

PRACA ORYGINALNA

OCENA RYZYKA WYSTĘPOWANIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* W SZPITALU WOJEWÓDZKIM

ASSESSMENT OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* RISK IN THE PROVINCIAL HOSPITAL

✉ GRZEGORZ ZIÓŁKOWSKI¹, IWONA PAWŁOWSKA², SYLWIA PEŁKA², JOLANTA GRABOWSKA-MARKOWSKA³, TOMASZ BIELECKI⁴

1 Wyższa Szkoła Medyczna w Sosnowcu

2 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. św. Barbary w Sosnowcu

3 Społeczne Towarzystwo Hospicjum Cordis w Mysłowicach

4 Kliniczny Oddział Chirurgii Ortopedyczno-Urazowej, Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 5 w Sosnowcu



Grzegorz Ziółkowski
Wyższa Szkoła Medyczna w Sosnowcu
ul. Wojska Polskiego 6, 41-200 Sosnowiec
Tel.: 32 291 10 19, Fax 32 263 40 13 wew. 219
nc3@wp.pl

Wpłynęło: 20.11.2018
Zaakceptowano: 19.12.2018
Opublikowano on-line: 28.12.2018

Cytowanie: Ziółkowski G, Pawłowska I, Pełka S, Grabowska-Markowska J, Bielecki T. Ocena ryzyka występowania *Clostridium difficile* w szpitalu wojewódzkim. *Zakażenia XXI wieku* 2018;1(6):271-275.
doi:10.31350/zakazenia/2018/6/Z2018047

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Zakażenia *Clostridium difficile* są najczęstszą przyczyną szpitalnej biegunki po-antybiotykowej (AAD – antibiotic associated diarrhea). Obowiązkiem każdego podmiotu leczniczego jest właściwe zarządzanie ryzykiem zakażeń szpitalnych i ochrona zdrowia pacjentów. Zarządzanie ryzykiem to przede wszystkim podejmowanie działań mających na celu rozpoznanie i ocenę prowadzonych działań przeciwepidemicznych. Ocena ryzyka zakażenia w szpitalu jest możliwa tylko na podstawie lokalnych badań epidemiologicznych, prospektywnych lub retrospektywnych, a podstawową i najważniejszą metodą oceny stanu zdrowia w celu kontroli zakażeń jest współczynnik zachorowalności (incidence rate). Retrospektywnie przeanalizowano wyniki badań kału w kierunku *Clostridium difficile* (CD), przeprowadzone w latach 2013–2017 w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym nr 5 im. św. Barbary – Centrum Urazowe w Sosnowcu (WSS5), w celu określenia ryzyka zakażenia CD przez określenie poziomu zachorowalności na CDI (*Clostridium difficile* infection). Test diagnostyczny jedynie wykazuje obecność *Clostridium difficile* i jego toksyn (TcdA, TcdB) lub ich brak. Wykonane badanie mikrobiologiczne skonfrontowano z obrazem klinicznym (clinical picture), a głównym objawem stanu zapalnego jelita grubego były częste i luźne stolce bez domieszki krwi, dopasowujące się do kształtu pojemnika do kału, oraz bóle brzucha i wzdęcia.

SŁOWA KLUCZOWE: *Clostridium difficile*, zachorowalność, ocena ryzyka

ABSTRACT:

Clostridium difficile infection is the most common cause of antibiotic-associated antibiotic associated diarrhea (AAD). The goal of each healthcare provider is to properly manage the risk of nosocomial infections and to protect the health of patients. Risk management is first of all undertaking activities aimed at identifying and assessing anti-epidemic activities. The assessment of the risk of infection in the hospital is possible only on the basis of local prospective or retrospective epidemiological studies, and the incidence rate is the basic and most important method of assessing the state of health in infection control. Retrospectively, the

results of stool examinations for *Clostridium difficile* (CD) in 2013–2017 were used to determine the risk of CD infection, by determining the incidence of CDI (*Clostridium difficile* infection) in the Provincial Specialist Hospital No. 5 St. Barbara Trauma Center in Sosnowiec (WSS5). The results of the diagnostic test show only the presence or absence of *Clostridium difficile* and its toxins (TcdA, TcdB). The performed microbiological examination was confronted with a clinical picture, whose main symptom was frequent and loose stools without blood, adjusting to the shape of the container for stool analysis, as a result of inflammation of the large intestine, fever and abdominal pain with bloating.

KEY WORDS: *Clostridium difficile*, incidence, risk assessment

WSTĘP

Ustawa z 5 grudnia 2008 roku o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i jej późniejsze zmiany [1] określają zasady kontroli zakażeń w jednostkach ochrony zdrowia w celu podejmowania działań przeciwepidemicznych, polegających m.in. na ocenie ryzyka wystąpienia zakażenia.

Zarządzanie ryzykiem to przede wszystkim prowadzenie działań mających na celu rozpoznanie, monitorowanie i obniżenie ryzyka do poziomu akceptowalnego/oczekiwanego przez kierownictwo podmiotu leczniczego. Ocena ryzyka zakażenia w szpitalu lub na oddziale jest możliwa tylko na podstawie lokalnych badań i miar epidemiologicznych [2].

Obecnie *Clostridium difficile* (CD) jest jednym z najważniejszych czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych na świecie [2], również w Polsce [3, 4, 5]. Zakażenia CDI w głównej mierze są konsekwencją zastosowania u pacjentów w podeszłym wieku inhibitorów pompy protonowej (IPP) oraz antybiotykoterapii (leki wysokiego ryzyka: klindamycyna, fluorochinolony, cefalosporyny; leki średniego ryzyka, np. karbapenemy; leki małego ryzyka: makrolidy, biseptol, tetracykliny), wskutek tego dochodzi do zaburzeń w składzie ilościowym i jakościowym mikroflory przewodu pokarmowego [2, 6, 7, 8, 9]. Działania te nie tylko powodują znaczny wzrost kosztów opieki zdrowotnej, lecz również są przyczyną niebezpiecznych powikłań leczenia szpitalnego. Coraz częściej w Europie i poza nią obserwuje się zwiększoną zapadalność na CDI, związaną z występowaniem hiperwirulentnego szczepu epidemicznego BI/NAP1/027, określanego też jako PCR rybotyp 027/toksynotyp III; wiąże się ona z produkcją toksyny binarnej ADP-rybozylotransferazy oraz wysokim odsetkiem powikłań i wzrostem śmiertelności (mortality) [2, 9, 10, 11].

Celem pracy była ocena ryzyka wystąpienia *Clostridium difficile* przez określenie poziomu zapadalności na CD w szpitalu.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnie przeanalizowano wyniki badań kału w kierunku *Clostridium difficile*, wykonanych u pacjentów hospitalizowanych w Wojewódzkim Szpitalu

Specjalistycznym nr 5 im. św. Barbary w Sosnowcu (WSS5) w latach 2013–2017.

Badaniem objęto oddziały szpitalne o największej zapadalności na CDI oraz Oddział Kardiologii Ogólnej z Pododdziałem Kardiochirurgii (KARD), gdzie w 2017 roku zaobserwowano wzrost zapadalności na CDI. Analizowano tylko jeden wynik uzyskany u danego pacjenta, bez względu na liczbę wykonanych badań, oraz te próbki kału, które były kompatybilne z obrazem CDI i uzyskanymi dowodami mikrobiologicznymi. W analizie nie uwzględniono próbek kału od pacjentów z niedrożnością jelit oraz nie analizowano miejsca nabycia CDI.

Oznaczenie w kierunku antygeny GDH – dehydrogenazy glutaminianowej oraz toksyn A i B *Clostridium difficile* w kale wykonano w Zakładzie Mikrobiologii Centrum Diagnostyki Laboratoryjnej WSS5 z użyciem komercyjnych testów kasetkowych firmy STAMAR, o czułości i specyficzności >99% oraz wykrywalności toksyn na poziomie: A \geq 2 ng/ml, B \geq 0,63 ng/ml. Badania wykonano zgodnie z zaleceniami producenta.

Przeanalizowano zużycie antybiotyków o największym ryzyku rozwoju CDI (cefuroksym, florochinolony, klindamycyna oraz amoksycylina + kwas klawulanowy) w analizowanym okresie na Klinicznym Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (KOIT) oraz Kardiologii Ogólnej z Pododdziałem Kardiochirurgii (KARD). Miernikiem zużycia antybiotyków była dawka dobową definiowaną – DDD. Wartość DDD na oddziale KOIT analizowano ze względu na zmniejszanie się liczby dodatnich wyników w kierunku

Tab. 1. Odsetek dodatnich wyników badań mikrobiologicznych u pacjentów hospitalizowanych w kierunku antygeny i toksyn CD w stosunku do liczby przebadanych pacjentów latach 2013–2017.

Lata	Liczba pacjentów przebadanych w kierunku toksyn CD	Liczba dodatnich toksyn CD	Odsetek (%)
2013	357	138	38,7
2014	336	112	33,3
2015	345	114	33,0
2016	424	128	30,2
2017	409	121	29,6
Razem	1871	613	32,8

Tab. 2. Zapadalność na CDI wśród hospitalizowanych pacjentów w latach 2013–2017.

Nazwa	2013 rok	2014 rok	2015 rok	2016 rok	2017 rok	Razem 2013–2017
Liczba hospitalizacji	23 480	24 347	26 126	29 687	31 703	135 343
Liczba osobodni	154 349	147 236	140 646	140 306	138 066	720 603
Liczba przypadków CD	138	112	114	128	121	613
Zapadalność na 1000 hospitalizacji	5,9	4,6	4,4	4,3	3,8	4,5
Zapadalność na 10 000 osobodni	8,9	7,6	8,1	9,1	8,8	8,5

Tab. 3. Zapadalność na CDI na 1000 hospitalizacji w latach 2013–2017 – Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii.

Lata	Liczba hospitalizacji	Liczba dodatnich wyników	Zapadalność na 1000 hospitalizacji
2013	357	9	25,2
2014	351	8	22,8
2015	399	17	42,6
2016	417	12	28,8
2017	367	7	19,1
Razem	1891	53	28,0

Tab. 5. Zapadalność na CDI na 1000 hospitalizacji w latach 2013–2017 – Oddział Chorób Wewnętrznych i Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diabetologii.

Lata	Liczba hospitalizacji	Liczba dodatnich wyników	Zapadalność na 1000 hospitalizacji
2013	1469	24	16,3
2014	1418	13	9,2
2015	1449	12	8,3
2016	1174	19	16,2
2017	1435	12	8,4
Razem	6945	80	11,5

CD, natomiast na oddziale KARD – ze względu na znaczny wzrost liczby dodatnich wyników w 2017 roku. Przyjmując, że każdy dodatni wynik badania to nowy przypadek zakażenia CD, wyliczono zapadalność na CDI w przeliczeniu na 1000 hospitalizacji w szpitalu i w wybranych oddziałach w poszczególnych latach; w tym celu zastosowano następujący wzór: odsetek pacjentów z CDI w danym roku/ogólna liczba osób hospitalizowanych w danym roku \times 1000. Ponadto wyliczono zapadalność na CDI w szpitalu w przeliczeniu na 10 000 osobodni, stosując następujący wzór: liczba przypadków CDI w danym roku/liczba osobodni w danym roku \times 10 000.

Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego PQStat wersja 1.6.6.118. Występowanie CD w kolejnych latach analizowano testem chi-kwadrat dla trendu. Zużycie antybiotyków w kolejnych latach analizowano, szacując współczynniki korelacji monotonicznej tau-Kendalla. Za istotne przyjęto prawdopodobieństwo

Tab. 4. Zapadalność na CDI na 1000 hospitalizacji w latach 2013–2017 – Oddział Gastroenterologii i Onkologii Przewodu Pokarmowego.

Lata	Liczba hospitalizacji	Liczba dodatnich wyników	Zapadalność na 1000 hospitalizacji
2013	1237	29	23,4
2014	1454	49	33,7
2015	1500	35	23,3
2016	1531	43	28,1
2017	1545	34	22,0
Razem	7267	190	26,1

testowe na poziomie $p < 0,05$, a za wysoce istotne – prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,01$.

WYNIKI

W analizowanym okresie u pacjentów hospitalizowanych w WSS5 łącznie wykonano 1871 badań w kierunku CD; dodatni wynik otrzymano u 613 pacjentów, co stanowiło ok. 33% wszystkich badanych pacjentów (ryc. 1). Stwierdzono wysoce istotny trend spadkowy w kolejnych latach w zakresie dodatnich badań mikrobiologicznych w kierunku CD ($\chi^2=7,81$, $df=1$, $p=0,0052$) (tab. 1).

Średnia wartość zapadalności na infekcje związane z *Clostridium difficile* w badanym okresie wyniosła 4,5/1000 hospitalizacji oraz 8,5/10 000 osobodni. Stwierdzono wysoce istotny trend spadkowy w zakresie zapadalności na CDI w kolejnych latach ($\chi^2=11,13$, $df=1$, $p=0,0008$) (tab. 2).

Największą zapadalność na CDI w badanym okresie stwierdzano na Klinicznym Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (KOIT) – 28,0/1000 hospitalizacji (tab. 3), na oddziale Gastroenterologii i Onkologii Przewodu Pokarmowego – 26,1/1000 hospitalizacji (tab. 4) oraz na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diabetologii – 11,5/1000 hospitalizacji (tab. 5).

W analizowanym okresie na KOIT nie stwierdzono istotnego trendu spadkowego w zakresie zapadalności na CDI ($\chi^2=0,06$, $df=1$, $p=0,8093$), podobnie na oddziale Gastroenterologii i Onkologii Przewodu Pokarmowego ($\chi^2=0,56$, $df=1$, $p=0,4553$) oraz na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diabetologii ($\chi^2=1,28$,

Tab. 6. Zapadalność na CDI na 1000 hospitalizacji w latach 2013–2017 – Oddział Kardiologii Ogólnej z Pododdziałem Kardiologii.

Lata	Liczba hospitalizacji	Liczba dodatnich wyników	Zapadalność na 1000 hospitalizacji
2013	2369	2	0,8
2014	2525	1	0,4
2015	2584	5	1,9
2016	2761	7	2,5
2017	2923	16	5,5
Razem	13 162	31	2,4

$df=1$, $p=0,2571$). Natomiast na oddziale KARD stwierdzono w kolejnych latach wysoce istotny trend wzrostowy w zakresie zapadalności na CDI ($\chi^2=15,37$, $df=1$, $p<0,0001$; 2013 r. – 0,8/1000 hospitalizacji; 2014 r. – 0,4; 2015 r. – 1,9; 2016 r. – 2,5; 2017 r. – 5,5) – tabela 6.

Na KOIT, oddziale o największej zapadalności, nie stwierdzono na przełomie analizowanych lat istotnego spadku poziomu zużycia antybiotyków o największym ryzyku rozwoju CDI (tab. 7). Na oddziale KARD, gdzie w latach 2013–2017 nastąpił znaczny wzrost zapadalności na CDI, nie stwierdzono istotnego spadku poziomu zużycia antybiotyków o największym ryzyku rozwoju CDI (tab. 8), ale stwierdzono wzrost zużycia pentoprazolu, preparatu wybiórczo blokującego pompę protonową.

DYSKUSJA

W ostatnich dziesięciu latach obserwuje się w wielu krajach Europy i świata wzrost zapadalności na infekcje wywołane przez *Clostridium difficile* [3, 4, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. W Polsce brak jest doniesień na temat długotrwałego monitorowania zakażeń szpitalnych CDI, mogących służyć do porównania i oceny sytuacji epidemiologicznej w polskich szpitalach w zakresie zapadalności na CDI. W WSS5 od 2013 roku monitoruje się zapadalność na CDI oraz ocenia ryzyko wystąpienia tego zakażenia w szpitalu [16].

Zapadalność na CDI hospitalizowanych pacjentów jest szacowana na 1–10/1000 przyjętych pacjentów [12]. W roku 2015 zgłoszono w Polsce 8976 przypadków zachorowań

na CDI (tj. 23,3/100 000). Od roku 2011 zapadalność na CDI zwiększyła się o 6567 przypadków, a w Europie w 2012 roku liczba zachorowań na CDI wyniosła 152 905 [4, 14, 15]. Zapadalność na CDI w WSS5 w latach 2013–2017 wynosiła średnio 4,5/1000 hospitalizacji oraz 8,5/10 000 osobodni pobytu pacjenta w szpitalu. Natomiast badanie retrospektywne przeprowadzone u pacjentów hospitalizowanych w Centrum Medycznym w Łąncucie w latach 2009–2011 wykazało zapadalność na CDI na wyższym poziomie, tj. 6,5/1000 hospitalizacji [17]. W innym polskim badaniu retrospektywnym, opartym na danych europejskiej sieci nadzoru nad zakażeniami *Clostridium difficile* (ECDIS-Net), analizowano zachorowalność w 13 losowo wybranych szpitalach; średnia zachorowalność w latach 2011–2013 w przeliczeniu na 10 000 osobodni pobytu pacjenta w szpitalu była porównywalna z zachorowalnością na CDI w naszym szpitalu. Wykazano również, że w szpitalach uniwersyteckich zachorowalność na CDI wyniosła 4,7–19,3/10 000 osobodni, natomiast w szpitalach w miastach średniej wielkości zachorowalność na CDI kształtowała się na poziomie 0,2–4,7/10 000 osobodni. Ponadto przeprowadzono okresowy nadzór mikrobiologiczny (lutym–marcem w 2012 i 2013 r.) w celu scharakteryzowania izolatów *C. difficile* uzyskanych w tych samych szpitalach i wykazano, że aż 62% szczepów *Clostridium difficile* w Polsce należało do rybotypu 027 [13].

Według Europejskiej Sieci Nadzoru CDI (ECDIS-Net), uruchomionej w 2010 roku z inicjatywy Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control), średni wskaźnik zapadalności na CDI w 14 krajach Europy w 37 szpitalach, w okresie od maja do listopada 2013 roku wyniósł średnio 3,7/10 000 osobodni, natomiast w Polsce w dwóch szpitalach – 7,6/10 000 osobodni (7,0–8,2), czyli podobnie jak w szpitalu WSS5 w Sosnowcu, tj. 8,5/10 000 osobodni [18]. A w porównaniu z danymi z europejskiego projektu EUCLID (EUropean, multi-centre, prospective bi-annual point prevalence study of *Clostridium difficile* Infection in hospitalised patients with Diarrhoea) wskaźnik zapadalności na CDI w WSS5 w Sosnowcu był wyższy średnio o 20% [10].

Objawy zakażenia CDI często występują po przeprowadzeniu antybiotykoterapii, szczególnie z zastosowaniem fluorochinolonów, penicylin + inhibitor, karbapenemów,

Tab. 7. Zużycie antybiotyków w DDD w całym szpitalu o największym ryzyku rozwoju CZCD w latach 2013–2017 – Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii.

Antybiotyk	2013 rok	2014 rok	2015 rok	2016 rok	2017 rok	Razem 2013–2017
Cefuroksym	17	62	16	88	71	254
Fluorochinolony	270	708	685	637	379	2679
Klindamycyna	789	653	583	495	449	2969
Amoksycylina + kwas klawulanowy	1227	705	857	788	793	4370

cefalosporyn oraz klindamycyny. Zakażenie częściej jest diagnozowane u osób starszych, obciążonych współistniejącymi chorobami, po przeszczepach narządów, hospitalizowanych oraz przebywających w domach długoterminowej opieki [5, 19]. W analizie Ulatowskiej i wsp. [19], dotyczącej częstości występowania CD u pacjentów geriatrycznych, stwierdzono, że zakażenie *Clostridium difficile* najczęściej było związane z wcześniejszym leczeniem amoksycyliną z kwasem klawulanowym, cefalosporynami i ciprofloksacyną. Natomiast u chorych hospitalizowanych na oddziale nefrologicznym czynnikiem ryzyka zakażenia CDI były prawie w 45% fluorochinolony, a w 32% penicyliny [5]. Inne doniesienia również potwierdzają, że do wystąpienia choroby przyczynia się narażenie na inne niż antybiotykoterapia czynniki ryzyka, takie jak m.in. hospitalizacja, wiek, obciążenie chorobami dodatkowymi oraz zastosowanie inhibitorów pompy protonowej [2, 3, 7, 8, 20]. Analizy zużycia antybiotyków o największym ryzyku rozwoju CDI, prowadzone na dwóch oddziałach WSS 5, wykazały, że liczba DDD nie była istotna statystycznie. W przyszłości należałoby zbadać inne czynniki ryzyka rozwoju CDI, np. inhibitory pompy protonowej.

Monitorowanie i kontrola zakażeń szpitalnych wywoływanych przez CD wymaga ciągłej edukacji osób zatrudnionych na różnych stanowiskach w szpitalu oraz oceny ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z biegunką poantybiotykową, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną opartą na wytycznych Academic College of Gastroenterology [21].

WNIOSKI

W analizowanym okresie stwierdzono istotny trend spadkowy w zakresie zapadalności na CDI w WSS 5 w Sosnowcu.

Na oddziałach o największym ryzyku występowania CDI nie uzyskano istotnego statystycznie zmniejszenia zapadalności na to zakażenie, z wyjątkiem oddziału Kardiologii Ogólnej z Pododdziałem Kardiochirurgii, gdzie stwierdzono wysoce istotny trend wzrostowy w zakresie zapadalności na CDI, prawdopodobnie związany ze wzrostem zużycia IPP.

W kolejnych analizach należałoby uwzględnić oprócz antybiotykoterapii również inne czynniki ryzyka rozwoju zakażenia CD, m.in. inhibitory pompy protonowej.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENICTWO

1. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz. U. 2008, nr 234, poz. 1570 z późn. zm., tj. Dz. U. 2016, poz. 1866 z dnia 19 października 2016 r.

2. Smits WK, Lyras D, Lacy DB i wsp. *Clostridium difficile* infection. Nature reviews Disease primers 2016;2:16020 [doi:10.1038/nrdp.2016.20].
3. Stolarz W, Kępa L, Stolarz M i wsp. Zakażenia *Clostridium difficile* narastającym problemem współczesnej medycyny. Forum Zakażeń 2016;3(7):185–190 [doi: 10.15374/FZ2016019].
4. Sadkowska-Todys M, Zieliński A, Czarkowski MP. Infectious diseases in Poland in 2015. Przegl Epidemiol 2017;71:295–309.
5. Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecień K i wsp. Analysis of *Clostridium difficile* infections in patients hospitalized at the nephrological ward in Poland. Postepy Hig Med Dosw 2016;70:505–513.
6. Maritrosian G. Rola *Clostridium* spp. w zakażeniach szpitalnych. Część I: *Clostridium difficile*. Zakażenia 2012;12(2):96–101.
7. Khanna S, Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. Mayo Clin Proc 2012; 87:1106–1117.
8. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2015;372(16):1539–1548 [doi: 10.1056/NEJMr1403772].
9. Denève C, Janoir C, Poilane I i wsp. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. International journal of antimicrobial agents 2009;33(Suppl. 1):S24–S28 [doi: 10.1016/S0924-8579(09)70012-3].
10. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL i wsp. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis 2014;14(12):1208–1219 [doi: 10.1016/S1473-3099(14)70991-0].
11. Wolak Z, Wałaszek MZ, Dobroś W i wsp. Występowanie szpitalnych zakażeń przewodu pokarmowego w latach 2004–2013 w Szpitalu Wojewódzkim. Przegl Epidemiol 2014;68:755–758.
12. Hryniewicz W, Martirosian G, Ozorowski T. Zakażenia *Clostridium difficile* –diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Moduł I – Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2009–2013. Warszawa, 2011.
13. Pituch H, Obuch-Woszczatyiński P, Lachowicz D i wsp. Hospital-based *Clostridium difficile* infection surveillance reveals high proportions of PCR ribotypes 027 and 176 in different areas of Poland, 2011 to 2013. Euro Surveill 2015;20(38) [doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.38.30025].
14. Freeman J, Bauer MP, Baines SD i wsp. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clinical Microbiology Reviews 2010;23(3):529–549 [doi:10.1128/CMR.00082-09].
15. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T i wsp. Burden of six healthcare-associated infections on European population health: Estimating incidence-based disability-adjusted life years through a population prevalence-based modelling study. PLoS Med 2016;13(10):e1002150 [doi: 10.1371/journal.pmed.1002150].
16. Bielecki T, Pawłowska I, Pełka S i wsp. Ocena ryzyka występowania *Clostridium difficile* w środowisku szpitalnym. Forum Zakażeń 2017;8(3):169–173 [doi: 10.15374/FZ2017023].
17. Kawecka-Musz M, Hawro M, Golec K. Choroba związana z *Clostridium difficile* u pacjentów hospitalizowanych w Centrum Medycznym w Łańcucie – badanie retrospektywne. Prz Med Uniw Rzesz Inst Leków 2013;3:342–355.
18. van Dorp SM, Kinross P, Gastmeier P i wsp. Standardised surveillance of *Clostridium difficile* infection in European acute care hospitals: a pilot study, 2013. Euro Surveill 2016;21(29):pii=30293 [doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.29.30293].
19. Ulatowska A, Bączyk G, Plagens-Rotman K i wsp. The analysis of frequency of *Clostridium difficile* occurrence in geriatric patients. Geriatria 2015;9:96–101.
20. Stolarz W, Sobala-Szczygieł B, Piotrkowski D i wsp. Analiza epidemiologiczno-kliniczna zakażeń *Clostridium difficile* u chorych hospitalizowanych z tego powodu w Oddziale Chorób Zakaźnych w Bytomiu. Przegl Epidemiol 2015;69:857–860.
21. Waługa M, Grabiec M. Nowe wytyczne ACG dotyczące diagnostyki, leczenia i zapobiegania ostrej biegunce infekcyjnej u dorosłych. Medycyna po Dyplomie 2017;26,3(251):27–31.