

# Le infezioni del piede

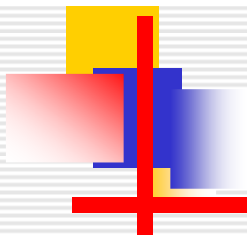
GDS

GIORNATE  
DIABETOLOGICHE  
SALERNITANE

## Le resistenze vecchie e nuove



Giovanni Ghirlanda  
Dipartimento di Medicina Interna  
Servizio di Diabetologia  
Università Cattolica del S. Cuore  
Roma



# News Release

22 February 2007

**Coverage**

United Kingdom

**Theme**

Health and Care

## Deaths involving MRSA and *Clostridium difficile* continue to rise

*Health Statistics Quarterly Spring 2007*

The number of death certificates in England and Wales that mentioned *Staphylococcus aureus* infection increased each year from 2001 to 2005, from 1,211 to 2,083, according to new data published today by the Office for National Statistics. The percentage of these deaths where *Staphylococcus aureus* was specified as meticillin resistant (MRSA) rose from 61 per cent in 2001 to 78 per cent in 2005.



# Infezioni nosocomiali in Italia

---

- **BASSANO** - È probabilmente un'infezione provocata da un germe del ceppo 'Klebsiella Pneumoniae', considerato 'multiresistente' ai medicinali
- **L'ALLARME**
- **Un germe in ospedale  
Muoiono tre pazienti**
- **Bassano, riscontrata la «Klebsiella». Vittime ricoverate nello stesso reparto. L'Usl: colpisce il fisico debilitato. Indaga la procura**

# Infezioni nosocomiali in Italia

## Batterio killer nell'ospedale di Bassano: 3 morti

### Il germe incriminato è la 'Klebsiella pneumoniae'

L'azienda sanitaria di Bassano sta portando avanti un'indagine epidemiologica interna per studiare la questione, mentre la Procura della città del Grappa ha aperto un'inchiesta



# BAD BUGS, NO DRUGS

## BAD BUGS, NO DRUGS

As Antibiotic Discovery Stagnates ...  
A Public Health Crisis Brews



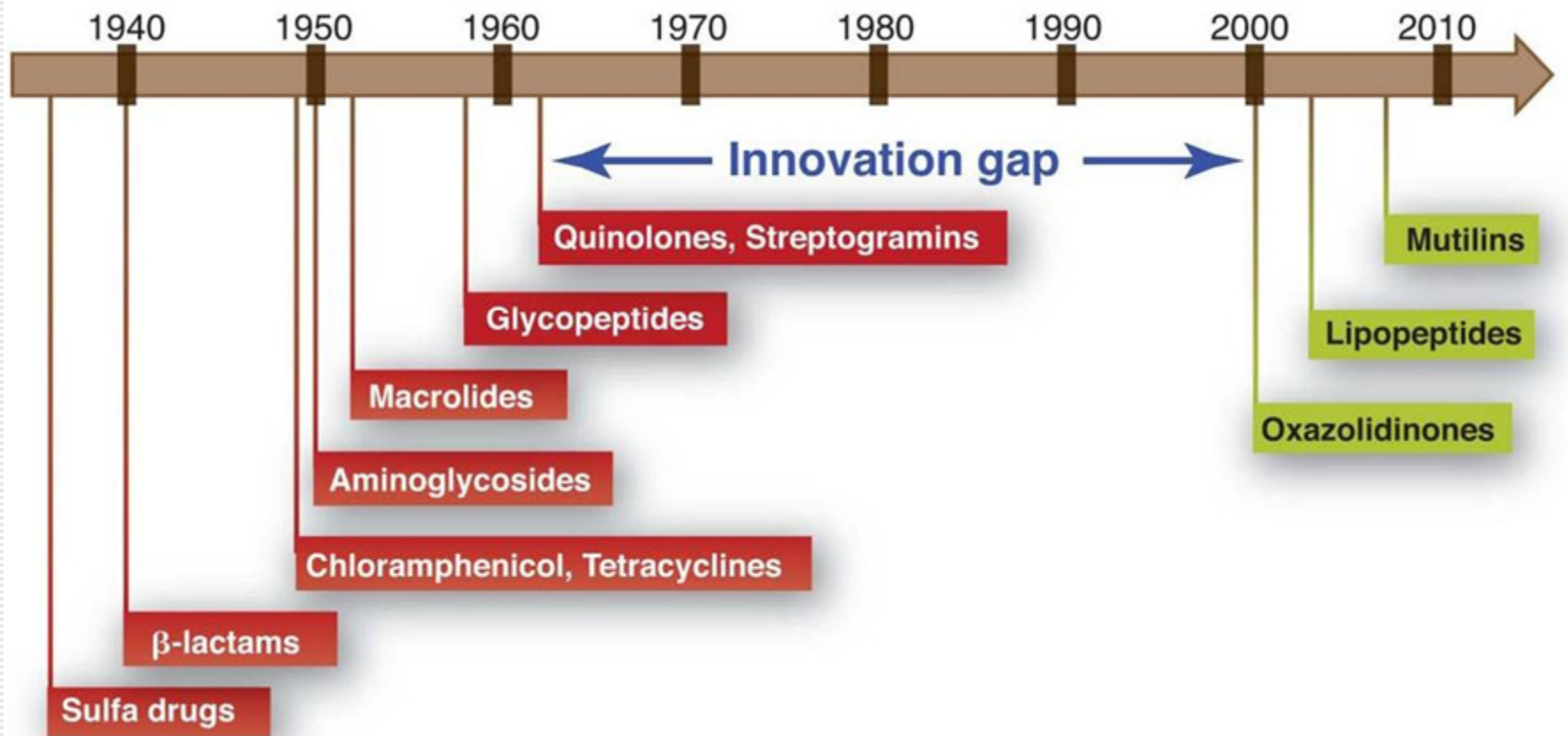
 **IDSA**  
Infectious Diseases Society of America

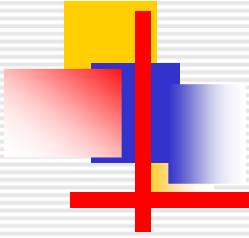
July 2004

- **The Antimicrobial Availability Task Force of the IDSA<sup>1</sup> identified as particularly problematic pathogens**
  - *A. baumannii* and *P. aeruginosa*
  - ESBL-producing Enterobacteriaceae
  - MRSA
  - Vancomycin-resistant enterococcus
- **Declining research investments in antimicrobial development<sup>2</sup>**

1. Infectious Diseases Society of America. Bad Bugs, No Drugs: As Antibiotic Discovery Stagnates, A Public Health Crisis Brews. [http://www.idsociety.org/pa/IDSA\\_Paper4\\_final\\_web.pdf](http://www.idsociety.org/pa/IDSA_Paper4_final_web.pdf). July, 2004. Accessed March 17, 2007. 2. Talbot GH, et al. *Clin Infect Dis*. 2006;42:657-68.

Dal 1962 al 2000 non c'è stata la registrazione di una nuova classe di antibiotici





# Sommario

---

- **Definizione e Descrizione dei MDRO**
  - ( MultiDrug-Resistant Organisms )
- **Sviluppo delle resistenze**
  - (Modalità di sviluppo)
- **Considerazioni su Stafilococchi, Pseudomonas, Enterobatteri, Clostridi**
- **Presentazione di un caso di colite da Clostridio difficile**



# MDRO: Definizione

---

- MDRO sono resistenti ad una o più classi di farmaci antimicrobici
- I più comuni ed importanti MDRO in clinica sono :
  1. *Staphylococcus aureus* Meticillino-Resistente(MRSA)
  2. *Enterococci* Vancomicina Resistenti : (VRE)
  3. *Enterobacteriaceae* Extended Spectrum Beta-Lactamase producing. (ESBLs)
  4. *Pseudomonadaceae P. Aeruginosa* varie modalità di resistenza





# Epidemiologia dei MDRO

---

- Caratteristiche

- La prevalenza è variabile nel tempo, nel territorio e nelle singole strutture .
- La prevalenza è influenzata dal grado di attenzione alle condizioni igieniche
- La prevalenza negli ospedali degli US ed europei sta aumentando costantemente



# Epidemiologia dei MDRO

---

- Percentuale dei microrganismi isolati negli US che hanno sviluppato resistenza

<b>Organismi</b>	<b>MRSA</b>	<b>VRE</b>
<b>Anni</b>		
<b>1990</b>	<b>20-25%</b>	<b>1-15%</b>
<b>1999</b>	<b>&gt; 50%</b>	<b>25%</b>
<b>2003</b>	<b>&gt; 59.5%</b>	<b>28.5%</b>



# Effetti della presenza dei MDRO

---

- Aumento di morbilità e mortalità
- Aumento della durata della degenza
  - Circa 3-5 giorni addizionali
- Aumento dei costi ospedalieri



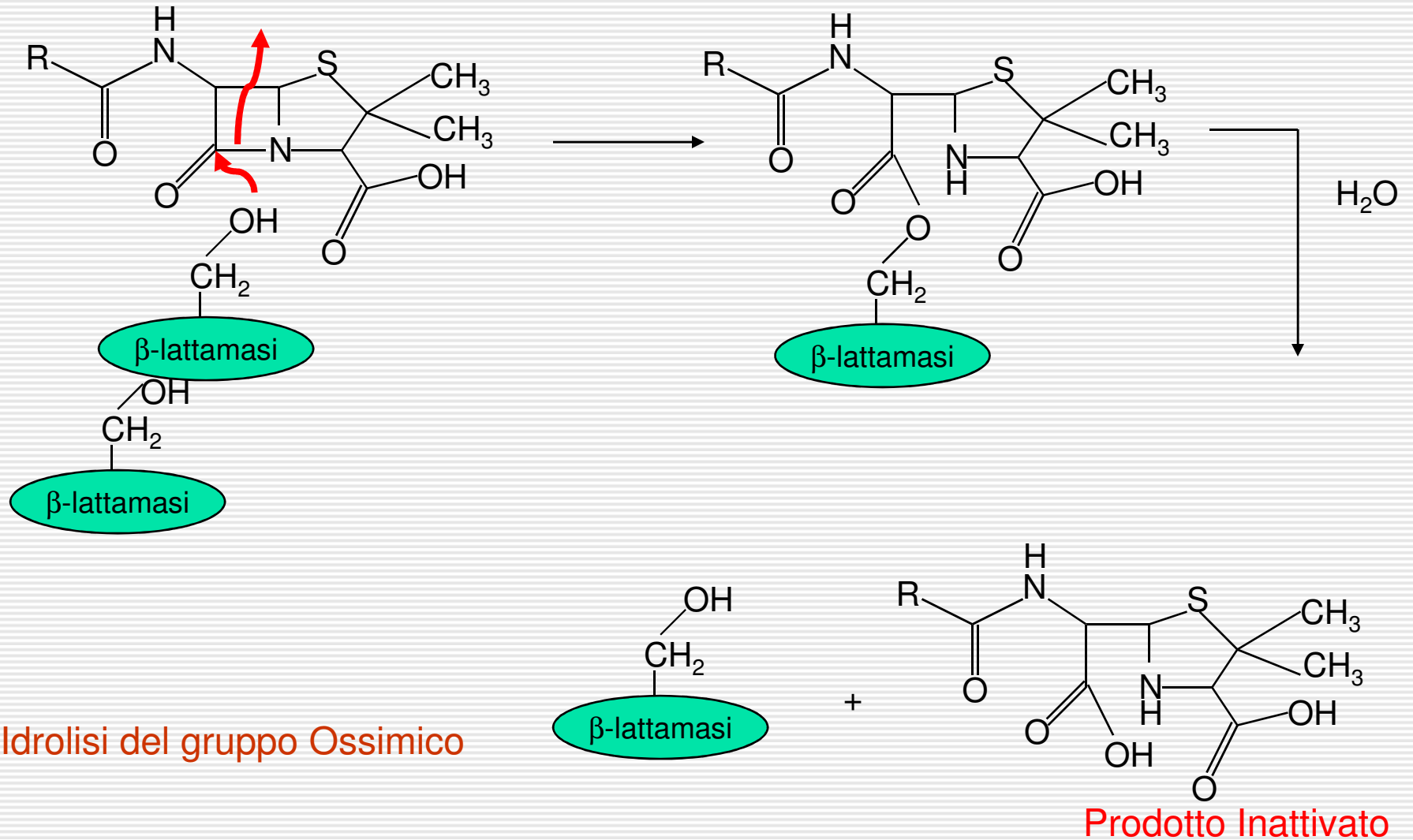
# Meccanismi di Resistenza nei MDRO

---

- Degradazione enzimatica ( $\beta$ -lattamasi)
- Mutazione recettoriale (Gram -)
- Effetto sulle proteine di membrana
- Meccanismi di Estrusione (pompe, porine)
- Trasferimento di geni ( plasmidi, cromosomi)

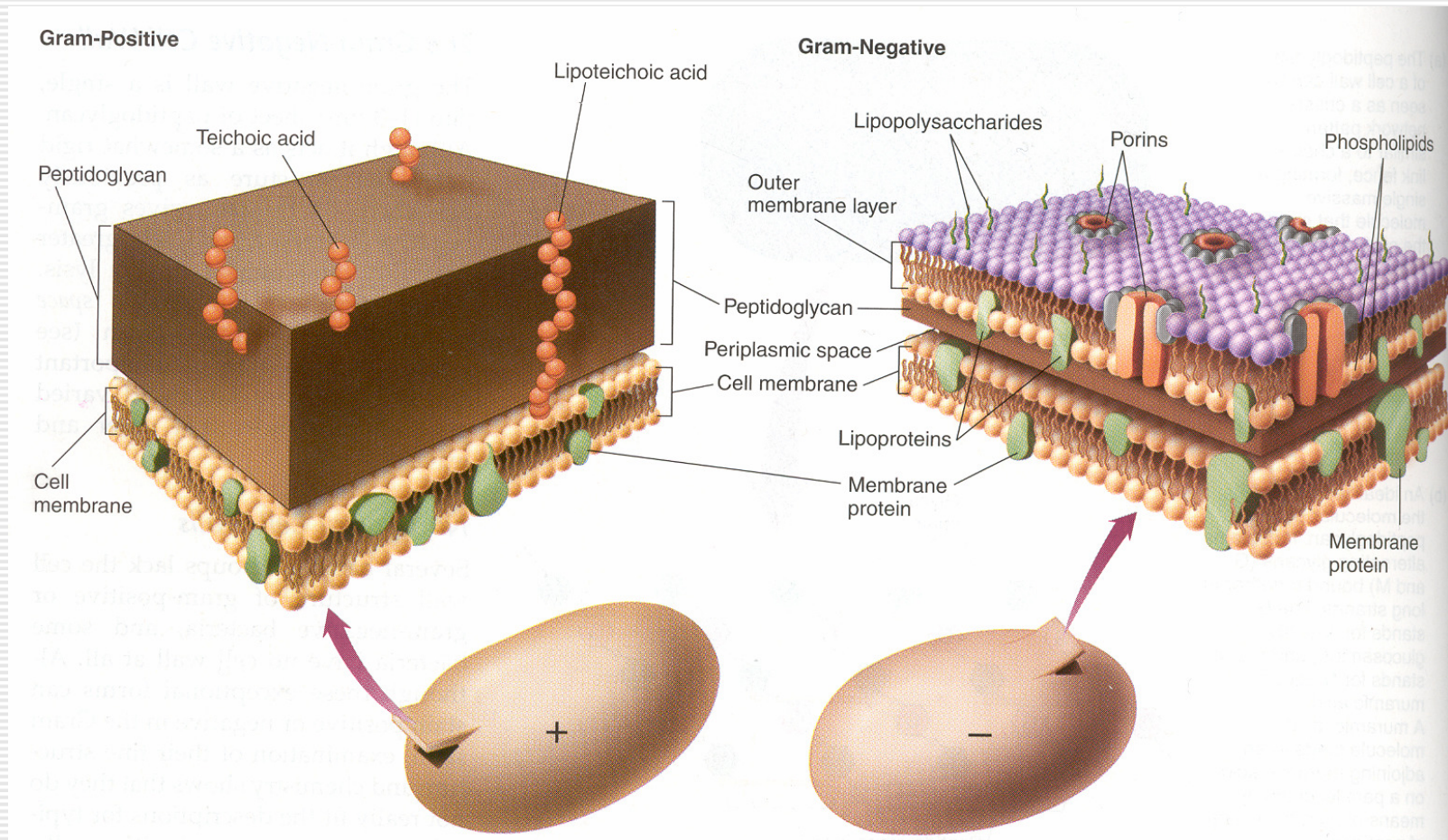
# Meccanismo delle $\beta$ -lattamasi

Penicillina et al



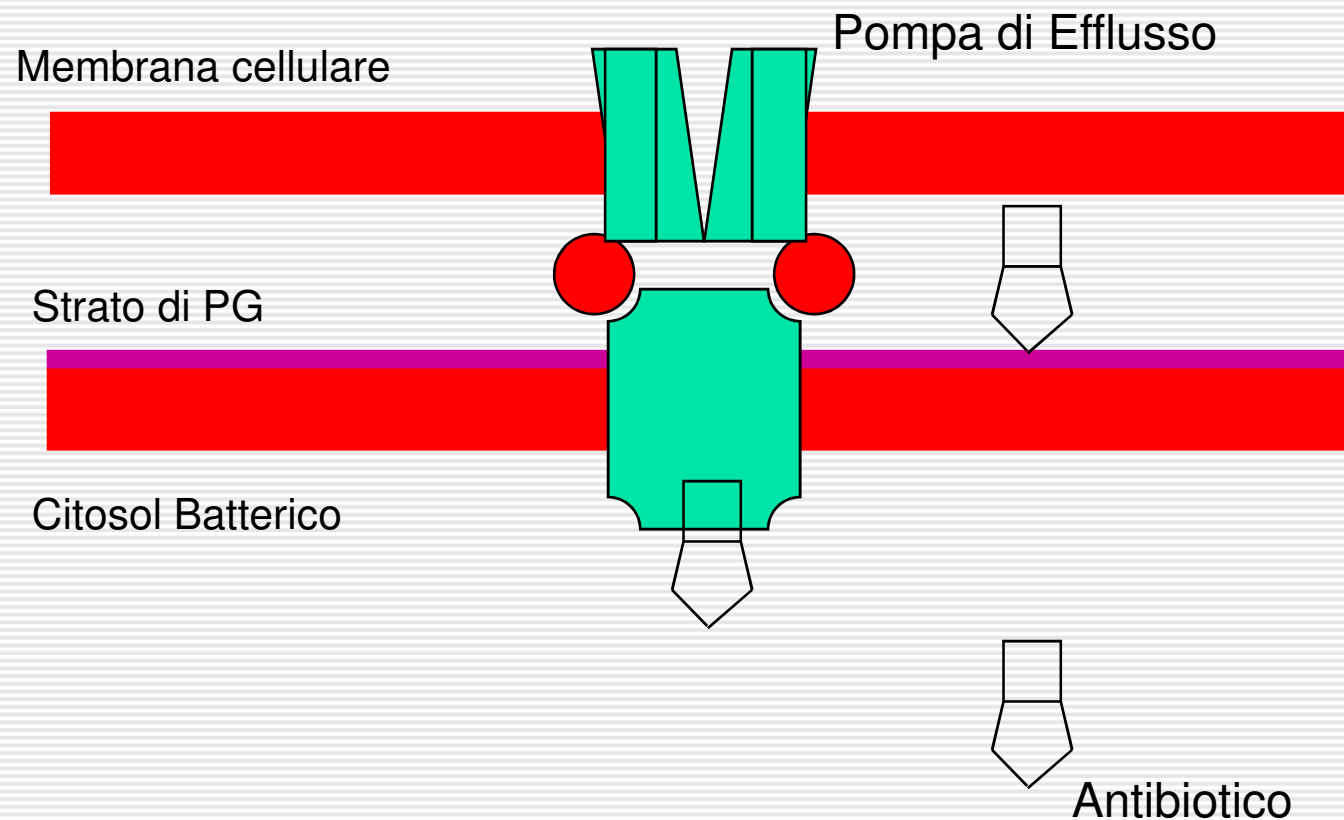
# Membrana esterna Batterica

- Speciali canali (porine) regolano il passaggio di piccole molecole e farmaci



# Meccanismi di Resistenza: Efflusso

- Pompe energia-dipendenti che estrudono gli antibiotici



# Meccanismi di Resistenza

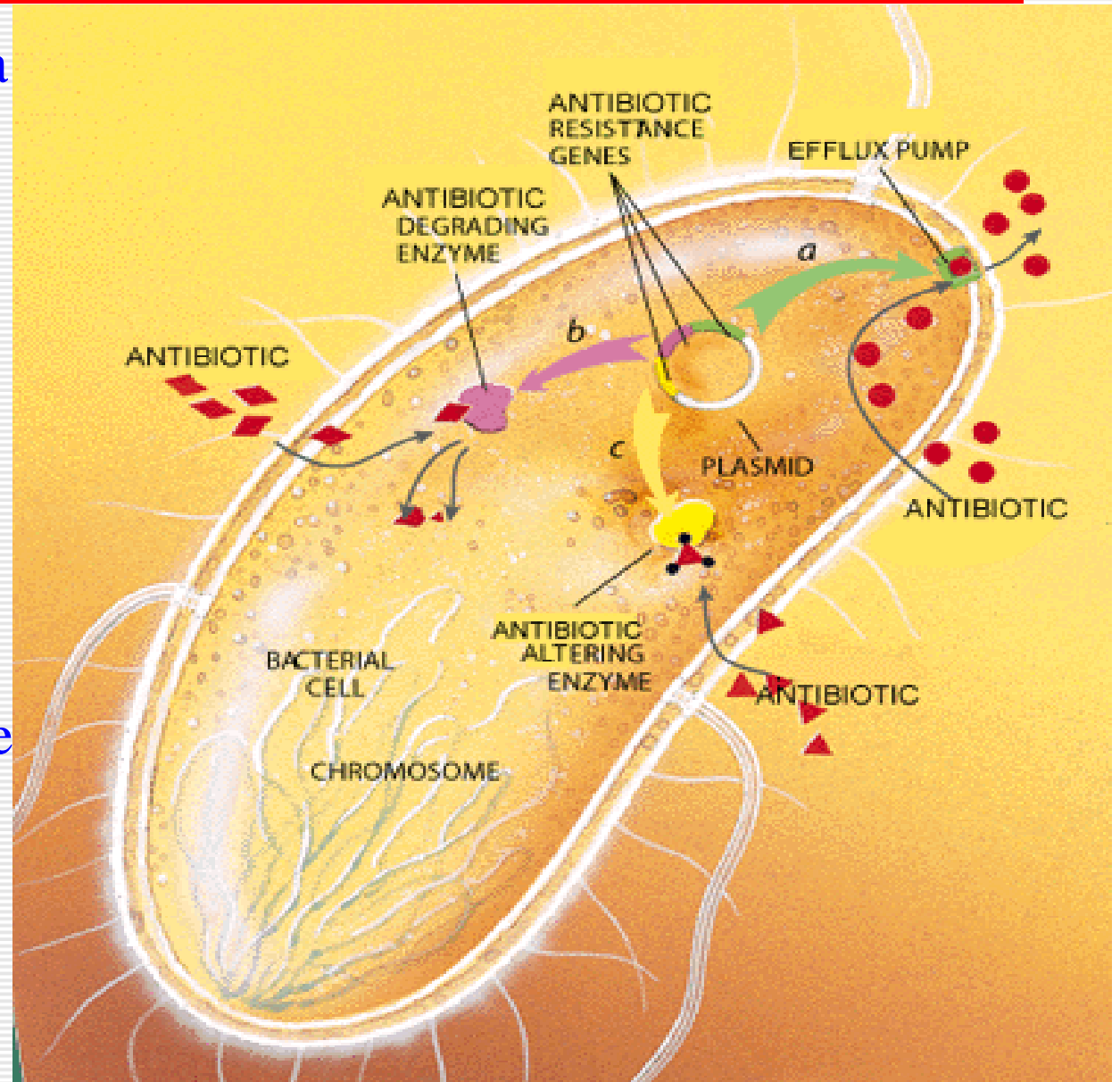
Degradazione enzimatica  
( $\beta$ -lattamasi)

Mutazione recettoriale  
(Gram -)

Effetto sulle proteine  
di membrana

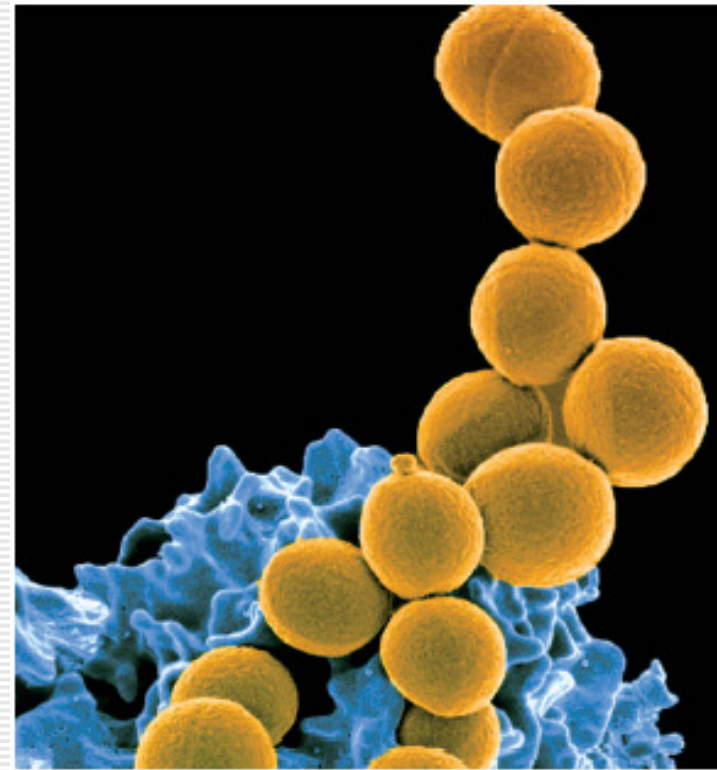
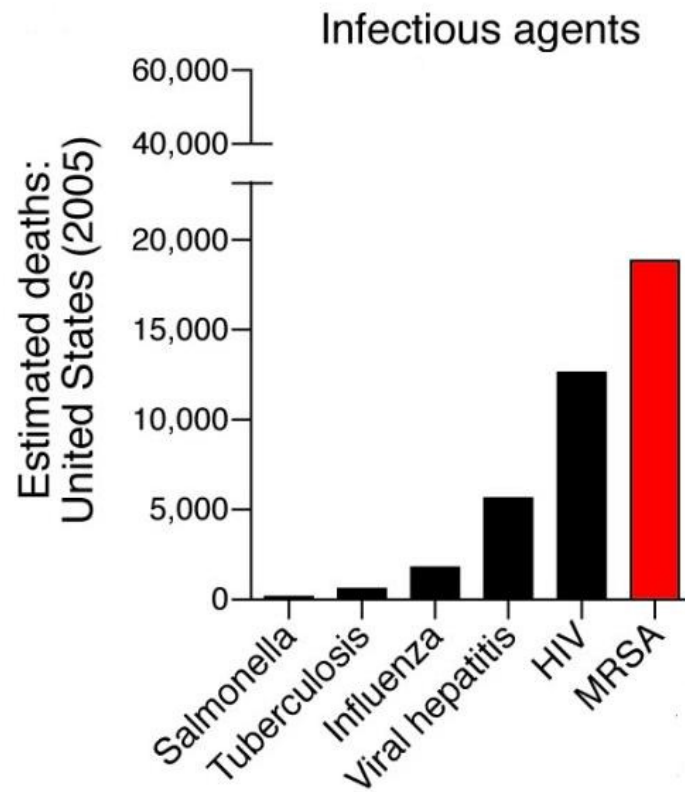
Meccanismi di estrusione  
(pompe, porine)

Trasferimento di geni  
( plasmidi, cromosomi)





# MRSA



DeLeo and Chambers *JCI* 2009  
Adattato da Klevens et al. *JAMA* 2007



# 1. *Staph aureus* Meticillino-Resistenti(MRSA)

---

- Questi organismi non sono sensibili alle comuni penicilline come la meticillina, l'amoxicillina, la penicillina, l'oxacillina
- Sono fra i componenti della normale flora batterica sulla pelle, nella mucosa nasale e vaginale
- Possono causare infezioni se penetrano nell'organismo
- Il contagio avviene per contatto
- L'antibiotico di elezione è la Vancomicina (VISA)



# Infezioni da MRSA in Pazienti ricoverati nei Dipartimenti di Emergenza

---

- Adulti con infezioni purulente **della cute e dei tessuti molli** accolti in 11 EDs di Ospedali Universitari durante l'agosto 2004
- Lo *S. aureus* fu isolato in 320/422 pazienti
- Il 59% erano MRSA (15%-74%)
- Il 97% dei MRSA erano del ceppo USA300
  - Il 74% erano del tipo (USA300-0114)
- 98% degli MRSA possiede il gene SCCmec type IV ( materiale genetico prontamente scambiabile) ed il gene della tossina PVL (Panton-Valentine leucocidina)



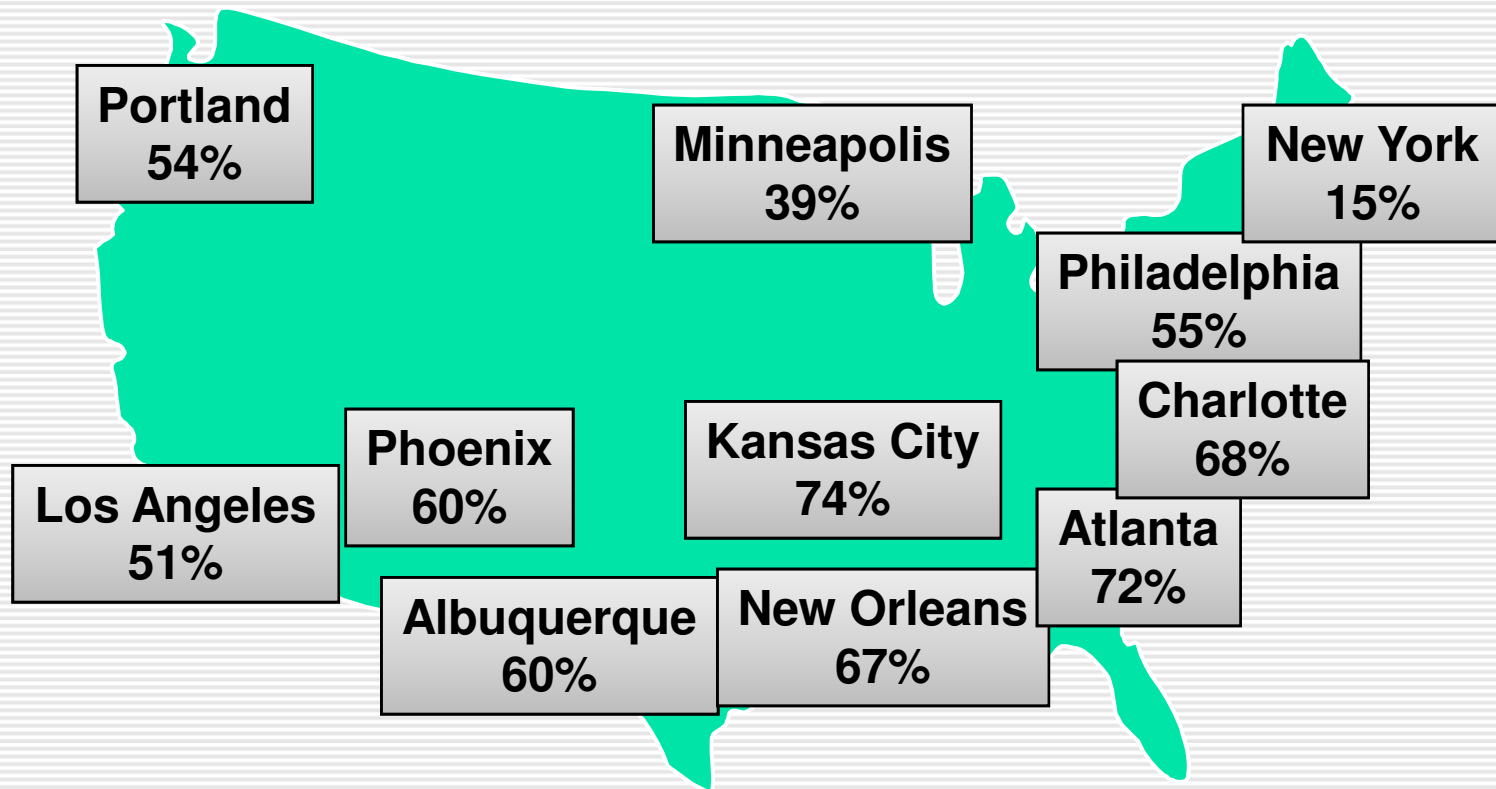
## Infezioni da MRSA in Pazienti ricoverati nei Dipartimenti di Emergenza

---

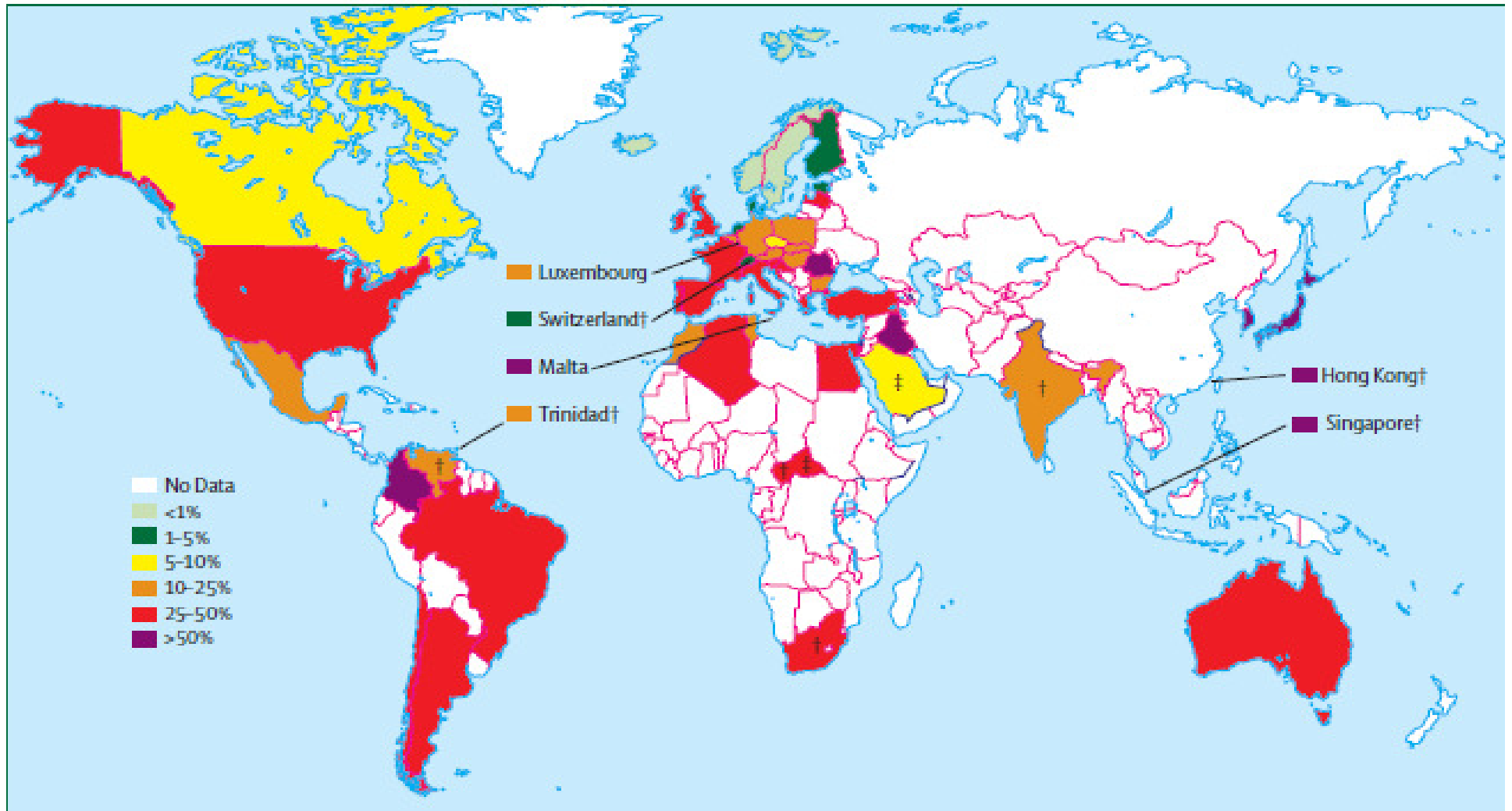
Fra gli MRSA isolati, 95% erano suscettibili alla clindamicina, 6% all'eritromicina, 60% ai fluorochinoloni, 100% alla rifampicina ed al cotrimoxazolo ed il 92% alle tetracicline.



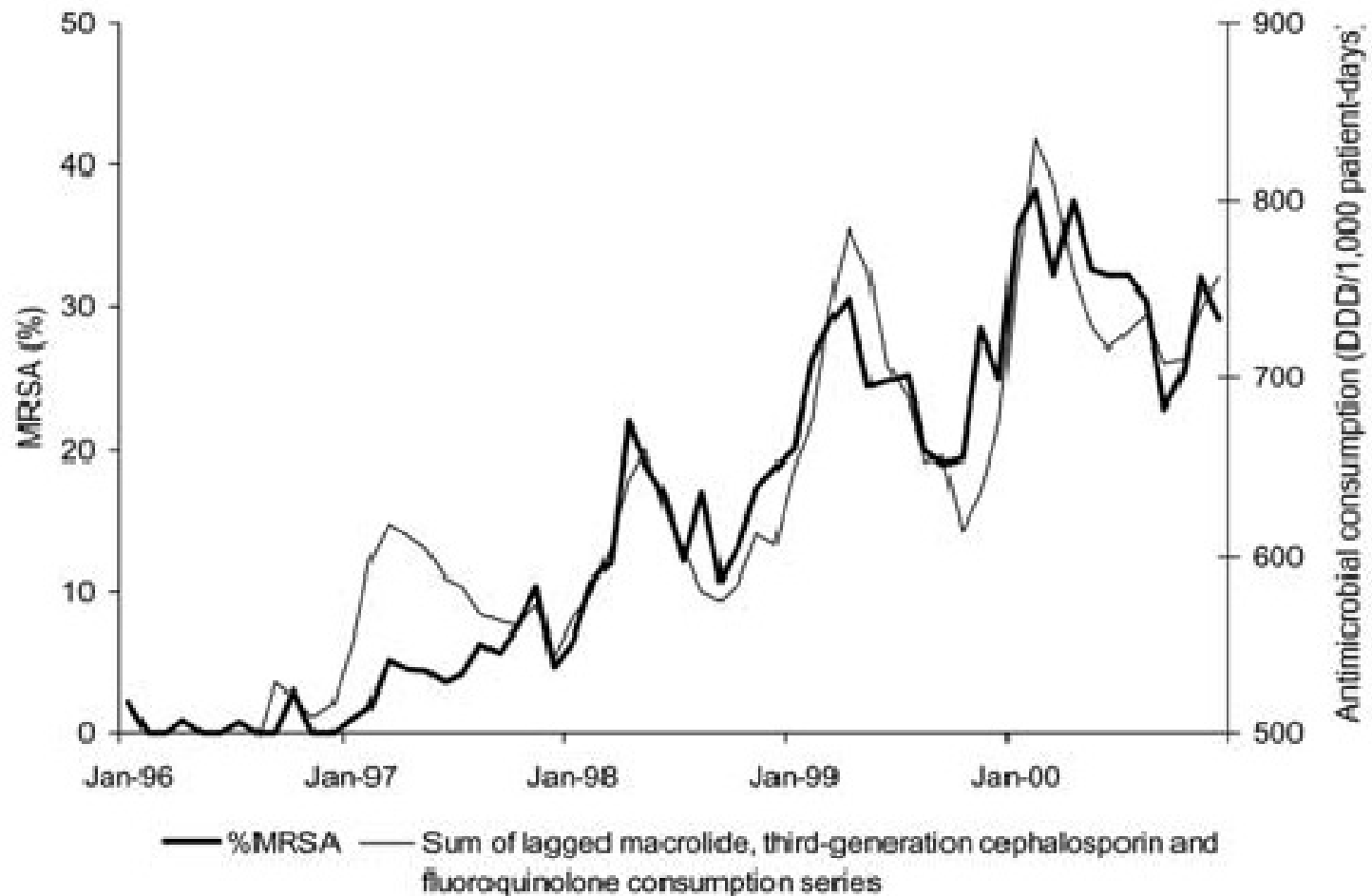
# Infezioni da MRSA nei Dipartimenti di Emergenza



# Prevalenza % di MRSA fra gli *S. aureus* isolati



# Consumo di antibiotici e MRSA





# Antibiotici per le infezioni da MRSA

---

- **Farmaci per MRSA :**
- Linezolid- Inibitore della sintesi proteica
- Daptomicina- Causa depolarizzazione della membrana batterica
- Vancomicina- Interferisce con l'assemblaggio del "cell wall". In associazione con altri antibiotici
- **Alternativi:** Synercid, Rifampicina
- **Terza scelta:** TMP-SMX (Sulfametoxazolo)





# $\beta$ -Lattamasi a Spettro Esteso

---

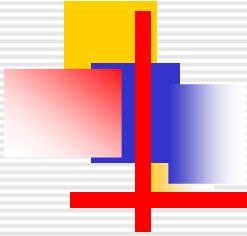
- $\beta$ -lactamases capaci di conferire a batteri resistenza a:
  - Penicilline
    - Cefalosporine di 1°, 2° e 3° generazione
    - Aztreonam
    - NON a cefamicine e carbapenemici
- Questi enzimi sono derivati dalle  $\beta$ -lattamasi del gruppo 2b (TEM-1, TEM-2, SHV-1)
  - differiscono dai loro progenitori anche solo di un AA



# ESBL tipo CTX-M

---

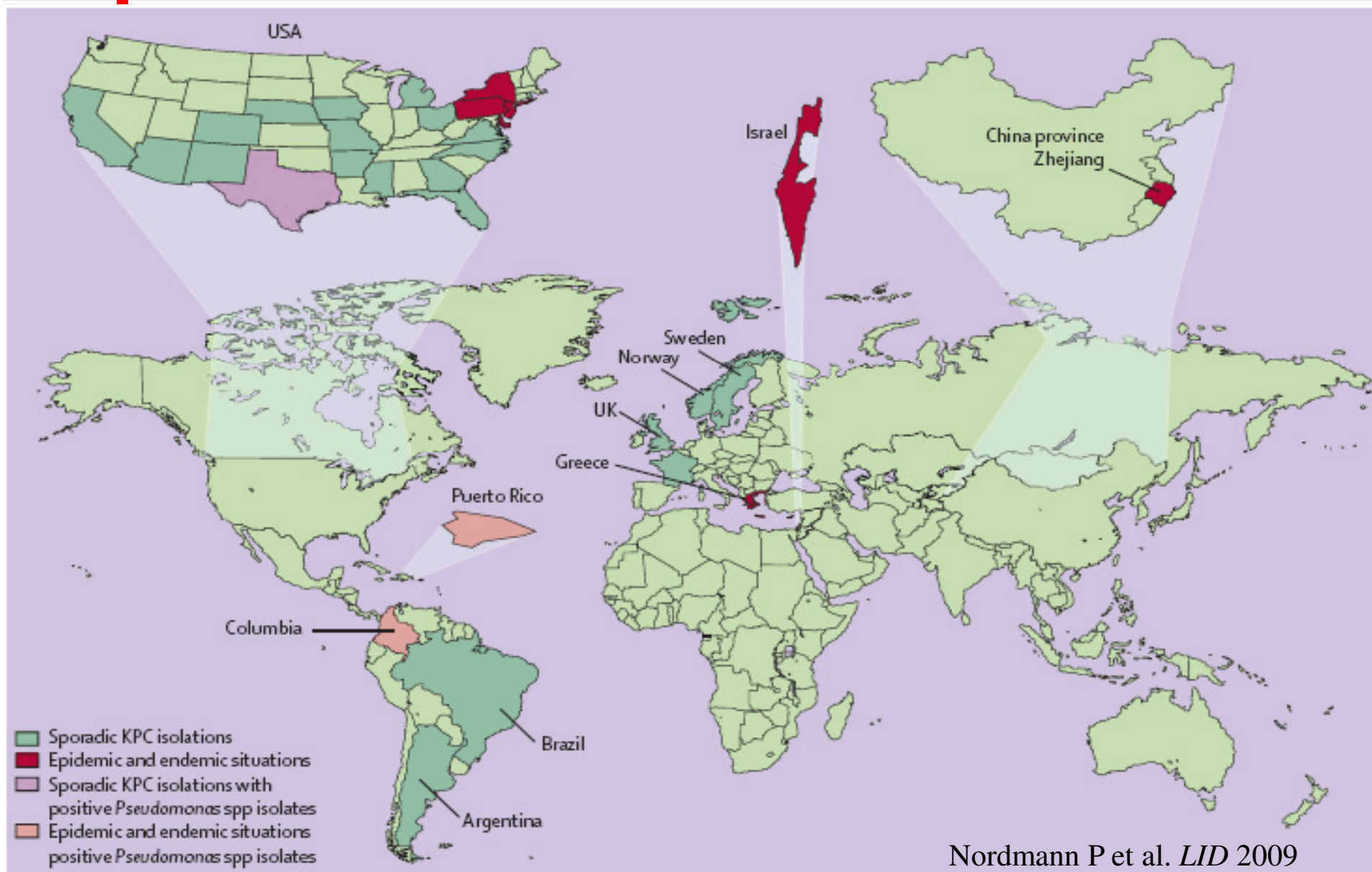
- Fino al 2000 la *Klebsiella* nosocomiale era la maggior produttrice di ESBL
- Attualmente i maggiori produttori di ESBL( enzimi del gruppo CTX-M) sono variazioni genetiche dell'Enterobatteriaceae *Kluyvera* spp
- E' considerato il più diffuso ed il più pericoloso fra i meccanismi di antibiotico resistenza, in ospedale ed in comunità
  - L'80% di *E. coli* ESBL-positivi, isolati da emoculture in UK ed Irlanda sono resistenti ai fluorochinoloni
  - Il 40% sono resistenti alla gentamicina



Se in un laboratorio viene dimostrato un ceppo batterico con attività di ESBL è necessario considerare tutti i germi come resistenti a tutte le penicilline, cefalosporine ed aztreonam anche se è presente una sensibilità in vitro.

Fanno eccezione le cefamicine, Cefoxitina e Cefotetan, ed i carbapenemi, Meropenem e Imipenem

# Batteri produttori di carbapenemasi tipo *K. pneumoniae*





# Carbapenemasesi

---

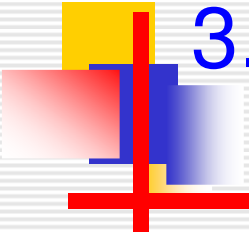
- Idrolizzano penicilline, cefalosporine, monobattamici, carbapenemi
- Recuperano rapidamente contro l'inibizione da parte dei più comuni inibitori delle  $\beta$ -lattamasi
  - Il sottogruppo 3b contiene delle MBLs che idrolizzano preferenzialmente i carbapenemi
    - Gli enzimi IMP e VIM inizialmente apparsi in Giappone sono ora diffusi globalmente, sia in batteri non fermentanti che nelle *Enterobacteriaceae*



## 2. Enterococchi Resistenti alla Vancomicina(VRE)

---

- Presenti nelle vie urinarie e nel tratto GI
- Contagioso per contatto, spesso attraverso personale sanitario
- Causa infezioni specialmente in soggetti vulnerabili:
  - Anziani, bambini, soggetti immunocompromessi, diabetici.
- VRE includono:
  - *Enterococcus faecalis*
  - *Enterococcus faecium*
    - Trattato con Synercid (quinupristin and dalfopristin)
- VRE possono sopravvivere all'aperto parecchi giorni
  - *Haemophilus influenzae* sopravvive all'esterno per circa 2 giorni



### 3. Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteria. (ESBL)

---

- ESBL sono Gram- bacilli che producono  $\beta$ -lattamasi plasmidi-mediate
  - Klebsiella, Acinetobacter, Pseudomonas
- Meccanismo d'azione: idrolisi dell'anello  $\beta$ - lattamico in
  - Penicilline e Cefalosporine
  - In pratica sono resistenti alle cefalosporine di 3° generazione ai beta lattamici ai monobattami alle carbossi-ureidopenicilline e spesso anche ai fluorochinoloni e agli aminoglicosidi.
- Gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi sono attivi verso i ceppi ESBL
  - Clavulanic acid
  - Sulbactam
  - Tazobactam.



# Prevenzione delle infezioni da MDROs

---

- Osservare scrupolosamente le norme igieniche generali
- Mettere in pratica al 200% le regole fondamentali (maniacoalmente)
- Rigide norme di igiene personale
  - Lavarsi spesso ed accuratamente le mani
  - Proteggere scrupolosamente tagli ed escoriazioni
  - Non condividere effetti personali (rasoi, forbicine)
- Valutare bene l'opportunità della terapia antibiotica
- Non richiedere insistentemente una terapia antibiotica, ma una volta iniziata farla come prescritto (per i pazienti)
- Il personale sanitario deve lavarsi le mani prima e dopo la visita di un paziente

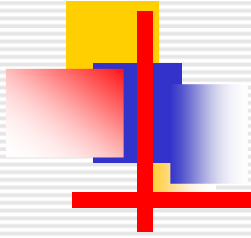




# Prevenzione delle infezioni da MDROs

---

- Il personale sanitario deve lavarsi le mani prima e dopo la visita di un paziente
- Disinfezione di fonendoscopi, sfigmomanometri ed altri strumenti sanitari
- I casi gravi vanno isolati, se possibile insieme ad altri casi simili per facilitare l'isolamento e la disinfezione



# Daptomicina (Cubicin®)

---

- Nuova classe di antibiotici (lipopeptidi)
- Battericidi
- Nuovo meccanismo di azione: si lega alla membrana cellulare e ne altera il potenziale
- Non da resistenza crociata
- Dose: 4-6 mg/kg una volta al dì



# Le infezioni del piede

---

## Le resistenze vecchie e nuove Il biofilm

Giovanni Ghirlanda  
Dipartimento di Medicina Interna  
Servizio di Diabetologia  
Università Cattolica del S. Cuore  
Roma

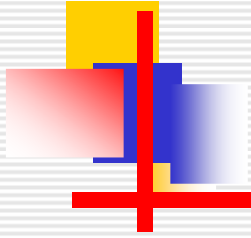




# Che cos'è il biofilm? (1)

---

Il biofilm è una formazione complessa formata da un'estesa matrice di materiale polisaccaridico contenente numerosi batteri in grado di interagire tra loro, che può invadere ampie zone di mucosa (infezioni da *Pseudomonas* nella fibrosi cistica), le fasce connettivali intermuscolari (fascite necrotizzante), superfici connettivali come le valvole cardiache, oppure superfici di materiali inerti introdotti a scopo terapeutico come fili di sutura e vari impianti protesici (cateteri vescicali, catetere venoso centrale, protesi vascolari, protesi valvolari cardiache, viti, chiodi ecc).



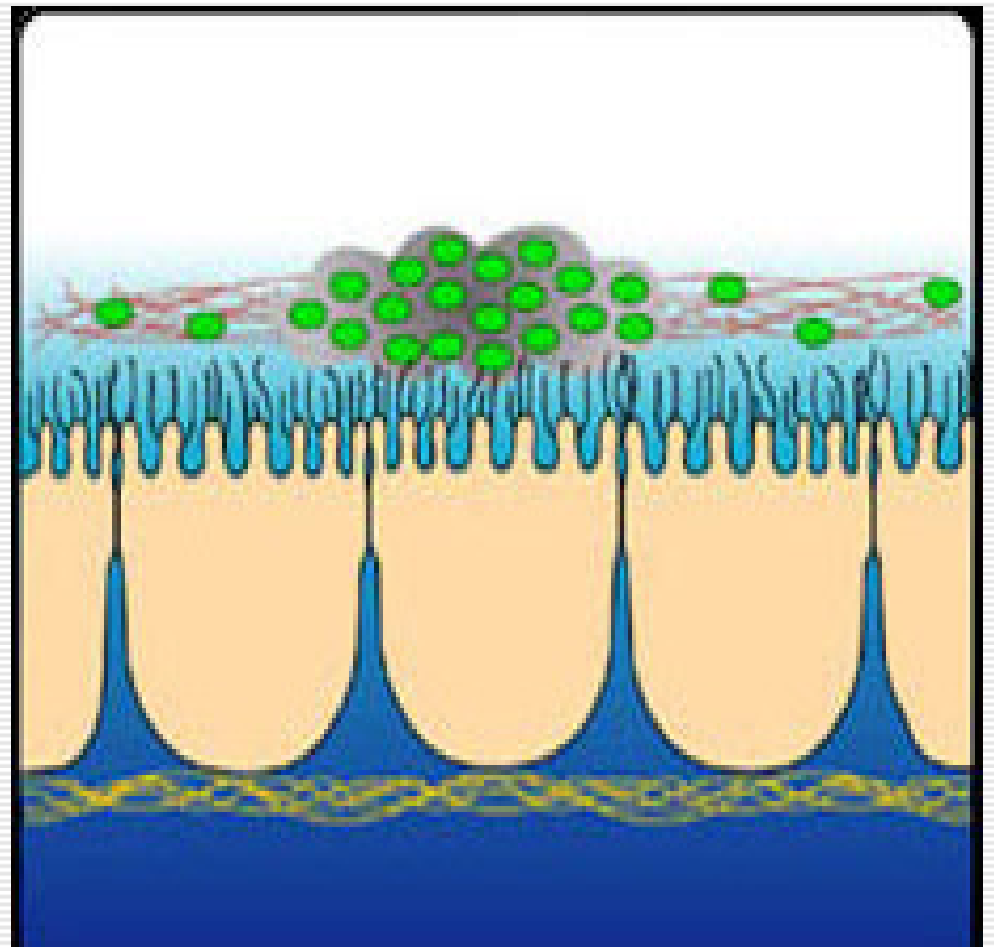
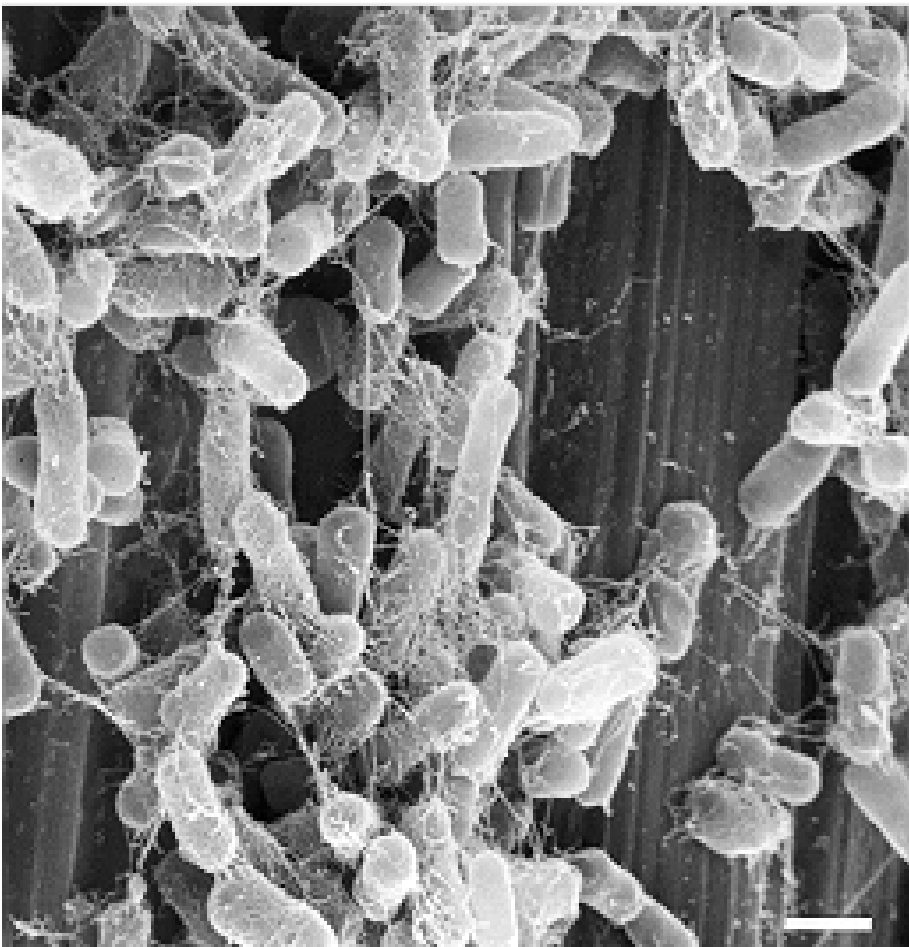
## Che cos'è il biofilm? (2)

---

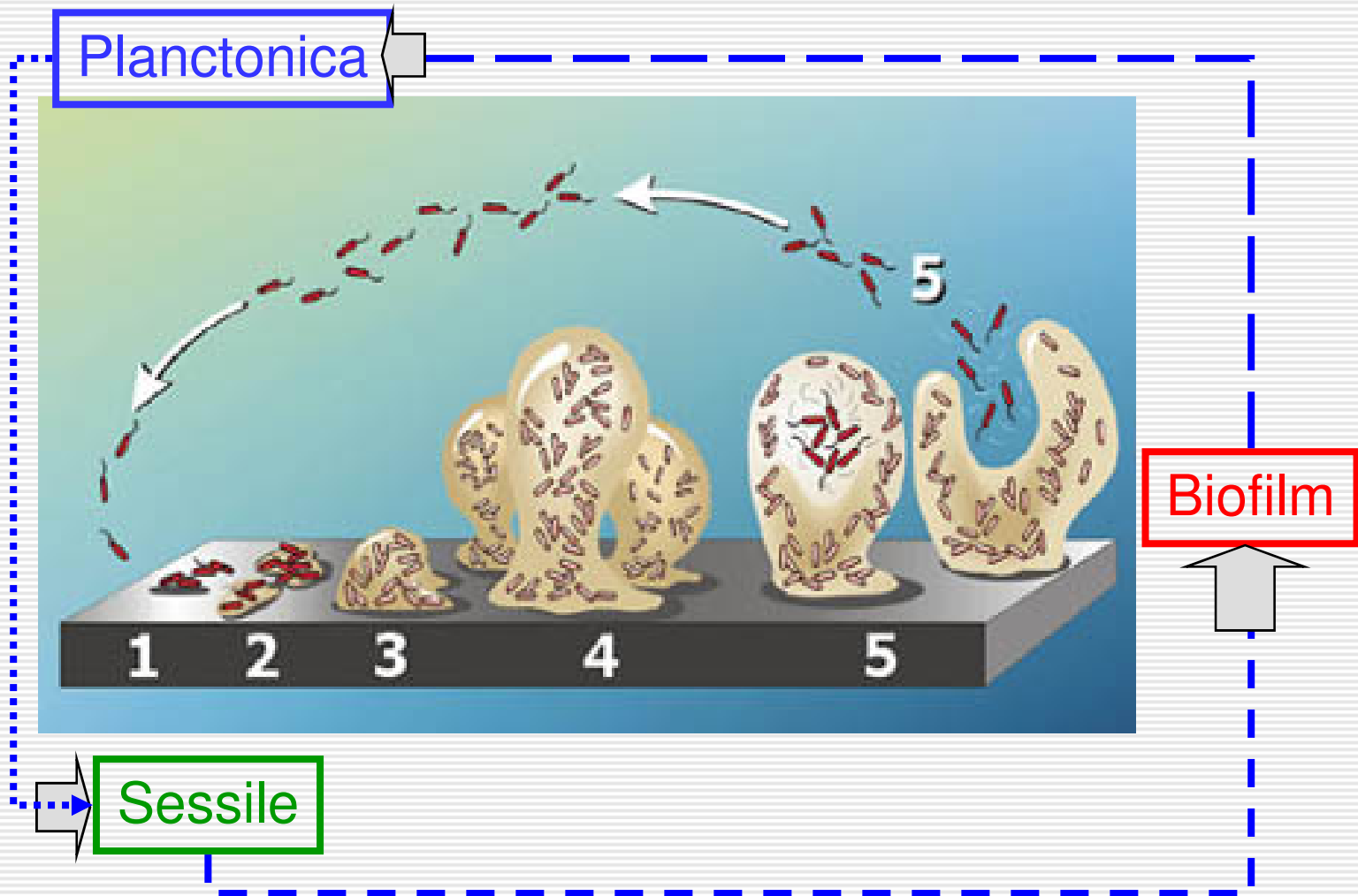
All'interno del biofilm i batteri sono relativamente resistenti all'azione degli effettori delle difese antimicrobiche e rappresentano un più difficile bersaglio per i farmaci antibatterici.

La crescita all'interno del biofilm rappresenta pertanto una delle cause più frequenti di infezioni persistenti e una delle condizioni infettive di più difficile trattamento.

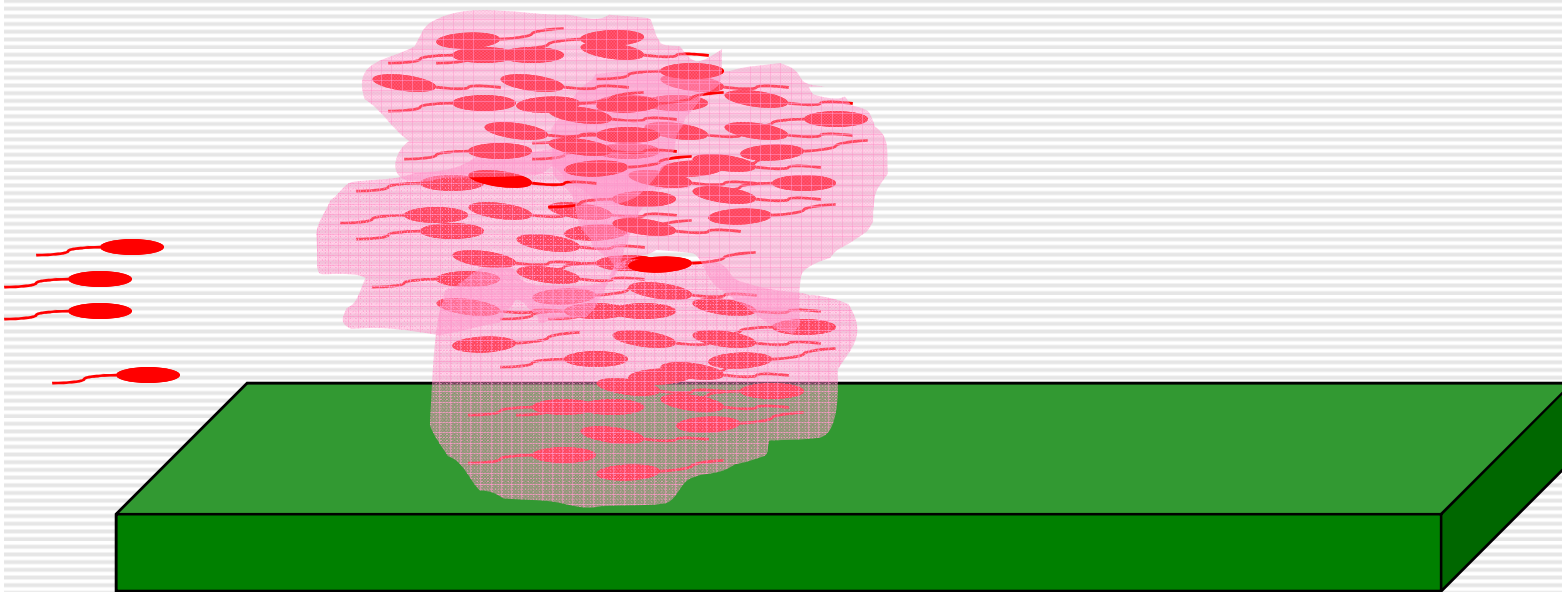
**Biofilm: aggregazione microbica aderente all'interfaccia solido-liquida di una superficie abiotica (solida) o biotica (cellule, epiteli, mucose)**



# Formazione del biofilm



# Formazione di un bio film



Adesione

Aggregazione

Distacco





# Biofilm perchè

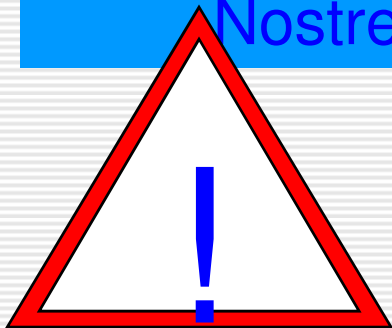
---

Vantaggio (gerarchia) nutrizionale

Cambi della fisiologia microbica

Tempo di generazione  
Forma  
Espressione di geni

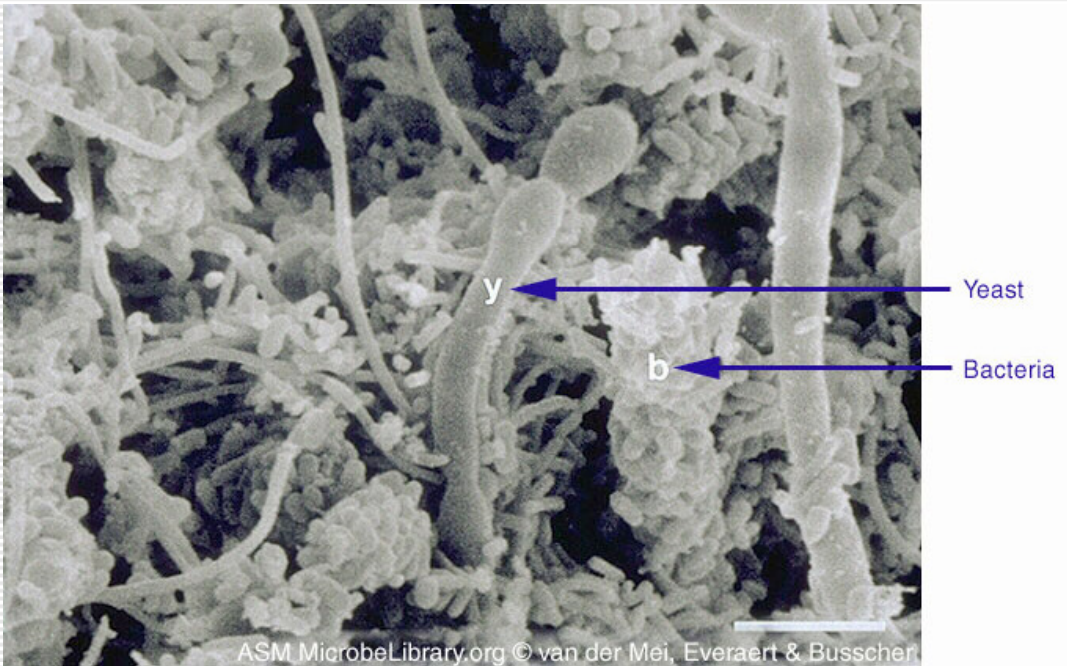
I batteri in fase sessile fisiologicamente diversi da planctonici  
Nostre conoscenze su batteri in fase planctonica



Quindi conosciamo poco  
i batteri in fase sessile

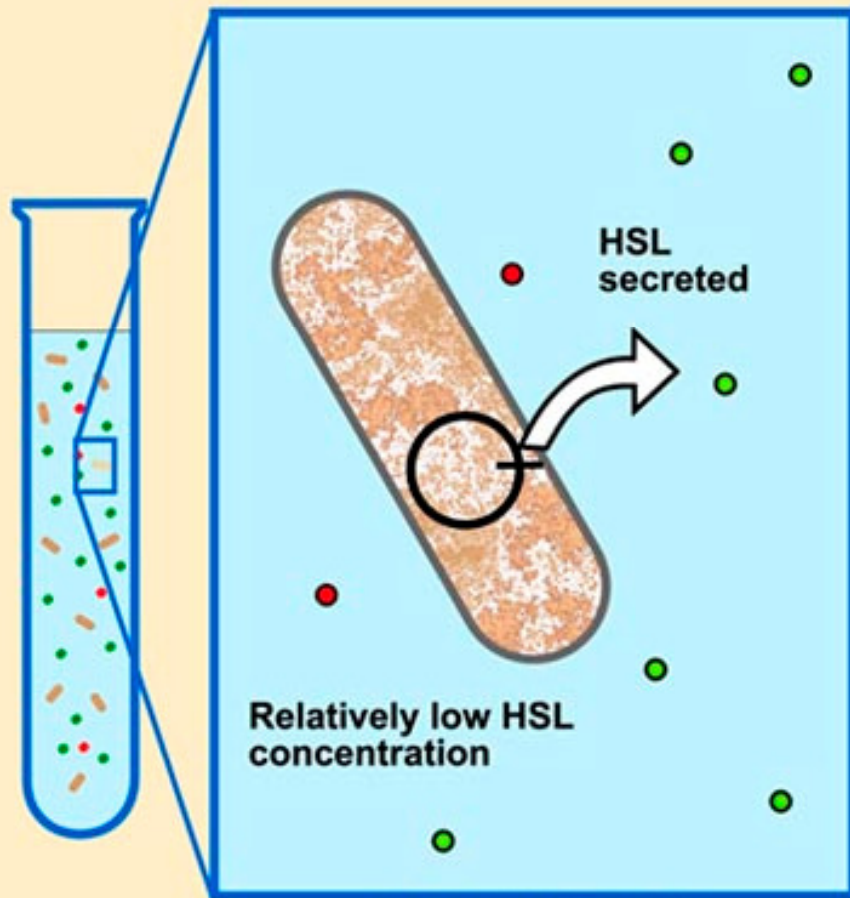
In natura rapporto batteri in forma planctonica/sessile  
1:1.000-10.000

# Placca Dentale

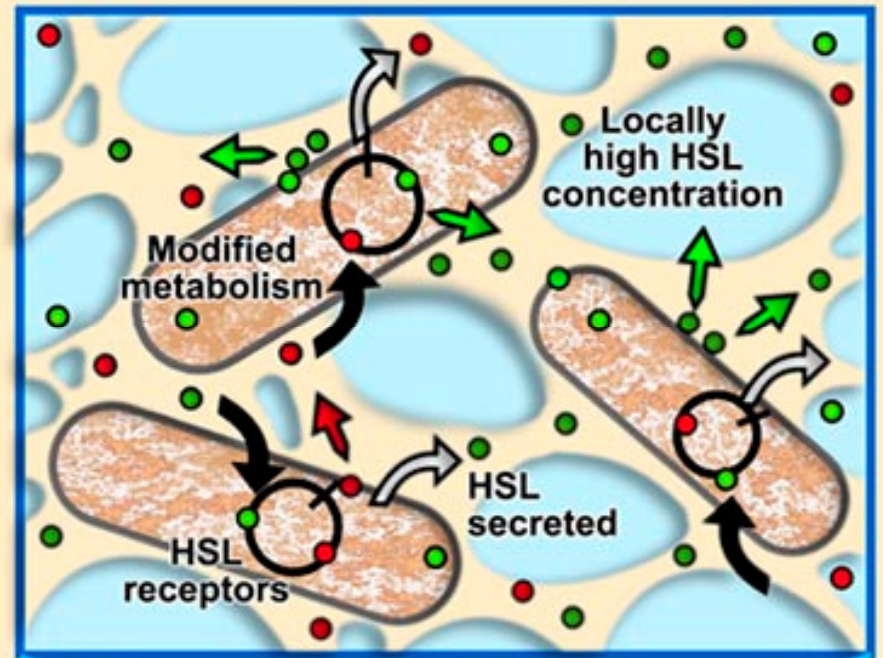


- Very complex community; multi-species, multi-kingdom
- Develop in stages

# Quorum Sensing



PLANKTONIC

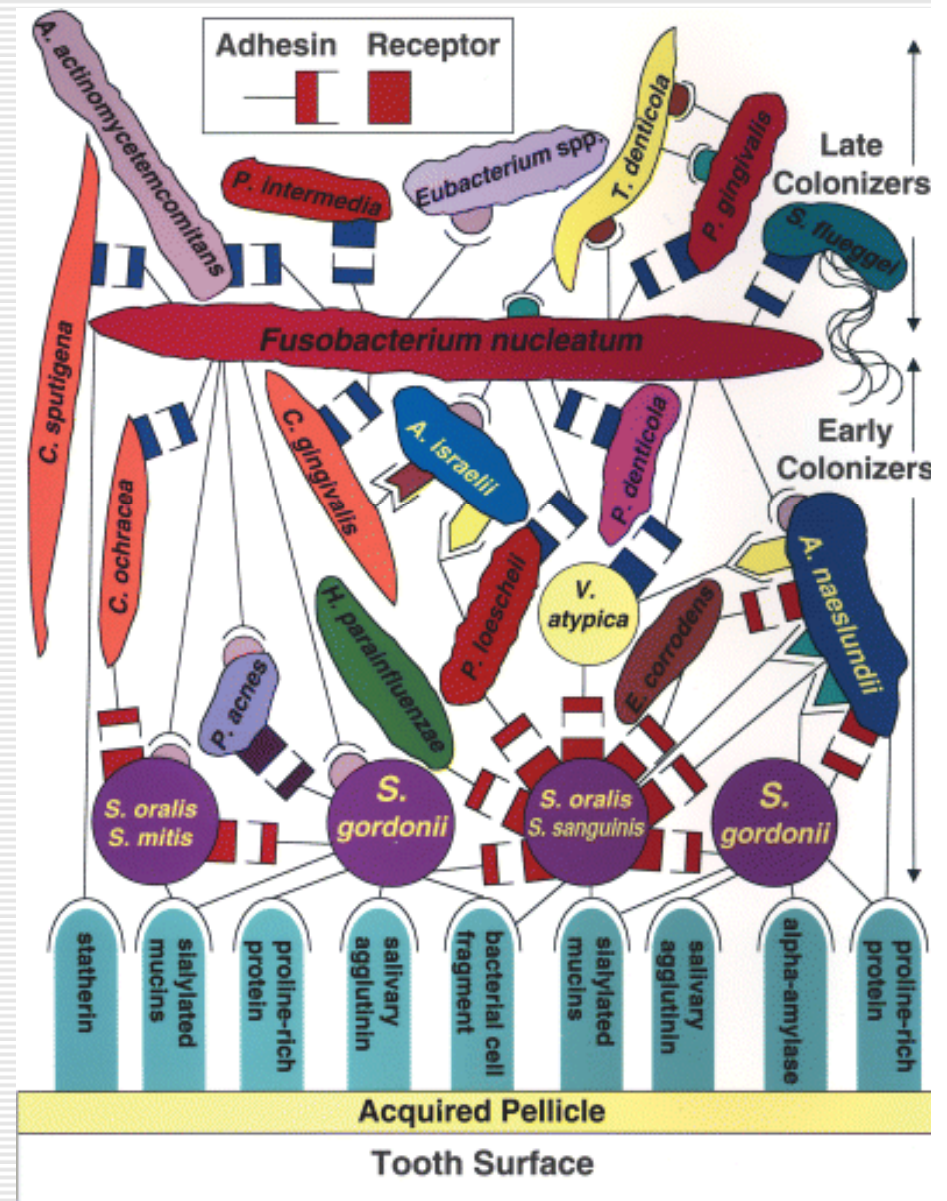


BIOFILM

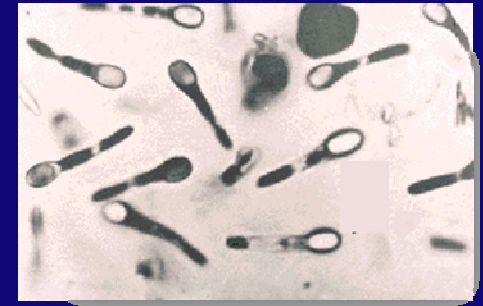


# Co-aggregazione. (Individuo?)

La fisiologia del biofilm è poco conosciuta, per l'importanza delle relazioni fra le specie batteriche che lo costituiscono (anche la struttura inanimata) è stato introdotto il concetto di “Microbiologia Sociale



# Clostridium difficile

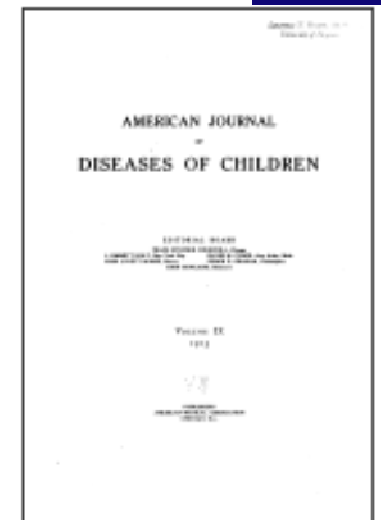


- Bacillo Gram +, anaerobio, *sporigeno*
- Identificato nel 1935 da Hall e O'Toole

INTESTINAL FLORA IN NEW-BORN INFANTS  
WITH A DESCRIPTION OF A NEW PATHOGENIC ANAEROBE,  
BACILLUS DIFFICILIS

IVAN C. HALL, PH.D.  
AND  
ELIZABETH O'TOOLE  
DENVER

Following our first article on the bacterial flora of first passage specimens of meconium from fifty new-born infants<sup>1</sup> we studied the daily microbial changes in the feces of ten normal breast-fed infants up to the tenth day, when they left the hospital.



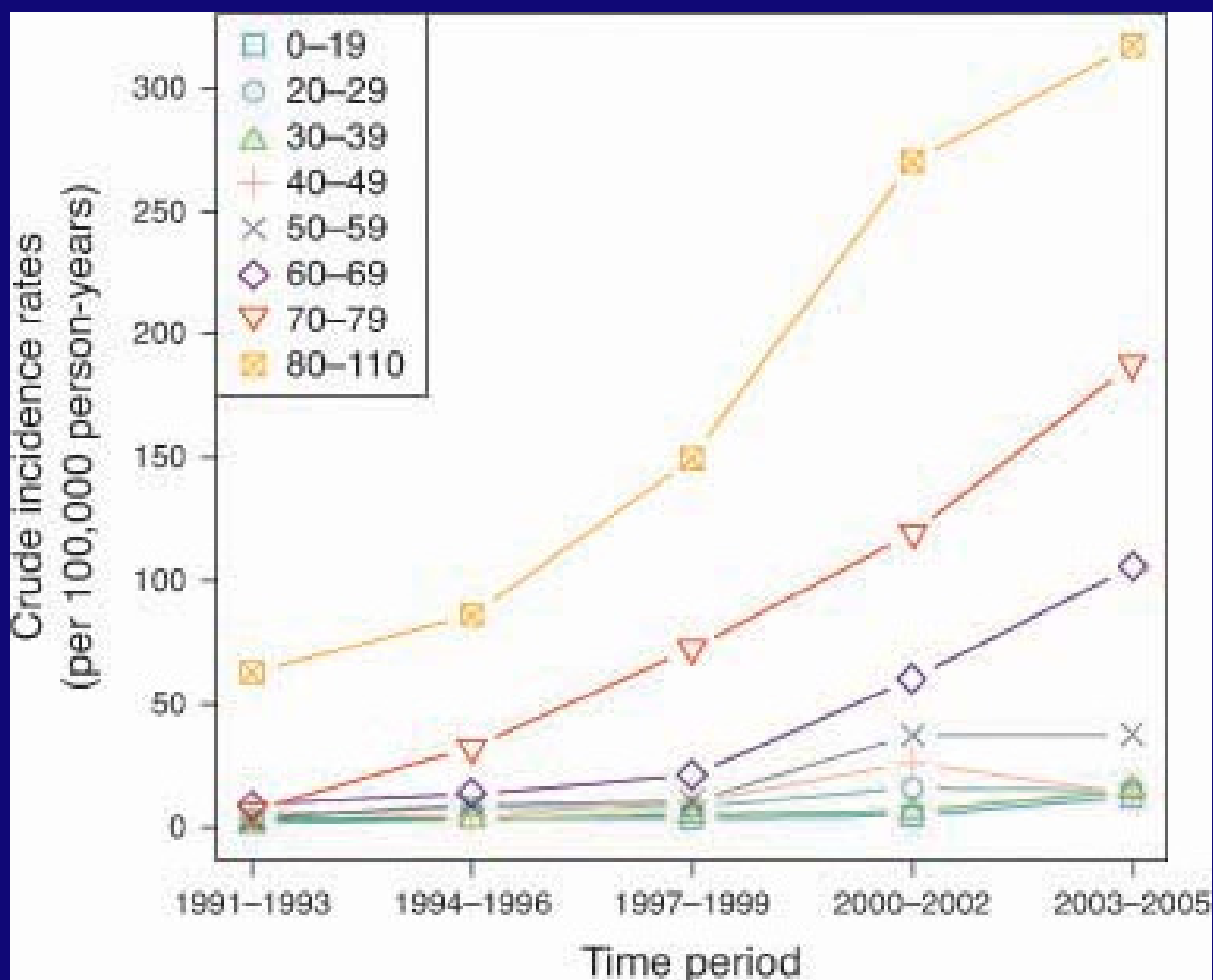
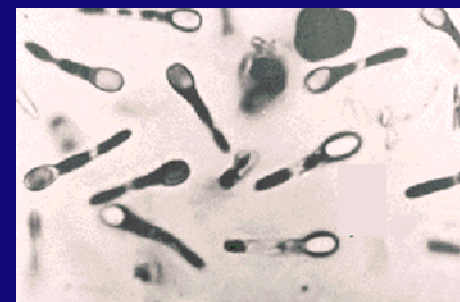
# Clostridium difficile



- “difficile” per la difficoltà a crescere nei comuni terreni di coltura
- 1978: tossine isolate nelle feci di Pazienti con colite pseudomembranosa, post-terapia antibiotica
- Ad oggi è la principale causa di diarrea e colite associata all’uso (abuso?) di terapia antibiotica

# Clostridium difficile

INCIDENZA



# Clostridium difficile



## Tossina A e B

- Tossina A, 308 kDa, 2710 aminoacidi
  - POTENTE ENTEROTOSSINA
  - Debole effetto citotossico
  - Causa secrezione di liquidi e distruzione del citoscheletro della cellula
  - Effetto chemiotattico sui neutrofili
  - Induce la secrezione di prostaglandine e leucotrieni che favoriscono l'infiammazione
- Tossina B, 279 kDa, 2366 aminoacidi
  - EFFETTO CITOTOSSICO

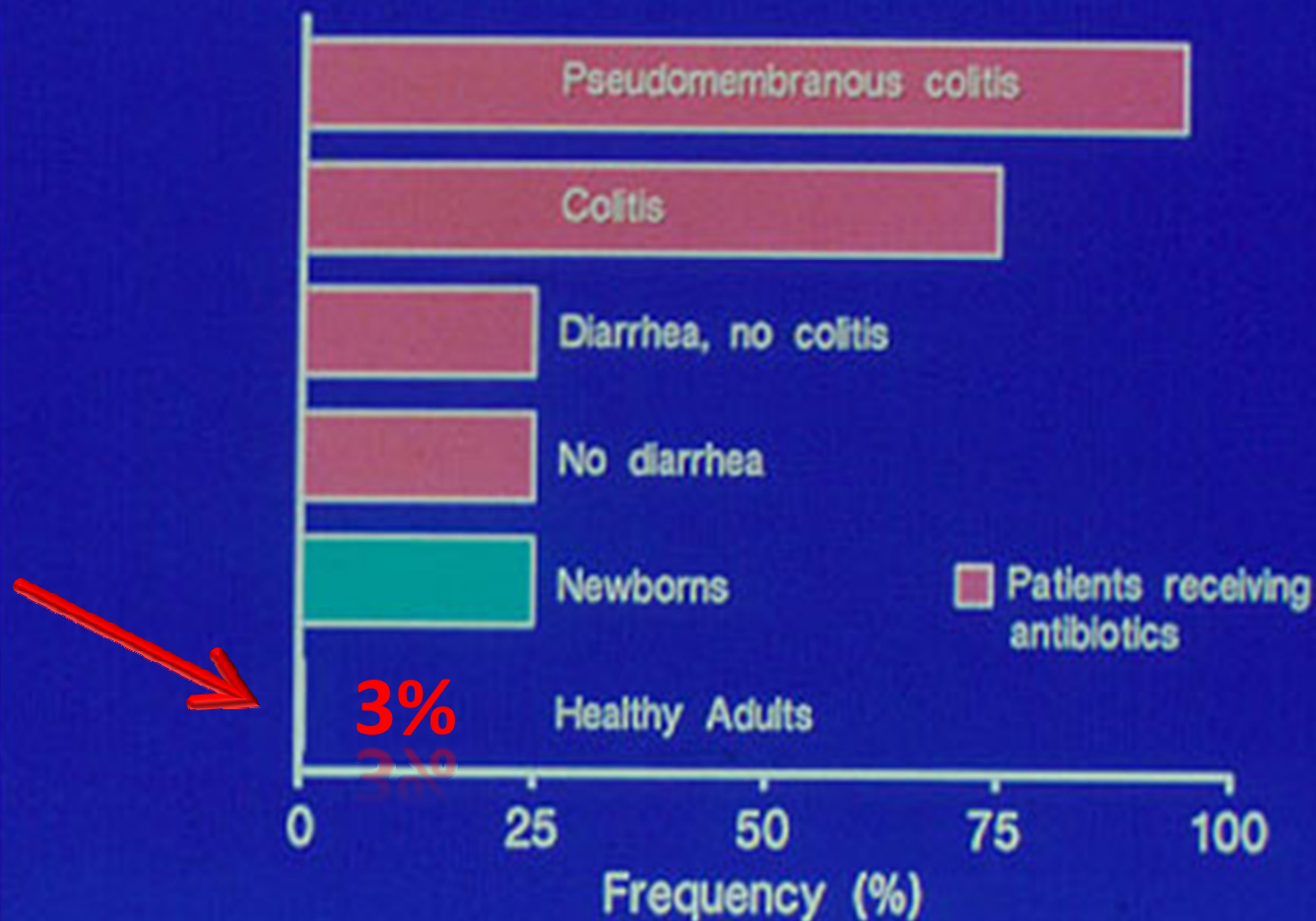


# Clostridium difficile



**C. DIFFICILE**

## Frequency of Positive Toxin Assay



# Clostridium difficile



Hookman P, Barkin JS,. *World J Gastroenterol* 2009 April 7; 15(13): 1554-1580

## ***NUOVO CEPPPO PARTICOLARMENTE VIRULENTO:***

*NAP1/BI/027 in North America, Europe, Canada*

- Implicato nelle fasi epidemiche
- responsabile delle infezioni nosocomiali e dell'aumento della morbilità e mortalità dal 2000
- Resistente ai fluorochinoloni
- Produttore di maggiori quantità di Tossina A (16x) e B (23x)
- Portatore di mutazione che impedisce la codifica di tcdC
- TOSSINA "C" (ruolo non chiaro)

# Clostridium difficile



## CLASSIFICAZIONE ANTIBIOTICI:

### ALTO RISCHIO

Cefotaxime

**Ceftriaxone**

Cefalexin

Cefuroxime

**Ceftazidime**

**Ciprofloxacin**

Moxifloxacin

Clindamycin (low dose)

### RISCHIO INTERMEDIO

Meropenem

Ertapenem

Clindamycin (high dose)

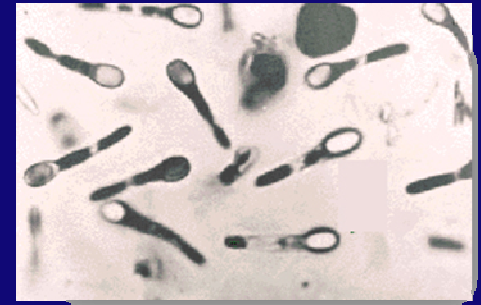
Amoxicillina-ac. clavulanico

Piperacillina-Tazobactam

Erythromycin

Clarithromycin

# Clostridium difficile



## BASSO RISCHIO:

Benzil-penicillina	Gentamicina
Amoxicillina	Metronidazolo
Tetraciclina	Teicoplanina
Trimethoprim	Nitrofurantoina
Linezolid	Tigeciclina
Rifampicina	Daptomicina
Vancomicina	

# Clostridium difficile

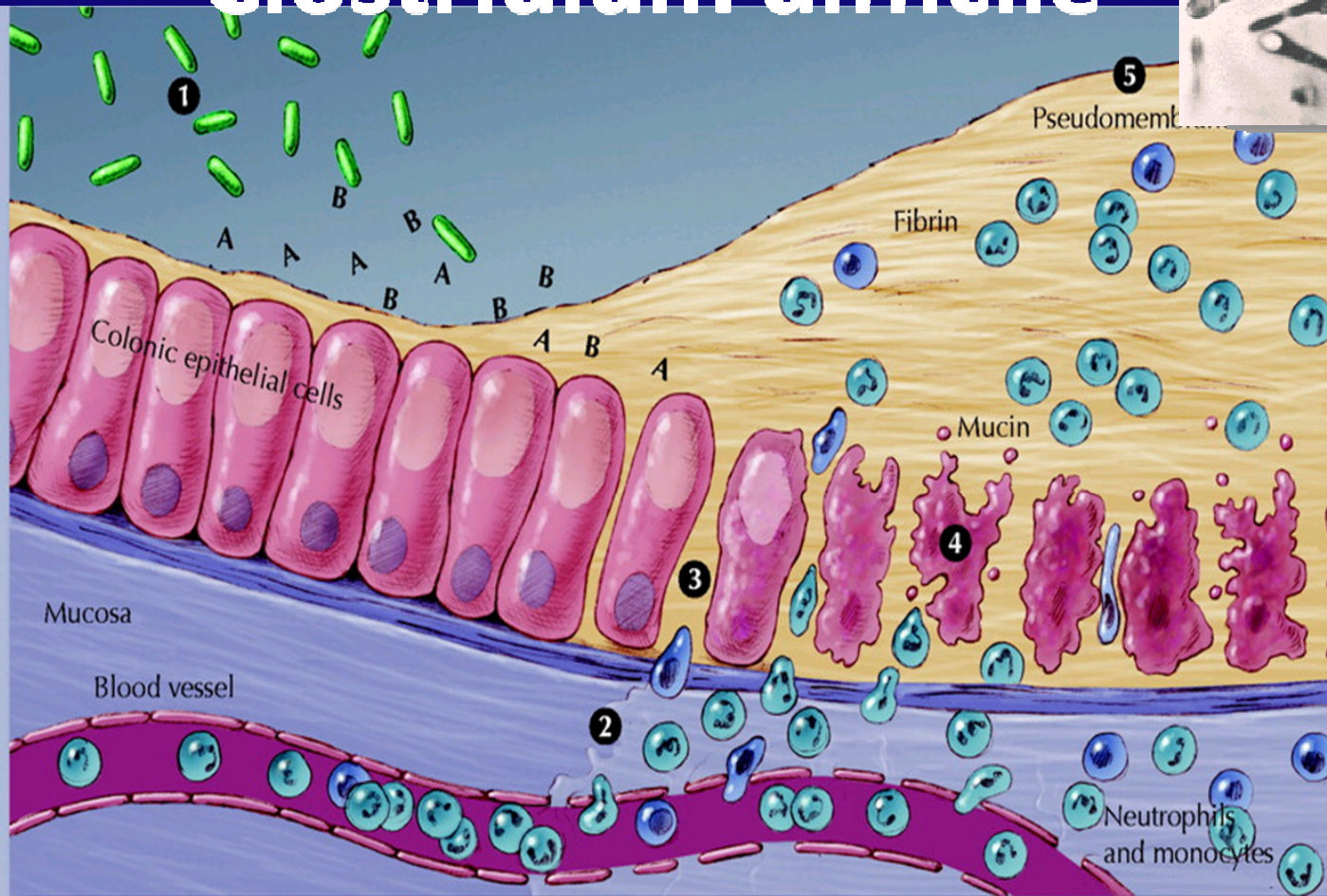
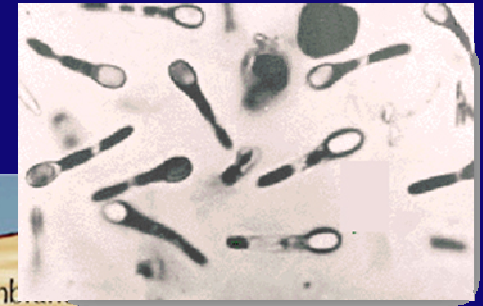


## Ruolo degli inibitori di pompa protonica

*[Dial S, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA 2005;294(23):2989–95.]*

- Recente report da UK:
  - casi di infezione da CD presso medici di medicina generale:  
meno di 1/100.000 nel 1994  
**22/100.000 nel 2004**
- 63% **NON** aveva ricevuto antibiotici nei tre mesi precedenti la diagnosi
- ***L'uso dei PPI è associato ad un aumentato rischio di infezione da C. difficile.***

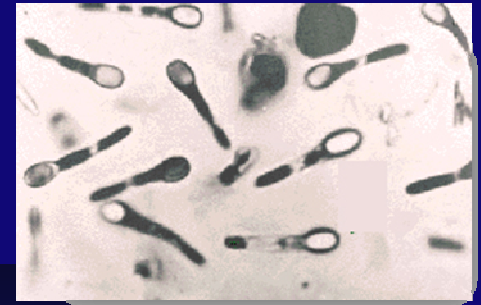
# Clostridium difficile



*C. difficile* vegetative cells produce toxins A and B and hydrolytic enzymes (1). Local production of toxins A and B leads to production of tumour necrosis factor-alpha and proinflammatory interleukins, increased vascular permeability, neutrophil and monocyte recruitment (2),

opening of epithelial cell junctions (3) and epithelial cell apoptosis (4). Local production of hydrolytic enzymes leads to connective tissue degradation, leading to colitis, pseudomembrane formation (5) and watery diarrhea.

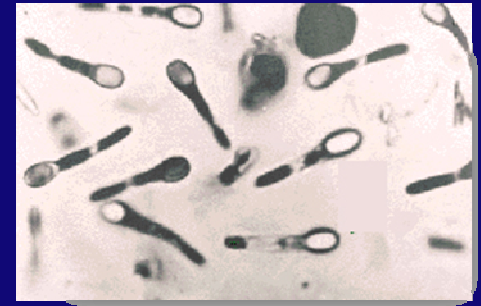
# Clostridium difficile



## Sindromi e complicanze

- Colonizzazione asintomatica
- Diarrea (da lieve a severa)
- Colite +/- pseudomembrane (endoscopia)
- **Megacolon tossico**
- **Perforazione intestinale/peritonite**
- **Sepsi ed addome acuto (ileo)**

# Clostridium difficile

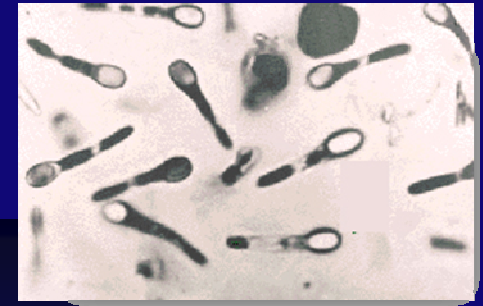


## Recidive

- Nel 10- 30% dei pazienti trattati correttamente.
  - ◆ più episodi nel 50% dei casi.
- Dopo 1-3 sett. dal termine della terapia.
- Possono essere causate dallo stesso ceppo:
  - ◆ persistenza di spore;
  - ◆ risposta immunitaria inadeguata.
- Può trattarsi di reinfezione con lo stesso o con un differente ceppo di *C. difficile*.
  - ◆ contagio ambientale



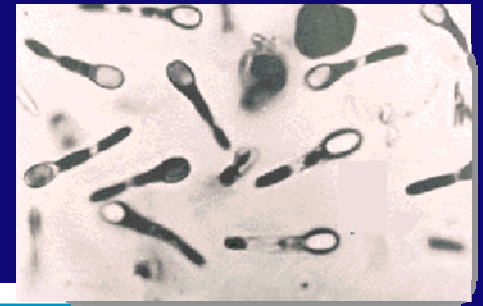
# Clostridium difficile



## Performance dei test

Test	Sensibilità (%)	Specificità (%)
Endoscopia	51	~100
Coltura per anaerobi	89-100	84-99
Citotossicità su culture cell.	67-100	85-100
Test rapido per tossine e antigene	63-99	75-100

# Clostridium difficile



TERAPIA:

GUIDELINES

10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x

**European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI)**

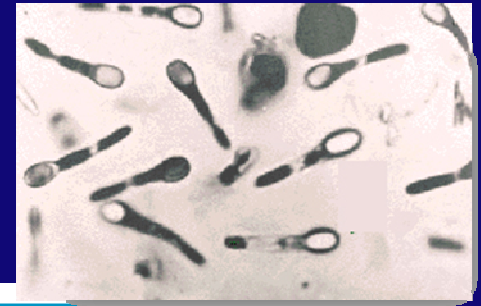
**M. P. Bauer<sup>1</sup>, E. J. Kuijper<sup>2</sup> and J. T. van Dissel<sup>1</sup>**

Departments of 1) *Infectious Diseases* and 2) *Medical Microbiology*, Centre for Infectious Disease, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

## **CDI LIEVE:**

- **Interruzione della terapia antibiotica**
- **NON usare agenti antiperistaltici (loperamide)**
- **STRETTO CONTRLLO CLINICO**

# Clostridium difficile



TERAPIA:

GUIDELINES

10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x

**European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI)**

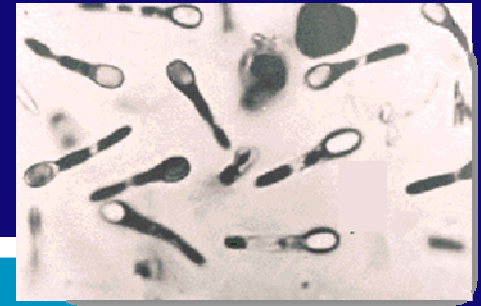
**M. P. Bauer<sup>1</sup>, E. J. Kuijper<sup>2</sup> and J. T. van Dissel<sup>1</sup>**

Departments of 1) Infectious Diseases and 2) Medical Microbiology, Centre for Infectious Disease, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

***CDI «MODERATA» o prima recidiva «MODERATA»:***

- ***Metronidazolo 500 mg X 3 per os per 10 giorni***
- ***Metronidazolo 500 mg x 3 ev per 10 giorni***  
***SOLO SE NON ATTUABILE TP PER OS***

# Clostridium difficile



TERAPIA:

## GUIDELINES

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI)

M. P. Bauer<sup>1</sup>, E. J. Kuijper<sup>2</sup> and J. T. van Dissel<sup>1</sup>

Departments of 1) Infectious Diseases and 2) Medical Microbiology, Centre for Infectious Disease, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

***CDI «grave» o prima recidiva «grave»:***

***•Vancomicina 125 mg x 4 per os per 10 giorni***

***•Metronidazolo 500 mg x 3 ev + lavaggi del colon (stomia) con Vancomicina 500 in SF100cc ogni 4-12 ore e/o Vancomicina 500 x 4 via SNG***

**SOLO SE**

**NON ATTUABILE TP PER OS**

# Clostridium difficile



## COLECTOMIA

### GUIDELINES

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI)

M. P. Bauer<sup>1</sup>, E. J. Kuijper<sup>2</sup> and J. T. van Dissel<sup>1</sup>

Departments of 1) Infectious Diseases and 2) Medical Microbiology, Centre for Infectious Disease, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

- perforation of the colon
- systemic inflammation and deteriorating clinical condition not responding to antibiotic therapy; this includes the clinical diagnoses of toxic megacolon and severe ileus. Colectomy should preferably be performed before colitis is very severe. Serum lactate may, inter alia, serve as a marker for severity (operate before lactate exceeds 5.0 mmol/L).

# Clostridium difficile



## Che cosa non bisogna fare!



- Trattare empiricamente le diarree nosocomiali, se no in corso di epidemie ( < 30% di DACD).
- Trattare le colonizzazioni asintomatiche .
- Utilizzare vancomicina come farmaco di 1<sup>a</sup> scelta

# Clostridium difficile

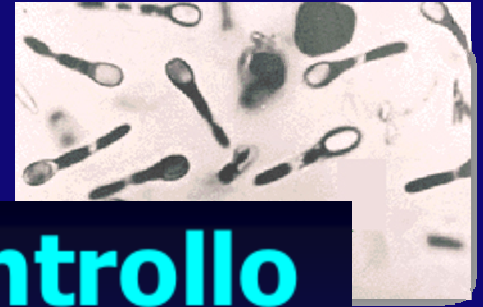


## Misure di prevenzione e controllo di una epidemia da *C. difficile*

### Isolamento/cohorting



- Stanza con servizi igienici dedicati (bagno, sedietta, etc).
- Eventuale *cohorting* di pazienti, solo dopo conferma microbiologica.
- Strumentario dedicato (stetoscopio, sfingomanometro, etc).
- Sanificazione/disinfezione dei servizi igienici, in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione.

# Clostridium difficile



## Misure di prevenzione e controllo di una epidemia da *C. difficile*

### Lavaggio delle mani: personale sanitario

- Lavaggio con sapone antisettico (clorexidina 4%) per almeno 15 secondi e con tecnica corretta. 
  - ◆ Nessun prodotto, alle concentrazioni utilizzabili, è efficace contro le spore di *C. difficile* (**uso dei guanti !!**).
  - ◆ L'azione meccanica di lavaggio ↓ la concentrazione delle spore.
  - ◆ Utilizzo corretto dei lavandini, per non re-infettarsi ! 
- Lavaggio alcolico sistematico solo in assenza di installazioni adeguate per il lavaggio con sapone antisettico.



# Clostridium difficile

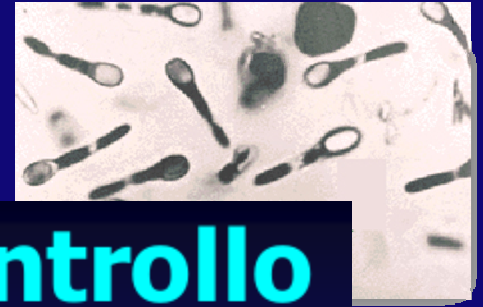


## Misure di prevenzione e controllo di una epidemia da *C. difficile*

### Lavaggio delle mani: pazienti e visitatori

- Lavaggio con sapone antisettico, dopo l' utilizzo della toilette e prima di mangiare.
- Depliant esplicativo.

# Clostridium difficile



## Misure di prevenzione e controllo di una epidemia di *C. difficile*

### Utilizzo corretto dei DPI

#### ■ GUANTI

- ◆ Indossare i guanti prima di entrare e per tutta la permanenza nella stanza;
- ◆ Cambiare i guanti dopo contatto con materiale visibilmente contaminato;
- ◆ Lavaggio delle mani dopo rimozione dei guanti.

#### ■ SOVRACAMICE A MANICHE LUNGHE

- ◆ Prima di entrare nella stanza e durante la permanenza nella stanza.
- ◆ Rispettare ordine e tecnica di svestizione

# Clostridium difficile



## Misure di prevenzione e controllo di una epidemia da *C. difficile*

### Sanificazione e disinfezione ambientale

- L'efficacia dei prodotti dipende da concentrazione, durata di contatto e dalla presenza o meno di residui organici.
- Test di controllo:
  - ◆ ipoclorito di sodio 1000 ppm ↓ la concentrazione di spore di 0.8  $\log_{10}$  in 10 min.
  - ◆ ac. peracetico 0.26% ↓ le spore di 3  $\log_{10}$ . (Block, J Hosp Infection (2004) 57: 144-148)
- Protocollo scritto di disinfezione:
  - ◆ quotidiana (più frequente per i pazienti con DACD severa)
  - ◆ attenzione particolare per gli oggetti toccati più frequentemente dal paziente e per i servizi igienici.



**Università Cattolica del Sacro Cuore**  
***Facoltà di Medicina e Chirurgia***

***Colite da Clostridium difficile:  
Caso clinico***

***Dott.ssa C. Vallone***

**7 marzo 2012**

## Caso clinico

**motivo del ricovero:** ulcera infetta al tallone destro

Paziente di 78 anni affetto da

- ipertensione arteriosa
- diabete mellito tipo 2
- arteriopatia obliterante agli arti inferiori (IV stadio di Leriche-Fontaine)
- polineuropatia diabetica
- pregresso K prostata sottoposto ad intervento chirurgico circa 10 anni fa e attualmente in terapia ormonale mensile
- ipoacusia bilaterale

## Terapia domiciliare

- *Pantoprazolo 40 mg 1 cp ore 7*
- *Karvezide 300 mg 1 cp ore 8*
- *Macular 1 cp ore 8*
- *Casodex 150 mg 1 cp ore 8*
- *Novonorm 3 mg prima di colazione, pranzo e cena*
- *Eskim 1000 mg 1 cp ore 12*
- *Cardioaspirin 100mg cp 1 cp ore 12*
- *Trental 600 mg 1 cp dopo pranzo e dopo cena*
- *Cardicor 1,25 mg 1cp ore 18*
- *Neurontin 100 mg ore 8-16-24*

## Decorso clinico

- **15/01/2012**: inizia antibioticoterapia empirica per ulcera infetta al tallone destro con Augmentin 1g cp, 1 cp x 3/die.
- **17/01/2012**: per stipsi inizia terapia con Laevolac sciroppo, 1 cucchiaino x3/die sospesa il **30/1** per comparsa di diarrea.
- **23/01/2012**: inizia antibioticoterapia specifica:
  - Sospende Augmentin*
  - Inizia Ciproxin 500 mg cp 1cp x2/die*
- **30/01/2012**: comparsa di diarrea acquosa
- **30/01/2012**: arteriografia femoro-iliaca dx con posizionamento di 3 stent
  - “accesso arterioso femorale superficiale dx. Si valica il tratto femoro-iliaco dx polistenotico e si esegue predilatazione a 5 mm. Si posizionano 3 stent dilatati a 6 mm. Buono il risultato finale. Nessuna complicanza immediata.”*
- **1/02/2012**: sospende Ciproxin dopo 10 giorni di terapia.

- **2/02/2012:** diarrea persistente. Si richiedono esami coprocolturale, parassitologico delle feci e ricerca dell'antigene fecale di *Clostridium difficile*.
- **6/02/2012:** condizioni cliniche compromesse, pz dispnoico a riposo, addome teso, alvo diarroico, diuresi contratta.  
PA: 110/70mmHg. FC:100bpm. SatO2:96% con cannule nasali a 3L/min.  
Si contatta **CHIRURGO DI GUARDIA**.

**TC addome mdc urgente:** *"...falda di versamento libero endoaddominale in sede periepatica, perisplenica e paracolica. Diffusa imbibizione dei piani fasciali endoaddominali. Diffuso e marcato ispessimento parietale di tutto il colon e del sigma retto. Il lume colico è occupato da secreti con scarsa rappresentazione di gas. Non si rileva distensione delle anse tenuali. (...)"*

***Megacolon tossico da *Clostridium difficile****





<2-82>

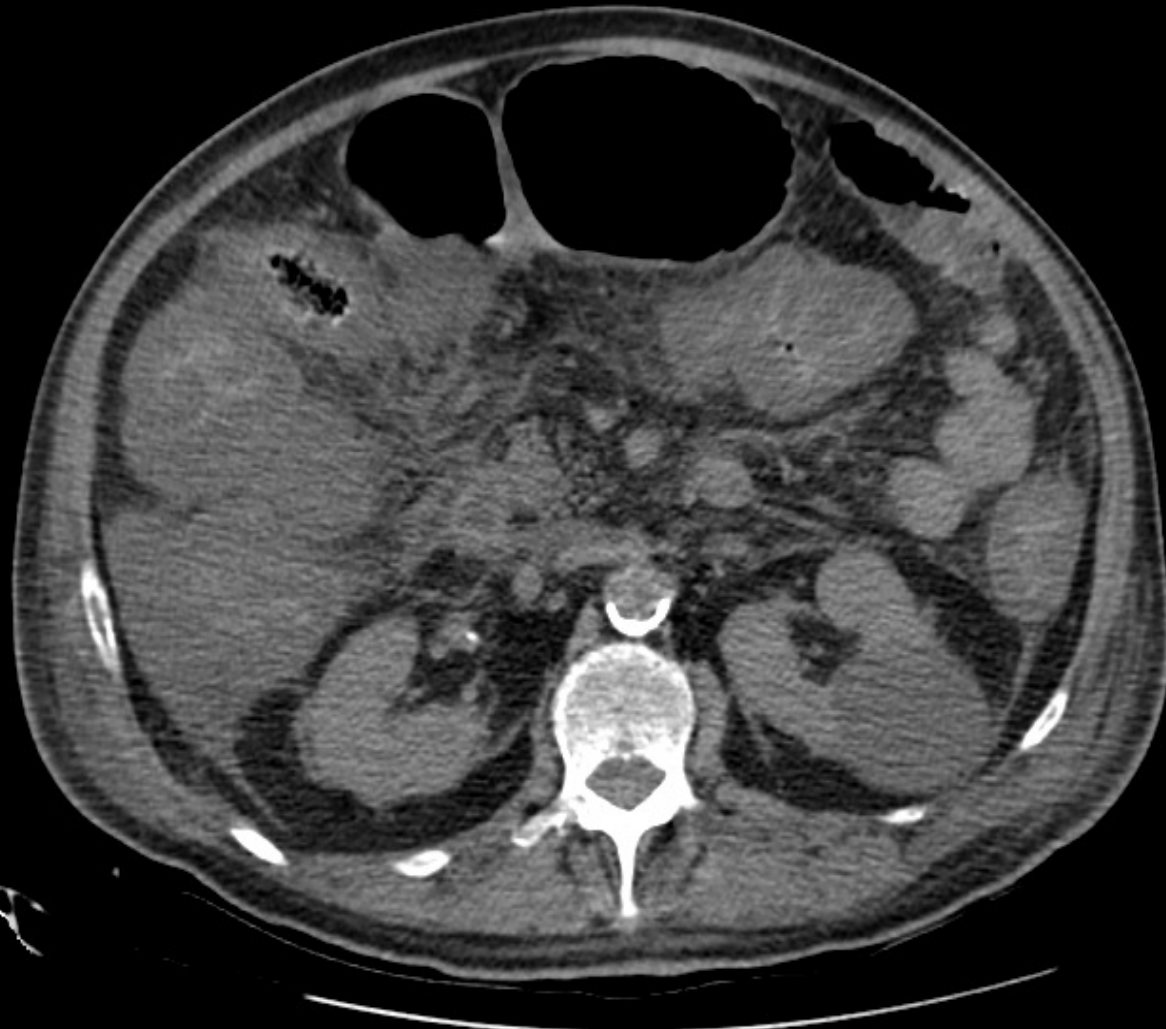
R

P

Zoom

Anteprima film Visualizzatore\

NUM



< 3-313 >

R



P

< 3 - 366 >

R

P



- 6/02/2012

Si esegue: “laparotomia sovrapubica. Aperto il peritoneo si documenta la presenza di versamento citrino libero in addome, che viene prelevato ed inviato per esame colturale. Si esplora l’intera cornice colica sino al sigma, che appare trofico e di spessore aumentato. Controllo dell’emostasi. Chiusura della parete a strati e cute in clip metalliche. Si confeziona ileostomia su bacchetta in fianco destro e si esegue lavaggio anterogrado del colon con 8 litri di Selg”.

Chirurgo: “Effettuato lavaggio transileostomia con SELG 8 L. Non segni di ischemia colica. Lavaggio trans Foley con Vancocina 500 mg in R.L. 500cc ogni 8 ore per 10 giorni e Metronidazolo 400mg x3 ev”.

**Trasferimento in TIPO**

- 7/02/2012

Paziente in condizioni cliniche gravi, oligurico con Lasix in infusione continua, emodinamica sostenuta da noradrenalina in infusione e da plasma expander.

**Emocromo (post trasfusione):** Hb 11,5 g/dl; Hct 34.5%; GB  $68.57 \times 10^9/L$  (N  $60.41 \times 10^9/L$ ).

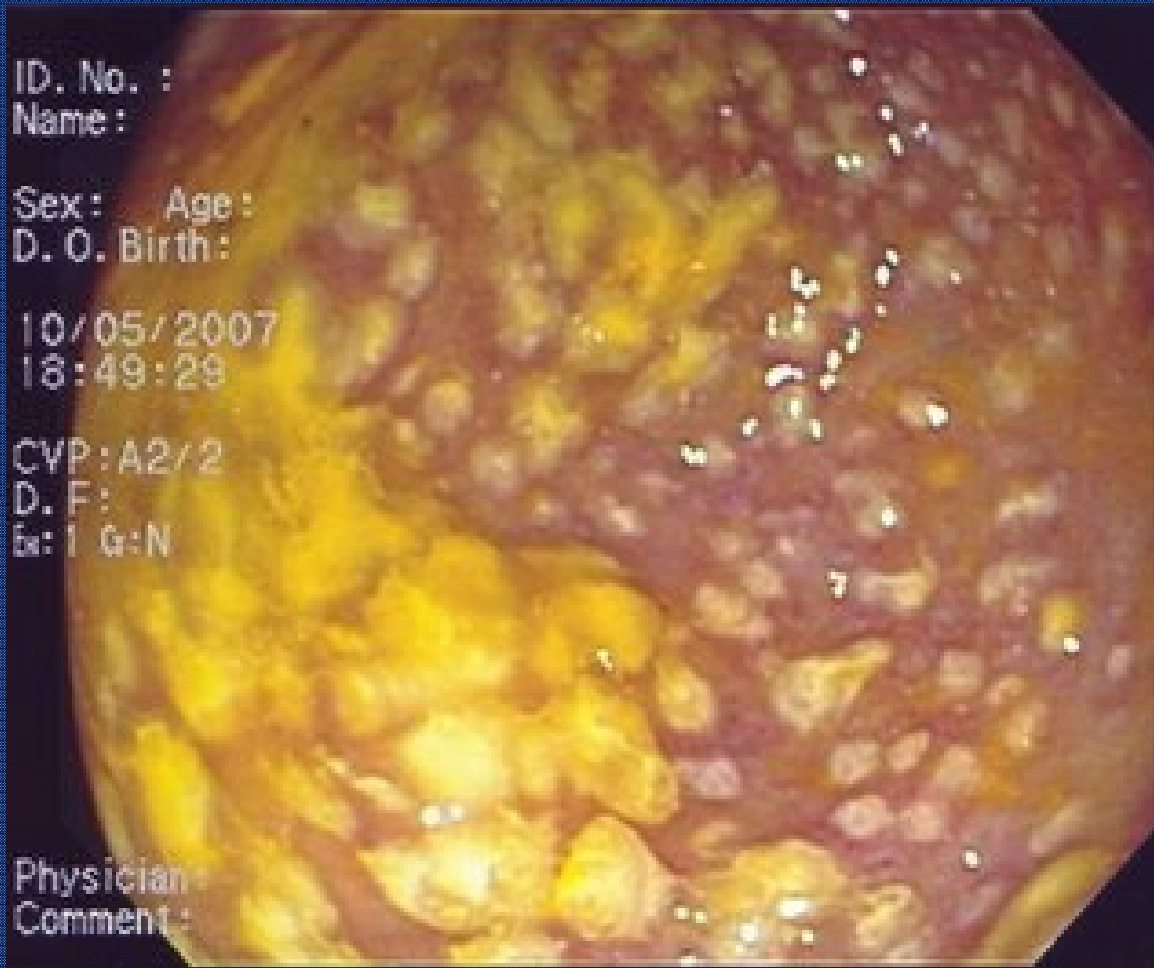
**Chimica:** creatinina 2.16 mg/dl; azoto ureico 51 mg/dl; Na 142mEq/L; K 3,5mEq/L; albumina 1,8g/dl.

**EGA (con VM 50%):** pH 7,332; pCO<sub>2</sub> 32.1mmHg; pO<sub>2</sub> 106.2 mmHg; bicarbonati standard 18.5 mEq/L; eccesso basi standard -9,1mEq/L; SatO<sub>2</sub> 97,3%.

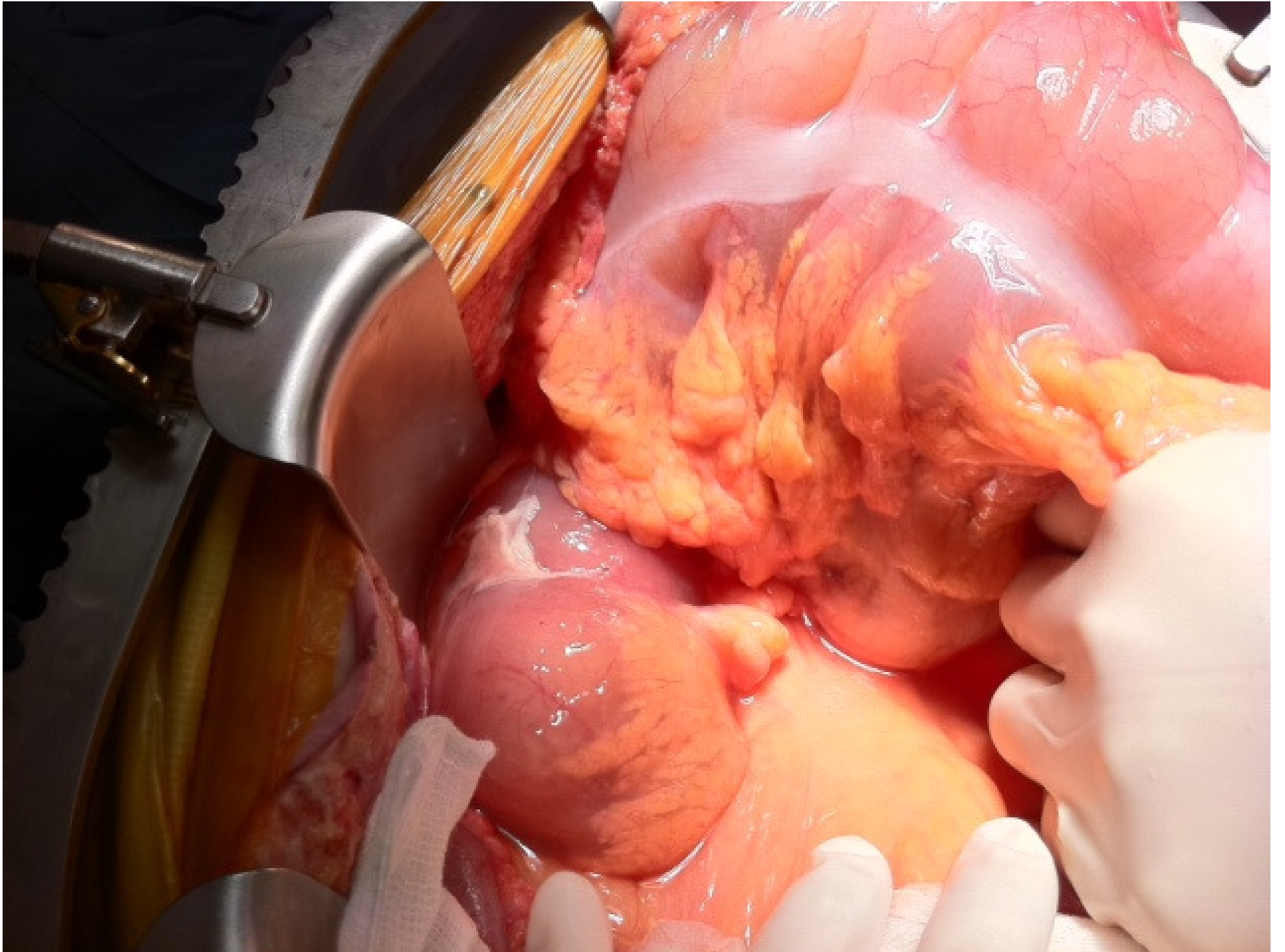
Chirurgo d'equipe: *“Quadro settico da verosimile colite infettiva da Clostridium difficile. Intervento chirurgico con criterio di urgenza indifferibile. Condizioni generali peggiorate, trasfusione, oliguria”.*

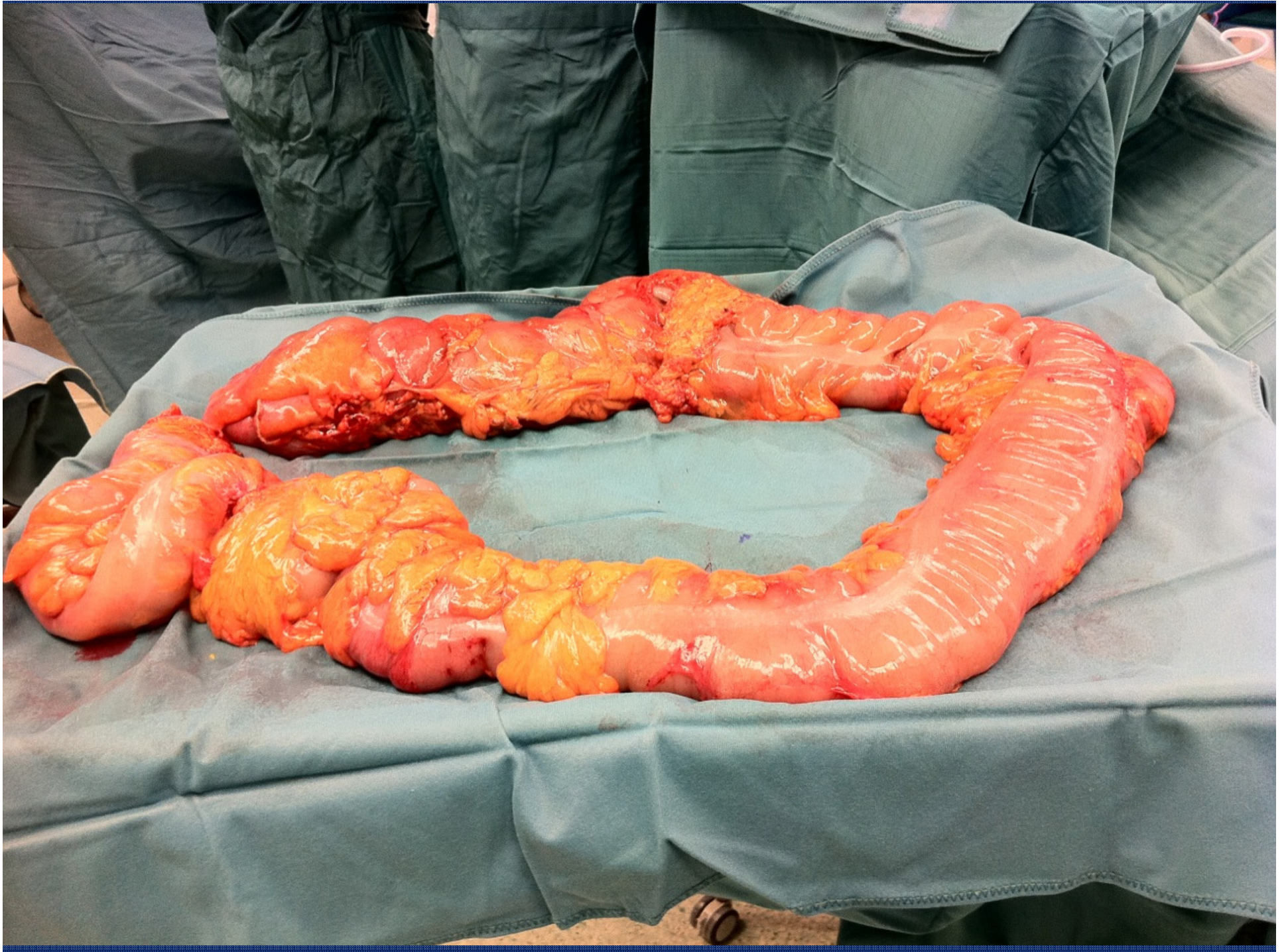
*“Si reperta colon totalmente aumentato di volume ed enormemente edematoso. Si reseca l'ultima ansa con Versafire, si effettua colectomia totale legando con duplice legatura in Vicryl i peduncoli vascolari. (...) Si smonta l'ileostomia e si chiude il foro ileale a circa 40 cm dall'ultima ansa. Confezionamento dell'ileostomia nella sede della pregressa ileostomia. (...)”*

# Pseudomembranous colitis





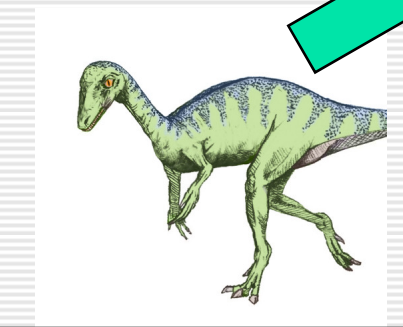
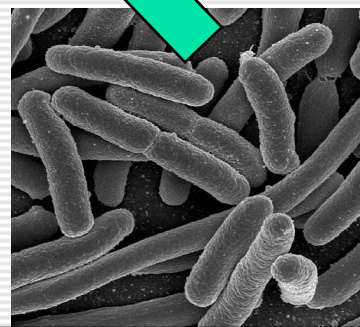
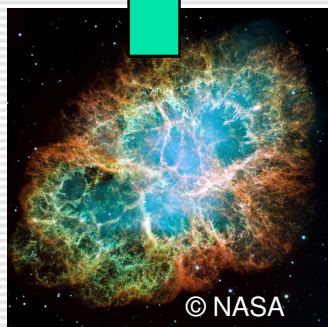
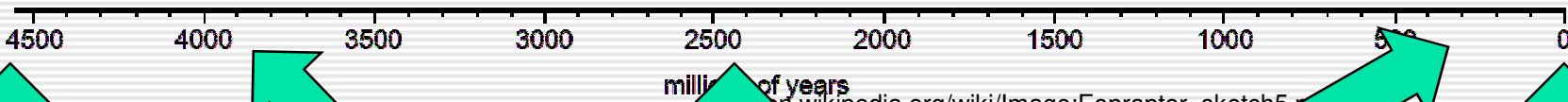
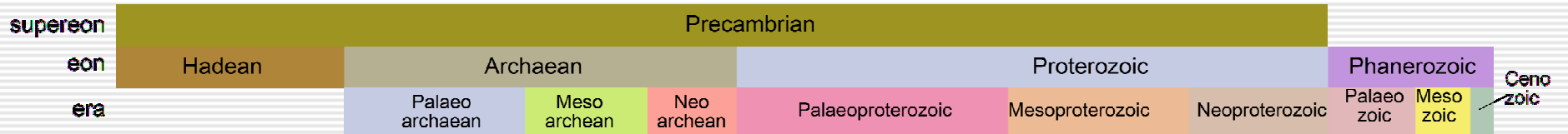






# Evoluzione della vita e delle specie

[http://en.wikipedia.org/wiki/Geologic\\_time\\_scale](http://en.wikipedia.org/wiki/Geologic_time_scale)

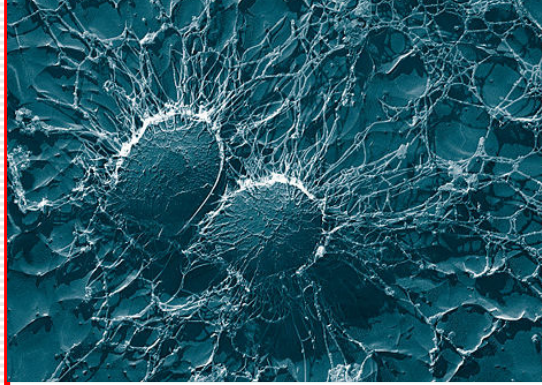


origins      bacteria      complex cells      dinosaurs      humans

# Evoluzione ed antibiotico resistenza



## Staphylococci



have a fast life cycle, a new generation every 4 hours. Natural selection acts on each generation and bacteria can rapidly respond to environmental pressures.

Consequently, in a short time, natural selection increases the resistance level of the bacteria population. This is an example of evolution amongst the simplest organisms on our planet – and then having an impact on the most complex organisms!