

## Profilassi pre-operatoria in chirurgia pediatrica: sostenere il miglioramento con il re-audit

Klaus Peter Biermann<sup>1\*</sup>, Francesca Ciralo<sup>2</sup>, Salvatore De Masi<sup>3</sup>, Lorena Di Simone<sup>4</sup>, Marco Geddes da Filicaia<sup>5</sup>, Luisa Galli<sup>6</sup>, Alessandra Martin<sup>7</sup>, Lucia Scala<sup>8</sup>, Giuditta Scialino<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Infermiere Epidemiologo, Direzione Infermieristica, AOU Meyer Firenze, <sup>2</sup> Medico Igienista, Direzione Sanitaria Presidio Ospedaliero SM Nuova, Azienda Sanitaria Firenze, <sup>3</sup> Medico Epidemiologo, Direzione Sanitaria, AOU Meyer Firenze, <sup>4</sup> Farmacista, Farmacia AOU Meyer Firenze, <sup>5</sup> Medico Direttore Sanitario, Direzione Sanitaria Presidio Ospedaliero SM Nuova, Azienda Sanitaria Firenze, <sup>6</sup> Medico, Professore Associato Dipartimento di Scienze della Salute della Donna e del Bambino Sezione Pediatria, Università di Firenze, <sup>7</sup> Medico Chirurgo, Dipartimento Attività Integrate Chirurgia Pediatrica, AOU Meyer Firenze, <sup>8</sup> Farmacista, Specializzando, Farmacia AOU Meyer Firenze, <sup>9</sup> Farmacista, Specializzando, Farmacia AOU Meyer Firenze

### ABSTRACT

**Background.** Nel novembre 2011, presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer di Firenze nel corso di un primo ciclo di audit sulla profilassi antibiotica pre-operatoria in chirurgia pediatrica sono state identificate alcune criticità ed è emersa la necessità di alcune azioni di miglioramento tra cui la stesura e disseminazione di un protocollo aziendale.

**Obiettivi.** Pianificare e realizzare il re-audit, dopo 1 anno dal primo ciclo dopo 6 mesi dalla stesura del protocollo, per verificare il raggiungimento degli obiettivi definiti e facilitare l'implementazione delle raccomandazioni concordate dal gruppo di lavoro multidisciplinare.

**Metodi.** Il re-audit è stato preparato confrontando la pratica clinica rispetto a standard definiti utilizzando i seguenti documenti istituzionali: il protocollo dell'Ospedale Meyer, le linee guida del Sistema Nazionale Linee Guida e di altre organizzazioni internazionali (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Institute for Clinical Excellence, Children's Hospital of Philadelphia). Da 2.554 interventi chirurgici eseguiti presso l'AOU Meyer nel marzo-luglio 2012 è stato selezionato un campione di 161 interventi. Ciascun intervento è stato classificato in pulito, pulito-contaminato, contaminato, sporco e analizzato rispetto a quattro criteri relativi all'antibiotico

profilassi: indicazioni, timing, molecola utilizzata, ricorso alla seconda dose.

**Risultati.** Nel re-audit si è osservata una sostanziale stabilità dell'appropriatezza della profilassi antibiotica. Il ricorso a cefalosporine di III generazione si è notevolmente ridotto e l'appropriatezza complessiva è aumentata di circa 4 volte (15% nel 2011 vs 60% nel 2012). Permangono notevoli incompletezze della documentazione sanitaria, che ostacolano la conduzione dell'audit.

**Limiti.** I sei mesi trascorsi dall'introduzione del protocollo aziendale risultano appena sufficienti per apprezzare eventuali modifiche della pratica clinica; inoltre, la carenza di evidenze scientifiche rende difficile la definizione dei criteri e fa oscillare le stime di appropriatezza.

**Conclusioni.** L'esperienza di re-audit nell'AOU Meyer di Firenze è stata molto utile per comprendere priorità e ostacoli all'implementazione della profilassi antibiotica in chirurgia pediatrica. Insieme ai professionisti che hanno partecipato al meeting di presentazione del re-audit, sono stati definiti gli step successivi del progetto.

**Citazione.** Biermann K P, Ciralo F, De Masi S et al. Evidence 2013;5(4): e1000046.

**Ricevuto** 1 febbraio 2013 | **Accettato** 30 marzo 2013 | **Pubblicato** 29 maggio 2013

**Copyright.** 2013 Biermann. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato.

**Provenienza.** Non commissionato; sottoposto a peer-review.

\* E-mail: k.bierman@meyer.it

## BACKGROUND

La consolidata tecnica di conduzione di cicli di audit identifica gli step di svolgimento di questa attività di valutazione della pratica clinica, ponendo grande enfasi sulle misure adottate per sostenere i miglioramenti ottenuti<sup>1,2</sup>: infatti, l'obiettivo del re-audit mira a consolidare i risultati raggiunti e a sostenerne l'efficacia nel tempo.

Nonostante la sua rilevanza il re-audit non è frequente, come testimoniato dai risultati della *Clinical Audit Survey* del 2010 a cura del *Clinical Audit Support Centre*: infatti, un campione di 163 professionisti intervistati riferisce una percentuale di audit con re-audit inferiore al 40%<sup>3</sup>. Peraltro, il rischio di ridurre la pratica dell'audit ad una mera raccolta dati, in assenza di una fase di re-audit a conclusione del primo ciclo, veniva segnalata già a Londra nel 2010, al convegno *Clinical Audit and Improvement*.

Consapevoli di queste evidenze e al fine di verificare e sostenere i risultati raggiunti nel corso di un primo ciclo di audit, presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) Meyer di Firenze è stato organizzato e condotto un re-audit sulla profilassi antibiotica pre-operatoria in pediatria, nell'ambito di una serie di iniziative finalizzate a migliorare la pratica clinica.

Il primo ciclo di audit (novembre 2011) aveva segnalato diverse criticità, prima tra tutte la necessità di disporre di un protocollo interno specificamente dedicato alla pediatria, in quanto dalla revisione della letteratura era emersa la carenza di prove dirette a sostegno della buona pratica in ambito pediatrico. Se infatti numerose organizzazioni internazionali hanno prodotto raccomandazioni per la profilassi antibiotica pre-operatoria, in molti casi le prove di efficacia sono estrapolate da studi condotti su popolazioni adulte, rendendo problematica la generalizzazione dei risultati a quelle pediatriche.

Un gruppo di lavoro multidisciplinare (GLAM), composto da infettivologi, chirurghi, farmacisti, anestesisti, medici di laboratorio, epidemiologi e infermieri, ha prodotto un protocollo interno relativo alla profilassi antibiotica pre-operatoria in età pediatrica. Il protocollo contiene raccomandazioni relative all'indicazione all'antibiotico profilassi per ciascuno dei più frequenti interventi effettuati presso l'AOU Meyer, oltre che indicazioni relative al dosaggio, alle molecole appropriate, al timing di somministrazione e al ricorso alla seconda dose.

Il protocollo è stato disseminato con diversi strumenti: pubblicazione sulla rete intranet ospedaliera, presentazione alle riunioni mensili interdipartimentali, pubblicazione sul magazine interno "Meyer informa" destinato a tutti i dipendenti dell'AOU. A completamento dell'attività di disseminazione sono state effettuate 3 riunioni di reparto con il personale della chirurgia e incontri occasionali con gli anestesisti per problematiche sui dosaggi. A un anno dal primo ciclo di audit e a sei mesi dalla stesura

del protocollo interno, è stato progettato un re-audit finalizzato a verificare l'efficacia delle azioni adottate, identificare eventuali aree di miglioramento e sostenere nel tempo i risultati conseguiti.

## OBIETTIVI

Considerato che il primo ciclo di audit aveva fatto emergere aree di inappropriately in merito alle indicazioni della profilassi antibiotica, soprattutto alla scelta della molecola (con ricorso eccessivo a cefalosporine di III generazione senza apparenti motivazioni cliniche), gran parte delle iniziative intraprese miravano a modificare tali comportamenti prescrittivi e a garantire un ricorso appropriato alla pratica della profilassi antibiotica.

L'obiettivo principale del re-audit è verificare l'adozione delle raccomandazioni sull'uso/non uso della profilassi antibiotica pre-operatoria e della scelta della molecola, determinanti fondamentali dei temuti fenomeni di resistenza antibiotica e causa di eventi avversi<sup>4</sup>. Ulteriori obiettivi riguardano la valutazione di appropriatezza del *timing* di somministrazione e del ricorso alla seconda dose in relazione alla durata dell'intervento e dell'emivita del farmaco utilizzato. Infine, l'identificazione di determinanti organizzative e di contesto che influenzano l'adozione delle raccomandazioni, costituisce un obiettivo in grado di fornire informazioni sulla fattibilità degli interventi di miglioramento della pratica clinica.

## METODI

Su 2.554 interventi chirurgici eseguiti presso l'AOU Meyer nel periodo marzo-luglio 2012, è stato effettuato un campionamento con randomizzazione stratificata di 161 cartelle cliniche, con esclusione di interventi in urgenza, esplorazioni diagnostiche e interventi odontoiatrici.

Per ciascuna cartella clinica sono state estratte le seguenti informazioni corrispondenti ad altrettanti criteri: indicazioni alla profilassi antibiotica, timing della somministrazione antibiotica, molecola utilizzata (eventuali allergie o pre-trattamenti), ricorso alla seconda dose, in relazione alla durata dell'intervento. Tali criteri, erano già stati adottati nel primo ciclo di audit<sup>5</sup> con riferimento al "Protocollo per la profilassi antibiotica perioperatoria in chirurgia" pubblicato nel 2012 e basato su diverse linee guida nazionali e internazionali<sup>6-10</sup>.

La consultazione delle cartelle cliniche è stata effettuata in doppio, dai componenti del GLAM composto da un chirurgo, un farmacista, un epidemiologo, un infermiere, un infettivologo e dai singoli professionisti coinvolti nell'evento. Ciascun intervento chirurgico è stato classificato, secondo Culver et coll.<sup>11</sup> in:

- Pulito: profilassi antibiotica non raccomandata
- Pulito-contaminato: profilassi antibiotica raccomandata
- Contaminato: raccomandata profilassi antibiotica
- Sporco: raccomandata terapia antibiotica.

L'indicazione alla profilassi antibiotica è stata valutata in relazione a specifiche evidenze o, se assenti, secondo le categorie sopra riportate. La valutazione di appropriatezza dell'indicazione all'antibiotico profilassi, del timing, della molecola utilizzata e del ricorso alla seconda dose è stata effettuata confrontando la pratica clinica con il protocollo all'AOU Meyer.

I risultati del re-audit sono stati presentati il 4 ottobre 2012 con la moderazione di un esperto indipendente e la partecipazione di un gruppo multidisciplinare di professionisti. Dopo una breve presentazione sono stati illustrati i risultati; quindi ciascuno dei partecipanti ha avuto la possibilità di fare le proprie osservazioni in merito ai dati presentati e di proporre interventi di miglioramento clinico-organizzativo.

## RISULTATI

La tabella 1 riporta la distribuzione dei 161 interventi, confrontata con quella del primo ciclo di audit (2011). Il numero di interventi di otorinolaringoiatria (ORL) analizzati nel 2011 è conseguente al fatto che il primo ciclo di audit mirava a ottenere un focus sugli interventi di adenotonsillectomia. Per il resto le differenze tra 2011 e 2012 sulla tipologia di interventi inclusi nell'audit sono da attribuire alla casualità del campionamento.

La distribuzione per classe di intervento è riportata in tabella 2: nel 2012 sono più rappresentati gli interventi puliti e meno quelli puliti-contaminati; anche gli interventi contaminati si riducono, pur rimanendo poco frequenti.

La tabella 3 confronta i tassi di appropriatezza all'uso/non uso della profilassi antibiotica nel primo ciclo di audit (2011) e nel re-audit (2102). Al fine di controllare il confondimento dovuto alla selezione di diverse tipologie di interventi nei due anni, il confronto è stato effettuato sia sull'intero campione, sia escludendo gli interventi ORL, sia sui soli interventi di chirurgia addominale e urogenitale. Accanto alle fluttuazioni casuali, l'appropriatezza dell'uso/non uso della profilassi antibiotica pre-operatoria è sostanzialmente stabile. Il dato è confermato anche escludendo gli interventi di adeno-tonsillectomia da entrambe le rilevazioni e confrontando due campioni omogenei per tipologia di intervento.

Il rispetto del *timing* di somministrazione, che prevede l'infusione del farmaco nei 30' precedenti l'incisione della cute, è riportato nella tabella 4. Un dato di rilievo è l'eccessiva carenza di informazioni, soprattutto nel 2012: infatti, in oltre la metà delle cartelle cliniche, pur essendo riportato il ricorso alla profilassi antibiotica, non viene segnalato il timing di somministrazione, spostando l'attenzione dall'appropriatezza professionale, alla completezza nella compilazione della cartella clinica.

La somministrazione di una seconda dose di antibiotico a scopo profilattico (raccomandata nel caso in cui la durata dell'intervento sia pari ad almeno il doppio dell'emivita

**Tabella 1.** Tipologia di intervento

	2012 N (%)	2011 N (%)
Otorinolaringoiatria	16 (9,9)	36 (31,3)
Chirurgia addominale	26 (16,1)	31 (26,8)
Chirurgia toracica	3 (1,9)	6 (5,3)
Chirurgia urogenitale	62 (38,5)	31 (26,9)
Chirurgia ortopedica	5 (3,1)	5 (4,4)
Altri interventi chirurgici	49 (30,4)	6 (5,3)
Totale	161 (100)	115 (100)

**Tabella 2.** Categoria dell'intervento

	2012 N (%)	2011 N (%)
Pulito	78 (48,4)	38 (33)
Pulito-contaminato	80 (49,7)	70 (60,9)
Contaminato	3 (1,9)	7 (6,1)
Sporco	0 (0)	0 (0)
Totale	161 (100)	115 (100)

del farmaco) è poco frequente nel campione di interventi analizzato (2 interventi nel 2011 e 3 nel 2012), rendendo difficile ogni inferenza. Si riduce comunque il sovra-utilizzo della seconda dose (dal 10,3% al 3,7%).

Rispetto alle molecole utilizzate (tabella 5), l'uso di cefalosporine di III generazione si è ridotto nettamente in favore di molecole più appropriate (cefalosporine di I generazione). L'appropriatezza complessiva relativa alla scelta della molecola, considerando le singole indicazioni per ciascun intervento, aumenta dal 15% nel 2011 al 62,2% nel 2012.

## LIMITI

I sei mesi intercorsi tra la redazione del protocollo, fonte primaria delle raccomandazioni adottate, e il re-audit è troppo breve per poter apprezzare differenze significative. Inoltre, l'esperienza maturata con il re-audit suggerisce la necessità di pianificare sin dall'inizio il campione del primo e del secondo ciclo di audit. In altre parole, sarebbe stato necessario calcolare la dimensione del campione, ipotizzando la differenza minima apprezzabile tra i due cicli. L'assenza di tale considerazione statistica, ha influito sulla valutazione dei tassi di appropriatezza, spiegando in parte la loro sostanziale stabilità.

Infine, alcune valutazioni sono risultate difficili per l'in-

**Tabella 3.** Appropriattezza all'uso e al non uso della profilassi antibiotica

Campione	Appropriattezza	2012 N (%)	2011 N (%)
Tutti i pazienti	Dell'uso <sup>a</sup>	47/59 (79,6%)	35/43 (81,4%)
	Del non uso <sup>b</sup>	88/102 (86,3%)	66/72 (91,7%)
Tutti in pazienti esclusi gli interventi di adeno-tonsillectomia	Dell'uso <sup>a</sup>	47/59 (79,6%)	35/43 (81,4%)
	Del non uso <sup>b</sup>	72/86 (83,7%)	31/37 (83,7%)
Solo gli interventi di chirurgia addominale e urogenitale	Dell'uso <sup>a</sup>	15/21 (71,4%)	23/30 (76,7%)
	Del non uso <sup>b</sup>	56/67 (83,6%)	27/32 (84,4%)

<sup>a</sup> Interventi con profilassi / Interventi da sottoporre a profilassi

<sup>b</sup> Interventi senza profilassi / Interventi da non sottoporre a profilassi

**Tabella 4.** Timing di somministrazione della profilassi antibiotica

Timing	2012 N (%)	2011 N (%)
≤ 30 minuti prima dell'intervento	14 (22,9)	17 (41,5)
> 30 minuti prima dell'intervento	5 (8,2)	12 (29,3)
Altro timing*	1 (1,6)	6 (14,6)
Non rilevato	41 (67,2)	6 (14,6)
Totale	61 (100)	41 (100)

\* in caso di pre-trattamenti in corso

**Tabella 5.** Antibiotici prescritti per la profilassi antibiotica pre-operatoria

ATC	2012 N (%)	2011 N (%)
Associazione di penicilline	6 (9,8)	2 (4,9)
Cefalosporine I generazione	32 (52,5)	6 (14,6)
Cefalosporine III generazione	19 (31,1)	22 (53,7)
Cefalosporine III generazione + altri aminoglicosidi	0 (0)	2 (4,9)
Cefalosporine III generazione + Derivati imidazolici	0 (0)	4 (9,8)
Macrolidi	1 (1,6)	0 (0)
Altri aminoglicosidi + glicopeptidi	1 (1,6)	4 (9,7)
Non riportato	2 (3,3)	1 (2,4)
Totale	61 (100)	41 (100)

completezza delle informazioni riportate in cartella clinica, criticità già emersa in occasione del primo ciclo di audit.

## DISCUSSIONE

L'esperienza del re-audit ha reso evidenti alcuni aspetti peculiari dell'ambito pediatrico, in parte emersi nel corso del primo ciclo di audit, permettendo riflessioni più generali sulla riproducibilità di tali esperienze.

Come già segnalato<sup>5</sup>, le indicazioni alla profilassi antibiotica pre-operatoria in pediatria non sono sostenute da robuste evidenze scientifiche. Di conseguenza, esiste un'eterogeneità di comportamenti professionali difficilmente modificabile, in quanto richiede valutazioni della flora batterica locale, dei fenomeni epidemici locali, dei pattern di antibiotico-resistenza. Anche la valutazione dello stato generale dei piccoli pazienti, ulteriore determinante della scelta, genera ulteriori aree di incertezza perchè non dispone, come per l'adulto, di strumenti standardizzati<sup>12</sup>.

Alla luce di tali considerazioni, l'appropriattezza all'uso/non uso della profilassi antibiotica pre-operatoria è adeguata, stabile e verosimilmente presenta esigui margini di miglioramento. Infatti, l'inappropriatezza re-

sidua risente inevitabilmente dalla carenza di evidenze scientifiche e dalle numerose eccezioni dipendenti dal contesto. Ad esempio, l'indicazione alla profilassi antibiotica negli interventi di appendicectomia è sostenuta da una revisione sistematica che dimostra l'efficacia della profilassi per la popolazione adulta, ma non per quella pediatrica<sup>13</sup>. Questa area di incertezza, comunque gestita, oltre a essere suscettibile di critiche si presta difficilmente a valutazioni quantitative.

Diverso è il caso della scelta della molecola per la quale le evidenze scientifiche sono robuste e condivise: qui la pratica clinica è suscettibile di notevoli miglioramenti, già rilevanti dopo pochi mesi dallo sviluppo del protocollo interno. Sarà necessario rinforzare periodicamente il messaggio e monitorare i consumi per sostenere i risultati conseguiti. In ogni caso, la riflessione generale rende prioritaria la raccomandazione relativa alla scelta della molecola, rispetto a quelle relative alle indicazioni all'uso/non uso della profilassi antibiotica.

Le determinanti organizzative in grado di influenzare la pratica clinica confermano il loro ruolo determinante: molte delle criticità, già emerse nel primo ciclo di audit, riguardano la disponibilità delle molecole appropriate nel luogo di utilizzo (sala operatoria) e alla disponibilità delle schede allestite per ciascun intervento, come allegati del protocollo interno. Alcuni di questi ostacoli sono facilmente superabili, ma richiedono una continua azione di persuasione da parte di un referente che assicuri il corretto approvvigionamento e posizionamento dei farmaci, oltre che l'inclusione in cartella clinica della scheda con le raccomandazioni sulla profilassi antibiotica relativa allo specifico intervento chirurgico. Questa azione dovrà essere sostenuta nel tempo, per garantire il consolidamento di queste abitudini.

## CONCLUSIONI

L'esperienza di re-audit nell'AOU Meyer di Firenze è stata molto utile per comprendere priorità e ostacoli all'implementazione della pratica della profilassi antibiotica in chirurgia pediatrica. Le problematiche relative alla gestione della pratica clinica in assenza di evidenze sono emerse in modo più netto rispetto al primo ciclo di audit. Le riflessioni metodologiche convergono verso l'esigenza di una progettazione dell'intero ciclo di audit, prevedendo il re-audit quale elemento irrinunciabile. Infine, insieme ai professionisti che hanno partecipato al meeting di presentazione del re-audit, sono stati definiti gli step successivi del progetto:

- formulazione di raccomandazioni sulla profilassi antibiotica per tutti gli interventi non ancora coperti dal protocollo
- formulazione di raccomandazioni per la profilassi di pazienti sottoposti a interventi odontoiatrici
- disseminazione più capillare delle raccomandazioni
- disponibilità dei farmaci appropriati in sala operatoria
- adozione di strategie organizzative per garantire il timing di somministrazione appropriato
- monitoraggio dell'adozione della pratica attraverso periodiche valutazioni

## CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Ideazione e disegno dello studio: Klaus Peter Biermann, Salvatore De Masi

Acquisizione, analisi e interpretazione dei dati: Klaus Peter Biermann, Salvatore De Masi, Lorena Di Simone, Scialino Lucia, Scialino Giuditta

Stesura dell'articolo: Klaus Peter Biermann, Salvatore De Masi

Revisione critica di importanti contenuti intellettuali: Luisa Galli, Alessandra Martin, Francesca Ciralo, Marco Geddes da Filicaia

Approvazione finale della versione da pubblicare: Klaus Peter Biermann, Salvatore De Masi, Luisa Galli, Alessan-

dra Martin, Francesca Ciralo, Marco Geddes da Filicaia

## BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Principles for Best Practice in Clinical Audit. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2002.
2. HealthCare Quality Improvement Partnership. Criteria and indicators of best practice in clinical audit. London: HQIP Ltd., 2009.
3. Clinical Audit Support Centre. Results of the on-line survey December 2010. Leicester: CASC Ltd., 2011.
4. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factor for clostridium difficile infection and colonization. *N Eng J Med* 2011;365:1693-703.
5. Biermann KP, De Masi S, Martin A, Ciralo F, Geddes da Filicaia M. Appropriately della profilassi antibiotica peri-operatoria in pediatria: un audit clinico. *Evidence* 2012;4(4):e1000014
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. Edinburgh: SIGN, 2008.
7. The Children's Hospital of Philadelphia. Peri-operative antibiotic prophylaxis. Philadelphia: CHOP, 2010.
8. Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Antibiotico profilassi peri-operatoria nell'adulto. Milano: Zadig, 2008.
9. Azienda Ospedaliera Policlinico di Modena (CEVEAS). Linee guida di profilassi antibiotica peri-operatoria in chirurgia pediatrica. Modena: CEVEAS, 2000.
10. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Surgical site infection prevention and treatment of surgical site infection. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2008.
11. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure and patient risk index, *AM J Med* 1991;91:152-7.
12. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth* 2011;55:111-5.
13. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(3):CD001439.