

Linee guida a confronto: prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni da *Clostridium difficile*

Guidelines on the prevention, diagnosis and therapy of *Clostridium difficile* infection

Andrea Patroni,¹ Eleonora Bettineschi²

1. Comitato Infezioni Ospedaliere, ASST di Valcamonica
2. Unità Operativa di Medicina, ASST di Valcamonica

Nel numero 2 di GImPIOS 2011¹ è stata pubblicata la revisione n° 1 del Documento di indirizzo Simpios “Prevenzione e controllo delle infezioni da *Clostridium difficile*” (ICD), che faceva riferimento alle “Raccomandazioni” che sul tema ESCMID-ECDC² avevano presentato nel 2008, aggiornandole e commentandole.

Nel corso del 2018 sono state pubblicate due importanti linee guida di gestione delle infezioni da *Clostridium difficile*: quelle di IDSA - SHEA³ e quelle di ESCMID - ECDC.⁴ Abbiamo ritenuto potesse essere un utile esercizio tornare su questo importante tema con una tabella di confronto che mostri le concordanze ed anche le differenze tra queste due pubblicazioni.

SIGLE ED ABBREVIAZIONI

DPI:	Dispositivi di Protezione Individuale
ESCMID:	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ECDC:	European Centre of Diseases prevention and Control
GimPIOS:	Giornale italiano multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie
ICD:	infezioni da <i>Clostridium difficile</i>
IDSA:	Infectious Diseases Society of America
IPP:	Inibitori di Pompa Protonica
SHEA:	Society for Healthcare Epidemiology of America

Corrispondenza: **Andrea Patroni**
ASST di Valcamonica
Via Manzoni, 142
25040 Esine (BS)
E-mail: cio@asst-valcamonica.it

I dati riportati in tabella evidenziano che l’approccio al problema assunto dalla due Società è per alcuni aspetti sostanzialmente sovrapponibile, per altri differenziato, in modo più o meno marcato. Ne proponiamo una breve sintesi.

- Entrambe le linee guida concordano nel raccomandare:
- per la diagnosi di ICD: adottare un algoritmo a due step, un test ad alta sensibilità seguito da un test ad elevata specificità,
 - per la prevenzione e il controllo delle ICD: indossare guanti e camici durante le cure del paziente con ICD; la disinfezione terminale manuale con disinfettante sporicida monitorandone l’adeguatezza e l’efficacia; la disinfezione terminale automatizzata con metodo sporicida; la disinfezione quotidiana con agente sporicida; l’implementazione di un programma di stewardship antibiotica.

Per i diversi capitoli si rilevano invece delle differenze di approccio, in particolare:

- **epidemiologia.** IDSA puntualizza i diversi interventi generali e suddivisi per paziente adulto e pediatrico. ESCMID si limita a raccomandare la sorveglianza di ICD con un feed-back tempestivo dei dati;
- **diagnosi.** IDSA si sofferma su svariati aspetti inerenti il paziente adulto e quello pediatrico. ESCMID dà solo indicazioni sui test da utilizzare (e ciò in sintonia con quanto proposto in merito da IDSA);
- **prevenzione e controllo.** Le indicazioni fornite da IDSA prendono in considerazione tutti i diversi aspetti della prevenzione e controllo, dall’igiene ambientale all’uso di inibitori di pompa. Il numero di raccomandazioni da parte di ESCMID è più limitato e relativo a uso di guanti e grembiuli monouso, adozione di precauzioni da contatto, igiene delle mani, disinfezione ambientale, stewardship antibiotica; per quest’ultimo aspetto, tuttavia, le indicazioni fornite da ESCMID sono più particolareggiate di quelle di IDSA;
- **trattamento.** IDSA dà consigli specifici in funzione delle differenti situazioni (es. adulto: primo episodio, ICD fulminante, prima recidiva....., età pediatrica, etc). ESCMID precisa solo l’esigenza di iniziare un trattamento precoce nei pazienti con ICD;
- **educazione.** In questo settore IDSA non esprime raccomandazioni mentre ESCMID si sofferma sugli interventi indirizzati a tutto il personale che può gravitare attorno al paziente (operatori sanitari, personale ausiliario, visitatori) ed al paziente stesso.

A. Patroni, E. Bettineschi - Linee guida a confronto: prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni da Clostridium difficile

Il nostro auspicio è che questo nostro lavoro di presentazione e confronto possa aiutare le singole strutture sanitarie a verificare le pratiche in uso, a valutare quanto queste si discostano da quelle sostenute da evidenze scientifiche, a identificare azioni correttive ed a implementarle, tutto per la tutela della sicurezza dei pazienti e dell'ambiente di lavoro. ■

Bibliografia

1. Documento di indirizzo. Prevenzione e controllo delle infezioni da Clostridium Difficile. GImPIOS suppl. vol. 1, n. 2, aprile-giugno, 2011.
2. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tull P et al. Infection Control measures to limit the spread of Clostridium difficile. Clin Microb Infect 2008; 14 (Suppl 5): 2-20.
3. McDonald LC, Gerding DN, Johson S, Bakken JS, Carrol KC et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018;66(7): e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix 1085
4. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, et al. Guidance document for prevention of Clostridium difficile infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018;24(10):1051.1054. doi: 10.1016/j.jcmi.2018.02.020.

IDSA 2018	ESCMID 2018
Epidemiologia	
Definizione di ICD	<ul style="list-style-type: none"> - ICD ad insorgenza in struttura sanitaria; - ICD associata a cure sanitarie che insorge in comunità; - ICD ad insorgenza comunitaria <i>(Raccomandazione di buona pratica).</i>
Sorveglianza nell'adulto	<ul style="list-style-type: none"> - Sorvegliare almeno i casi di ICD ad insorgenza in struttura sanitaria - Eseguire la sorveglianza di ICD in combinazione con un feedback tempestivo dei tassi di infezione <i>(Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa).</i>
Sorveglianza nell'adulto	<ul style="list-style-type: none"> - Il tasso di ICD ad insorgenza in struttura sanitaria va espresso come numero di casi per 10.000 giorni-paziente. - Il tasso di ICD associate a cure sanitarie che insorgono in comunità va espresso come numero di casi per 1.000 pazienti ricoverati <i>(Raccomandazione di buona pratica).</i>
Sorveglianza nell'adulto	<ul style="list-style-type: none"> - I dati vanno stratificanti tenendo in considerazione la collocazione del paziente, per poter individuare le misure di controllo più idonee <i>(Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa).</i>
Sorveglianza in età pediatrica	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizzare le stesse definizioni di ICD e le stesse modalità di espressione dei tassi dell'adulto - Condurre la sorveglianza delle ICD che insorgono in struttura sanitaria escludendo coloro che hanno meno di 2 anni d'età - Considerare la sorveglianza delle ICD a insorgenza in comunità <i>(Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa).</i>
Diagnosi	
Quale paziente sottoporre al test	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti con ≥ 3 scariche di feci non formate nelle 24 ore, non altrimenti giustificate <i>(Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza molto bassa).</i>
Quale test utilizzare	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizzare un test per la ricerca delle tossine nelle feci come parte di un algoritmo multistep, ad esempio: GDH più tossina, mediante test di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT), NAAT più tossina - Algoritmo a due stadi basato sull'uso di un primo test (di screening) ad alta sensibilità (NAAT o GDH), seguito da un test altamente specifico che rileva le tossine <i>(Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa).</i>

→

A. Patroni, E. Bettineschi - Linee guida a confronto: prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni da Clostridium difficile

Diagnosi →

	IDSA 2018	ESCMID 2018
Ripetizione del test	- Non ripetere il test (entro 7 giorni) durante lo stesso episodio di diarrea e non eseguirlo su pazienti asintomatici, se non per studi epidemiologici (Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata).	
Utilizzo del test in età pediatrica	- A causa dell'elevata prevalenza di portatori asintomatici nei neonati, il test non dovrebbe mai essere raccomandato sotto i 12 mesi d'età (Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata).	
Utilizzo del test in età pediatrica	- Il test non dovrebbe essere raccomandato nei bambini con diarrea sotto i due anni d'età a meno che siano già state escluse altre cause di diarrea infettive e non (Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa).	
Utilizzo del test in età pediatrica	- Nei bambini di età ≥ 2 anni il test è raccomandato in caso di diarrea persistente o in peggioramento con fattori di rischio (es. malattia infiammatoria cronica intestinale, condizioni di immunosoppressione, contatto recente con il sistema sanitario, utilizzo di antibiotici) (Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza moderata).	
Prevenzione e controllo		
Sistemazione del paziente	- Sistemare il paziente in stanza singola con servizi igienici dedicati. - Se esiste un numero limitato di camere singole, dare la priorità a pazienti con incontinenza fecale (Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata). - Se è necessario costituire una coorte, essa deve comprendere pazienti tutti infetti o colonizzati dallo stesso microrganismo (Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata).	
Uso di guanti e camici	- Il personale sanitario deve usare i guanti (Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza alta) e i camici (Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata) prima di entrare nella stanza a prendersi cura del paziente.	- Utilizzare DPI (guanti e camici/grembiuli monouso) (Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza molto bassa).
Quando attuare le misure di isolamento	- I pazienti con sospetta ICD devono essere posti in isolamento in attesa degli esiti del test diagnostico, se questo non si può ottenere in giornata (Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata).	- Utilizzare le precauzioni da contatto per ridurre la trasmissione e l'incidenza di ICD (Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza molto bassa).
Durata dell'isolamento	- Mantenere le precauzioni da contatto per almeno 48 ore dopo la fine della diarrea (Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa). - Prolungare le precauzioni da contatto fino alla dimissione se i tassi locali di ICD permangono alti nonostante l'implementazione delle misure di controllo standard per ICD (Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa).	

→

A. Patroni, E. Bettineschi - Linee guida a confronto: prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni da *Clostridium difficile*

Prevenzione e controllo →

	IDSA 2018	ESCMID 2018
Igiene delle mani	<ul style="list-style-type: none"> - In situazioni di routine o endemiche effettuare l'igiene delle mani, prima e dopo il contatto con il paziente e dopo aver rimosso i guanti, con acqua e sapone o con prodotto a base di alcool (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata</i>). - In caso di focolai epidemici o situazioni endemiche ad elevati tassi eseguire l'igiene delle mani preferibilmente con acqua e sapone, per la sua elevata efficacia rispetto ai prodotti a base di alcool nel rimuovere le spore (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>). - In caso di contatto diretto con le feci o area contaminata con le feci (es. regione perineale) è preferibile effettuare l'igiene delle mani con acqua e sapone (<i>Raccomandazione di buona pratica</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> - Non può essere fatta alcuna raccomandazione sul metodo/prodotto più efficace per rimuovere le spore di <i>Clostridium difficile</i>. - In caso di eventi epidemici utilizzare acqua e sapone per la mancata attività sulle spore da parte dei prodotti a base di alcool (<i>Raccomandazione condizionata, qualità dell'evidenza molto bassa</i>). - In setting endemici non abbandonare le soluzioni a base di alcool per passare ad acqua e sapone (<i>Raccomandazione condizionata, qualità dell'evidenza molto bassa</i>). - Implementare gli interventi per migliorare la compliance all'igiene delle mani (<i>Raccomandazione condizionata, qualità dell'evidenza molto bassa</i>).
Igiene personale	<ul style="list-style-type: none"> - Incoraggiare i pazienti a lavarsi le mani e a fare la doccia per ridurre le spore sulla cute (<i>Raccomandazione di buona pratica</i>). 	
Utilizzo di apparecchiature e dispositivi	<ul style="list-style-type: none"> - Quanto possibile, utilizzare attrezzature monouso. - Accertarsi che l'attrezzatura riutilizzabile sia adeguatamente pulita e disinfettata, preferibilmente con un disinfettante sporicida compatibile con l'apparecchiatura (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata</i>). 	
Disinfezione ambientale manuale	<ul style="list-style-type: none"> - Considerare la disinfezione terminale con disinfettante sporicida in caso di tassi endemici elevati o ripetuti casi di ICD nella stessa stanza (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> - Introdurre la disinfezione terminale con disinfettante sporicida delle stanze di pazienti con ICD (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza molto bassa</i>).
Verifica dell'igiene ambientale	<ul style="list-style-type: none"> - Introdurre misurazioni dell'efficacia per garantire la qualità dell'igiene ambientale (<i>Raccomandazione di buona pratica</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> - Il personale addetto all'igiene ambientale necessita di una formazione ripetuta e di un controllo regolare per garantire la qualità della pulizia.
Disinfezione terminale automatizzata	<ul style="list-style-type: none"> - Al momento sono limitati i dati disponibili per raccomandare l'uso della disinfezione automatizzata con metodo sporicida (<i>Nessuna raccomandazione</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> - I sistemi di disinfezione no-touch sono efficaci come l'ipoclorito nel ridurre la contaminazione ambientale da parte di <i>Clostridium difficile</i> (<i>Qualità dell'evidenza molto bassa</i>). - I sistemi di disinfezione no-touch possono essere efficaci nel ridurre la trasmissione/incidenza di ICD (<i>Qualità dell'evidenza molto bassa</i>).
Disinfezione quotidiana	<ul style="list-style-type: none"> - La pulizia giornaliera con un agente sporicida deve essere considerata con altre misure di prevenzione durante epidemie o endemie con elevati tassi o in caso di ripetuti casi di ICD nella stessa stanza (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> - Introdurre la disinfezione quotidiana con agente sporicida delle stanze di pazienti con ICD (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza molto bassa</i>).
Screening dei portatori asintomatici	<ul style="list-style-type: none"> - Non ci sono dati sufficienti per raccomandare lo screening del portatore asintomatico e l'applicazione di misure di isolamento da contatto (<i>Nessuna raccomandazione</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> - Non si raccomanda lo screening per identificare <i>Clostridium difficile</i> nei pazienti colonizzati (<i>Raccomandazione condizionata, qualità dell'evidenza bassa</i>). - Non si raccomanda lo screening degli operatori sanitari (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza molto bassa</i>).
Stewardship antibiotica	<ul style="list-style-type: none"> - Ridurre la frequenza e la durata della terapia antibiotica e il numero di molecole antibiotiche prescritte (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata</i>). - Implementare un programma di stewardship antibiotica (<i>Raccomandazione di buona pratica</i>). - Gli antibiotici da prescrivere dovrebbero essere scelti sulla base dell'epidemiologia locale e dei ceppi di <i>Clostridium difficile</i> presenti. - Dovrebbe essere presa in considerazione una restrizione per fluorochinoloni, clindamicina e cefalosporine (eccetto per la profilassi antibiotica chirurgica) (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> - La restrizione dell'uso di antibiotici è utile a ridurre i tassi di ICD (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza bassa-moderata</i>). - Ridurre la durata della terapia antibiotica è efficace a ridurre i tassi di ICD (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza bassa</i>).

→

A. Patroni, E. Bettineschi - Linee guida a confronto: prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni da Clostridium difficile

Prevenzione e controllo →

	IDSA 2018	ESCMID 2018
Uso di inibitori di pompa protonica (IPP)	- Sebbene esista una associazione epidemiologica tra uso di IPP e ICD, non ci sono prove sufficienti a dimostrare che la loro sospensione è una misura per prevenire le ICD (<i>Nessuna raccomandazione</i>).	
Uso di probiotici	- Al momento non ci sono dati sufficienti per raccomandare la somministrazione di probiotici per la prevenzione primaria di ICD al di fuori di studi clinici (<i>Nessuna raccomandazione</i>).	
Trattamento		
Sospensione della terapia antibiotica	- Interrompere appena possibile la somministrazione di agenti antibiotici (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata</i>).	
Inizio della terapia antibiotica specifica	- Avviare una terapia antibiotica empirica nei casi in cui sia previsto un sostanziale ritardo nella conferma da parte del laboratorio o nei casi di CDI fulminante (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>).	- Iniziare un trattamento precoce nei pazienti con ICD (<i>Raccomandazione condizionata, qualità dell'evidenza molto bassa</i>).
Trattamento del primo episodio di ICD nell'adulto	- Vancomicina o Fidaxomicina sono da preferire a Metronidazolo (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza alta</i>) - Dosaggi consigliati: • Vancomicina orale 125 mg 4 volte al giorno per 10 giorni; • Fidaxomicina orale 200 mg 2 volte al giorno per 10 giorni. Nei casi in cui sia limitata la disponibilità di Vancomicina e Fidaxomicina, si consiglia metronidazolo orale, solo nei casi di ICD non severa, al seguente dosaggio: • 500 mg 3 volte al giorno per 10 giorni (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza alta</i>).	
Trattamento di ICD fulminante nell'adulto	- Vancomicina orale 500 mg 4 volte al dì è il regime di prima scelta (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata</i>): - Se è presente ileo, aggiungere vancomicina rettale 500 mg in 100 ml di soluzione salina 4 volte al dì (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>). - Metronidazolo endovena 500 mg 3 volte al dì rappresenta un'alternativa ma in associazione a Vancomicina orale o rettale (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata</i>).	
Trattamento chirurgico di ICD fulminante nell'adulto	- Se necessario l'intervento chirurgico, colectomia subtotale con la conservazione del retto (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata</i>) oppure - Ileostomia e lavaggio del colon con vancomicina (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>)	
Trattamento della prima recidiva di ICD nell'adulto	- Vancomicina orale 125 mg 4 volte al dì per 10 giorni (se primo episodio trattato con metronidazolo) (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>) oppure - Vancomicina orale 125 mg 4 volte al dì per 10-14 giorni, 2 volte al dì per 7 giorni, 1 volta al dì per 7 giorni, infine ogni 2-3 giorni per 2-8 settimane (se primo episodio trattato con vancomicina) (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>) oppure - Fidaxomicina orale 200 mg 2 volte al dì per 10 giorni (se primo episodio trattato con vancomicina) (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza moderata</i>).	



Trattamento →

IDSA 2018	ESCMID 2018
Trattamento della seconda o successiva recidiva di ICD nel adulto	<ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina orale 125 mg 4 volte al dì per 10-14 giorni, 2 volte al dì per 7 giorni, 1 volta al dì per 7 giorni, infine ogni 2-3 giorni per 2-8 settimane (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>) oppure - Vancomicina orale 125 mg 4 volte al dì per 10 giorni, seguito da rifaximina 400 mg 3 volte al dì per 20 giorni (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>) oppure - Fidaxomicina 200 mg 2 volte al dì per 10 giorni (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>) oppure - Trapianto di microbiota fecale (dalla 3 recidiva in poi) (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata</i>).
Trattamento del primo episodio o della prima recidiva di ICD in età pediatrica	<ul style="list-style-type: none"> - Metronidazolo orale 7,5 mg/kg 3-4 volte al dì (dose massima 500 mg 3-4 volte al dì) per 10 giorni oppure - Vancomicina orale 10 mg/kg 4 volte al dì (dose massima 125 mg 4 volte al dì) per 10 giorni (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>)
Trattamento del primo episodio di ICD severa/fulminante in età pediatrica	<ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina orale 10 mg/kg 4 volte al dì (dose massima 500 mg 4 volte al dì) con o senza - Metronidazolo orale 10 mg/kg 3 volte al dì (dose massima 500 mg 3 volte al dì) per 10 giorni (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza moderata</i>).
Trattamento della seconda o successiva recidiva di ICD in età pediatrica	<ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina orale 10 mg/kg 4 volte al dì (dose massima 125 mg 4 volte al dì) per 10-14 giorni, 2 volte al dì per 7 giorni, 1 volta al dì per 7 giorni, infine ogni 2-3 giorni per 2-8 settimane oppure - Vancomicina orale 10 mg/kg 4 volte al dì (dose massima 500 mg 4 volte al dì), seguita da rifaximina 400 mg 3 volte al dì per 20 giorni (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa</i>) oppure - Trapianto di microbiota fecale (dalla 3 recidiva in poi) (<i>Raccomandazione debole, qualità dell'evidenza molto bassa</i>).
Educazione	
Educazione degli operatori sanitari	<ul style="list-style-type: none"> - Educare gli operatori sanitari sulla prevenzione delle ICD in modo di migliorare le loro conoscenze e le loro competenze (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza non disponibile</i>). - Implementare un insegnamento intensivo con altre misure preventive per ridurre i tassi di ICD (<i>Raccomandazione condizionata, qualità dell'evidenza molto bassa</i>).
Educazione del personale addetto alla pulizia ambientale	<ul style="list-style-type: none"> - La formazione del personale addetto all'igiene ambientale si è dimostrata essere particolarmente importante nella prevenzione delle ICD riducendo la contaminazione ambientale. Il personale addetto all'igiene ambientale necessita di una formazione ripetuta e di un controllo regolare per garantire la qualità della pulizia.
Educazione del paziente e dei visitatori	<ul style="list-style-type: none"> - Educare il paziente con ICD e i visitatori dello stesso circa le misure di prevenzione (<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza non disponibile</i>).