

Analiza częstości występowania *Clostridium difficile* wśród pacjentów geriatrycznych

The analysis of frequency of Clostridium difficile occurrence in geriatric patients

Agnieszka Ulatowska¹, Grażyna Bączyk², Katarzyna Plagens-Rotman³, Izabella Miechowicz⁴, Mariola Pawlaczyk⁵, Andrzej Józwiak⁵

¹ Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Hipolita Cegielskiego, Instytut Nauk o Zdrowiu, Gniezno

² Katedra Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³ Zakład Praktycznej Nauki Położnictwa, Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁴ Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Wydział Lekarski II, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁵ Katedra Geriatrii i Gerontologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Proces starzenia organizmu obserwuje się już po 30. roku życia, natomiast za początek okresu starczego przyjmuje się wiek około 60-65 lat. Nawet fizjologicznie przebiegające starzenie się powoduje pewne zmiany w sprawności funkcjonalnej tkanek i narządów utrudniając utrzymanie homeostazy organizmu. Proces ten przebiega powoli, etapami i z nierównomiernym natężeniem. Dochodzi do ograniczenia zdolności adaptacji do zmieniających się warunków środowiskowych oraz ewentualnych schorzeń, a systemy naprawcze wyczerpują się nie dając pełnej ochrony. Przy obniżonej odporności, wielokrotnych często hospitalizacjach, pacjenci w starszym wieku są grupą o dużym ryzyku zakażeń wewnątrzszpitalnych, których wystąpienie zdecydowanie negatywnie wpływa na rokowanie co do wyleczenia jak i pogarsza sprawność funkcjonalną tych chorych. **Cel.** Celem pracy była analiza częstości występowania zakażeń *Clostridium difficile* wśród pacjentów oddziału geriatrycznego. **Material i metody.** Retrospektywną oceną objęto 1730 pacjentów Oddziału Geriatrii Wojewódzkiego Szpitala dla Nerwowo i Psychiczne Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie hospitalizowanych w latach 2012-2014. W grupie tej stwierdzono 16 przypadków potwierdzonego laboratoryjnie zakażenia *Clostridium difficile*. **Wyniki.** W latach 2012-2014 hospitalizowano w oddziale geriatrycznym 1730 chorych. Badaniem objęto 16 pacjentów z *Clostridium difficile*, co stanowi 0,92% wszystkich leczonych pacjentów. **Wnioski.** W analizowanej grupie zakażenie *Clostridium difficile* związane było najczęściej z wcześniejszym leczeniem amoksycyliną z kwasem klawulonowym, cefalosporynami i ciprofloksacyną. *Geriatra 2015; 9: 96-101.*

Słowa kluczowe: zakażenie, układ immunologiczny, *Clostridium difficile*, pacjent w podeszłym wieku

Abstract

Background. Although the process of becoming older is observed soon after the age of 30, the aging period is assumed to begin at age of approximately 60-65. Aging, even though physiologically processing correctly, causes certain changes in functional efficiency of tissues and organs, impeding the maintenance of the homeostasis in the organism. This process develops slowly, in stages and with uneven intensity. Limitations in the adaptability to changing environmental conditions appear and potential diseases occur, and the body's repair systems expire thus not ensuring full protection of the organism. At the reduced immunity and repeated and frequent hospitalizations, elderly patients are a group at high risk of nosocomial infections, the occurrence of which has a significantly negative impact on the prognosis for cure as well as on lowering the functional efficiency of these patients. **Aim.** The aim of the study was to analyse the frequency of *Clostridium difficile* occurrence in the patients of geriatric ward. **Material and methods.** The study included retrospective evaluation of 1730 patients hospitalized on the Geriatric Ward of the Provincial

Hospital for Nervous and Psychiatric Patients „Dziekanka” in Gniezno in the years 2012-2014. 16 cases of laboratory-confirmed infections of *Clostridium difficile* has been found in the group. **Results.** 1730 patients were hospitalized on the Geriatric Ward between 2012 and 2014. The study included 16 patients with *Clostridium difficile*, which is 0.92% of all treated patients. **Conclusions.** In the researched group *Clostridium difficile* infection was generally associated with previous treatment with amoxicillin with clavulanic acid, cefalosporin and ciprofloxacin. *Geriatrics* 2015; 9: 96-101.

Keywords: infection, the immune system, Clostridium difficile, an elderly patient

Wstęp

Clostridium difficile jest gram dodatnią bakterią, wchodzącą w skład flory przewodu pokarmowego, stanowiąc główną przyczynę rzekomobłoniastego zapalenia jelit u osób w podeszłym wieku. W wyniku zniszczenia pozostałej flory beztlenowej np. przy stosowaniu antybiotyków dochodzi do masowej kolonizacji jelita grubego, wywołując objawy o różnym stopniu nasilenia od samoistnie ustępujących biegunek poantybiotykowych aż do ciężkich przypadków zapalenia jelit [1].

Clostridium difficile wytwarzając enterotoksynę A oraz cytotoksynę B niszczy cytoszkielet aktywny komórek epitelialnych nabłonka jelita przyczyniając się do powstawania na ich powierzchni błon rzekomych zbudowanych ze złuszczonej komórek nabłonka jelitowego, komórek zapalnych oraz ściętego osocza [2]. Ponadto bakterie *Clostridium* wytwarzają jeszcze jedną toksynę binarną (CDT) – jej rola nie jest jednak do końca wyjaśniona. Uszkodzenia te wywołują charakterystyczny obraz kliniczny: biegunkę, patologiczne poszerzenie jelita grubego, stwierdzenie obecności toksyn A oraz B w stolcu lub wykazanie obecności szczepu *Clostridium difficile* produkującego toksyny w posiewie, stwierdzenie w badaniu endoskopowym, podczas zabiegu lub w badaniu histopatologicznym rzekomobłoniastego zapalenia jelit [3].

Niebezpieczeństwo ze strony *Clostridium difficile* wynika również z powodu możliwości rozszerzania się zakażenia za pomocą sporów obecnych w środowisku zewnętrznym. Skażone środowisko jest źródłem zakażeń *Clostridium difficile*, co może powodować zachorowania u innych pacjentów hospitalizowanych, czyli zakażenia wewnątrzszpitalne [4]. Przenoszenie zakażenia odbywa się drogą kałowo-ustną, głównie poprzez ręce pacjentów oraz pracowników placówek medycznych. Zakażenia szpitalne są nie tylko efektem nieprawidłowego przestrzegania procedur sanitarno-epidemiologicznych, ale sprzyja im również inwazyjność diagnostyki i terapii, rozpowszechnienie

antybiotykoterapii oraz dłuższe pobyty w szpitalu osób przewlekle i ciężko chorych.

Nosicielstwo *C. difficile* w badaniach populacyjnych u ludzi w Europie i USA wynosi 2-3% a w Japonii 4,2-17,5% [5]. Natomiast wśród hospitalizowanych sięga około 14% u pacjentów w oddziałach ostrych przyjęć oraz około 20% w oddziałach opieki długoterminowej [6]. Jako jeden z głównych czynników ryzyka wystąpienia zakażenia (obok hospitalizacji i stosowania antybiotyków) jest wiek pacjenta – powyżej 65. roku życia zapadalność jest około 20 razy większa niż w u osób młodych (< 20 r.ż.). Kolejnym czynnikiem ryzyka jest przewlekle stosowanie inhibitorów pompy protonowej i antagonistów receptora H2 – leków z grup bardzo często stosowanych zwłaszcza u osób starszych [7].

Clostridium difficile przedostaje się do przewodu pokarmowego w postaci wegetatywnej lub w postaci zarodników, opornych na kwaśne środowisko żołądka. W jelicie cienkim zarodniki przekształcają się w formę wegetatywną, natomiast w jelicie grubym bakteria namnaża się, jeśli prawidłowa flora ulega zaburzeniu, np. pod wpływem antybiotykoterapii.

Najczęstsze postaci kliniczne to: biegunki poantybiotykowe, zapalenie okrężnicy bez błon rzekomych, rzekomobłoniaste zakażenie okrężnicy, stanowiące ciężką postać kliniczną [8] (tabela I).

Cel pracy

Celem pracy była analiza częstości występowania zakażeń *Clostridium difficile* wśród pacjentów hospitalizowanych w oddziale geriatrycznym Wojewódzkiego Szpitala dla Nerwowo i Psychiczne Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie.

Materiał i metody

Materiał do badań stanowiły dane z historii chorób dotyczące 1730 pacjentów (686 mężczyzn i 1044 kobiety) w wieku 65-102 lata Wojewódzkiego Szpitala dla Nerwowo i Psychiczne Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie leczonych w okresie od 01. 09. 2012 do 31.

Tabela I. Charakterystyka ciężkiej postaci zakażenia *Clostridium difficile* [9]Table I. Characteristic of severe *Clostridium difficile* infection [9]

Objawy ogólne	Wyniki badań laboratoryjnych	Wyniki badań endoskopowych i obrazowych	Leczenie	Powikłania
<ul style="list-style-type: none"> – Gorączka – Dreszcze – Biegunka – Cechy zapalenia otrzewnej badaniu przedmiotowym – Niestabilność hemodynamiczna lub wstrząs septyczny 	<ul style="list-style-type: none"> – Leukocytoza $\geq 15000/\text{mm}^3$ oraz przy postaci piorunującej $\geq 50000/\text{mm}^3$ – Poziom albumin $\leq 2,5\text{g}\%$ – Wzrost stężenia kreatyniny – Kwasica 	<ul style="list-style-type: none"> – Obecność błon rzekomych – Pogrubienie ścian okrężnicy – Zatarcie okolicznej tkanki tłuszczowej – Wodobrzusze – W badaniu mikroskopowym stwierdza się uszkodzenie gruczołów, naciek zapalny w blaszce właściwej błony śluzowej, martwica i zmiany włóknikowo-ropne 	<ul style="list-style-type: none"> – Odstawienie antybiotyku i leczenie przeciwbakteryjne – Nawodnienie – przynajmniej 2500 ml płynów – Leczenie w oddziale intensywnej opieki medycznej z powodu powikłań np. wstrząsu – Operacja z powodu perforacji, oporności na leczenie zachowawcze 	<ul style="list-style-type: none"> – Odwodnienie – Zaburzenia elektrolitowe – Hipotensja – Niewydolność nerek – Toksyczne rozdęcie okrężnicy – Niedrożność i perforacja – Posocznica i zgon

12. 2014. Analizie retrospektywnej poddano historie chorób 16 pacjentów z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją *Clostridium difficile*.

Od 01.09.2012 roku rozpoczęto rejestrację zakażeń *Clostridium difficile* w oddziale geriatrycznym.

Oceniono następujące parametry: płeć, wiek pacjenta, czas hospitalizacji, stosowane antybiotyki przed wystąpieniem biegunki, choroby podstawowe i współistniejące.

Uzyskane wyniki badań opracowano w oparciu o test Fishera–Freemana–Haltona oraz test Fishera. Za poziom istotności statystycznej przyjęto poziom $p < 0,05$.

Wyniki

16 pacjentów (11 kobiet, 5 mężczyzn; odpowiednio 68,75% i 31,25%) w wieku 71-96 lat (średnia 83,3 lat) z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją *Clostridium difficile* stanowiło 0,92% wszystkich leczonych.

Analiza wieku pacjentów uczestniczących w badaniach została przedstawiona w tabeli II. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie ($p = 0.6554$).

Najliczniejszą grupę stanowiły kobiety w przedziale wiekowym 76-85 lat (5 osób – 31,5% ocenianej grupy) oraz 86-95 lat (4 osoby – 25%). W znacznie mniejszej grupie mężczyzn stwierdzono po 2 osoby w przedziale wiekowym 65-75 lat oraz 76-85 lat (w sumie 25% całej grupy).

Tabela II. Rozkład wieku pacjentów w analizowanych grupach

Table II. The age range in the analyzed groups of patients

PRZEDZIAŁY WIEKOWE	KOBIECY		MĘŻCZYŹNI	
	N	%	N	%
65-75 lat	1	9,09	2	40
76-85 lat	5	45,46	2	40
86-95 lat	4	36,36	1	20
Powyżej 95 lat	1	9,09	0	0,00
Suma	11	100,00	5	100,00

Czas hospitalizacji pacjentów wynosił od 1 do 60 dni (średnia 21,0 dnia). Przy średnim czasie pobytu w oddziale w analizowanym okresie wynoszącym 7,9 dnia. Dane przedstawiono w tabeli III. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie ($p = 0.7308$).

Tabela III. Średni czas hospitalizacji pacjentów w placówce służby zdrowia

Table III. The average hospitalization time of patients in the health care institutions

CZAS POBYTU		
	N	%
1 – 10 dni	3	18,75
11 – 21 dni	8	50,0
22 – 35 dni	4	25,0
Powyżej 36 dni	1	6,25

Zakażenia wewnątrzszpitalne rozpoznano u 11 osób (68,75%), z tego u 2 osób (12,5%) poza oddziałem geriatry – chorzy byli przekazani z innych oddziałów szpitalnych. Średnia wieku dla tej grupy wynosiła 82,9 lat. Zakażenia pozaszpitalne (domowe) stwierdzono u 5 osób (31,25%) – średnia wieku 84,2 lata.

Najliczniejszą grupę chorych (7 osób – 37,5% zakażonych) stanowili pacjenci leczeni przed wystąpieniem biegunki amoksycyliną z kwasem klawulanowym, w trzech przypadkach w terapii skojarzonej: z klarytromycyną – 1 osoba, z ceftriaksonem – 1 osoba i z cyprofloksacyną – 1 osoba. W 5 przypadkach (31,25%) badani otrzymywali cefuroksym, w tym 1 osoba w skojarzeniu z cyprofloksacyną i gentamycyną. U 1 osoby objawy zapalenia jelit wystąpiły po cyprofloksacynie. W trzech przypadkach nie udało się ustalić pobieranego antybiotyku (chorzy leczeni w domu) (tabela IV).

Tabela IV. Antybiotyki stosowane przed wystąpieniem biegunki

Table IV. The antibiotics applied before diarrhoea occurrence

STOSOWANY ANTYBIOTYK		
	N	%
Amoksycylina z Kwasem klawulanowym	4	25
Amoksycylina z Kwasem klawulanowym + Klarytromycyna	1	6,25
Amoksycylina z Kwasem klawulanowym + Ceftriakson	1	6,25

Amoksycylina z Kwasem klawulanowym + Cyprofloksacyna	1	6,25
Cefuroksym	4	25
Cefuroksym + Cyprofloksacyna + Gentamycyna	1	6,25
Cyprofloksacyna	1	6,25
Nieznany	3	18,75

Chorzy otrzymywali antybiotyki najczęściej z powodu zapalenia płuc – 7 osób, zapalenia oskrzeli i zakażenia dróg moczowych (po 3 osoby). W trzech przypadkach (pozaszpitalnych) nie udało się ustalić powodu antybiotykoterapii (tabela V).

Tabela V. Przyczyna antybiotykoterapii

Table V. The cause of antibiotic treatment

ROZPOZNANIE KLINICZNE		
	N	%
Zapalenie płuc	7	43,75
Zapalenie oskrzeli	3	18,75
Zakażenie dróg moczowych	3	18,75
Nieustalone	3	18,75

Tabela VI. Leczenie zakażenia *Clostridium difficile*

Table VI. The treatment of *Clostridium difficile* infectio

STOSOWANY ANTYBIOTYK		
	N	%
Vancomycyna	10	62,5
Metronidazol+Vancomycyna	5	31,25
Brak leczenia – zgon przed wynikiem badania laboratoryjnego	1	6,25

W związku z tym, że w geriatry występuje zjawisko wielochorobowości, pogarszające stan ogólny pacjenta przeanalizowano również choroby współistniejące. Infekcje *Clostridium difficile* zaobserwowano najczęściej przy współistnieniu niewydolności krążenia (56,25%), cukrzycy (43,75%), udaru mózgu (31,25%). U wszystkich mężczyzn stwierdzono niedożywienie. Pozostałe wartości przedstawiono w tabeli VII.

Tabela VII. Choroby współistniejące u pacjentów hospitalizowanych
Table VII. The coexisting diseases in hospitalized patients

CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE		
	N	%
Cukrzyca	7	43,75
Niewydolność krążenia	9	56,25
POCHP	4	25,00
Niedożywienie, odwodnienie	9	56,25
Majaczenie	7	43,75
Otępienie	7	43,75
Nowotwory	1	6,25
Udary	5	31,25
Niewydolność nerek	6	37,5
Niedokrwiłość	9	56,25

W badanej grupie śmiertelność była wysoka – zmarło 8 osób – 50% badanej grupy (5 kobiet 45,45% wszystkich kobiet i 3 mężczyzn 60%). Niepomyślnie zejście dotyczyło chorych nieco starszych (średnia wieku 84,6 lat v. 82,0 lat). Liczba chorób przewlekłych w obu podgrupach była zbliżona (średnia 4,1 v. 3,8). Zgony wystąpiły znacznie częściej u chorych z zespołami otępiennymi (6 osób v. 1 osoba), niewydolnością nerek (4 osoby v. 2)

Dyskusja

Zakażenia *Clostridium difficile* stwierdzono u 16 z 1730 badanych pacjentów geriatrycznych, co stanowi 6,97/1000 hospitalizacji. W badaniach Musz-Kaweckiej i wsp. [1] uzyskano podobne wyniki: w 2009 roku – 1,6/ 1000 hospitalizacji, w 2010 roku – 6,8/1000 i w 2011 roku – 11/1000, uzyskując średnią wartość 6,5/1000 hospitalizacji.

Zarówno w Polsce, jak i całej Europie na przestrzeni ostatnich lat odnotowywany jest wzrost zachorowalności spowodowanej zakażeniami *Clostridium difficile*. Na uwagę zasługuje fakt, że w naszych badaniach liczba przypadków zakażenia o etiologii *Clostridium difficile* związana ze świadczeniem szpitalnej opieki medycznej wyniosła – 62,5%. Odsetek zakażeń poza szpitalem wyniósł w badanym materiale 37,5%. W analizie Musz-Kaweckiej i wsp. [1] odsetek zakażeń wewnątrzszpitalnych był nieco wyższy – 72,1% a nabytych poza szpitalem wyniósł 21,5%.

Zakażenia *Clostridium difficile* stanowią najczęstszą przyczynę biegunek szpitalnych. Widoczny jest również wzrost częstości występowania zakażeń u osób zdrowych. W przeważającej liczbie objawy poprzedzone są antybiotykoterapią, szczególnie fluorochinolonami, cefalosporynami oraz klindamycyną. Zakażenie częściej diagnozowane jest wśród osób starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi, hospitalizowanych oraz przebywających w domach długoterminowej opieki. Szczególnie narażone na zakażenie *Clostridium difficile* są osoby powyżej 65. roku życia, po zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej, w trakcie chemioterapii, z nieswoistym zapaleniem jelit oraz nosiciele wirusa HIV [7,10-12].

Ryzyko zakażeń *Clostridium difficile* jest większe w podeszłym wieku, m.in. z powodu współwystępowania schorzeń zaburzających sprawność układu immunologicznego [12,13]. Współistnienie różnych schorzeń (charakterystyczne dla geriatryi zjawisko wielochorobowości) powoduje m.in., że zwiększa się częstość hospitalizacji pacjentów w podeszłym wieku. Wielochorobowość (a zwłaszcza częste występowanie chorób infekcyjnych) wymaga podawania wielu leków, niejednokrotnie antybiotyków, których stosowanie u osób w starszym wieku niesie zagrożenie zakażenia *Clostridium difficile*.

U ponad 50% osób w podeszłym wieku diagnozowane są trzy lub więcej chorób przewlekłych. Wielochorobowość obarczona jest również wyższym odsetkiem zgonów oraz niesprawności [14].

W badaniach Salive [15] dotyczących pacjentów ubezpieczonych w Stanach Zjednoczonych częstość wielochorobowości kształtuje się na poziomie 67%, z charakterystycznym narastaniem problemów zdrowotnych z wiekiem: od 50,0% u osób poniżej 65 lat, 62,0% między 65-74. rokiem życia, 75,7% między 75-84. rokiem życia i 81,5% powyżej 84 lat.

Badania Polsenior [16], obejmujące chorych ambulatoryjnych, wskazują, że 63% osób w podeszłym wieku w Polsce uskarża się na trzy lub więcej dolegliwości, obejmujących układy ruchu, krążenia, a także, zaburzenia równowagi, nietrzymanie moczu oraz zaburzenia pamięci. Potwierdzają to również nasze badania. Niewydolność krążenia zdiagnozowana została u 56,25% chorych, otępienie u 43,75%, udary mózgu u 31,25% chorych. U wszystkich mężczyzn stwierdzono niedożywienie. Ponadto w naszych badaniach 50% hospitalizacji pacjentów z *Clostridium difficile* zakończyło się zgonem.

Wnioski

1. W analizowanej grupie zakażenie *Clostridium difficile* związane było najczęściej z wcześniejszym leczeniem amoksylicyną z kwasem klawulonowym, cefasosporinami i ciprofloksacyną.
2. Zakażenie *Clostridium difficile* powoduje znaczne wydłużenie hospitalizacji chorych.
3. Wystąpienie zakażenia *Clostridium difficile* u starszych chorych obciążone jest wysokim ryzykiem zgonu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Plagens-Rotman
Zakład Praktycznej Nauki Położnictwa
Katedra Zdrowia Matki i Dziecka UM
ul. Jackowskiego 41; 60-512 Poznań
☎ (+48 61) 854 72 25
✉ plagens.rotman@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Musz-Kawecka M, Hawro M, Golec K. Choroba związana z *Clostridium difficile* u pacjentów hospitalizowanych w Centrum Medycznym w Łańcucie – badania retrospektywne, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie 2013;3:342-55.
2. Barbut F, Decre D, Lalande V, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP ribosyltransferase)-producing strains. J Med Microbiol 2005;54:181-5.
3. Hryniewicz W, Martirosian G, Ozorowski T. Zakażenia *C. difficile* – diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, Moduł I – Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz nawracających zakażeń bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2009-2013, 2011,1.
4. Carter Y, Barry D. Walka z *C. difficile* za pomocą mycia środowiska szpitalnego. Nursing Times 2011;107:22-5,36.
5. Pituch H, Bakker D, Kuijper E, et al. First isolation of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027/toxinotype III in Poland. Pol J Microbiol 2008;57:267-8.
6. National *Clostridium difficile* Standards Group: Report to the Department of Health. J Hosp Infect 2004;56:1-380 .
7. Hryniewicz W, Martirosian G, Ozorowski T. Zakażenia *Clostridium difficile* – diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy program ochrony antybiotyków. Warszawa 2011 http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Clostridium-difficile-v6_10.pdf
8. Bielecki K. Zakażenia *Clostridium difficile* jako czynnik ryzyka w chirurgii. Post Nauk Med 2011;1:57-63.
9. Surawicz ChM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013;108:478-98. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
10. Yoo J, Lightner AL. *Clostridium difficile* Infections: What Every Clinician Should Know. Perm J 2010;14:35-40.
11. Martirosian G. Rola *Clostridium* spp. w zakażeniach szpitalnych. Część I: *Clostridium difficile*. Zakażenia 2012;12:96-101.
12. Otuch RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; Suppl 1: S19-31. doi: 10.1086/521859.
13. Szczęsny A, Martirosian G. Epidemiologia zakażeń *Clostridium difficile*. Przegl Epidemiol 2002;56:49-56.
14. Piotrowicz K. Opieka ukierunkowana na starszego pacjenta z wielochorobowością — podejście zaproponowane przez Panel Ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego. Geront Pol 2013;21:63-72.
15. Salive ME. Multimorbidity in older adults. Epidemiol Rev 2013;35:75-83.
16. Gryglewska B. Trudności w leczeniu starszych chorych z wielochorobowością. Komentarz do artykułu: „Opieka ukierunkowana na starszego pacjenta z wielochorobowością — podejście zaproponowane przez Panel Ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego”. Geront Pol 2013;21:73-4.