

Zakażenia *Clostridium difficile* wśród pacjentów ośrodków opieki długoterminowej jako problem kliniczny i epidemiologiczny

Clostridium difficile infections among patients in long-term care facilities as a clinical and epidemiological problem

ARTUR OSTRZYŻEK^{1/}, WIOLETTA STAWSKA-DRZYMAŁA^{2/}, ANETA KLIMBERG^{3/}

^{1/} Zakład Pedagogiki Zdrowia i Wychowania Fizycznego, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Filia w Piotrkowie Trybunalskim

^{2/} Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Szpital Wojewódzki w Bełchatowie

^{3/} Katedra Higieny i Epidemiologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski

Zakażenia wielolekooporne stanowią narastający problem dotyczący zdrowia publicznego. W dobie powszechnej i często nieracjonalnie stosowanej antybiotykoterapii, szczególnie o szerokim spektrum działania, możliwości potencjalnego, wielolekoopornego zakażenia znacząco wzrastają. W grupie zachorowań szpitalnych, obok stałego wzrostu zakażeń bakteriami Gram(-), odnotować należy również powiększający się udział zakażeń *Clostridium difficile* (CD), zarówno w oddziałach zachowawczych, jak i zabiegowych. Wiek +65 lat, długotrwała ekspozycja na antybiotyki, obniżona odporność pacjentów i przebyte hospitalizacje są czynnikami predysponującymi do zachorowania.

Wśród pacjentów ośrodków opieki długoterminowej bezwzględna większość stanowią osoby w starszym wieku, w stosunku do których zakończono intensywne leczenie chorób podstawowych w oddziałach szpitalnych lub w opiece ambulatoryjnej, a przewlekły charakter tych schorzeń uzasadnia pobyt chorych w ośrodkach opieki długoterminowej. *Clostridium difficile* odpowiada za 10-25% przypadków biegunki poantybiotykowej i blisko 100% rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy.

Zakażenia CD w warunkach opieki długoterminowej stanowią istotny problem kliniczny i epidemiologiczny, a częste niepowodzenia w terapii i nawroty choroby bezpośrednio obniżają jakość życia chorych.

Słowa kluczowe: zakażenia *Clostridium difficile*, ośrodki opieki długoterminowej, jakość życia chorych

Multidrug-resistant infections are a growing public health problem. In an era of widespread and often irrational use of antibiotics, especially those with a broad spectrum of action, the potential for multidrug-resistant infections is increasing significantly. Among nosocomial diseases, apart from the steady increase in Gram(-) infections, an increasing proportion of *Clostridium difficile* associated diseases (CDAD) in both medical treatment wards and surgical wards should also be noted. Factors predisposing infection include age 65 and over, long-term exposure to antibiotics, reduced immunity and a history of hospitalization.

The vast majority of patients treated in long-term care facilities (LTCFs) are elderly people who have undergone and completed intensive treatment of basic diseases either on an inpatient or outpatient basis, and whose chronic condition justifies their staying in long-term care facilities. *Clostridium difficile* infection is responsible for 10-25% of cases of antibiotic-associated diarrhoea and nearly 100% of pseudo-membranous colitis cases.

CDAD infections in the long-term care setting represent a significant clinical and epidemiological problem, and frequent treatment failures and recurrences of the disease directly reduce the quality of life of patients.

Key words: *Clostridium difficile* infections, long-term care facilities, quality of life of patients

© Hygeia Public Health 2018, 53(4): 327-332

www.h-ph.pl

Nadano: 10.04.2018

Zakwalifikowano do druku: 20.10.2018

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Artur Ostrzyżek
Zakład Pedagogiki Zdrowia i Wychowania Fizycznego
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Filia w Piotrkowie Trybunalskim.
ul. Słowackiego 114/118, 97-300 Piotrków Trybunalski
tel. 694 77 77 00, e-mail: a.ostrzyzek@unipt.pl

Wprowadzenie

Współczesne zmiany w obrazie i przebiegu chorób są konsekwencją ogromnego postępu nauk medycznych, jaki dokonał się w minionych epokach, a szczególnie w ubiegłym stuleciu. Wprowadzenie

antybiotyków i szczepień ochronnych, rozwój immunologii, genetyki i dziedzin pokrewnych, szybko oowocowały poprawą ogólnego stanu zdrowia ludności i znacznym wydłużeniem przeciętnego trwania życia ludzkiego. Wraz ze zmniejszaniem się umieralności

z powodu ostrych chorób zakaźnych, nastąpił wzrost zapadalności na choroby przewlekłe, prowadzące do niepełnosprawności, co szczególnie jest udziałem najstarszej generacji.

Obecnie występowaniu ‘starych chorób’ i związanych z nimi ‘starych problemów’ zdrowotnych, towarzyszy pojawianie się nowych zagrożeń zdrowia. W tej grupie, zakażenia wielolekooporne MDRI (*multidrug-resistant infections*), stanowią narastający problem dotyczący zdrowia publicznego. Wyniki wielu badań potwierdzają tezę o szczególnej ekspozycji na czynniki patogenne rezydentów zakładów opieki długoterminowej [1-4].

Epidemiologia zakażeń wywołanych przez *Clostridium difficile*

Clostridium difficile (CD) jest beztlenową, Gram(+) laseczką, występującą w glebie, wodzie oraz w przewodzie pokarmowym ludzi i zwierząt [5]. Drobnoustrój został opisany po raz pierwszy w 1935 r., ale jego związek z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego odkryto dopiero w latach 70. XX w. Ocenia się, że bakteria ta jest obecna u 50-60% noworodków i niemowląt nie powodując objawów choroby. Po 1 r.ż. odsetek ten wyraźnie spada, a u osób dorosłych kształtuje się na poziomie 3-5%. Bezobjawowe nosicielstwo CD stwierdza się u 10-30% pacjentów hospitalizowanych, a także u części personelu medycznego. Niektóre z danych wskazują, że może ono dotyczyć nawet 57% osób przebywających w ośrodkach opieki długoterminowej [1]. Guiffrè i wsp. próbując oszacować rozpowszechnienie zakażenia CD w ośrodkach opieki długoterminowej (*long-term care facilities* – LTCF), poddali obserwacji 111 osób w 26 różnych ośrodkach i wykazali, że 15,4% było dodatnich pod względem toksycznego CD, z czego 62% stanowiły zakażenia wielolekooporne odporne na 3 lub więcej środków przeciwdrobnoustrojowych z różnych klas [6]. Wyniki innego badania obejmującego rezydentów 35 ośrodków opieki długoterminowej w Bostonie wykazały brak występowania zakażenia CD, podczas gdy odmiany sekwencji pałeczki były obecne w materiale klinicznym 8,04% mieszkańców. Dodatkowo, pacjenci skolonizowani toksynogennymi szczepami CD byli częściej narażeni na ryzyko wystąpienia późniejszej infekcji [7].

Kliniczne objawy zakażenia CD mogą być bardzo zróżnicowane i obejmują: biegunki poantybiotyczne (*antibiotic-associated diarrhoea* – AAD), poantybiotyczne zapalenie okrężnicy (*antibiotic-associated colitis* – AAC), rzekomobłoniaste zapalenie jelit (*pseudomembranous colitis* – PMC). W przypadku pozakrężnicowej lokalizacji mogą objawiać się bakteremią, zapaleniem kości i stawów oraz infekcjami skórnymi [8, 9]. Czynniki zjadliwości CD są egzotoksyny – enterotoksyna

A (toksyna A-TcdA), cytotoksyna B (toksyna B-TcdB) oraz toksyna binarna (CDT). Toksyny te uszkadzają komórki ściany jelita i w rezultacie prowadzą do wystąpienia charakterystycznych objawów choroby. Do symptomów tych zalicza się: wysoką gorączkę, leukocytozę i biegunkę. Jako powikłanie ciężkich przypadków zapalenia może wystąpić: piorunujące zapalenie jelita z rozdęciem okrężnicy, niedrożność porażenna i nekroza jelita, perforacja i zapalenie otrzewnej [10, 11].

Zakażenie CD jest przyczyną 15-29% biegunek poantybiotycznych [12]. Wystąpienie biegunki u blisko 90% chorych ma miejsce w okresie 1-8 tygodni od rozpoczęcia kuracji antybiotykowej. Średnio objawy pojawiają się między 5-10 dniem stosowania antybiotyków, ale zdarza się to również po jednorazowej dawce chemioterapeutyku, a także po 10 tygodniach od zakończenia kuracji [13].

Za zwiększenie liczby zachorowań wywołanych zakażeniem CD odpowiada wystąpienie i rozprzestrzenienie się szczepu NAP1 (*North American pulsed-field type 1*), powodującego zarówno szpitalne ogniska epidemiczne, jak i regionalne zwiększenie zachorowań [14, 15]. W Polsce wyizolowano go po raz pierwszy w 2005 r. [8]. NAP1 charakteryzuje się zwiększonym wytwarzaniem toksyn w porównaniu do innych szczepów: toksyny A (16-krotnie) i toksyny B (23-krotnie), produkcją toksyny binarnej, zwiększoną zdolnością do tworzenia zarodników, zmniejszoną wrażliwością na metronidazol i wysoką odpornością na fluorochinolony, co często jest przyczyną ciężkiego przebiegu choroby [15].

W Polsce zapadalność na CD nie jest dokładnie rozpoznana z powodu niepełnej diagnostyki pacjentów z ‘biegunką szpitalną’. W oparciu o dane NIZP-PZH, wskaźnik zapadalności w Polsce na 100 tys. mieszkańców w latach 2014 i 2015 wynosił 16,7 i 23,3, co odpowiadało liczbie 6426 i 8976 zachorowań. W 2016 r. odnotowano 8716 zakażeń, a w 2017 r. było ich już 11667. W 2016 r. z powodu zakażenia CD hospitalizowano 7430 osób, a w 2017 r. były to 10273 osoby [16]. W grupie pacjentów powyżej 65 r.ż. (w tym pacjentów przebywających w ośrodkach opieki długoterminowej) jest to ok. 10 przypadków na 1000 hospitalizacji [17]. Według danych z projektu EUCLID (*European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea*) w Europie w 2013 r. stwierdzono średnio 17,2 przypadków zakażeń na 10 tys. łóżko-dni. W tym samym czasie w Polsce wskaźnik ten wynosił 48,3 [8]. Dane z 28 szpitali w USA wskazują, że CD zastępuje szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę, dotychczas najczęściej wywołujące zakażenia związane z opieką zdrowotną (*healthcare-associated infection* – HCAI), zajmując trzecie miejsce po infek-

cyjach układu moczowego związanych ze stosowaniem cewnika i zakażeniach miejsca operowanego (*surgical site infection* – SSI) [15]. W USA odnotowuje się co roku 700 tys. nowych przypadków zakażenia CD, a wskaźniki hospitalizacji z powodu zakażenia CD na 1000 pacjentów wypisanych ze szpitali wzrosły z 5,6 w 2001 r. do 11,5 w 2010 r. [18].

Zakażenia CD generują wysokie koszty dla systemów opieki zdrowotnej i stają się niebezpiecznym powikłaniem leczenia szpitalnego. Zgodnie z doniesieniami z USA, infekcje CD są obecnie najczęściej występującym zakażeniem szpitalnym [12]. W Polsce, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala, na liście czynników alarmowych jest również CD [19].

Czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń CD w ośrodkach opieki długoterminowej i towarzyszące im problemy kliniczne

Stając wobec potrzeby leczenia lub sprawowania opieki wobec osoby starszej, często zachodzi konieczność umieszczenia jej w ośrodku opieki długoterminowej. O transferze do takiego ośrodka decydują w pierwszym rzędzie czynniki natury zdrowotnej, związane z ekspresją w okresie starości wielu schorzeń i problemów zdrowotnych. O ile podstawowe czynniki ryzyka infekcji CD, tj. zaawansowany wiek, ekspozycja na antybiotyki i hospitalizacja są wspólne dla populacji generalnej i pacjentów ośrodków opieki długoterminowej, o tyle obserwowany obecnie wzrost zakażeń w warunkach takich ośrodków uzasadnia potrzebę identyfikacji pozostałych. Za podstawowe uznaje się niesprawność funkcjonalną i częste w starszym wieku pozostawanie w samotności [20, 21].

W grupie osób w wieku +65 lat – 1 na 6 osób potrzebuje pomocy w wykonywaniu podstawowych czynności dnia codziennego (*activities of daily living* – ADL). Dla starszych, w wieku +75 lat, jest to już 1 na 3-4 osoby i odpowiednio 1 na 2 osoby w wieku +85 lat [22]. Stosując kryteria diagnostyczne skali Barthel (*Barthel activities of daily living index*) – 71-80% chorych w ośrodkach opieki długoterminowej potrzebuje pomocy lub zastąpienia w wykonywaniu 4-5 czynności dnia codziennego [23, 24]. Rao i wsp. są zdania, że ograniczenia w sferze funkcjonalnej chorego, mogą być nawet niezależnym predykatorem rozwoju zakażenia CD [25]. Choć przypadki zakażeń CD odnotowuje się we wszystkich kategoriach wiekowych i środowiskach bytowania człowieka, to właśnie osoby starsze są szczególnie narażone na te infekcje. Przekroczenie 65 r.ż. i hospitalizacja zwiększają potencjalne ryzyko zakażenia i kolonizacji przez szczepy

CD nawet 20-krotnie [26, 27]. Kolejnym czynnikiem predysponującym do zakażenia CD jest długotrwała antybiotykoterapia, szczególnie wielolekowa i o szerokim spektrum. W grupie antybiotyków wymienianych jako najczęściej prowadzące do infekcji i rozwoju PMC znajdują się: cefalosporyny II i III generacji, fluorochinolony, amoksylicyna z kwasem klawulanowym, a rzadziej karbapenemy i makrolidy. Najmniej za rozwój choroby odpowiadają: metronidazol, tetracyklina, wankomycyna, kloksacyklina, aminoglikozydy i cefalosporyny I generacji [28].

Wyniki obserwacji dotyczące stosowania antybiotyków w grupie 3732 rezydentów z 40 domów opieki we Frankfurcie nad Menem, w ramach europejskiego projektu HALT (*Healthcare-associated infectious in long-term care facilities*) dostarczyły szeregu danych klinicznych. U 4,3% mieszkańców, którzy przyjmowali doustnie antybiotyki wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Najczęściej ordynowanymi antybiotykami były chinolony, cefalosporyny, penicyliny i kotrimoksazol, a ogólna częstość ich stosowania wyniosła 2,4%. Najczęściej odnotowanymi zakażeniami były infekcje dróg moczowych (1,2%), a w dalszej kolejności infekcje dróg oddechowych (1,1%) i skóry (0,7%) [29].

Jacob i wsp. na podstawie retrospektywnych badań kohortowych, przeprowadzonych w latach 2008-2015 ustalili, że w okresie poprzedzającym przyjęcie do ośrodka opieki długoterminowej i postawienie diagnozy, najczęściej podawanymi antybiotykami były cefalosporyny, a mediana ich stosowania wynosiła 8 dni [30]. Wyniki badań porównawczych Karanika i wsp. pokazały istotną ekspozycję na zakażenie CD rezydentów domów opieki długoterminowej, niezależną od podaży antybiotyków i długości okresu hospitalizacji. Częstość występowania zakażeń CD w badanej grupie wyniosła 22,4% [31].

Brown, Danemans i Jones porównali 131 placówek opieki intensywnej, w której pacjent spędził minimum 3 dni i 120 ośrodków opieki długoterminowej pod kątem uwarunkowań występowania zakażeń CD. Autorzy wykazali większy odsetek zakażeń w opiece intensywnej, związany z większą podażą antybiotyków i 'ostrym' kierunkiem implementacji zakażeń [32]. Pawar i wsp. w szeroko zakrojonych badaniach 33 ośrodków opieki długoterminowej w stanie Nowy Jork poszukiwali odpowiedzi na pytanie, w jakim zakresie hospitalizacje szpitalne mogą być elementem transmisji występowania lub nawrotów choroby w tych ośrodkach. Wyniki tych badań wskazują, że duża część infekcji CD jest związana z migracją chorych ze 'szpitala ostrego' [33]. Stuart i wsp. podnoszą, że również domy opieki społecznej (*Residential Aged Care Facilities* – RACF) funkcjonujące w systemie opieki długoterminowej, mogą działać jako 'rezerwar

i brama' dla przenoszenia wielolekowej oporności do szpitali i środowiska.

Biorąc pod uwagę, że nieuzasadniona lub nieracjonalnie stosowana antybiotykoterapia zwiększa presję selekcyjną na organizmy wielolekooporne, wskazują na pilną potrzebę optymalizacji stosowanych środków przeciwdrobnoustrojowych w tych ośrodkach [34]. Część autorów upatruje poprawy sytuacji epidemiologicznej w ośrodkach opieki długoterminowej w radykalnym zmniejszeniu stosowania chemioterapeutyków z grupy fluorochinolonów i eradykacji szczepu epidemicznego CD NAP1/027 wśród osób w wieku +65 lat [35].

Ethington i wsp. dowiedli, że promieniowanie UVC może być skuteczną metodą eliminacji bakterii w ośrodku intensywnej opieki długoterminowej. Zastosowanie tej metody na salach chorych i w newralgicznych pomieszczeniach przyniosło w analizowanym okresie 12 miesięcy redukcję bakterii przenoszonych drogą powietrzną o 42% i znaczące zmniejszenie się miana bakterii powszechnie uznawanych za 'kontaktowe'. Liczba infekcji CD uległa obniżeniu 8-krotnie [36].

Poszukując specyficznych czynników narażenia pacjentów domów opieki długoterminowej na infekcje CD należy pamiętać, że istotnymi czynniki rozwoju choroby w grupie osób w starszym wieku, obok ekspozycji na antybiotyki i przebytych hospitalizacji, są związane z wiekiem zmiany dotyczące flory jelitowej i ogólne osłabienie systemu odporności [37, 38]. Z obserwacji własnych autorów pracy wynika, że deficyty odporności układu pokarmowego chorych (*colonization resisitance factor* – CRF) mogą być powiązane z utrzymującą się w domach opieki długoterminowej endemiczną zapadalnością na CD, a więc stanowić o potencjalnym zagrożeniu rozwojem nowych infekcji. Częste niepowodzenia w terapii i nawroty zakażeń CD w dużej mierze dotyczą populacji objętą opieką długoterminową. W grupie osób w starszym wieku, wskaźnik nawrotów po zakończonym leczeniu podstawowym wynosi ok. 20-30% [39]. W okresie uporczywych biegunek i nasilonych problemów jelitowych, z często towarzyszącym im odczuciem bólu, pacjenci doświadczają dodatkowego dyskomfortu, wynikającego z braku możliwości wykonywania wielu czynności z zakresu codziennego funkcjonowania samodzielnie (*activities of daily living* – ADL). Również obserwowana przez chorych utrata masy ciała źródłem negatywnych napięć emocjonalnych, depresji, a nawet strachu [40]. Progresa objawów choroby zazwyczaj nasila jej destrukcyjny wpływ na jakość życia chorych [41]. Obiecujące wyniki, w porównaniu z tradycyjnym leczeniem wankomycyną, przynosi terapia z użyciem mikrobioty kałowej. Obok szybkiej stabilizacji uporczywych biegunek i związanego z tym pozytywnego

wpływu na codzienną aktywność chorych, znacznie obniża ogólne koszty leczenia i hospitalizacji [42].

Odnotować należy, że od 2016 r. możliwy jest pomiar jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (*Health-related quality of life* – HRQOL) chorych z CDI, przy użyciu celowanego narzędzia (*Clostridium difficile Health-related Quality of Life Questionnaire* – Cdiff QOL), oceniającego za pomocą 32 pytań jakość życia chorych, w kategoriach zdrowia fizycznego, psychicznego i społecznego [43].

Choć blisko 90% rocznych zgonów spowodowanych zakażeniem CD występuje u osób w wieku +65 lat, nie przeprowadzono dotąd żadnych badań na szerszą skalę w celu zbadania czynników ryzyka śmiertelności związanych z zakażeniem CD u osób starszych [44]. Holly Yu i wsp. wyodrębnili z populacji blisko 33 tys. rezydentów domów opieki (*nursing homes* – NH) grupę 941 osób i zaobserwowali, że rezydenci domów opieki długoterminowej z zakażeniami CD częściej niż pozostali mieli zastoinową niewydolność serca, chorobę nerek, chorobę naczyń mózgowych, przebyte hospitalizacje oraz wdrożone ambulatoryjne stosowanie antybiotyków [45].

W 2011 r. w USA, CD było odpowiedzialne za blisko 0,5 mln infekcji i ok. 29 tys. zgonów, a w 2008 r. wydatki związane z ich leczeniem, wygenerowały koszty rzędu 4,8 mld dolarów [46, 47]. Cassir i wsp. na podstawie analizy przyczyn trwającego blisko 22 miesiące ogniska epidemii zakażenia CD, w regionie południowo-wschodniej Francji, której źródłem był jeden z ośrodków opieki długoterminowej przekonują, że skuteczne interwencje epidemiologiczne powinny obejmować diagnozowanie pacjentów z nawet potencjalnie zakaźną biegunką i ich szybkie izolowanie w specjalistycznych oddziałach chorób zakaźnych [48]. Zakażenia CD są obecnie najważniejszą przyczyną biegunek związanych z opieką zdrowotną i ważnym patogenem środowiskowym [49].

W ramach narodowych sieci bezpieczeństwa zdrowotnego, dla ośrodków opieki długoterminowej tworzone są systemy nadzoru epidemiologicznego obejmujące monitorowanie infekcji CD, infekcji dróg moczowych (*Urinary Tract Infections* – UTI), infekcji spowodowanych organizmami opornymi na wiele leków, w tym opornego na metycylinę *Staphylococcus aureus* (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) i środków zapobiegania zakażeniom [50]. W podobnym celu wdrażane są programy ochrony przeciwdrobnoustrojowej (*antimicrobial stewardship* – AMS) [51].

Diagnoza, leczenie i zapobieganie chorobom infekcyjnym u osób starszych w zakładach opieki długoterminowej o różnym profilu i poziomie referencyjności, pozostaje wyzwaniem dla wszystkich podmiotów świadczących opiekę zdrowotną, które opiekują się tą

populacją [52]. Chopra i Goldstein stawiają tezę, że gwałtowny wzrost infekcji CD w ośrodkach opieki długoterminowej, może być podstawowym czynnikiem ograniczającym bezpieczeństwo zdrowotne chorych w tych placówkach [53].

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

- Friedman HS, Navaratnam P, Reardon G, et al. A retrospective analysis of clinical characteristics, hospitalization, and functional outcomes in residents with and without *Clostridium difficile* infection in US long-term care facilities. *Curr Med Res Opin* 2014, 30(6): 1121-1230.
- Guifrè M, Ricchizzi E, Accogli M, et al. Colonization by multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in Italy: a point-prevalence study. *Clin Microbiol Infect* 2017, 23(12): 961-967.
- Freitas AR, Novais C, Duarte B, et al. High rates of colonisation by ampicillin-resistant enterococci in residents of long-term care facilities in Porto, Portugal. *Int J Antimicrob Agents* 2018, 51(3): 503-507.
- O'Fallon E, Pop-Vicas A, D'Agata E. The emerging threat of multidrug-resistant gram-negative organisms in long-term care facilities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009, 64(1): 138-141.
- Kayser FH. Bakterie jako patogeny ludzkie. [w:] *Mikrobiologia lekarska*. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM (red). PZWL, Warszawa 2007: 231-232.
- Guifrè M, Accogli M, Ricchizzi E, et al. Multidrug-resistant infections in long-term care facilities: extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and hypervirulent antibiotic resistant *Clostridium difficile*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018, 91(3): 275-281.
- Araos R, Andreatos N, Ugalde J, et al. Fecal microbiome among nursing home residents with advanced dementia and *Clostridium difficile*. *Dig Dis Sci* 2018, 63(6): 1525-1531.
- Hryniewicz W, Martirosian G, Ozorowski T. Zakażenia *Clostridium difficile*: Diagnostyka, terapia, profilaktyka. NIL, Warszawa 2011.
- Olczak A, Grąbczewska E. Rzekomobłoniaste zapalenie jelit o etiologii *Clostridium difficile*. *Prz Epidemiol* 2012, 66(1): 59-65.
- Pituch HM. Postępowanie w przypadku zakażenia *Clostridium difficile* – aktualne dane i zalecenia. *Forum Zakażeń* 2012, 3(3): 113-119.
- Rajewski P, Rajewski P, Dobosz K, Sobolewska-Pilarczyk M. Zapalenie jelit o etiologii *Clostridium difficile* – opis przypadku. *Forum Med Rodz* 2016, 10(3): 153-158.
- Łopaciuk U. *Clostridium difficile*. *Med Dypł* 2015, 24(3): 33-36.
- Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001, 47(1): 43-50.
- Kiciak S, Krzowska-Firyh J. Biegunki infekcyjne – ciągle aktualny problem. *Zakazenia* 2012, 12(1): 124-127.
- Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011, 32(4): 387-390.
- NIZP-PZH – Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, GIS – Departament Zapobiegania i Zwalczania Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 r. Podstawowe tablice robocze – wstępne dane. Stan w dniu 01.03.2018 r. http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017_wstepne_dane.pdf (10.06.2018).
- Fleischer M, Salik K. Postępowanie w przypadku wystąpienia szpitalnych ognisk epidemicznych. Materiały szkoleniowe dla pielęgniarek epidemiologicznych. PSPE 2006, zeszyt 5.
- Steiner C, Barrett M, Terrel L. HCUP Projections: *Clostridium difficile* hospitalizations 2011 to 2012. HCUP projections report 2012-01. U.S. Agency for Healthcare Research and Quality. <https://hcup-us.ahrq.gov/reports/projections/2012-01.pdf> (16.07.2018).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie listy czynników alarmowych, rejestrów zakażeń szpitalnych i czynników alarmowych oraz raportów o bieżącej sytuacji epidemiologicznej szpitala (Dz.U. 2011 nr 294 poz. 1741).
- McCann M, Donnelly M, O'Reilly D. Living arrangements, relationship to people in the household and admission to care homes for older people. *Age Ageing* 2011, 40(3): 358-363.
- Russell DW, Cutrona CE, de la Mora A, Wallace RB. Loneliness and nursing home admission among rural older adults. *Psychol Aging* 1997, 12(4): 574-589.
- Soon U. Longitudinal studies of dependence in daily life activities among elderly persons. *Scand J Rehabil Med Suppl* 1996, 34: 1-35.
- Hofmann H, Hahn S. Characteristics of nursing home residents and physical restraint: a systematic literature review. *J Clin Nurs* 2014, 23(21-22): 3012-3024.
- Challis D, Mozley CG, Sutcliffe C, et al. Dependency in older people recently admitted to care homes. *Age Ageing* 2000, 29(3): 255-260.
- Rao K, Micic D, Chenoweth E, et al. Poor functional status as a risk factor for severe *Clostridium difficile* infection in hospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc* 2013, 61(10): 1738-1742.
- National *Clostridium difficile* Standards Group. Report to the Department of Health. *J Hosp Infect* 2004, 56(suppl 1): 1-38.
- Varki NM, Aquino TI. Isolation of *Clostridium difficile* from hospitalized patients without antibiotic-associated diarrhea or colitis. *J Clin Microbiol* 1982, 16(4): 659-662.
- Stergachis A, Perera DR, Schnell MM, Jick H. Antibiotic-associated colitis. *West J Med* 1984, 140(2): 217-219.
- Heudorf U, Boehlcke K, Schade M. Healthcare-associated infections in long-term care facilities (HALT) in Frankfurt am Main, Germany, January to March 2011. *Euro Surveill* 2012, 17(35): 20256.

30. Jacob J, Wu J, Han J, Nelson DB. Clostridium difficile in an Urban, University-Affiliated Long-Term Acute-Care Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017, 38(3): 294-299.
31. Karanika S, Grigoras C, Flokas ME, et al. The Attributable Burden of Clostridium difficile Infection to Long-Term Care Facilities Stay: A Clinical Study. *J Am Geriatr Soc* 2017, 65(8): 1733-1740.
32. Brown KA, Daneman N, Jones M, et al. The drivers of acute and long-term care Clostridium difficile infection rates: a retrospective multilevel cohort study of 251 facilities. *Clin Infect Dis* 2017, 65(8): 1282-1288.
33. Pawar D, Tsay R, Nelson DS, et al. Burden of Clostridium difficile infection in long-term care facilities in Monroe County, New York. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012, 33(11): 1107-1112.
34. Stuart RL, Wilson J, Bellaard-Smith E, et al. Antibiotic use and misuse in residential aged care facilities. *Intern Med J* 2012, 42(10): 1145-1149.
35. Guh AY, Mu Y, Baggs J, et al. Trends in incidence of long-term-care facility onset Clostridium difficile infections in 10 US geographic locations during 2011-2015. *Am J Infect Control* 2018, 46(7): 840-842.
36. Ethington T, Newsome S, Waugh J, Lee LD. Cleaning the air with ultraviolet germicidal irradiation lessened contact infections in a long-term acute care hospital. *Am J Infect Control* 2018, 46(5): 482-486.
37. Marshall LL, Peasah S, Stevens GA. Clostridium difficile infection in older adults: systematic review of efforts to reduce occurrence and improve outcomes. *Consult Pharm* 2017, 32(1): 24-41.
38. Rodriguez C, Korsak N, Taminiou B, et al. Clostridium difficile infection in elderly nursing home residents. *Anaerobe* 2014, 30: 184-187.
39. Mizusawa M, Doron S, Gorbach S. Clostridium difficile diarrhea in the elderly: current issues and management options. *Drugs Aging* 2015, 32(8): 639-647.
40. Pakyz AL, Moczygemba LR, VanderWielen LM, Edmond MB. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection: The patient experience. *Am J Infect Control* 2016, 44(5): 554-559.
41. Donskey CJ. Clostridium difficile in Older 756 Adults. *Infect Dis Clin North Am* 2017, 31(4): 743-756.
42. Health Quality Ontario. Fecal microbiota therapy for Clostridium difficile infection: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016, 16(17): 1-69.
43. Garey KW, Aitken SL, Gschwind L, et al. Development and validation of a Clostridium difficile health-related Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Gastroenterol* 2016, 50(8): 631-637.
44. Chopra T, Awali RA, Biedron C, et al. Predictors of Clostridium difficile infection – related mortality among older adults. *Am J Infect Control* 2016, 44(11): 1219-1223.
45. Yu H, Baser O, Wang L. Burden of Clostridium difficile – associated disease among patients residing in nursing homes: a population – based cohort study. *BMC Geriatr* 2016, 16(1): 193.
46. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of Clostridium difficile on the healthcare system. *Clin Infect Dis* 2012, 55(Suppl 2): S88-S92.
47. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med* 2015, 372: 825-834.
48. Cassir N, Delarozière JC, Dubourg G, et al. A regional outbreak of Clostridium difficile PCR-ribotype 027 infections in southeastern France from a single long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016, 37(11): 1337-1341.
49. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, 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.
50. Palms DL, Mungai E, Eure T, et al. The National Healthcare Safety Network Long-term Care Facility Component early reporting experience: January 2013-December 2015. *Am J Infect Control* 2018, 46(6): 637-642.
51. Lim CJ, Kong DCM, Stuart RL. Reducing inappropriate antibiotic prescribing in the residential care setting: current perspectives. *Clin Interv Aging* 2014, 9: 165-177.
52. Jump RLP, Crnich CJ, Mody L, et al. Infectious diseases in older adults of long-term care facilities: update on approach to diagnosis and management. *J Am Geriatr Soc* 2018, 66(4): 789-803.
53. Chopra T, Goldstein EJ. Clostridium difficile infection in long-term care facilities: a call to action for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2015, 60(Suppl 2): S72-S76.