merito alle manifestazioni cliniche, alle modalità di trasmissione e all'epidemiologia delle infezioni da *C. difficile*.	IA	1a, 2b, 4, 5

4. Precauzioni di isolamento

Raccomandazione	*Categoria*	*Livello evidenza*
I pazienti con CDAD rappresentano una potenziale fonte di diffusione del patogeno e pertanto, quando possibile, devono essere allocati in stanze singole.	IB	1b, 2b
Si deve assegnare un bagno o una comoda personale al paziente con CDAD.	IB	1b
Se non è possibile effettuare l'isolamento in stanza singola, si deve adottare l'isolamento in coorte. Se vi è scarsa capacità di ricezione, considerare l'opportunità di isolare i pazienti in un reparto dedicato o utilizzare una unità di isolamento per la coorte.	IB	1b, 4
I pazienti posti in isolamento in coorte devono essere gestiti da personale dedicato, per minimizzare il rischio di trasferire l'infezione ad altri pazienti.	IB	1b, 4
Le precauzioni di isolamento possono essere sospese 48 ore dopo la risoluzione dei sintomi di CDAD e la normalizzazione della peristalsi intestinale.	II	4

5. Igiene delle mani

Raccomandazione	*Categoria*	*Livello evidenza*
Accanto all'utilizzo dei guanti, è raccomandata una meticolosa igiene delle mani con acqua e sapone da parte di tutto lo staff dopo ogni contatto con pazienti con diagnosi sospetta o confermata di CDAD e dopo ogni contatto con fluidi corporei o con superfici ambientali potenzialmente contaminate. L'azione fisica di frizionamento e risciacquo (lavaggio mani) è il solo modo che consente di rimuovere le spore. Il lavaggio delle mani con acqua e sapone è anche raccomandato dopo la rimozione di guanti e sovracamici utilizzati in corso di assistenza ai singoli pazienti.	IB	2a, 2b, 2c, 4
Non vi sono indicazioni in merito all'impiego di saponi in associazione con sostanze antisettiche.*	Questione non risolta	2c
Il frizionamento con soluzioni alcoliche non deve essere usato come unica modalità di igiene delle mani quando si assistono pazienti con infezione da *C. difficile* sospetta o accertata.	IB	2b, 2c

* In antitesi a questa raccomandazione, WHO Guidelines on hand hygiene in healthcare, 2009 precisa che il detergente con antisettico è efficace per l'igiene delle mani anche in questo contesto.

6. Indumenti protettivi

Raccomandazione	*Categoria*	*Livello evidenza*
Gli operatori devono indossare guanti nei contatti con pazienti con CDAD; questo include anche i contatti con fluidi corporei e/o superfici ambientali potenzialmente contaminate (es. quelle nelle immediate vicinanze del paziente).	IB	1b, 2b
Nell'assistenza al paziente con diarrea si devono sempre usare sovracamici e grembiuli.	IB	1a, 1b, 4

7. Igiene ambientale

Raccomandazione	*Categoria*	*Livello evidenza*
La normale disinfezione ambientale nelle stanze dei pazienti con CDAD deve essere effettuata con agenti sporicidi attivi su *C. difficile*, preferibilmente con derivati del cloro (con almeno 1000 ppm di cloro disponibile). La scelta del programma di pulizia dipende dagli indirizzi locali.	IB	2b, 2c, 4
Gli ambienti ospedalieri devono essere sanificati con regolarità, almeno una volta al giorno, concentrando l'attenzione sulle superfici frequentemente toccate.*	IB	1b, 2a, 4
Il personale addetto alle pulizie deve essere immediatamente avvisato di una contaminazione ambientale di origine fecale. Si deve provvedere al più presto alla pulizia dell'area contaminata.	IB	1b, 2a
I bagni e gli articoli quali comode o padelle, che sono facilmente contaminati da feci, rappresentano un importante serbatoio di spore di *C. difficile* e devono pertanto essere sanificati scrupolosamente. Dopo la detersione e disinfezione, comode e padelle devono essere conservate asciutte.	IB	1b, 2a
Dopo la dimissione di un paziente con CDAD, le stanze devono essere accuratamente pulite e disinfettate.	IB	2b, 2c, 5

* Le Linee guida CDC "Isolation Precautions: Preventing Trasmission of Infectious Agents in Healthcare Setting,2007" indicano che in presenza di infezione con trasmissione da contatto è opportuno ripetere nell'arco della giornata il trattamento di superfici frequentemente toccate.

8. Uso di dispositivi medici

Raccomandazione	*Categoria*	*Livello evidenza*
Dispositivi medici quali lo sfigmomanometro devono essere dedicati al singolo paziente.	IB	1b, 4
Subito dopo l'impiego su un paziente con CDAD tutti i dispositivi/materiali riutilizzabili devono essere accuratamente puliti e disinfettati con un disinfettante attivo sulle spore di *C. difficile*.	IB	1b, 2c, 4
Il termometro deve essere di uso personale. È da evitare l'impiego di termometri elettronici* con guaine monouso.	IA	1b, 2b
L'utilizzo di materiali monouso deve essere preso in considerazione in tutti i casi in cui ciò sia possibile.	IB	1b, 4

* Il testo del documento precisa che questa raccomandazione è riferita a termometri elettronici rettali

9. Terapia antibiotica

Raccomandazione	*Categoria*	*Livello evidenza*
In un paziente con CDAD interrompere, se possibile, ogni terapia antimicrobica che non sia indirizzata al trattamento di *C. difficile*.	IA	1a

Per ulteriori raccomandazioni concernenti l'uso di antibiotici in caso di epidemia o in contesti ad alta endemicità cfr le indicazioni di tabella 10.

10. Gestione delle epidemie

Raccomandazione	*Categoria*	*Livello evidenza*
Il personale addetto al controllo delle infezioni (CIO) deve sempre essere informato quando si verifica un aumento del numero o della gravità del quadro clinico dei casi di CDAD.	IB	1b
In corso di una epidemia di CDAD devono essere rinforzate tutte le misure igieniche.	IB	1b, 4
Rivedere gli standard di sanificazione ambientale per accertarsi che le pratiche di decontaminazione adottate assicurino l'elevata qualità e l'idonea frequenza degli interventi. Se possibile costituire uno staff di pulizie appositamente preparato e dedicato in modo particolare alle stanze dei pazienti con CDAD.	II	4
Adottare una corretta politica antibiotica (antimicrobial stewardship). Rivalutare quanto prima possibile le modalità di prescrizione all'interno della struttura sanitaria (principi attivi, frequenza di utilizzo, durata delle terapie), mettendo in evidenza l'importanza di evitare l'uso di farmaci ad alto rischio (es. cefalosporine, fluorchinoloni, clindamicina) nei pazienti a rischio. Usare questi farmaci solo se clinicamente necessario.	IB	1a, 2b, 3b, 4
Conservare i campioni di feci di tutti i casi di CDAD, per poterli sottoporre a coltura, a livello locale o in un laboratorio di riferimento, e tipizzare retrospettivamente, se necessario.	IB	1b, 3b, 4
Per spiegare l'epidemiologia di *C. difficile*, gli isolati dei pazienti infetti dovrebbero idealmente essere confrontati utilizzando metodiche di biologia molecolare.	II	2b
Implementare politiche temporanee per il ricovero dei pazienti, la loro collocazione e la gestione del personale, come misure necessarie a prevenire la trasmissione di *C. difficile.*	IB	1b
Per dettagli sulle misure di isolamento e sulla gestione del personale infermieristico dedicato cfr tabella 4		
Quando la trasmissione continua, nonostante l'utilizzo di personale dedicato, chiudere l'unità operativa o non ammettere nuovi ricoveri nella stessa.	IB	1b
Quando la trasmissione persiste nonostante l'implementazione di tutte le misure indicate (ad esempio, alla riapertura della unità), chiudere l'unità operativa per effettuare un intenso intervento di sanificazione ambientale che sia in grado di eliminare tutti i potenziali serbatoi di *C. difficile*.	II	2a

Per le fonti dei livelli di evidenza vedi Vonberg RP, et al. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (Suppl.5): 2-20 (1).

1. Perché le infezioni da *Clostridium difficile* (CDI) sono rilevanti

1.1 *Clostridium difficile*

Clostridium difficile (CD) è un bacillo Gram positivo, anaerobio, sporigeno, largamente diffuso nel suolo, presente nel tratto intestinale degli animali e che colonizza molti bambini di età inferiore ad un anno ed una piccola percentuale di adulti sani (3-4%); in ambito clinico è responsabile di diverse tipologie di infezioni di differente gravità, definite *C. difficile*-associated diarrhoea (CDAD) o infezioni da *C. difficile* (CDI).

Esistono diversi ceppi di *C. difficile*; alcuni non producono tossine e non sono patogeni. Hanno interesse clinico i ceppi che producono enterotossina A e/o citotossina B. Queste tossine si legano alla superficie delle cellule epiteliali delle mucose intestinali, e, una volta internalizzate, catalizzano la glicosilazione di alcune proteine citoplasmatiche: il collasso del citoscheletro che ne consegue, insieme alla chemiotassi dei neutrofili e alla liberazione di citochine, induce apoptosi e morte cellulare. La tossina B ha attività citotossica più potente della tossina A.

La gravità di CDI è variabile: l'infezione si può manifestare come diarrea lieve, ma può anche giungere a determinare colite pseudomembranosa, megacolon tossico e perforazione intestinale. Le manifestazioni cliniche gravi, alle quali soprattutto si associa un elevato rischio di mortalità, sono più frequenti se l'infezione è sostenuta da nuovi ceppi più virulenti, descritti di seguito.

L'infezione da *C. difficile* è spesso di origine nosocomiale e si manifesta con discreta frequenza con carattere epidemico.

Uno degli aspetti critici delle infezioni da *C. difficile*, sul quale si tornerà più avanti, è la frequenza di recidive, che compaiono in una elevata percentuale di casi anche in pazienti trattati correttamente. In genere la recidiva compare entro 4-8 settimane dal termine della terapia antibiotica.

1.2 Quadro epidemiologico

1.2.1 Le infezioni da *Clostridium difficile* sono in aumento

In passato la diarrea associata a *C. difficile* era considerata una malattia fastidiosa, piuttosto che una importante patologia infettiva. Lo scenario cambia però radicalmente a partire dai primi anni 2000.[2]

— Dal 2001 al 2003 in alcuni ospedali del Canada si registra un improvviso aumento di incidenza dell'infezione, specie tra i pazienti ultrasessantenni, con notevole frequenza di casi gravi e aumento di oltre tre volte della mortalità attribuibile.[3] Uno studio condotto in 12 ospedali del Quebec registra una incidenza di oltre 22 casi/1000 ricoveri con una letalità del 6,9%.[4]

— Un aumento analogo della incidenza viene riportato negli Stati Uniti, in Inghilterra ed in altri paesi europei. Negli Stati Uniti il numero di pazienti dimessi dall'ospedale con diagnosi di CDI passa da 134.361 nel 2000 a 291.303 nel 2005;[5] l'incidenza passa da 31/100.000 abitanti nel 1996 a 61/100.000 abitanti nel 2003.[6] In Inghilterra, gli esami per la ricerca della tossina di *C. difficile* risultati positivi passano da meno di 2000/anno nel 1986/87 a più di 12.000/anno nel 2000/2001.

— L'incidenza aumenta in particolare nelle persone di età ≥ 65 anni; tale incremento è ancora più accentuato per una età superiore a 85 anni.[5]

— Aumentano contestualmente la frequenza di forme clinicamente gravi e la letalità della malattia: nello studio di Zilberberg,[5] la letalità passa da 1,2% nel 2000 a 2,2% nel 2004. Uno studio prospettico di sorveglianza condotto in 29 ospedali canadesi nel periodo novembre 2004-aprile 2005 ha evidenziato una mortalità attribuibile del 5,7%, con un aumento di quasi 4 volte del dato precedentemente registrato (1,5%); la mortalità è risultata 3,5 volte superiore in pazienti di età > 65 anni.[7]

— In Inghilterra e nell'Irlanda del Nord, dopo un importante aumento di incidenza di casi e mortalità per infezioni da *C. difficile* registrato a partire dai primi anni del decennio, dal 2008 si rileva un sostanziale declino sia dell'incidenza che della mortalità.[7o]

1.2.2 I determinanti del nuovo quadro epidemiologico

L'aumentata frequenza di infezioni da *C. difficile* può essere attribuita a diversi fattori: cambiamenti in procedure sanitarie (ad esempio, alcune terapie, soprattutto con cefalosporine di terza generazione e fluorchinoloni), aumentata attenzione alla diagnosi, diverso profilo di rischio dei pazienti (ad esempio, popolazione con numero percentualmente più elevato di soggetti anziani), incremento di patologia acquisita in comunità, ecc.

Tra i diversi determinanti ha però sicuramente svolto un ruolo molto rilevante la diffusione di nuovi ceppi ipervirulenti.

— In Canada, in concomitanza con l'epidemia manifestatasi all'inizio degli anni 2000, viene isolato un nuovo ceppo ipervirulento identificato, in base alla tecnica di tipizzazione utilizzata, con la sigla NAP1 (PFGE) o 027 (ribotiping), appartenente al tossinotipo III. Il ceppo iperproduce entrambe le tossine a causa di una mutazione (delezione) del gene regolatore tdcC e possiede, analogamente ad altre specie di Clostridi, una tossina binaria, la cui azione non è attualmente nota. È inoltre resistente ai nuovi fluorochinoloni attivi sugli anaerobi.

— Dal Canada, il ceppo diffonde negli USA (8 epidemie in ospedali di 6 stati) e in numerosi paesi europei, dove si registrano sia infezioni a carattere epidemico (Inghilterra, Galles, Scozia, Irlanda, Belgio, Francia, Germania, Olanda, Svizzera, Danimarca) che casi sporadici (Austria, Polonia, Spagna).[8,9] A partire dal 2008 si verificano i primi casi di infezioni da CD ribotipo 027 in Australia, Corea del sud, Hong Kong e Costarica e ciò fa temere la possibile generale diffusione di questo ceppo ipervirulento.[7i]

— In questi stessi anni in alcuni Paesi europei viene isolato un nuovo ceppo ipervirulento, ribotipo 078, che agisce con un analogo meccanismo di iperproduzione di tossine.[10] In Italia la comparsa di ceppi di *C. difficile* ribotipo

027 e 078 è stata segnalata per la prima volta nel corso del 2008.[72]

— In uno studio multicentrico di prevalenza cui hanno partecipato 34 paesi europei con 106 laboratori, di cui 5 italiani, sono stati isolati 65 differenti ribotipi-PCR; i più rappresentati sono risultati 014/020 (16%), 001 (9%) e 078 (8%); la prevalenza del ribogruppo 027 è stata del 5%. Le complicazioni cliniche più gravi sono state osservate con i ribotipi 018 e 056.[73]

— Il riscontro in ambito veterinario di ceppi ipervirulenti nel bestiame (bovini, suini) e negli animali di affezione (cani, gatti) potrebbe indicare la presenza di un reservoir che alimenta i sempre più frequenti casi di origine comunitaria.[11] Una delle connotazioni recenti della nuova pandemia è infatti l'aumentata incidenza di casi di origine comunitaria (da meno di 1 caso/100.000 persone nel 1999 a oltre 22 casi nel 2004) che si manifestano, a volte con carattere di notevole gravità, anche in soggetti privi dei noti fattori di rischio per l'infezione, compresi bambini di età inferiore ai due anni, adulti giovani e puerpere.[12-17]

— Un recente report di sorveglianza effettuato in Baviera nel periodo 2000-2006 evidenzia una forte correlazione tra aumentato impiego di ciprofloxacina sul territorio, soprattutto nel trattamento di infezioni delle vie urinarie, e casi diagnosticati di CDI di tipo comunitario.[74]

1.2.3 Impatto clinico delle infezioni da *Clostridium difficile*

— Le infezioni sintomatiche da *C. difficile* possono essere gravi.
  - Il quadro clinico si può presentare come sindrome diarroica lieve (diarrea acquosa accompagnata da dolori addominali) o grave (profusa diarrea acquosa, dolori addominali, febbre, nausea, disidratazione), ma può arrivare alla colite senza pseudomembrane, alla grave colite pseudomembranosa (CPM, con necrosi epiteliale, ulcerazioni della parete intestinale e formazione di pseudomembrane), alla colite fulminante, con megacolon tossico e perforazione intestinale (1-3% dei pazienti che si infettano). Come già accennato, da alcuni anni queste forme gravi, che possono richiedere intervento di colectomia e ricovero in UTI, si presentano con aumentata frequenza.
  - Si possono manifestare anche altre complicanze: a livello addominale (es. enteropatia proteino-disperdente, diarrea ricorrente), a livello extraintestinale (es.batteriemia, ascesso splenico). Complicanze gravi quali disidratazione, ipokaliemia, perforazione intestinale, shock settico si presentano con una frequenza stimata intorno all'8%.
  - Recentemente è stato attribuito a forme gravi di CDI un aumento di mortalità valutato intorno al 6,9% a trenta giorni dalla diagnosi, che diventa del 16,7% a un anno, anche se bisogna precisare che tale aumento pare solo in parte direttamente connesso a *C. difficile*.[18]

Le infezioni da *C. difficile* sono associate ad un prolungamento della degenza ospedaliera (secondo dati USA da 2,6 a 4,5 giorni) e richiedono spesso anche la riammissione in ospedale e l'effettuazione di indagini diagnostiche mirate (laboratoristiche, radiologiche, endoscopiche).[19]

1.2.4 Infezioni da *C. difficile* nelle strutture territoriali

L'infezione da *C. difficile* (caso isolato, ma anche cluster ed epidemia) è problema che attualmente riguarda non solo l'ospedale, ma anche tutte le strutture in cui si pratica assistenza sanitaria (es. reparti riabilitativi, lungodegenze, strutture per anziani) e, come già ricordato, la comunità.

La popolazione presente nelle strutture residenziali ha una prevalenza di colonizzazione da *C. difficile* del 4-20%,[20] superiore a quella che si riscontra negli adulti sani. Inoltre si tratta di soggetti portatori di numerosi fattori di rischio (età, frequente trattamento con antibiotici e antiacidi, comorbosità, ecc.).

Ciò premesso, secondo alcuni autori i casi che si sviluppano in ambito assistenziale extraospedaliero hanno quasi sempre all'origine una problematica nosocomiale. Nell'ultimo decennio gli ospedali tendono a dimettere i pazienti a breve distanza dall'intervento chirurgico o dall'impostazione del trattamento; se il paziente sviluppa CDI poco tempo dopo la dimissione, questa infezione è da considerare di origine ospedaliera. Questo si ricollega a due problemi critici:

1. il paziente dimesso dall'ospedale che viene inserito/reinserito in strutture assistenziali extraospedaliere e che sviluppa infezione da *C. difficile* può essere all'origine di cluster/epidemie locali, spesso di difficile controllo, anche a causa della presenza di soggetti portatori di importanti fattori di rischio;
2. il paziente che sviluppa infezione in ambiente assistenziale extraospedaliero e viene avviato ad una struttura per acuti, favorisce un ricircolo di microrganismi contaminanti tra strutture assistenziali e ospedale.

È per questo che i CDC raccomandano di adottare idonee e uguali misure di cautela per la prevenzione ed il controllo di infezioni da *C. difficile* in tutte le strutture in cui si pratica assistenza sanitaria.[21]

1.2.5 Impatto economico delle infezioni da *C. difficile*

— Le infezioni da *C. difficile* hanno un impatto economico significativo:
  - secondo dati dell'European CDC, in Inghilterra le infezioni da *C. difficile* comportano una spesa indotta di € 5.000-15.000 per caso; se si riporta questo dato sull'intera popolazione europea, ciò porta a stimare che CDI provochi ai sistemi sanitari europei un potenziale costo aggiuntivo di 3 miliardi di € per anno, dato da ritenere in crescita per i prossimi decenni.[22]
  - Negli USA il costo attribuibile per un paziente con CDI è stato stimato in $ 2.470-3.669 per episodio; il costo attribuibile per paziente nei sei mesi dopo la diagnosi varia da $ 5.042 a 7.179. La spesa degli ospedali USA per il trattamento di CDI è stata così stimata in 3,2 miliardi di dollari/anno.[18]

2. Modalità di trasmissione e fattori di rischio

2.1 Fisiopatologia e modalità di trasmissione

La sequenza di eventi che portano allo sviluppo delle patologie da *C. difficile* sono:

— alterazione della flora microbica intestinale, prevalentemente a seguito di terapia antibiotica, recente o pregressa;
— esposizione a *C. difficile* e colonizzazione (ad esempio, pazienti adulti dopo degenza ospedaliera e terapia antibiotica);
— produzione di tossine. In assenza di una efficace risposta immune compaiono i danni tissutali indotti; se la risposta immune è efficace il soggetto non sviluppa malattia, ma diviene portatore asintomatico.

L'infezione si verifica a seguito di trasmissione fecale-orale, per ingestione di spore che sopravvivono nell'ambiente acido dello stomaco e si trasformano nella forma vegetativa nel colon.

Il paziente colonizzato/infetto è la fonte primaria di *C. difficile*:

— nelle feci di adulti asintomatici immunocompetenti *C. difficile* è riscontrabile nel 3-4% dei casi: in larga misura si tratta di ceppi non patogeni, circa lo 0,6% sono ceppi produttori di tossina. I portatori asintomatici rappresentano un reservoir di *C. difficile* che può contribuire alla sua disseminazione nell'ambiente;
— nei soggetti ospedalizzati il numero di colonizzati raggiunge il 7-25%, con una percentuale di ceppi produttori di tossina del 2-8%;
— i neonati (sino al compimento del primo anno di età) spesso sono portatori asintomatici, anche di ceppi produttori di tossina. La colonizzazione pare favorita dall'immaturità della flora batterica intestinale e la mancata evoluzione verso la malattia è dovuta all'incapacità della tossina di legarsi ai recettori degli enterociti, anch'essi ancora immaturi;
— nei pazienti anziani ospitati presso strutture per lungodegenti la prevalenza di colonizzazione asintomatica è del 5-7%.[75]

Per via diretta o indiretta *C. difficile* contamina l'ambiente, che diviene una fonte secondaria, assumendo un ruolo importante nella trasmissione in ambito assistenziale. Infatti le modalità con le quali un paziente può essere esposto a *C. difficile* in ospedale/lungodegenza sono tre: 1) contatto con operatori sanitari portatori di colonizzazione transitoria delle mani, 2) contatto con superfici ambientali contaminate, 3) contatto diretto con un paziente con infezione da *C. difficile*.[75]

2.2 Fattori di rischio

— Fattori legati all'ospite
  • Età. Tutte le età sono potenzialmente a rischio, con eccezione dei bambini piccoli, che non presentano manifestazioni cliniche per immaturità recettoriale. L'età superiore a 60 anni è di per sé un fattore di rischio, che diviene più significativo oltre gli 80 anni. In controtendenza recenti dati del sistema di sorveglianza inglese, che nel 2007 ha rilevato un aumento del 20% di infezioni nella popolazione di età inferiore a 60 anni.[23]
  • Riduzione delle difese immunitarie, anche per terapie farmacologiche.
  • Co-morbosità gravi quali insufficienza renale cronica, fibrosi cistica, chirurgia del tratto intestinale e biliare, neoplasie ematologiche, morbo di Crohn, colite ulcerativa, ecc.
  • Alimentazione con sondino naso-gastrico, gastrostomia.
  • Sono popolazioni emergenti a rischio i bambini (da 1-2 a 12 anni) e le puerpere (frequente contatto con le feci del neonato).
— Ospedalizzazione, soprattutto se protratta, e/o dimora in strutture assistenziali (aumentata esposizione a *C. difficile*).
— Terapia antibiotica, soprattutto se:
  • combinata e/o protratta;
  • effettuata con farmaci ad ampio spettro d'azione, che alterano la normale flora batterica intestinale riducendo la resistenza alla colonizzazione da *C. difficile*. Nel 2000 l'interessante esperienza di un ospedale australiano ha evidenziato che modificando la politica d'uso degli antibiotici l'incidenza di CDI è diminuita da 2,09 a 0,87 casi per 1.000 dimessi.[24]

  Virtualmente ogni antibiotico può essere associato con CDI. Nella pratica alcune classi (es. cotrimoxazolo) sono raramente all'origine del problema; ampicillina, clindamicina e cefalosporine sono considerati antibiotici predisponenti.

  Anche se le conoscenze in merito sono tuttora in evoluzione (cfr capitolo 4.3), alcuni importanti riferimenti indicano i fluorchinoloni come il fattore di rischio predominante per la diarrea associata a *C. difficile* e per epidemie da ribotipo 027.[4,25]

Un aspetto critico sul quale è opportuno richiamare l'attenzione è rappresentato dalla frequenza di prescrizione del/degli antibiotici, che determina la grandezza della popolazione esposta.

— Terapia con farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida gastrica, in particolare con inibitori di pompa protonica (PPI), classe farmacologia che ha avuto un notevole incremento d'uso nella pratica clinica degli ultimi anni. Già alcuni anni fa questi farmaci erano stati individuati come potenziale fattore di rischio per soggetti che si trovano in comunità perché, sopprimendo la secrezione acida gastrica, consentirebbero ai batteri di raggiungere l'intestino e di elaborare tossine.[26] Più recentemente, una revisione sistematica[76] ha concluso che l'uso di PPI è associato ad un aumentato rischio di infezioni enteriche, compresa CDI e vari studi hanno evidenziato che gli inibitori di pompa sono in grado sia di indurre una maggiore incidenza di malattia sia di aumentare il rischio di recidiva,[77-80] anche se non è chiaro come ciò avvenga, vi-

sto che le spore di *C. difficile*, che sono la forma generalmente coinvolta nella trasmissione, sono resistenti all'acidità.

Secondo alcuni autori[18,27] per i soggetti che si trovano in strutture per acuti, o comunque assistenziali, la soppressione acida gastrica avrebbe un reale impatto sullo sviluppo di malattia da *C. difficile* solo se connessa con altri importanti fattori di rischio (gravità della patologia, età, terapie antibiotiche in atto).

Le conoscenze attuali, ancora non complete, suggeriscono di considerare il problema assumendo un atteggiamento prescrittivo prudente, soprattutto nelle popolazioni a rischio quali anziani, soggetti con disturbi infiammatori intestinali, in multiterapia antibiotica, in chemioterapia e, secondo recenti acquisizioni, con cirrosi.[81] Più in generale si ritiene che l'adozione di adeguate politiche d'uso di queste molecole potrebbe verosimilmente avere un elevato impatto epidemiologico sulla malattia.

In sintesi, l'esposizione agli antibiotici, la persistente soppressione dell'acidità gastrica, il tempo di ospedalizzazione e l'età, sono attualmente considerati i principali fattori di rischio per CDI.[28]

3. Diagnosi di infezione da *Clostridium difficile*

3.1 Definizione di caso per la sorveglianza

Poiché la diarrea non costituisce la manifestazione esclusiva, è più appropriato parlare di infezione da *C. difficile* (CDI). Inoltre, il riscontro di infezioni di origine comunitaria ha indotto a modificare in senso estensivo le tradizionali definizioni della malattia.[8,22]

Caso di CDAD/CDI:

— paziente con diarrea e presenza di *C. difficile* tossinogenico nelle feci, accertata mediante test microbiologici;
— visualizzazione di pseudomembrane all'esame endoscopico o diagnosi istopatologica di colite pseudomembranosa;
— diagnosi di megacolon tossico evidenziato mediante criteri clinici e indagini radiologiche (RX o TC) e test sulle feci positivo per tossine/*C. difficile* tossinogenico.

Caso di CDAD/CDI ricorrente (recidiva): nuovo episodio che si verifica entro 8 settimane dopo la completa risoluzione di un precedente episodio. Le recidive si registrano nel 20% dei pazienti che hanno un episodio di CDI, nel 40% di coloro che hanno due episodi e nel 60% dei soggetti con tre o più episodi.[28]

Caso grave di CDAD/CDI: comparsa di uno o più degli eventi sottoelencati entro 30 giorni dall'insorgenza:

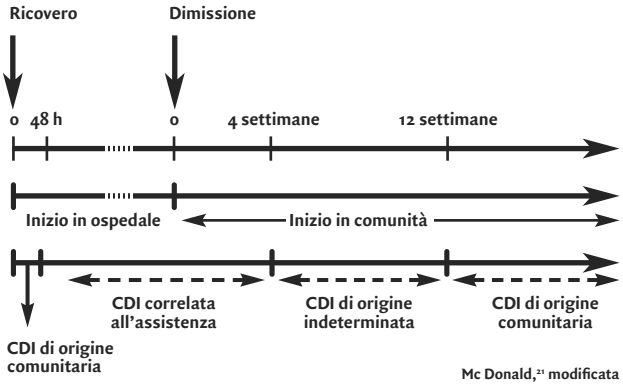
— ricovero in unità terapia intensiva per complicanze (es. shock);
— colectomia per megacolon tossico, perforazione ecc.;
— decesso.

CDAD/CDI correlata all'assistenza, insorta in ospedale o in struttura residenziale (*Healthcare Facility associated/HCF onset*): patologia insorta dopo più di 48 ore dal ricovero in ospedale o dall'ingresso in una struttura residenziale.

CDAD/CDI correlata all'assistenza, insorta in comunità (Healthcare Facility associated/Community onset): patologia insorta in comunità o entro 48 ore dal ricovero in paziente dimesso da un ospedale o da una struttura residenziale da non più di 4 settimane.

CDAD/CDI di origine indeterminata: patologia insorta tra 4 e 12 settimane dopo un ricovero.

CDAD/CDI di origine comunitaria (*Community associated*): patologia insorta in comunità o entro 48 ore dal ricovero in paziente che non sia stato ricoverato in ospedale/struttura sanitaria nei precedenti tre mesi.



Mc Donald,[21] modificata

3.2 Diagnosi endoscopica o radiologica

In caso di sospetta CDI in assenza di diarrea (es. ileo, megacolon tossico) la diagnosi si basa anzitutto su criteri clinici e radiologici (RX, TC dell'addome) ed è confermata dalla diagnosi di laboratorio; nella colite pseudomembranosa la diagnosi può essere endoscopica e/o istopatologica.[75,82]

3.3 Diagnosi di laboratorio

La diagnosi si basa sulla ricerca nelle feci di *C. difficile* e/o di suoi antigeni, tossine o acidi nucleici. La ricerca di indici di reazione infiammatoria nelle feci (leucociti, lattoferrina) è spesso positiva, ma non è patognomonica di infezione da *C. difficile*.

— Ricerca della tossina B mediante coltura di tessuti (TCCA, *tissue colture cytotoxin assay*, comprensivo di test di neutralizzazione): ritenuta il *gold standard* per sensibilità (10 pg di tossina B) e specificità, presenta alcuni inconvenienti che ne hanno limitato la diffusione (necessità di linee cellulari, scarsa standardizzazione, TAT > 48 ore).
— Ricerca del cosiddetto antigene comune (glutammato deidrogenasi - GDH), indice di presenza di *C. difficile*. Il test è dotato di buona sensibilità, ma, in caso di positi-

vità, richiede conferma con un test più specifico, in grado di evidenziare la presenza delle tossine A e B.

— Ricerca della sola tossina A con metodiche immunoenzimatiche (EIA) o immunocromatografiche (IC): poco sensibile data la presenza di ceppi produttori della sola tossina B, è sempre meno diffuso e non deve più essere utilizzato.
— Ricerca delle tossine A e B (EIA/IC): mediamente sensibile (75%), anche in relazione al *cut-off* utilizzato, è dotato di buona specificità (90%-100%);[83] per la sua praticità e affidabilità è il test attualmente più diffuso nei laboratori. L'utilizzo di questo test come unico strumento per la diagnosi di infezione da *C. difficile* è tuttavia criticato per due motivi: 1) ha sensibilità meno elevata rispetto alla ricerca dell'antigene, 2) le tossine si degradano piuttosto rapidamente se il campione non viene conservato a 2°- 8°C (evenienza non infrequente).
— Coltura per *C. difficile*: prevede la semina del campione, previo arricchimento, su terreni selettivi/differenziali: l'identificazione di specie si avvale di semplici criteri morfologici e organolettici (aspetto delle colonie, odore caratteristico). È attualmente ritenuta il test più sensibile e anche specifico a condizione che venga saggiata la capacità degli isolati di produrre tossine (coltura tossinogenica). A causa del tempo richiesto (coltura più identificazione) non è indicata quale test di screening. L'esecuzione della coltura può tuttavia permettere di fare diagnosi di CDI nei casi in cui i test immunologici o molecolari per la ricerca della tossina siano risultati negativi ed ha comunque una insostituibile valenza epidemiologica.
— Amplificazione di acidi nucleici (NAT): dopo i primi test *home made* in PCR *end-point* che amplificano sequenze di geni ribosomiali 16s, sono disponibili oggi in commercio test in PCR real-time in grado di identificare, a partire dal campione, anche i ceppi ipervirulenti in base al riconoscimento di sequenze dei geni *ctd*B, della tossina binaria e di *ctd*C mutato. L'automazione delle fasi di estrazione, amplificazione e lettura, insieme al tempo di esecuzione di poco più di un'ora, ne fanno il test diagnostico ideale.[84] Tuttavia, anche se alcuni autori accreditano tali sistemi di sensibilità e specificità paragonabili ai metodi di riferimento, i dati di letteratura disponibili sono ancora insufficienti per una valutazione esaustiva. Il loro costo è piuttosto elevato, anche se alcuni sistemi proposti di recente in commercio che utilizzano la tecnica LAMP (loop-mediated isothermal DNA amplification) hanno costi unitari paragonabili ai migliori sistemi in IC per la ricerca combinata di GDH e tossine.[29-34,85]

A causa delle limitazioni inerenti a ciascun metodo, sono state proposte numerose combinazioni di test diagnostici di laboratorio: in genere queste prevedono due metodi in sequenza, di cui il primo più sensibile e il secondo più specifico (*two step workup*):

— ricerca dell'antigene (GDH) e successiva conferma dei risultati positivi mediante ricerca delle tossine A+B con test immunometrici;[35,36]
— ricerca dell'antigene e delle tossine A e B; successive indagini molecolari in caso di risultati discordanti;[87,88]
— ricerca dell'antigene (GDH) e successiva conferma dei risultati positivi mediante ricerca della tossina B con test TCCA;[37]
— coltura delle feci per ricerca di *C. difficile* seguito da test di tossinogenesi in vitro con metodo immunoenzimatico o test TCCA.[38]

Vari autori hanno proposto altre combinazioni allo scopo di ottenere un incremento della sensibilità e/o della specificità:

— ricerca delle tossine A+B ripetuta su campioni successivi in caso di risultato negativo del primo test, specie in corso di eventi epidemici;[39]
— ricerca sistematica della tossina B mediante TCCA seguita, in caso di esito negativo, da coltura tossinogenica.[40]

Una revisione[41] dei principali sistemi presenti in commercio per la rilevazione delle tossine di *C. difficile* con metodi immunometrici (EIA/IC) giunge alle seguenti conclusioni:

— non ci sono differenze sostanziali nelle performances complessive dei differenti kit del commercio, anche se alcuni sono più sensibili e altri più specifici, presumibilmente in ragione delle differenti soglie di *cut-off* selezionate;
— nessuno di essi è idoneo come unico test per la diagnosi di laboratorio di infezioni da *C. difficile*;
— è probabile che solo i nuovi test NAT soddisfino tale requisito.

Test di laboratorio per diagnosi di infezione da *C. difficile*

Test	*Target*	*Tempo richiesto*	*Sensibilità %*	*Specificità %*	*Note*
Citotossina	Tossina B	1-3 gg	95	90-95	Poco usato. Tempi lunghi
Coltura tossinogenica	*C. difficile* tossinogenico	3-5 gg	> 95	80-90	Poco usato. Tempi lunghi
Tox A o A/B	Tossina	Ore	75-80	97-98	Rapido. Molto usato. Possibili risultati falsi neg
GDH	*C. difficile*	Ore	95-100	70-80	
GDH + Tox A/B	*C. difficile* e tossina	Ore	95-100	97-98	Risultati legati al test per la tossina
RT-PCR	*C. difficile* tox +	Ore	> 98	80-99	

Da JG Bartlett,[86] modificata.

Considerando tuttavia il valore predittivo dei risultati del test, che, a differenza di sensibilità e specificità, è correlato alla prevalenza dell'infezione, gli autori forniscono alcune utili indicazioni pratiche:

- in un contesto di prevalenza di infezione relativamente bassa* (5-10%, che potrebbe ulteriormente ridursi se venissero screenati anche pazienti diarroici senza i tradizionali fattori di rischio per CDI) il valore predittivo negativo (VPN) dei test del commercio, data una sensibilità rilevata comunque non inferiore al 75%, risulta molto elevato (>98%). Un eventuale risultato negativo permette quindi con elevata probabilità di certezza di escludere l'infezione;
- per contro, il valore predittivo positivo (VPP) di un risultato EIA positivo, sempre a motivo della bassa prevalenza di CDI, in molti casi può non superare il 50%.

Le linee guida SHEA IDSA 2010[75] forniscono ulteriori indicazioni di categoria e qualità differenti sulla base delle evidenze disponibili:

— la coltura tossinogenica, per quanto poco pratica dal punto di vista clinico, costituisce il *gold standard* con cui confrontare gli altri test (B-III);
— poiché la ricerca delle sole tossine, determinante per la diagnosi, è relativamente poco sensibile, l'algoritmo diagnostico *two step* basato sulla ricerca della GDH e conferma dei risultati positivi mediante TCCA o coltura tossinogenica costituisce una valida alternativa: tuttavia, siccome i risultati variano significativamente in funzione del kit utilizzato per la ricerca di GDH, tale approccio diagnostico viene raccomandato *ad interim* fino a che non saranno disponibili ulteriori dati (B-II);
— i test di amplificazione genomica, per quanto rapidi, sensibili e specifici, richiedono ulteriori esperienze per confermarne l'utilità in routine (B-II).

Un documento della American Society for Microbiology[89] propone invece tre possibili approcci diagnostici:

1. Screening mediante ricerca di GDH e conferma dei risultati positivi mediante ricerca delle tossine A/B; in caso di negatività di quest'ultima saggio dei campioni GDH positivi mediante ricerca dei geni delle tossine di *C. difficile* (PCR).
2. Ricerca combinata di tossine e GDH; in caso di risultati discordanti (GDH positivo - tossine negativo), conferma dei campioni GDH positivi mediante PCR.
3. Ricerca dei geni delle tossine (PCR) come unico test (*stand alone testing*).

Ovviamente i campioni risultati negativi alla ricerca di GDH e/o di GDH/tossine sono da considerare negativi per CD.

Infine le Linee guida SHEA-IDSA e il documento ASM raccomandano di eseguire i test unicamente su campioni di feci non formate, fatto salvo il caso di sospetto ileo associato a *C. difficile*, e di evitare l'uso di test di controllo a fine terapia.[75,89]

3.3.1 Protocollo diagnostico

FASE PRE-ANALITICA

Campioni idonei: feci diarroiche (che assumono la forma del contenitore - scala di Bristol 5-7). Applicando l'algoritmo proposto, di norma l'esame su un campione è sufficiente. Tuttavia, a fronte di un primo risultato negativo in presenza di forte sospetto clinico di CDI può essere utile ripetere l'indagine, informando il laboratorio di Microbiologia che potrebbe utilizzare un diverso iter diagnostico.

Campioni non idonei: tampone rettale; feci formate (scala di Bristol 1-4), eccetto il caso di sospetto ileo associato a *C. difficile*.

Trasporto e conservazione del campione: inviare in laboratorio il campione di feci entro 1 ora dall'emissione. Questa indicazione temporale è strettamente collegata con l'esigenza prioritaria di effettuare la diagnosi nel più breve tempo possibile. Per opportuna conoscenza, comunque, si segnala che, ove necessario, il campione di feci conservato a +4°C per non più di 48 ore mantiene l'integrità delle tossine.

Accesso al laboratorio: il laboratorio deve essere in condizioni di eseguire il test sette giorni su sette, almeno come ricerca dell'antigene. Il tempo di risposta deve essere il più breve possibile; il risultato di un eventuale test positivo deve essere comunicato tempestivamente alla Unità Operativa e al personale addetto al controllo delle infezioni, così come la richiesta di effettuare ulteriori controlli in caso di esito dubbio.

3.3.2 Algoritmo diagnostico

Come si evince dalle considerazioni precedenti, non esiste un singolo test (o una serie test) raccomandabile in assoluto per la diagnosi microbiologica di CDI. Vi è tuttavia un consenso quasi unanime su alcune premesse e raccomandazioni:

a. il test TCCA non è proponibile nella realtà della maggior parte dei laboratori di microbiologia;
b. la coltura tossinogenica può validamente sostituire il test TCCA;
c. la coltura va incoraggiata nei casi in cui sia indeterminato (o negativo in presenza di elementi clinico-anamnestici suggestivi di infezione) il risultato dei test di screening e/o, in caso di positività del test, per scopi epidemiologici (tipizzazione di ceppi epidemici, identificazione di genotipi ipervirulenti, ecc.);
d. nella scelta dei test è in ogni caso opportuno tenere conto anche di altri elementi: costo dei reagenti/services, possibilità di esecuzione in automazione (specie se il numero di campioni da testare è considerevole), necessità di apparecchiature dedicate e/o attrezzature non fornite nella confezione, tempi di esecuzione, ecc.;
e. al fine di scongiurare risultati falsi negativi dovuti a degradazione della tossina, si raccomanda di osservare scrupolosamente le corrette modalità di conservazione e trasporto del campione;
f. il problema del modesto valore predittivo di risultati positivi di test relativamente poco specifici in condizioni di

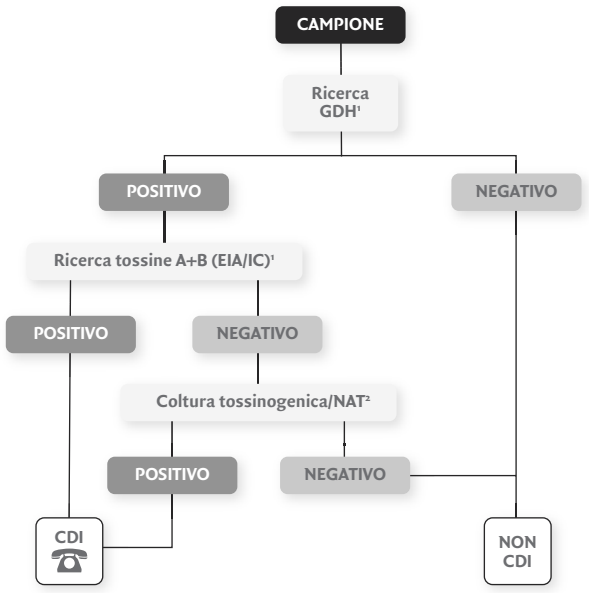
* La prevalenza reale è uguale al numero di pazienti con CDI rispetto al totale di pazienti studiati. Si può far coincidere con qualche approssimazione al rapporto tra il numero di pazienti positivi al test riscontrati e il numero di pazienti sottoposti al test, calcolato su una casistica del laboratorio sufficientemente rappresentativa.

prevalenza dell'infezione (predittività pre-test), in genere al di sotto del 10%, potrebbe essere in parte ovviato da una selezione più attenta della popolazione da sottoporre al test (pazienti sintomatici con più di 65 anni, ricoverati da oltre 48 ore, sottoposti a trattamento chemioantibiotico, ecc.). Tuttavia la recente segnalazione di casi di CDI di origine comunitaria, privi dei tradizionali fattori di rischio, sembrerebbe porre in discussione tali criteri;

g. in un contesto di bassa prevalenza dell'infezione il saggio di campioni ripetuti del medesimo paziente non comporta un incremento sostanziale del numero di CDI diagnosticate. Per contro, in corso di epidemia l'elevata prevalenza dell'infezione può compromettere significativamente il valore predittivo di eventuali risultati negativi (VPN). In tali casi la ricerca delle tossine di *C. difficile* su più campioni può servire a individuare ulteriori casi di infezione;[39]
h. in ogni caso la maggior parte degli autori sostiene che sono necessarie ulteriori indagini per stabilire il rapporto costo-beneficio dei differenti approcci proposti per la diagnosi di laboratorio di CDI.

Di seguito viene proposto (figura A), con alcune note esplicative, l'algoritmo diagnostico che, a nostro avviso, sulla base delle indicazioni più recenti supportate dall'esperienza e dalla valutazione degli indici di predittività, sembra essere attualmente l'approccio più razionale alla diagnosi microbiologica di CDI.

Figura A – Three step work-up: la proposta SIMPIOS



Fenner L et al. J Clin Microbiol 2008; 46: 328-30 (modificata).[36]

1. La ricerca dell'antigene comune (GDH) come test di screening è motivata dalla buona sensibilità del test e dalla considerazione che l'antigene risente meno rispetto alle tossine della eventuale (ma non infrequente!) conservazione non corretta del campione. Sono attualmente disponibili in commercio sistemi che eseguono in contemporanea, con tecniche immunocromatografiche rapide, la ricerca di GDH e delle tossine A/B.[87] Si raccomanda in ogni caso di privilegiare i test accreditati di maggiore sensibilità e specificità.
2. La coltura tossinogenica ha un tempo di esecuzione non inferiore a 48 ore, anche in caso di ricerca delle tossine direttamente dalle colonie isolate. Alcuni autori[90] raccomandano oggi, in alternativa ai test di conferma (coltura tossinogenica, TCCA), la ricerca dei geni delle tossine in PCR. Tale approccio ha l'indubbio vantaggio, utilizzando uno dei sistemi disponibili in commercio, di fornire una risposta in tempi brevi (da una a poche ore) in (quasi) totale automazione e a costi accettabili a motivo del fatto che il numero di campioni da sottoporre al test di conferma è generalmente limitato.
3. In caso di positività della ricerca di GDH e delle tossine A/B si consiglia comunque di allestire dal campione coltura per *C. difficile* per l'isolamento dei ceppi a scopi epidemiologici; in alternativa, congelare un campione di feci, preferibilmente a –80°C.

3.3.3. Tipizzazione dei ceppi isolati

Si raccomanda di eseguire la coltura su idonei terreni selettivi/differenziali per scopi epidemiologici almeno in caso di positività della ricerca diretta della tossina nelle feci.

La tipizzazione dei ceppi isolati, da eseguire mediante tecniche genotipiche biomolecolari presso centri di riferimento, è raccomandata solo nei seguenti casi:

— aumento dell'incidenza dei casi di CDI o elevata endemia;
— aumento della gravità o del numero di complicanze;
— aumento della mortalità associata;
— aumento di incidenza delle recidive.

4. Strategie per la sorveglianza e il controllo delle CDI

Per minimizzare l'esposizione a *C. difficile* è normalmente richiesto un approccio articolato; è bene notare che diverse metodologie possono essere più o meno efficaci in contesti differenti, in rapporto all'epidemiologia ed alle risorse locali.[75]

In ogni caso, le strategie di controllo adottate hanno gli obiettivi di identificare tempestivamente, isolare e trattare efficacemente i pazienti affetti da CDI, al fine di ridurre la disseminazione delle spore e prevenire i casi secondari, nonché di minimizzare i fattori di rischio prevenibili attraverso l'applicazione di protocolli di comportamento, sanificazione ambientale e politica antibiotica.[1,22,23,42]

Gli interventi da porre in atto per la prevenzione sono:

— rapida identificazione del caso
— igiene delle mani
— isolamento e precauzioni da contatto
— disinfezione ambientale
— politica antibiotica
— educazione.

4.1 Diagnosi tempestiva

Per ridurre il rischio di trasmissione di *C. difficile* ad altri pazienti/residenti è essenziale che i casi sintomatici vengano identificati tempestivamente:

— effettuare prontamente le indagini microbiologiche per la ricerca di *C. difficile* tossinogenico,
— sottoporre al test solo pazienti sintomatici (N.B. I por-

tatori asintomatici, potenziali reservoir dell'infezione, sono spesso refrattari ad un trattamento di bonifica).
  - Tra i pazienti ricoverati devono essere sottoposti al test i soggetti che presentano:
    - diarrea al ricovero non attribuibile a causa nota
    - diarrea insorta entro le prime 48 ore, se dimessi da un ospedale da non più di 4 settimane o se provenienti da RSA o case protette
    - diarrea insorta dopo almeno 2 giorni di ricovero.

  - Tra i pazienti ambulatoriali devono essere sottoposti al test:
    - pazienti con diarrea dimessi da un ospedale da non più di 4 settimane o provenienti da RSA o case protette
    - alcuni autori[20,40,42] raccomandano che, in presenza di diarrea grave, vengano in ogni caso sottoposti al test anche i pazienti ambulatoriali.
— Eseguire gli esami per la ricerca di *C. difficile* tossinogenico solo su campioni di feci ottenute in corso di diarrea, quindi su campioni di feci non formate. Solo in caso di sospetto ileo da *C. difficile* si effettua la ricerca su feci formate. Come già ricordato, si raccomanda di non effettuare la ricerca nei campioni di feci di soggetti asintomatici.
— Sospendere la ricerca delle tossine di *C. difficile* su campioni fecali non appena viene accertata la diagnosi.
— Considerare la possibile ripetizione del test in caso di negatività della ricerca delle tossine A e B in presenza di un forte sospetto clinico (possibile scarsa sensibilità del test).
— Quando si sospetta una recidiva di infezione da *C. difficile*, ripetere il test per CD, ma escludere altre cause possibili di diarrea.
— Dopo il trattamento non eseguire il test di conferma della guarigione.
— Conservare i ceppi di *C. difficile* tossinogenico isolati in tutti i casi di diarrea associata a CD, specialmente in presenza di un quadro clinico grave di malattia o nelle situazioni in cui si verifichi una epidemia: questo infatti consente di poter effettuare la tipizzazione, ove necessario, anche retrospettivamente.

4.2 Sorveglianza

— È vivamente raccomandato il mantenimento di una sorveglianza attiva. Tutti gli ospedali dovrebbero assicurare l'inclusione di *C. difficile* tra i patogeni per i quali è attiva la sorveglianza dei microrganismi sentinella.
— La segnalazione di esami di laboratorio risultati positivi per *C. difficile* deve essere inviata ai clinici del reparto e alle figure addette al controllo delle infezioni. È importante garantire la tempestività della segnalazione, per consentire l'attivazione immediata delle misure di isolamento e l'eventuale indagine epidemiologica.[43] Quale che sia la metodica di comunicazione adottata (diretta, per telefono, altro) bisogna registrare giorno e ora della segnalazione, a chi viene fornito il risultato, qual è il risultato, gli eventuali provvedimenti richiesti.
— Dotarsi di un sistema di sorveglianza delle CDI consente di misurare l'impatto di queste infezioni in ciascuna struttura sanitaria ed anche di valutare il successo/insuccesso degli interventi adottati. È quindi necessario che ogni struttura sanitaria definisca una modalità di sorveglianza delle infezioni da *C. difficile*; tale attività può coinvolgere specifiche unità operative, l'intera struttura o la rete assistenziale.
— Sulla base dei risultati della ricerca di *C. difficile* produttore di tossine, definire per Ospedale/gruppi di reparti (es. chirurgie, lungodegenze)/singola unità operativa l'incidenza di base di CDI e la soglia superata la quale è necessario attuare misure di controllo supplementari.
— I casi possono essere riportati come:
  - eventi individuali: offrono l'opportunità di raccogliere dati aggiuntivi che possono consentire attività di revisione delle procedure operative, di ricerca, ecc.;
  - tassi di incidenza di CDI (numero di casi/10.000 giorni-paziente) nell'unità di tempo di interesse.
— È importante porre attenzione alle variazioni della frequenza, delle complicanze (comprendendo le recidive della malattia) e della gravità di CDI in quanto potrebbero indicare la presenza di nuovi ceppi.[1,18,22,23,44]
— In accordo con la normativa,[91] le strutture sanitarie sono tenute alla segnalazione delle CDI alle competenti autorità sanitarie in caso di focolai epidemici (notifica di classe quarta); per i casi singoli è bene procedere secondo le modalità previste in modo specifico a livello locale (ASL).

4.3 Corretta gestione degli antibiotici

L'esposizione agli antibiotici, in terapia e/o profilassi, svolge un importante ruolo favorente la CDI in rapporto a due aspetti: a) anzitutto, provoca alterazioni del microbiota gastrointestinale determinando una nicchia ecologica favorevole alla proliferazione di *C. difficile*, b) in secondo luogo seleziona mutanti di *C. difficile* resistenti nei confronti di clindamicina e fluorchinoloni, e si ritiene che questo rappresenti altresì un importante fattore di virulenza.[45] Attualmente gli antibiotici sono quindi considerati, insieme con il fattore età, uno dei principali fattori di rischio per CDI; per questo nell'ambito della prevenzione è fondamentale adottare strategie che indirizzino ad un uso prudente degli stessi nella routine.[28,46]

Anche se la letteratura non propone dati univoci in merito al ruolo che singoli antibiotici o singole classi possono assumere nella genesi del problema, ed è spesso costituita da studi con limiti metodologici, è opinione condivisa che alcune classi siano coinvolte più frequentemente di altre: partendo dalle storiche segnalazioni inerenti clindamicina, sono stati poi variamente implicati in casi di CDI anche cefalosporine di II e III generazione, penicilline ad ampio spettro, e recentemente i fluorchinoloni.[1,4,23,47] Anche con riferimento a questi ultimi, si deve tuttavia precisare che alcuni autori non confermano un impatto significativo di politiche di riduzione selettive della prescrizione[48,49] mentre, come evidenzia una metanalisi,[92] gli interventi di antimicrobial stewardship risultano associati ad una riduzione di CDI.

Ancora una volta più che l'esposizione ad una singola

classe è il consumo globale di antibiotici delle singole strutture sanitarie che si propone come varabile di massimo valore predittivo.

Gli interventi che in questo ambito si sono dimostrati efficaci per prevenire/ridurre il rischio di CDI sono:

— applicare nell'istituzione una politica antibiotica prudente, restringere l'uso di farmaci di elevata efficacia a situazioni ben individuate e specifiche, informare i clinici sull'andamento delle prescrizioni/consumi di antibiotici;
— ove possibile, evitare terapie di associazione e limitare le terapie a lungo termine;
— evitare qualsiasi forma di prescrizione inappropriata di antibiotici.[50]

In corso di epidemia, rivalutare quanto prima possibile la politica di prescrizione antibiotica in atto nell'istituzione (principi attivi, frequenza di utilizzo, posologie giornaliere, durata della terapia) ed evitare preferibilmente l'impiego di molecole potenzialmente più idonee a favorire CDI nei pazienti a rischio, utilizzando antibiotici nel contesto di protocolli clinici condivisi.

Le strategie di trattamento dei casi accertati di CDI, oltre alle misure restrittive e comportamentali degli operatori sanitari, prevedono di:

- sospendere quanto prima possibile ogni terapia con antibiotici; in caso di necessità terapeutica non procrastinabile, selezionare classi potenzialmente meno implicate in casi di CDI quali aminoglicosidi, cotrimoxazolo, macrolidi, tetracicline, glicopeptidi;
- reintegrare liquidi ed elettroliti persi;
- porre il paziente in idonea alimentazione;
- evitare ogni tipo di farmaco antiperistaltico, se non in caso di frequenze estreme di scariche;
- effettuare terapia antibiotica specifica. Questa deve essere impostata in funzione del tipo di infezione (primaria, recidivante) e della gravità del caso.

Nelle forme non gravi la terapia antibiotica standard fa riferimento essenzialmente a due composti, metronidazolo e vancomicina, dimostratisi egualmente efficaci in più trial clinici. Nel più recente, riferito a 150 pazienti, randomizzati a ricevere per 10 giorni metronidazolo orale alla posologia di 250 mg ogni 6 ore ovvero vancomicina orale 125 mg ogni 6 ore, le percentuali di successo sono state rispettivamente del 97 e 98 %.

Nelle forme gravi, definite in base ad uno *score* basato su livello di età (superiore od inferiore a 60 anni), temperatura corporea (inferiore o superiore a 38.3°C), livelli di albuminemia (superiore o inferiore a 2.5 mg/L), conta dei globuli bianchi (superiore od inferiore a 11.500/mmc) lo stesso studio ha invece evidenziato una superiorità di vancomicina, con percentuali di successo pari a 97% rispetto a 76% ottenuto con metronidazolo ($p < .02$). In termini di incidenza di recidive (valutate mediante follow up a 21 giorni dal termine della terapia) i due farmaci sono risultati sovrapponibili: in entrambi i bracci queste incidevano per circa il 15% dei casi. Analogamente le differenze in termini di tollerabilità non sono state sostanziali.[51]

I dati di questo studio sono dunque esaustivi riguardo le scelte farmacologiche e le posologie da impiegare per il trattamento farmacologico della CDI. Oggi è opinione corrente che vancomicina rappresenti la prima scelta standard, in virtù della sua maggiore efficacia e del minore impatto ecologico sulla flora intestinale rispetto a metronidazolo.[52] Tuttavia deve essere rimarcato che per pazienti con forme particolarmente gravi (forme fulminanti, ileo paralitico o megacolon tossico), in cui sia controindicata o impossibile una terapia orale, metronidazolo endovena alla posologia di 500 mg ogni 6 ore è la terapia di scelta, eventualmente supportata da vancomicina per sondino nasogastrico o per clistere.[53]

Per quanto concerne eventuali opzioni alternative, i risultati di una revisione sistematica dimostrano che anche teicoplanina può rappresentare una valida alternativa terapeutica,[93] mentre del tutto recentemente è stata documentata efficacia in vitro per daptomicina e tigeciclina con segnalazioni puntiformi di efficacia clinica relative a quest'ultima.[94-97]

Ovviamente nell'ambito del management delle forme gravi, nei rari casi di megacolon tossico refrattario alla terapia deve essere preso in considerazione il ricorso alla colectomia.

Sebbene le forme particolarmente gravi possano rappresentare una vera e propria emergenza clinica, il problema gestionale più complesso è tuttavia rappresentato dal trattamento delle forme ricorrenti, che possono essere espressione sia di reinfezione da ceppi differenti che di mancata eradicazione dello stipite originario.[54] Posto che la recidiva non è definita dalla sola positività della ricerca di tossine ma dall'associazione del parametro microbiologico con quello clinico, il rischio aumenta esponenzialmente con il numero di episodi; esso infatti è stimato intorno al 20% dopo il primo evento di CDI ma sale al 40% dopo la prima recidiva ed al 60% dopo le successive. È dunque evidente come la gestione delle ricorrenze sia un problema clinico non indifferente, verso il quale non sono disponibili soluzioni standardizzate. Poiché l'antibiotico- resistenza non è un problema prioritario di *C. difficile*, la prima recidiva può essere trattata con lo stesso farmaco usato per l'episodio iniziale, specie se questo è stato vancomicina. Nei casi di recidive plurime, la somministrazione intermittente (*pulse-administration*) di vancomicina ovvero la terapia a scalare (*tapered therapy*) con lo stesso farmaco sono risultate le ipotesi gestionali più efficienti. Lo schema a scalare prevede, dopo un regime standard di 2 settimane, un successivo periodo di terapia a dosi decrescenti (es 125 mg ogni 6 ore per 7 giorni poi 125 mg ogni 12 ore per ulteriori 7 giorni), mentre il regime intermittente si basa sull'assunzione, sempre dopo un ciclo standard, di dosi di 125 mg ogni 24 o 72 ore per i successivi 21 giorni.[55]

L'associazione di rifamicina a vancomicina è un'ipotesi da prendere in considerazione sebbene manchino evidenze decisive. Analogamente sono di interesse le esperienze preliminari riferite a ramoplanina e tigeciclina, ma ancora mancano dati idonei a porre tali composti come presidi terapeutici consolidati.[56,59]

Grande interesse desta invece il ricorso all'immunoterapia, fondata sull'utilizzo di anticorpi specifici anti tossina. In un recente trial comparativo verso placebo, coinvolgente

200 pazienti, la somministrazione di anticorpi monoclonali anti tossina A e B in singola infusione si è associata ad una significativa minore incidenza globale di recidive (7% vs. 25%; intervallo di confidenza 95%, 7 - 29; P<0.001). Tale vantaggio si è mantenuto anche nella sottoanalisi relativa ai casi sostenuti dal ceppo epidemico BI/NAP1/027 (8% vs 32%; P=0.06).[98,99] Nel contesto delle terapie di supporto all'antibiotico per la gestione delle ricorrenze, l'immunoterapia è senza dubbio un'ipotesi di grande attrattiva sebbene i dati prima riportati meritino una conferma su scala più ampia.

In effetti, l'altra strada terapeutica, rappresentata dal tentativo di realizzare una competizione per l'ecosistema intestinale, è stata posta in forte discussione, a fronte del fatto che le aspettative relative all'efficacia del probioti sono state in larga misura disattese dai risultati conflittuali dei trial condotti.[60,61,100] Più promettente nel tentare un ripristino di un ecosistema sfavorevole a *C. difficile* appare il ricorso alla fecoterapia, che si basa sul principio del trapianto per clistere o sondino naso-gastrico di feci di donatore sano, opportunamente pretrattate. Tale approccio, oggetto di più trial tuttora in corso, ha dato in effetti risultati preliminari molto promettenti in popolazioni selezionate di pazienti con alta incidenza di recidive.[101-104]

4.4 La Formazione/Informazione

Una raccomandazione trasversale a molte linee guida in tema di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza riguarda la formazione. La forza intrinseca della raccomandazione, espressa generalmente con livelli IA o IB, è data da una significativa correlazione tra formazione e successiva riduzione del rischio; questa risulta connessa alla modificazione dei comportamenti del personale sanitario e degli studenti, ma anche del personale afferente a ditte appaltate, dei visitatori, delle persone che, con vari ruoli, si prendono cura del paziente e del paziente stesso.

a. Operatori

La formazione indirizzata al personale che opera nelle Unità Operative deve fornire informazioni/indicazioni in merito a:

- origine della malattia e meccanismi patogenetici;
- potenziali serbatoi di infezione, contaminazione ambientale, modalità di trasmissione;
- modalità ottimale di attuazione degli interventi di decontaminazione delle mani e delle superfici;
- trattamento della biancheria;
- misure di controllo delle infezioni, con particolare riguardo alle precauzione da contatto e all'uso dei guanti.

La formazione deve essere rivolta al personale sanitario (medici, infermieri, fisioterapisti, ...) e non sanitario, in particolare a quello coinvolto negli interventi di pulizia.

La formazione/informazione deve raggiungere anche il personale che opera in servizi centrali o appaltati (pulizie, lavanderia). A tal fine è utile un collegamento con gli Uffici Amministrativi di riferimento nella struttura.

L'allegato A propone una modalità di approccio strutturata in merito alla formazione degli operatori sanitari su *C. difficile*.

b. Paziente, familiari, ecc.

Per un intervento efficace, la formazione/informazione deve raggiungere anche tutte le persone che, a vario titolo, hanno rapporti con il paziente (parenti, visitatori, personale non sanitario che si prende cura del paziente). Ove possibile, il paziente stesso deve essere correttamente informato in merito alle caratteristiche della patologia da cui è affetto e alle precauzioni da contatto da applicare sistematicamente per prevenire la disseminazione di spore; un impegno particolare si deve porre sugli aspetti prioritari, specie sulla esigenza di una appropriata igiene delle mani, in generale e nei momenti critici (dopo l'uso dei servizi igienici, prima di lasciare la stanza, prima di mangiare).

L'attività formativa/informativa dovrebbe essere supportata dall'utilizzo di depliant esplicativi che, in modo sintetico, con linguaggio semplice e preferibilmente con supporto visivo di illustrazioni, diano indicazioni sulle misure di prevenzione raccomandate (allegato B 1).

Nell'ambito delle attività informative/educative indirizzate ai visitatori, sarebbe opportuno che le strutture ospedaliere indicassero nelle norme locali (ad esempio nella *Guida all'utente* che viene normalmente consegnata all'ingresso in Ospedale) che soggetti che presentano diarrea non dovrebbero visitare pazienti in ospedale.

4.5 Precauzioni di isolamento

Tutti coloro che in ambito assistenziale sono coinvolti nella gestione dei pazienti con diarrea, in particolare medici e infermieri, dovrebbero applicare il protocollo mnemonico SIDIT:[23]

Categorie per l'implementazione nella pratica clinica

S	**Sospetto**: in assenza di altra potenziale causa di diarrea, sospettare una origine infettiva
I	**Isolamento**: ove possibile, isolare il paziente in stanza singola, attivare le precauzioni da contatto in aggiunta a quelle standard e consultare il CIO
D	**Dispositivi di protezione individuale/Mezzi di barriera**: utilizzare guanti monouso e sovracamici monouso in TNT con maniche lunghe per tutti i contatti con il paziente e l'ambiente che lo circonda
I	**Igiene delle mani**: dopo ogni contatto con il paziente e l'ambiente che lo circonda effettuare un accurato lavaggio con acqua e sapone/detergente antisettico. Prima del contatto l'igiene delle mani può essere effettuata anche con frizione alcolica
T	**Test**: eseguire nel più breve tempo possibile il test per la ricerca di *C. difficile* tossinogenico

La tempestività è un aspetto molto importante nelle misure di controllo delle infezioni. Per questo è vivamente raccomandato che le precauzioni per *C. difficile* vengano implementate in base alla presenza di sintomi, senza attendere i risultati dei test. In un recente studio canadese gli ospedali

che si attenevano a questa regola non hanno registrato focolai/epidemie lungo il corso di un anno.[62]

Come regola generale, ai pazienti con diarrea dovrebbe essere riservato un servizio igienico dedicato. Anche se molte fonti indicano che in assenza di un servizio dedicato si può utilizzare una comoda personale, non si può sottovalutare il fatto che ciò comporta varie difficoltà gestionali, legate sia alla generale carenza di spazi da dedicare ad un idoneo posizionamento della comoda sia alla difficoltà di procedere sistematicamente in corso d'uso al suo corretto trattamento. Per questo si ritiene opportuno raccomandare di assegnare, nei limiti del possibile, un servizio igienico al paziente deambulante con infezione da *C. difficile*. Questa indicazione è supportata anche dall'esperienza positiva di alcuni ospedali italiani.[63]

Con tale premessa, in presenza di pazienti deambulanti con diagnosi sospetta o confermata di diarrea da *C. difficile* si possono configurare tre situazioni:

a. disponibilità di camera singola con servizio igienico. La camera singola è sempre consigliata, ma è particolarmente raccomandata quando il paziente è incontinente, ha un basso livello igienico e ci si può attendere che non collabori nell'osservanza delle misure di controllo;
b. non è disponibile la stanza singola: viene dedicata al paziente con CDI l'intera stanza a più letti oppure gli viene riservato il servizio igienico della stanza. In questo secondo caso, in corso di assistenza nel passaggio dal paziente infetto a quello non infetto bisogna cambiare l'abbigliamento protettivo e procedere all'igiene delle mani;[105]
c. sono contemporaneamente presenti più pazienti con CDI: in accordo con il Comitato Controllo Infezioni, più pazienti con CDI possono essere collocati nella stessa stanza (coorte di pazienti). L'isolamento di coorte non deve essere adottato tra pazienti colonizzati/infetti con microrganismi diversi (es. CD, VRE, MRSA).
   L'isolamento di coorte consente di:
   - localizzare la potenziale contaminazione ambientale in un'area limitata, che risulta più facile da trattare e da verificare,
   - poter contare sulla presenza di personale dedicato e formato o comunque di personale ben addestrato in merito alle misure di prevenzione.

Se nessuna delle soluzioni prospettate è ritenuta percorribile, si consideri la comoda personale, definendo a priori la sua localizzazione, che deve essere tale da non creare problematiche per gli altri pazienti e da consentire al personale di procedere ai necessari interventi di decontaminazione del vaso e dei piani di appoggio.

Il paziente allettato utilizzerà padella e/o pannoloni. La padella sarà monouso o dedicata; nel secondo caso, se non è protetta da sacchetti igienici monouso, deve essere trattata in lavapadelle.

I sacchetti igienici monouso (*hygienic bags*), dotati di proprietà assorbenti, si applicano sulla padella o sul vaso della comoda e, dopo l'uso, sono chiusi e smaltiti. Essi rappresentano un nuovo approccio, che dovrebbe consentire di limitare la dispersione di spore con un contenimento dei rifiuti all'origine.[106]

Sacchetti igienici e pannoloni devono essere smaltiti come rifiuti a rischio infettivo.

Le precauzioni da adottare in presenza di pazienti, autosufficienti o allettati, con infezione da *C. difficile* sono di tipo organizzativo e operativo. Si indicano sinteticamente le principali:

— porre sulla porta della stanza una segnaletica idonea a indicare l'isolamento da contatto e le precauzioni da adottare (allegato B 2);
— se possibile, affidare l'assistenza al paziente ad una equipe dedicata e formata. In assenza di ciò, bisogna comunque garantire che il personale addetto sia ben addestrato in merito alle misure di prevenzione;
— usare idonei dispositivi di protezione/mezzi di barriera (guanti e sovracamice con maniche lunghe). I DPI devono essere indossati per ogni contatto con il paziente e/o l'ambiente (in particolare superfici a facile contaminazione, superfici del servizio igienico);
— usare preferibilmente materiali monouso, da eliminare subito dopo l'impiego in appositi contenitori per rifiuti a rischio infettivo posti all'interno della stanza;
— non rilevare la temperatura per via rettale;
— disporre di un corredo personalizzato di dispositivi medici e altro materiale destinato all'assistenza: sfigmomanometro (con copribracciale monouso), termometro (preferibilmente timpanico), sedia a rotelle, padella, pappagallo, ecc.;
— se alcuni dispositivi/materiali in uso devono essere condivisi con altri pazienti, sottoporli ad un accurato intervento di pulizia e disinfezione dopo l'utilizzo (cfr gestione dei dispositivi);
— nel corso di pratiche assistenziali porre attenzione ad evitare la dispersione di microrganismi contaminanti nell'ambiente (ad esempio, evitare il contatto delle mani guantate con le superfici);
— concentrare le attività assistenziali (rilevazione parametri vitali, medicazioni, svuotamento sacche drenaggio, ecc.), ove possibile, in momenti ben definiti della giornata e procedere immediatamente alla eliminazione dei rifiuti, all'allontanamento della biancheria sporca, secondo le regole locali per materiali a rischio infettivo, ed alla detersione e disinfezione delle superfici potenzialmente contaminate.

È misura utile la predisposizione di una *check-list* per l'allestimento della stanza di isolamento e del relativo servizio igienico.

I trasferimenti del paziente con CDI devono essere limitati a quelli necessari per esigenze diagnostico-terapeutiche. In caso di spostamento del paziente si deve:

— avvisare il personale del servizio/U.O. presso il quale il paziente viene trasportato, per evitare stazionamenti non opportuni;
— dotare il paziente trasportato, se incontinente, di dispositivi (es. pannoloni) atti ad impedire la contaminazione ambientale;
— segnalare le condizioni del paziente al personale ad-

detto al trasporto, per mettere in atto gli opportuni interventi di pulizia e disinfezione sui dispositivi utilizzati per il trasporto;
— in caso di trasferimento ad altra struttura, anche dopo risoluzione della patologia segnalare per iscritto l'infezione da *C. difficile*, per una attenta sorveglianza clinica (elevata frequenza di recidive).

Anche se ci sono evidenze che i pazienti con malattia da *C. difficile* possono continuare ad eliminare spore nelle feci dopo la risoluzione dei sintomi, tutte le principali linee guida indicano che è sufficiente mantenere le precauzioni da contatto sino a 48 ore dopo l'ultima scarica diarroica.[1,22] Il razionale di questa indicazione è legato al fatto che il rischio di trasmissione è molto ridotto in assenza di diarrea e risulta generalmente governabile con l'applicazione delle misure standard di controllo infezioni, in particolare con un'attenta igiene delle mani da parte di tutti (personale di assistenza, di supporto, paziente, visitatori). Laddove si ravvisassero situazioni di difficile governabilità, la scelta locale può essere quella di mantenere l'isolamento da contatto sino alla dimissione.[18,107]

In alcune situazioni assistenziali, per acuti ma soprattutto per cronici, in caso di infezione da *C. difficile* può risultare obiettivamente impossibile garantire la disponibilità di personale dedicato e formato. Premesso che tale requisito è critico per il successo degli interventi, e rimane pertanto un obiettivo da perseguire, come misura temporanea è almeno necessario assicurare una organizzazione che preveda:
a. la presenza di una procedura aziendale che specifichi le misure di prevenzione da adottare immediatamente in caso di nota/sospetta CDI;
b. il rapido coinvolgimento del CIO/infermiere con competenze di controllo infezioni. Un sopralluogo in sede degli esperti consentirà di verificare la messa in atto delle misure raccomandate, raccogliere eventuali dati di interesse e, ove opportuno, effettuare attività di formazione intensiva sul campo.

4.6 Igiene delle mani

La contaminazione delle mani di operatori sanitari e pazienti con *C. difficile* (forme vegetative e/o spore) è una importante via di trasmissione e vi è una forte correlazione tra contaminazione delle mani e intensità della contaminazione ambientale. Per questo l'igiene delle mani (appropriato lavaggio e uso di guanti protettivi) e l'igiene ambientale sono componenti fondamentali dei programmi mirati a prevenire la trasmissione di questo patogeno.

Un corretto approccio all'igiene delle mani prevede tre tipologie di intervento.
— **Il primo** è di tipo strutturale e richiede di verificare se la dotazione/localizzazione di lavandini è idonea per una corretta implementazione della procedura nella/e stanza/e da assegnare a pazienti con CDI. In caso negativo è necessario segnalare la problematica all'attenzione di CIO/ Direzione Sanitaria per valutare le eventuali possibili soluzioni.
— **Il secondo** intervento è procedurale e richiede di definire quando e con quali prodotti attuare l'igiene delle mani. Senza entrare nel merito della modalità del lavaggio, che è quella normalmente raccomandata,[64] si richiama all'attenzione l'esigenza di garantire un adeguato tempo di lavaggio e di utilizzare in modo corretto i lavandini, per evitare di re-infettarsi (es. chiudere il rubinetto con la salviettina asciugante).

Igiene delle mani: quando
- prima e dopo ogni contatto con il paziente;
- passando da una procedura assistenziale all'altra sullo stesso paziente;
- dopo contatto con l'ambiente circostante del paziente (unità del malato: letto, comodino, testaletto, pulsante di chiamata ...) e con tutte le superfici dei servizi igienici;
- dopo contatto con materiali potenzialmente contaminati;
- dopo la rimozione dei guanti;
- prima di lasciare la stanza.

Igiene delle mani: con quali prodotti

C. difficile può essere presente allo stato vegetativo e/o di spora e i ceppi tossigenici sono i maggiori produttori di spore.

Gli antisettici hanno spettro d'azione limitato e agiscono solo sulle forme vegetative. Per questo, nei casi di sospetta/accertata diarrea infettiva da *C. difficile* l'igiene delle mani dopo contatto con il paziente/materiali potenzialmente contaminati deve essere effettuata mediante lavaggio con:
- acqua e sapone liquido/detergente oppure
- acqua e detergente antisettico.[65]

Nel primo caso l'attività detergente garantisce l'effetto meccanico di rimozione di una elevata percentuale di tutte le tipologie di microrganismi presenti, comprese le spore.

Nel secondo l'effetto meccanico di rimozione, assicurato dal detergente, è accompagnato da quello antisettico, che agisce sulle forme vegetative eventualmente presenti. L'indicazione all'uso del detergente antisettico, che va a modificare, in parte, la raccomandazione del gruppo di lavoro europeo che aveva privilegiato l'utilizzo di acqua e sapone, è stata fatta dall'OMS richiamando le precedenti linee guida sull'igiene delle mani[108] ed è confermata anche da un recente studio randomizzato su volontari.[109]

La frizione alcolica, che in altre situazioni è vivamente raccomandata (ad esempio, per prevenire la trasmissione di MRSA), non ha indicazione prioritaria in presenza di diarrea di origine infettiva perché l'alcool è efficace sulle forme vegetative, ma non sulle spore che sopravvivono al trattamento e che possono poi essere trasmesse. La frizione alcolica ha tuttavia corretta indicazione:
- prima di calzare i guanti per il contatto con il paziente o l'ambiente;
- in particolari situazioni, dopo aver tolto i guanti, purché la mano non sia visibilmente contaminata. Questa seconda indicazione, che ha evidenti margini di in-

certezza di efficacia, deve essere considerata una alternativa solo in presenza di obiettive difficoltà ad espletare la procedura standard (es. carenza di lavandini). Ovviamente, se la mano è visibilmente contaminata deve essere garantito il lavaggio con sapone o detergente antisettico.

Lo studio randomizzato già citato,[109] effettuato su volontari con mani contaminate da *C. difficile* non tossinogenico, ha considerato anche quale effetto si poteva ottenere sulla carica microbica sfregando accuratamente le mani con salviettine antisettiche: il risultato è stato decisamente inferiore rispetto al lavaggio con acqua e sapone o detergente antisettico, ma superiore rispetto alla frizione alcolica, probabilmente per effetto della rimozione meccanica delle spore. Questo dato, che pure ha un razionale, deve essere oggi considerato assolutamente preliminare; se ulteriori studi lo confermeranno, questa metodica, ben definita nei suoi parametri (una salviettina/due salviettine in successione, tempo minimo di sfregamento, ecc.), potrebbe essere presa in considerazione nelle situazioni in cui ci si trovi nella impossibilità di effettuare il lavaggio, che rappresenta il gold standard.

— **Il terzo** intervento**,** di tipo formativo/informativo/educativo in merito ai comportamenti, deve essere indirizzato sia al personale addetto che a pazienti, visitatori e altri, come già precisato.

Guanti. Una corretta igiene delle mani prevede l'utilizzo di guanti che, anche se non forniscono una protezione completa, riducono il rischio di trasmissione. È quindi vivamente raccomandato il loro impiego al fine di

- ridurre la contaminazione transitoria delle mani degli operatori, che può essere poi trasmessa ad altro paziente;
- ridurre il rischio del personale di acquisire infezione dal paziente o dall'ambiente contaminato.

È importante rimuovere prontamente i guanti contaminati, eliminandoli come materiale potenzialmente infetto, prima di toccare superfici non contaminate; segue immediato lavaggio con acqua e sapone/detergente-antisettico.

4.7 Igiene ambientale

È largamente documentato che in presenza di malattia da *C. difficile* si ha contaminazione ambientale (forme vegetative e spore); il problema è particolarmente critico se il paziente ha abbondanti scariche di feci liquide o è incontinente. La contaminazione può riguardare oggetti posti vicino al paziente (campanello di chiamata, telefono...), l'area circostante (sponde del letto, comodino, sedia...), dispositivi medici/materiali in uso, l'ambiente (maniglie, pavimenti...) e, in particolare, i servizi igienici (superficie WC, bidet, superficie lavandino, padella, pappagallo, ...). È noto altresì che vi è una forte correlazione tra contaminazione ambientale e trasmissione di *C. difficile* in ambito sanitario.[110]

Le forme vegetative di *C. difficile* sopravvivono nell'ambiente per breve tempo (circa 15') su superfici asciutte, ma possono rimanere vitali per alcune ore in presenza di umidità; le spore batteriche, invece, sono altamente resistenti e, in assenza di un adeguato trattamento, possono sopravvivere per periodi di tempo anche molto lunghi (mesi): questa contaminazione ambientale è spesso all'origine della trasmissione di *C. difficile*, che si può verificare anche a distanza di tempo. L'attenzione alla decontaminazione ambientale ha quindi un ruolo cardine negli interventi di prevenzione.

Le forme vegetative di *C. difficile* sono sensibili ai comuni disinfettanti ambientali e vengono facilmente eliminate. Molto più difficile è garantire attività sulle spore perché, dovendo spesso effettuare il trattamento in presenza del paziente, le problematiche di tipo tossicologico e organizzativo non consentono di utilizzare disinfettanti di livello alto a concentrazioni e per tempi di contatto sporicidi. Per questo, anche nell'igiene ambientale ha un ruolo importante una adeguata detersione preliminare, che garantisca la rimozione meccanica di una elevata quota di contaminante, e che deve essere sostenuta/accompagnata dalla disinfezione.

Da tenere nella debita considerazione il fatto che l'uso di disinfettanti e/o di concentrazioni non efficaci può favorire la sporulazione e quindi la persistenza del batterio nell'ambiente.[75]

La letteratura non dà indicazioni univoche in merito alle modalità di sanificazione routinaria più efficace; si propongono qui di seguito proposte operative che, al momento attuale, sono considerate di buona affidabilità, in base a studi effettuati e/o ad un razionale teorico.

— La detersione (detergente+acqua+sfregamento seguita da risciacquo) è misura necessaria per la rimozione delle spore, ma non è sufficiente;
— i cloroderivati sono i disinfettanti di scelta in presenza di infezioni da *C. difficile*. La concentrazione d'uso indicata è di almeno 1.000 ppm.[1,23,110] Alcuni autori[66,67] consigliano concentrazioni superiori (5.000 ppm), che risultano però di difficile applicazione quando si opera in presenza di pazienti. Per i diversi cloroderivati disponibili si propongono alcune considerazioni:
  - le soluzioni di candeggina (ipoclorito commerciale) non sono sempre affidabili per quanto riguarda la concentrazione, che è soggetta a decadimento soprattutto se le condizioni di conservazione (tempo, temperatura, esposizione alla luce) non sono corrette,
  - le soluzioni di sodio ipoclorito registrate come PMC e dotate di scadenza presentano buone caratteristiche di stabilità,
  - sodiodicloroisocianurato (NaDCC) è il prodotto con il miglior profilo di stabilità, anche in presenza di materiale organico, e con minore corrosività. Le concentrazioni d'uso consigliate sono uguali a quelle indicate per ipoclorito (1.000-5.000 ppm);
— le ultime linee guida dei CDC sui disinfettanti[68] introducono il principio che è possibile trattare le superfici ambientali utilizzando miscele di detergenti con disinfettanti, prodotti che, al tempo stesso, rimuovono lo sporco e agiscono sui microrganismi contaminanti. In

presenza di *C. difficile* è di prima scelta l'associazione di un detergente con cloroderivato, garantendo le concentrazioni in cloro indicate. Considerato il rischio che deriva dalla sopravvivenza di spore residue e la loro resistenza, l'area interessata deve avere un trattamento in due fasi: un primo passaggio seguito dal risciacquo consente la rimozione/eliminazione di una importante frazione di sporco e contaminanti, il secondo passaggio potenzia l'effetto di detersione e disinfezione;
- per l'uso, si inumidiscono le superfici da trattare con il prodotto scelto, garantendo un tempo di contatto di almeno 10'⋆;[18,67]
- per evitare problemi di corrosività sui metalli a seguito di impiego ripetuto/prolungato, rimuovere con acqua il disinfettante dalle superfici metalliche al termine del tempo di contatto consigliato;
- poiché le superfici, soprattutto quelle a stretto contatto con il paziente, possono venire ripetutamente contaminate, è necessario garantire la ripetizione degli interventi nell'arco della giornata (allegato C).

Il risultato di una sanificazione ambientale è fortemente dipendente dalle modalità operative. Per questo, in presenza di *C. difficile*, che comporta una situazione a rischio infettivo elevato, è importante che il personale addetto alle pulizie:
- sia presente in numero adeguato e con una formazione specifica: questa deve comprendere le modalità di corretto utilizzo dei materiali, per evitare di diffondere le spore in altri locali,
- venga immediatamente avvisato di una eventuale contaminazione ambientale con feci, che deve essere prontamente rimossa.[1]

Alla dimissione/trasferimento del paziente con sospetta/accertata CDI è necessario effettuare un intervento di sanificazione di tutte le superfici ed oggetti presenti, utilizzando i prodotti sopra indicati; in questa situazione, operando in assenza del paziente è indicato l'impiego di soluzioni di cloroderivati 5.000 ppm.

È altresì importante sostituire copri-materasso, coperte e cuscini, inviandoli al lavaggio nell'apposito sacco per biancheria infetta.

Per una sistematica e corretta conduzione degli interventi è necessario che ogni struttura predisponga una procedura in merito agli interventi di igiene ambientale da porre in atto in presenza di CDI (allegato C).

Negli ultimi anni per l'eradicazione di *C. difficile* dall'ambiente è stato proposto l'impiego di due metodologie che utilizzano perossido di idrogeno (vapori o sistema misto a secco con cationi di argento): entrambe sono da tempo utilizzate nell'industria farmaceutica e hanno dimostrato efficacia anche in ambito sanitario, se pure con differenze tra di loro. Si tratta di un nuovo, interessante approccio, che però richiede di essere meglio verificato per definire quale ruolo può avere nella disinfezione terminale e quale è il suo impatto sulla trasmissione del patogeno.[111-115] Le ultime linee guida SHEA precisano che considerazioni pratiche (lasciare vuoto il locale, aver accesso ad una apparecchiatura specifica) ed il costo del sistema ne limitano per ora l'applicabilità.[75]

4.8 Gestione dei dispositivi medici e delle attrezzature

Le raccomandazioni[1,23] focalizzano l'attenzione su quattro punti critici.

a. In presenza di infezione da *C. difficile* idealmente i dispositivi medici/attrezzature di difficile trattamento dovrebbero essere, ove possibile, prodotti monouso.
b. Alcune tipologie di dispositivi, che per loro natura non sono di facile trattamento (es. bracciali per pressione, stetoscopi e ossimetri) dovrebbero essere di impiego personalizzato e comunque sottoposti ad accurata pulizia/disinfezione dopo l'uso.
c. Una attenzione particolare meritano i dispositivi per la rilevazione della temperatura.
   - I termometri elettronici rettali possono avere un ruolo importante nella trasmissione[1] e quindi dovrebbero essere utilizzati solo in presenza di specifiche esigenze cliniche; in questo caso devono essere dedicati ed essere detersi e disinfettati con cloroderivati dopo ogni uso. L'esigenza della detersione e disinfezione permane se si utilizzano con coprisonda monouso.
   - È indicato l'utilizzo di altre tipologie di termometri elettronici o dei termometri timpanici a infrarossi: in ogni caso è opportuno che il termometro utilizzato sia personalizzato e utilizzato con dispositivi di rilevazione monouso, per limitare il rischio di contaminazione.
d. Dispositivi medici e strumentario da riutilizzare: subito dopo l'uso devono essere sottoposti a decontaminazione, seguita dalla detersione e, secondo i casi, da sterilizzazione o disinfezione con un prodotto ad attività sporicida, operando con concentrazione d'uso e tempo d'azione idonei a garantire l'efficacia.

Gli endoscopi gastrointestinali dopo l'uso sono facilmente contaminati da spore di *C. difficile*; tuttavia la corretta applicazione delle procedure standard di trattamento, che prevedono detersione e disinfezione di alto livello, garantisce da possibili trasmissioni.

Una attenzione particolare va indirizzata alle padelle**.** La termodisinfezione con uso di lavapadelle è metodica diffusa nelle strutture sanitarie ed assistenziali, ma necessita di alcune precisazioni. Dal 2006 è presente una specifica norma

---

⋆ Fonti accreditate[18,67] indicano che per la disinfezione di superfici in presenza di *C. difficile* è necessario assicurare un tempo di contatto del disinfettante ≥ 10': dal punto di vista pratico ciò non è facile da realizzare laddove, come in questo caso, non si opera per immersione. Le ultime linee guida CDC sulla disinfezione[68] hanno richiamato l'attenzione sull'argomento del trattamento di superfici e, riferendosi a batteri e virus, precisano che anche tempi di contatto più brevi hanno portato a significative riduzioni microbiche. Ciò tuttavia non può essere automaticamente trasferito alle spore di *C. difficile*, che presentano importanti problematiche di resistenza; va anche precisato che il tempo di contatto indicato dalle linee guida si basa su verifiche di attività effettuate in laboratorio, a partire da una carica di 10^6 UFC. Operativamente si ritiene di poter concordare su questi punti:
- è assolutamente critica la fase di detersione, cui compete di eliminare una importante quota delle spore presenti, facilitando così l'attività del disinfettante,
- è comunque raccomandato di prolungare, per quanto possibile, il tempo di contatto e quindi l'azione del disinfettante, anche ripetendo l'intervento.

(UNI EN ISO 15883 – 3/2006) che ne definisce i requisiti essenziali e indica le modalità per controllare l'efficienza dell'apparecchiatura. Le componenti che interagiscono nel lavaggio meccanico e determinano il risultato finale sono quattro: chimico (detergente), meccanico, temperatura, tempo. Poiché non esiste ancora un test unico per la verifica di efficacia del lavaggio, è necessario che l'utilizzatore, in accordo con il tecnico esperto, definisca un protocollo di verifica che consenta di precisare le condizioni d'uso che garantiscono l'attività richiesta. Peraltro si fa notare che, in genere, le apparecchiature in uso operano ad una temperatura massima di 90-92°C per un tempo che va da 1'45" a 2': l'azione, pertanto, è di disinfezione di alto livello, ma non sporicida.

In presenza di pazienti con infezione da *C. difficile* si possono prevedere le seguenti opzioni:

- adottare la padella monouso o con sacchetto igienico;
- adottare la padella personalizzata ed effettuare termodisinfezione efficace (se presente) oppure decontaminazione/detersione, disinfezione con cloroderivati e risciacquo;
- alla dimissione/guarigione effettuare lavaggio, disinfezione della padella (immersa completamente) con cloroderivato 5000 ppm per 30 minuti, risciacquo e asciugatura.

4.9 Misure da adottare in caso di epidemia

Non esiste una definizione univoca di epidemia (*outbreak*) che, secondo differenti autori, può essere identificata al verificarsi di:

— un incremento dei tassi di CDI nello spazio e nel tempo che si ritiene essere superiore a quanto atteso dal puro caso;[18]
— occorrenza di 2 o più casi correlati in un arco di tempo definito ed in uno spazio determinato, tenendo conto dei tassi normali.[35]

Si definisce focolaio (*cluster*) la situazione che si verifica a fronte di un gruppo di casi di CDI che si presentano entro una "cornice" di tempo e localizzazione suggestive di una possibile associazione tra i casi rispetto alla trasmissione. Il sospetto si basa sul dato epidemiologico; la conferma si basa sullo studio dei ceppi, per verificare se si tratta di uno stesso ceppo.

Quando si individua un aumento del numero di casi di infezioni da *C. difficile* rispetto ai dati standard di una unità operativa/struttura, è comunque necessario intervenire rapidamente

- conducendo una accurata indagine epidemiologica;
- ponendo in atto una serie di misure idonee a contenere il rischio infettivo.

In Canada nei primi anni 2000, a seguito dei numerosi casi di CDI successivamente collegati al ribotipo 027, sono stati tentati vari approcci di controllo, compreso un programma multiintervento, definito "*C. difficile bundle*".[4] Il "*bundle*" (letteralmente: fascio) è un utile riferimento perché definisce un numero limitato di interventi, generalmente da tre a sei, da attuare in modo prioritario. In questo caso le misure raccomandate come prioritarie sono di due tipi: di sistema e comportamentali.

I 12 ospedali canadesi che hanno applicato questa serie di misure hanno visto diminuire i loro casi di CDI da 25 a 8,4 per 10.000 giorni paziente.

Le indicazioni qui sotto riportate derivano dall'esperienza canadese, integrata da alcune "Raccomandazioni" presenti nel documento europeo.[1]

Misure di sistema:

- utilizzo di materiali dedicati/monouso, verifica delle procedure di riprocessazione dei dispositivi medici;
- adozione delle precauzioni da contatto;
- isolamento/coorte/minimizzare il numero di pazienti per stanza. L'isolamento di pazienti con sospetta CDI prima della diagnosi di laboratorio è risultata misura efficace in corso di epidemia;[6,9]
- intensificare l'igiene ambientale.

Misure educative-comportamentali:

- diagnosi rapida e rapido trattamento empirico;
- richiamo all'attenzione/eventuali cambiamenti nelle misure di igiene delle mani;
- informazioni al paziente e ai visitatori;
- miglioramento nelle strategie di utilizzo degli antibiotici, in particolare limitando l'utilizzo di antibiotici ad alto rischio di favorire CDI.

Poiché il verificarsi di un episodio epidemico richiede interventi rapidi, è opportuno che ogni struttura disponga di un protocollo locale scritto con l'indicazione delle misure da adottare in tale evenienza.

Per ulteriori informazioni in merito alla gestione degli eventi epidemici vedi allegato D.

5. Bibliografia

1. Vonberg RP, et al. Infection Control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (Suppl 5): 2-20.
2. Bartlett JG. Narrative Review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. Ann Intern Med 2006; 145: 758-64.
3. Redelings MD, et al. *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999-2004. Emerg Infect Dis 2007; 13(9): 1417-9.
4. Loo VG, et al. A predominant clonal multi-istitutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005; 353: 2442-9.
5. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, Unites States, 2000-2005. Emerg Infect Dis 2008;14(6): 929-31.
6. Mc Donald LC, Owingss M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay Hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis 2006; 12 (3): 409-15.
7. Gravel D, et al. Health Care-associated *Clostridium difficile* infection in adult admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian nosocomial infection surveillance program study. Clin Infect Dis 2009; 48: 568-76.
8. Kuijper EJ, et al. Emergence of *Clostridium difficile*-associated

disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl 6): 2-18.

9. Kuijper EJ, et al. Update of *Clostridium difficile* infections due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. Eurosurveillance 2008; 13: 1-7.
10. Goorhuis A, et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis 2008; 47: 1162-70.
11. Songer JG, et al. *Clostridium difficile*: an important pathogen of food animals. J Anaerobe 2006; 12: 1-4.
12. AA.VV. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk- Four States, 2005. MMWR 2005; 54(47): 1201-5.
13. DuPont HL, et al. New advances in *Clostridium difficile* infection: changing epidemiology, diagnosis, treatment and control. Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 500-7.
14. Kuijper EJ, et al. Spectrum of *Clostridium difficile* infections outside health care facilities. Canad Med Assoc J 2008; 179: 747-8.
15. McFarland LV, et al. Implications of the changing face of *Clostridium difficile* disease for health care pratictioners. Am J Infect Control 2007; 35(4): 237-50.
16. Morinville V, McDonald J. *Clostridium difficile*–associated diarrhoea in 200 canadian children. J Can Gastroenterol 2005;19: 497-501.
17. Chernak E, et al. MMWR Weekly. 2005; 54: 1201-5.
18. Dubberke ER, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29 (Suppl 1): 81-92.
19. Dubberke ER, et al. Attributable outcomes of *Clostridium difficile*-associated disease in non surgical patients. Emerg Infect Dis 2008; 14(7): 1031-8.
20. Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: new challanges from an established pathogen. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006; 73(2): 187-97.
21. Mc Donald LC, et al. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 140-5.
22. www.ecdc.europa.eu/en/Health_Topics/Clostridium_difficile.
23. Department of Health and Health Protection Agency, January 2009. *Clostridium difficile* infection: how to deal with the problem, December 2008. www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1232006607827
24. Thomas C, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: epidemiological data from western Australia associated with a modified antibiotic policy. Clin Infect Dis 2002; 35: 1457-62.
25. Pepin J. Emergence of fluorquinolones as the predominant risk factor for CDAD: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41: 1254-60.
26. Dial S, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*. JAMA 2005; 294: 2989-95.
27. Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA, et al. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 626-34.
28. Baxter R, et al. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospedalized patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29: 44-50.
29. Belanger SD, et al. Rapid detection of *Clostridium difficile* in feces by real-time PCR. J Clin Microbiol 2003; 41: 730-4.
30. Kato H, et al. Identification of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* by PCR. J Clin Microbiol 1998; 36: 2178-82.
31. Barbut F, et al. A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. Clin Microb Infect 2003;9: 989-996
32. Peterson LR, et al. Detection of toxigenic *Clostridium difficile* in stool samples by real polymerase chain reaction for the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. Clin Infect Dis 2007; 45: 1152-60.
33. Van den Berg RJ, et al. Evaluation of real-time PCR and conventional diagnostic methods for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a prospective multicentre study. J Med Microbiol 2007; 56: 36-42.
34. Van den Berg RJ, et al. Prospective multicenter evaluation of a new immunoassay and real-time PCR for rapid diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospedalized patients. J Med Microbiol 2005; 43: 5338-40.
35. Berrington A, et al. National *Clostridium difficile* Standard Group: report to Department of Health. J Hosp Infect 2004; 56: 1-38.
36. Fenner L, et al. Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2008; 46: 328-30.
37. Bartlett JG, et al. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46: S12-8.
38. Ticehurst JR, et al. Effective detection of toxigenic *Clostridium difficile* by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. J Clin Microbiol 2006; 44: 1145-9.
39. Debast SB, et al. Effect on diagnostic yield of repeated stool testing during outbreaks of *Clostridium difficile* associated disease. Clin Microb Infect 2008; 14: 622-4.
40. Delmèe M, et al. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a plea for culture. J Med Microbiol 2005; 54: 187-91.
41. Plache T, et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. Lancet Infect Dis 2008; 8: 777-84.
42. Yokoe D, et al. A compendium of strategies to prevent healthcare associated infections in acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29(S1): S12-21.
43. Verdoorn BP, et al. Effect of telephoned notification of positive *Clostridium difficile* test results on the time to ordering of antimicrobial therapy. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29(7): 658-60.
44. Smith PS, et al. SHEA/APIC Guideline: infection prevention and control in the long-term care facility. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29: 785-81.
45. Pepin J, et al Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41: 1254-60.
46. Henrich TJ, et al. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile* associated disease. Emerg Infect Dis 2009;15: 415-22.
47. Valiquette L, et al. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile* associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. Clin Infect Dis 2007; 45 (suppl 2): S112-21.
48. McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. Clin Infect Dis 2007; 45: 1141-51.
49. Kallen AJ, et al Complete restriction of fluoroquinolone use to control an outbreak of *Clostridium difficile* infection at a community hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30: 264-72.
50. Fowler S, et al. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 990-5.

51. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45:302-7.
52. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359(18): 1932-40.
53. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. Clin Infect Dis 2002; 35: 690-6.
54. Wilcox MH, Fawley WN, Settle CD, Davidson A. Recurrence of symptoms in *Clostridium difficile* infection- relapse or reinfection? J Hosp Infect 1998; 38: 93-100.
55. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1769-75.
56. Fulco P, Wenzel RP. Ramoplanin: a topical lipoglycodepsipeptide antibacterial agent. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 939-45.
57. Garey KW, Salazar M, Shah D, Rodrigue R, DuPont HL. Rifamycin antibiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. Ann Pharmacother 2008; 42: 827-35.
58. Kokkotou E, Moss AC, Michos A, et al Comparative efficacies of rifaximin and vancomycin for treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and prevention of disease recurrence in hamsters. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 1121-6.
59. Herpers BL, Vlaminckx B, Burkhardt O, et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2009; 48(12): 1732-5.
60. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008;1: CD004611.
61. Bauer MP, van Dissel JT. Alternative strategies for *Clostridium difficile* infection. Int J Antimicrob Agents 2009; 33 (Suppl 1): S51-6.
62. Gravel D, et al. Infection control practices related to *Clostridium difficile* infection in acute care hospitals in Canada. Am J Infect Control 2009; 37: 9-14.
63. Cenderello N, et al. Valutazione delle misure implementate e dei costi aggiuntivi nei pazienti infetti da tossinfezione da *Clostridium difficile* nel 2008 presso l'E.O. Ospedali Galliera di Genova. GIIO 2009: 3: 146-7.
64. Boyce JM, Pittet D, eds. Guideline for hand hygiene in healthcare setting, 2002. www.cdc.gov/MMWR/preview
65. WHO Guidelines on hand hygiene in health care (Advanced draft). www.who.int/patientsafety/information_centre/ghhad_download/en/index.html,2009.
66. www.disinfectionandsterilization.org
67. www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20080620_Cdifficile.pdf
68. RutalaWA, Weber DJ, HICPAC. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. www.cdc.gov/ncidod/dhpp/pdf/guidelines/disinfection.
69. McKay I, Coia JE, Poxton IR. Typing of *Clostridium difficile* causing diarrhoea in an orthopaedic ward. J Clin Pathol 1989; 42: 511-5.

Bibliografia I revisione

70. M. *Clostridium difficile* ribotyping network for England and Northern Ireland 2008/2009 report. London: Health Protection Agency, 2009.
71. Clements AC, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027:assessing the risk of further worldwide spread. The Lancet Infectious Disease 2010; 10(6): 395-404.
72. Baldan, et al. First Report of Hypervirulent Strains Polymerase Chain Reaction Ribotypes 027 and 078 Causing Severe *Clostridium difficile* Infection in Italy. Clin Infect Dis 2010; 50(1): 126-7.
73. Bauer MP, et al. For ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. The Lancet 2011; 377(9759): 63-73.
74. Borgman S, et al. Association of ciprofloxacin prescriptions to outpatients to *Clostridium difficile* infections. Euro Surveill 2010; 15(5): pii=19479.
75. Cohen SH, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5): 431-55.
76. Leonard J, Marshall JK, Maoyyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2047-56.
77. Cadlew RM, Mansouri MD, et al. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis. Am J Health Syst Pharm 2007; 64: 2359-63.
78. Aseeri M, et al. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalized patients. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2308-13.
79. Dalton BR, et al. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low endemicity, non-outbreak hospital setting. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 626-34.
80. Linsky A, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. Arch Intern Med 2010; 170: 772-8.
81. Garcia-Tsao G, Surawicz CM. *Clostridium difficile* Infection: Yet Another Predictor of Poor Outcome in Cirrhosis. Am J Gastroenterol 2010; 105: 114-6.
82. Sayedi L, Kothari D, Richards RJ. Toxic megacolon associated *Clostridium difficile* colitis. World J Gastrointest Endoscop 2010; 2(8): 293-7.
83. Crobach MJT, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1053-66.
84. Swindells J, Brenwald N, Reading N, Oppenheim B. Evaluation of diagnostic tests for *Clostridium difficile* infection. J. Clin Microbiol 2010; 48: 606-8.
85. Noren T, et al. Rapid and Sensitive Loop-Mediated Isothermal Amplification Test for *Clostridium difficile* Detection Challenges Cytotoxin B Cell Test and Culture as Gold Standard. J Clin Microb 2011; 49: 710-1.
86. Bartlett JG. Detection of *Clostridium difficile* Infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(S1): S35-7.
87. Sharp SE, et al. Evaluation of the C. Diff Quik Chek Complete Assay, a New Glutamate Dehydrogenase and A/B Toxin Combination Lateral Flow Assay for Use in Rapid, Simple Diagnosis of *Clostridium difficile* Disease. J Clin Microbiol 2010; 48: 2082-6.

88. Goldenberg SD, et al. Two-step glutamate dehydrogenase antigen real-time polymerase chain reaction assay for detection of toxigenic *Clostridium difficile*. J Hosp Infect 2010; 74: 48-54.
89. ASM. A practical guidance document for *Clostridium difficile* toxin laboratory testing. September 2010 http://www.asm.org/images/pdf/Clinical/clostridiumdifficile9-21.pdf
90. Stevens J, et al. Improved diagnosis of *C. difficile* using a two step glutamate dehydrogenase/toxin enzyme immunoassay and Real time PCR. Poster D 129 50th ICAAC, Boston - September 12-15, 2010], [A practical guidance document for *Clostridium difficile* toxin laboratory testing – Aug 24, 2010]
91. D.M. 15 novembre 1990 "Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive". GU 8 gennaio 1991, n. 6 e successive integrazioni.
92. Davey P et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpationes. Cochrane Database Syst Rev 2005; 4: CD003543. www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsyrev/articles/CD003543/frame.html
93. Nelson RL. Antibiotic treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrea in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Review 2007, Issue 3.
94. Wilcox MH. Evidence for low risk of *Clostridium difficile* infection associated with tigecycline. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 949-52.
95. Hawser SP. Activity of tigecycline against recent European clinical isolates of *Clostridium difficile*. Int J Antimicrob Agents 2010; 35: 97-8.
96. Lu CL, et al. Severe and refractory *Clostridium difficile* infection successfully treated with tigecycline and metronidazole. Int J Antimicrob Agents 2010; 35: 311-2.
97. Noren T, et al. In vitro susceptibility to 17 antimicrobials of clinical *Clostridium difficile* isolates collected in 1993-2007 in Sweden. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1104-10.
98. McFarland LV. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. Anaerobe 2009; 15: 274-80.
99. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. N Engl J Med 2010; 362: 197-205.
100. Bauer MP, van Dissel JT, Kuijper EJ. *Clostridium difficile*: controversies and approaches to management. Curr Opin Infect Dis 2009; 22: 517-24.
101. Cober ED, Malani PN. *Clostridium difficile* infection in the "oldest" old: clinical outcomes in patients aged 80 and older. Am Geriatr Soc 2009; 57: 659-62.
102. Hellemans R, Naegels S, Holvoet J. Fecal transplantion for recurrent *Clostridium difficile* colitis, an underused treatment modality. Acta Gastroenterol Bel 2009; 72: 269-70.
103. Van Nood E, Speelman P, et al. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infection: is donor faeces the solution? Euro Surveill 2009;14: pii19316.
104. Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. J Clin Gastroenter 2010; 44: 562-6.
105. Compendio delle principali misure per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza. Progetto INF-OSS/CCM. http://asr.regione.emiliaromagna.it/wcm/asr/aree_di_programma/rischioinfettivo/gr_ist/pr_inf_ccm/3-
106. Dionne GD. The Canadian Containment Approach to *Clostridium difficile*. Am J Infect Control 2010; 38(5): e-43.
107. Sethi AK, et al. Persistence of Skin Contamination and Environmental Shedding of *Clostridium difficile* during and after Treatment of *C. difficile* Infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(1): 21-7.
108. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Setting: Recommendation of the Healthcare Infection Control Prectices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Infection Control Hosp Epidemiol 2002; 23(12S): S3-S40.
109. Oughton MT, et al. Hand Hygiene with Water Is Superior to Alcohol Rub and Antiseptic Wipes for removal of *Clostridium difficile*. Infection Control Hosp Epidemiol 2009; 30(10): 939-44.
110. Weber DJ, et al. Role of Hospital surfaces in the trasmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and Acinetobacter species. Am J Infect Control 2010; 38: S25-33.
111. Boyce JM, et al. Impact of Hydrogen Peroxide Vapor Room Decontamination of *Clostridium difficile* Environmental Contamination and Trasmission in Healthcare Setting. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29(8): 723-9.
112. Otter JA, et al. Feasibility of Routinely Using Hydrogen Peroxide Vapor to Decontaminate Rooms in a Busy United States Hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(6): 574-7.
113. Barbut, et al. Comparison of the Efficacy of a Hydrogen Peroxide Dry-Mist Disinfection System and Sodium Hypoclorite Solution for Eradication of *Clostridium difficile*. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(6): 507-14.
114. Boyce JM. New Approaches to Decontamination of Rooms After Patients Are Discharged. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(6): 515-7.
115. Leander J, Carling PC. The Need for Additional Investigation of Room Decontamination Process. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(7): 776-7.

ALLEGATO A

La formazione continua del personale sanitario

La formazione del personale sanitario deve essere considerata nell'ambito delle teorie dell'educazione e dell'apprendimento dell'adulto.

L'adulto, oltre ad avere una personalità ben definita, ha percezione di sé come persona responsabile e chiede di essere trattato di conseguenza; egli ha l'esigenza di conoscere lo scopo e l'utilità dell'apprendimento per la sua vita o per la sua carriera ed è motivato ad apprendere ciò che gli serve nel momento in cui gli serve.

Esiste un ulteriore fattore fondamentale: l'esperienza. Ciò che viene insegnato si deve inserire in un contesto di esperienze o conoscenze e dare vita ad una riorganizzazione dei saperi: se ciò non accade, il rischio è quello di un apprendimento fittizio e di breve durata.

D'altro canto, l'esperienza dell'adulto è un grande valore per l'apprendimento e può essere proficuamente utilizzata facendo ricorso a tecniche e metodologie didattiche che simulano, ad esempio, il vissuto lavorativo della persona (case studies, simulazioni, attività di problem solving o laboratori).

L'insegnamento all'adulto (andragogia) si fonda quindi su un modello di apprendimento basato sul processo, piuttosto che sui contenuti: la differenza è che il modello contenutistico si occupa di trasmettere informazioni e abilità, che nel tempo diventano obsolete, mentre il modello di processo intende fornire metodi e risorse per aiutare i discenti ad acquisire informazioni e abilità in modo continuativo.

Il metodo PBL (Problem Based Learning)

In questa prospettiva si inserisce il metodo del PBL che, a partire da una situazione problematica che necessita di una spiegazione e di una soluzione, induce i partecipanti a ricercare, sotto la guida di un tutor, le informazioni necessarie per capirla ed a ipotizzare le soluzioni più adeguate per affrontarla.

L'apprendimento basato su problemi, essendo un metodo che propone a un gruppo di professionisti di affrontare situazioni molto vicine alla realtà, è ben accetto e può indurre alla riflessione in merito alla modifica di atteggiamenti e di consuetudini considerate non adeguate nel controllo delle infezioni.

Di seguito si riportano alcune note esplicative del metodo accompagnate da un esempio utilizzabile per una sessione formativa in merito all'assistenza di una persona affetta da CDI.

L'esempio

RUOLI

Gruppo di apprendimento

Generalmente è costituito da 6 – 8 persone.

Nell'ambito della formazione continua è preferibile che il gruppo sia multiprofessionale in quanto nella realtà l'analisi dei problemi è più corretta e completa se condotta congiuntamente da più operatori e professionisti (medici, infermieri, personale di supporto,..); la multiprofessionalità, inoltre, facilita la riflessione e il confronto, sottolineando le differenze di approccio, ma anche i punti in comune che possono aiutare a trovare la soluzione più adeguata al problema, sotto il profilo dell'organizzazione e dei comportamenti.

Tutor del gruppo di apprendimento

È colui che favorisce la discussione e lo sviluppo delle fasi. Il tutor indirizza i partecipanti alla ricerca delle fonti bibliografiche e di altre informazioni, sostiene il gruppo nella scelta di soluzioni pertinenti basate sull'evidenza scientifica, facilita l'apprendimento rendendo consapevoli i partecipanti del loro ragionamento, ma non trasmette conoscenze né tantomeno soluzioni preconfezionate.

Nel nostro caso il ruolo del tutor può essere affidato ad un medico o ad un infermiere/a con competenze specifiche nella sorveglianza e controllo delle infezioni o ad un professionista con esperienza tutoriale affiancato/a comunque da uno/due esperti nel campo della sorveglianza e controllo delle infezioni.

Condizioni organizzative

Nell'ambito della formazione continua è necessario razionalizzare i tempi e le risorse disponibili. Per tali motivi il PBL può essere concentrato in poche ore; è necessario usufruire, anche temporaneamente, di un locale in cui i partecipanti possono disporre di un tabellone o di una lavagna a fogli o di un pc.

Devono essere predisposte le copie necessarie del documento di consenso SIMPIOS, fogli per appunti, ...

Fasi di conduzione del PBL

1ª fase - Presentazione del problema

Descrizione: il problema è l'elemento centrale ed è concepito come una situazione di stimolo alla successiva discussione.

Organizzazione: si consegna ad ogni partecipante un foglio con la descrizione della situazione problematica che riporta un titolo emblematico.

La situazione problematica...

Ma è così importante?

R.V. è una signora di 82 anni ricoverata in un reparto di medicina per un focolaio broncopneumonico; dopo alcuni giorni dal ricovero presenta diarrea. L'infermiera Florence registra in cartella infermieristica la situazione problematica e riferisce alla coordinatrice Virginia: "La Signora RV ha evacuato 4 volte feci liquide in poche ore.... forse è di nuovo un caso di *Clostridium difficile*, dobbiamo insistere nell'igiene delle mani, in particolare il lavaggio antisettico". Uno studente infermiere del 1° anno del corso di laurea interviene: "Abbiamo studiato che il frizionamento sostituisce il lavaggio mani, perché dobbiamo lavarci le mani?" L'infermiera Florence riprende il discorso: "La signora è in una stanza a tre letti e non vi sono altre camere disponibili, che cosa facciamo? Questo è il 2° caso di diarrea in una settimana, dovremmo procedere a un isolamento da contatto".

La coordinatrice Virginia: "Concordo! meglio che ripassiamo tutti come dobbiamo procedere. Florence ti chiedo di verificare come si comportano gli addetti alla sanificazione ambientale"

Il medico Ignazio:"Abbiamo informato la Direzione Sanitaria dell'accaduto, dovremo collaborare ad una indagine epidemiologica volta a definire se è in corso un cluster epidemico. Il laboratorio mi ha avvisato che in tutti i casi di *C. difficile* le tossine A e B erano positive ". "Ma è così importante?" pensa lo studente del 1° anno.

La coordinatrice Virginia: "Dobbiamo fornire anche delle informazioni ai parenti e ai visitatori".

Il medico Ignazio e la Coordinatrice Virginia propongono di individuare degli indicatori per il futuro, in quanto: "... ci possono aiutare a mantenere un controllo effettivo di questo problema".

2ª fase - Analisi dei termini del problema

Descrizione: la situazione viene analizzata attraverso l'intervento di tutti; il tutor stimola le libere associazioni e l'esplicitazione delle parole chiave, dei termini e dei concetti non immediatamente comprensibili e che richiedono uno studio specifico.

Durante la discussione il tutor invita a riflettere e a verificare le conoscenze del gruppo in relazione ai passaggi significativi del problema.

È possibile che si evidenzino anche ulteriori aspetti del problema non descritti nella situazione problematica.

Organizzazione: nel proseguire la discussione, specie se il gruppo proviene da sedi lavorative diverse, è probabile che siano evidenziate differenze sostanziali che non trovano conferma o consensi nel gruppo; il tutor registra e sistematizza le terminologie e gli aspetti che richiedono approfondimento sul tabellone/lavagna/PC.

2ª fase - L'esempio

R.V. è una signora di 82 anni ricoverata in un reparto di medicina per un focolaio broncopneumonico; dopo alcuni giorni dal ricovero presenta diarrea...

Passaggi	*Termini – Concetti*
1. L'infermiera Florence registra in cartella infermieristica la situazione problematica e riferisce alla coordinatrice Virginia: "La Signora RV ha evacuato 4 volte feci liquide in poche ore... forse è di nuovo un caso di *Clostridium difficile*, dobbiamo insistere nell'igiene delle mani, in particolare il lavaggio antisettico".	*Clostridium difficile*, diarrea, quadri clinici, modalità di trasmissione
2. La coordinatrice: "Nell'adottare le misure precauzionali standard, in questo caso, dobbiamo preferire il lavaggio della mani con detergente-antisettico". Uno studente infermiere del 1° anno del corso di laurea interviene: "Abbiamo studiato che il frizionamento sostituisce il lavaggio mani, perché dobbiamo lavarci le mani?"	Misure precauzionali, igiene mani, frizionamento alcolico delle mani
3. L'infermiera Florence riprende il discorso: "La signora è in una stanza a tre letti e non vi sono altre camere disponibili, che cosa facciamo? Questo è il 2° caso di diarrea in una settimana, dovremmo procedere a un isolamento da contatto".	Isolamento da contatto, misure di controllo comportamentali e dell'ambiente
4. La coordinatrice: "Concordo! Ma è meglio che ripassiamo tutti come dobbiamo procedere. Florence ti chiedo di verificare come si comportano gli addetti alla sanificazione ambientale".	Sanificazione dell'ambiente
5. Il medico Ignazio: "Abbiamo informato la Direzione Sanitaria dell'accaduto, dovremo collaborare a un'indagine epidemiologica volta a definire se è in corso un cluster epidemico. Il laboratorio mi ha avvisato che in tutti i casi di CDI le tossine A e B erano positive".	Indagine epidemiologica, cluster epidemico, tossine A e B, esame colturale
6. La coordinatrice: "dobbiamo fornire anche delle informazioni semplici ma esaustive a parenti e visitatori".	Informazione, educazione terapeutica e sanitaria
7. Il medico Ignazio e la coordinatrice Virginia propongono di individuare degli indicatori per il futuro, in quanto: "....ci possono aiutare a mantenere un controllo effettivo di questo problema".	Indicatore, criterio, standard

3ª fase – Formulazione dei bisogni di apprendimento e identificazione del percorso di studio

Descrizione: in questa fase si esplicitano i bisogni formativi o gli argomenti che necessitano di ulteriore approfondimento e i riferimenti bibliografici per lo studio.

Organizzazione: a ogni componente del gruppo viene consegnata la bibliografia; nel nostro caso il riferimento principale è il documento di indirizzo SIMPIOS "*Prevenzione e controllo delle infezioni da Clostridium difficile*" al quale si possono affiancare altre documentazioni, se del caso. Il tutor ha una funzione di continuo supporto, pone domande per creare ulteriori curiosità.

3ª Fase - L'esempio

Passaggi	*Termini - Concetti*	*Bisogni di apprendimento*	*Documentazione*
1. L'infermiera Florence registra in cartella infermieristica la situazione problematica e riferisce alla coordinatrice Virginia: "La Signora RV ha evacuato 4 volte feci liquide in poche ore.... forse è di nuovo un caso di *C. difficile*, dobbiamo insistere nell'igiene delle mani, in particolare il lavaggio antisettico".	*Clostridium difficile*, diarrea, quadri clinici, modalità di trasmissione	Eziopatogenesi e modalità di trasmissione dell'agente causale	Documento SIMPIOS (1.1, 1.2, 2.1, 2.2)
2. La coordinatrice: "Nell'adottare le misure precauzionali standard, in questo caso, dobbiamo preferire il lavaggio delle mani con detergente-antisettico". Uno studente infermiere del 1° anno del corso di laurea interviene: "Abbiamo studiato che il frizionamento sostituisce il lavaggio mani, perché dobbiamo lavarci le mani?".	Misure precauzionali, igiene mani, frizionamento alcolico delle mani	Modalità, i 5 momenti fondamentali per l'igiene delle mani, proprietà delle soluzioni detergenti-antisettiche, vantaggi e svantaggi d'uso	Documento SIMPIOS (4.6). Documento OMS igiene mani "Clean Care is safer Care"
3. L'infermiera Florence riprende il discorso: "La signora è in una stanza a tre letti e non vi sono altre camere disponibili, che cosa facciamo? Questo è il 2° caso di diarrea in una settimana, dovremmo procedere a un isolamento da contatto"	Isolamento da contatto, misure di controllo comportamentali e dell'ambiente	Precauzioni standard e da contatto, comportamenti nei confronti della persona e del materiale sanitario	Documento SIMPIOS (4.5, 4.8)
4. La coordinatrice: "Concordo! Ma è meglio che ripassiamo tutti come dobbiamo procedere. Florence ti chiedo di verificare come si comportano gli addetti alla sanificazione ambientale"	Sanificazione dell'ambiente	Modalità e frequenza della sanificazione ambientale e dell'unità paziente	Documento SIMPIOS (4.7, allegato C)
5. Il medico Ignazio: "Abbiamo informato la Direzione Sanitaria dell'accaduto, dovremo collaborare a un'indagine epidemiologica volta a definire se è in corso un cluster epidemico. Il laboratorio mi ha avvisato che in tutti i casi di CDI le tossine A e B erano positive".	Indagine epidemiologica, cluster epidemico, tossine A e B, es. colturale	Significato di indagine epidemiologica: focolaio, epidemia. Raccolta, trasporto del campione, ...	Documento SIMPIOS (3.1, 3.3, 4.9, allegati D ed E)
6. La coordinatrice: "Dobbiamo fornire anche delle informazioni semplici ma esaustive a parenti e visitatori".	Informazione, educazione terapeutica e sanitaria	Informazioni utili per l'educazione sanitaria	Documento SIMPIOS (4.4, allegati A e B)
7. Il medico Ignazio e la coordinatrice Virginia propongono di individuare degli indicatori per il futuro, in quanto: "... ci possono aiutare a mantenere un controllo effettivo di questo problema".	Indicatore, criterio, standard	Significato di indicatore, criterio, standard, criteri di scelta degli indicatori	Documento INF-OSS, Documento SIMPIOS (allegato F)

4ª fase - Lo studio

Descrizione: i partecipanti si attivano per lo studio individuale e di gruppo utilizzando la bibliografia specifica e interpellano gli esperti per approfondire gli eventuali dubbi sollevati durante le discussioni nelle fasi precedenti.

Organizzazione: i partecipanti consultano la bibliografia e conducono il loro studio.

5ª fase - Socializzazione dell'apprendimento condotto

Descrizione: il gruppo si riunisce per riprendere in considerazione il problema e per chiarire gli argomenti alla luce dello studio condotto sulla base della documentazione fornita per trovare le soluzioni migliori basate su prove di efficacia.

Organizzazione: il tutor mantiene un clima di apprendimento libero e creativo, sollecita una reinterpretazione della situazione problematica alla luce dei dati forniti, pone domande in merito alla possibilità di valutare l'intervento scelto per la soluzione del problema portando i partecipanti a scegliere l'indicatore opportuno.

6ª fase - Valutazione

Descrizione: la valutazione è la parte finale dell'evento formativo. Generalmente si propongono due tipi di questionari uno sul gradimento (pianificazione, efficacia formativa, tempo,..) l'altro sull'apprendimento conseguito.

Considerazione finale

Il metodo dell'apprendimento per problemi, se ricondotto nell'ambito di una strategia condivisa tra Comitato di controllo, formazione, organizzazione della struttura sanitaria, consente di recuperare l'esperienza professionale e le motivazioni utili a modificare i comportamenti nella realtà quotidiana e a rivalutare l'organizzazione di alcune attività a rischio infettivo. I bisogni formativi espressi, l'apprendimento e l'interiorizzazione di un possibile cambiamento (si può fare), sono il preambolo per una successiva rivalutazione sul campo delle attività, che potrà essere misurata (uso degli indicatori) o rivalutata nell'ottica del miglioramento della qualità.

Indicatore

Il gruppo ha elaborato una procedura per la gestione dei pazienti con sospetta o accertata infezione da *Clostridium difficile* per l'unità operativa /ospedale

Bibliografia

1. Knowles MS. Quando l'adulto impara. Pedagogia e andragogia. Milano: Franco Angeli, 2002.
2. Sasso L, Lotti A. Problem-based learning per le professioni sanitarie. Milano: McGraw-Hill, 2007.

ALLEGATO B

L'informazione a paziente e familiari

1. SCHEDA INFORMATIVA

Malattia da Clostridium difficile

PRECAUZIONI E IGIENE

***Clostridium difficile* (*C. difficile*)** è un batterio che può essere presente nell'intestino, ma che si può trovare come contaminante anche nell'ambiente nella sua forma più difficile da eliminare, la spora, che può sopravvivere per settimane. *C. difficile* si introduce per via orale, raggiunge l'intestino e produce tossine che causano una infiammazione a livello della mucosa intestinale.

Clinicamente la malattia si manifesta con un quadro di enterocolite (diarrea acquosa, perdita di appetito, nausea, dolori addominali). Le forma cliniche generalmente sono lievi, tanto che alcuni soggetti non accusano sintomi particolari. In altri casi, invece, il quadro clinico può diventare più importante. Alcune persone hanno un maggior rischio di infezione: sono, ad esempio, gli anziani, i soggetti con difese immunitarie ridotte, i pazienti che hanno effettuato una prolungata terapia antibiotica.

***C. difficile* è il maggior responsabile di diarrea infettiva negli ospedali e in altre strutture assistenziali**, dove si può manifestare anche in forma epidemica, interessando più persone. *C. difficile* si trasmette generalmente attraverso le mani, che si contaminano per contatto diretto (con le feci) o indiretto (con oggetti o superfici contaminate). È quindi necessario adottare precauzioni che siano in grado di interrompere la trasmissione, in particolare usare i guanti e lavarsi le mani.

La diagnosi di infezione si basa sul quadro clinico e su esami di laboratorio, in particolare sulla ricerca delle tossine A e B nelle feci. La terapia consiste nell'assunzione di antibiotici che agiscono a livello intestinale. In alcuni casi risulta necessario ripetere la terapia perché si è manifestata una recidiva dell'infezione.

LE MISURE DI CONTROLLO

La sistematica applicazione delle misure di seguito elencate è in grado di interrompere la catena di trasmissione e di prevenire la comparsa di nuovi casi di infezione da *C. difficile*. Ulteriori informazioni possono essere richieste al medico curante e all'infermiere che presta assistenza al paziente.

Segnalazione sulla porta della camera. Il cartello che si trova sulla porta ha lo scopo di richiamare tutti quelli che entrano ad adottare le misure di prevenzione indicate.

→

→

Le mani sono il primo veicolo di diffusione: per questo è vivamente raccomandato che il paziente, gli operatori ed i visitatori si lavino accuratamente le mani con acqua e sapone o con acqua e sapone antisettico, soprattutto in alcuni momenti a particolare rischio infettivo.
Il paziente autosufficiente deve lavare le mani dopo l'uso dei servizi igienici; il paziente allettato o confuso deve essere aiutato ad effettuare l'igiene delle mani in più momenti della giornata (anche con frizione alcolica, meglio se con salviettine imbevute: questa pratica non è efficace quanto il lavaggio con acqua e sapone, ma riduce comunque in modo significativo la contaminazione).
I visitatori devono lavare le mani prima di contatti con il paziente (per evitare di trasmettergli microrganismi) e prima di lasciare la stanza (per evitare di trasferire *C. difficile* all'esterno).
Gli operatori sanitari effettuano l'igiene delle mani prima e dopo l'assistenza e dopo aver manipolato biancheria sporca, oggetti o materiali potenzialmente contaminati, anche se hanno indossato i guanti: infatti i guanti non garantiscono una protezione assoluta.

La camera singola con bagno dedicato è sempre preferibile, ma è particolarmente raccomandata quando la persona è incontinente o non collabora attivamente all'osservanza delle misure di controllo. In caso contrario, si applicano le precauzioni da contatto, con particolare attenzione a quanto attiene il potenziale contatto con le feci del paziente. È perciò consigliato l'uso di una sedia comoda personalizzata o di padella che sia monouso o personalizzata.

Visite di familiari, badanti, ecc.: è preferibile limitare, per quanto possibile, il numero di visitatori. La visita di bambini deve essere rimandata al termine dell'isolamento del paziente affetto da infezione da *C. difficile*.
Anche per i visitatori si raccomanda l'impiego di guanti e camice monouso prima del contatto diretto con il paziente, la biancheria del letto o personale, le feci. Durante la visita è bene non sedersi sul letto, non appoggiare oggetti sul comodino e, in caso di telefonate al cellulare, evitare di far toccare la superficie del telefono al paziente.
Prima di lasciare la stanza, dopo aver tolto guanti e camice i visitatori si devono lavare le mani, anche se hanno indossato i guanti.
Se si verificassero casi di diarrea tra i familiari/visitatori, è necessario informarne subito il proprio medico curante.

Il trattamento della biancheria a domicilio. In reparto bisogna manipolare con attenzione la biancheria, non appoggiarla a terra o sulla sedia, ma metterla in un sacchetto e portarla direttamente al lavaggio. Per il lavaggio a domicilio temperature uguali o superiori a 60°C e l'uso di detersivo sono considerati adeguati; in caso di contaminazione con feci, aggiungere nel prelavaggio 200ml di candeggina (circa due bicchieri da tavola) o altro prodotto a base di cloro.

La pulizia dell'ambiente a domicilio: è importante per impedire la trasmissione di *C. difficile*. La massima attenzione deve essere riservata al servizio igienico: si devono pulire i sanitari (compreso l'asse del WC e il bidet), i rubinetti, gli interruttori, la maniglia della porta, il pavimento. Dopo aver pulito si deve disinfettare con un prodotto a base di cloro: candeggina (20ml in un litro di acqua) o altri prodotti a base di cloro reperibili normalmente presso la grande distribuzione (es. Amuchina®, Milton®), utilizzando le concentrazioni d'uso consigliate dal produttore.

Il testo di questa scheda è stato utilizzato per la realizzazione di una locandina pieghevole con illustrazioni reperibile sul sito internet SIMPIOS.

ALLEGATO B

L'informazione a paziente e familiari

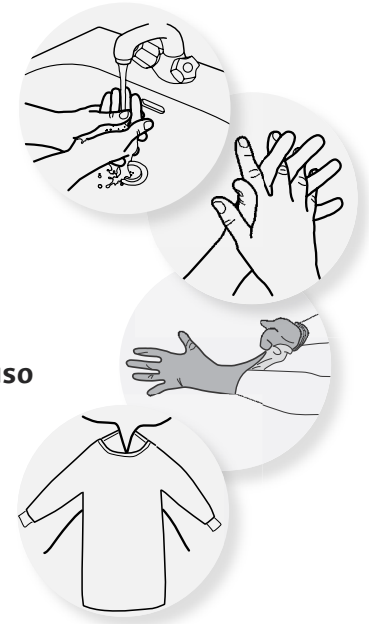
2. SEGNALAZIONE DELLE PRECAUZIONI DA CONTATTO

PRIMA di ENTRARE nella stanza di degenza **PARENTI e VISITATORI** sono invitati a consultare il personale infermieristico dell'Unità Operativa e a ritirare e leggere il foglio informativo predisposto, che dà indicazioni sulle precauzioni da adottare in ospedale e al domicilio.

PRECAUZIONI DA CONTATTO

PRIMA di ENTRARE nella stanza di degenza:

- **lavare le mani con acqua e sapone o detergente antisettico**
- **se le mani sono visibilmente pulite, si può effettuare frizione alcolica**
- **indossare i guanti protettivi monouso**
- **indossare il sovracamice**



PRIMA di LASCIARE la stanza di degenza:

- **rimuovere sovracamice e guanti e deporli nell'apposito contenitore per rifiuti a rischio infettivo**
- **lavare le mani con acqua e sapone o detergente antisettico**

ALLEGATO C

Igiene dell'ambiente e delle attrezzature

1. TRACCIA PER LA ELABORAZIONE DI UN PROTOCOLLO

a. Formazione del personale addetto

In presenza di infezione da *Clostridium difficile* è importante ridurre in modo rapido e drastico il serbatoio di spore nell'ambiente mediante misure specifiche di trattamento. Per ottenere questo è necessario che tutto il personale addetto agli interventi di igiene ambientale sia educato/formato sulle modalità con cui si devono effettuare le operazioni di pulizia e disinfezione nelle aree che ospitano pazienti con CDI; l'attività di formazione deve precisare quali sono gli interventi da fare in presenza di *C. difficile* rispetto a quelli posti in atto per altri patogeni (es. MRSA) come misura precauzionale verso gli altri pazienti e verso se stessi e le relative motivazioni.

Nel caso in cui le pulizie vengano effettuate da ditte esterne, la medesima attività di formazione deve essere garantita anche per il personale delle stesse che ha accesso alla struttura.

b. Materiali da utilizzare negli interventi di detersione-disinfezione in presenza di sospetta/diagnosticata patologia da *Clostridium difficile*

— Gli interventi di pulizia e disinfezione di ambienti che ospitano pazienti con sospetta/accertata patologia da *C. difficile* devono essere effettuati al termine della pulizia delle altre stanze di degenza, utilizzando attrezzature e materiali dedicati all'ambiente in questione.
— È preferibile che i panni siano monouso, da eliminare come potenzialmente infetti. Se si usano panni riutilizzabili, questi devono essere sottoposti a detersione e disinfezione subito dopo l'uso e prima del riutilizzo. Per la disinfezione utilizzare un cloroderivato 1.000 ppm di cloro attivo lasciando in contatto per 20'; sciacquare e far asciugare. Se gli interventi vengono effettuati da una ditta appaltatrice che utilizza panni pluriuso, è necessario richiedere alla stessa documentazione sulle modalità di trattamento adottate prima del riutilizzo, che devono dare garanzie di attività sporicida.
— Al termine delle operazioni, i materiali riutilizzabili (carrello, secchi, ecc.) devono essere detersi e disinfettati con un cloroderivato 1.000 ppm lasciando in contatto almeno 10'; poi sciacquare, se metallici, e lasciar asciugare.
— I materiali monouso utilizzati devono essere smaltiti in un contenitore per rifiuti sanitari a rischio infettivo.

c. Detersione e disinfezione dell'ambiente in presenza di sospetta/diagnosticata patologia da *Clostridium difficile*

— Tutte le superfici orizzontali della stanza e gli oggetti posti in vicinanza del paziente devono essere detersi e disinfettati due volte al giorno, ponendo particolare attenzione alle superfici che possono essere più facilmente toccate (letto e sbarre, interruttori luce, pulsantiera di chiamata, maniglie, rubinetti, piano del comodino, telefono, ecc.).
— La detersione deve essere approfondita e accompagnata dall'azione meccanica dello sfregamento e dal risciacquo; alla detersione segue la disinfezione con cloroderivato 1.000 ppm (cfr tabella I) che deve essere lasciato in situ per circa 10'(*).
— Se si utilizza un detergente-disinfettante, il disinfettante deve sempre essere un cloroderivato e la concentrazione d'uso deve garantire 1.000 ppm di cloro attivo. In questo caso si fa un primo trattamento seguito da risciacquo e poi un secondo trattamento, lasciando in contatto per 10'(*).
— Le superfici verticali (pareti) della camera di degenza devono essere trattate in modo analogo con detersione, risciacquo e disinfezione solo se visibilmente sporche (presenza di macchie, impronte).
— Particolare attenzione deve essere riservata agli interventi sul servizio igienico dedicato, che dovrebbe essere trattato tre volte al giorno e tutte le volte che la situazione lo richieda. Tutte le superfici potenzialmente contaminate devono essere deterse/disinfettate, ponendo un'attenzione particolare a quelle a più facile contaminazione (tavoletta del WC, bidet, piano della comoda, dispenser di sapone...) senza trascurare le superfici che possono più facilmente essere all'origine di trasmissione (rubinetto del lavandino, interruttore della luce...).

d. Detersione e disinfezione dell'ambiente alla dimissione/trasferimento di paziente con sospetta/diagnosticata patologia da *Clostridium difficile*

— Alla dimissione/trasferimento del paziente la detersione-disinfezione del locale deve essere effettuata al termine della pulizia delle altre stanze di degenza.
— Prima di iniziare le operazioni di pulizia-disinfezione rimuovere ed eliminare nel contenitore dei rifiuti a rischio infettivo tutti i materiali d'uso presenti (sapone liquido, asciugamani in carta, carta igienica, spazzolino WC, ...) e gli eventuali dispositivi medici monouso.
— Pulire gli oggetti riutilizzabili e inviarli ai processi di disinfezione o sterilizzazione.
— Rimuovere i materassi e gli altri effetti letterecci (copri-materasso, coperta, cuscini, materasso antidecubito...), collocarli negli appositi sacchi e inviarli al servizio di lavanderia per il trattamento di lavaggio e disinfezione.
— Detergere tutte le superfici iniziando dalle zone pulite (es. finestre) per terminare a quelle sporche (servizio). La detersione deve essere diretta in modo capillare su tutte le superfici strutturali (pareti, pavimenti) e di materiali/oggetti presenti nell'ambiente (letto, testaletto,

campanello di chiamata, comodino, cassetti, armadio, sedia, tavolino, sostegno per fleboclisi, monitor, TV, interruttori, maniglie, flussimetro, carrozzina,...).
— Far seguire alla detersione una disinfezione con un cloroderivato alla concentrazione di 5.000 ppm (vedi tab. I) e lasciare in contatto per circa 10'*. Risciacquare, soprattutto le superfici metalliche, e lasciar asciugare.
— Ripristinare la funzionalità dell'ambiente sostituendo tutti i materiali eliminati o inviati ad un trattamento di sanificazione.

* Vedi nota del "Documento di indirizzo" al punto 4.7 pag. 22.

Tabella I – La diluizione dei cloroderivati*

Concentrazione iniziale	Quantità necessaria per ottenere 5 lt alla concentrazione di cloro attivo di	
	1.000 ppm	5.000 ppm
Sodio ipoclorito 1,1 %	450 ml	2.275 ml
Sodio ipoclorito 2,7 %	185 ml	925 ml
Sodio ipoclorito 5 % (candeggina**)	100 ml	500 ml
Sodiodicloroisocianurato (NaDCC) cp 4,6 g	2 compresse	10 compresse
Sodiodicloroisocianurato (NaDCC) cp 23 g	Non applicabile	2 compresse

* La diluizione deve essere fatta giornalmente, meglio ancora estemporaneamente, operando in ambiente aerato.
** Attenzione alla stabilità delle preparazioni commerciali: la concentrazione in cloro potrebbe non risultare esatta.

2. MONITORAGGIO DELL'ADESIONE ALLE PROCEDURE INDICATE DAL PROTOCOLLO

Definito un protocollo operativo, è necessario monitorare se il personale addetto aderisce in modo sistematico alle indicazioni date. La Tab. II propone una check list di controllo per tale verifica.

Tabella II – Check list per monitoraggio degli interventi ambientali*

Criteri di valutazione	Sì	No	*Note*
• La stanza di isolamento è pulita al termine della pulizia delle altre stanze	☐	☐	.....
• La camera di degenza è pulita e disinfettata con la periodicità prevista dal protocollo aziendale	☐	☐	.....
• Il bagno è pulito e disinfettato con la periodicità prevista dal protocollo aziendale	☐	☐	.....
• Le operazioni di pulizia sono effettuate rispettando le sequenza delle operazioni previste dal protocollo aziendale	☐	☐	.....
• Durante le operazioni di pulizia sono trattate prima le superfici più pulite, poi quelle più sporche	☐	☐	.....
• Per la pulizia è utilizzato materiale dedicato	☐	☐	.....
• La disinfezione è effettuata con cloroderivato 1.000 ppm di cloro attivo rispettando il tempo di contatto di 10'	☐	☐	.....
• Il materiale pluriuso e le attrezzature utilizzati per le pulizie al termine dell'attività sono detersi, disinfettati e asciugati secondo protocollo	☐	☐	.....
• Il personale utilizza correttamente i DPI	☐	☐	.....
• Al termine degli interventi panni, guanti e camice sono smaltiti nei contenitori per rifiuti a rischio infettivo	☐	☐	.....
• Al termine delle pulizie il personale effettua il lavaggio delle mani	☐	☐	.....
• Alla dimissione la biancheria piana e tutti gli effetti letterecci sono rimossi e inviati alla lavanderia negli appositi sacchi per biancheria a rischio infettivo	☐	☐	.....
• Alla dimissione il materiale monouso viene rimosso ed è sostituito con nuovo materiale	☐	☐	.....
• Il materiale monouso rimosso viene eliminato nei contenitori per rifiuti a rischio infettivo	☐	☐	.....
• Alla dimissione la camera è pulita a fondo ed è disinfettata accuratamente	☐	☐	.....

* Questa lista non è esaustiva di tutte le operazioni di pulizia, che possono differenziarsi secondo il contesto della struttura, le procedure adottate, l'organizzazione, ecc. Essa, quindi, dovrà essere articolata in funzione delle esigenze locali.

ALLEGATO D

Gestione di eventi epidemici

In presenza di un aumento dei casi di infezione da *C. difficile* in una unità operativa ospedaliera o in una struttura residenziale è importante intensificare gli sforzi mirati a ridurre il rischio che altri pazienti contraggano l'infezione.

Per raggiungere tale obiettivo bisogna:

— Intensificare le attività del gruppo operativo per il controllo delle infezioni: valutare frequentemente l'andamento di nuovi isolamenti di *C. difficile*, individuare un referente nella unità operativa/struttura interessata, condurre una indagine epidemiologica.
— Istituire una sorveglianza attiva a livello locale.
— Intensificare le misure di isolamento: valutare il contesto, definire un piano operativo.
— Rinforzare tutte le misure igieniche e le pratiche di sanificazione ambientale, con particolare attenzione all'unità del paziente, alle attrezzature di uso comune a più pazienti che non si possono personalizzare (es. l'attrezzatura per la mobilizzazione dei pazienti/solleva persone).
— Ridurre i movimenti dei pazienti e dello staff al minimo: evitare i trasferimenti di pazienti con diarrea da un reparto all'altro, limitare il trasferimento di letti, comode e altre attrezzature tra reparti diversi.
— Rivalutare con attenzione la terapia antibiotica di ogni paziente e programmare interventi mirati all'antimicrobial stewardship.
— Promuovere la comunicazione tra tutte le parti coinvolte e gli operatori: dirigenza Aziendale, equipe medico assistenziale coinvolta, gruppo operativo controllo infezioni, pazienti, ufficio relazioni con il pubblico, ecc.

Obiettivo dell'indagine epidemiologica è identificare i serbatoi di infezione e le modalità di trasmissione allo scopo di prevenire ulteriori casi. La tabella I riporta un elenco dei possibili fattori di rischio correlati all'ospite, all'assistenza, all'ambiente, che possono giocare un ruolo nel contribuire all'insorgenza di una epidemia da *C. difficile*.

La tabella II sintetizza le fasi della indagine epidemiologica con indicate le diverse responsabilità e le azioni da svolgere.

Tabella I – Fattori di rischio potenzialmente correlati ad epidemie da *C. difficile*.

Fattori di rischio dell'ospite

- Immunodepressione
- Polipatologia
- Condizioni cliniche severe
- Antibioticoterapia prolungata
- Età avanzata
- Inadeguata igiene della persona
- Paziente non autosufficiente

Fattori associati alla cura e all'assistenza

Dispositivi e attrezzature mediche

- Presidi per l'eliminazione (es. padelle)
- Apparecchiature (es. lavapadelle) per la detersione e disinfezione di presidi per l'eliminazione
- Contenitori raccolta urine
- Carrelli utilizzati per le cure igieniche delle persone (es. bricchi e catini) e piani dei carrelli di lavoro
- Attrezzature per il monitoraggio dei parametri vitali
- Pompe infusionali
- Termometri, bracciali dello sfigmomanometro, stetoscopi
- Sostegni per fleboclisi

Organizzazione dell'assistenza e pratiche di assistenza

- Inadeguata registrazione di segni e sintomi di infezione nella documentazione clinico-assistenziale
- Modello assistenziale per compiti
- Insufficiente flusso informativo in merito alle condizioni dei pazienti
- Scarsa adesione all'igiene delle mani e alle precauzioni da contatto
- Eventuali indagini endoscopiche
- Trasferimento del paziente ad altra unità di cura
- Assistenza al paziente prestata da personale non adeguatamente preparato (volontari, parenti, visitatori, badanti, ...)

Fattori ambientali

- Inadeguata pulizia e/o disinfezione di:
  - superfici ambientali,
  - unità del paziente: letto, comodino effetti letterecci, protezioni del letto
  - presidi per la mobilizzazione del paziente (sollevatori)
  - servizi igienici
- Mobilità del paziente
- Carenze di spazi per l'isolamento del paziente o la possibilità di fare una coorte

Tabella II – Fasi, responsabilità, interventi, strumenti per l'indagine epidemiologica.

Fasi dell'indagine in caso di epidemia	*Responsabilità (Chi?)*	*Azioni/Interventi (Che cosa/Come?)*	*Strumenti (Con che cosa?)*
1. Segnalazione dei casi sospetti o accertati	Laboratorio ® U.Operativa/Operatori ® Uff. Igiene/CIO ®	• Recepimento delle informazioni ricevute • Attivazione della procedura di accertamento	• Sorveglianza degli alert • Comunicazione telefonica, fax o via informatica, registrando l'avvenuta comunicazione
2. Preparare il piano dei lavori	Ufficio Igiene/CIO ®	• Protocollo di gestione di un evento epidemico	• Procedure o Protocolli • Costituzione di un gruppo di lavoro (es. Gruppo operativo CIO + infettivologo + epidemiologo) da attivare alla conferma di epidemia
3. Verificare la diagnosi dei casi (sospetti e accertati) e confermare l'esistenza dell'epidemia	Microbiologo ® Infettivologo ® Medici ® Infermieri, Operatori socio sanitari dell'unità operativa © Uff. Igiene/CIO ®	• Notifica di malattia infettiva e diffusiva • Lettura delle procedure aziendali relative agli eventi epidemici da *C. difficile*; in loro assenza ricerca e lettura della bibliografia • Raccolta di informazioni relative ai singoli casi sospetti o accertati • Verifica che non si tratti di un incremento solo apparente • Confronto con la frequenza endemica di *C. difficile* (es. tassi per 100 ricoveri e 1.000 giornate di degenza) • Comunicazione degli accertamenti in corso all'equipe medico assistenziale • Definizione e comunicazione delle prime misure di controllo da adottare (misure EBM/EBN)	• Bibliografia • Check-list per identificare i fattori correlati all'ospite, ai fattori ambientali e alle attività umane (il tutto riferito a "persona", "tempo", "luogo") • Valutare l'opportunità di avvalersi di una consulenza • Identificare i componenti chiave del processo assistenziale e le potenziali motivazioni di mancata compliance • Incontri individuali e/o a piccoli gruppi con gli operatori sanitari o socio sanitari dell'unità operativa
4. In caso di epidemia	Medico e Infermiere unità operativa/e © Gruppo di lavoro *C. difficile* ®	• Attivazione del gruppo di lavoro *C. difficile* • Definizione delle indagini microbiologiche necessarie • Il coordinatore del gruppo di lavoro informa costantemente la Dirigenza Aziendale (Direttore Generale, Direttore Sanitario, Direttore Amministrativo), che definisce chi prende contatti con i mezzi di comunicazione, se del caso	• Bibliografia su eventi epidemici che coinvolgono *C. difficile* • Ufficio relazioni con il pubblico e/o Ufficio addetto alle comunicazioni dell'Azienda Sanitaria e/o Direzione Sanitaria
5. Descrivere i casi in base alle caratteristiche "persona", "luogo", "tempo"	Epidemiologo ® Medico o Infermiere addetto al controllo delle infezioni ® Operatori U.O. ©	• Interviste ai singoli operatori dell'equipe medico assistenziale per la raccolta di informazioni • Ripetuti sopralluoghi nella/e strutture • Contatti informali con gli operatori dell'unità operativa	• Interviste semistrutturate • Colloqui e sopralluoghi • Tabelle riassuntive delle informazioni raccolte riferite a: persona, luogo, tempo. • Grafico della Curva epidemica (tassi per 100 ricoveri e 1.000 giornate di degenza)
6. Formulare e testare un'ipotesi	Gruppo di lavoro CD ®	• Definire e comunicare all'equipe medico assistenziale le misure di prevenzione e controllo generali e specifiche	• Incontri con gli operatori e documentazione
7. Valutare l'ipotesi. Se necessario ridefinire l'ipotesi ed eseguire studi supplementari	Gruppo di lavoro CD ® Epidemiologo ®	• Sorveglianza per valutare l'andamento dell'evento. • Studio di epidemiologia analitica (studio caso-controllo, di coorte)	• Bibliografia su analoghi studi di epidemiologia analitica
8. Implementare le misure di prevenzione e controllo	Infermiere addetto al controllo delle infezioni ® Equipe medico assistenziale ®	• Incontro informativo con il personale medico e di assistenza sulle misure di controllo necessarie • Fornire documentazione a supporto	• Schede informative sulle misure da adottare per gli operatori sanitari • Schede informative per personale di assistenza non sanitario (es. parenti, badanti)
9. Comunicare i risultati	Ufficio Igiene/CIO ®	• Stesura del rapporto • Organizzazione di uno o più incontri informativi	• Report, Evento formativo. • Ufficio relazioni con il pubblico o Ufficio addetto alle comunicazioni dell'Azienda Sanitaria
10. Che cosa abbiamo imparato dall'evento epidemico	Ufficio Igiene/CIO ®	• Imparare dall'esperienza: esercitazione sull'evento epidemico • Come prevenire e controllare	• Politiche di appropriatezza della prescrizione antibiotica • Audit sulle misure di prevenzione e controllo mirate • Poster dell'andamento endemico del microrganismo nell'unità operativa • Monitoraggio e pubblicazione dei risultati

® Responsabile © Collabora.

Bibliografia

1. Cromer AL, Hutsell SO, Latham SC, et al. Impact of implementing a method of feedback and accountability related to contact precautions compliance. Am J Infect Control 2004; 32 (8): 451-5.
2. Layton B, Mc Donald L, Gerding D, Liedtke L, Strasbaugh L. IDSA Emergin Infections Network. Perceived increases in incidence and severity of *Clostridium difficile* disease: an emerging threat that continues to unfold. Los Angeles: 15th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America, CA April 9-12, 2005. Abstract 66.
3. Health Protection Agency. Department of Health *Clostridium difficile* infection: how to deal with the problem. December, 2008.
4. Loo V, Poirier L, Miller M, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarreha with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005; 26(3): 273-80.
5. McDonald L, Owngs M, Jerringan D. *Clostridium difficile* infection in patients dischared from US short-stay hospitals. 1996-2003. Emerg Infect Dis 2006; 12(3): 409-15.
6. Mc Donald L, Killgore G. Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2005; 353(23): 2433-41.
7. Mooney H. Annual incidence of MRSA falls in England, but *Clostridium difficile* continues to rise. BMJ 2007; 335(7627): 958.
8. Muto C, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at ateaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26(3): 273-80.
9. PIDAC. Ministry of Health and Long-Terme care. Ontario: Best Practice Document for the Management of *Clostridium difficile* in all health care settings. Gennaio, 2009.
10. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008;14 (Suppl. 5).

ALLEGATO E

Misure di prevenzione e controllo

Nell'ultimo decennio, a fronte dell'importante incremento di casi e gravità delle infezioni da *C. difficile*, molte istituzioni/ strutture hanno messo a punto indicazioni indirizzate a contenere il fenomeno. Sfortunatamente sino ad ora i dati di letteratura in merito alla prevenzione di CDI sono limitati: questo fa sì che non esista un "bundle" validato, cioè l'indicazione di 3-6 interventi di forte evidenza scientifica la cui contemporanea applicazione permetta di controllare il problema.[1,2]

Ciò premesso, è altresì vero che varie esperienze effettuate, riscontrabili in parte nelle voci bibliografiche qui riportate, consentono di selezionare e proporre un set di misure che hanno dimostrato di essere prioritarie ed indispensabili per contrastare il fenomeno delle infezioni da *C. difficile*.

1. MISURE PREVENTIVE DI CARATTERE GENERALE

a. Formazione ed Educazione del personale sanitario che opera nella struttura sulle problematiche legate a *C. difficile*

b. Politica di un uso prudente degli antibiotici (antimicrobial stewardship)

c. Attività di sorveglianza

Queste misure sono state indicate dalla linea guida comunitaria del 5 giugno 2009 sulla sicurezza dei pazienti, contesto in cui rientra anche la prevenzione e il controllo delle infezioni associate all'assistenza. Esse sono indirizzate a mantenere ad un elevato livello gli interventi assistenziali e nel contempo a prevenire su tutta la struttura il fenomeno delle infezioni nelle organizzazioni sanitarie (IOS), tra le quali spesso rientrano le infezioni da *C. difficile*.

1.a "... È importante promuovere, in modo continuativo, l'istruzione e la formazione multidisciplinare di tutto il personale addetto all'assistenza...".

Nell'ambito della prevenzione e controllo infezioni questa attività deve essere indirizzata con particolare enfasi alle patologie emergenti, tra le quali si trova l'infezione da *C. difficile*.

Nel caso specifico, ad esempio, è fondamentale che sia patrimonio comune conoscere la priorità degli interventi: richiedere con tempestività il test, soprattutto in situazioni a rischio, è utile al paziente, che beneficia di rapida diagnosi e conseguente trattamento, ma nel contempo porta ad una automatica riduzione del rischio di trasmettere l'infezione, perché limita il numero di giorni in cui il soggetto con CDI non è in isolamento.

Per le modalità applicative si fa riferimento all'allegato A.

1.b "... È opportuno elaborare strategie mirate ad un uso prudente degli antimicrobici...", soprattutto per quanto attiene la problematica delle resistente.

È anche dimostrato che l'esposizione agli antibiotici, in particolare ad alcune classi con ampio spettro, favorisce in modo importante l' infezione, sintomatica o asintomatica, da *C. difficile*. La letteratura è ricca di riferimenti che dimostrano come l'adozione di un generalizzato uso prudente determini anche una riduzione di questa patologia. Ovviamente, per avere un reale impatto sia sulle resistenze che sulla prevenzione di CDI, un intervento di politica antibiotica deve coinvolgere l'intera struttura ed essere affiancato da un attento monitoraggio dei consumi.

1.c Alla luce dell'aumento di casi e gravità delle infezioni da *C. difficile*, è necessario che tutte le strutture assistenziali promuovano attività di sistematica sorveglianza (es. microrganismo sentinella, rapida identificazione di epidemie), per monitorare l'epidemiologia del patogeno e per mettere in atto con tempestività le opportune misure di prevenzione e controllo.

2. "BUNDLE" PER MINIMIZZARE LA TRASMISSIONE CROCIATA DI CLOSTRIDIUM DIFFICILE

1. Nel sospetto di infezione da CD (diarrea non imputabile ad altre cause) invia le feci in laboratorio per il test

2. Nei casi confermati o sospetti applica le precauzioni da contatto, se possibile isola il paziente in stanza singola

3. Dopo aver assistito il paziente esegui sempre l'igiene delle mani con acqua e sapone o detergente-antisettico

4. Verifica la terapia antibiotica e sospendi gli antibiotici non indispensabili

5. Verifica che l'ambiente circostante il paziente ed il servizio dedicato vengano regolarmente puliti e disinfettati con una soluzione disinfettante a base di cloro

6. Informa il paziente, i parenti/visitatori ed il personale di supporto sulle problematiche relative a *Clostridium difficile*

Più in analitico, a livello di Unità Operativa si deve procedere come qui di seguito indicato:

a. Alla comparsa di diarrea non imputabile ad altre cause
   – adottare misure di isolamento da contatto,
   – inviare le feci in laboratorio per il test.
b. Alla risposta positiva del test
   – bloccare eventuali terapie inappropriate e instaurare adeguato trattamento,
   – segnalare l'isolamento da contatto (allegato B.1),
   – fornire le opportune informazioni a paziente e parenti/visitatori (allegato B.2).
c. Adottare una corretta igiene delle mani e l'uso di idonei dispositivi di protezione individuale. Educare e assistere il paziente nell'igiene delle mani.
d. Garantire
   – interventi di igiene dell'ambiente e di attrezzature e materiali in uso idonei per tempestività, modalità e frequenza (allegato C),
   – ove opportuno, l'adozione di materiali monouso/dedicati.
e. In caso di spostamento/trasferimento segnalare la patologia in atto al reparto/servizio ricevente.
f. Determinare la sospensione delle misure di isolamento.
g. Monitorare l'applicazione delle misure indicate (check-list di controllo) (allegato E.3).

3. ESEMPIO DI CHECK-LIST PER VERIFICA INTERNA DELL'APPLICAZIONE DELLE MISURE DI CONTROLLO PER CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Unità Operativa .....

Paziente ..... deambulante Sì ☐ No ☐

Oggetto verifica	Sì	No	*Note*
• Il paziente è in isolamento?	☐	☐	.....
• La terapia antibiotica è stata rivalutata e gli antibiotici non indispensabili sono stati sospesi?	☐	☐	.....
• Al paziente deambulante è stato dedicato un bagno per uso esclusivamente personale?	☐	☐	.....
• Se no, ha disponibilità di una comoda per uso esclusivamente personale?	☐	☐	.....
• Se il paziente non è deambulante è opportunamente posizionato un contenitore rifiuti infetti dedicato?	☐	☐	.....
• La stanza di isolamento è segnalata con l'apposito cartello?	☐	☐	.....
• Nell'assistenza al paziente gli operatori dell'unità operativa applicano le precauzioni da contatto con particolare riguardo a:			
- igiene delle mani	☐	☐	.....
- uso dei guanti	☐	☐	.....
- uso del sovracamice monouso in TNT	☐	☐	.....
• Sono stati destinati ad uso personalizzato per il paziente:			
- padella,	☐	☐	.....
- pappagallo,	☐	☐	.....
- termometro,	☐	☐	.....
- sfigmomanometro e fonendoscopio,	☐	☐	.....
- laccio emostatico	☐	☐	.....
• Nella camera con isolamento da contatto dove è ricoverato il paziente con CDI è presente:			
- contenitore per rifiuti a rischio infettivo	☐	☐	.....
- sacco per la raccolta della biancheria	☐	☐	.....
• Il paziente e i visitatori sono stati informati sulle precauzioni da contatto da osservare?	☐	☐	.....
• Il personale addetto all'igiene ambientale è stato informato della necessità di applicare lo specifico protocollo per *C. difficile?*	☐	☐	.....
• Il protocollo di igiene ambientale viene applicato secondo i modi e tempi concordati, utilizzando soluzioni a base di cloro?	☐	☐	.....
• Tutti coloro che hanno indossato DPI li rimuovono dopo il contatto con il paziente o comunque prima di uscire dalla stanza di degenza?	☐	☐	.....
• In cartella è segnalato che il paziente è in isolamento?	☐	☐	.....
• In cartella è segnalata la data di inizio isolamento da contatto del malato?	☐	☐	.....
• In cartella è segnalata la data di fine isolamento da contatto del malato?	☐	☐	.....

La lista non è esaustiva degli adempimenti da monitorare, ma si propone solo come una traccia da articolare in funzione delle esigenze locali.
Potrebbero essere introdotte osservazioni specifiche su singoli operatori per misurare l'applicazione delle precauzioni da contatto utilizzando lo schema di indagine seguente:

Osservazione del personale.

☐ Medico ☐ Infermiere ☐ OSS ☐ Studente ☐ Altro.....

Il professionista che sto osservando:

a. prima del contatto con il paziente e prima di manovra asettica effettua l'igiene delle mani ☐ Sì ☐ No

Se sì con:

☐ Acqua e sapone ☐ Acqua e detergente antisettico ☐ Soluzione alcolica

b. in corso di assistenza diretta usa

Guanti ☐ Sì ☐ No Sovracamice ☐ Sì ☐ No

c. dopo l'assistenza diretta e dopo aver tolto i guanti effettua igiene delle mani ☐ Sì ☐ No

Se sì, con:

☐ Acqua e sapone ☐ Acqua e detergente antisettico ☐ Soluzione alcolica

Tutti coloro che hanno indossato DPI (personale di assistenza, visitatori, ...) li rimuovono dopo contatto con il paziente o comunque prima di uscire dalla stanza di degenza? ☐ Sì ☐ No

Eventuali osservazioni e/o interventi da implementare.....

.....

.....

Data..... Firma .....

Riferimenti bibliografici

1. Marwick C, Davey P. Care bundles: the holy grail of infectious risk management in hospital? Curr Opin Infect Dis 2009; 22(4): 364-9.
2. Dubberke ER. Prevention of Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infection: What Works? Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(S1): S38-S41.
3. Raccomandazioni del Consiglio dell'Unione europea del 9 giugno 2009 sulla sicurezza dei pazienti, comprese la prevenzione e il controllo delle infezioni associate all'assistenza sanitaria (2009/C 151/01). Gazzetta ufficiale dell'Unione europea, 3.7.2009.
4. Muto CA, et al. Control of an Outbreak of Infection with the Hypervirulent *Clostridium difficile* BI Strain in a University Hospital Using a Comprehensive "Bundle" Approach. Clinical Infect Dis 2007; 45: 1266-73.
5. Mears A, et al. Healthcare-associated infection in acute hospital? With interventions are effective? J Hosp Infect 2009; 71: 307-13.
6. Abbett SK, et al. Proposed Checklist of Hospital Interventions to Decrease the Incidencer of Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(11): 1062-9.
7. Hardy KJ, et al. Reducing *Clostridium difficile* through early identification of cluster and the use of standardised set of interventions. J Hosp Infect 2010; 75: 277-81.
8. Duerden BI. Contribution of government target to controlling *Clostridium difficile* in the NHS in England. Anaerobe (2011) 1-5 (in press).
9. www.health.gov.on.ca/english/providers/program/infectious/diseases/ic_cdiff.html
10. www.hps.scot.nhs.uk/haiic/ic/bundles.aspx
11. www.cdc.gov/getsmart/healthcare/support-efforts/asp-int-cdiff.html

ALLEGATO F

Strumenti per verificare, da parte della struttura, l'implementazione delle misure di controllo raccomandate per *Clostridium difficile*

Criteri e indicatori per attività di sorveglianza

Criterio	*Indicatore*	*Standard*
La struttura effettua la ricerca di *C. difficile* tossinogenico	Numero totale di indagini effettuate dal laboratorio per la ricerca di *C. difficile* tossinogenico/10.000 giornate di degenza	...../10.000 gd
	Numero di Unità Operative per le quali è stato effettuato il test	n°...../n° totale
	oppure	
	Numero totale di indagini effettuate dal laboratorio per la ricerca di *C. difficile* tossinogenico/10.000 giornate di degenza per unità operative più a rischio (es.Geriatria, Lungodegenza, Medicina)	...../10.000 gd
La ricerca di *C. difficile* tossinogenico viene effettuata 7/7 giorni	Disponibilità del test (almeno GDH) anche nei giorni festivi	Sì ☐ No ☐
La struttura ha in atto una sorveglianza delle CDI correlate all'assistenza	Incidenza annuale di CDI diagnosticate come casi ospedalieri/10.000 giornate di degenza dell'Ospedale (degenze ordinarie, esclusi DH e bambini di età <2 anni)	...../10.000 gd
La struttura ha in atto politiche di controllo delle CDI	1. Esiste un sistema di allarme per individuare rapidamente eventuali focolai di CDI	Sì ☐ No ☐
	2. Di norma il risultato delle indagini microbiologiche per *C. difficile* tossinogenico viene comunicato entro 24 ore	Sì ☐ No ☐
	3. In tutti i reparti di ricovero e assistenza è presente il protocollo aziendale per l'attuazione delle misure di isolamento	Sì ☐ No ☐
	4. La struttura dispone di una check list per valutare l'implementazione delle misure di isolamento per pazienti, operatori, visitatori	Sì ☐ No ☐
	5. La struttura dispone di una check list per valutare l'implementazione degli interventi mirati di igiene ambientale in presenza di CDI	Sì ☐ No ☐
La struttura conduce interventi di valutazione dell'attuazione delle politiche di controllo	Sono valutati mediante osservazione sulla base di una check list gli interventi di controllo messi in atto in presenza di casi di CDI	Sì ☐ No ☐
	La compliance al rispetto delle misure di isolamento controllata sulle check list dell'anno in corso è almeno dell'85%	Sì ☐ No ☐
	La compliance al rispetto delle misure di igiene ambientale controllata sulle check list dell'anno in corso è almeno dell'85%	Sì ☐ No ☐
È in atto una attività di informazione/formazione relativa a *C. difficile*	Sono presenti nei reparti opuscoli informativi e/o cartelli illustrati per pazienti e visitatori/personale non sanitario che presta assistenza e sono documentate attività di informazione per operatori sanitari e non sanitari (ditta appaltatrice pulizie).	Sì ☐ No ☐

Norme per gli Autori

Il Giornale Italiano Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie (GImPIOS) è una rivista trimestrale di aggiornamento. Pubblica contributi inediti (editoriali, ricerche, esperienze, rassegne, articoli originali, ecc.) riferiti alla teoria e prassi della prevenzione delle infezioni in generale e in particolare in ambiente sanitario, nel campo delle discipline medico-biologiche e sociali, argomenti di organizzazione, economia e politica sanitaria. Gli articoli proposti per la pubblicazione debbono essere inviati per e-mail a: **info@simpios.org** avendo l'accortezza che il file zippato non superi i 6 megabyte. Altrimenti è necessario che il file venga diviso ed inviato in più volte, oppure dividendo il testo da tabelle e figure sempre con invio di e-mail separate.

Preparazione del testo

Il testo deve essere prodotto in formato Word per Windows.
Al solo fine di facilitare il lavoro redazionale, l'impostazione è preferibile abbia le seguenti caratteristiche:
- doppia interlinea, margine di cm 2 per ciascuno dei 4 lati,
- ciascuna riga dovrà avere circa 60 battute o spazi.

Il testo deve essere il più conciso possibile, compatibilmente con la massima chiarezza di esposizione e l'economia dell'articolo. Si raccomanda di non superare le 3000 parole.
Gli articoli devono essere accompagnati da un riassunto significativo in italiano, per un massimo di 250 parole; il riassunto deve essere fornito anche in inglese.
Il riassunto in inglese deve essere preceduto dalla traduzione del titolo.
I riassunti degli articoli originali di ricerca (sia in italiano sia in inglese) devono essere divisi in:
- Introduzione (con esplicitazione dell'Obiettivo dello studio), Metodi, Risultati, Discussione.
- A seguire l'autore dovrà fornire le Parole chiave (non meno di due e non più di cinque) e le Key words.

Si raccomanda di minimizzare l'utilizzo di parole straniere che, se necessarie, andranno scritte in corsivo.

Ringraziamenti e dediche

Allegarli in foglio a parte. È opportuna la esplicitazione da parte dell'autore di eventuali finanziamenti ricevuti da enti o industrie per la conduzione di ricerche utili alla preparazione dell'articolo.

Simboli ed abbreviazioni

Utilizzare quelli adottati per convenzione internazionale [SI].
Le abbreviazioni e le sigle utilizzate dovranno essere precedute dalla denominazione per intero la prima volta che appaiono nel testo.
Allegare in foglio a parte la legenda di sigle ed abbreviazioni utilizzate.
Gli acronimi non conterranno punti: SNC *e non* S.N.C., WHO *e non* W.H.O.

Tabelle

Dovranno essere redatte su pagine separate dal resto del testo.
Utilizzare poche linee divisorie sia orizzontali che verticali.
Numerare progressivamente le tabelle.
Citare sempre le tabelle nel testo [Tabella 1 *e non* vedi Tabella 1 *oppure* Tab. 1].
Se si usano abbreviazioni all'interno della tabella, riportare in calce una legenda.

Figure, grafici, disegni, schemi, fotografie

Numerarli progressivamente e separatamente dalle tabelle.
Corredare ogni figura con una didascalia.
Evitare ridondanze tra testo e didascalie.
Evitare figure che consentano il riconoscimento di pazienti.
Fornire sempre gli originali delle figure: saranno restituiti dopo l'uso.
Le figure possono essere fornite anche in formato TIF, JPG, PPT.

Titoli e paragrafi

È preferibile non numerare titoli e paragrafi [ad esempio 1, 1.1, 1.2. oppure 1, 1a, 1b, ecc.].
Meglio strutturare il testo differenziando "tipograficamente" i titoli di paragrafi.
Utilizzare la seguente gerarchia di titoli:
- **Maiuscolo e minuscolo nero**
- Maiuscolo e minuscolo chiaro
- *Maiuscolo e minuscolo corsivo chiaro*

Bibliografia

Elencarla nell'ordine in cui le singole voci sono citate nel testo, con numeri arabi progressivi senza parentesi.
Dovrà essere redatta secondo le regole del Vancouver Style:
Cognome dell'autore seguito dalle iniziali dell'autore, senza il punto (ad esempio: Rossi M). Gli autori vanno citati tutti. Quando sono più di sei, citare solo i primi tre facendoli seguire dalla dicitura "et al.". Titolo dell'articolo in tondo, mai in corsivo. Iniziale maiuscola solo per la prima parola dell'articolo citato. Titolo della rivista abbreviato secondo l'Index medicus, senza usare punti e in tondo, mai in corsivo.
Anno di pubblicazione, numero del fascicolo, numeri di pagina, senza ripetizione delle decine o delle centinaia se queste non variano.
Esempi di citazioni corrette:

Tognoni G, Avanzini F, Pangrazzi J, et al. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. Lancet 2001; 357: 89-95.

Henderson E, Berlin A, Fuller J. Attitude of medical students towards general practice and general practitioners. Br J Gen Pract 2002; 52: 359-63.

Lauri D, Alexanian A, Passerini G, et al. Caratteristiche e differenze dei Medici di Medicina Generale in Europa. Ricerca & Pratica 1998; 14: 51-60.

Le relazioni inedite, gli estratti, e le comunicazioni personali, sono riferimenti bibliografici da evitare, a meno che non si tratti di comunicazioni scritte sempre da menzionare tra parentesi.
I manoscritti in corso di pubblicazione possono essere inclusi purché il titolo venga seguito dalla dicitura "in stampa".

Responsabilità

Ogni articolo è sotto la responsabilità diretta dell'/degli Autore/i, che dovranno firmare l'articolo stesso e fornire il loro indirizzo completo.
Quando il contenuto dell'articolo esprime o può coinvolgere responsabilità e punti di vista dell'Ente (o Istituto, Divisione, Servizi, ecc.) nel quale l'Autore o gli Autori lavorano o quando gli Autori parlano a nome delle stesse istituzioni, dovrà essere fornita anche l'autorizzazione dei rispettivi Responsabili.

Valutazione

Gli articoli inviati alla Rivista saranno sottoposti all'esame della redazione e dei collaboratori ed esperti di riferimento per i vari settori. L'accettazione, la richiesta di revisione, o la non-accettazione saranno notificati e motivati per iscritto agli Autori entro il più breve tempo possibile, all'indirizzo e-mail che gli Autori avranno fornito per eventuali comunicazioni.

GIMPIOS

® I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i paesi. La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge.

Autorizzazione del Tribunale di Roma n. 62/92.

Il Pensiero Scientifico Editore s.r.l.
Via San Giovanni Valdarno, 8
00138 Roma
T. 06 862 821
F. 06 862 822 50
N. Verde 800 25 96 20
E-mail: pensiero@pensiero.it
Internet: http://www.pensiero.it
www.gimpios.it

Direttore responsabile: Luca De Fiore

Produzione: Roberto Bonini

Pubblicità: Maria Nardoianni, Tiziana Tucci

Abbonamenti: Andrea De Fiore

Progetto grafico: Antonella Mion

Stampa: Arti Grafiche Tris, via delle Case Rosse, 23 00131 Roma

Settembre 2011

Società Italiana
Multidisciplinare
per la Prevenzione
delle Infezioni
nelle Organizzazioni
Sanitarie