

Sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile*: un audit clinico

Greta Roncarati¹, Laura Dallolio², Manuela Panico³, Paolo Pozzato⁴, Maurizio Ventrucci⁵, Carlo Descovich⁶, Patrizia Farruggia^{7*}

¹Biologo, UOC Igiene - Dipartimento Igienico Organizzativo, CIO, AUSL Bologna, ²Medico, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica sezione Igiene Università degli Studi di Bologna, ³Medico, Dirigente di Presidio, CIO, AUSL Bologna, ⁴Medico, Medicina Interna Bentivoglio, AUSL Bologna, ⁵ Medico, Direttore Medicina Interna Bentivoglio, AUSL Bologna, ⁶Medico, Direttore UOC Governo Clinico, AUSL Bologna, ⁷Medico, Direttore UOC Igiene - Dipartimento Igienico Organizzativo, CIO, AUSL Bologna

ABSTRACT

Background. Il *Clostridium difficile* (CD) è tra i microrganismi patogeni inseriti nelle liste internazionali di *alert organisms* per i quali si raccomanda una precoce identificazione e un costante monitoraggio. Nel Presidio Ospedaliero Unico dell'Azienda USL Bologna è stato implementato da parte del Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) un sistema di sorveglianza e controllo sugli "*alert organisms*". L'infezione da CD è tanto più probabile quanto più sono presenti fattori di rischio e quanto meno vengono osservate le corrette misure di controllo e sorveglianza. L'audit clinico può rappresentare un ottimo strumento per identificare, nella propria realtà locale, i fattori di rischio maggiormente associati all'infezione da CD e per individuare i comportamenti inappropriati che, se corretti, potrebbero ridurre l'incidenza delle infezioni da CD.

Obiettivi. Identificare attraverso un audit clinico in un campione di pazienti ricoverati nel Presidio Ospedaliero Unico dell'Azienda USL di Bologna l'aderenza alle misure di prevenzione e controllo e la presenza dei fattori di rischio maggiormente associati alle infezioni da CD.

Metodi. Primo step è stata la definizione degli standard assistenziali reperiti in letteratura e gli indicatori di struttura, di processo e di esito. Sono stati inclusi nell'audit clinico 132 pazienti ricoverati tra l'1/1/2010 e

il 31/12/2010 nei 9 Ospedali dell'Azienda e segnalati dal sistema di sorveglianza aziendale con diagnosi positiva di CD. Due revisori indipendenti hanno estratto dalle cartelle cliniche tutte le informazioni necessarie per la conduzione dell'audit.

Risultati. I dati dimostrano sia un'elevata percentuale di pazienti che prima del ricovero faceva uso di antibiotici (98%) e di inibitori di pompa protonica (91%), sia un limitato utilizzo nei reparti di degenza di strumenti assistenziali sicuri, quali triturapadelle (67%) e schede di prevenzione (64%). Una discreta percentuale di pazienti è stata sottoposta a una precedente indagine endoscopica (11%) e a recente ricovero (12%).

Limiti. Dal momento che le indagini microbiologiche non vengono effettuate su tutti i pazienti ricoverati ma solo su richiesta delle UU.OO., i casi di infezione da CD potrebbero essere sottostimati.

Conclusioni. Sulla base dei risultati dell'audit il gruppo aziendale sta sviluppando azioni di miglioramento volte a modificare comportamenti inappropriati che costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo di CDI. L'audit clinico come strumento privilegiato di approccio costruttivo si è dimostrato efficace e partecipato tra le varie professioni coinvolte.

Citazione. Roncarati G, Dallolio L, Panico M et al. Sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile*: un audit clinico. Evidence 2012;4(6): e1000019.

Ricevuto 27 aprile 2012 | **Accettato** 15 luglio 2012 | **Pubblicato** 24 ottobre 2012

Copyright. 2012 Roncarati. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato; sottoposto a peer-review.

* E-mail: patrizia.farruggia@ausl.bologna.it

BACKGROUND

Il *Clostridium difficile* (CD) è inserito nelle liste di *alert organism* internazionali e nazionali per la sua pericolosità legata sia a grande diffusibilità, sia all'incremento delle resistenze¹.

In Italia, il documento di indirizzo "Prevenzione e controllo delle infezioni da *Clostridium difficile*" della Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie (SIMPIOS) raccomanda il mantenimento di una sorveglianza attiva, una delle misure più efficaci per la prevenzione e il controllo delle infezioni. Tale sorveglianza costituisce una componente essenziale dei programmi di controllo in ospedale ed è efficace nel ridurre la frequenza di infezioni ospedaliere².

La sorveglianza di eventi sanitari è definita come la raccolta continuativa-progressiva e sistematica, l'analisi e l'interpretazione di dati sanitari, essenziali per pianificare, sviluppare e valutare le attività di controllo, il tutto strettamente integrato con una tempestiva divulgazione di questi dati ai soggetti responsabili per il controllo e la prevenzione³. Ovviamente, la finalità ultima della sorveglianza è quella di indirizzare interventi per il miglioramento del livello di salute di una popolazione. Le sorveglianze possono essere attivate su temi specifici, relativi a sedi di infezioni, a infezioni correlate a *devices*, ovvero essere attivate in pazienti o reparti considerati ad alto rischio.

Un settore strategico in cui prevedere la sorveglianza attiva è il laboratorio di microbiologia, soprattutto per quanto riguarda il controllo dei microrganismi multiresistenti. Tale sorveglianza costituisce infatti una componente fondamentale di ogni programma di controllo, in quanto permette di identificare ceppi emergenti di patogeni resistenti, di monitorare i trends epidemiologici e di misurare l'efficacia degli interventi⁴.

Il CD è un bacillo Gram positivo, anaerobio, sporigeno, largamente diffuso nel suolo; in ambito clinico è responsabile della *CD infection* (CDI) e della *CD associated diarrhoea* (CDAD).

Il CD è in grado di colonizzare la microflora intestinale degli esseri umani; si stima infatti che circa il 70% dei neonati ne sia portatore sano. Il contatto col batterio avverrebbe alla nascita durante il passaggio nel canale del parto, ma grazie alla mancanza dei recettori per la tossina non si ha la manifestazione dei sintomi. Negli adulti la percentuale di portatori sani è minore (3-4%), all'azione svolta dai batteri della flora intestinale i quali competono col microrganismo⁵.

Tra i diversi ceppi di CD alcuni non producono tossine e non sono patogeni; sono di interesse clinico solo i ceppi che producono enterotossina A e/o citotossina B. La tossina B ha attività citotossica più potente della tossina A.

La gravità delle CDI è variabile: l'infezione si può manifestare come diarrea lieve, ma può anche giungere a

determinare colite pseudomembranosa, megacolon tossico e perforazione intestinale. Le manifestazioni cliniche gravi, alle quali soprattutto si associa un elevato rischio di mortalità, sono più frequenti quando l'infezione è sostenuta da nuovi ceppi più virulenti⁶.

L'infezione da *C. difficile* è spesso di origine nosocomiale e si manifesta con discreta frequenza con carattere epidemico⁷.

Uno degli aspetti più critici delle infezioni da *C. difficile*, è costituito dalla frequenza di recidive, che compaiono in una elevata percentuale di casi anche in pazienti trattati appropriatamente, in genere entro 4-8 settimane dal termine della terapia antibiotica.

L'uso di antibiotici costituisce un fattore favorente lo sviluppo delle infezioni da CD, in quanto determina alterazioni della microflora intestinale che favoriscono la proliferazione del batterio, e selezionano ceppi resistenti nei confronti di farmaci come i fluorochinoloni e le cefalosporine di terza generazione⁸. Per tale ragione, le misure di prevenzione e controllo hanno acquisito sempre più importanza nelle strategie per migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici. In questo ambito, la presenza di CD in popolazioni specifiche costituisce un indicatore di esito dell'uso appropriato degli antibiotici.

OBIETTIVI

Lo scopo di questo audit clinico è stato quello di stimare i fattori di rischio maggiormente associati alle infezioni da CD nel presidio ospedaliero unico dell'Azienda USL Bologna nel periodo 1 gennaio - 31 dicembre 2010 e di valutare l'aderenza alle misure di sorveglianza raccomandate.

METODI

È stato costituito un gruppo multiprofessionale che, sulla base di una revisione sistematica della letteratura, ha individuato gli standard assistenziali e gli indicatori per misurare eventuali scostamenti della pratica corrente^{2,6,9}.

L'indicatore, come descritto dalla *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*, non è una misura diretta della qualità, ma una misura quantitativa della performance che può essere impiegata per monitorare e migliorare la qualità di importanti funzioni di direzione, di amministrazione, cliniche e di supporto in grado di influenzare gli esiti dei pazienti¹⁰.

In particolare, per verificare lo scostamento dagli standard, sono stati presi in considerazione i seguenti indicatori:

- Ricoveri precedenti il ricovero indice (CD pos)
- Percentuale di pazienti in terapia con inibitori della pompa protonica (PPI)
- Percentuale di pazienti in terapia antibiotica non mirata al trattamento dell'infezione da CD
- Percentuale di pazienti che hanno eseguito un'indagine

endoscopica

- Percentuale di pazienti con precedenti interventi chirurgici maggiori
- Percentuale di pazienti ricoverati in reparti con lavapadelle
- Percentuale di pazienti ricoverati in reparti con triturapadelle
- Percentuale di pazienti ricoverati in reparti con scheda prevenzione

Nel periodo 1 gennaio - 31 dicembre 2010 il laboratorio ha segnalato 148 pazienti con positività alle tossine del CD. Sono state reperite 132 cartelle cliniche (online o cartacee), mentre 16 non sono pervenute per ragioni medico-legali, di archiviazione o altre motivazioni. Quindi, due revisori indipendenti hanno estratto dalle cartelle le informazioni necessarie per la conduzione dell'audit: utilizzo di farmaci, precedenti ospedalizzazioni, indagini strumentali. Tutti i dati sono stati inseriti in un database creato con il software Epi-INFO e analizzati con il software STATA 11.

RISULTATI

La diagnosi di CDI si è basata su una combinazione di aspetti clinici (es. diarrea, colite pseudomembranosa, megacolon tossico) e dati di laboratorio; infatti, come raccomandato da linee guida nazionali e internazionali, la diagnosi clinica deve sempre essere confermata dall'indagine laboratoristica^{2,6}.

La tabella 1 riporta la distribuzione dei 132 casi con diagnosi di CDI nei 9 presidi ospedalieri dell'Azienda USL Bologna. 53 (40%) dei pazienti erano maschi e 79 (60%) femmine. L'età media era di 82 anni (range 59-101) e i pazienti di età superiore a 65 anni erano il 98%.

Dall'analisi dei dati riportati nella tabella 2, risulta che uno quasi tutti i pazienti facevano uso di antibiotici (98%) e di inibitori di pompa protonica (91%) prima del ricovero indice, ovvero quando è risultato positivo all'indagine laboratoristica.

L'analisi dei dati ha riscontrato inoltre uno scarso utilizzo di strumenti assistenziali sicuri nelle UU.OO. di degenza, quali triturapadelle (67%) e lavapadelle (60%), oltre che una limitata percentuale (64%) di presenza e compilazione delle schede di prevenzione secondo specifiche procedure aziendali. Infine, una certa percentuale di pazienti è stata sottoposta a una precedente indagine endoscopica (11%) e a recente ricovero (12%).

Su queste basi il gruppo di lavoro aziendale sta sviluppando azioni di miglioramento volte a modificare comportamenti professionali inappropriati che costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni da CD.

DISCUSSIONE

Il CD è la causa più frequente di diarrea nosocomiale, rappresentando il 15-25% di tutti gli episodi di diarrea

Tabella 1. Distribuzione dei 132 casi di infezione da CD

	N°	(%)
Maggiore	27	(20,5)
Bellaria	16	(12,1)
Bazzano	1	(0,7)
Bentivoglio	22	(16,7)
Budrio	28	(21,2)
Loiano	18	(13,6)
Porretta	9	(6,8)
San Giovanni in Persiceto	8	(6,0)
Vergato	3	(2,1)

Tabella 2. Indicatori rilevati nei 132 casi di infezione da CD

	N°	(%)
Ricoveri precedenti il ricovero indice	36	(27)
Pazienti in terapia con PPI	120	(91)
Pazienti in terapia antibiotica non mirata all'infezione da Clostridium	129	(98)
Pazienti che hanno eseguito un'indagine endoscopica	15	(11)
Pazienti con pregressi interventi chirurgici	15	(11)
Pazienti ricoverati in reparti con lavapadelle	79	(60)
Pazienti ricoverati in reparti con triturapadelle	88	(67)
Pazienti ricoverati in reparti con scheda prevenzione	84	(64)

associata ad antibiotici, che può complicarsi con la colite pseudomembranosa, il megacolon tossico, perforazione del colon e conseguente sepsi. La colite da CD è più frequente nei soggetti anziani, defedati, sottoposti a trattamento antibiotico, a interventi chirurgici sull'apparato digerente e in quelli con lunga ospedalizzazione. Il CD rappresenta uno dei maggiori patogeni nosocomiali sia in pazienti ricoverati in strutture per acuti sia in residenti di lungodegenze; in tali ambiti sono state riportate diverse epidemie e cluster di infezione. La colonizzazione intestinale da parte di *C. difficile* può essere di provenienza endogena e più frequentemente esogena. Solo il 2-3% degli adulti sani sono portatori asintomatici di *C. difficile*, mentre l'incidenza di portatori asintomatici nei bambini di età inferiore a 1 anno può arrivare sino al 70%. Il tasso di colonizzazione negli adulti ospedalizzati e nei residenti delle lungodegenze varia notevolmente e i tassi di incidenza di diarrea causata da CD in ospedale variano da 1 a 30 casi ogni 1.000 dimessi⁷.

In linea con i dati della letteratura, nel nostro studio l'assunzione di antibiotici è strettamente associata allo

sviluppo delle CDI: infatti nel 98% dei pazienti è stato documentato un pregresso uso di antibiotici. Il loro uso provoca alterazioni della microflora intestinale favorendo la proliferazione del batterio, oltre a selezionare mutanti di CD resistenti nei confronti di farmaci come i fluoroquinoloni e le cefalosporine di terza generazione¹¹.

Anche l'utilizzo di PPI è un potenziale fattore di rischio in quanto, sopprimendo la secrezione acida gastrica, consente ai batteri di raggiungere l'intestino e di elaborare le tossine^{12,13}. Nel nostro audit il 91% dei pazienti con infezione da CD fa uso di PPI.

Numerosi sono le determinanti epidemiologiche che favoriscono l'insorgenza delle infezioni in ambito assistenziale, in primo luogo l'aumentata suscettibilità dei pazienti ospedalizzati spesso con grave compromissione delle difese immunitarie dovuta sia alle comorbidità che alle terapie effettuate. Soggetti nelle età estreme della vita come prematuri o anziani, pazienti con patologie croniche come neoplasie, insufficienza renale, diabete sono particolarmente suscettibili all'aggressione da parte di microrganismi patogeni come il CD.

Gli strumenti a fibre ottiche utilizzati per l'endoscopia gastrointestinale sono facilmente contaminati da spore di CD dopo il loro utilizzo; tuttavia la corretta applicazione delle procedure standard di trattamento, che prevedono detersione e disinfezione di alto livello, previene possibili trasmissioni del CD². Diversi meccanismi sono stati utilizzati per spiegare l'aumentata suscettibilità delle CDI dopo l'indagine endoscopica: oltre a una possibile contaminazione attraverso lo strumento si può ipotizzare anche una alterazione della flora microbica intestinale in seguito alla pulizia intestinale, come anche l'esposizione agli antibiotici somministrati in casi di profilassi dell'endocardite batterica in soggetti affetti da valvulopatie^{14,15,16}.

La messa in atto delle raccomandazioni relative alle precauzioni da trasmissione, sintetizzate nelle linee guida nazionali e internazionali, sono uno dei processi ritenuti irrinunciabili sia per l'interruzione della trasmissione delle infezioni tra i pazienti sia per la protezione degli operatori dal contagio^{2,6}.

LIMITI

Nel nostro campione le diagnosi di infezione da CD possono essere sottostimate: infatti, le indagini svolte sono effettuate solo su richiesta delle UU.OO. mediante una sorveglianza di laboratorio, e non su base di sorveglianza attiva del CD.

CONCLUSIONI

L'audit clinico come strumento di verifica e revisione della qualità dell'assistenza si è dimostrato efficace e partecipato tra le varie professionalità coinvolte. L'adozione di adeguate strategie per l'utilizzo degli antibioti-

ci e dei PPI ha dimostrato di avere un elevato impatto epidemiologico sulle condizioni cliniche associate all'infezione da CD. Nell'approccio alla pratica assistenziale, il controllo delle infezioni è considerato attività indispensabile a garantire la sicurezza del paziente: tutto il personale di assistenza, ciascuno secondo le proprie competenze, è direttamente responsabile della corretta applicazione delle attività di prevenzione e controllo, unico mezzo per ridurre le infezioni da CD.

L'audit ha permesso al gruppo di lavoro e a tutti i partecipanti di calibrare strumenti e metodi in un progetto trasversale che coinvolga differenti professionalità per diversa competenza. I risultati in termini di partecipazione e condivisione del progetto permettono di sperare che l'audit possa essere identificato come efficace strumento di implementazione al cambiamento.

Per quanto concerne i risultati degli indicatori, nonostante gli sforzi formativi messi in campo negli anni scorsi, rimangono discreti margini di miglioramento sia sul piano culturale-formativo che da un punto di vista organizzativo, in particolare sull'applicazione sistematica delle specifiche misure di prevenzione e revisione dell'appropriatezza dell'uso di antibiotici e inibitori di pompa protonica.

La predisposizione di una maggiore uniformità dei programmi di sorveglianza attiva, soprattutto a livello nazionale, che includano la documentazione dei trend epidemiologici, il riconoscimento di ceppi antibiotico-resistenti emergenti, la valutazione delle epidemie, strategie per migliorare l'appropriatezza dell'uso degli antibiotici, e la possibilità di condividere i dati per incrementare l'efficacia dei programmi stessi, potrebbe risultare la migliore strategia per la prevenzione e il controllo dei casi di CDI.

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Ideazione e disegno dello studio: Maurizio Ventrucci, Carlo Descovich, Patrizia Farruggia

Acquisizione, analisi e interpretazione dei dati: Greta Roncarati, Laura Dallolio, Manuela Panico

Stesura dell'articolo: Greta Roncarati, Laura Dallolio, Manuela Panico, Paolo Pozzato

Revisione critica di importanti contributi intellettuali: Maurizio Ventrucci, Carlo Descovich, Patrizia Farruggia

Approvazione finale della versione da pubblicare: Carlo Descovich, Patrizia Farruggia

BIBLIOGRAFIA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Clostridium difficile infection. Disponibile a: www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/clostridium_difficile_infection/Pages/index.aspx. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012
2. Prevenzione e controllo delle infezioni da Clostridium difficile. Giornale Italiano Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie (GIMPIOS)

- 2011;1(Suppl. 1) al n. 2 Aprile-Giugno.
3. Thacker SB, Parrish RG, Trowbridge FL. A method for evaluating systems of epidemiological surveillance. *World Health Stat Q.* 1988;41:11-8
 4. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (CDC 2006). Disponibile a: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROGuideline2006.pdf>. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012
 5. Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jul;51:2-7.
 6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC 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.
 7. Caminati A, Farruggia P, Mazzoni R, Casolari C, Nanetti A, Arlotti M, et al. Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria - Sorveglianza e controllo. Dossier 123 Agenzia Sanitaria Regionale della Regione Emilia-Romagna, 2006.
 8. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009 Jul;7:526-36.
 9. Vearncombe M, Cividino M, Gardam M, et al. Best Practices Document for the Management of *Clostridium difficile* in All Healthcare Settings. Ministry of Health and Long-Term Care. Public Health Division, Provincial Infectious Diseases Advisory Committee, May, 2010. Disponibile a: http://ricn.on.ca/photos/custom/CWICNfiles/bp_cdif_revised%20Jan%202009.pdf. Ultimo accesso: 24 ottobre 2012
 10. McGreevey C, Nadzam D, Corbin L. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations' Indicator Measurement System. *Comput Nurs* 1997;15(Suppl 2):S87-94.
 11. Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. European Study Group on *Clostridium difficile* (ESGCD). Multidrug resistance in European *Clostridium difficile* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2227-34.
 12. Leonard J, Marshall JK, Maoyyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047-56.
 13. Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, Kudva DR, Musher DM. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:2359-63.
 14. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* 1998;129:1012-9.
 15. Mai V, Greenwald B, Morris JG Jr, Raufman JP, Stine OC. Effect of bowel preparation and colonoscopy on post-procedure intestinal microbiota composition. *Gut* 2006;55:1822-3.
 16. Muscarella LF. Evaluation of the risk of transmission of bacterial biofilms and *Clostridium difficile* during gastrointestinal endoscopy. *Gastroenterol Nurs* 2010;33:28-35.