

BUSARDO' F.P. (\*), DI SANZO M.A. (\*), NAPOLETANO S. (\*).

**L'applicazione delle buone pratiche cliniche per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza e le ricadute medico-legali. L'esempio del Clostridium difficile presso il Policlinico Umberto I di Roma.**

**The implementation of Good Clinical Practice for the control of healthcare-associated infections and medico-legal implications. The example of Clostridium difficile at Policlinico Umberto I in Rome.**

Lavoro presentato al I Congresso Nazionale della Società Scientifica COMLAS. Siena 9-10-11 Ottobre 2014.

Paper presented at the I National Meeting of the Scientific Society COMLAS. Siena, Italy, Oct. 9-10-11, 2014.

(\*) Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore. Università degli Studi di Roma "Sapienza". Viale Regina Elena 336, 00199 Roma. Corresponding Author: [fra.busardo@libero.it](mailto:fra.busardo@libero.it)

### **Abstract**

The classical notion of healthcare-associated infection (HAI) includes the infectious processes of hospitalized patients, which are not present in incubation when the patient is hospitalized, and those infectious processes that develop in discharged patients but related to the incubation time during the hospitalization period, including those related to the biological risk for health personnel. The current definition includes all infectious processes related to hospital care procedures although not strictly associated to the hospital (WHO - Global patient safety challenge, 2005-2006).

In the field of HAI, special attention should be paid to the so-called "alert" germs. They are epidemiologically important microorganisms that can spread rapidly, for which it is appropriate to activate specific actions since there is a single case of infection.

The main purpose of this work is the analysis of procedures for the implementation of hospital Guidelines at the Policlinico Umberto I in Rome for the prevention and control of the

infections related to the germ alert: *Clostridium difficile*. The main objective of the hospital guidelines, intended as contextualized application of best practices, is the containment and reduction of the transmission of infections due to *Clostridium difficile* in the hospital environment through an effective surveillance system, an adequate prevention, an early diagnosis and a prompt treatment. For the importance that HAI are assuming in the proceedings regarding health care especially in public hospitals a secondary objective is to build a model of the procedure with clear steps, suitable to be used for the defense of hospitals in Court, which have to provide the proof of the correctness of the procedures put in place for the control of HAI.

**Keywords:** Healthcare-associated infection (HAI), *Clostridium difficile*, Good Clinical Practices

### **Riassunto**

La nozione classica di infezione correlata all'assistenza (ICA) comprende i processi infettivi di pazienti ospedalizzati, non presenti in incubazione al momento dell'ingresso in ospedale, e i processi infettivi che si sviluppano in pazienti dimessi ma riferibili per tempo di incubazione al ricovero ospedaliero, ivi compresi quelli legati al rischio biologico per il personale sanitario. La concezione attuale contempla peraltro una accezione più ampia poiché attrae all'interno delle ICA tutti i processi infettivi correlati alle procedure assistenziali benché non strettamente ospedalieri (O.M.S. - Global patient safety challenge, 2005-2006).

Nell'ambito delle ICA, particolare attenzione deve esser posta ai cosiddetti germi sentinella o "alert". Trattasi di microrganismi rilevanti sotto il profilo epidemiologico, in grado di diffondersi rapidamente, per i quali è opportuno attivare interventi specifici quando si verifica un singolo caso di infezione.

Scopo principale del lavoro è l'analisi delle procedure di attuazione delle linee guida aziendali nel Policlinico Umberto I di Roma per la prevenzione ed il controllo delle infezioni correlate ad un germe alert: il *Clostridium difficile*. L'obiettivo principale delle LG aziendali, intese come applicazione contestualizzata di best practices, è innanzitutto il contenimento e la

riduzione, per quanto possibile, della trasmissione dell'infezione da Clostridium difficile in ambito ospedaliero attraverso un efficace sistema di sorveglianza, una adeguata prevenzione, una diagnosi precoce ed un tempestivo trattamento. Per la rilevanza che le ICA vanno assumendo nell'ambito del contenzioso sanitario riguardante in particolare gli ospedali pubblici si prospetta come obiettivo secondario quello di costruire un modello di procedura documentabile nei suoi passaggi, idonea ad essere utilizzata anche per la difesa tecnica delle aziende ospedaliere, in capo alle quali è fatto obbligo - in sede di giudizio - la dimostrazione della correttezza delle procedure messe in atto per il controllo delle ICA.

**Parole chiave:** Infezioni correlate all'assistenza (ICA), Clostridium difficile, Buone Pratiche cliniche

## **Introduzione**

La nozione classica di infezione correlata all'assistenza (ICA) comprende i processi infettivi di pazienti ospedalizzati, non presenti in incubazione al momento dell'ingresso in ospedale, e i processi infettivi che si sviluppano in pazienti dimessi ma riferibili per tempo di incubazione al ricovero ospedaliero, ivi compresi quelli legati al rischio biologico per il personale sanitario. La concezione attuale contempla peraltro una accezione più ampia poiché attrae all'interno delle ICA tutti i processi infettivi correlati alle procedure assistenziali benché non strettamente ospedalieri (O.M.S. - Global patient safety challenge, 2005-2006) [1].

Le ICA rappresentano dunque entità morbose che colpiscono soggetti che hanno fatto ingresso in luoghi di cura in relazione agli accertamenti e trattamenti cui

sono stati sottoposti, che non esistevano precedentemente all'accertamento/trattamento e si sono sovrapposte ai processi patologici per i quali il soggetto è stato accolto nella struttura in questione, complicandoli e aggravandoli, almeno temporaneamente. Deve essere pertanto compresa nell'ambito della definizione la possibilità che una ICA insorga in un soggetto sostanzialmente sano, sottoposto ad accertamenti più o meno complessi (in regime di ricovero o meno) per sospetta patologia, nel quale l'infezione si determina in rapporto alla esecuzione di procedure diagnostiche. Il fenomeno è indubbiamente significativo, sebbene amplificato da una informazione di tipo divulgativo non sempre professionale che tende ad esaltarne i connotati di intollerabilità sociale sulla scorta dell'idea – apparentemente ineccepibile – che l'ospedale, essendo luogo istituzionalmente deputato alla promozione della salute, non può essere momento di produzione di ulteriore malattia [2].

Nell'ambito delle ICA, particolare attenzione deve esser posta ai cosiddetti germi sentinella o “alert”. Trattasi di microrganismi rilevanti sotto il profilo epidemiologico, in grado di diffondersi rapidamente, per i quali è opportuno attivare interventi specifici quando si verifica un singolo caso di infezione. Non a caso i sistemi di controllo del rischio clinico operativi a livello nazionale prevedono specifici programmi di monitoraggio dei microrganismi in questione. Essi diffondono importanti resistenze agli antibiotici, pertanto la loro presenza determina importanti decisioni e cambiamenti sia in ambito assistenziale che terapeutico [3].

Scopo principale del lavoro è l'analisi delle procedure di attuazione delle linee guida aziendali nel Policlinico Umberto I di Roma per la prevenzione ed il controllo delle infezioni correlate ad un germe alert: il *Clostridium difficile*.

L'obiettivo principale delle LG aziendali, intese come applicazione contestualizzata di *best practices*, è innanzitutto il contenimento e la riduzione, per quanto possibile, della trasmissione dell'infezione da *Clostridium difficile* in ambito ospedaliero attraverso un efficace sistema di sorveglianza, una adeguata prevenzione, una diagnosi precoce ed un tempestivo trattamento. Per la rilevanza che le ICA vanno assumendo nell'ambito del contenzioso sanitario riguardante in particolare gli ospedali pubblici si prospetta come obiettivo secondario quello di costruire un modello di procedura documentabile nei suoi passaggi, idonea ad essere utilizzata anche per la difesa tecnica delle aziende ospedaliere, in capo alle quali è fatto obbligo - in sede di giudizio - la dimostrazione della correttezza delle procedure messe in atto per il controllo delle ICA.

### **Perché il *Clostridium difficile*?**

Il *Clostridium difficile* è considerato il principale patogeno delle epidemie di diarrea in ambito ospedaliero; in particolare vengono documentati negli Stati Uniti da 300.000 a 3 milioni di casi di diarrea e colite da *Clostridium difficile* ogni anno, pari al 70-80% dei casi di diarrea ospedaliera.

Secondo Bartlett ed altri Autori (2002) *Clostridium difficile* è responsabile del 10-20% dei casi di diarrea associata agli antibiotici, del 50-75% dei casi di colite associata agli antibiotici e di oltre il 90% di colite pseudomembranosa associata agli antibiotici) [4].

Il *Clostridium difficile* può causare colonizzazione intestinale, diarrea, colite e gravi quadri di CPM.

Si tratta di un bacillo Gram positivo, anaerobio, sporigeno. I ceppi di interesse clinico sono produttori di tossine responsabili dell'azione patogena: la tossina A e la tossina B.

La tossina A è una enterotossina con lieve attività citotossica. Determina alterazioni strutturali della mucosa intestinale con formazione di infiltrati di granulociti polimorfonucleati. Danneggia i villi intestinali distruggendo gli orletti a spazzola della membrana provocando modificazione della secrezione di liquidi. Il danno alla mucosa può arrivare all'erosione.

La tossina B è una potente citotossina. Ha un effetto citopatico con azione patogena 1000 volte più potente della tossina A. È una delle più potenti citotossine conosciute: un solo picogrammo può produrre l'effetto citotossico. La tossina B causa lesioni e desquamazione delle cellule epiteliali con conseguente formazione di pseudomembrane. I principali effetti citotossici sono: perdita di potassio intracellulare, inibizione della sintesi proteica e degli acidi nucleici.

Il paziente colonizzato/infetto da *Clostridium difficile* e la fonte primaria:

- nelle feci di adulti asintomatici immunocompetenti *Clostridium difficile* è riscontrabile in circa il 3% dei casi: in larga misura si tratta di ceppi non patogeni, circa il 0,6% sono ceppi produttori di tossina.

I portatori asintomatici rappresentano un reservoir di *Clostridium difficile* che può contribuire alla sua disseminazione nell'ambiente. Nei soggetti ospedalizzati il numero di colonizzati raggiunge il 7-25 %, con una percentuale di ceppi produttori di tossina del 2-8%.

Al fine di un corretto inquadramento del problema delle ICA da *Clostridium difficile*, gli Autori riportano i dati rilevati dal Sistema di monitoraggio "Mercurio" dell'Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I di Roma. Tale

sistema di monitoraggio a seguito della rilevazione trasmette i dati al Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) e al Clinical Risk Manager dell'azienda.

Dal sistema sono state selezionate, a scopo esemplificativo, due giornate random: 12/06/2014 e 01/08/2014. Quest'ultima data rappresenta l'ultimo giorno antecedente all'introduzione delle "Linee guida aziendali per la prevenzione ed il controllo delle infezioni da Clostridium difficile".

I dati ottenuti sono riportati in Tabella I e II (riportate in appendice)

Nelle due giornate di monitoraggio sono state rilevate rispettivamente 9 e 7 ICA da Clostridium difficile, la distribuzione per Unità assistenziali è riportata nelle Tabelle III e IV (riportate in appendice). Al fine di un corretto inquadramento dei singoli casi è doveroso richiamare i criteri riportati dal National Clostridium difficile Standards Group: Report to the Department of Health [5]. È definito "caso" ogni paziente con diarrea non attribuibile ad altre cause, con la concomitante positività del test per la ricerca della tossina e/o evidenza endoscopica di CPM. Lo stesso documento fornisce la definizione di "epidemia" da Clostridium difficile: due o più casi correlati in base al periodo ed alla località di contaminazione, in accordo con la casistica.

Secondo le definizioni soprariportate nelle due giornate monitorate vi sono stati: 2 casi e 3 epidemie il 12 Giugno e 3 casi e 2 epidemie l'1 Agosto (Tabelle III e IV).

### **Implementazione contestualizzata di *best practices***

Una efficace strategia di prevenzione delle infezioni da Clostridium difficile deve essere orientata verso due linee d'azione: minore esposizione all'agente infettante e riduzione delle cause predisponenti [6-16].

**1. Individuazione ed osservazione mirata dei soggetti a rischio:**

- a) Età avanzata.
- b) Trattamenti antibiotici protratti e combinati (soprattutto se con utilizzo di cefalosporine, clindamicina, amoxicillina o ampicillina).
- c) Lunga degenza ospedaliera.
- d) Degenza in reparti a maggior rischio (UTI, chirurgici).

**2. Identificazione precoce dei casi:**

diarrea non attribuibile ad altre cause con test di laboratorio positivo o evidenza endoscopica di CPM.

**3. Isolamento del paziente (se unico caso) o coartazione dei pazienti infetti**

**(se più casi)**, con osservanza stretta delle misure di isolamento da contatto\*\*. Si segnala come sia rilevante, nel contesto dell'infezione da *Clostridium difficile*, evitare che i pazienti infetti condividano con i pazienti non infetti l'uso dei servizi igienici. Si veda a tale riguardo il documento sull'MRSA per gli aspetti pratici dell'isolamento da contatto, che sono comuni ad entrambi i patogeni (LG/120906.06).

**4. Applicazione delle misure igieniche:**

- a) *Lavaggio mani*: la contaminazione delle mani di operatori sanitari e pazienti con *Clostridium difficile* è un'importante via di trasmissione e vi è una forte correlazione tra contaminazione delle mani e intensità della contaminazione ambientale. Per questo l'igiene delle mani (appropriato lavaggio e uso corretto di guanti protettivi) e l'igiene ambientale sono componenti fondamentali del programma di prevenzione della trasmissione di *Clostridium difficile*.
- b) *Corretto utilizzo dei guanti e dei DPI*: una corretta igiene delle mani prevede l'utilizzo di guanti che, anche se non forniscono una protezione completa,



riducono il rischio di trasmissione; e quindi vivamente raccomandato il loro impiego al fine di: ridurre la contaminazione transitoria delle mani degli operatori, che può essere poi trasmessa ad altro paziente; ridurre il rischio del personale di acquisire l'infezione dal paziente o dall'ambiente contaminato. E importante rimuovere prontamente i guanti contaminati, eliminandoli come materiale potenzialmente infetto, prima di toccare superfici non contaminate ed eseguire immediato lavaggio con acqua e detergente antisettico.

c) *Disinfezione di strumentario ed attrezzature*: in particolar modo si deve focalizzare l'attenzione su quattro punti critici: a) usare preferibilmente materiali monouso da eliminare subito dopo l'impiego in appositi contenitori posti all'interno della stanza; b) alcune tipologie di dispositivi, che per loro natura non sono di facile trattamento (es. bracciali per pressione, stetoscopi e ossimetri) devono essere di impiego personalizzato e comunque sottoposti ad accurata pulizia e disinfezione dopo l'uso; c) un'attenzione particolare meritano i dispositivi per la rilevazione della temperatura. Si ricorda che anche i termometri elettronici sono stati associati al rischio di trasmissione. d) tutto lo strumentario ed i dispositivi medici riutilizzabili devono essere sottoposti a decontaminazione subito dopo l'uso, seguita da detersione e, secondo i casi, da sterilizzazione o disinfezione con un prodotto ad attività sporicida, operando con concentrazioni d'uso e tempo d'azione idonei a garantirne l'efficacia.

d) *Sanificazione e disinfezione ambientale secondo le indicazioni riportate nella "Guida all'uso dei disinfettanti"*. I disinfettanti ambientali più idonei sono i prodotti a base di cloro o di polifenoli.

**5. Appropriato utilizzo dei farmaci antibiotici nella profilassi preoperatoria e nella terapia:**

- a) Scelta del principio attivo idoneo.
- b) Tempi di somministrazione.
- c) Dosaggio.
- d) Durata della terapia o della profilassi.

### **Risultati attesi e conclusioni**

Le infezioni da *Clostridium difficile* rappresentano un indice correlabile non solo alla corretta applicazione delle norme igieniche (lavaggio mani, utilizzo dei guanti, norme di disinfezione e sanificazione, procedure comportamentali, norme di isolamento) ma anche, e soprattutto, alla politica antibiotica aziendale (profilassi preoperatoria, terapia).

La sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile* può quindi essere adottata quale strumento di monitoraggio sulla corretta applicazione delle procedure per il controllo delle infezioni ospedaliere. Può inoltre risultare uno strumento per la segnalazione di eventuali lacune del sistema e suggeritore di interventi correttivi laddove se ne evidenziassero le necessità [2-3].

Per la possibilità di cluster epidemici in ospedale ed il rischio di forme clinicamente gravi, è indispensabile mantenere una sorveglianza attiva dell'infezione. Per questo motivo, *Clostridium difficile* è inserito nella lista di microrganismi *alert*. È responsabilità del Medico di Guardia del reparto effettuare segnalazione immediata all'Infettivologo di Guardia e al Dirigente Medico di Direzione Sanitaria.

Pertanto i principali risultati attesi a medio termine dall'applicazione di tali linee guida possono essere riassunti nei seguenti punti:

- Riduzione dei trends delle ICA correlate a *Clostridium difficile*.

- Aumento nella capacità di gestione e prevenzione efficace dei singoli casi e eventi epidemici.
- Valutazione dell'efficacia dei piani di miglioramento attraverso metodi di misurazione diretta (incidenza e rilevazione tramite il Sistema di monitoraggio Mercurio delle ICA da *Clostridium difficile*) ed indiretta (consumo di antibiotici).

Su un più lungo periodo potranno essere individuati criteri di misurazione più sofisticati, correlati per esempio alla quantificazione della riduzione dei costi sanitari globali (per acquisto di antibiotici, per riduzione delle giornate di degenza e per miglioramento degli *outcomes* nei pazienti).

Un aspetto accessorio, ma non trascurabile, è rappresentato dalla possibilità di utilizzazione in chiave medico-legale della documentazione relativa al monitoraggio delle ICA, alle strategie di controllo e trattamento adottate in concreto nei singoli casi (che possono non emergere o non emergere appieno dalla lettura della cartella clinica) nell'ottica di una migliorata capacità di documentazione di procedure corrette e di *best practices* in sede di contenzioso giudiziario.

**Bibliografia:**

- 1) Pittet D., Allegranzi B., Storr J., Donaldson L.: *'Clean Care is Safer Care': the Global Patient Safety Challenge 2005-2006*. Int J Infect Dis. 2006; 10:419-24.
- 2) Marinelli E, Zaami S.: *Le infezioni ospedaliere. Il problema della responsabilità professionale tra regole giuridiche e criteri di evidenza scientifica*. Zacchia 2011; 29:255-271
- 3) Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. *Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections*. Am J Gastroenterol. 2013; 108:478-98.
- 4) Bartlett JG1, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2008; 46:12-8.
- 5) National Clostridium difficile Standards Group: *Report to the Department of Health*. J Hosp Infect. 2004; 56:1-38.
- 6) Linee Guida Misure di isolamento in Ospedale LG/120906.04
- 7) Linee Guida Asepsi zone ad alto rischio LG1120906.05
- 8) Linee Guida Alert Organism "Individuazione di microrganismi ed eventi sentinella LGI 120906.08
- 9) IO per la corretta Pulizia e Disinfezione dell'ambulanza - 10/120906.01
- 10) IO per assegnazione codici di precauzione per il trasporto dei pazienti in isolamento IO/120906.02
- 11) PRD lavaggio mani PRD112096.06
- 12) Procedura di verifica e controllo pulizie in appalto - PRD1120906.07
- 13) PRD Precauzioni standard PRD/12906.08
- 14) Linee Guida Gestione MRSA in ambiente ospedaliero LG/120906.06
- 15) Procedura di Pulizia e Disinfezione ambientale Sala diagnostica per immagini (RMN/T AC) PRD1120906.12
- 16) Guida per l'uso corretto degli antisettici e disinfettanti - CIO/LG/120906.01

**Appendice: Tabelle.**

**Tabella I** – Dati sulle ICA del 12/06/2014 rilevati tramite il sistema di monitoraggio Mercurio

| 12.06.2014             |             |                      |       |      |      |     |     |     |     |      |  |
|------------------------|-------------|----------------------|-------|------|------|-----|-----|-----|-----|------|--|
| Microorganismo Isolato | Totale casi | Materiale Analizzato |       |      |      |     |     |     |     |      |  |
|                        |             | Sangue               | Urine | Esp. | T.R. | TAS | TBA | BAL | CVC | Feci | Altro  |
| Klebsiella Pneumoniae  | 14          | 9                    | 7     |      | 10   |     | 1   |     | 1   |      | Liq. Drenaggio (1)<br>Tamp. Vaginale (1)<br>Mat Gastrico(1)<br>Tess decubito(1)<br>T. Cu (1) |
| Clostridium Difficile  | 9           |                      |       |      |      |     |     |     |     | 9    |  |
| Acinetobacter          | 6           | 2                    |       |      | 1    | 1   | 4   | 2   | 1   |      | T. Cu (1)  |
| Pseudomonas Aeruginosa | 3           |                      | 1     | 1    |      |     | 1   |     |     |      | Tess decub (1)<br>Mat Gastico(1)   |
| Escherichia Coli       | 1           | 1                    |       |      |      |     |     |     |     |      |  |

**Tabella II** – Dati sulle ICA del 01/08/2014 rilevati tramite il sistema di monitoraggio Mercurio

| 01.08.2014             |              |                      |        |       |       |      |      |      |         |      |       |                 |
|------------------------|--------------|----------------------|--------|-------|-------|------|------|------|---------|------|-------|-----------------|
| Microorganismo Isolato | Total e casi | Materiale Analizzato |        |       |       |      |      |      |         |      |       |                 |
|                        |              | Sangu e              | Urin e | Esp . | T.R . | TA S | TB A | BA L | Trac h. | CV C | Fec i | Tampon e ferita |
| Klebsiella Pneumoniae  | 14           | 6                    | 4      | 2     | 12    | 1    | 2    | 2    | 3       | 1    | 1     | 3               |
| Clostridium Difficile  | 7            |                      |        |       |       |      |      |      |         |      | 7     |                 |
| Acinetobacter          | 5            | 4                    | 2      |       | 2     | 2    | 1    | 3    |         | 2    |       |                 |
| Pseudomonas Aeruginosa | 3            | 1                    | 2      |       | 1     |      | 2    | 1    | 2       |      |       |                 |
| Enterobacter           | 1            | 1                    |        |       |       |      |      |      |         |      |       |                 |

**Tabella III** – Distribuzione delle ICA del 12/06/2014 tra le Unità assistenziali. In giallo vengono identificati i singoli casi, mentre in rosso le epidemie.

| 12.06.2014               |                |                     |                     |                   |                        |                             |
|--------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-------------------|------------------------|-----------------------------|
| Microrganismo<br>Isolato | Totale<br>casi | Unità assistenziali |                     |                   |                        |                             |
|                          |                | Geriatria           | Medicina<br>Interna | Gastroenterologia | Chirurgia<br>d'urgenza | Neurologia<br>(Stroke Unit) |
| Clostridium<br>Difficile | <u>9</u>       | 2                   | 1                   | 3                 | 1                      | 2                           |

**Tabella IV** – Distribuzione delle ICA del 01/08/2014 tra le Unità assistenziali. In giallo vengono identificati i singoli casi, mentre in rosso le epidemie.

| 01.08.2014               |                |                     |                        |                       |              |            |
|--------------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--------------|------------|
| Microrganismo<br>Isolato | Totale<br>casi | Unità assistenziali |                        |                       |              |            |
|                          |                | Geriatria           | Chirurgia<br>d'urgenza | UTI<br>Neurochirurgia | Rianimazione | Ematologia |
| Clostridium<br>Difficile | <u>7</u>       | 2                   | 1                      | 2                     | 1            | 1          |