

 <p>REGIONE PIEMONTE</p>	<p>Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile</p>	<p>Data di emissione: <i>settembre 2022</i></p> <p>Revisione n° 1</p> <p>Pagina 1 di 21</p>
--	---	---

PROCEDURA AZIENDALE

PG DSRI ASL AL 014

RACCOMANDAZIONI PER DIAGNOSI, TRATTAMENTO, PREVENZIONE e CONTROLLO NELL'INFEZIONE DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*


	Responsabili – Firme			Firma
	Nome e Cognome		Funzione/i	
Redazione	<i>Cesare</i>	<i>Bolla</i>	Dirigente Medico SC Malattie Infettive Responsabile Rischio Infettivo ASO AL	<i>Firmato in originale</i>
	<i>Elisabetta</i>	<i>Ferrando</i>	ISRI SS Rischio Clinico e Controllo Infezioni Ospedaliere	<i>Firmato in originale</i>
	<i>Angela</i>	<i>Pernecco</i>	ISRI SS Rischio Clinico e Controllo Infezioni Ospedaliere	<i>Firmato in originale</i>
	<i>Angelo</i>	<i>Salerno</i>	Responsabile SS Microbiologia ASL AL	<i>Firmato in originale</i>
	<i>Ilirjan</i>	<i>Zenullari</i>	ISRI SS Rischio Clinico e Controllo Infezioni Ospedaliere	<i>Firmato in originale</i>
Verifica	<i>Paola</i>	<i>Arona</i>	<i>Direttore SC Laboratorio Analisi</i>	<i>Firmato in originale</i>
	<i>Maria Elisena</i>	<i>Focati</i>	<i>Direttore SC DiPSa</i>	<i>Firmato in originale</i>
Approvazione	<i>Simone</i>	<i>Porretto</i>	Direttore S.S.C.C. DSPO Novi L. e Casale M. Coordinatore PP.OO. ASL AL	<i>Firmato in originale</i>

INDICE:

1. TITOLO E DESCRIZIONE SINTETICA.....	pag. 3
2. MODIFICHE ALLE REVISIONI PRECEDENTI.....	pag. 3
3. SCOPO/OBIETTIVI.....	pag. 3
4. AMBITO DI APPLICAZIONE.....	pag. 3
5. DEFINIZIONI.....	pag. 4
6. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'	pag. 4
6.1 Premessa.....	pag. 4
6.2 Definizione di infezione da Clostridium difficile (CDI).....	pag. 5
6.3 Stato di portatore.....	pag. 5
6.4 Valutazione della risposta al "protocollo terapeutico"	pag. 5
6.5 Definizione di recidive e reinfezioni.....	pag. 6
6.6 Diagnosi di CDI.....	pag. 6
6.7 Modalità di trasmissione.....	pag. 9
6.8 Trattamento.....	pag. 10
6.9 Prevenzione e controllo.....	pag. 11
6.9.1 Camera di isolamento.....	pag. 11
6.9.2 Assistenza al paziente in isolamento.....	pag. 12
6.9.3 Misure da far adottare al paziente.....	pag. 13
6.9.4 Trasporto del paziente all'interno dell'ospedale.....	pag. 14
6.9.5 Dimissione o trasferimento presso altra struttura.....	pag. 14
6.9.6 Igiene ambientale durante la degenza.....	pag. 15
6.9.7 Igiene ambientale alla dimissione del paziente.....	pag. 16
6.9.8 Misure da adottare in caso di cluster epidemico.....	pag. 17
6.9.9 Misure da adottare in caso di intervento chirurgico.....	pag. 18
6.10 Responsabilità.....	pag. 19
7. RIFERIMENTI E BIBLIOGRAFIA.....	pag. 19

Allegati:

- Allegato 1: Algoritmo operativo gestione paziente con sospetta/accertata infezione da Clostridium *difficile*
- Allegato 2: Scheda informativa pazienti in regime di isolamento
- Allegato 3: Scheda informativa visitatori dei pazienti in regime di isolamento
- Allegato 4: Protocollo di pulizia ambientale della camera di degenza con paziente in isolamento da contatto
- Allegato 5: Check list protocollo dimissione paziente
- Allegato 6: Lavaggio delle mani con acqua e sapone - Poster OMS

 <p>ASL REGIONE PIEMONTE</p>	<p>Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile</p>	<p>Data di emissione: <i>settembre 2022</i></p> <p>Revisione n° 1</p> <p>Pagina 3 di 21</p>
--	--	---

1. TITOLO E DESCRIZIONE SINTETICA

1.1 Titolo

“Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell’infezione da Clostridium Difficile”

1.2 Descrizione sintetica

Questo documento fornisce informazioni sulle infezioni da Clostridium difficile e sugli interventi che, allo stato attuale delle conoscenze, sono ritenuti di dimostrata efficacia nella prevenzione e controllo dell’infezione.

Il documento propone le misure di controllo messe a punto da:

- European Society of clinical Microbiology and Infectious Diseases
- European *C. difficile* – Infection Control Group
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)
- SIMPIOS (Società Italiana Multidisciplinare Prevenzione Infezioni Ospedaliere)

2. MODIFICHE ALLE REVISIONI PRECEDENTI

Nell’attuale revisione sono stati modificati i seguenti punti:

- 6.6 Diagnosi di CDI
- 6.8 Trattamento
- 6.9.7 Igiene ambientale alla dimissione


3. SCOPO / OBIETTIVI

Fornire a tutti gli operatori sanitari indicazioni e norme di comportamento per individuare e isolare precocemente i casi di infezione da *C. difficile* allo scopo di limitare la trasmissione del microrganismo.

4. AMBITO DI APPLICAZIONE

La procedura è rivolta a tutto il personale dell’ASL AL.

La seguente procedura deve essere osservata e applicata in tutte le situazioni in cui si presentino pazienti con diarrea sospetta da *C. difficile*.

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: settembre 2022 Revisione n° 1 Pagina 4 di 21
--	--	--

5. DEFINIZIONI

Caso clinico: persona che presenta i segni ed i sintomi della malattia oggetto dello studio.

CD: Clostridium difficile

CDAD: Clostridium difficile associated disease. La gravità della CDAD è variabile: l'infezione si può manifestare come diarrea lieve ma può anche giungere a determinare colite pseudo-membranosa, megacolon tossico e perforazione intestinale

CDI: infezione da *C. difficile*. E' tipicamente di origine nosocomiale e si manifesta con discreta frequenza anche a carattere epidemico

Contatto: persona che ha avuto un contatto stretto con un paziente contagioso per un tempo sufficiente a rendere probabile la trasmissione dell'agente infettivo.

Contatto stretto: quello che intercorre tra persone che vivono o lavorano insieme nello stesso ambiente o tra un malato e chi lo accudisce.

DPI: dispositivo di protezione individuale.

PMC: colite pseudomembranosa

Precauzioni standard: sono tali tutte le misure protettive a carattere generale che l'operatore sanitario deve mettere in atto sempre, indipendentemente dalle caratteristiche del paziente che sta assistendo (es. igiene mani, uso dei guanti, ecc)

Precauzioni Aggiuntive: sono precauzioni da applicare in aggiunta alle precauzioni standard, in relazione alla via di trasmissione dell'agente eziologico della malattia infettiva o sospetta tale. Riguardano la trasmissione aerea, da droplet e da contatto.


6. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

6.1 Premessa

C. difficile è un bacillo sporigeno Gram positivo anaerobio, **rappresenta il principale agente causale di diarrea associata a terapia antibiotica ed è di solito correlato all'assistenza [1,2]**. Con l'avvento delle metodiche molecolari sono state studiate le diversità filogenetiche del *Clostridium difficile* riconoscendo più di 200 specie e sottospecie, pertanto dal 2018 la comunità scientifica ha coniato il termine di ***Clostridioides difficile*** al fine di ricomprendere tutte le specie appartenenti alla famiglia del *C. difficile*.

In Europa i risultati di due studi di prevalenza condotti nel periodo 2016-2017 negli ospedali per acuti e nelle lungodegenze, dimostrano che il *C. difficile* è responsabile rispettivamente del 7.3% e del 4.4% delle infezioni correlate all'assistenza registrate negli studi [37].

Solo i ceppi produttori di tossine A (enterotossina) e/o B (citotossina) causano malattia e la sintomatologia clinica associata all'infezione da *C. difficile* (CDI) può variare da semplice diarrea a colite grave [3,26].

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: <i>settembre 2022</i> Revisione n° 1 Pagina 5 di 21
--	--	---

6.2 Definizione di Infezione da *Clostridium difficile* (CDI)

E' definito episodio di CDI:

- un quadro clinico compatibile con evidenza CDI e presenza di *C. difficile* e di tossine libere nelle feci, in assenza di un'altra causa di diarrea
- colite pseudomembranosa (PMC), diagnosticata durante l'endoscopia, dopo colectomia o autopsia [4,10].

La CDI deve essere sospettata in tutti i pazienti ricoverati in ospedale o in qualsiasi persona della comunità, che sviluppano diarrea dopo un ciclo di antibiotici [5,10], anche se la forma grave di CDI sembra interessare particolarmente i pazienti ospedalizzati o residenti in centri di assistenza per lungodegenti con più di 65 anni di età. [7]

Poiché i pazienti che hanno ricevuto antibiotici o hanno recentemente superato un episodio di CDI possono essere colonizzati e quindi asintomatici, è importante che solo feci diarroiche, in altre parole feci che prendono la forma del contenitore, siano inviate al Laboratorio per essere testate per CDI, perché un risultato positivo in un campione formato significa solo colonizzazione. [8]

La diarrea è di solito acquosa, ma può occasionalmente essere ematica. [11].

La definizione clinica di diarrea può variare ampiamente, ma di solito comprende la consistenza delle feci, la frequenza delle scariche al giorno e la durata.

Tre feci liquide al giorno per un minimo di due giorni può essere un ragionevole e pratico criterio di diarrea.

6.3 Stato di portatore

Circa il 20% degli adulti ospedalizzati sono portatori di *C. difficile* ma non presentano diarrea; in strutture di assistenza a lungo termine, la percentuale può avvicinarsi al 50% [9]. Sebbene asintomatici, questi individui rappresentano un serbatoio per la contaminazione ambientale.[10]

La risposta immunitaria al *C. difficile* e l'alterazione dell'equilibrio batterico intestinale da antibiotici possono giocare un ruolo nel determinare lo stato di portatore o malattia di un individuo. [6]


I dati sul trattamento dei portatori asintomatici sono limitati e il trattamento di routine non è raccomandato.

6.4 Valutazione della risposta al "protocollo terapeutico"

Se il trattamento è efficace, la risposta si manifesta quando la frequenza delle scariche diarroiche diminuisce o la consistenza delle feci migliora e i parametri di gravità della malattia (clinici, di laboratorio, radiologici) migliorano.

La risposta clinica normalmente si ha solo dopo tre-cinque giorni [12] anche se in alcuni casi, la normalizzazione dell'alvo può richiedere anche settimane. [13]

Quindi, la valutazione della risposta alla terapia non dovrebbe essere effettuata con la ripetizione del test ma mediante valutazione clinica, poiché la tossina può rimanere a livelli bassi nelle feci per diversi giorni o

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: <i>settembre 2022</i> Revisione n° 1 Pagina 6 di 21
--	--	---

settimane e quindi non è utile per valutare altre opzioni di trattamento o la sospensione dell'isolamento da contatto.

La positività di campioni ripetuti nelle due settimane dopo la diagnosi iniziale di CDI sono da considerarsi continuazione dell'episodio primario. [15]

L'invio di nuovi campioni in un caso confermato di CDI non è considerata "best practice".

Studi clinici recenti, hanno riportato la presenza di *C. difficile* nel 25% - 30% in pazienti asintomatici dopo 30 giorni dalla guarigione clinica. [16]

Ciò suggerisce che la ripetizione del test, in questi casi, non è indicata entro 30 giorni da un episodio primario risolto clinicamente.

6.5 Definizione di recidive e reinfezioni

Si parla di recidiva, quando si verifica un nuovo episodio di CDI entro otto settimane dall'inizio di un precedente episodio, risolto dopo trattamento.[3,10,16]. Nella pratica quotidiana non è possibile distinguere le recidive dalle reinfezioni da altro ceppo [17,19]

Pertanto nei pazienti sintomatici, l'utilità clinica del test ripetuto prima dei 30 giorni e dopo due settimane dalla risoluzione dell'episodio primario, può essere rilevante nella diagnosi differenziale (da altre cause di diarrea) e per escludere recidive o reinfezioni da altro ceppo.

Nei pazienti asintomatici provenienti da strutture di lunga degenza, il risultato negativo del test permette di escludere i colonizzati. [9]

6.6 Diagnosi di CDI


Per ridurre il rischio di trasmissione di *C. difficile* ad altri pazienti/residenti è essenziale che i casi sintomatici vengano identificati tempestivamente

Raccomandazioni:

1. **Solo le feci di pazienti con diarrea dovrebbero essere testate per CDI**
(raccomandazione forte, evidenze di alta qualità)
2. **Ripetere il test dovrebbe essere scoraggiato.**
(raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata)
3. **Test per valutare l'efficacia terapeutica non dovrebbe essere fatto.**
(raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata)
4. **Screening di routine per *C. difficile* nei pazienti ospedalizzati senza diarrea non è raccomandato e portatori asintomatici non devono essere trattati.**
(raccomandazione forte, evidenze di bassa qualità)

6.6.1 Diagnosi endoscopica

Per la diagnosi di colite pseudomembranosa (PMC) è indicato l'esame endoscopico.

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: settembre 2022 Revisione n° 1 Pagina 7 di 21
--	--	--

6.6.2 Diagnosi di laboratorio

La diagnosi si basa sulla ricerca nelle feci di *C. difficile* e/o di suoi antigeni, tossine o acidi nucleici.

Fase pre-analitica (raccolta e trasporto campioni)

- **Campioni idonei:** feci diarroiche (che assumono la forma del contenitore).
- **Campioni non idonei:** feci formate, tampone rettale.
- **Modalità di raccolta:** per la raccolta del materiale fecale, l'operatore sanitario deve educare il paziente a lavarsi le mani prima della raccolta, evitare contaminazioni da urine e/o sangue mestruale e lavarsi le mani dopo la raccolta del campione
- **Trasporto e conservazione del campione:** inviare in laboratorio il campione di feci entro 2 ore dall'emissione oppure conservare a +4°C per non più di 3 giorni.

Orari di ricevimento da parte dei Servizi di Microbiologia dei PP.OO. dell'ASL AL:

	Da Lunedì a Venerdì	Sabato
P.O. Tortona	Ore 8,00 – 15,00	Ore 8,00 – 13,00
P.O. Novi Ligure	Ore 8,00 – 15,00	Ore 8,00 – 13,00
P.O. Acqui Terme	Ore 8,00 – 15,00	Ore 8,00 – 12,00
P.O. Ovada	Ore 8,00 – 15,00	=
P.O. Casale	Ore 8,00 – 15,00	=

Fase analitica (esecuzione di test di laboratorio)

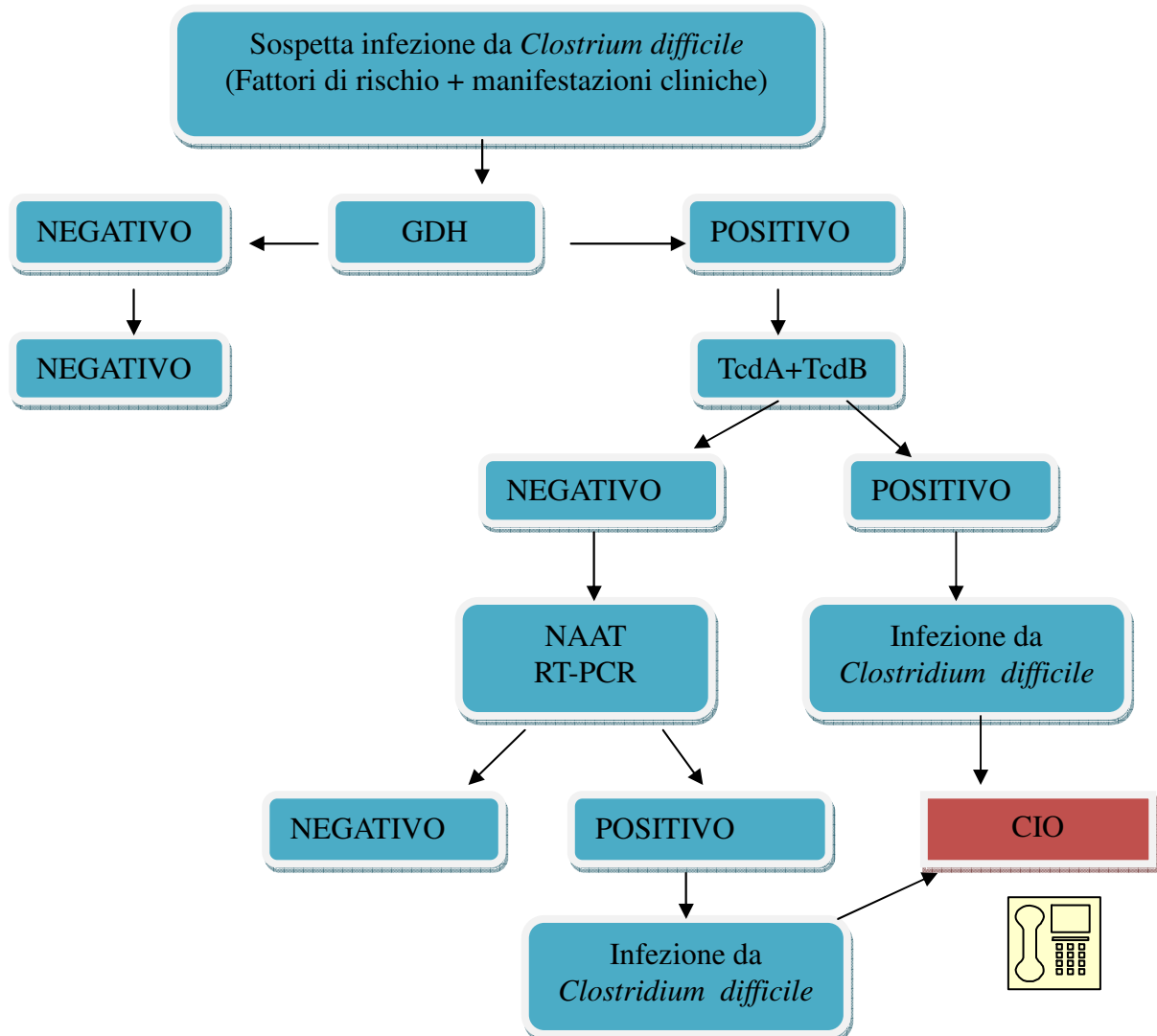
I test di laboratorio ad oggi disponibili per fare diagnosi di CDI sono:

1. Ricerca dell'antigene comune (glutammato deidrogenasi - GDH), indice di presenza di *C. difficile*. Il test è dotato di buona sensibilità, ma, in caso di positività, richiede conferma con un test più specifico, in grado di evidenziare la presenza delle tossine A e B.
2. Ricerca delle tossine A e B (EIA/IC): mediamente sensibile (75%), è dotato di buona specificità (90%-100%); per la sua praticità e affidabilità è il test attualmente più diffuso nei laboratori.
3. Test di amplificazione degli acidi nucleici (NAT) in grado di identificare in RealTime PCR, da campione biologico, i geni codificanti per la tossina *C. difficile*. (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata)
4. Coltura per *C. difficile*: prevede la semina del campione in anaerobiosi, previo arricchimento, su terreni selettivi/differenziali e saggio della produzione di tossine (Coltura tossinogenica).

Esistono vari protocolli diagnostici utilizzati in laboratorio per far diagnosi di CDI, tuttavia il miglior test di laboratorio non è stato ancora definito (IDSA, SHEA, ESCMID, SIMPIOS). [12,13,14]

Sulla base della gamma di test disponibili, presso i laboratori di Microbiologia dell'ASL AL i campioni di feci inviati per la ricerca di *C. difficile* vengono processati secondo l'iter indicato nell'algoritmo seguente e dettagliato nell'approfondimento sottostante.

Algoritmo diagnostico ASLAL



La ricerca dell'antigene comune glutammato deidrogenasi (GDH) come test di screening è motivata dalla buona sensibilità del test e dalla considerazione che l'antigene risente meno rispetto alle tossine della eventuale conservazione non corretta del campione. [27]

Il test dell'antigene GDH rileva quindi la glutammato deidrogenasi come indicatore di presenza di *C. difficile*. [22,23]

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: settembre 2022 Revisione n° 1 Pagina 9 di 21
--	--	--

Questo test identifica la presenza di una proteina della parete cellulare prodotta da *C. difficile* tramite metodica EIA. Ha una sensibilità dell' 85-95% e una specificità dell'89-99% e il suo tempo di risposta è di 15 – 45 minuti.

Presenta lo svantaggio di non differenziare tra ceppi tossigeni e non tossinogenici, richiedendo quindi la successiva determinazione delle tossine A e B (TcdA e TcdB) mediante test EIA (22, 23).

Il test di amplificazione NAT ci informa sulla presenza o assenza dei geni codificanti per il gene della tossina B (TcdB), il gene della tossina binaria (cdt) e la delezione del gene TcdC del *C. difficile*.

Il ceppo virulento di *C. difficile* BI/NAP1/027 presenta infatti una mutazione nel locus genetico TcdC che porta all'iperproduzione di tossine A e B. (36)

Refertazione Test di laboratorio

Se il **test GDH è negativo**, non sono necessari ulteriori approfondimenti; il valore predittivo negativo del test è pari al 99%.

Nei casi di test con **GDH positivo e tossine TcdA e/o TcdB presenti**, il risultato di laboratorio confermerà l'ipotesi clinica di infezione da *C. difficile* tossinogenico.

Nei casi di test con **GDH positivo e tossine TcdA e/o TcdB NON rilevate**, il laboratorio eseguirà il test di amplificazione degli acidi nucleici dei geni codificanti le tossine di *C. difficile*; infatti la produzione della tossina può essere inferiore alla soglia di rilevamento del test EIA o assente per non idonea procedura di conservazione (le tossine degradano a temperatura ambiente dopo poche ore) (25).

Il test di amplificazione degli acidi nucleici (NAT) sarà quindi eseguito su tutti i campioni idonei quando il test dell'antigene GDH sarà positivo ed il test EIA delle tossine A e B sarà negativo (18, 19, 21).

Il laboratorio effettuerà la coltura tossinogenica esclusivamente nei casi dubbi (20).

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


Tale indagine sarà effettuata presso il Laboratorio di Microbiologia dell'ospedale di Tortona.

6.7 Modalità di trasmissione

L'infezione si verifica a seguito di trasmissione fecale - orale, per ingestione di spore che sopravvivono nell'ambiente acido dello stomaco e si trasformano nella forma vegetativa nel colon.

Il paziente colonizzato/infetto è la fonte primaria di *C. difficile*.

Per via diretta o indiretta il *C. difficile* contamina l'ambiente che a sua volta diventa la fonte secondaria.

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: settembre 2022 Revisione n° 1 Pagina 10 di 21
--	--	---

6.8 Trattamento

Le strategie di trattamento dei casi accertati di CDAD, oltre alle misure restrittive e comportamentali degli operatori sanitari, prevedono di:

- sospendere quanto prima ogni terapia con antibiotici; in caso di necessità terapeutica non procrastinabile selezionare classi potenzialmente meno implicate in casi di CDAD quali aminoglicosidi, sulfonamidi, macrolidi, tetracicline, glicopeptidi;
- reintegrare liquidi ed elettroliti persi;
- porre il paziente in idonea alimentazione;
- evitare o quantomeno limitare ogni tipo di farmaco antiperistaltico; l'uso dei farmaci antiperistaltici deve sempre essere accompagnato da terapia medica per CDAD
- effettuare terapia antibiotica specifica. Questa deve essere impostata in funzione del tipo di infezione (primaria, recidivante) e della gravità del caso.

Nelle forme non severe (wbc ≤ a 15.000, creatinina ≤ 1.5): vancomicina (125 mg per os ogni 6 ore per 10 giorni) o fidaxomicina (200 mg ogni 12 ore per 10 giorni). In caso di indisponibilità di vancomicina e fidaxomicina utilizzare metronidazolo (500 mg ogni 8 ore per 10-14 giorni)

Nelle forme fulminanti: vancomicina (500 mg per os o SNG ogni 6 ore). Se presente ileoparalitico associare vancomicina endorettale (500 mg in fisiologica da 100 ml ogni 6 ore) o metronidazolo (500 mg ev ogni 8 ore)

Forme ricorrenti

Possono essere espressione sia di reinfezione da ceppi differenti che di mancata eradicazione dello stipite originario. La ricorrenza non è definita dalla sola positività della ricerca di tossine ma dall'associazione del parametro microbiologico con quello clinico.

Prima recidiva: fidaxomicina (200 mg ogni 12 ore per 10 giorni). In alternativa vancomicina alla dose *tapered/pulsed*, per esempio: 125 mg ogni 6 ore per 10 giorni, 125 mg ogni 12 ore per 7 giorni, 125 mg 1 volta/die per 7 giorni poi 125 mg ev ogni 2-3 giorni per 2-8 settimane.

Valutare l'aggiunta di bezlotoxumab 10 mg/kg in unica somministrazione (attenzione ai pazienti con scompenso cardiaco congestizio).

Dalla seconda recidiva: fidaxomicina (200 mg ogni 12 ore per 10 giorni). In alternativa vancomicina alla dose *tapered/pulsed*, per esempio: 125 mg ogni 6 ore per 10 giorni, 125 mg ogni 12 ore per 7 giorni, 125 mg 1 volta/die per 7 giorni poi 125 mg ev ogni 2-3 giorni per 2-8 settimane. Oppure considerare il trapianto fecale.

Valutare l'aggiunta di bezlotoxumab 10 mg/kg in unica somministrazione (attenzione ai pazienti con scompenso cardiaco congestizio).

N.B. - Dopo il trattamento **non** eseguire test di conferma della guarigione.

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: <i>settembre 2022</i> Revisione n° 1 Pagina 11 di 21
--	--	--

6.9 Prevenzione e Controllo

Le strategie di controllo hanno l'obiettivo di identificare tempestivamente i casi, di isolare e trattare efficacemente i pazienti affetti da CDAD al fine di ridurre la disseminazione delle spore e di prevenire i casi secondari.

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

- rapida identificazione del caso
- igiene mani
- isolamento e precauzioni da contatto
- disinfezione ambientale
- politica antibiotica:
 - a. limitare l'uso di farmaci di elevata efficacia a situazioni ben individuate e specifiche;
 - b. ove possibile, evitare terapie di associazione e limitare le terapie a lungo termine;
 - c. evitare qualsiasi forma di prescrizione inappropriata di antibiotici.

L'iter di gestione di un caso di *C. difficile*, dettagliato nei seguenti sottocapitoli, è schematizzato nella flow chart riepilogativa (allegato 1)

Le precauzioni di isolamento possono essere revocate **dopo 48 ore** di assenza dei sintomi
(ultima scarica diarroica)

6.9.1 Camera di isolamento

In presenza di **pazienti deambulanti** con diagnosi **sospetta o accertata** di diarrea da CDI si possono configurare tre situazioni:

- a) disponibilità di camera singola con servizio igienico. La camera singola è sempre consigliata, ma è particolarmente raccomandata quando il paziente è incontinente, ha un basso livello igienico e ci si può attendere che non collabori nell'osservanza delle misure di controllo;
- b) non è disponibile la stanza singola: il servizio igienico della stanza a più letti viene riservato al paziente con CDI e eventuali altri pazienti non affetti vengono indirizzati verso altri servizi igienici del reparto;
- c) presenza in contemporanea di più pazienti con CDI: più pazienti con CDI possono essere collocati nella stessa stanza (coorte di pazienti).

Se il **paziente è allettato** si utilizzerà la padella (monouso o da trattare in lavapadelle) e/o pannoloni (da smaltire come rifiuti infetti).


	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: settembre 2022 Revisione n° 1 Pagina 12 di 21
--	--	---

La camera di isolamento deve essere allestita secondo quanto indicato nella Tabella seguente:

<p>a) all'esterno della camera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dispositivi di Protezione Individuale (guanti, camice in tnt a manica lunga) - Sulla porta deve essere affisso il cartello "ACCESSO CONTROLLATO"
<p>b) camera di degenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contenitori per rifiuti sanitari a rischio infettivo - Prediligere l'utilizzo di materiale monouso o, in alternativa, limitare la scelta ad articoli per i quali è possibile un trattamento di disinfezione e/o di sterilizzazione. - Materiale per l'assistenza personalizzato (fonendoscopio, sfigmomanometro, termometro preferibilmente timpanico, sedia a rotelle, padella, pappagallo, ecc.) <p>N.B: La documentazione relativa al paziente deve rimanere al di fuori della camera di degenza.</p>
<p>c) servizi igienici:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Materiale igienico monouso (sapone antiseptico, asciugamani monouso, copri-wc monouso ecc.) - Contenitori per rifiuti sanitari a rischio infettivo

6.9.2 Assistenza al paziente in isolamento


1	il paziente posto in isolamento deve stare nella sua stanza con la porta chiusa
2	limitare al massimo i contatti del paziente con l'esterno
3	limitare, per quanto è possibile, il numero dei visitatori . La visita di bambini deve essere rimandata al termine dell'isolamento.
4	concentrare le attività assistenziali (rilevazione parametri vitali, medicazioni, svuotamento sacche ecc) per limitare il numero di accessi alla camera
5	prima di entrare nella camera di isolamento e prima di ogni contatto con il paziente indossare i DPI (guanti, sovracamici in tnt con maniche lunghe)
6	porre particolare attenzione alle manovre di igiene ed aspirazione orale ; cambiarsi i guanti e praticare igiene mani prima e dopo tali procedure
7	intensificare le cure igieniche del paziente ; se il paziente è collaborante invitarlo ad effettuare una doccia almeno una volta/die, in caso contrario effettuare un "bagno a letto" completo almeno una volta/die al fine di ridurre la colonizzazione da spore della cute. Far effettuare l'igiene mani ai pazienti allettati in più momenti della giornata e in particolar modo prima dei pasti.

 <p>ASL REGIONE PIEMONTE</p>	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: settembre 2022 Revisione n° 1 Pagina 13 di 21
--	--	---

8	evitare di contaminare l'ambiente (non toccare le superfici ambientali con le mani e/o i guanti potenzialmente contaminati che hanno avuto contatto con il paziente o con l'ambiente circostante il paziente) ed evitare di toccarsi bocca, naso, occhi durante le manovre assistenziali. Evitare l'uso di telefoni mobili (cellulari e cordless) durante le manovre assistenziali e prima di avere eseguito una corretta igiene mani.
9	manipolare con attenzione la biancheria , non appoggiarla a terra o sulla sedia e riporla nel sacco idrosolubile + sacco rosso , chiudere ermeticamente e inviare al lavaggio come materiale contaminato infettivo
10	prima di uscire dalla camera di isolamento: <ul style="list-style-type: none"> • Rimuovere i DPI utilizzati e smaltirli come rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo negli appositi contenitori posti all'interno della stanza • Eseguire lavaggio delle mani con soluzione antisettica (PVP Iodio 7,5% o Clorexidina gluconato 4%) <p>N.B. la frizione alcolica delle mani NON ha indicazione perché l'alcool è efficace solo sulle forme vegetative e non sulle spore, che sopravvivono al trattamento e che possono essere trasmesse</p>
11	assegnare ad ogni soggetto infetto attrezzature assistenziali personali quali padella, pappagallo, sfigmomanometro ecc
12	Impiegare sacchetti monouso "copripadella" il cui utilizzo però non esclude la necessaria disinfezione termica.
13	pulire e disinfettare tali attrezzature dopo ogni uso ; per la disinfezione utilizzare i prodotti indicati nel prontuario aziendale degli antisettici e disinfettanti (vedi Tabella 1)

6.9.3 Misure da far adottare al paziente

1	consegnare al paziente e al familiare o al care giver le schede informative (allegato 2 e 3)
2	raccomandare al paziente collaborante e ai visitatori il lavaggio accurato delle mani con acqua e sapone o con acqua e sapone antisettico, particolarmente dopo l'uso dei servizi igienici.
3	in caso di paziente allettato o non in grado di mantenere l'igiene ambientale, sollecitare i famigliari e i care giver ad aiutarlo ad effettuare l'igiene delle mani in più momenti della giornata

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: settembre 2022 Revisione n° 1 Pagina 14 di 21
--	--	---

6.9.4 Trasporto del paziente all'interno dell'ospedale

I trasferimenti del paziente con CDI devono essere limitati a quelli necessari per esigenze diagnostico-terapeutiche.

In caso di spostamento del paziente è necessario:

1	avvisare il personale del servizio/S.C. presso il quale il paziente viene trasportato, per evitare stazionamenti non opportuni;
2	segnalare le condizioni del paziente al personale addetto al trasporto al fine di: <ul style="list-style-type: none"> - utilizzare idonei <u>DPI</u> (guanti e camice monouso), rimuoverli immediatamente dopo aver trasportato il paziente ed effettuare un lavaggio mani con acqua e sapone - mettere in atto gli opportuni interventi di pulizia e disinfezione sui dispositivi utilizzati per il trasporto
3	dotare il paziente trasportato, se incontinente, di dispositivi (es. pannoloni) atti ad impedire la contaminazione ambientale;


6.9.5 Dimissione o trasferimento presso altra struttura esterna

In caso di dimissione o di trasferimento presso altra struttura, anche dopo risoluzione della patologia, segnalare sempre per iscritto l'infezione da *C. difficile*, al fine di garantire un'attenta sorveglianza clinica (elevata frequenza di recidive).

In caso di ricorso al trasporto con mezzi di soccorso è necessario:

1	avvertire il personale di soccorso addetto al trasporto della presenza di paziente con malattia infettiva
2	dare indicazioni chiare e precise sulle modalità di trasmissione
3	fornire indicazioni relative ai DPI da utilizzare durante il trasporto e provvedere alla fornitura degli stessi in quantità sufficiente
4	fornire indicazioni sulle modalità di ripristino delle condizioni igieniche ambientali in caso di contaminazione dei dispositivi utilizzati per il trasporto

La dimissione presso comunità (RSA, CAVS, ecc.) deve avvenire preferibilmente **dopo 48 ore** di assenza dei sintomi (ultima scarica diarroica) al fine di evitare la diffusione di C.D. nella struttura. Diversamente la struttura ricevente dovrà essere debitamente informata sulle condizioni cliniche del paziente e sulle precauzioni da adottare

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: <i>settembre 2022</i> Revisione n° 1 Pagina 15 di 21
--	--	--

6.9.6 Igiene ambientale durante la degenza

La contaminazione ambientale può riguardare:

- oggetti vicino al paziente (campanello di chiamata, telecomando del televisore..)
- l'ambiente circostante (sponde del letto, comodino, sedia...)
- dispositivi medici/ materiale in uso (pompa infusiva...)
- ambiente (maniglie, pavimenti...)

e, in particolare,

- i servizi igienici (superficie WC, bidet, superficie lavandino, rubinetti)

In assenza di adeguato trattamento, le spore di *C. difficile* possono sopravvivere nell'ambiente anche per mesi ed essere all'origine della trasmissione di CDI, che si può quindi verificare anche a distanza di tempo.

L'attenzione alla decontaminazione ambientale ha un ruolo cardine negli interventi di prevenzione e deve essere svolta nel rispetto delle seguenti indicazioni:

1	istruire il personale dell'impresa di pulizia sulle procedure da adottare (consegnare allegato 4) senza diffondere informazioni specifiche relative alla patologia ai fini della tutela della privacy
2	la pulizia della camera di degenza e dei servizi igienici deve essere effettuata due volte al giorno (avvisare i responsabili dell'impresa di pulizia)
3	la camera di isolamento deve essere pulita per ultima (se possibile il materiale riutilizzabile per la pulizia deve essere dedicato esclusivamente alla camera di isolamento; dopo l'uso pulirlo e disinfettarlo)
4	durante le operazioni giornaliere di pulizia, procedere alla detersione delle superfici e successivamente disinfettare con cloroderivato (1000 ppm) i pavimenti, i servizi igienici, gli arredi e l'unità del paziente ponendo particolare attenzione a tutti gli oggetti che entrano a contatto con le mani del paziente e/o dell'operatore (maniglie, rubinetterie, pulsanti della luce e del campanello..). <i>Per le indicazioni di diluizione dei prodotti vedi Tabella 1.</i>
5	la detersione deve essere approfondita e accompagnata dall'azione meccanica dello sfregamento e dal risciacquo
6	utilizzare panni monouso per la pulizia dell'unità del paziente
7	porre particolare attenzione al materiale biologico (es. feci, pus, secrezioni) e agli oggetti da questo contaminati che possono fungere da veicolo di trasmissione

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: settembre 2022 Revisione n° 1 Pagina 16 di 21
--	--	---

6.9.7 Igiene ambientale alla dimissione del paziente

Alla dimissione del paziente effettuare pulizia accurata dei locali, degli arredi e degli oggetti utilizzati; far seguire alla pulizia accurata disinfezione. Seguire le seguenti fasi:

1	Prima di accedere alla camera di isolamento indossare i DPI
2	Eliminare i rifiuti e il materiale monouso utilizzato (anche sapone liquido, carta asciugamani e carta igienica) nel contenitore rifiuti rischio infettivo. Sigillare il contenitore stesso e provvedere allo stoccaggio nel luogo di raccolta
3	Smaltire la biancheria utilizzata in sacco impermeabile + sacco rosso , chiudere ermeticamente e inviare al lavaggio
4	Sostituire coprimaterasso, materasso e cuscini , inviandoli al lavaggio nell'apposito sacco
5	In caso di utilizzo di materasso antidecubito inviare tutte le parti del dispositivo al lavaggio presso la ditta fornitrice
6	Pulire e disinfettare i presidi sanitari riutilizzabili (sfigmomanometro, termometro, fonendoscopio...)
7	Sottoporre a trattamento disinfettante padelle, pappagalli e scovolino del WC con relativo contenitore (cloro derivato 5000 ppm) <i>Per le indicazioni di diluizione dei prodotti vedi Tabella 1.</i>
8	Detergere accuratamente tutte le superfici orizzontali e verticali dei servizi igienici e della camera (pavimenti, pareti, porte, letti, piani d'appoggio, ecc.); far seguire alla pulizia le operazioni di disinfezione (cloro derivato 5000 ppm)
9	Rimuovere i DPI utilizzati e smaltirli nel contenitore rifiuti rischio infettivo.
10	Eseguire lavaggio delle mani con soluzione antisettica

N.B: Se le operazioni di sanificazione sono affidate alla Ditta appaltatrice il servizio di pulizia, è necessario istruire il personale sulle corrette procedure da adottare, verificare la diluizione dei disinfettanti a base di cloro (5000 ppm) e l'applicazione dei contenuti sopra esposti.

Le precedenti raccomandazioni sono riassunte in apposita check list utile per verificare l'effettiva effettuazione di tutte le fasi previste (Allegato 5)

Tabella 1: Disinfezione ambientale e dispositivi

Dispositivo/superfici	Trattamento durante la degenza	Trattamento alla dimissione
Padelle, pappagalli, vaschette delle comode	Disinfezione termica con lavapadelle	Disinfezione termica con lavapadelle
Padelle, pappagalli e vaschette delle comode (nel caso non sia disponibile macchina lavapadelle)	Sodiodicloroisocianurato (es. Presept da 2.5 g) compresse 1/1 litro di acqua fredda (cloro libero circa 1000 ppm)	Sodiodicloroisocianurato (es. Presept da 2.5 g) compresse 3/1 litro di acqua fredda (cloro libero circa 5000 ppm)
Vassoio per il vitto, altri materiali in plastica riutilizzabili	<i>in alternativa</i> Sodioipoclorito 2,8% 40 ml fino a 1 litro di acqua fredda	<i>in alternativa</i> Sodioipoclorito 2,8% 200 ml fino a 1 litro di acqua fredda
Pavimenti, superfici, piani di lavoro, unità paziente, servizi igienici		
Sfigmomanometro, fonendoscopio, ausili, materiale metallico in genere, apparecchiature elettromedicali	Clorexidina gluconato 1,5 gr + cetrimide 15 gr 40 ml fino a 1 litro d'acqua fredda	Clorexidina gluconato 1,5 gr + cetrimide 15 gr 40 ml fino a 1 litro d'acqua fredda

6.9.8 Misure da adottare in caso di Cluster epidemico

E' ragionevole definire "cluster epidemico" un aumento del numero di casi di infezioni da *C. difficile* rispetto ai dati standard di una unità di degenza. In questo caso è necessario intervenire rapidamente conducendo un'accurata indagine epidemiologica e ponendo in atto una serie di misure idonee a contenere il rischio infettivo quali:

1	utilizzo tassativo di materiali dedicati ai pazienti o monouso
2	verifica delle procedure di riprocesso dei dispositivi medici pluriuso
3	adozione delle misure da isolamento da contatto e sistemazione in coorte per tutti i pazienti sintomatici con sospetta CDI prima della diagnosi di laboratorio
4	in caso di coorte sostituire il camice e i guanti ed effettuare l'igiene mani tra un paziente e l'altro
5	un paziente inserito in coorte deve essere spostato in una camera pulita dopo 48 ore dal risolversi della diarrea per evitare una reinfezione

 <p>ASL REGIONE PIEMONTE</p>	<p>Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile</p>	<p>Data di emissione: <i>settembre 2022</i></p> <p>Revisione n° 1</p> <p>Pagina 18 di 21</p>
--	---	--


6	intensificazione dell'igiene ambientale in tutto il reparto (due volte/die) con pulizia accurata di tutti i punti più vicino al paziente (pulsantiera, campanello, sponde del letto, ecc..) e più frequentemente toccate (interruttori luce, maniglie, rubinetti, ecc...) sia dai pazienti che dagli operatori.
7	intensificazione igiene ambientale dei servizi igienici (due volte/die) con pulizia accurata delle superfici più frequentemente toccate . Nel caso di pazienti autosufficienti che utilizzano i servizi igienici questi dovranno essere trattati tre volte al giorno e tutte le volte che la situazione lo richieda
8	Apporre nelle immediate vicinanze dell'unità paziente reminder delle misure di isolamento da contatto visitatori (allegato 2)
9	Apporre nei servizi igienici e nelle vicinanze dei lavandini reminder per il lavaggio delle mani con acqua e sapone (allegato 6)
10	Apporre nei locali di lavoro del personale sanitario flow chart riassuntiva per la gestione dei casi di <i>C. difficile</i> (allegato 1)

In caso di cluster epidemici l'adozione delle misure di isolamento devono essere estese
fino alla dimissione del paziente

6.9.9 Misure da adottare in caso di intervento chirurgico

Nel caso si debba sottoporre ad intervento chirurgico un paziente con infezione da *C. difficile* si dovranno seguire le seguenti raccomandazioni :

1	comunicare la diagnosi di CDI al Blocco Operatorio
2	programmare l'intervento al termine della seduta operatoria
3	trasportare direttamente il paziente in camera operatoria senza l'uso del "passa malato" e senza farlo sostare in altre aree del Blocco Operatorio (sia in entrata e sia in uscita)
4	rimuovere dalla camera operatoria le apparecchiature e i dispositivi non indispensabili
5	ricoprire con teli apparecchiature non necessarie e non rimovibili
6	tutta l'équipe chirurgica deve adottare Precauzioni da Contatto indossando camici e guanti monouso e praticando frequentemente il lavaggio delle mani
7	eseguire detersione accurata degli arredi e di tutta la camera operatoria con successiva disinfezione con 5000ppm di cloroderivati. La detersione deve essere approfondita e accompagnata dall'azione meccanica dello sfregamento e dal risciacquo.

 <p>ASL REGIONE PIEMONTE</p>	<p>Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile</p>	<p>Data di emissione: settembre 2022</p> <p>Revisione n° 1</p> <p>Pagina 19 di 21</p>
--	---	---

6.10 RESPONSABILITA'

1. Il laboratorio informa dell'isolamento dell'alert (antigene/tossina *C. difficile*) in tempo reale il Reparto e la SS. Rischio Clinico e Controllo Infezioni Ospedaliere
2. Il Direttore della SC/SS e il Coordinatore Infermieristico dovranno:
 - avvisare e dare disposizioni al personale, ai parenti o care giver affinché vengano messe in atto le misure precauzionali descritte in seguito
 - dare disposizioni al personale di pulizia
 - verificare sistematicamente che il personale si attenga alle disposizioni date
 - registrare sulla documentazione clinica del paziente (cartella clinica medica/cartella infermieristica) l'infezione da CD e la necessità dell'applicazione delle misure di isolamento da contatto
- L'ISRI verifica sistematicamente l'applicazione delle indicazioni contenute nella seguente procedura attraverso la compilazione di una scheda di controllo
- Il personale dell'Impresa di Pulizia garantisce l'applicazione delle operazioni di sanificazione e disinfezione previste e applica le disposizioni degli operatori sanitari.

7. RIFERIMENTI e BIBLIOGRAFIA

7.1 Riferimenti

- “Manuale di isolamento per la prevenzione della diffusione delle malattie trasmissibili: raccomandazioni” – ASL AL 2010
- Procedura “Igiene delle mani nelle strutture sanitarie ospedaliere e territoriali” – ASL AL 2017
- Prontuario degli Antisettici e Disinfettanti – ASL AL 2015

7.2 Bibliografia

1. Bartlett JG *Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. Ann Intern Med.*2006; 145(10):758-764.
2. Garg S, Mirza YR, Girotra M, et al. *Epidemiology of Clostridium difficile-Associated Disease (CDAD): A Shift from Hospital-Acquired Infection to Long-Term Care Facility-Based Infection. Dig Dis Sci.* 2013.
3. Vedantam G, Clark A, Chu M, McQuade R, Mallozzi M, Viswanathan VK. Clostridium difficile infection: toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response. *Gut Microbes.* 2012;3:121-134.
4. Bauer MP , Veenendaal D , Verhoef L et al. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands . *Clin Microbiol Infect* 2009 ; 15 : 1087 – 92 .
5. Knight CL, Surawicz CM. Clostridium difficile Infection. *Med Clin North Am.* 2013;97:523-36
6. Rea MC , O ' Sullivan O , Shanahan F et al. *Clostridium difficile* carriage inelderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota . *J Clin Microbiol* 2012 ; 50 : 867 – 75

7. Miller M, Gravel D, Mulvey M, et al. Health care-associated Clostridium difficile infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. Clin Infect Dis. 2010;50:194-201
8. Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. Gastroenterology 1981; 81: 5-9.
9. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic Clostridium difficile strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis. 2007;45(8):992
10. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 1989;320(4):204.
11. Knoop FC, Owens M, Crocker IC. Clostridium difficile: clinical disease and diagnosis. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 251-265.
12. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol. 2013; 108:478-498;
13. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clinical Microbiology and Infection 2013; DOI: 10.1111/1469-0691.12418
14. Documento di indirizzo SIMPIOS "Prevenzione e controllo delle infezioni da Clostridium difficile", Giornale Italiano Infezioni Ospedaliere, vol. 16 n.1, Gennaio-Marzo 2009, <http://www.simpios.it>
15. Debast SB , van Kregten E , Oskam KM *et al.* Effect on diagnostic yield of repeated stool testing during outbreaks of *Clostridium difficile* –associated disease . Clin Microbiol Infect 2008 ; 14 : 622 – 4 .
16. O'Neill GL, Beaman MH, Riley TV. Relapse versus reinfection with *Clostridium difficile*. Epidemiol Infect 1991; 107: 627-635
17. Mohan SS, McDermott BP, Parchuri S, Cunha BA. Lack of value of repeat stool testing for *Clostridium difficile* toxin. Am J Med 2006; 119: 356.e7-356.e8.
18. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, et al. Recurrent Clostridium difficile diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis 1997; 24:324.
19. 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.
20. Stamper PD, Alcabasa R, Aird D, et al. Comparison of a commercial real-time PCR assay for tcdB detection to a cell culture cytotoxicity assay and toxigenic culture for direct detection of toxin-producing Clostridium difficile in clinical samples. J Clin Microbiol 2009; 47:373.
21. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, et al. Toxin B is essential for virulence of Clostridium difficile. Nature 2009; 458:1176.
22. Goldenberg SD, Cliff PR, Smith S, et al. Two-step glutamate dehydrogenase antigen real-time polymerase chain reaction assay for detection of toxigenic Clostridium difficile. J Hosp Infect 2010; 74:48.
23. Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Miller JM, et al. Clostridium difficile testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. J Clin Microbiol 2010; 48:889.
24. Centers for Disease Control and Prevention *Clostridium difficile* Infection. http://www.cdc.gov/hai/organisms/cdiff/cdiff_faqs_hcp.html. 10/31, 2013.
25. Kvach EJ, Ferguson D, Riska PF, Landry ML. Comparison of BD GeneOhm Cdiff real-time PCR assay with a two-step algorithm and a toxin A/B enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of toxigenic Clostridium difficile infection. J Clin Microbiol 2010; 48:109.

	Procedura Aziendale PG DSRI ASL AL 014 Raccomandazioni per diagnosi, trattamento, prevenzione e controllo nell'infezione da Clostridium Difficile	Data di emissione: settembre 2022 Revisione n° 1 Pagina 21 di 21
--	--	---

26. Larson AM , Fung AM , Fang FC . Evaluation of tcdB real-time PCR in a three-step diagnostic algorithm for detection of toxigenic *Clostridium difficile* . J Clin Microbiol 2010 ; 48 : 124 – 30 .
27. Sivapalan M, Wren MWD, Shetty NP, Kinson R. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection. An evaluation of tests for faecal toxin, glutamate dehydrogenase, lactoferrin and toxigenic culture in the diagnostic laboratory. Br J Biomed Sci. 2009;66:1-5. Abstract
28. Manuale per il Controllo delle Malattie Trasmissibili. Rapporto Ufficiale dell'American Public Health Association - 18° Edizione
29. "Strategies to Prevent *Clostridium difficile* Infections in Acute Care Hospitals" – Infection control and epidemiology – October 2008, vol. 29, supplement 1
30. "Management of Multidrug-Resistant Organism in Healthcare Settings 2006" – CDC
31. "Guideline for Isolation Precautions: preventing transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings 2007" – CDC
32. "Sorveglianza di eventi epidemici e di Alert Organism nelle strutture sanitarie" Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere vol. 14, n. 2 Aprile - Giugno 2007
33. A. Goglio, et al. "Infezioni da Clostridium difficile: risultati di un'indagine negli ospedali italiani" –. Giornale Italiano Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie, Gimpios. Vol.3, n.2, Aprile-Giugno 2013
34. "Guide to Preventing Clostridium difficile Infections" – Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology APIC – 2013
35. Basic Concepts of Infection Control – International Federation of Infection Control (IFIC) – 3° ed. 2016
36. "Linee guida a confronto: prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni da *Clostridium difficile*" - GImPIOS — Vol. 8, n. 3, luglio-settembre 2018
37. Suetens C, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 e 2017. Eurosurveillance 2018; 23:46