



Prevenzione e controllo delle infezioni da *Clostridium difficile*

Il presente 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**
- revisori del documento: **Silvio Brusaferrò, Claudio Farina, Antonio Goglio, Nives Piccin, Gaetano Privitera, Pierluigi Viale, Franco Viganò**

INDICE:

- OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

- ACRONIMI

- LE “RACCOMANDAZIONI”

1. PERCHÈ 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 ed economico delle infezioni da *C. difficile*
- 1.2.4 Infezioni da *C. difficile* nelle strutture territoriali

2. MODALITÀ DI TRASMISSIONE E FATTORI DI RISCHIO

1.1 Fisiopatologia e modalità di trasmissione

2.2 Fattori di rischio

3. DIAGNOSI DI INFEZIONE DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

3.1 Definizione di caso per la sorveglianza

3.2 Diagnosi endoscopica

3.3 Diagnosi di laboratorio

- 3.3.1 Protocollo diagnostico
- 3.3.2 Algoritmo diagnostico

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 La Formazione / informazione
- 4.5 Precauzioni di isolamento
- 4.6 Igiene delle mani
- 4.7 Igiene ambientale
- 4.8 Gestione dei dispositivi e attrezzature
- 4.9 Misure da adottare in caso di outbreak

5. BIBLIOGRAFIA

- ALLEGATO A. LA FORMAZIONE CONTINUA DEL PERSONALE SANITARIO**
Esempio di una metodologia di *Problem Based Learning* (PBL)
- ALLEGATO B. L'INFORMAZIONE A PAZIENTE E FAMILIARE**
1 - Fac simile di scheda informativa
2 - Fac simile di segnalazione precauzioni da contatto
- ALLEGATO C. INDICAZIONI PER L'ELABORAZIONE DI UNA PROCEDURA DI IGIENE AMBIENTALE E DELLE ATTREZZATURE**
Esempio di protocollo
- ALLEGATO D. LA GESTIONE DEGLI EVENTI EPIDEMICI**
Management di una epidemia

OBBIETTIVO 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 infe-

zioni 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/discutono le raccomandazioni e propongono metodologie applicative.

ACRONIMI

CD	<i>Clostridium difficile</i>
CDAD	Malattia da <i>Clostridium difficile</i> (<i>Clostridium difficile</i> Associated Disease)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	Infezione da <i>Clostridium difficile</i>
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
IC	Test con Metodo immunocromatografico
IPP	Farmaci Inibitori di Pompa Protonica
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Meticillino Resistente
NAP 1	North American Pulsed-field type 1 strain
NAT	Test di amplificazione degli 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)
TAT	Turnaround Time (tempo di risposta)
TCCA	Tissue Colture Cytotoxin Assay (coltura tossinogenica) (**)
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/cellulari.

LE 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 <i>outcome</i> "tutto" o "nulla" (<i>all-or-none</i>).
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% <i>follow-up</i>).
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 tossina di CD (ed eventualmente la ricerca del microrganismo) in tutti i casi di diarrea nosocomiale e per tutti i pazienti che giungono all'ospedale con diarrea acquisita in comunità . Non reiterare l'esecuzione dei test una volta fatta diagnosi di CD. Ripetere i test solo nel caso in cui si sospetti una recidiva per escludere altre potenziali cause di diarrea.	IB	3b,4
Effettuare i test di ricerca di CD e delle sue tossine solo su campioni di feci diarroiche. 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 in tutti i casi di diarrea associata a CD 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 garantita di routine la sorveglianza delle infezioni da CD.	IB	2b,3b,4,5
Determinare il tasso di incidenza di CDAD per singola unità operativa sulla base dei risultati della ricerca di tossine o delle colture per CD.	IB	2c
Definire 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 in presenza di diarrea acuta non attribuibile ad altre cause (es. terapia antibiotica).	IB	3b,4
Porre attenzione alle variazioni di frequenza, complicanze (comprese le recidive), severità di CDAD in quanto potrebbero indicare la 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 malattie da <i>C. difficile</i> .	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, 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 infezioni crociate ad altri pazienti.*	IB	1b, 4
Le precauzioni di isolamento possono essere revocate dopo 48 ore di assenza dei sintomi e dopo il normalizzarsi della peristalsi intestinale.	II	4

* cfr indicazioni SIMPIOS

5. Igiene delle mani

Raccomandazione	Categoria	Livello Evidenza
Oltre 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 l'unico modo per rimuovere le spore. Il lavaggio delle mani con acqua e sapone è inoltre 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 sull'utilizzo di saponi contenenti 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 sospetta o accertata infezione da CD.	IB	2b, 2c

* cfr indicazioni SIMPIOS

6. Indumenti protettivi

Raccomandazione	Categoria	Livello Evidenza
Gli operatori devono indossare guanti nei contatti con pazienti con CDAD; questo include i contatti con fluidi corporei e/o superfici ambientali potenzialmente contaminate (es. quelle ad immediata vicinanza del paziente).	IB	1b,2b,
Nell'assistenza al paziente con diarrea si devono sempre usare guanti e sovra camici.	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 attivi su CD, preferibilmente con derivati del cloro (almeno 1000 p.p.m. di cloro disponibile). La scelta del regime 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 di tale zona.	IB	1b,2a
I bagni e gli strumenti quali comode o padelle che vengono usualmente contaminate da feci, rappresentano un serbatoio di spore di CD, pertanto devono essere sanificati scrupolosamente. Le comode e le padelle pulite devono essere conservate in un luogo asciutto.	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 isolamento dei CDC "Isolation Precautions: Preventing Transmission 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 delle superfici frequentemente toccate.

8. Uso di dispositivi medici

Raccomandazione	Categoria	Livello Evidenza
I dispositivi medici quali lo sfigmomanometro devono essere dedicati ad un singolo paziente.	IB	1b,4
Subito dopo l'impiego su un paziente con CDAD tutti i dispositivi/materiali riutilizzabili devono essere puliti e disinfettati con un disinfettante attivo sulle spore di CD.	IB	1b,2c,4
Il termometro deve essere di uso personale; è da evitare l'impiego di termometri elettronici con dispositivi monouso*.	1A	1b,2b
L'uso di materiali monouso deve essere preso in considerazione in tutti i casi in cui è possibile.	IB	1b,4

* cfr indicazioni SIMPIOS

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 CD.	IA	1a

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
Durante una epidemia di CDAD devono essere rinforzate tutte le misure igieniche.	IB	1b, 4
Rivedere le pratiche di sanificazione ambientale per accertarsi che le pratiche di decontaminazione rispettino gli standard di qualità e frequenza. Se possibile costituire uno staff di pulizie dedicato in modo particolare per le 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 (principio attivo, frequenza di utilizzo, durata delle terapie), enfatizzando l'importanza di evitare l'uso di farmaci ad alto rischio (cefalosporine, fluorochinoloni, clindamicina) nei pazienti a rischio. Usare questi farmaci solo se clinicamente necessario.	Ib	1a,2b,3b,4
Conservare campioni di feci di tutti i casi di CDAD, a livello locale e di un laboratorio di riferimento, per poterli retrospettivamente tipizzare, se necessario.	IB	1b, 3b, 4
Per chiarire l'epidemiologia di CD, gli isolati dei pazienti infetti dovrebbero idealmente essere confrontati utilizzando metodiche di biologia molecolare.	II	2b
Per prevenire la trasmissione di CD, rivalutare le politiche di ammissione dei pazienti e della loro collocazione, nonché le disposizioni per il personale.	IB	1b
Se la trasmissione continua, nonostante l'utilizzo di personale dedicato, non ammettere nuovi ricoveri nell'unità operativa interessata dall'epidemia.	IB	1b
Se la trasmissione persiste nonostante l'implementazione di tutte le misure precedenti (ad esempio alla riapertura della unità), chiudere l'intera unità operativa per poter effettuare un intenso intervento di sanificazione ambientale che sia in grado di eliminare tutti i potenziali serbatoi di CD.	II	2a

Per le fonti dei livelli di evidenza vedi bibliografia del lavoro di riferimento

1. PERCHÈ LE INFEZIONI DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI) SONO RILEVANTI

1.1 *Clostridium difficile*

Clostridium difficile è un bacillo gram positivo, anaerobio, sporigeno, largamente diffuso nel suolo, presente nel tratto intestinale degli animali e che colonizza circa il 3% degli adulti sani; in ambito clinico è responsabile di diverse tipologie di infezioni (*C. difficile-associated disease*, CDAD, o infezione da *C. difficile*, CDI) di differente gravità.

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, vengono internalizzate e catalizzano la glicosilazione di alcune proteine citoplasmatiche, con successiva morte cellulare. La tossina B ha attività citotossica più potente della tossina A.

La gravità della CDAD 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 rischio di mortalità, sono più frequenti se l'infezione è sostenuta da nuovi ceppi più virulenti, descritti di seguito e sino ad ora non segnalati in Italia.

L'infezione da CD è tipicamente di origine nosocomiale e si manifesta con discreta frequenza anche con carattere epidemico.

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

1.2 Quadro epidemiologico

1.2.1 Le infezioni da CD sono in aumento

In passato la diarrea associata a *C. difficile* era considerata una *nuisance disease* piuttosto che una importante patologia infettiva. Lo scenario cambia però radicalmente a partire dai primi anni 2000².

- 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 attribuibile³. 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 CDAD passa da 134.361 nel 2000 a 291.303 nel 2005⁵; l'incidenza passa da 31/100.000 abitanti nel 1996 a 61/100.000 abitanti nel 2003⁶. In Inghilterra, gli esami per la ricerca della tossina del CD 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 anni⁵.
- Aumenta contestualmente la frequenza di forme clinicamente severe e la letalità della malattia: nello studio di Zilberberg⁵, la letalità passa da 1,2 % nel 2000 a 2,2 % nel 2004. Uno studio di sorveglianza prospettica 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 anni⁷.

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), 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 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}.
- Più recentemente, in alcuni Paesi europei è stato isolato un ulteriore nuovo ceppo ipervirulento, ribotipo 078, che agisce con un analogo meccanismo di iperproduzione di tossine¹⁰.
- 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 comunitaria¹¹. Una delle connotazioni recenti della nuova pandemia è infatti caratterizzata dall'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 puerpere¹²⁻¹⁷.

1.2.3 Impatto clinico ed economico delle infezioni da *C. 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 severa (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 CDAD gravi 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.
- L'impatto economico delle infezioni da *C. difficile* è significativo:
 - secondo dati dell'European CDC, in Inghilterra le infezioni da CD 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 CDAD provochi ai sistemi sanitari europei un potenziale costo aggiuntivo di 3.000 milioni di € per anno, dato da ritenere in crescita per i prossimi decenni²⁰;
 - negli USA il costo attribuibile per un paziente con CDAD 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 CDAD è stata così stimata in 3,2 miliardi di dollari/anno¹⁸.

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, lungodegenti, strutture per anziani) e, come già ricordato, la comunità.

La popolazione presente nelle strutture residenziali ha una prevalenza di colonizzazione da CD del 4-20%²¹, 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, comorbilità, 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 CDAD 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 sanitaria²².

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 in circa il 3% 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 CD 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.

Per via diretta o indiretta *C. difficile* contamina l'ambiente, che diviene la fonte secondaria.

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 anni²³.
 - Riduzione delle difese immunitarie, anche per terapie farmacologiche.
 - Co-morbosità severe 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 CD).

- 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 CDAD è diminuita da 2,09 a 0,87 casi per 1.000 dimessi²⁴.

Virtualmente ogni antibiotico può essere associato con CDAD. 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 fluorochinoloni 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 inibitori di pompa protonica: classe farmacologia relativamente nuova, che ha avuto un notevole incremento d'uso nella pratica clinica.

Questi farmaci sono stati individuati in alcuni studi 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 tossine²⁶.

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)^{18,27}.

Le conoscenze attuali, non complete, suggeriscono di considerare il problema assumendo un atteggiamento prescrittivo prudente.

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 CDAD²⁸.

3. DIAGNOSI DI INFEZIONE DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

3.1 Definizione di caso per la sorveglianza

Poiché la diarrea non costituisce più la manifestazione esclusiva, oggi è più appropriato parlare di malattia o di infezione da *C. difficile* (CDAD/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 o megacolon tossico che presenta uno o più dei seguenti criteri:

- test di laboratorio positivo per tossina A e/o B o per un ceppo di *C. difficile* tossinogenico nelle feci identificati mediante coltura o altri metodi;
- colite pseudomembranosa all'esame endoscopico o in corso di intervento chirurgico;
- colite pseudomembranosa ad un esame istopatologico.

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 per il 20% dopo il primo episodio, per il 40% dopo il secondo e per il 60% dopo più di due episodi²⁸.

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'ammissione 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 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.

3.2 Diagnosi endoscopica

- In caso di colite pseudomembranosa (CPM) la diagnosi è endoscopica.

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 CD.

- 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 positività, 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 se ne sconsiglia l'uso.
- 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%); per la sua praticità e affidabilità è il test attualmente più diffuso nei laboratori. Rispetto al test antigenico, risente maggiormente delle modalità di conservazione del campione perchè le tossine si degradano piuttosto rapidamente se il campione non viene conservato a 2°- 8°C.
- Coltura per *C. difficile*: prevede la semina del campione, previo arricchimento, su terreni selettivi/differenziali: l'identificazione di spe-

cie 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 *ctdB*, della tossina binaria e di *ctdC* 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. 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. Inoltre il loro costo è decisamente elevato (mediamente 5-10 volte quello di un test convenzionale EIA o IC)²⁹⁻³⁴.

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 antigene (GDH) e successiva conferma dei risultati positivi mediante ricerca delle tossine A+B con test immunometrici^{35,36};
- ricerca antigene (GDH) e successiva conferma dei risultati positivi mediante ricerca della tossina B con test TCCA³⁷;
- coltura delle feci per ricerca di *C. difficile* seguito da test di tossinogenesi in vitro con metodo immunoenzimatico o test TCCA³⁸.

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 test³⁹;
- ricerca sistematica della tossina B mediante test di TCCA seguita, in caso di esito negativo, da coltura tossinogenica⁴⁰.

Recenti linee guida britanniche²³ raccomandano, in alternativa al test di citotossicità (comprensivo di neutralizzazione), la sola ricerca di entrambe le tossine con metodi immunometrici del commercio (EIA, IC). Pur riconoscendo che il primo metodo è tuttora il più sensibile, ne ammettono i numerosi inconvenienti che di fatto ne hanno limitato la diffusione, in particolare il tempo di esecuzione inaccettabilmente lungo. Quanto al secondo metodo, raccomandano di privilegiare i prodotti commerciali che forniscono le migliori performances in termini di sensibilità, specificità, valori predittivi positivo e negativo: in particolare viene sottolineato come alcuni kit del commercio siano accreditati di un valore predittivo positivo (VPP) appena superiore al 50%. Riconoscono tuttavia che valutazioni comparative indipendenti recenti non sono disponibili in letteratura* (*NdR: vedi nota a piè di pagina*). Il ruolo diagnostico della PCR rimane incerto: risultati positivi non significano necessariamente presenza di tossine nelle feci.

Il test deve essere eseguito unicamente su campioni di feci non formate, corrispondenti ai valori da 5 a 7 di un'apposita classificazione (*Bristol scale*).

Una recente revisione⁴¹ 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 CD;
- è probabile che solo i nuovi test NAT soddisfino tale requisito.

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 ** (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%.

Gli Autori raccomandano pertanto l'impiego in routine di un test di screening a elevata sensibilità quale la ricerca delle tossine con metodo immunoenzimatico (in alcuni sistemi in combinazione con la ricerca dell'antigene): un eventuale risultato positivo dovrebbe però essere confermato da un test di conferma (TCCA, coltura tossinogenica).

3.3.1 Protocollo diagnostico

FASE PRE-ANALITICA

Campioni idonei: feci diarroiche (che assumono la forma del contenitore).

Campioni non idonei: feci formate, tampone rettale.

Trasporto e conservazione del campione: inviare in laboratorio il campione di feci entro 1 ora dall'emissione oppure conservare a +4°C per non più di 48 ore.

In laboratorio la conservazione a -20°C (specie in presenza di ripetuti scongelamenti) compromette l'integrità delle tossine eventualmente presenti nel campione; quest'ultimo può essere mantenuto a temperatura ambiente senza pregiudizio per la vitalità delle spore di *C. difficile*.

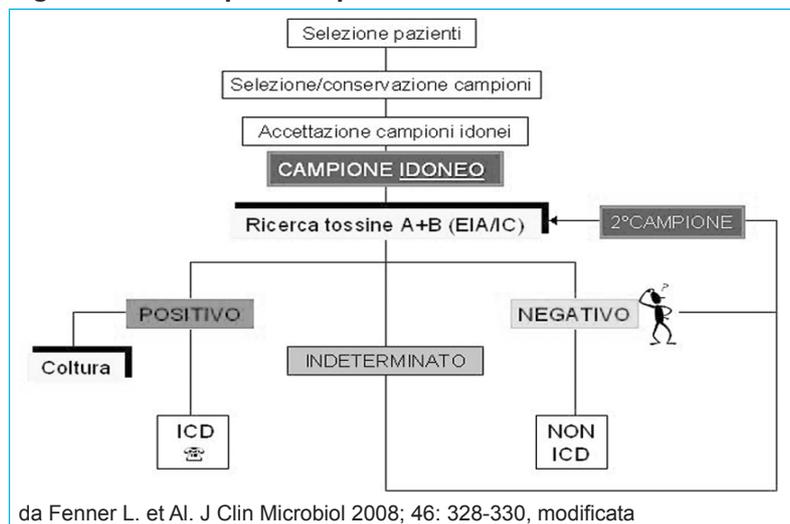
(*) Nel febbraio 2009 il National Health Service britannico ha pubblicato i risultati di una valutazione comparativa (su 600 campioni di feci) di 9 dei principali sistemi presenti sul mercato europeo e nordamericano rapportati ai metodi di riferimento (citotoxin assay). La pubblicazione è di grande interesse sia per la numerosità dei campioni testati sia perché si tratta di una valutazione comparativa "super partes" di cui si sentiva da tempo l'esigenza. Il documento è scaricabile in formato pdf dal sito www.pasa.nhs.uk

(**) 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

Accesso al laboratorio: il laboratorio deve essere in condizioni di eseguire il test sette giorni su sette. Il tempo di risposta deve essere il più breve possibile: il risultato di un eventua-

le test positivo deve essere comunicato tempestivamente al reparto e al personale addetto al controllo delle infezioni, così come la richiesta di effettuare ulteriori controlli in caso di esito dubbio.

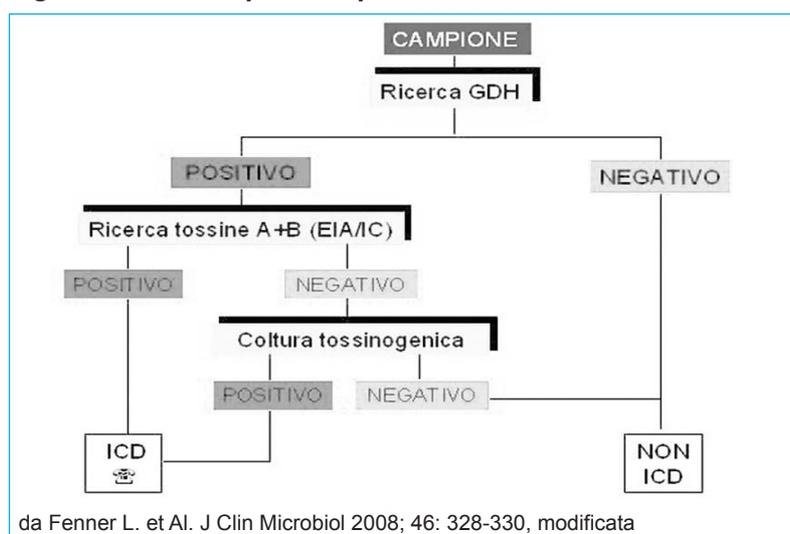
Figura 1. One step work-up



Nota

Si raccomanda di privilegiare i test immunoenzimatici accreditati di maggiore sensibilità e specificità. Trattandosi tuttavia di test ritenuti generalmente meno sensibili rispetto a GDH è raccomandabile che in caso di risultato indeterminato o negativo in presenza di elementi clinico-anamnestici suggestivi di infezione e/o di positività di markers di flogosi intestinale (leucociti, lattoferrina), il test sia ripetuto su un altro campione, accertandosi delle corrette modalità di raccolta, conservazione e trasporto dello stesso. Per contro si ricorda che non è consigliabile sottoporre a screening per CDI tutti i pazienti con diarrea di n.d.d. in tal caso per effetto della bassa probabilità pre-test il VPP dell'algoritmo risulterebbe inaccettabilmente basso (eccesso di falsi positivi). Alcuni dei sistemi immunoenzimatici disponibili in commercio sono (in parte) automatizzati.

Figura 2. Three step work-up



Nota

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. La coltura tossinogenica ha un tempo di esecuzione non inferiore a 48 ore, anche in caso di ricerca delle tossine direttamente dalle colonie isolate.

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:

- il test TCCA non è proponibile nella realtà della maggior parte dei laboratori di microbiologia;
- la coltura tossinogenica può validamente sostituire il test TCCA;
- 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 di quest'ultimo, per scopi epidemiologici (tipizzazione di ceppi epidemici, identificazione di genotipi ipervirulenti, ecc.);
- 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;
- il problema del modesto valore predittivo di risultati positivi di test relativamente poco specifici in condizioni di 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;

f) i dati disponibili sulla specificità dei metodi che ricercano i geni produttori delle tossine direttamente nel campione (*real-time* PCR) non consentono attualmente di candidarli come *gold standard* ^{36,37};

g) 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 apparecchiature/strumenti non forniti nella confezione, tempi di esecuzione, ecc.;

h) infine 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.

I due algoritmi diagnostici più diffusi e maggiormente accreditati in letteratura vengono proposti, con un breve commento esplicativo, nelle figure 1 e 2 di pag.15.

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

Le strategie di controllo hanno gli obiettivi di identificare tempestivamente, isolare e trattare efficacemente i pazienti affetti da CDAD, 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 *Clostridium difficile* ad altri pazienti/residenti è essenziale che i casi sintomatici vengano identificati tempestivamente:

- effettuare prontamente la ricerca per le tossine di *Clostridium difficile* ed eventualmente la ricerca del microrganismo,
- sottoporre al test solo pazienti sintomatici, con raccolta di feci diarroiche (che assumono la forma del contenitore).

[N.B. I portatori asintomatici, potenziali reservoir dell'infezione, sono spesso refrattari a un eventuale trattamento di bonifica.]

- Tra i pazienti ricoverati devono essere sottoposti al test:
 - pazienti con diarrea al ricovero o insorta dopo almeno 2 giorni di ricovero
 - pazienti con diarrea al ricovero o insorta entro le prime 48 ore, se dimessi da un ospedale da non più di 4 settimane o provenienti da RSA o da case protette.
- 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 severa, vengano sottoposti al test anche pazienti ambulatoriali o afferenti ai dipartimenti di emergenza degli ospedali senza fattori di rischio noti per CDAD (in particolare, età e pregressa terapia antibiotica).
- Sospendere la ricerca delle tossine di CD su campioni fecali non appena viene accertata la diagnosi. Ripetere i campioni solo quando si sospetta una recidiva di infezione da CD ed escludere altre cause possibili di diarrea.
- Eseguire gli esami per la ricerca del CD o delle sue tossine solo su campioni di feci ottenute in corso di diarrea (campioni di feci non formate). Non è raccomandata la ricerca nei campioni di feci di soggetti asintomatici.
- Dopo il trattamento non eseguire test di conferma della guarigione.

- Dovrebbero essere conservati i campioni di feci di tutti i casi di diarrea associata a *Clostridium difficile*, specialmente in presenza di un quadro clinico grave di malattia o nelle situazioni in cui si verifici 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 *Clostridium difficile* tra i patogeni per i quali è attiva la sorveglianza dei microrganismi "sentinella". La segnalazione di esami di laboratorio risultati positivi per CD deve essere inviata ai clinici del reparto e alle figure addette al controllo delle infezioni. La segnalazione può essere comunicata per telefono o con altri mezzi, a condizione che venga assicurata la tempestività della segnalazione stessa, per consentire l'attivazione immediata delle misure di isolamento e l'eventuale indagine epidemiologica, ove necessario⁴³.
- Dotarsi di un sistema di sorveglianza delle CDAD consente di misurare l'impatto di queste infezioni in ciascuna struttura sanitaria. È quindi necessario che ogni struttura sanitaria definisca una modalità di sorveglianza delle infezioni da CD; tale attività può coinvolgere specifiche Unità Operative, l'intera struttura o la rete assistenziale.
- Sulla base dei risultati della ricerca delle tossine nelle feci e delle colture per *C. difficile*, definire per singola unità operativa l'incidenza di base di CDAD 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 CDAD (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 severità di CDAD in quanto potrebbero indicare la presenza di nuovi ceppi^{1,18,22,23,44}.

4.3 Corretta gestione degli antibiotici

L'esposizione agli antibiotici, in terapia e/o profilassi, svolge un importante ruolo favorente CDAD 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 induce una mutazione di *C. difficile*, che diviene resistente nei confronti di clindamicina e chinolonici, e si ritiene che questo rappresenti altresì un importante fattore di virulenza⁴⁵. Attualmente gli antibiotici sono quindi considerati, insieme con il fattore età, uno dei principali fattori di rischio per CDAD; 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, via via sono stati variamente implicati in casi di CDAD anche cefalosporine di II e III generazione, penicilline ad ampio spettro e recentemente i fluorochinoloni^{1,4,23,47}. Anche con riferimento a questi ultimi deve tuttavia essere precisato che alcuni Autori non confermano un impatto significativo di politiche di riduzione selettive della prescrizione^{48,49}.

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 variabile di massimo valore predittivo.

Gli interventi che si sono dimostrati efficaci per prevenire/ridurre il rischio di CDAD 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 antibiotici⁵⁰.

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 CDAD nei pazienti a rischio, utilizzando antibiotici nel contesto di protocolli clinici condivisi.

Le strategie di trattamento dei casi accertati di CDAD, 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 CDAD quali aminoglicosidi, sulfonamidi, 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 severe la terapia antibiotica standard fa riferimento essenzialmente a due principi attivi, 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 severe, 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 ($p < 0,02$). 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 sostanziali⁵¹.

I dati di questo studio sono dunque esaustivi riguardo le scelte farmacologiche e le posologie da impiegare per il trattamento farmacologico della CDAD. 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 metronidazolo⁵². 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 enema⁵³.

Ovviamente nell'ambito del management delle forme gravi, nei rari casi di refrattarietà 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 originario⁵⁴. Posto che la ricorrenza 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 CDAD 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 *pulse-administration* di vancomicina ovvero la *tapered therapy* con lo stesso farmaco sono risultate le ipotesi gestionali più efficienti. Lo schema *tapered* 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 *pulsed* si basa sull'assunzione, sempre dopo un ciclo standard, di dosi giornaliere refratte di 125 mg ogni 24 o 72 ore per i successivi 21 giorni⁵⁵.

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 tige ciclina, ma ancora mancano dati idonei a porre tali composti come presidi terapeutici consolidati⁵⁶⁻⁵⁹.

Vi è altresì molto interesse riguardo l'uso dei probioti, in associazione o meno alla terapia antibiotica; la loro azione terapeutica si baserebbe sulla possibilità di ripristinare l'ecosistema intestinale, introducendo popolazioni batteriche in grado di competere con *C. difficile*, ed altresì sulla possibile azione inibente la tossina da parte di enzimi prodotti dai probioti stessi.

Nonostante il razionale teorico, di fatto non vi sono ancora livelli di evidenza decisivi riguardo il valore di tale approccio, che resta ancora largamente empirico^{60,61}.

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, dei caregiver e dello stesso paziente.

a) Operatori

La formazione indirizzata al personale che opera nell'U.O. deve fornire informazioni/indicazioni in merito a:

- origine della malattia e meccanismi patogenetici;
- potenziali *reservoir*, contaminazione ambientale, modalità di trasmissione;
- modalità ottimale di intervento per l'igiene delle mani e la decontaminazione delle superfici;
- trattamento della biancheria;
- misure di controllo infezioni, con particolare riguardo alle precauzioni da contatto e all'uso dei guanti.

Il training deve essere rivolto 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 sul problema CD.

b) Paziente, familiare, ecc.

Per un intervento efficace, la informazione/formazione deve raggiungere anche tutte le persone che, a vario titolo, hanno rapporti con il paziente (parenti/visitatori/caregivers). 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 una disseminazione di spore; una enfasi particolare si deve porre sugli aspetti prioritari, specie sulla esigenza di una appropriata igiene delle mani soprattutto in momenti critici (dopo l'uso dei servizi igienici, prima di mangiare, prima di lasciare la stanza).

L'attività formativa/informativa dovrebbe essere supportata dall'utilizzo di *dépliant* esplicativi che, in modo sintetico, con linguaggio semplice e preferibilmente con supporto visivo di illustrazioni diano indicazioni sulle misure di prevenzione raccomandate (allegato B1).

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 data 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 SIDIT²²:

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 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 della tossina

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 *outbreak* lungo il corso di un anno⁶².

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 italiani⁶³.

Con tale premessa, in presenza di pazienti deambolanti con diagnosi sospetta o confermata di diarrea da CD si possono configurare tre situazioni:

- 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;
- non è disponibile la stanza singola: il servizio igienico della stanza a più letti viene riservato al paziente con CDAD o gli viene dedicata la stanza;
- sono contemporaneamente presenti più pazienti con CDAD: in accordo con il Comitato Controllo Infezioni, più pazienti con CDAD 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,

- avere personale dedicato e formato o comunque 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.

Il paziente allettato utilizzerà padella (monouso o da trattare in lavapadelle) e pannoloni (da smaltire come rifiuti infetti).

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 B2);
- se possibile, affidare l'assistenza al paziente a un'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 di facile contaminazione, superfici del servizio igienico);
- usare preferibilmente materiali monouso, da eliminare subito dopo l'impiego in appositi contenitori 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), glucometer, 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 prima dell'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 e all'allontanamento della biancheria sporca, secondo le regole locali per materiali infetti, e alla detersione e disinfezione delle superfici potenzialmente contaminate.

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

I trasferimenti del paziente con CDAD 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 incontinento, di dispositivi (es. pannoloni) atti ad impedire la contaminazione ambientale;
- segnalare le condizioni del paziente al personale addetto 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).

Le precauzioni da contatto o isolamento funzionale devono essere mantenute sino a 48 ore dopo l'ultima scarica diarroica^{1,22}.

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 CDAD;
- b) il rapido coinvolgimento di 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 un training intensivo sul campo.

4.6 Igiene delle mani

La contaminazione delle mani di operatori sanitari e pazienti con *C. difficile* 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 di programmi mirati a prevenire la trasmissione di *C. difficile*. 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 CDAD. 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 raccomandata⁶⁴, 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 ad un'altra sullo stesso paziente;
- dopo contatto con l'ambiente di assistenza 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 tossigeni 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/con materiali potenzialmente contaminati deve essere effettuata mediante lavaggio con:

- acqua e sapone/detergente liquido;
- acqua e detergente antisettico⁶⁵.

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 è accompagnato da quello antisettico, che agisce sulle forme vegetative eventualmente presenti.

Questa recente indicazione dell'OMS va a modificare, in parte, la raccomandazione del gruppo di lavoro europeo che aveva privilegiato l'utilizzo di acqua e sapone.

La frizione alcolica, che in altre situazioni (ad esempio, per prevenire la trasmissione di MRSA) è vivamente raccomandata, non ha indicazione prioritaria in presenza di diarrea di origine infettiva perché l'alcool è efficace sulle forme vegetative ma non su spore, che sopravvivono al trattamento e che possono poi essere trasmesse. La frizione alcolica trova tuttavia corretta indicazione:

- prima di calzare i guanti per contatto con il paziente/l'ambiente;
 - dopo aver tolto i guanti, purchè la mano non sia visibilmente contaminata. Questa seconda indicazione, che ha evidenti margini di incertezza 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.
- Il terzo intervento, di tipo formativo/informativo/educazionale 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 il guanto contaminato, eliminandolo 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 vicini al paziente (campanello di chiamata, telefono...), l'ambiente 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...).

In assenza di un adeguato trattamento, le spore di *C. difficile* possono sopravvivere per periodi di tempo anche molto lunghi (mesi) e questa contaminazione ambientale è spesso all'origine della trasmissione di CD, 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 la rimozione meccanica, che deve tuttavia 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.

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 facilitare 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 ≥ 1.000 ppm^{1,23}. Alcuni Autori^{66,67} consigliano concentrazioni

superiori (5.000 ppm), che risultano però di difficile applicazione operando 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, calore) 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 analoghe a quelle di ipoclorito;
- le ultime linee guida dei CDC sui disinfettanti⁶⁸ introducono il principio che è possibile trattare le superfici ambientali utilizzando prodotti che sono miscele di detergenti con disinfettanti che, al tempo stesso, rimuovono lo sporco e agiscono sui microrganismi contaminanti. In presenza di *C. difficile* il prodotto di scelta è 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 dovrebbe avere un trattamento in due fasi: un primo passaggio seguito dal risciacquo consente la rimozione dello sporco e un secondo passaggio con detergente+disinfettante 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 circa $10^{18,67}$ *;

- 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 (cfr allegato C).

Un ruolo importante per una efficace igiene ambientale in presenza di *C. difficile* è svolto dal personale addetto alle pulizie che deve essere:

- in numero adeguato e con formazione specifica, che comprenda le modalità di corretto utilizzo dei materiali, per evitare di diffondere le spore in altri locali;
- immediatamente avvisato di una eventuale contaminazione ambientale con feci, che deve essere prontamente rimossa¹.

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

È altresì importante sostituire il copri-materasso e i 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 CDAD (allegato C).

4.8 Gestione dei dispositivi medici e delle attrezzature

Le raccomandazioni^{1,23} focalizzano l'attenzione su quattro punti critici.

(*) 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 $\geq 10'$: 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 disinfezione⁶⁸ 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: il tempo indicato dalle linee guida, infatti, si basa su verifiche di attività effettuate in laboratorio che, come richiesto dalla normativa, garantiscono un abbattimento di carica di 6 log 10.

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 l'attività del disinfettante,
- si consiglia comunque di prolungare, per quanto possibile, il tempo di contatto e quindi l'azione del disinfettante, eventualmente ripetendo il passaggio del prodotto.

- 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 e disinfezione dopo l'uso.
- c) Un'attenzione particolare meritano i dispositivi per la rilevazione della temperatura. Si ricorda che anche i termometri elettronici sono stati associati al rischio di trasmissione¹. In attesa di poter disporre di dispositivi monouso/monopaziente, si consiglia l'utilizzo di termometri elettronici, preferibilmente timpanici, che dovrebbero essere personalizzati e utilizzati con dispositivi di rilevazione monouso, per limitarne comunque la contaminazione. I termometri rettali possono avere un ruolo importante nella trasmissione e quindi dovrebbero essere utilizzati solo in presenza di esigenze cliniche; in questo caso, devono essere personali ed essere disinfettati con cloro-derivati dopo l'uso.
- 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 concentrazioni d'uso e tempo d'azione idonei a garantire 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 (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 CD si possono prevedere le seguenti opzioni:

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

4.9 Misure da adottare in caso di *outbreak*

Non esiste una definizione univoca di *outbreak* che, secondo differenti Autori, può essere identificato al verificarsi di:

- un incremento dei tassi di CDAD nello spazio e nel tempo che si ritiene essere superiore a quanto atteso dal puro caso¹⁸;
- occorrenza di 2 o più casi correlati in un arco di tempo definito ed in uno spazio determinato, tenendo conto dei tassi normali³⁵.

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 CDAD 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 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 CDAD 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 europeo¹.

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 CDAD prima della diagnosi di laboratorio è risultata misura efficace in corso di epidemia⁶⁹;
- 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 CDAD.

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; 145:758-764
3. Redelings MD et al. *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999-2004. Emerg Infect Dis 2007; 13 (9):1417-1419
4. Loo VG et al. A predominant clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005; 353:2442-2449
5. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. Emerg Infect Dis 2008; 14 (6):929-931
6. McDonald LC, Owing SS, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay Hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis 2006; 12 (3):409-415
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: 568-576
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; 47:1162-1170
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; 54,47:1201-1205
13. DuPont HL et al. New advances in *Clostridium difficile* infection: changing epidemiology, diagnosis, treatment and control. Curr Opin Infect Dis 2008; 21:500-507
14. Kuijper EJ et al. Spectrum of *Clostridium difficile* infections outside health care facilities. Canad Med Assoc J 2008; 179:747-748
15. McFarland LV et al. Implications of the changing face of *Clostridium difficile* disease for health care practitioners. Am J Infect Control 2007; 35,4:237-250
16. Morinville V, McDonald J. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 200 Canadian children. J Can Gastroenterol 2005; 19:497-501
17. Chernak E et al. MMWR Weekly. December 2, 2005; 54:1201-1205
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):1031-1038
20. www.ecdc.europa.eu/en/Health_Topics/Clostridium_difficile
21. Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. Cleveland Clin J Med 2006; 73 (2): 187-197
22. McDonald LC et al. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28:140-145
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 diarrhea: epidemiological data from western Australia associated with a modified antibiotic policy. Clin Infect Dis 2002; 35:1457-1462

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; 41:1254-1260
26. Dial S et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*. *JAMA* 2005; 294: 2989-2995
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 diarrhea in hospitalized 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; 41:730-734
30. Kato H et al. Identification of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* by PCR. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2178-2182
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 diarrhea. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1152-1160
33. Van den Berg RJ et al. Evaluation of real-time PCR and conventional diagnostic methods for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhea 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 diarrhea in hospitalized patients. *J Med Microbiol* 2005; 43:5338-5340
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; 46:328-330
37. Bartlett JG et al. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46:S12-S18
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; 44:1145-1149
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: 622-624
40. Delmée M et al. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a plea for culture. *J Med Microbiol* 2005; 54:187-191
41. Plache T et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:777-784
42. Yokoe D et al. A compendium of strategies to prevent healthcare associated infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (S.1): S12-S21
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):658-660
44. Smith PS et al. SHEA/APIC Guideline: infection prevention and control in the long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:785-807
45. Pepin J et al Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: 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: 415-422
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-S121
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; 59:990-995
51. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, 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 lipoglycopeptide 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 diarrhea. *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 diarrhea 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 Jun 15; 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 Mar; 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, in press
64. Boyce JM, Pittet D, eds. Guideline for hand hygiene in health-care setting, 2002. www.cdc.gov/MMWR/preview
65. WHO Guidelines on hand hygiene in health care (Advanced draft), 2009; www.who.int/patientsafety/information_centre/ghhad_download/en/index.html
66. www.disinfectionandsterilization.org
67. www.hcsp.fr/hcspi/docspdfavisrapports/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. McKayI, Coia JE, Poxton IR. Typing of *Clostridium difficile* causing diarrhoea in an orthopaedic ward. *J clin Pathol* 1989; 42:511-515

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 a 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 e 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 accompagnante da un esempio utilizzabile per una sessione formativa in merito all'assistenza di una persona affetta da CD.

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 all'infermiere/a con competenze specifiche nella sorveglianza e controllo delle infezioni o ad un'infermiere/a 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

1° 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 E' COSI' 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 antiseptico". 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! Ma è 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 CD 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".

2° 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.

E' 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.

2° 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 <i>Clostridium difficile</i> , dobbiamo insistere nell'igiene delle mani, in particolare il lavaggio antisettico".	<i>Clostridium difficile</i> , 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
5. 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 CD 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

3° 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.

3° 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 <i>Clostridium difficile</i> , dobbiamo insistere nell'igiene delle mani, in particolare il lavaggio antisettico"	<i>Clostridium difficile</i> , 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...
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 CD le tossine A e B erano positive	Indagine epidemiologica, cluster epidemico, tossine A e B, esame colturale	Significato di indagine epidemiologica: cluster epidemico, epidemia, raccolta e trasporto del campione, ...	Documento SIMPIOS (3.1, 3.3, 4.9, allegato D)
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

4° 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

5° 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.

6° 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 C.D. 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 FAMILIARE

1. SCHEDA INFORMATIVA

Malattia da **CLOSTRIDIUM DIFFICILE**

PRECAUZIONI E IGIENE

Clostridium difficile (CD) 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. CD si introduce per via orale, raggiunge l'intestino e produce tossine che causano alterazioni a livello della mucosa.

Clinicamente la malattia si manifesta con un quadro di enterocolite (diarrea acquosa, perdita di appetito, nausea, dolori addominali). Le forme 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.

CD è il maggior responsabile di diarrea infettiva negli ospedali e in altre strutture assistenziali, dove si può manifestare anche in forma epidemica. CD si trasmette generalmente attraverso le mani, che si contaminano per contatto diretto (con le feci) o indiretto (con oggetti o superfici contaminate). E' quindi necessario adottare precauzioni che siano in grado di interrompere la trasmissione

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 manifesta 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 CD.

Ulteriori informazioni possono essere richieste al medico curante e all'infermiere che ha in cura il paziente.

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

Le mani sono il primo veicolo di diffusione: per questo è vivamente raccomandato che il paziente, gli operatori e i visitatori si lavino accuratamente le mani con acqua e sapone o con acqua e sapone antisettico. Vi sono alcuni momenti a particolare rischio infettivo: per il paziente dopo l'uso dei

servizi igienici, ma se la persona è allettata o confusa deve essere aiutata a effettuare l'igiene delle mani in più momenti della giornata (anche con frizione alcolica, che non sostituisce completamente il lavaggio con acqua e sapone, ma riduce fortemente la contaminazione).

I visitatori devono lavare le mani prima di contatti con il paziente (per evitare di contaminarlo) e prima di lasciare la stanza (per evitare di trasferire CD all'esterno).

Gli operatori sanitari effettuano l'igiene delle mani prima e dopo l'assistenza e dopo aver manipolato biancheria sporca, oggetti etc, anche se hanno indossato i guanti; infatti i guanti non garantiscono una protezione assoluta.

La camera singola con bagno dedicato è preferibile e 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. E' 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 CD.

In genere 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. 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° e l'uso di detersivo sono considerati adeguati; in caso di contaminazione con feci, aggiungere nel prelavaggio 200 ml di candeggina (circa due bicchieri da tavola) o altro prodotto a base di cloro.

A livello di strutture sanitarie il trattamento della biancheria segue altre modalità, utili a non diffondere CD tra le altre persone ricoverate.

La pulizia dell'ambiente. E' importante per impedire la trasmissione. Il locale al quale si deve prestare maggior attenzione è il servizio igienico: pulire non solo il pavimento, ma i sanitari (compreso l'asse del WC e il bidet), i rubinetti, gli interruttori, le maniglie della porta. Dopo aver pulito, disinfettare con un prodotto a base di cloro: candeggina (20 ml 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.

Anche a livello di strutture sanitarie per la disinfezione ambientale viene utilizzato un prodotto a base di cloro, applicato secondo le modalità indicate dal protocollo di sanificazione, che sono indirizzate ad impedire la diffusione CD nell'ambiente.

Nota: 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 FAMILIARE

2. SEGNALAZIONE PRECAUZIONI DA CONTATTO

PRECAUZIONI DA CONTATTO

PRIMA di entrare nella stanza di degenza è necessario:

**lavare le mani con acqua e sapone/
detergente antisettico oppure
effettuare frizione alcolica**



indossare i guanti protettivi monouso



indossare il sovracamice



Parenti e visitatori sono invitati,
PRIMA DI ENTRARE NELLA STANZA,
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.

Allegato C

TRACCIA PER LA ELABORAZIONE DI UN PROTOCOLLO DI IGIENE PER AMBIENTE E ATTREZZATURE

1. Formazione del personale addetto

In presenza di infezione da *C. 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 CDAD; 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.

2. Materiali da utilizzare negli interventi di detersione-disinfezione in presenza di sospetta/diagnosticata patologia da CD

- Per effettuare gli interventi di pulizia e disinfezione di ambienti che ospitano pazienti con sospetta/accertata patologia da CD si devono utilizzare 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 sodio ipoclorito 1.000 ppm 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 ipoclorito 1.000 ppm lasciando in contatto almeno 10'; poi sciacquare, se metallici, e lasciar asciugare.
- I materiali monouso devono essere smaltiti in un contenitore per rifiuti sanitari a rischio infettivo.

3. Detersione e disinfezione dell'ambiente in presenza di sospetta/diagnosticata patologia da CD

- 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. 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 una 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...).

4. Detersione e disinfezione dell'ambiente alla dimissione/trasferimento di paziente con sospetta/diagnosticata patologia da CD

- La detersione-disinfezione alla dimissione/trasferimento deve essere effettuata al termine della pulizia delle altre stanze di degenza.

(*) vedi nota pag. 23

- Prima di iniziare le operazioni di pulizia-disinfezione rimuovere ed eliminare nel contenitore dei rifiuti potenzialmente infetti 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 lettereci (coprimaterasso, 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 tabella I) e lasciare in contatto per circa 10' (vedi nota pag. 23). Risciacquare, soprattutto le superfici metalliche, e lasciar asciugare.
- Ripristinare la funzionalità dell'ambiente introducendo la sostituzione di tutti i materiali eliminati/ inviati ad un trattamento di sanificazione.

5. 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 tabella II propone una lista di controllo per tale verifica.

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
Sodiocloroisocianurato (NaDCC) cp 4,6 g	2 compresse	10 compresse
Sodiocloroisocianurato (NaDCC) cp 23 g		2 compresse

* la diluizione deve essere fatta giornalmente, meglio ancora estemporaneamente, operando in ambiente areato

** attenzione alla stabilità delle preparazioni commerciali: la concentrazione in cloro potrebbe non risultare esatta

Tabella II. Lista per monitoraggio degli interventi*

CRITERI DI VALUTAZIONE	SI	NO	NOTE
<p>La stanza di isolamento è pulita al termine della pulizia delle altre stanze</p> <p>La camera di degenza è pulita e disinfettata con la periodicità prevista dal protocollo</p> <p>Il bagno è pulito e disinfettato con la periodicità prevista dal protocollo</p> <p>Le operazioni di pulizia sono effettuate rispettando la sequenza delle operazioni previste dal protocollo</p> <p>Durante le operazioni di pulizia sono trattate prima le superfici più pulite, poi quelle più sporche</p> <p>Per la pulizia è utilizzato materiale dedicato</p> <p>Alla dimissione la biancheria piana e tutti gli effetti lettereci sono rimossi e inviati alla lavanderia negli appositi sacchi per biancheria infetta</p> <p>Alla dimissione il materiale monouso viene rimosso ed è sostituito con nuovo materiale</p> <p>Il materiale monouso rimosso viene eliminato correttamente</p> <p>Alla dimissione la camera è pulita a fondo ed è disinfettata accuratamente</p> <p>La disinfezione è stata effettuata con cloroderivato 1000 ppm rispettando il tempo di contatto indicato</p> <p>Il materiale pluriuso e le attrezzature utilizzati per le pulizie al termine dell'attività vengono detersi, disinfettati e asciugati</p> <p>Il personale utilizza correttamente i DPI</p> <p>Al termine degli interventi panni, guanti e camice sono smaltiti in modo corretto</p> <p>Al termine degli interventi il personale effettua il lavaggio delle mani</p>			

* 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, deve essere articolata in funzione delle esigenze della struttura

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: valutazione frequente dell'andamento di nuovi isolamenti di *C.difficile*, individuazione di un referente nella unità operativa/struttura interessata, conduzione di 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.
- 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 alla insorgenza di una epidemia da CD. 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	FATTORI ASSOCIATI ALLA CURA E ALL'ASSISTENZA	FATTORI AMBIENTALI
<ul style="list-style-type: none"> - Immunodepressione - Polipatologia - Condizioni cliniche severe - Antibiototerapia prolungata - Età avanzata - Inadeguata igiene della persona - Paziente non autosufficiente 	<p>Dispositivi e attrezzature mediche</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presidi per l'eliminazione (es. padelle) - Lavadisinfetta presidi per l'eliminazione - Contenitori raccolta urine - Carrelli utilizzati per le cure igieniche delle persone e piani dei carrelli di lavoro - Attrezzature per il monitoraggio dei parametri vitali - Pompe infusionali - Termometri, bracciali dello sfigmomanometro, stetoscopi - Sostegni per fleboclisi <p>Organizzazione dell'assistenza e pratiche di assistenza</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, caregivers, badanti ...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Inadeguata pulizia e/o disinfezione di: <ul style="list-style-type: none"> · superfici ambientali; · unità del paziente: letto, comodino effetti lettereschi, protezioni del letto · presidi per la mobilizzazione del paziente · 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
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' u. operativa/e © Uff. Igiene /CIO ®	- Notifica di malattia infettiva - Ricerca e lettura della bibliografia - Raccogliere informazioni relative ai singoli casi sospetti o accertati - Verificare che non si tratti di un incremento solo apparente - Confronto con la frequenza endemica di <i>C.difficile</i> - Comunicare gli accertamenti in corso all'equipe medico assistenziale - Definire e comunicare le 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 - Identificazione dei componenti chiave del processo assistenziale e delle 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 CD ®	- Attivazione del gruppo di lavoro CD - Definizione delle indagini microbiologiche necessarie - Il coordinatore del gruppo di lavoro informa la Dirigenza Aziendale (Direttore Generale, Direttore Sanitario, Direttore amministrativo) e prende contatti con i mezzi di comunicazione, se del caso.	- Bibliografia su eventi epidemici che coinvolgono <i>C.difficile</i> - Ufficio relazioni con il pubblico e/o Ufficio addetto alle comunicazioni dell'Azienda 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

segue

Fasi dell'indagine in caso di epidemia	Responsabilità (Chi?)	Azioni/Interventi (Che cosa/Come?)	Strumenti (Con che cosa?)
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. <i>caregivers</i>)
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 (gestione a cura del case manager) - Monitoraggio e pubblicazione dei risultati.

Legenda: ® Responsabile - © Collabora

Bibliografia

- Cromer Andrea L., et al. Impact of implementing a method of feedback and accountability related to contact precautions compliance. AJIC Vol. 32 n.8
- Layton b, Mc Donald I, 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. 15th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America, Los Angeles, CA April 9-12, 2005 Abstract 66 2005
- Health Protection Agency - Department of Health Clostridium difficile infection: how to deal with the problem, Publication date December 2008
- Loo V, Poirier L, Miller M, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N. Engl J. Med. 2005; 26(3):273-280
- McDonald L. OwngsM, Jerrigan D. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals. 1996-2003. Emerg Infect Dis 2006; 12 (3):409-415
- 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):2433-2441
- Mooney H. Annual incidence of MRSA falls in England, but Clostridium difficile continues to rise. BMJ 2007; 335 (7627):958
- 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 a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26 (3):273-280
- PIDAC, Ministry of Health and Long-Term care - Ontario, Best Practise Document for the Management of Clostridium difficile in all health care settings, Gennaio, 2009.
- Vonberg R.p., Kuijper E.J. Wilcox M.H. et al. Infection control measures to limit the spread of Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect 2008;14 (Suppl.5)