



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione

PDTA
per infezione da
Clostridioides difficile

Rev. 0/0

Data 20/02/2023

Pagina 1 di 19

Sommario

Sommario.....	Pag.1
Premessa.....	pag.2
1. Introduzione.....	pag.2-3
2.scopo /Obiettivi.....	pag.4
3. Campo di Applicazione.....	pag.4
4. Modifiche alle revisioni precedenti.....	pag.4
5. Definizioni.....	pag.4-5
6. Descrizione delle attività	pag.5-10
7. Matrice delle responsabilità.....	pag.12
8. Diagramma di flusso	pag.13
9. Indicatori	pag.14
10. Riferimenti/Allegati.....	pag.14-18
11. Lista di Distribuzione.....	pag.19

Gruppo di lavoro:

U.O. C.Malattie Infettive adulti, U.O. C.Malattie Infettive pediatriche, Direzioni Mediche PP.OO. Civico e Di Cristina, U.O.C. Microbiologia, U.O.C. Farmacia, U.O.C. Chirurgia Generale e d'Urgenza, U.O. C. Chirurgia Generale ad Indirizzo Oncologico

Validazione: Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO)

Revisione: U.O.S. Qualità e Rischio Clinico: Dott.ssa Filomena Randazzo

Verifica: Resp. UOS Qualità e Rischio Clinico: Dott.ssa Maria Grazia Laura Marsala

Approvazione: Direttore Sanitario Aziendale: Dr. Gaetano Buccheri



Premessa

Il *C. difficile* è responsabile della maggior parte delle infezioni gastrointestinali in ambito ospedaliero e in quelle strutture in cui si pratica assistenza sanitaria, in particolare strutture riabilitative e per anziani. Le infezioni da *C. difficile* rappresentano circa il 9% di tutte le infezioni correlate all'assistenza (ICA). I principali fattori che portano allo sviluppo di CDI sono rappresentati dall'esposizione al microrganismo, che avviene soprattutto in ambito assistenziale, e dall'alterazione della microflora intestinale causata prevalentemente dall'esposizione a terapia antibiotica.

Secondo numerose evidenze scientifiche, la diffusione ospedaliera di *C. difficile* può essere limitata mediante l'applicazione di misure di controllo che includono: sorveglianza attiva, precauzioni da contatto (stanza singola, coorte di pazienti, coorte di pazienti e personale sanitario, uso di barriere fisiche per evitare la trasmissione a e da personale ospedaliero), igiene delle mani, programmi di educazione rivolti a tutto il personale sanitario, interventi sui metodi di pulizia degli ambienti, interventi per controllare l'uso degli antibiotici (antimicrobial stewardship). Per ridurre il rischio di trasmissione di *C. difficile* e per migliorare la prognosi dei pazienti con CDI è, inoltre, fondamentale identificare tempestivamente i casi sintomatici ed effettuare prontamente la diagnosi di laboratorio.

1. Introduzione

In Europa e negli Stati Uniti l'incidenza di CDI è significativamente aumentata negli ultimi 20 anni con aumento contestuale della frequenza di forme clinicamente severe e della mortalità associata alla malattia. Anche nel nostro Paese CDI è in aumento. In Italia, l'incidenza riportata varia da 0,3 a 22,3 casi di CDI/10.000 giorni di ricovero-paziente. Uno studio multicentrico italiano ha stimato un'incidenza pari a 5,3 casi di CDI/10.000 giorni di degenza in reparti di medicina.

Nella popolazione pediatrica l'incidenza e la severità di CDI risultano difficili da stabilire a causa della significativa presenza di portatori asintomatici. Ad ogni modo negli ultimi due decenni è stato riscontrato un aumento della prevalenza di CDI anche fra i bambini, nonostante venga tuttora considerata meno frequente e meno grave che negli adulti.

Clostridioides difficile è un bacillo Gram-positivo, anaerobio e sporigeno, è responsabile di una varietà di condizioni cliniche che vanno dalla diarrea lieve fino a quadri gravi di colite pseudomembranosa, megacolon tossico e perforazione intestinale. *C. difficile* fa parte della normale flora saprofitica dell'intestino e colonizza tra il 3% e il 15% degli adulti sani.

La frequenza dei portatori asintomatici di *C. difficile* fra i bambini non è chiara ed il tasso di colonizzazione, in particolare tra i neonati ed i bambini con età inferiore a 2 anni, può variare tra il 2.5% e il 90%. La colonizzazione asintomatica in questa fascia di età può essere attribuita a diversi fattori quali la prevalente colonizzazione da parte di ceppi non tossigeni, l'assenza nella mucosa intestinale immatura di pathway cellulari necessari per la patogenicità (recettori delle tossine), la presenza di fattori protettivi nel latte materno e nel microbiota neonatale.

I ceppi che causano infezione producono due tossine, la tossina A (TcdA) e la B (TcdB); la patogenicità dipende dalla presenza delle tossine, la tossina B ha un'attività citotossica più potente della tossina A. Entrambe le tossine sopravvivono nell'ambiente acido dello stomaco e sono in grado di causare



infiammazione del colon e degradazione dello strato epiteliale dell'intestino con un conseguente aumento della permeabilità intestinale che si manifesta come diarrea.

Una terza tossina patogena, la tossina binaria (CDT), è prodotta da alcuni ceppi di *C. difficile*. Questa tossina ha dimostrato di incrementare la virulenza di *C. difficile* attraverso l'adenosina difosfato-ribosilazione di actina, inducendo la formazione di protrusioni di microtubuli nelle cellule facilitando l'adesione del batterio sulla superficie cellulare. Esistono ceppi che producono quantità massive di tossine, cioè i ceppi ipervirulenti, comparsi sin dal 2000. In particolare, il ribotipo 027 (BI/NAP1/027) di *C. difficile* è stato associato ad un aumento della gravità dei casi, delle ricorrenze e della mortalità. Tale ceppo, inoltre, è stato causa di numerosi focolai epidemici in vari paesi europei ed extraeuropei.

La trasmissione di *C. difficile* è oro-fecale per ingestione di spore che sopravvivono nell'ambiente acido dello stomaco e germinano nel colon trasformandosi nella forma vegetativa che produce le tossine. Il paziente colonizzato/infetto è la fonte primaria di *C. difficile*, per via diretta o indiretta. I pazienti e/o gli operatori sanitari possono trasmettere e/o acquisire il *C. difficile* tramite contatto diretto o tramite contatto con superfici e oggetti contaminati (termometri, fonendoscopi, telefoni cellulari ecc.) da cellule vegetative e spore. Le mani degli operatori sanitari sono le più probabili fonti di trasmissione. *C. difficile* contamina inoltre l'ambiente, che diviene la fonte secondaria. Nelle strutture sanitarie la contaminazione ambientale ha un ruolo importante nella trasmissione nosocomiale per la grande capacità di sopravvivenza e di resistenza delle spore ai comuni agenti disinfettanti.

La popolazione maggiormente a rischio di CDI è costituita da pazienti anziani, in particolare degenti in strutture per acuti o lungodegenze, e da soggetti affetti da malattie croniche e/o immunodepressi. Altri fattori di rischio sono rappresentati dalle comorbidità, dagli interventi chirurgici gastrointestinali e dall'assunzione di farmaci che sopprimono la secrezione acida gastrica, come gli inibitori delle pompe protoniche. Sebbene sia ritenuta un'infezione ospedaliera, i casi di CDI nella comunità sono in aumento. Negli ultimi anni, infatti, è stato riportato un aumento dell'incidenza di casi di CDI comunitari. Studi effettuati negli Stati Uniti, in Canada e in Europa, hanno riportato che il 20-27% dei casi di CDI era comunitario, con un'incidenza di 20-30 casi per 100,000 abitanti. E' importante sottolineare che i pazienti con CDI comunitaria sono spesso giovani e senza patologie pre-esistenti.

Il diverso profilo epidemiologico dei pazienti con CA-CDI può causare sotto-accertamento e sotto-segnalazione. E' stato dimostrato che frequentemente la diagnosi di CDI non viene effettuata in pazienti ricoverati con diarrea comunitaria per mancanza del sospetto clinico. Uno studio condotto recentemente in Italia ha riportato un tasso di sottodiagnosi di CDI in pazienti ospedalizzati dell'11%; nei casi di CDI comunitaria la sottodiagnosi è stata del 27%.

Il problema delle CDI comunitarie è quindi particolarmente rilevante in quanto correlato al rischio di sottodiagnosi e di conseguenza al rischio di un aumento della trasmissione di CD negli ospedali per mancata applicazione delle misure di isolamento adeguate.

La diagnosi di laboratorio si basa sulla ricerca nelle feci di *C. difficile* e/o di suoi antigeni, tossine o acidi nucleici. A causa delle limitazioni inerenti a ciascun metodo, sono state proposte numerose combinazioni di test diagnostici di laboratorio. Le linee guida ESCMID (Società Europea di Malattie Infettive e Microbiologia Clinica) raccomandano di seguire un algoritmo che prevede al primo "step" l'esecuzione di un test altamente sensibile che può essere l'amplificazione di acidi nucleici o la ricerca di GDH seguito, in caso di positività, dall'esecuzione di un test altamente specifico quale la ricerca delle tossine A+B. Per una corretta diagnosi è, inoltre, importante che i campioni siano idonei (feci diarroiche), che vengano rispettati i tempi di trasporto e



le modalità di conservazione. Il risultato di un eventuale 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. 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 su base sindromica, senza attendere i risultati dei test.

2.scopo /Obiettivi

2.1 Scopo

La presente procedura ha lo scopo di fornire indicazioni sulle principali misure da adottare per prevenire la diffusione ospedaliera di *C. difficile* e sulle appropriate procedure diagnostiche per la diagnosi di CDI.

2.2 Obiettivo

Il presente documento ha l'obiettivo di migliorare il livello di consapevolezza del personale sanitario sull'importanza della diagnosi precoce e accurata di CDI e delle misure precauzionali che devono essere prontamente messe in atto in seguito alla diagnosi, sospetta o accertata, di CDI in un paziente ricoverato in modo da impedire l'acquisizione di tale germe da parte di altri pazienti ricoverati presso la medesima Unità Operativa (UO).

3. Campo di Applicazione

Il presente protocollo si applica a tutti i pazienti che presentano almeno 1 dei seguenti criteri:

- - feci diarroiche o megacolon tossico + test di laboratorio positivo per *C. difficile* (ricerca di tossina A e/o B dalle feci o positività del test molecolare);
- - colite pseudomembranosa rilevata mediante colonscopia;
- - esame istopatologico su campione di colon ottenuto mediante endoscopia o da colectomia o da autopsia caratteristico per infezione da *C. difficile*.

4. Modifiche alle revisioni precedenti

Nessuna versione precedente.

5. Definizioni

CD: *C. difficile*

CDI: Infezione da *C. difficile*

CA-CDI: Infezione da CDI acquisita in comunità

ICA: Infezioni correlate all'assistenza

TcdA: Tossina A



TcdB: Tossina B

CDT: Tossina binaria del C. difficile

ESCMID: Società Europea di Malattie Infettive e Microbiologia Clinica

IDSA: Società Americana di Malattie Infettive

UOC: Unità Operativa Complessa

Recidiva di caso di CDI - Il paziente che presenta ricorrenza dei sintomi da CDI dopo un periodo superiore a 8 settimane e comunque dopo 2 settimane da un precedente evento da CDI e a seguito del completamento del trattamento, sono considerati nuovi casi di CDI.

Diarrea - Emissione di feci non formate (che prendono la forma del contenitore, corrispondenti alla classe 5, 6, 7 della scala di Bristol) con una frequenza di evacuazioni di almeno 3 nelle 24 ore o una frequenza superiore rispetto a quella tipica di un singolo individuo.

Forme severe di CDI - Le forme severe sono definite dalla presenza leucociti ≥ 15000 cells/uL e creatininemia 1.5 mg/dL (od un aumento $\geq 50\%$ del baseline). Possono supportare la severità clinica anche età ≥ 65 anni, temperatura corporea ≥ 38.5 C, albuminemia < 2.5 g/dL, pregresso intervento chirurgico addominale, distensione del grosso intestino, ispessimento parietale colico.

Forme fulminanti di CDI - Le forme fulminanti sono definite da ileo, megacolon tossico, shock settico. Possono supportare la diagnosi, un rapido deterioramento clinico, aumento dei lattati sierici, perforazione intestinale.

6. Descrizione delle attività

CDI deve essere sospettata in tutti i pazienti con diarrea, dolori addominali e recente uso di antibiotici o precedenti ricoveri in ospedale o strutture assistenziali. Devono inoltre effettuare il test per CDI anche i pazienti con segni di ileo o di megacolon tossico o con leucocitosi da causa non nota.

La diagnosi di CDI deve essere considerata comunque in tutti i pazienti, anche in assenza dei classici fattori di rischio per CDI, che presentano diarrea di nuova insorgenza con ≥ 3 evacuazioni nelle 24 ore di feci non formate, in assenza di cause note. Particolare attenzione deve essere posta ai pazienti con precedente episodio di CDI.

A causa dell'elevata prevalenza di portatori asintomatici di *C.difficile*, nella popolazione pediatrica i test per CDI non devono essere raccomandati di routine in bambini di età < 2 anni con diarrea.

Nei bambini con età > 2 anni l'esecuzione del test per CDI è consigliata nei pazienti con diarrea prolungata o in peggioramento ed in presenza di fattori di rischio (immunocompromissione, malattie infiammatorie intestinali, alterazioni della motilità intestinale, recente terapia antibiotica).

E' sempre necessario valutare anche altre possibili cause di diarrea.



Alla richiesta dell'esame da parte del medico per sospetta diarrea da CD è necessario istituire l'isolamento del paziente fino al recepimento dei risultati.

In caso di diarrea da CD produttore di tossina deve essere attivato l'isolamento per il paziente

Il medico di UO/Medico di guardia (MDG) attiva l'isolamento registrando l'evento in cartella clinica e trasmette la notifica di CDI secondo la normativa vigente. L'infermiere di UO appone all'ingresso della camera di degenza del paziente in isolamento un cartello che riporta il tipo di isolamento, verifica ed eventualmente reintegra nella pre-stanza il materiale necessario per l'attuazione dell'isolamento.

I test di laboratorio per la ricerca di *C. difficile* nelle feci non vanno eseguiti su pazienti asintomatici, ovvero in assenza di diarrea (secondo la definizione sopra riportata), se non per studi epidemiologici, con l'eccezione di pazienti con segni di ileo o megacolon tossico. Il test per la diagnosi di CDI non deve essere ripetuto durante lo stesso episodio di diarrea (entro 7 giorni) e non deve essere effettuato in corso di terapia antibiotica per CDI per verificare l'assenza delle tossine

Preparazione, trasporto e conservazione del campione per invio al laboratorio

Materiale per la raccolta: contenitore sterile di plastica con tappo a vite.

Materiale idoneo: campione di feci liquide-diarroiche appena emesse (ideale da 10 – 20 ml) o semi-formate appena emesse (le feci, solo classe 5, 6, 7 della scala di Bristol- vedere Allegato 1, si devono adagiare sul fondo del contenitore)

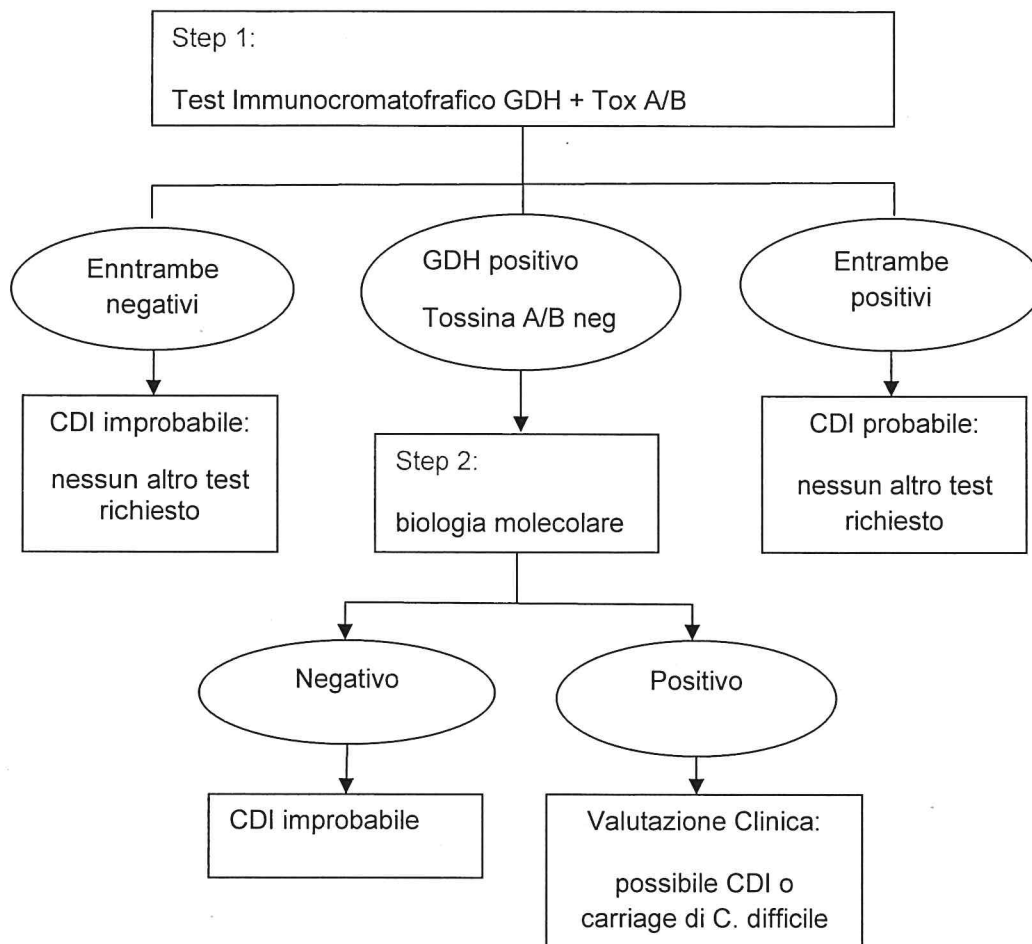
Materiale non idoneo (non conformità): campione di feci formate (eccetto nel caso di sospetto ileo associato a *C difficile*)

Conservazione: consegna al più presto in laboratorio (possibilmente entro 1 h). Si ricorda che le tossine degradano rapidamente a temperatura ambiente. In alternativa, il campione può essere conservato a +4°C per non oltre 48 ore.

Flusso di lavoro in laboratorio: verifica dell'idoneità del campione. I campioni non idonei (fatto salvo eccezioni di seguito descritte) devono essere scartati senza essere processati. Tale evento viene registrato e validato dal laboratorio utilizzando un'apposita nota predisposta sul programma Aziendale. La nota viene stampata sul referto e resa visibile sulla schermata degli esami del paziente in analogia con gli altri esami di laboratorio. In casi particolari, concordati con il dirigente di Laboratorio, si possono inviare campioni di feci formate e, per evitare in questo caso il rigetto del campione, nel campo note dell'esame deve essere inserita la dizione "feci formate". Esecuzione test su campioni idonei

Su tutti i campioni viene effettuato il test rapido immunocromatografico per il GDH e le tossine A e B, altamente sensibile e refertato entro 12 ore. Il test molecolare viene effettuato:
- in caso di positività al solo GDH (tossine negative). Vedere algoritmo multistep a seguire.

ALGORITMO MULTISTEP:



- a fini epidemiologici, in casi selezionati di positività alle tossine A/B, per verificare l'eventuale presenza di ceppi iper-virulenti che presentino una delezione del gene regolatore TcdC o la produzione della tossina binaria (NAP1/O27).

Il test molecolare può essere utilizzato come test di screening esclusivamente in casi particolari concordati con il Dirigente di Microbiologia. In mancanza di comunicazione preventiva il laboratorio cancella il test molecolare, aggiunge una nota sulla scheda paziente di prescrizione non in linea con le procedure aziendali (nota interna che non viene visualizzata sul referto), aggiunge ed esegue, solo su campione idoneo, test immunocromatografico.

Attivazione del “protocollo isolamento”

Il **Medico dell' UO** attiva l'isolamento e le precauzioni da adottare, registrando in cartella clinica l'evento:

sospetto di diarrea da *C. difficile* in attesa dei risultati o diarrea da *C. difficile* accertata. **La UOC Microbiologia** effettua tempestivamente il test e riporta nella risposta, visualizzabile in formato elettronico nei tempi previsti per la specifica tipologia di esame, la presenza di *C. difficile* tossinogenico.



Il medico di U.O. contatta l'infettivologo per informare del caso di CDI e prescrivere terapia appropriata.

Attuazione del "protocollo isolamento"

Il **personale tutto dell'U.O.**, adotta **specifici comportamenti assistenziali** atti a ridurre quanto più possibile la circolazione e la trasmissione di *C. difficile*. L'applicazione di pratiche assistenziali medico-infermieristiche corrette rappresenta lo strumento idoneo per il raggiungimento di tale obiettivo, che contrariamente ad altri ambiti dell'attività sanitaria, può essere soddisfatto solo se tutti, ciascuno per la propria competenza professionale specifica, conoscono i termini del problema e fanno bene ciò che devono.

Per questi motivi è di fondamentale importanza sistemare il paziente in una stanza a suo uso esclusivo, se ciò non è possibile si può considerare l'isolamento per coorte. In ogni caso è necessario, apporre all'ingresso della stanza di degenza del paziente in isolamento da contatto, un cartello "precauzioni da contatto" per **C. difficile**. L'**Infermiere** di **UO** verifica ed eventualmente reintegra nella pre-stanza il materiale necessario per l'attuazione dell'isolamento.

Per quanto riguarda i **visitatori**, è **necessario limitare al massimo le visite**, inoltre questi ultimi devono essere informati sulle precauzioni da contatto e devono indossare i guanti ed il sovracamice prima di entrare nella stanza del paziente e rimuoverli e procedere all'igiene delle mani prima di uscire.

L'igiene delle mani deve essere effettuata prime e dopo ogni contatto con il paziente con diarrea da C. difficile (sospetta o accertata) e con l'ambiente che lo circonda seguendo le indicazioni riportate nella "Procedura per l'igiene delle mani" (Pr.Osp.39/21, Rev. del 16/03/2021).

Prima del contatto con il paziente e l'ambiente che lo circonda, l'igiene delle mani deve essere effettuata con frizione alcolica. Dopo il contatto è raccomandato il lavaggio con acqua e sapone antisettico; in situazione non epidemica tuttavia, è possibile effettuare l'igiene delle mani con frizione alcolica anche dopo il contatto con il paziente con CDI e l'ambiente che lo circonda.

Il personale di assistenza, prima di accedere alla stanza di isolamento, deve effettuare l'igiene delle mani, deve indossare guanti e il sovracamice (quando è probabile che la divisa venga a diretto contatto con il paziente o con le superfici o gli oggetti potenzialmente contaminati nelle strette vicinanze del paziente-letto, apparecchiature, etc).

È necessario utilizzare dispositivi di protezione individuale (DPI) per proteggere le mucose di occhi, naso e bocca durante procedure e attività di assistenza al paziente che possono comportare schizzi di sangue, liquidi corporei, secrezioni o escrezioni.

I guanti, il sovra camice e i DPI devono essere tolti prima di uscire dalla stanza se non è presenza l'antistanza, viceversa deve essere tolti nell'antistanza, subito è necessario effettuare l'igiene delle mani. **I guanti devono essere considerati una misura aggiuntiva e mai sostitutiva rispetto al lavaggio delle mani o alla frizione con prodotti a base alcolica.**

Le attrezzature e i dispositivi devono essere dedicate o comunque monouso per singolo paziente: (fonendoscopio, sfigmomanometro, termometro, ossimetro, asciugamani, catino, pappagallo, laccio emostatico, contenitore per taglienti, contenitore per rifiuti, materiale di consumo per le cure per almeno 24 ore, antisettico, vaso per le urine).



Qualora alcuni strumenti non possano essere dedicati vanno decontaminati tra un paziente e l'altro. Dopo l'impiego su un paziente con CDI, i dispositivi riutilizzabili devono essere puliti e disinfettati con agenti attivi su C. difficile, preferibilmente cloroderivati 0,1% (1.000 ppm).

Le superfici ambientali e l'attrezzatura medica devono essere pulite e disinfettate a fondo con regolarità (due volte al giorno) ponendo particolare attenzione alle superfici toccate più frequentemente (sbarre del letto, tavolino, comodino, superfici del bagno, maniglie) e agli oggetti a più stretto contatto con il paziente.

In particolare nelle stanze di pazienti con diarrea da C. difficile è necessario utilizzare disinfettanti con agenti attivi su C. difficile, preferibilmente cloroderivati 0,1% (1.000 ppm). Si rimanda alla "Procedura per la sanificazione ospedaliera delle aree di degenza, ambulatoriali e del vano ambulanza" (Pr.Osp.37/21 Rev. n.1 del 19/03/2021).

In caso di movimentazione del paziente per esecuzione esami/consulenze:

- Avvisare l'UO di destinazione della situazione microbiologica del paziente;
- concordare (ove possibile) l'esame/intervento invasivo/chirurgico in modo che sia a fine lista (l'ultimo della giornata) per permettere una più accurata disinfezione ambientale;
- il personale dell'UO dove viene inviato il paziente deve adottare le precauzioni idonee per tutto l'iter diagnostico o intervento chirurgico;
- devono essere indicati e/o forniti al personale ausiliario che è deputato allo trasporto del paziente con CDI i dispositivi di protezione individuale che deve utilizzare durante detto trasporto (a carico del Coordinatore infermieristico UO o, in sua assenza, del personale infermieristico di UO); - devono essere effettuate pulizia e sanificazione ambientale del locale dove ha stazionato il paziente per l'esecuzione della procedura e delle attrezzature (inclusa la barella di trasporto) toccate dal paziente (di solito a carico dell'UO che ha effettuato la prestazione);
- devono essere effettuate pulizia e sanificazione della barella utilizzata per il trasporto del paziente secondo procedura aziendale (a carico dell'UO cui appartiene la barella).

Prevenzione della diffusione attraverso procedure a rischio: le procedure a rischio (quali medicazioni di ferite, medicazioni di catetere venoso centrale, posizionamento di catetere vescicale, aspirazione di secreti respiratori da tracheotomia, ecc) su pazienti con CDI vanno eseguite al termine delle manovre assistenziali sugli altri pazienti ricoverati.

L'attivazione del protocollo di isolamento comporta sempre anche le seguenti azioni:

- Notifica del caso di diarrea infettiva alla direzione medica di presidio (Medico di UO)
- Attivazione dell'isolamento del paziente in stanza singola o per isolamento di coorte (Medico UO)
- Apposizione dei DPI prima di entrare in stanza (Infermiere di UO)
- Informazione delle procedure da attivare al personale delle Ditte di pulizie, vitto e manutenzione (a carico del Coordinatore infermieristico UO o, in sua assenza, del personale infermieristico di UO). In



caso di trasferimento del paziente in altra UO o in altra struttura ospedaliera, la positività per *C. difficile* deve essere segnalata per iscritto al personale medico che riceve il paziente.

- Informazione delle procedure adottate e vigilanza sull'applicazione a seguito dell'attivazione del protocollo di isolamento a tutto il personale sanitario che entra in contatto con il paziente ai quali devono essere messi a disposizione i DPI necessari per garantire la corretta applicazione del protocollo indicato.
- Informazione ai familiari delle procedure da attivare, in particolare: ricordare ai visitatori di indossare i DPI eseguire l'igiene delle mani prima di lasciare la stanza di isolamento e di evitare contatti con altri pazienti ricoverati (a carico del medico dell'UO o del Coordinatore infermieristico UO o, in sua assenza, del personale infermieristico di UO).
- Il riscontro di positività per *C. difficile* durante la degenza deve essere riportato nella lettera di dimissione (anche se il paziente al momento della dimissione non è più in isolamento da contatto). Il paziente deve inoltre adeguatamente essere informato dell'importanza di segnalare, anche verbalmente, il dato in occasione di qualsiasi accesso presso strutture sanitarie.

Trattamento farmacologico

La vancomicina, nel suo utilizzo per CDI, è esclusivamente per via orale (o mediante sondino nasogastrico) o rettale. Ad eccezione di pazienti con lesioni della mucosa intestinale, la vancomicina raggiunge alti livelli nelle feci e non viene riassorbita.

Trattamento delle forme non severe e severe – primo episodio

La terapia del primo episodio di CDI è la fidaxomicina per os (o somministrazione nasogastrica) 200mg ogni 12 ore per 10 giorni o la vancomicina per os (o somministrazione nasogastrica) 125mg ogni 6 ore per 10 giorni. I due farmaci hanno dimostrato una mortalità a 30 giorni sovrapponibile. La fidaxomicina ha però dimostrato una più alta risposta clinica sostenuta (particolarmente nei pazienti anziani, immunocompromessi o con forme severe) ed un minor tasso di recidive di CDI. Tuttavia, ad oggi, la prescrivibilità della fidaxomicina (sottoposta a scheda di monitoraggio AIFA) per il primo episodio di CDI è limitata a: pazienti intolleranti o che non rispondono alla prima linea terapeutica, o ad alto rischio di recidiva per immunocompromissione o gravi comorbidità. In assenza dei precedenti due farmaci si consiglia, limitatamente alle forme non severe: metronidazolo 500mg ogni 8 ore per 10-14 giorni.

Trattamento delle forme non severe e severe – recidiva

Il trattamento delle recidive di *C. difficile* si basa sull'utilizzo di vancomicina o fidaxomicina ai dosaggi precedentemente descritti. Durante il trattamento con vancomicina o fidaxomicina, è consigliato l'utilizzo del Bezlotoxumab -anticorpo monoclonale diretto contro la tossina B del *C. difficile*- al dosaggio di 10 mg/Kg in infusione di un'ora (in monosomministrazione) nei pazienti con recidiva di *C. difficile* ed almeno uno dei seguenti criteri: età > 65 anni, forma severa di CD, immunocompromissione. La prescrivibilità del Bezlotoxumab è riservata allo specialista infettivologo. Nelle recidive, la terapia di prima scelta è la fidaxomicina ed il metronidazolo per os è sconsigliato.

Nelle recidive successive alla prima, a giudizio del clinico, verranno prese in considerazione ulteriori opzioni terapeutiche, secondo le più aggiornate Linee Guida



Trattamento delle forme fulminanti

Le forme fulminanti vanno trattate tempestivamente, la durata terapeutica va valutata con lo specialista infettivologo (e non meno di 10 giorni). La gestione è multidisciplinare. Un paziente con sospetto ileo, shock settico da CDI, megacolon tossico, deve ricorrere alla terapia con vancomicina per os 500mg ogni 6 ore associata a metronidazolo endovena 500mg ogni 8 ore. In caso di ileo, è consigliata anche la somministrazione rettale di vancomicina (500mg in 100mL di soluzione salina in clistere di ritenzione). Le evidenze scientifiche sull'uso del metronidazolo e.v. sono poche, di basso livello, e non concordi. Tuttavia, come consigliato dalle linee guida 2022 della società americana di malattie infettive (IDSA), suggeriamo il suo uso nelle forme severe ed in associazione alla vancomicina. I pazienti con sospetto CDI fulminante devono effettuare TC addome in basale e se necessario (ileo, megacolon tossico, perforazione o altra patologia necessitante intervento chirurgico) richiedere consulenza di chirurgia d'urgenza. Dovrà essere effettuata una valutazione multidisciplinare con infettivologo e chirurgo d'urgenza, per valutare il miglior approccio: nei casi più severi, si sono dimostrate efficaci la sub-colectomia con risparmio del retto o la diverting loop ileostomy con lavaggi e successive instillazioni di vancomicina per via anterograda.

Trattamento delle forme non severe nel bambino- primo episodio o prima recidiva

Nel trattamento di un episodio iniziale o di una prima recidiva di CDI in età pediatrica si deve provvedere alla reidratazione del bambino ed alla somministrazione di vancomicina per os 10 mg/kg/dose (dose massima 125 mg) ogni 6 ore per 10 giorni. In alternativa può essere somministrato metronidazolo 7.5 mg/kg/dose per os (dose massima 500 mg) ogni 8-6 ore per 10 giorni.

Trattamento delle forme severe/ fulminanti nel bambino- primo episodio

Il trattamento di un primo episodio di CDI severa o fulminante nel bambino prevede l'utilizzo di vancomicina per os o endorettale 10 mg/kg/dose (dose massima 500 mg) ogni 6 ore per 10 giorni. Può essere valutata l'associazione con metronidazolo endovena 10 mg/kg/dose (dose massima 500 mg) ogni 8 ore per 10 giorni.

Trattamento delle recidive nel bambino- seconda recidiva o successive

Per i bambini precedentemente trattati esclusivamente con metronidazolo che sviluppano una seconda recidiva di CDI deve essere considerato il trattamento con vancomicina per os. Nei pazienti con multiple recidive nonostante precedenti cicli di trattamento con di metronidazolo e vancomicina, è consigliata la terapia basata sulla somministrazione pulsata di vancomicina per os:

-10 mg/kg/dose (dose massima 125 mg) ogni 6 ore per 10-14 giorni

-10 mg/kg/dose ogni 12 ore per i successivi 7 giorni

-10 mg/kg/dose ogni 24 ore per 7 giorni

-10 mg/kg/dose ogni 2-3 giorni per 2-8 settimane.



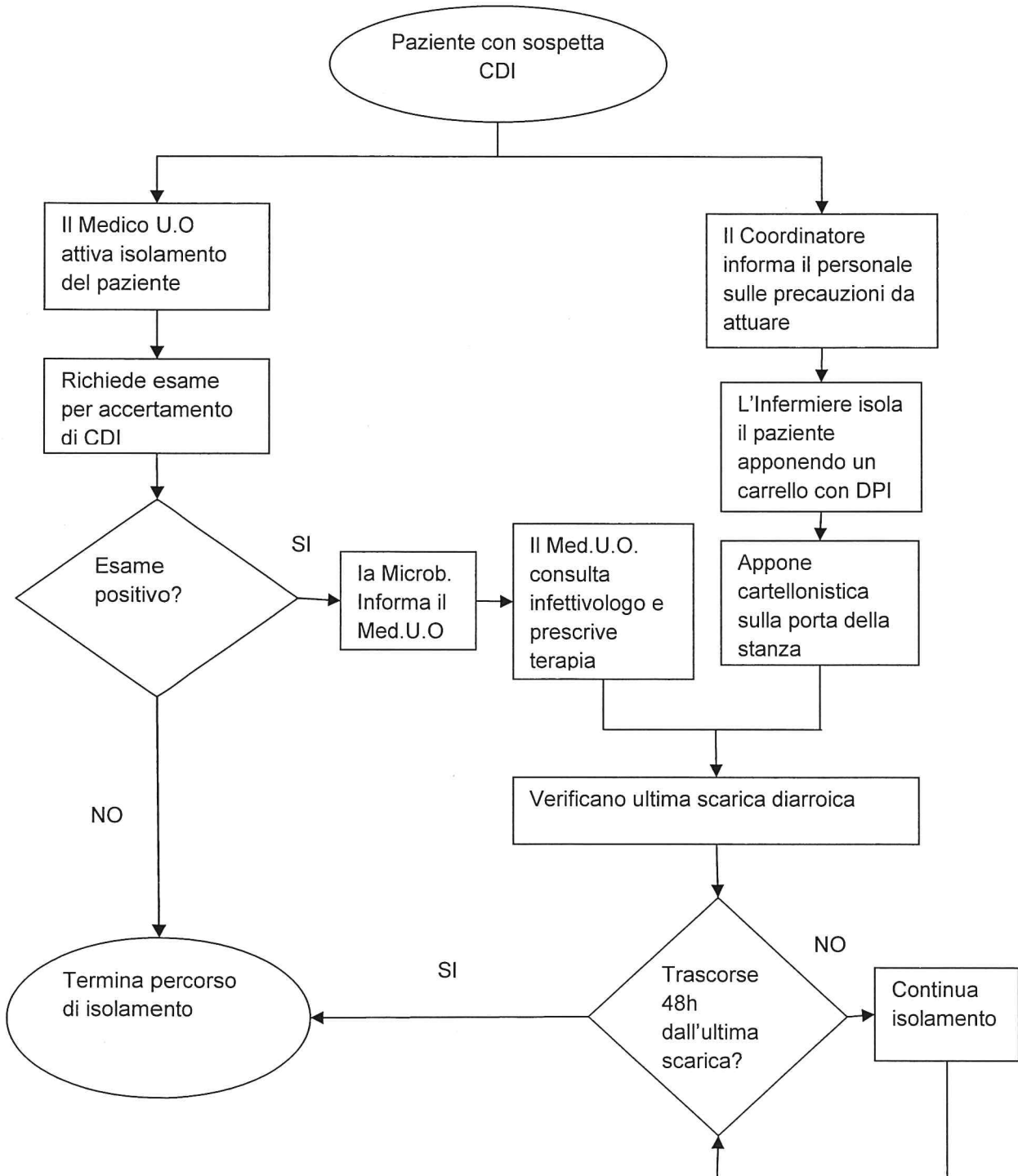
7. Matrice delle responsabilità

Figure responsabili	Medico U.O.	Infermiere	Infettivologo	Direttore U.O.	Coord U.O.	U.O.C Microb.
Attività						
Attiva isolamento del paziente per sospetta CDI	R*			R*		
Dispone il paziente in stanza a suo uso esclusivo se possibile o a coorte	R*	R		R*		
Richiede esame per sospetta diarrea da CD	R*			R*		
Comunica tempestivamente referto microbiologico						R
Registra nella cartella clinica l'avvenuto isolamento del paziente	R*	R*		R*		
Prescrive terapia e consulta l'infettivologo e/o chirurgo(per le forme fulminanti)	R*		R*			
Appone cartellonistica specificando tipologia di isolamento		R*			R*	
Verifica e reintegra materiale in uso per isolamento		R*			R*	
Informa i visitatori e il personale sulle precauzioni da adottare	R*	R*		R*	R*	
Vigila sul rispetto dell'isolamento	R*			R*	R	
Verifica metodo di esecuzione pulizie ambientali					R	

R= Responsabile. R*= Responsabile secondo le proprie competenze



8. Diagramma di flusso





9. Indicatori /parametri di controllo

Comunicazione tempestiva dalla Microbiologia CC-ICA	Numero di campioni refertati/ numeri di campioni totali	90%
Attivazione dell'isolamento in stanza singola o a coorte	Numero di <i>alert</i> /numero di isolamenti attivati	100%

10. Riferimenti/Allegati

10.1 Riferimenti

- ” (Pr.Osp.39/21, Rev. del 16/03/2021). Protocollo lavaggio mani
- Alfa MJ, Olson N, Murray BL (2014) Fecal specimens for Clostridium difficile Diagnostic Testing are Stable for up to 72 hours at 4°C. J Med Microb Diagn 3:140. doi: 10.4172/2161-0703.1000140
- Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) Implementation Guide, Guide to Preventing Clostridium difficile Infections, USA, 2013. <https://apic.org/For-Media/News-Releases/Article?id=2122443e-6d22-46ae-aecc-e9512e98e1cb> (ultima consultazione 10/07/2018)
- Banach DB, Bearman G, Barnden M, Duration of Contact Precautions for Acute-Care Settings. SHEA Expert Guidance. Infect Control Hosp Epidemiol 2018; 39:127-144. doi: 10.1017/ice.2017.245. Epub 2018 Jan 11.
- Cartman ST, Heap JT, Kuehne, SA, et al. The emergence of “hypervirulence” in Clostridium difficile. Int J Med Microbiol 2010;300(6):387-95.
- Cataldo MA, Granata G, D'Arezzo S, Tonziello G, Vulcano A, De Giuli C, Meledandri M, Di Caro A, Petrosillo N. Hospitalized patients with diarrhea: Rate of Clostridioides difficile infection underdiagnosis and drivers of clinical suspicion. Anaerobe. 2021
- Cioni G, Viale P, Frasson S, et al. Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infections in patients hospitalized in Internal Medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. Cioni et al. BMC Infectious Diseases (2016) 16:656.
- Coignard B, Barbut F, Blanckaert K et al. Emergence of Clostridium difficile toxinotype III, PCR-ribotype 027-associated disease, France, 2006. Euro Surveill 2006; 11: E060911-060914. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance



document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2016;22 Suppl 4:S63-81. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.010. Epub 2016 Jul 25.

- Di Bella S, Musso M, Cataldo MA, et al. *Clostridium difficile* infection in Italian urban hospitals: data from 2006 through 2011. BMC Infectious Diseases 2013, 13:146.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridium difficile* infections. <https://ecdc.europa.eu/en/clostridium-difficile-infections> (ultima consultazione 10/07/2018)
- Kristin E. Burke and J. Thomas Lamont. *Clostridium difficile* Infection: A Worldwide Disease. Gut and Liver, Vol. 8, No. 1, January 2014, pp. 1-6.
- Krutova M, Wilcox M.H., Kuijper E.J. The pitfalls of laboratory diagnostics of *Clostridium difficile* infection, Clin Microbiol Infect. 2018 Jul;24(7):682-683. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.026. Epub 2018 Mar 2.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol. 1997 Sep;32(9):920-4. doi: 10.3109/00365529709011203
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48.
- Società italiana multidisciplinare per la prevenzione delle infezioni nelle organizzazioni sanitarie (SIMPIOS). Prevenzione e controllo delle infezioni da *Clostridium difficile*. Documento di indirizzo. Revisione 1 – febbraio 2011. GImPIOS Supplemento al vol 1, n. 2, aprile-giugno 2011. http://www.simpios.eu/wp-content/uploads/2016/12/GimpiosS01_CDif2011.pdf
- Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, Fitzpatrick F, Hell M, Norèn T, O'Driscoll J, Coia J, Gastmeier P, von Müller L, Wilcox MH, Widmer AF; Committee. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect. 2018 Oct;24(10):1051-1054.
- Vestevsdottir I, Gudlaugsdottir S, Einarsdottir R, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive diarrhea: a population-based prospective case-control study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31(10):2601
- van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021;27 Suppl 2:S1-S21. doi:10.1016/j.cmi.2021.09.038
- Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1029-e1044. doi:10.1093/cid/ciab549



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilievo Nazionale ad Alto Specializzazione

PDTA
per infezione da
Clostridioides difficile

Rev. 0/0

Data 20/02/2023

Pagina 16 di 19

- Ja Young Seo, Ji Hun Jeong, kyung Hee Kim, Jeong-Yeal Ahn, Pil-whan Park, yiel-Hea Seo. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection: Comparison of Techlab C. diff Quik Chek Complete, Xpert C. difficile, and multistep algorithmic approach.



10.2 Allegato

Schema di terapia delle infezioni da C. difficile – Linee Guida IDSA 2021 sul trattamento CDI

Presentazione Clinica	Terapia raccomandata ed alternative	Commenti
Primo episodio di CDI – Non fulminante	Prima linea: Fidaxomicina 200mg ogni 12 ore per 10 giorni Alternativa: Vancomicina 125mg ogni 6 ore per 10 giorni Alternativa in assenza di fidaxomicina e vancomicina: metronidazolo 500mg ogni 8h	-Le terapie vanno somministrate per via orale o tramite sondino -Forme non fulminanti: leucociti < 15000 cells/uL, creatininemia < 1.5 mg/mL
Prima recidiva – CDI non fulminante	Prima linea: Fidaxomicina 200mg ogni 12 ore per 10 giorni Alternativa: Vancomicina 125mg ogni 6 ore per 10 giorni o pulsata Terapia aggiuntiva: Bezlotoxumab 10mg/Kg e.v. in monosomministrazione durante la terapia antibiotica	-Fidaxomicina e vancomicina da somministrare per os -Vancomicina pulsata: 125mg ogni 6 ore per 10-14gg, seguiti da 125mg ogni 12 ore per 7 giorni, poi 125mg ogni 24 ore ogni 7 giorni, seguiti da 125mg ogni 3-4 giorni per 2-8 settimane
Successive recidive – CDI non fulminante	Prima linea: Fidaxomicina 200mg ogni 12 ore per 10 giorni o pulsata Alternativa: vancomicina pulsata Terapia aggiuntiva: Bezlotoxumab 10mg/Kg e.v. in monosomministrazione durante la terapia antibiotica	-Fidaxomicina pulsata: 200mg ogni 12 ore per 5 giorni, poi 200mg al giorno per 20 giorni -Terapia alternativa: Trapianto microbiota fecale
CDI in forma fulminante	Vancomicina 500mg ogni 6 ore + metronidazolo 500mg e.v. ogni 8 ore Valutazione multidisciplinare con infettivologo e chirurgo d'urgenza	- Vancomicina per os o sondino; metronidazolo per via endovenosa - Definizione di forma fulminante: ipotensione/shock, ileo, megacolon - Effettuare TC addome



10.3 Allegato

Schema di terapia delle infezioni da C. difficile in età pediatrica – Linee Guida IDSA e SHEA 2017 sul trattamento CDI

Presentazione Clinica	Terapia raccomandata ed alternative	Commenti
Primo episodio di CDI – Non severo	Metronidazolo 7.5 mg/kg/dose ogni 6-8 ore per 10 giorni Alternativa: Vancomicina 10 mg/kg/dose ogni 6 ore per 10 giorni	-Le terapie vanno somministrate per via orale o tramite sondino
Primo episodio di CDI – severo/fulminante	Vancomicina 10 mg/kg/dose ogni 6 ore per 10 giorni +/- Metronidazolo 10 mg/kg/dose ogni 8 ore per 10 giorni	-Vancomicina somministrata per os o per via endrettale - Metronidazolo somministrato per via endovenosa
Prima recidiva – CDI non severa	Metronidazolo 7.5 mg/kg/dose ogni 6-8 ore per 10 giorni Alternativa: Vancomicina 10 mg/kg/dose ogni 6 ore per 10 giorni	-Le terapie vanno somministrate per via orale o tramite sondino
Seconda recidiva o successive	Vancomicina pulsata	Vancomicina pulsata: 10 mg/kg/dose ogni 6 ore per 10-14gg, seguiti da 10 mg/kg/dose ogni 12 ore per 7 giorni, poi 10 mg/kg/dose ogni 24 ore ogni 7 giorni, seguiti da 10 mg/kg/dose ogni 3-4 giorni per 2-8 settimane -Terapia alternativa: Trapianto microbiota fecale



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione

PDTA
per infezione da
Clostridioides difficile

Rev. 0/0

Data 20/02/2023

Pagina 19 di 19

11. Lista di Distribuzione

Il presente documento è rivolto a tutte le UU.OO. dell'ARNAS Civico e G. Di Cristina.

E' responsabilità dei Direttori/Responsabili delle UUOO, dei Coordinatori Infermieristici delle UUOO interessate, e dei capotecnici vigilare sul rispetto della presente procedura operativa da parte di tutto il proprio personale che ha contatti diretti e/o indiretti con pazienti affetti da CDI. E' compito di tutti gli operatori sanitari delle UUOO aziendali nonché delle figure professionali che possono prestare la loro opera nelle UUOO interessate (fisioterapisti, consulenti, tecnici, ecc) conoscere e attenersi scrupolosamente alle indicazioni contenute nel presente documento.