



INFEZIONI DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

DALLA DIAGNOSI ALLA
GESTIONE DELLE EPIDEMIE



PIONEERING DIAGNOSTICS



Questo libretto intende fornire informazioni di base sulla diagnosi, il trattamento e la prevenzione delle infezioni da *C. difficile* (CDI).

Sicuramente non è esaustivo, ma vuole essere una guida pratica e succinta per clinici e personale di laboratorio.

E' stato scritto con la gentile collaborazione e consulenza di:

• **Prof. Mark Wilcox**

Consulente Medico Microbiologo presso l'Ospedale di Leeds
Professore di Microbiologia Medica presso l'Università di Leeds, Leeds, UK.

• **Dr Mark Miller**

Consulente Medico per bioMérieux Marcy l'Etoile – Francia
Professore di Microbiologia Medica presso l'Università di Leeds, Leeds, UK.

PREFAZIONE

Il ***Clostridium difficile*** si è trasformato nel primo decennio di questo millennio da patogeno di secondo piano a patogeno degno di attenzione ed estremamente pericoloso. Questa trasformazione è stata guidata probabilmente da tre fattori principali:

- **la diffusione di ceppi epidemici** e, in particolare, di un clone cosiddetto "ipervirulento", alternativamente conosciuto come *C. difficile* ribotipo 027/NAP1/BI, associato ad una aumentata morbilità e mortalità, specialmente negli anziani.
- **le precauzioni sub-ottimali nel controllo delle infezioni** in molti diversi ambienti sanitari hanno probabilmente contribuito alla trasmissione dei ceppi di *C. difficile*, soprattutto quelli con potenziale epidemico;
- **la confusione su quando, dove e come meglio ricercare** le prove di infezione da *C. difficile* ha contribuito alla sottostima degli accertamenti dei casi e di conseguenza ha alimentato la diffusione di questo patogeno opportunistico.

Poiché una gran parte dei pazienti ospedalizzati assume antibiotici, c'è un gran numero di ospiti potenzialmente suscettibili che possono contrarre, essere colonizzati, trasmettere e/o essere infettati dal *C. difficile*. In breve, il *C. difficile* è un patogeno nosocomiale che ha trovato e ha saputo sfruttare la "debolezza" dei luoghi di sanità pubblica. Le infezioni da *C. difficile* possono essere considerate un indicatore di qualità del sistema sanitario, che potenzialmente riflette la capacità di controllo delle infezioni e le linee guida sulla corretta prescrizione degli antibiotici, come avviene già in alcuni paesi.

Un miglior controllo del *C. difficile* richiede una migliore comprensione del patogeno, degli ospiti a rischio e delle modalità di trasmissione, nonché un miglior impiego dei metodi di ricerca e diagnosi.

Prof. Mark Wilcox

Consulente Medico Microbiologo presso l'Ospedale di Leeds
Professore di Microbiologia Medica presso l'Università di Leeds, Leeds, UK.

VENT

CONTROL



INDICE

- INFEZIONE DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* p. 1

- EPIDEMIOLOGIA p. 5

- DIAGNOSI CLINICA p. 12

- DIAGNOSI DI LABORATORIO p. 13

- TRATTAMENTO p. 20

- PREVENZIONE E CONTROLLO DELLE EPIDEMIE p. 23

- COSA CI RISERVA IL FUTURO? p. 27

- LINEE GUIDA UFFICIALI p. 28

- BIBLIOGRAFIA p. 29

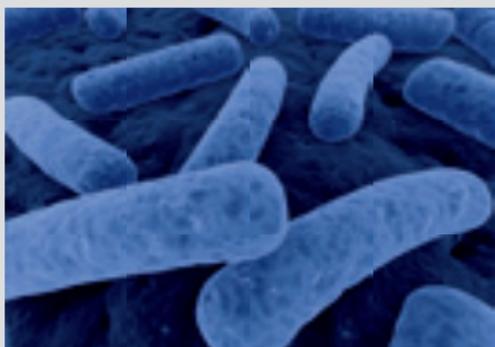
INFEZIONE DA *CLOSTRIDIUM* *DIFFICILE*

Cos' è il *Clostridium difficile*?

Il *Clostridium difficile* è un batterio Gram-positivo del genere *Clostridium*. È comunemente chiamato "*C. difficile*" o "*C. diff*".

- I clostridi sono bacilli mobili, anaerobi, sporigeni, ubiquitari; si ritrovano in particolare nel suolo.
- Al microscopio, i clostridi appaiono come cellule dalla forma allungata ed irregolare (spesso a "bacchetta di tamburo" o "a fuso") con una protuberanza a una estremità.
- Se sottoposti a stress, i batteri producono **spore resistenti anche ad ambienti molto caldi, asciutti** e ad un' ampia gamma di sostanze chimiche, inclusi alcuni disinfettanti.
- Il *C. difficile* è presente nell'intestino di circa l'1-3% degli adulti sani e della maggioranza dei bambini sani (ma che solitamente rimangono colonizzati solo al massimo per 1-2 anni).

Il *Clostridium difficile* può causare diarrea e altri disturbi intestinali (colite, colite pseudomembranosa, megacolon tossico) quando i batteri commensali della flora intestinale vengono alterati da una terapia antibiotica o da altre cause.



Come il *C. difficile* provoca la malattia?

Il *Clostridium difficile* prolifera nell'intestino quando si verifica una **modifica del normale equilibrio** della flora batterica intestinale (i.e. durante o dopo una terapia antibiotica).

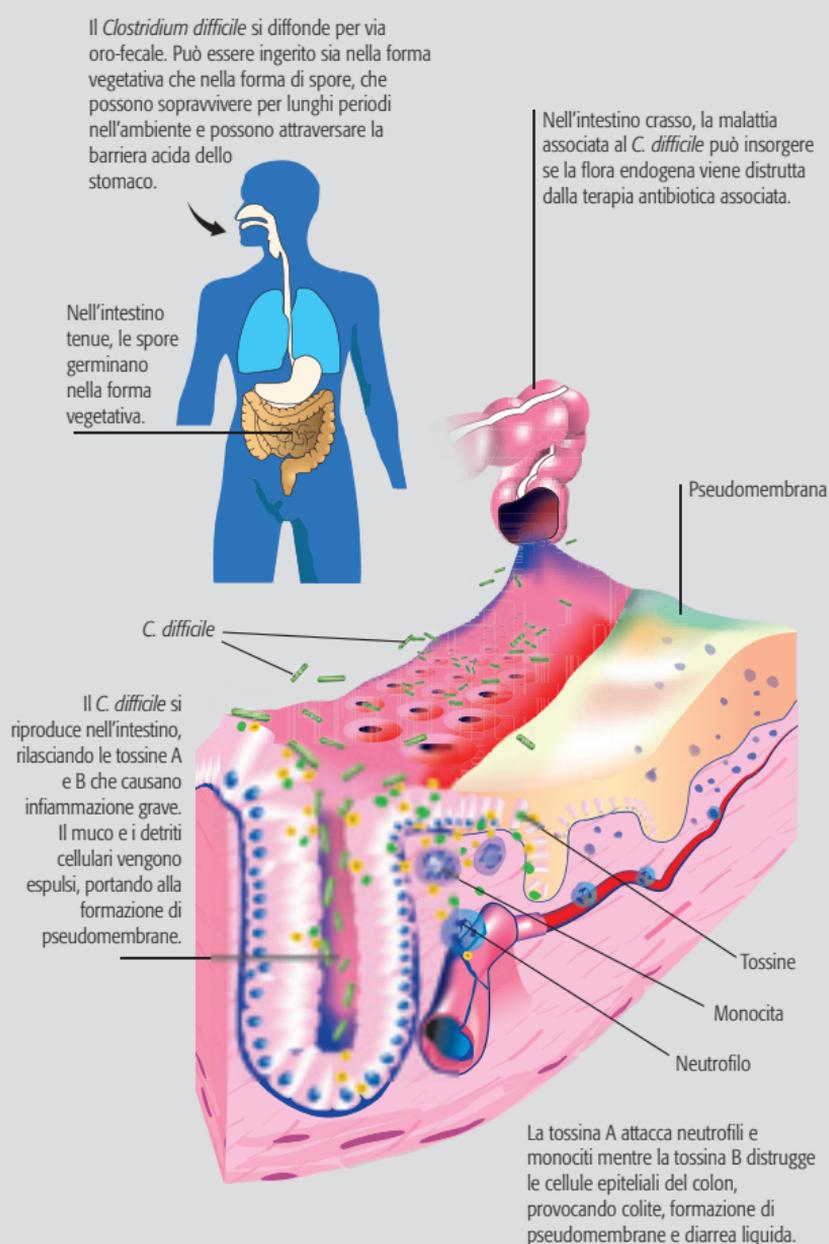
Solo i **ceppi patogeni** di *C. difficile* causano la malattia, perché producono una o due tossine distinte, A e B. I ceppi o i tipi di *C. difficile* che non esprimono alcuna tossina non provocano danni clinici.

I **ceppi tossinogenici** di *C. difficile* provocano la malattia danneggiando le cellule intestinali del colon (intestino crasso), inducendo apoptosi e scatenando una risposta infiammatoria.

In alcuni gruppi di ceppi virulenti viene anche espressa un'altra tossina, la **tossina binaria** (CDT) ma il suo ruolo patogenetico non è ancora del tutto chiaro (Barth et al, 2004; Cartman et al, 2010).

Bisogna anche considerare la **risposta dell'ospite**, in quanto le persone possono contrarre/essere colonizzate da ceppi tossinogenici rimanendo asintomatiche (Planche et al., 2013).

Figura 1: Patogenesi della malattia associata al *C. difficile*



Adattata da un'illustrazione di David Schumick (Sunshine RH and McDonald LC, Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2006).

Come viene trasmessa l'infezione da *C. difficile* (CDI)?

Il *C. difficile* si trasmette da persona a persona per **via oro-fecale**.

L'organismo forma un gran numero di **spore resistenti al calore** che non vengono uccise dai detergenti a base alcolica per la pulizia delle mani o durante la pulizia ordinaria delle superfici e possono persistere nell'ambiente per mesi o anni. Queste spore possono essere uccise da alcuni disinfettanti molto potenti (i.e.: ipoclorito ad alte concentrazioni per un tempo di contatto adeguato) e con tecniche di sterilizzazione.

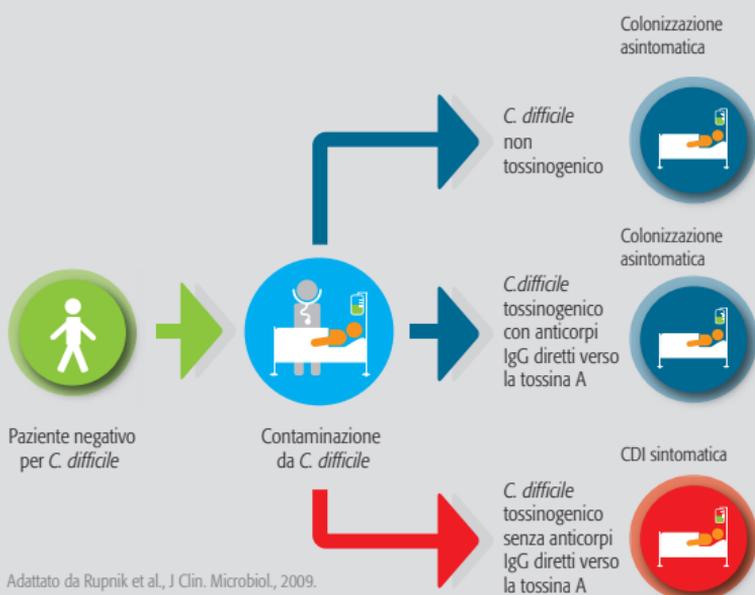
Quando le spore vengono ingerite da un paziente, raggiungono l'intestino dove poi si moltiplicano. Negli individui sani, la flora endogena dell'intestino controlla la proliferazione del *C. difficile*. Comunque, quando **il normale equilibrio della flora batterica viene alterato** (i.e. da una terapia antibiotica associata), il *C. difficile* può moltiplicarsi rapidamente e produrre le tossine che provocano la malattia.

Nelle feci liquide dei pazienti infetti sono presenti un gran numero di batteri e spore. Quindi, in ambienti sanitari, **le spore possono essere trasmesse** ad altri pazienti mediante contatto con:

- Pazienti infetti
- Personale sanitario (che può inavvertitamente diffondere il batterio, solitamente attraverso le mani)
- Attrezzature mediche contaminate
- Superfici contaminate.

Il tasso di diffusione della CDI aumenta linearmente con il protrarsi dei tempi di degenza, e può raggiungere il 40% dopo 4 settimane di ospedalizzazione (Clabots et al., 1992).

Figura 2: Diffusione dell'infezione da *Clostridium difficile* (CDI)



Quanto è rilevante la recidiva della CDI?

Uno dei problemi più importanti della CDI è l'alto tasso di recidiva. Le recidive di solito si presentano entro 4 settimane dalla fine del trattamento per CDI. Nelle persone che soffrono di una recidiva, c'è un elevato rischio di recidive multiple in sequenza, particolarmente negli anziani (età sopra i 65 anni).

Dopo trattamento con metronidazolo o vancomicina, la recidiva per CDI si registra in **circa il 20% dei casi dopo il primo episodio** e aumenta al **40-60% dopo recidive multiple** (Kelly and LaMont, 2008).

La recidiva può essere dovuta a:

- **ricaduta** (infezione persistente del ceppo originale)
- **re-infezione** (infezione con un nuovo ceppo)

↳ Quali sono i fattori di rischio per la recidiva della CDI?

Ci sono un numero di fattori di rischio per la recidiva delle infezioni da *C. difficile* (Eyre et al., 2012; Bauer et al. (ESCMID) 2009):

- età avanzata (sopra i 65 anni)
- comorbilità severe
- trattamento antibiotico
- risposta anticorpale ridotta verso le tossine A e B di *C. difficile*
- immunodeficienza
- tipo di ceppo coinvolto

↳ Si può predire una recidiva della CDI?

Molti studi hanno tentato di sviluppare dei **sistemi di punteggio per identificare i pazienti ad alto rischio di recidiva della CDI**, al fine di predire la recidiva e individuare meglio i pazienti che potrebbero trarre beneficio da un trattamento precoce ed aggressivo.

Il punteggio proposto da Eyre et al. **include importanti fattori di rischio di recidiva** (età, ricovero d'urgenza, ricovero con CDI, frequenza delle feci, valori di proteina C-reattiva, ricoveri precedenti, selezione antibiotica...). Il rischio di recidiva a 4 mesi aumenta di circa del 5% per ogni aumento di un punto di questo punteggio (Eyre et al., 2012).

Uno studio più ristretto ha sviluppato un punteggio per la predizione di recidiva della CDI (che include gli over 65, le comorbilità severe e la terapia antibiotica associata) e ha dato un valore predittivo positivo del 72% su una coorte di pazienti selezionata (Hu et al., 2009).

↳ Come trattare le CDI recidivanti?

Per le raccomandazioni nel trattamento delle CDI recidivanti, vedere pagina 21.

EPIDEMIOLOGIA

Quanto è frequente la CDI?

Il *C. difficile* è responsabile del 15-25% dei casi di diarrea ospedaliera ed è la causa principale delle coliti associate a terapia antibiotica (Bartlett JG, 2002).

In Europa, l'incidenza è di circa 4-5,5/10.000 giorni di ricovero/paziente (Bauer et al., 2011).

Figura 3: Epidemiologia della CDI in Europa (2008)

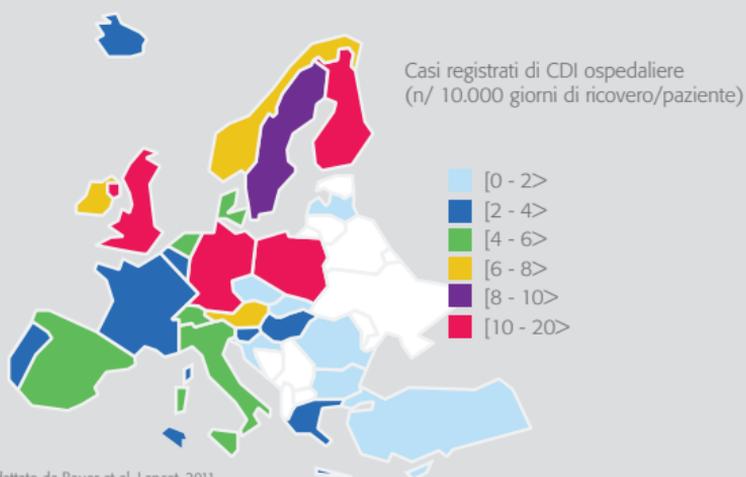
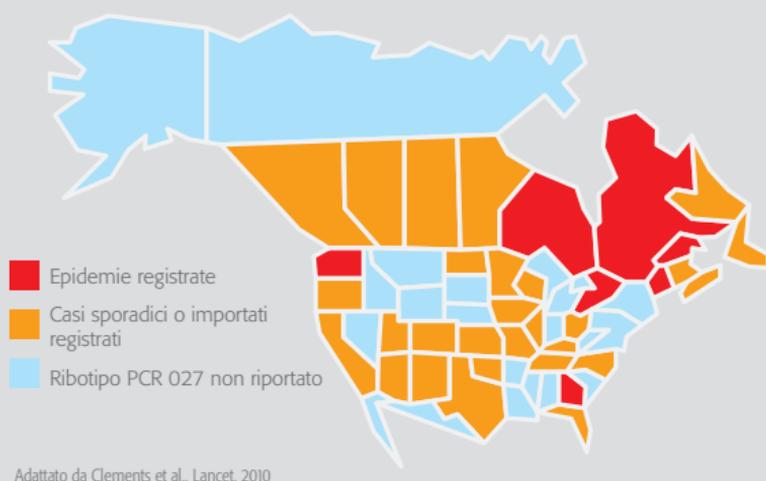


Figura 4: Epidemiologia del ceppo 027 negli Stati Uniti



Negli Stati Uniti, l'incidenza è di circa 7.5-12/10.000 giorni di ricovero/paziente con una diversa distribuzione geografica (Freeman et al., 2010).

Come sta evolvendo l'incidenza della CDI?

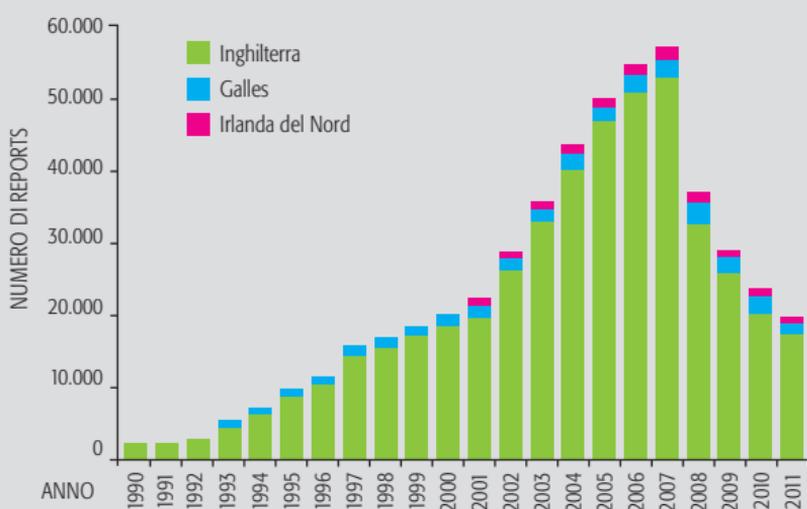
Negli Stati Uniti, i tassi di CDI sono aumentati stabilmente nell'ultimo decennio e la CDI potrebbe essere oggi la **causa più comunemente identificata di diarrea batterica acuta** negli Stati Uniti (*DuPont et al., 2011*). Nel 2008, si sono verificati circa **1 milione di casi di CDI** negli Stati Uniti (*Dubberke et al., 2012*).

- Nel 2010, uno studio ha dimostrato che, per la prima volta, **i casi di CDI ospedaliere hanno superato i casi di infezione da Stafilococchi aurei meticillino-resistenti (MRSA); i tassi di CDI erano il 25% più elevati di quelli di MRSA** in 28 ospedali comunitari dislocati in numerosi stati (*Miller et al., 2011*).
- La CDI supera anche l'incidenza di molte altre infezioni ospedaliere, come per esempio le infezioni intravascolari associate ai cateteri, le infezioni da enterococchi vancomicina-resistenti e le polmoniti associate ai ventilatori (*Miller et al., 2011*).
- Comunque, un report recente del CDC ha mostrato una **promettente riduzione del 20%** dei tassi di CDI in meno di due anni in 71 ospedali che hanno **seguito le raccomandazioni per il controllo delle infezioni** (*CDC Vital signs 2012*).
- In molti paesi (USA, Canada, UK e Paesi Bassi), le epidemie da CDI e l'aumento globale dell'incidenza sono state attribuite ad un **ceppo ipervirulento** chiamato **027/NAP1/BI**.
- Ad oggi, **negli Stati Uniti** e in molti altri paesi **la CDI non è una malattia per la quale si richieda notifica obbligatoria**. La registrazione è obbligatoria in alcune province del Canada e in alcuni paesi europei.

A livello europeo, un'indagine dell'ECDC sull'incidenza in 34 paesi europei nel 2008 ha dimostrato che l'incidenza della CDI era **generalmente più alta di quanto documentato nel 2005**, ma variava ampiamente tra i diversi ospedali e paesi (*Bauer et al., 2011*).

- **In UK**, dove la **registrazione** di tutti i casi di CDI è **obbligatoria** dal 2004, **l'incidenza della CDI è aumentata significativamente** da meno di 1.000 casi/anno nei primi anni 90 a circa 60.000 casi nel 2007/2008 (*AR HAI program 2009, Wilcox et al., 2012*).
- Comunque, dal 2007, l'incidenza della CDI in UK è **diminuita in alcuni casi fino al 61%** parallelamente al **successo del controllo della prevalenza del ribotipo 027** (*Wilcox et al., 2012, Freeman et al., 2010*).

Figura 5: Reports di laboratorio di campioni fecali positivi al *C. difficile*: Inghilterra, Galles e Irlanda del Nord 1990 – 2011



Adattato da: Voluntary surveillance of *Clostridium difficile* in England, Wales and Northern Ireland, 2011 Health Protection Report Vol 6 No. 7 - 17 February 2012

In Australia, dopo un'alta incidenza della CDI nei primi anni 80, è stata osservata una riduzione significativa sul finire degli anni 90 e nei primi anni del 2000, che è stata attribuita ad una **diminuzione dell'uso delle cefalosporine ad ampio spettro** (Thomas *et al.*, 2002). Il primo caso di ribotipo 027 identificato in Australia è stato riportato nel 2009. (Riley *et al.*, 2009)

In Asia, i ribotipi 027 e 078, che hanno provocato epidemie significative in altre parti del mondo, non sembrano essere molto comuni, mentre i ribotipi 017 e 018 hanno causato epidemie in molti paesi. (Collins *et al.*, 2013).

In altre regioni (America Latina e Africa), sono disponibili pochi dati o nessun dato.

Perché l'incidenza di CDI sta diminuendo in alcuni paesi?

In almeno un paese (UK), l'incidenza di CDI ha cominciato recentemente a diminuire.

Questa diminuzione è stata attribuita a diversi fattori:

- **Introduzione di piani di sorveglianza avanzati** (i.e. in UK, lo screening obbligatorio di tutti i pazienti ricoverati in ospedale con età > 65 anni con diarrea da *C. difficile*)
- **Sensibilizzazione e aumentata responsabilità** dei responsabili amministrativi degli ospedali sui tassi di CDI; recentemente sono aumentate le ammende per gli enti che non rispettano i loro obiettivi annuali per contrastare le CDI.
- **Implementazione rafforzata** di misure di prevenzione e controllo delle infezioni.

- **Finanziamento centralizzato** per accedere ad un programma di ribotipizzazione e di DNA fingerprinting avanzato.
- **Utilizzo più mirato degli antibiotici** (programmi di "educazione all'uso degli antibiotici")
- **Algoritmi diagnostici migliorati**

Come sta evolvendo la CDI nelle comunità e nelle popolazioni a basso rischio?

La CDI sta ora aumentando nelle **comunità** e nelle **popolazioni** che si credevano essere a **basso rischio** per le CDI (donne incinte, neonati), senza una storia di ospedalizzazione o di terapia antibiotica associata (*Dubberke et al., 2012, Eckert et al., 2011, Kuntz et al., 2011*).

L'emergere di ceppi più virulenti di *C. difficile*, come per esempio il ceppo 027, potrebbe essere una causa di malattia più frequente e più severa anche in queste popolazioni.

E' anche possibile che la maggiore consapevolezza ha portato ad un aumento del numero di accertamenti di **CDI comunitarie (CA-CDI)**.

Nelle comunità, sono stati osservati degli aumenti delle CA-CDI in individui sani spesso senza storia di ospedalizzazione (*Wilcox et al., 2008*). Un aumento di più del 20% è stato registrato in UK tra il 1994 e il 2004 (*Dial et al., 2005*) e in Canada i casi di CA-CDI sono più che raddoppiati tra il 1998 e il 2004. (*Dial et al., 2008*).

Anche le **CA-CDI pediatriche** sono in aumento, con un ospedale pediatrico degli Stati Uniti che ha registrato il 25% delle CDI pediatriche come acquisite in comunità, delle quali il 65% senza esposizione recente ad antibiotici (*Sandora et al., 2011*).

Nei bambini, rimane ancora controverso un possibile ruolo patogenico del *C. difficile*. Sebbene **i portatori sani sono numerosi** nella popolazione pediatrica, alcuni studi recenti indicano un aumento della prevalenza delle CDI sia in ambito ospedaliero che in ambito comunitario, in particolare nella fascia di età da 1 a 5 anni (*Khalaf et al., 2012, Khanna et al., 2013*).

In un ampio studio condotto in 38 stati degli Stati Uniti, si è scoperto che l'incidenza di ospedalizzazioni pediatriche correlate alla CDI è quasi raddoppiata tra il 1997 e il 2006, passando da 7,24 a 12,80 casi ogni 10.000 ricoveri (*Zilberberg et al., 2010*).

E' necessario prestare molta attenzione all'interpretazione di questi dati vista la possibilità di errore dovuta ad **alti tassi di colonizzazione e a diverse politiche istituzionali nella ricerca del *C. difficile*** che complicano l'interpretazione delle tendenze delle CDI nei bambini.

Nelle donne **in periodo pre e post-parto**, sono stati registrati casi occasionali acuti di CA-CDI, inclusi alcuni che hanno richiesto colectomia d'urgenza ed altri con esito fatale (*Kelly and Lamont et al., 2008*).

Come sta evolvendo la virulenza dei ceppi di *C. difficile*?

La gravità delle infezioni da *C. difficile* è aumentata in anni recenti per la comparsa di ceppi ipervirulenti. Il ceppo virulento meglio conosciuto è il ceppo 027, ma altri ceppi epidemici, che richiedono una ricerca più accurata e una sorveglianza attiva, includono i tipi 078, 017, 001, 014, 020.

I ceppi 027, 078 e 017 sono oggi i principali ceppi ipervirulenti coinvolti nelle epidemie ospedaliere.

↳ *Clostridium difficile* 027

Gravi epidemie di CDI associate ad alti tassi di mortalità sono stati riportate in **Canada** e in molti stati degli **Stati Uniti** dal 2002, e in **UK** dal 2006.

Il ceppo più comune isolato durante queste epidemie è stato caratterizzato come **ribotipo 027 del Nord America**, ("027"), **PFGE tipo 1 ("NAP 1")** e **REA tipo BI ("BI")**, oggi ampiamente noto come **il ceppo ipervirulento 027/NAP1/BI**.

La CDI causata dal ceppo 027 è associata all'uso di antibiotici, specialmente le **cefalosporine ad ampio spettro**. Sono stati scoperti alcuni isolati resistenti ai fluorochinoloni che potrebbero aver fornito una pressione selettiva per la diffusione di questi ceppi (*O'Connor et al., 2009; He et al., 2012*).

Questo ceppo si è ormai diffuso in tutte le province del Canada, in almeno 40 stati degli Stati Uniti (*O'Connor et al. 2009*) e in almeno 16 paesi europei (*Kuiper et al., 2008*). Altrove, casi isolati sono stati registrati in Corea, Hong Kong e in Australia; comunque, in queste aree non è stata documentata alcuna epidemia (*Gerding et al. 2010*).

↳ *Clostridium difficile* 078

Un altro ribotipo emergente di *C. difficile* è lo 078. Questo ribotipo è diventato sempre più **prevalente nei Paesi Bassi**, dove è stato ritrovato sia **nell'uomo** (il terzo tipo più comune trovato nella malattia di origine comunitaria) e in **parecchie specie animali** (bovini, maiali e cavalli) (*Goorhuis et al., 2008*).

Il tipo 078 è stato anche ritrovato in pazienti ospedalizzati in Inghilterra, Germania, Svizzera e Francia (*Rupnik et al., 2008; Wilcox et al., 2012*).

Ad oggi non ci sono stati casi provati di trasmissione dagli animali all'uomo e nessuna prova definitiva che colleghi le fonti di cibo all'infezione umana da *C. difficile* (*Clostridium difficile Ribotyping Network for England and Northern Ireland 2008/09 report*).

↳ *Clostridium difficile* 017

Sono state registrate epidemie ospedaliere gravi di CDI dovute ad un altro ceppo variante per le tossine di *C. difficile*, il ribotipo 017, che produce la tossina B, ma non la A (A-,B+), principalmente in **Asia** (Cina, Corea del Sud e Giappone) (*Gerding et al., 2010*). Una caratteristica comune riscontrata

nei ceppi 017 è la resistenza alla clindamicina, mediata dal gene erm(B).

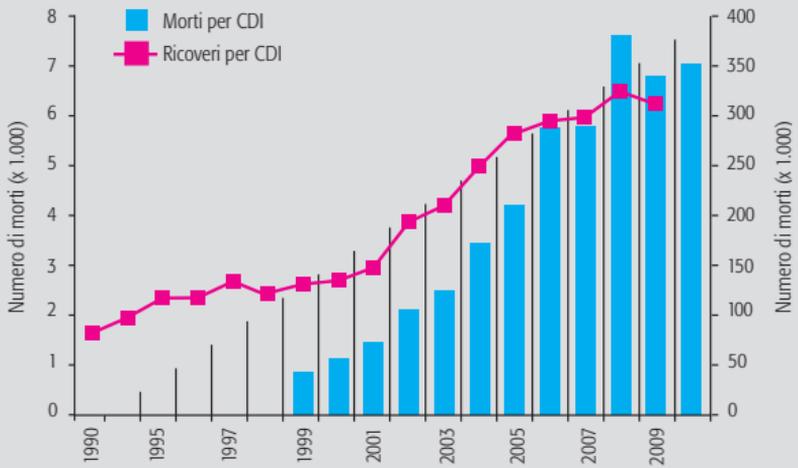
Qual' è la mortalità/morbilità associata alla CDI?

Nell'ultimo decennio sono stati osservati negli Stati Uniti aumenti significativi nella gravità delle infezioni e nella mortalità dovuta alla malattia.

Negli Stati Uniti, le infezioni da *C. difficile* sono associate a **14.000 decessi all'anno**.

- Tra il 2000 e il 2007, i decessi associati al *C. difficile* sono aumentati del 400%, in parte dovuti all'aumento della diffusione del ceppo più virulento 027.
- Più del **90% dei decessi** correlati alla CDI avvengono in **pazienti di età**

Figura 6: Casi di CDI e mortalità negli Stati Uniti



* Adattato da Healthcare Cost and Utilization Project: CDC NVSR Reports

superiore ai 65 anni (CDC Vital Signs. March 2012).

- In **Europa e in Nord America** una recente review ha evidenziato un **tasso di mortalità molto alto a 30 giorni (legata a qualsiasi causa)**, variabile tra il **9 e il 38%**, con più di 15 studi che riportano un tasso di mortalità di oltre il 15% (Mitchell et al., 2012).

Fattori di rischio associati a mortalità da CDI includono:

- aumento dell'età
- terapia antibiotica associata
- iperleucocitosi e creatininemia elevata al momento della diagnosi di CDI
- ipoalbuminemia.

Questi fattori potrebbero essere potenzialmente interessanti per valutare il rischio di mortalità nelle CDI attraverso un sistema di punteggi (*Bloomfield et al., 2012*).

Recentemente, è stato descritto un tale sistema di punteggio per predire il ciclo del trattamento e la mortalità associata a CDI. Conosciuto come **ATLAS Score**, tiene in considerazione età, temperatura, leucocitosi, albumina, creatinina e terapia antibiotica associata (*Miller MA et al., 2013*).

Qual è l'impatto economico delle CDI?

Negli Stati Uniti, il peso economico annuo della CDI sul sistema sanitario degli Stati Uniti è stimato intorno ai **4.8 miliardi di dollari** in extra costi solo nelle **strutture deputate alla terapia acuta** (*Dubberke et al., 2012*).

E' stato dimostrato che la maggior parte dei costi riguarda un episodio primario di CDI con costi che arrivano fino a **12.607 dollari per ciascun caso** (*McGlone et al., 2012*).

In Europa, tre studi in Irlanda (*Al-Eidan et al., 2000*), UK (*Wilcox et al., 1996*) e Germania (*Vonberg et al., 2008*) hanno dimostrato **costi aggiuntivi stimati per ogni caso di CDI rispettivamente di 4.577, 6.986 e 8.843 sterline** (cifre stimate sul valore della sterlina inglese nel 2010) (*Wiegand et al., 2012*).

Costi così elevati sono dovuti alla necessità di isolamento del paziente, ai trattamenti costosi e ad un tempo di degenza prolungato.

Comunque, il peso totale della malattia è con tutta probabilità **significativamente sottostimato**, in quanto i costi delle recidive da CDI, di eventi avversi causati da CDI, il costo delle cure in strutture di ricovero a lungo termine e i costi per la società devono ancora essere valutati. Inoltre, il peso della malattia potrebbe aumentare significativamente se le CDI diventassero sempre più frequenti nelle comunità.

Strategie innovative di controllo dell'infezione, una diagnosi accurata, una sorveglianza proattiva, lo sviluppo di un vaccino o nuove terapie potrebbero potenzialmente contribuire al risparmio dei costi perché mirano a diminuire l'incidenza, la durata, la gravità e la trasmissione della CDI.

DIAGNOSI CLINICA

L'infezione da *Clostridium difficile* è molto spesso **una malattia indotta dagli antibiotici**, spesso **contratta negli ospedali o nelle istituzioni sanitarie**, dovuto alla presenza di persone anziane, popolazioni di pazienti colonizzati con un elevato potenziale di trasmissione.

Quali sono i segni e i sintomi clinici della CDI?

I sintomi sono spesso simili ad altre infezioni gastro-intestinali e ciò rende la diagnosi clinica più difficile. Possono includere uno solo o anche tutti i seguenti:

- diarrea
- febbre
- crampi addominali
- nausea
- gonfiore addominale

Nelle feci si possono trovare muco o pus (solo occasionalmente sangue). Può essere presente leucocitosi, qualche volta molto alta..

Chi è più a rischio per la CDI?

Le persone in buono stato di salute di solito non sono infettate dal *C. difficile* poiché la flora intestinale endogena tiene il batterio sotto controllo.

Le popolazioni più a rischio di CDI sono:

- persone che assumono antibiotici
- persone in ricovero prolungato in strutture ospedaliere
- gli anziani (> 65 anni)
- i pazienti con gravi comorbidità
- gli immunocompromessi

Quanto tempo dopo l'inizio della terapia antibiotica può presentarsi la CDI?

I sintomi generalmente incominciano durante la terapia antibiotica, o fino ad un mese dopo la sua conclusione.

Quali antibiotici sono associati ad un rischio aumentato di CDI?

Storicamente **clindamicina, ampicillina, amoxicillina, cefalosporine e fluoroquinolonici** sono stati più comunemente associati ad un rischio aumentato di CDI. Ulteriori studi hanno dimostrato che **altre penicilline, sulfamidici, trimetoprim, cotrimoxazolo, macrolidi e aminoglicosidi** possono essere associati alla CDI (*Bouza et al., 2006, Loo et al., 2005*).

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Quali sono i criteri per l'esecuzione dei test per le CDI?

Il principale criterio clinico per richiedere una diagnosi di laboratorio per CDI è una **malattia sintomatica**.

- La ricerca per il *C. difficile* o le sue tossine dovrebbe essere eseguita su tutti i pazienti con **diarrea potenzialmente infettiva** (alcune linee guida la definiscono come 3 o più scariche di feci **non formate o liquide** in un periodo di 24 ore o meno; altri raccomandano l'analisi dopo un singolo evento di feci diarroiche non giustificato) (*ESCMID 2009, SHEA/IDSA 2010, HPA 2008*).

Figura 7: Scala delle feci di Bristol

Tipo	Descrizione	Immagine
Tipo 1	Grumi duri separati tra loro, come noci (difficili da espellere)	
Tipo 1	A forma di salsiccia, ma formata da grumi uniti tra loro	
Tipo 3	A forma di salame o serpente, ma con crepe sulla superficie	
Tipo 4	A forma di salame o un serpente, liscia e morbida	
Tipo 5	Pezzi separati morbidi con bordi tagliati/spezzati	
Tipo 6	Pezzi soffici con bordi frastagliati, feci pastose	
Tipo 7	Acquosa, nessun pezzo solido	

Adapted from Lewis SJ, Heaton KW. *Scand J Gastroenterol* 1997

- **Dovrebbero essere testati per *C. difficile* i campioni di diarrea da:**
 - tutti i pazienti ospedalizzati di età > di 2 anni con diarrea potenzialmente infettiva.
 - tutti i pazienti con più di 65 anni
 - tutti i pazienti con meno di 65 anni se c'è un sospetto clinico (*DR/HAI 2012*)
- **La ripetizione del test** nel corso dello stesso episodio di diarrea ha un valore limitato e non è raccomandato se viene utilizzato un test di laboratorio affidabile per la CDI (*SHEA/IDSA 2010*).
- Per prevenire la degradazione delle tossine, i campioni di feci non dovrebbero rimanere a temperatura ambiente per più di 2 ore. I campioni possono essere conservati per parecchie settimane a 2-8°C, ma il congelamento/scongelo causa degradazione delle tossine (*Freeman & Wilcox, 2003*).

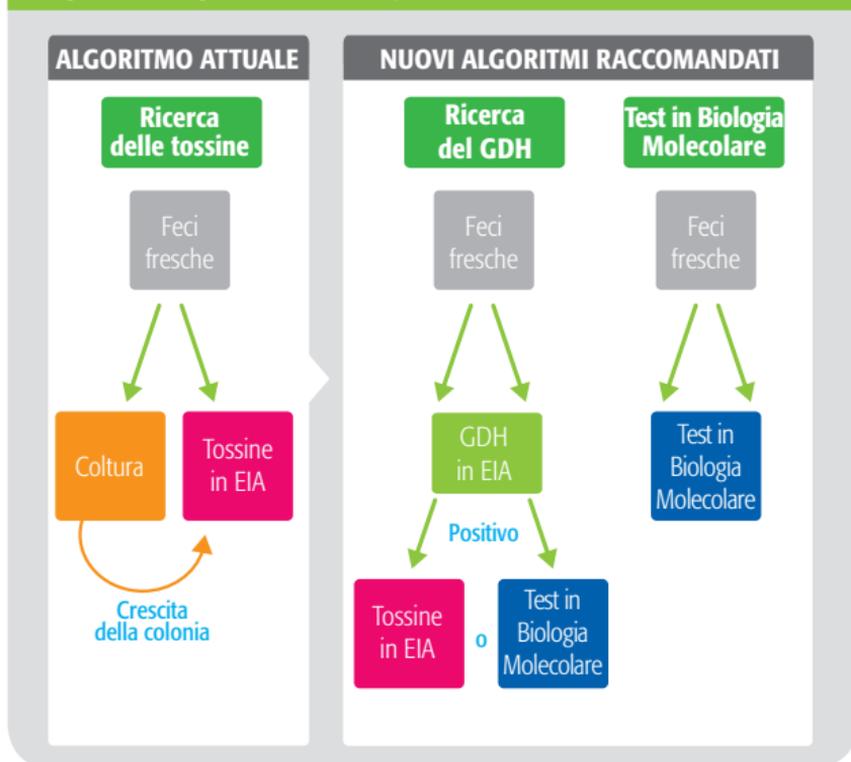
Quali tecniche di laboratorio sono disponibili?

Sono disponibili diverse tecniche commerciali per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da *C. difficile*:

- Ricerca dei batteri tossinogenici e non tossinogenici di *C. difficile* (GDH EIA e coltura)
- Ricerca delle tossine del *C. difficile* (ricerca tossine in EIA e CTA)
- Ricerca dei geni codificanti per le tossine del *C. difficile* (test in biologia molecolare)

Queste diverse tecniche sono utilizzate in combinazione secondo diverse **strategie diagnostiche** che sono correntemente basate su **algoritmi diagnostici a 2 o 3 step** o sul test in biologia molecolare come ricerca stand-alone (ESCMID 2009, SHEA/ISDA 2010, DR/HAI 2012).

Figura 8: Diagnosi di routine per CDI



L'identificazione, l'antibiogramma e la tipizzazione dei ceppi non vengono eseguiti di routine, ma sono importanti per **studi epidemiologici** e in caso di **epidemie** per determinare la presenza di ceppi specifici.

Ricerca del *C. difficile* nelle feci

● Ricerca della Glutamato Deidrogenasi (GDH) in EIA

- L'enzima GDH è prodotto in grandi quantità dal *C. difficile*. La sua presenza quindi indica la presenza del *C. difficile* nel campione, con un alto valore predittivo negativo (un risultato negativo al GDH può essere utilizzato per escludere la CDI) (Eckert et al., 2011).
- Per campioni di feci positivi al GDH, è richiesta la conferma mediante coltura tossinogenica/EIA delle tossine o tecnica NAAT (Amplificazione degli Acidi Nucleici), poiché il GDH rileva sia i ceppi tossinogenici che quelli non tossinogenici di *C. difficile*.

● Coltura

- Metodo molto sensibile.
- Essenziale per la tipizzazione, se sono richiesti studi epidemiologici o in caso di epidemie e, più raramente, per esecuzione di antibiogrammi.
- La coltura del *C. difficile* viene eseguita per almeno 24 ore su terreno selettivo (cromogenico o terreno Cycloserine-Cefoxitin-Fructose Agar (CCFA) in anaerobiosi a 37°C.
- I ceppi di *C. difficile* hanno un aspetto caratteristico a "cera di candela", un tipico odore di sterco di cavallo e appaiono di colore giallo-verde se esposti ai raggi UV.
- Per una coltura altamente selettiva di *C. difficile* si utilizzano anche specifiche piastre di agar con supplemento di sangue e alcuni antibiotici.
- Si può ricorrere ad un pretrattamento delle feci al calore o allo shock alcolico per ridurre la normale flora batterica fecale e selezionare le spore batteriche prima della coltura specialmente se si usano terreni non selettivi (Eckert et al., 2011).

TABELLA 1: Principali caratteristiche delle tecniche di laboratorio per il *C. difficile*

	Ricerca dei batteri		Ricerca
METODO	GDH	Coltura	EIA
Uso	Ricerca dell'enzima GDH	Isolamento del ceppo Antibiogramma Tipizzazione	Ricerca delle tossine A e B
Durata Esame	15 min - 2 ore	2-4 giorni	15 min - 2 ore
Principali caratteristiche	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibile • Manuale o Automatizzato • Rapido 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibile • Manuale • Basso costo • Eccellente NPV* 	<ul style="list-style-type: none"> • Specifico • Standardizzato • Manuale o Automatizzato • Rapido

Adattato da Eckert et al., Journal des anti-infectieux, 2011 *NPV: Valore predittivo negativo

Ricerca delle tossine del *C. difficile* nelle feci

● Tecniche immunoenzimatiche (EIA)

- Le tossine A e B del *C. difficile* possono essere ricercate utilizzando anticorpi monoclonali adesi su un supporto solido (test in micropiastra, monotest o immunocromatografico). La sensibilità delle diverse tecniche EIA disponibili sul mercato varia considerevolmente (*Eastwood et al., 2009*).
- Poiché esistono ceppi patogeni di *C. difficile* che non producono la tossina A ma producono la tossina B, si raccomanda di utilizzare kit che **ricerchino la tossina B o entrambe** mentre si sconsiglia l'utilizzo di kit che ricerchino soltanto la tossina A.

● Saggio di citotossicità su colture cellulari (CTA)

- Tradizionalmente, è una delle tecniche considerate come "gold standard" rispetto alla quale vengono confrontati la maggior parte dei metodi.
- Il CTA **rileva le tossine direttamente nei campioni di feci**, utilizzando l'effetto citopatico prodotto dalle tossine nelle colture cellulari; la conferma avviene mediante neutralizzazione di questo effetto aggiungendo anticorpi diretti verso le tossine di *C. difficile* (*Planche et al., 2013*).

● Coltura tossinogenica

- E' un'altra delle tecniche gold standard per la diagnosi della CDI (*Planche et al., 2013*).
- **Tecnica in due step: coltura, seguita dalla ricerca delle tossine** prodotte dal ceppo isolato mediante tecniche CTA o EIA.
- Questo metodo è utile nei casi in cui i pazienti abbiano risultato negativo per le tossine nelle feci, ma presentano i sintomi clinici che suggeriscono CDI.
- Comunque, questo metodo non può differenziare la "colonizzazione" dall' "infezione" causata un ceppo tossinogenico.

delle tossine

Ricerca dei geni della tossina

CTA	Coltura tossinogenica	NAAT
Ricerca della tossina B	Isolamento del ceppo Ricerca delle tossine	Ricerca del gene della tossina B Tipizzazione
1-2 giorni	1-2 giorni	< 2 ore
<ul style="list-style-type: none"> • Sensibile • Non standardizzato • Di lunga durata • Richiede competenza tecnica 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibile • Gold standard • Di lunga durata 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibile • Rapido • Costoso

Ricerca dei geni per la tossina di *C. difficile* nelle feci

● **Tecniche di amplificazione degli Acidi Nucleici (NAAT: Nucleic Acid Amplification Techniques)**

- Il test molecolare è basato sulla ricerca del gene per la tossina B e viene eseguito direttamente sul campione di feci liquide.
- E' la sola tecnica raccomandata come test stand-alone in alcune linee guida a causa della sua alta sensibilità.
- E' specifico per la presenza del *C. difficile* tossinogenico ma non può distinguere la "colonizzazione" dall' "infezione" causata da un ceppo tossinogenico.

Quali sono le nuove tendenze nelle strategie diagnostiche di laboratorio per la CDI?

Sebbene il saggio di citotossicità in colture cellulari (CTA) e la coltura tossinogenica sono tradizionalmente riconosciute come tecniche di laboratorio "gold standard" per la diagnosi di CDI, le linee guida più recenti pubblicate da società sia americane che europee suggeriscono un **cambiamento nelle strategie diagnostiche**.

Le principali linee guida pubblicate recentemente, raccomandano **algoritmi a 2 o a 3 step** per ottenere un **equilibrio tra sensibilità, specificità, durata degli esami e costi**.

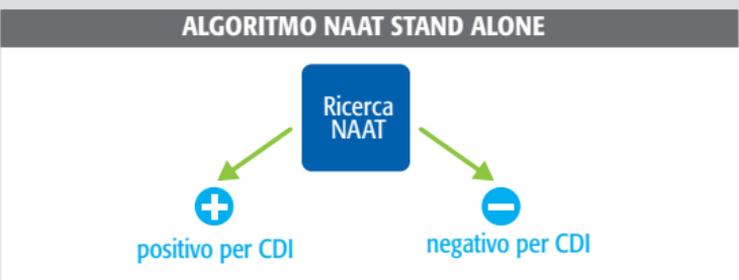
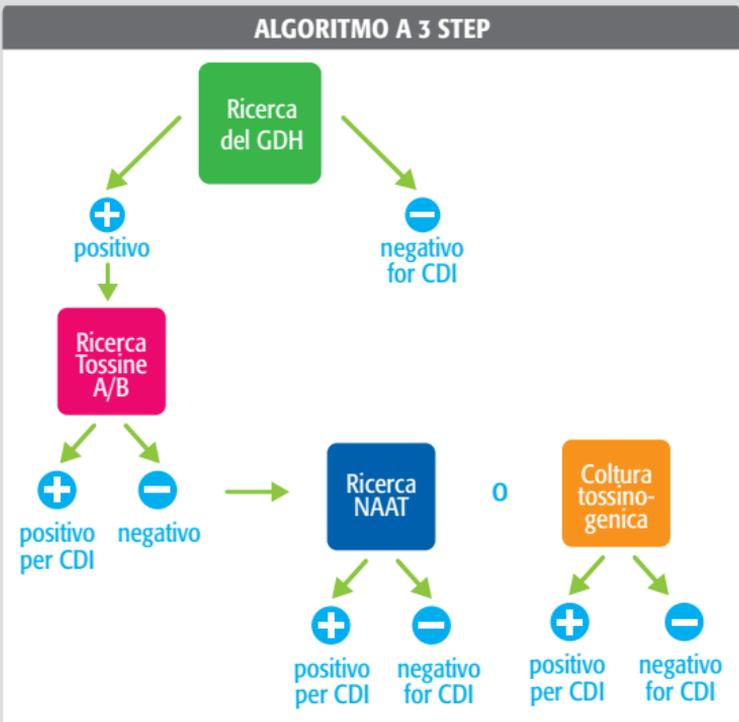
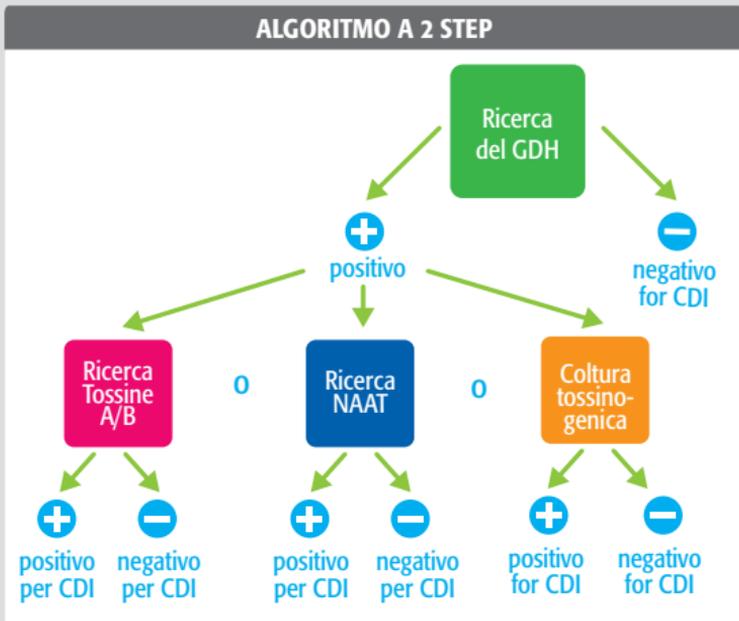
I test molecolari direttamente sulle feci possono essere utilizzati come test stand alone, ma hanno un costo non trascurabile. I test molecolari non possono distinguere tra infezioni e colonizzazioni e di conseguenza è importante selezionare i pazienti/campioni da testare per minimizzare le sovradiagnosi di CDI.

Poiché ad oggi **non esiste un approccio unico standardizzato**, sono raccomandati diversi algoritmi. I diversi metodi e strategie utilizzati per diagnosticare la CDI spesso dipendono dai **tassi di incidenza locali, dall'esperienza e organizzazione dei laboratori coinvolti, dalle competenze tecniche e dalla disponibilità di budget**.

La figura 9 è adattata dalle principali linee guida europee, australiane, asiatiche e statunitensi (ESCMID, ASID, SHEA / IDSA / ASM).

Per l'elenco delle linee guida, vedere pagina 28.

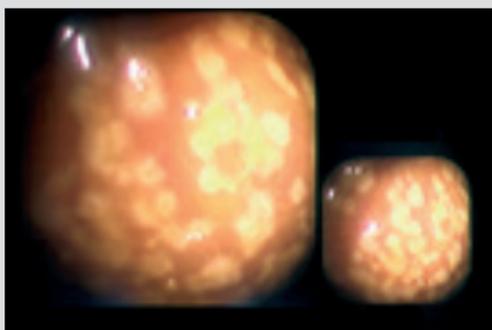
Figura 9: Algoritmi raccomandati per la diagnosi di laboratorio della CDI



Quali altri metodi diagnostici sono disponibili?

↳ Endoscopia

Indagine invasiva utilizzata principalmente per confermare i casi di colite pseudomembranosa (PMC)



Colite pseudomembranosa, endoscopia / BSIP, Cavallini James

↳ Leucociti fecali e lattoferrina

La ricerca dei leucociti fecali mediante **colorazione con blu di metilene** può aiutare a distinguere tra diarree di origine **infiammatoria e non infiammatoria**. L'analisi dovrebbe essere eseguita rapidamente dopo la raccolta del campione per prevenire la degradazione dei leucociti. Comunque, la presenza dei leucociti non è specifica per CDI e può verificarsi con altre infezioni (i.e. infezioni da *Shigella*) o malattie infiammatorie dell'intestino (i.e.: il morbo di Crohn, la colite ulcerosa).

TRATTAMENTO

I protocolli per il trattamento della CDI sono ben descritti nelle linee guida europee e americane (*Bauer et al. ESCMID, 2009 Cohen et al.; SHEA/IDSA, 2010*). Comunque, la gestione delle recidive per CDI rimane un problema.

Quali pazienti devono essere trattati?

- **Nei casi moderati di CDI**, indotti chiaramente dalla terapia antibiotica, l'interruzione di quest'ultima può essere sufficiente per il recupero del paziente entro 2-3 giorni. Comunque i pazienti dovrebbero essere strettamente monitorati e trattati, se le condizioni cliniche peggiorano (*Bauer et al. ESCMID, 2009*).
- **Per tutti gli altri casi di sospetta CDI**, si raccomanda di avviare il trattamento empirico senza rimandarne l'inizio (*Cohen et al. SHEA/IDSA, 2010*).

Qual' è il trattamento d'elezione per un primo episodio di CDI?

- Il **metronidazolo** è il trattamento antibiotico di prima scelta per i **primi episodi, non severi, di CDI**.
- La **vancomicina** è il trattamento preferito per i **primi episodi nei casi gravi o complicati di CDI** (con o senza metronidazolo intravena). La vancomicina può essere utilizzata in **seconda istanza** per gli episodi non gravi quando i pazienti non rispondono e/o sono intolleranti al metronidazolo.
- La **fidaxomicina orale**, una terapia recentemente approvata per CDI associata ad un tasso ridotto di recidive, può essere indicata come trattamento di prima scelta per gli individui ad **alto rischio di recidiva** (i.e. persone molto anziane, immunocompromessi, pazienti con CDI ricorrente, pazienti in terapia antibiotica associata) (*Crook et al., 2012*).
- Per **pazienti con malattia severa**, va considerata la **colectomia** (colon perforato, megacolon tossico, ileo grave, peggioramento nonostante la terapia più appropriata, o lattato sierico in aumento).

TABELLA 2: Linee guida per il trattamento di CDI

Tipo di terapia	Antibiotico	Dose	Frequenza	Durata
Orale (se possibile)				
Non severa	Metronidazolo	400 o 500 mg	tv _g	10-14 giorni
Severa	Vancomicina	125 mg	qv _g	10-14 giorni
A rischio di vita	Vancomicina	500 mg	qv _g	
Intravena (se orale non possibile)				
Non severa	Metronidazolo	500 mg	tv _g	10-14 giorni
Severa	Metronidazolo + Vancomicina (intracolon) e/o Vancomicina (sondino nasogastrico)	500 mg (in 100 mL di soluzione salina normale) 500 mg	tv _g ogni 4-12 ore qv _g	10-14 giorni

Adattato da Bauer et al. Clin. Microbiol. Infect. 2009 tv_g = tre volte al giorno - qv_g = quattro volte al giorno

Come trattare le CDI recidivanti?

- Per la prima recidiva di CDI, seguire le raccomandazioni di trattamento per il primo episodio di CDI. Si raccomanda **di non utilizzare il metronidazolo dopo la prima recidiva per il potenziale effetto neurotossico cumulativo** (Cohen et al. SHEA/IDSA, 2010).
- Nel caso di una seconda recidiva ed eventuali successive, il trattamento di elezione è la vancomicina con **regime di somministrazione decrescente e/o ad intermittenza**: (ESCMID, 2009, SHEA/IDSA, 2010).
- Per i pazienti ad alto rischio di recidive multiple (i.e. persone molto anziane, immunocompromessi, pazienti con CDI recidivanti), la fidaxomicina potrebbe essere il trattamento da preferire (Crook et al., 2012).

Ci sono trattamenti alternativi?

Sono attualmente allo studio diverse opzioni di trattamento promettenti e potrebbero essere di particolare interesse per le recidive:

- Il **trapianto di microbiota fecale (FMT)** o **batterioterapia fecale** ha mostrato risultati promettenti. In Europa e negli Stati Uniti ha avuto successo interrompendo il processo continuo di ricadute con il ripristino della normale flora intestinale. Una revisione sistematica ha dimostrato che la batterioterapia ha **avuto successo nel 92% dei casi**. (*Gough et al., 2011, van Nood et al., 2013*).
- L'utilizzo di **probiotici** per trattare i portatori di *C. difficile* e i pazienti con CDI rimane controverso (*Hsu et al., 2010, Miller et al., 2009*).

Come verificare il recupero clinico?

● Risposta positiva al trattamento:

- frequenza e consistenza delle feci e dolori addominali migliorano entro 3 giorni.
- nessun nuovo segno di colite, sepsi o ileo; conta dei globuli bianchi in diminuzione.

Una volta che i sintomi clinici sono migliorati o cessati, non c'è bisogno di eseguire ulteriori test diagnostici per verificare il recupero del paziente.

La ripetizione dei test sulle feci non è consigliabile a meno che non si sospetti una recidiva dopo il trattamento. Questo perché anche nei pazienti che presentano una buona risposta sintomatica, i test per il *C. difficile* potrebbero risultare ancora positivi.

● Recidiva dei sintomi, dopo risposta al trattamento iniziale e cessazione della terapia:

- la frequenza delle feci aumenta per due giorni consecutivi, oppure le feci diventano più liquide.
- sviluppo di nuovi segnali di colite
- Il *C. difficile* produttore di tossina viene riscontrato nelle feci, senza evidenze di altre cause per la diarrea.

Nel caso si ripresentino i sintomi dopo risposta al trattamento iniziale e la cessazione della terapia, far riferimento alle indicazioni per le CDI recidivanti suindicate.

PREVENZIONE E CONTROLLO DELLE EPIDEMIE

Diffuso per via oro-fecale, il *C. difficile* è altamente trasmissibile. La prevenzione delle cross-infezioni richiede la rapida implementazione di un **approccio complesso**, che include l'**isolamento del paziente**, **misure di igiene e pulizia ambientale**.

A più lungo termine, saranno probabilmente i **programmi di gestione mirata degli antibiotici e le restrizioni sul loro uso indiscriminato** a ridurre i tassi di CDI.

Come avviene la trasmissione del *C. difficile* ospedaliero?

In ambiente ospedaliero, i pazienti possono essere esposti al *C. difficile* attraverso:

- contatto con le mani contaminate del personale sanitario;
- contatto con ambiente contaminato (bagni, ringhiere dei letti, maniglie delle porte, attrezzature mediche, ecc.),
- contatto diretto con pazienti con CDI.

Le seguenti raccomandazioni sono ampiamente basate sulle linee guida SHEA/IDSA (2010).

Come gestire i pazienti con CDI?

- I pazienti con diagnosi di CDI, dovrebbero essere **trattati immediatamente**, se necessario, e immediatamente isolati da altri pazienti ospedalizzati.
- Nel caso di un'epidemia, nelle strutture sanitarie dovrebbe essere messo in pratica un **piano di emergenza**.
- Dovrebbero essere realizzate camere singole con **barriere anti-contagio** per tutti i pazienti con CDI. Se non sono disponibili camere singole, i pazienti sintomatici dovrebbero essere raggruppati, con servizi igienici personali per ciascun paziente.
- operatori sanitari dedicati ai pazienti infetti.
- I pazienti dovrebbero essere istruiti sulle **misure ottimali d'igiene**, come per esempio la buona igiene delle mani, e il risciacquo dei wc con i coperchi chiusi per evitare rilascio di aerosol.

Come gestire la diffusione delle contaminazioni in ambienti sanitari?

La contaminazione degli ambienti e delle mani degli operatori sanitari sono di solito strettamente correlati. Quindi, si raccomanda l'implementazione di **misure multiple di controllo dell'infezione** per contenere la diffusione del batterio.

● Metodi di protezione

E' stato riportato che severe precauzioni sul contatto e misure d'igiene per le mani riducono l'incidenza di CDI fino all'80% (*Riddle et al., 2009, Muto et al., 2007*)

↳ Precauzioni di contatto/igiene per le mani

- Gli operatori sanitari e i visitatori dovrebbero indossare guanti e camici quando entrano nelle camere di pazienti con CDI. E' stato dimostrato che indossare guanti è **la misura singola più efficace** per prevenire la trasmissione di CDI (*Dubberke et al., 2012*)
- **Lavarsi le mani** dopo essersi presi cura o essere entrati in contatto con i pazienti con CDI è essenziale, preferibilmente con acqua e sapone (antimicrobico) poiché lo strofinamento delle mani con i detergenti a base di alcol non è altrettanto efficace contro i batteri sporigeni.
- Le **precauzioni di contatto** dovrebbero essere mantenute per almeno tutta la durata della diarrea. Prove recenti sostengono che le misure di isolamento dovrebbero essere **estese per altri due giorni dopo la scomparsa della diarrea**, poiché la contaminazione ambientale persiste. La durata ottimale delle precauzioni di contatto è sconosciuta e controversa (*Dubberke et al., 2008*).
- L'identificazione di routine di portatori asintomatici non è attualmente raccomandata ai fini del controllo dell'infezione.

Semplici regole per un miglior rispetto delle regole di igiene

L'implementazione di semplici azioni può aiutare ad aumentare il rispetto delle regole di igiene da parte degli operatori sanitari e dei visitatori:

- **Accesso facilitato** ai servizi per il lavaggio delle mani.
- Uso di agenti per il lavaggio **che proteggano la pelle** invece di irritarla.
- **Programmi di educazione** dell'intero ospedale (incluso il personale addetto alle pulizie, gli infermieri, i medici, e altro personale di supporto).
- **Posters** che ricordino le regole igieniche di base.

↳ Pulizia degli ambienti

- La disinfezione dovrebbe essere eseguita utilizzando una **soluzione a base di ipoclorito** (1000-5000 ppm di cloro disponibile), oppure altri agenti sporicidi per la pulizia, poiché le spore di *C. difficile* sono resistenti alle misure di pulizia standard (SHEA/IDSA, 2010; Dubberke et al., 2008).
- La disinfezione dovrebbe essere eseguita meticolosamente **almeno due volte al giorno** con un'attenzione speciale data ad oggetti come le ringhiere dei letti, gabinetti a lato dei letti, bagni e pavimenti che possano essere contaminati con feci o spore.
- L'utilizzo di **termometri monouso** può significativamente ridurre l'incidenza di CDI.
- E' stato dimostrato che l'**acqua ossigenata vaporizzata** è efficiente per la decontaminazione delle camere, ma la necessità di attrezzature specializzate e i costi potrebbero limitare questo approccio.
- Non si raccomanda uno screening ambientale di routine per il *C. difficile*, anche se potrebbe essere utile nel caso di epidemie persistenti.

● Restrizioni nell'uso indiscriminato degli antibiotici e loro gestione mirata

Si è stabilito un legame diretto e chiaro tra l'uso indiscriminato degli antibiotici e la CDI, così come tra l'uso razionale degli antibiotici e la ridotta incidenza della CDI (Jump et al., 2012; Dubberke et al., 2012).

Terapie antibiotiche multiple (sia in sequenza che simultanee) e prolungate rappresentano un fattore di rischio per le CDI.

E' dimostrato che la maggior parte dei pazienti con CDI è stato **esposto a recente terapia antibiotica**. In uno studio recente, fino all'85% ha ricevuto antibiotici entro 28 giorni dall'insorgere dei sintomi (Chang et al., 2007)

La restrizione nell'uso degli antibiotici è quindi un approccio promettente nella riduzione dei tassi di CDI ed è stato dimostrato essere particolarmente di successo nel caso di uso di antibiotici ad alto rischio per CDI, come le cefalosporine, la clindamicina e probabilmente i fluorochinoloni.

Una politica restrittiva e di successo per gli antibiotici dovrebbe mirare a:

- **Ridurre la frequenza e la durata** della terapia antibiotica
- **Limitare il numero** degli agenti antimicrobici prescritti.
- **Ridurre l'uso** di antibiotici che sono associati ad un alto rischio di CDI (cefalosporine, clindamicina e fluorochinoloni).
- **Selezionare** quando possibile **antibiotici** con un più basso rischio per CDI.
- **Implementare un programma di gestione mirata degli antibiotici** basato sull'epidemiologia locale e sui ceppi di *C. difficile* presenti nelle strutture sanitarie.
- **Educare e aumentare la consapevolezza** del rischio di CDI seguendo l'uso di una specifica classe di antibiotici.

Raccomandazioni per i clinici: 6 punti per la prevenzione della CDI

- 1. Prescrivere e usare antibiotici con attenzione.** Circa il 50% di tutti gli antibiotici prescritti non sono necessari ed aumentano il rischio di infezioni da *C. difficile*.
- 2. Ricercare il *C. difficile*** quando i pazienti presentano diarrea e stanno assumendo antibiotici o entro due mesi dall'assunzione.
- 3. Isolare immediatamente i pazienti** con *C. difficile*.
- 4. Indossare guanti e camici** quando si trattano pazienti con *C. difficile*, anche se per brevi visite. Disinfettanti per le mani a base di alcol non uccidono il *C. difficile* e si deve preferire il lavaggio delle mani con acqua e sapone.
- 5. Pulire le superfici delle stanze** con ipoclorito o altri disinfettanti approvati dall'EPA* in grado di uccidere le spore dopo che un paziente con *C. difficile* è stato trattato.
- 6. Quando un paziente viene trasferito,** notificare alla nuova struttura che il paziente ha un'infezione da *C. difficile*.

*EPA – Environmental Protection Agency - Source: http://www.cdc.gov/hai/organisms/cdiff/Cdiff_clinicians.html

COSA CI RISERVA IL FUTURO?

E' possibile la trasmissione col cibo?

Molti studi hanno identificato la **carne al dettaglio** come possibile fonte di **contaminazione da C. difficile**, incluso maiale, manzo, tacchino e polli, con una predominanza dei ceppi con ribotipo 027 e 078 (*Rodriguez-Palacios et al., 2009; Songer et al., 2009; Weese et al., 2009*).

La contaminazione della carne con ceppi di *C. difficile* implicati nelle infezioni umane solleva preoccupazioni sulla possibilità che il cibo possa essere una fonte di CDI. La principale preoccupazione è il fatto che le spore sopravvivono al processo di cottura.

Comunque, la rilevanza della contaminazione del cibo **non è chiara e non esiste alcuna prova definitiva** che legghi le fonti di cibo ad una CDI umana (*Weese et al., 2010*).

E' possibile la trasmissione dagli animali all'uomo?

In molti studi sono stati riconosciuti reservoirs animali:

Nei Paesi Bassi, il ribotipo **078** di *C. difficile* è stato ritrovato sia nell'uomo che in parecchie specie animali (bovini, maiali, cavalli) e la comparsa di questo ribotipo nell'uomo è epidemiologicamente legata alla presenza negli animali (*Goorhuis et al., 2008; Hensgens et al., 2012*).

In Slovenia, è stato dimostrato che il *C. difficile* è presente nei maiali e nei bovini in fattorie sia grandi che piccole (*Avbersek et al., 2009*).

In Australia, uno studio recente ha isolato sei diversi ribotipi di *C. difficile* da cavalli con diarrea, con una predominanza del ribotipo **012**. E' interessante comunque che il ribotipo 078, che è comune dovunque nel mondo, non è stato trovato in alcun isolato (*Thean et al., 2011*).

Peraltro, una trasmissione diretta dagli animali all'uomo della CDI non è ancora stata dimostrata e ci sono pochissime prove che i ribotipi PCR come gli 01, 014 e 027 abbiano un'origine zoonotica (*Hensgens et al., 2012*).

Si può prevenire la CDI con una vaccinazione?

La **risposta immunitaria dell'ospite** gioca un ruolo fondamentale che può giustificare le grandi disparità nelle manifestazioni cliniche della CDI, che vanno dalla colonizzazione asintomatica alla diarrea moderata alla colite fulminante e alla morte (*Madan et al., 2012*).

Aumentate concentrazioni di anticorpi contro le tossine sono state correlate a risultati favorevoli. La presenza di anticorpi diretti contro le tossine è associata ad un ridotto rischio di CDI e può anche ridurre il rischio di recidive. (*Kelly et al., 2011; Wullt et al., 2012*).

Perciò, i pazienti affetti da deficit della risposta immunitaria potrebbero beneficiare in futuro del trattamento con **somministrazione parenterale di immunoglobuline concentrate** contro le tossine o **prevenzione attraverso la vaccinazione**. Questi due approcci sono ora sotto valutazione clinica (*Loo et al., 2011; Tschudin-Sutter et al., 2012*).

LINEE GUIDA UFFICIALI

STATI UNITI/CANADA

Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) / Infectious Diseases Society of America (IDSA)	2010	Clinical Practice Guidelines for <i>Clostridium difficile</i> Infection in Adults: 2010 Update by SHEA / IDSA Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2010;31(5): 25 pages.
American Society for Microbiology (ASM)	2010	A Practical Guidance Document for the Laboratory Detection of Toxigenic <i>Clostridium difficile</i> . 2010 http://www.asm.org//images/pdf/Clinical/clostridiumdifficile9-21.pdf
Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)	2013	A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases. Clin Infect Dis. 2013;57: e22-e121
Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC)	2013	Guide to Preventing <i>Clostridium difficile</i> Infections. http://apic.org/Professional-Practice/Implementation-guides
American Academy of Pediatrics (AAP)	2013	Policy Statement : <i>Clostridium difficile</i> Infection in Infants and Children. Pediatrics 2013;131:196 -200

EUROPA

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	2009	ESCMID: Data review and recommendations for diagnosing <i>Clostridium difficile</i> -infection (CDI). Clin. Microbiol. Infect. 2009;15:1053-1066
	2009	ESCMID: Treatment guidance document for <i>Clostridium difficile</i> infection (CDI). Clin. Microbiol. Infect. 2009;15:1067-1079
Department of Health (DH/ARHAI)	2012	Updated DH/ARHAI Guidance on the Diagnosis and Reporting of <i>Clostridium difficile</i> . http://www.dh.gov.uk/health/2012/03/clostridium-difficile-6-march-2012/

AUSTRALASIA

Australasian Society for Infectious Diseases (ASID)	2011	Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of <i>Clostridium difficile</i> infection. Medical Journal of Australia 2011; 194: 353-358
---	------	--

BIBLIOGRAFIA

- Al-Eidan RA, McElney JC, Scott MG, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. J Clin Pharm Ther. 2000;25:101-109
- Avbersek J, Janezic S, Pate M, et al. Diversity of *Clostridium difficile* in pigs and other animals in Slovenia. Anaerobe 2009;15:252-255
- Barth H, Aktories K, Popoff M, et al. Binary Bacterial Toxins: Biochemistry, Biology and Applications of Common *Clostridium* and *Bacillus* Proteins. Microbiology and Molecular Biology Reviews 2004; 68:373-402
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis. 2013;57:e22-e121.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334-349.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1067-1079
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63-73
- Bloomfield MG, Sherwin JC, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: a systematic review. J. Hosp. Infect. 2012; 82:1-12
- Brown KA, Khanafer N, Daneman N, et al. Antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection (CDI): a meta-analysis. Antimicrob. Agents Chemother. 2013, 57:2326-2332
- Bouza E, Burillo A, Munoz P. Antimicrobial therapy of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Med Clin North Am. 2006;90:1141-63.
- Cartman ST, Heap JT, Kuehne SA. Et al. The emergence of "hypervirulence" in *Clostridium difficile*. Int J Med Microbiol. 2010; 300:387-395
- CDC website; <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cdiff/Cdiff-patient.html#gen>
- CDC Vital Signs. Preventing *Clostridium difficile* Infections Weekly March 9, 2012 / 61;157-162 www.cdc.gov/Vitalsigns/HAI/index.html
- Chang HT, Krezolek D, Johnson S, et al. Onset of symptoms and time to diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:926-931
- Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, et al. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. Medical Journal of Australia 2011; 194: 353-358
- Clabots CR, Johnson S, Olson MM, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis 1992;166:561-567
- Clements AC, Soares Magalhaes RH, Tatem AJ, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 : assessing the risks of further worldwide spread. Lancet. 2010;10:395-404
- *Clostridium difficile* Ribotyping Network for England and Northern Ireland. 2008/09 report
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:431-55

- Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1053-1066
- Crook DW, Walker AS, Kean Y, et al. Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection: Meta-analysis of Pivotal Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis.* 2012 ;55(S2):S93-S103.
- Department of Health NHS/UK/ Updated DH/ARHAI Guidance on the Diagnosis and Report of *Clostridium difficile*. Best Practice Guidelines. 2012
- Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-2995
- Dial S, Kezouh A, DascalA, et al. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* Infection. *Can Med Assoc J.* 2008;179:767-772
- Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the Healthcare System. *Clin Infect Dis.* 2012;55(S2):S88-92
- Dubberke ER. *Clostridium Difficile* Infection: The Scope of the Problem. *J. Hosp. Med.* 2012;7:S1-S4
- Dubberke ER, Gerding DM, Classen D. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(S1):S81-S92
- DuPont, H.L. The Search for Effective Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2011;364:473-75
- Eastwood K, Else P, Charlett A, Wilcox M. Comparison of nine commercially available *Clostridium difficile* toxin detection assays, a real-time PCR assay for *C. difficile* tcdB, and a glutamate dehydrogenase detection assay to cytotoxin testing and cytotoxigenic culture methods. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3211-7.
- Eckert C, Lalande V, Barbut F. *Clostridium difficile* infection diagnosis/ Diagnostic des infections à *Clostridium difficile*. (Article in French). *Journal des Anti-infectieux.* 2011 ;13 : 67-73
- Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, et al. Predictors of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Implications for Initial Management. *Clin Infect Dis.* 2012;55(S2):S77-87
- Freeman J, Wilcox MH. The effects of storage conditions on viability of *Clostridium difficile* vegetative cells and spores and toxin activity in human faeces. *J Clin Pathol.* 2003;56:126-8.
- Freeman J, Bauer M P, Baines S D, et al. The Changing Epidemiology of *Clostridium difficile* Infections. *Clin. Microbiol.* 2010;3:529-549.
- Gerding DN. Global Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in 2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(S1):S32-S34
- Goorhuis A, Debast SB, van Leengoed LA, et al. *Clostridium difficile* PCR Ribotype 078 : an emerging strain in humans and pigs ? *J Clin Microbiol.* 2008;46:1157-1158
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53:994-1002
- He M, Miyajima F, Roberts P, Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet* 2012. doi: 10.1038/ng.2478.
- Healthcare Associated Infection and Antimicrobial Resistance (AR HAI) Programme. Healthcare-associated infections in England: 2008-2009 Report. London: Health Protection Agency; 2009.
- Hensgens MP, Keessen EC, Squire MM, et al. *Clostridium difficile* infection in the community: a zoonotic disease ? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:635-645

- Hsu J, Abad C, Dinh M, et al. Prevention of Endemic Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infection: Reviewing the Evidence. *Am J Gastroenterol.* 2010; doi:10.1038/ajg.2010.254
- Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective Derivation and Validation of a Clinical Prediction Rule for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology.* 2009;136:1206-1214
- Jump RLP, Olds DM, Seifi N, et al. Effective Antimicrobial Stewardship in a Long-Term Care Facility through an Infectious Disease Consultation Service: Keeping a Lid on Antibiotic Use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33:1185-1192
- Kelly CP and LaMont JT. *Clostridium difficile* – More Difficult Than Ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-1940
- Kelly CP and Kyne L. The host immune response to *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol.* 2011;60:1070-1079
- Khalaf N, Crews JD, Dupont HL, et al. *Clostridium difficile* : An emerging pathogen in children. *Discovery Medicine* 2012;14:105-113
- Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al. The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Children: A Population-Based Study. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56:1401–6
- Kontra JM. *The Journal of Lancaster General Hospital.* 2011. Vol. 6- N° 2
- Kuijper EJ, Coignard B., Brazier JS. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13:18942
- Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, et al. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:194
- Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., et al. Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med* 2005; 353:2442-2449
- Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization. *N Engl J Med* 2011; 365:1693-1703
- MacCannell, DR, Louie TJ, Gregson, DB, et al. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2147-52
- Madan R, Petri WA Jr. Immune responses to *Clostridium difficile* Infection. *Trends in Molecular Medicine.* 2012;18: 658–666
- McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM, et al. Economic burden of *C. difficile* *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 282–289
- Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:387–390
- Miller M. The fascination with probiotics for *Clostridium difficile* infection: lack of evidence for prophylactic or therapeutic efficacy. *Anaerobe.* 2009;15:281-4
- Miller MA, Louie T, Mullane K, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis.* 2013;13:148.
- Mitchell BG, Gardner A. Mortality and *Clostridium difficile* infection: a review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1:20.
- Muto CA, Blank MK, Marsh JW, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* B1 strain in a university hospital using a comprehensive “bundle” approach. *Clin. Infect. Dis.* 2007;45:1266-1273
- O’Connor, JR, Johnson S, and Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic B1/NAP1/027 strain. *Gastroenterology* 2009;136:1913-24

- Planche TD, Davies, KA, Coen PG, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. The Lancet Infectious Diseases. 3 September 2013 doi:10.1016/S1473-3099(13)70200-7
- Riddle DJ, Dubberke ER. *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. Infect. Dis. Clin. North Am. 2009;23:727-743
- Riley TV, Cooper M, Bell B, et al. First Australian isolation of epidemic *Clostridium difficile* PCR ribotype 027. Med. J. Aust. 2009;190:706-708
- Rodriguez-Palacios A, Reid-Smith RJ, Staempfli HR, et al. Possible seasonality of *Clostridium difficile* in retail meat, Canada. Emerging Infect. Dis. 2009;15:802-805
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nature 2009;7:526-536
- Rupnik M, Widmer A, Zimmermann O, et al. *Clostridium difficile* Toxinotype V, Ribotype 078 in Animals and Humans. J Clin Microbiol. 2008; 46:2146
- Ryan KJ, Ray CG (editors) (2004). Sherris Medical Microbiology (4th ed.). McGraw Hill. pp. 322-4. ISBN 0-8385-8529-9
- Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:580-584
- Sharp S, Gilligan P. A Practical Guidance Document for the Laboratory Detection of Toxigenic *Clostridium difficile*. ASM. September 21, 2010
- Songer JG, Trinh HT, Killgore GE, et al. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. Emerging Infect Dis. 2009;15:819-821
- Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: New challenges from an established pathogen. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2006;73:187-197
- Thean S, Elliott B, Riley TV. *Clostridium difficile* in horses in Australia – a preliminary study. J Med Microbiol. 2011;60:1188-92
- Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Perl TM. *Clostridium difficile*: novel insights on an incessantly challenging disease. Current Opinion 2012;25:405-411
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 2013;368:407-15
- Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, et al. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Hosp Infect. 2008;70:15-20
- Weese JS, Avery B, Rousey J, et al. Detection and enumeration of *Clostridium difficile* spores in retail beef and pork. Appl Environ Microbiol. 2009;75:5009-5011
- Weese JS, Reid-Smith RJ, Avery BP, et al. Detection and characterization of *Clostridium difficile* in retail chicken. Letters in Applied Microbiology. 2009doi:10.1111/j.1472-765X.2010.02802.x
- Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, et al. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. J Hosp Infect. 2012;81:1-14
- Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, et al. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. J. Hosp Infect. 1996;34:23-30
- Wilcox MH, Shetty N, Fawley WN, et al. , Changing Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection Following the Introduction of a National Ribotyping-Based Surveillance Scheme in England. Clin Infect Dis 2012;55:1056-63.
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother 2008;62:388-96.
- Wullt M, Noren T, Ljungh A, et al. IgG antibody response to Toxins A and B in patients with *Clostridium difficile* infection. CVI 2012;19:1552-4
- Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. Emerg Infect Dis. 2010;16:604-9



**DIAGNOSI
ACCURATA**



IDENTIFICAZIONE

**INDAGINE
EPIDEMIOLOGICA**

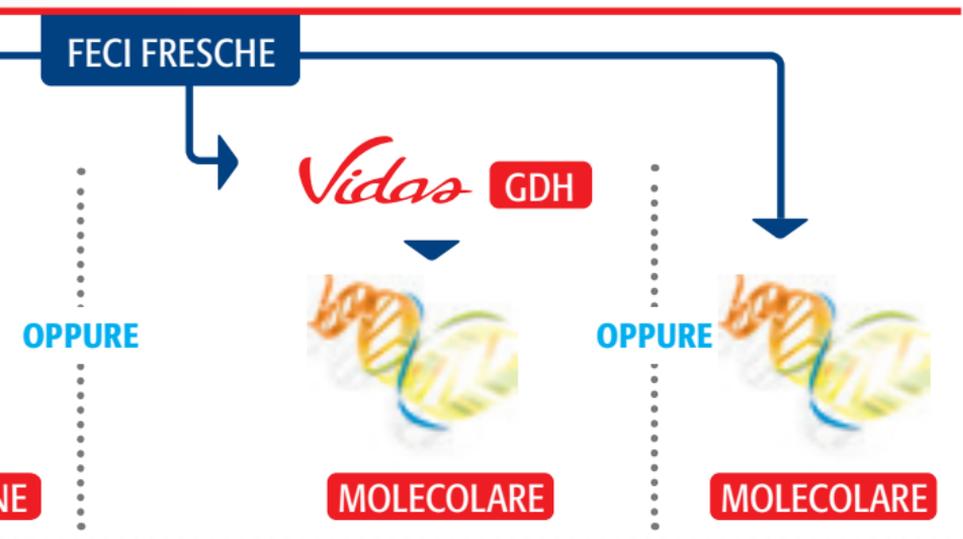
ANTIBIOGRAMMA

**TIPIZZAZIONE
DEI CEPPI**

Metodo	Nome del Prodotto	Codice
Screening	VIDAS® <i>C. difficile</i> GDH	30125
Ricerca delle tossine A e B	VIDAS® <i>C. difficile</i> Toxin A&B	30118
Coltura	chromID® <i>C. difficile</i> agar	43871
	<i>Clostridium difficile</i> agar	43431
Identificazione	VITEK® 2 ANC card	21347
	API® 20A	20300
	rapid ID 32 A	32300

LA SOLUZIONE GLOBALE PER LA RICERCA DEL *C. DIFFICILE*

bioMérieux, il vostro partner globale in microbiologia, offre la prima soluzione completa del mercato per il *C. difficile*.



api

VITEK 2™
— technology



Etest®

diversilab™
— Strain typing

Metodo	Nome del Prodotto	Codice
Antibiogramma	ATB™ ANA	142691
Tipizzazione dei ceppi	DiversiLab® <i>C. difficile</i>	410966

Consultate il vostro rappresentante di zona bioMérieux per ulteriori informazioni sulla disponibilità dei prodotti.



Sono disponibili altri libretti monotematici.
Per maggiori informazioni chiedi al rappresentante locale bioMérieux.



BE S.M.A.R.T. WITH RESISTANCE™

Solutions to Manage the Antimicrobial Resistance Threat

www.biomerieux.com/besmart

bioMérieux Italia S.p.A.
Via di Campigliano, 58
50012 – Bagno a Ripoli (FI)
Tel. : (39) 055 6449.7
Fax : (39) 055 6449.938
www.biomerieux.it
www.biomerieux.com

