

Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose)

Diese Empfehlungen wurden ehrenamtlich und ohne Einflussnahme kommerzieller Interessengruppen auf Anregung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut, Berlin, erarbeitet von

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Arne Simon, Homburg (Koordinator der Arbeitsgruppe).

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Sabina Schmitt-Grohe, Bonn

Frau Ulrike Erdmann, Bonn

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ralf-Peter Vonberg, Hannover

Frau Prof. Dr. med. Caroline Herr, Oberschleißheim

Frau Dr. rer. nat. Jutta Bend, Bonn, Mukoviszidose e.V.

unter Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Frau Prof. Dr. med. Roswitha Bruns und Herr Prof. Dr. med. Markus A. Rose), der Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Herr Prof. Dr. med. Frank-Michael Müller) sowie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (Herr Dr. med. Ernst Rietschel).

Die Arbeitsgruppe dankt außerdem für wichtige zusätzliche Hinweise Frau Susanne Pfeifer-Auler und Herrn Wilhelm Bremer, Frau Prof. Dr. med. Gratiana Steinkamp, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Hogardt, Frau Prof. Dr. med. Christiane Höller, Frau Prof. Dr. med. Barbara Kahl, Herrn Dr. Lutz Nährlich.

Die Schlussfassung dieser Empfehlung wurde mit der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut, Berlin, abgestimmt.

Kontaktdaten des Arbeitsgruppenleiters

Priv. Doz. Dr. med. Arne Simon

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes

Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar

Tel: 06841/16-28399

Fax: 06841/16-28424

E-Mail: Arne.Simon@uks.eu

4	1.	Einleitung und Ziele
4	1.1	Hintergrund und Fragestellung
4	1.2.	Definitionen
6	1.3.	Zielgruppen und Geltungsbereich
6	1.4.	Struktur der Empfehlung und Bezug zu anderen Empfehlungen der KRINKO
6	1.5.	Methodische Hinweise
8	2.	Risikocharakterisierung
8	2.1.	Vorbemerkung
8	2.2.	Virale Erreger
8	2.2.1.	Respiratory Syncytial Virus
8	2.2.2	Influenza-Virus
9	2.2.3	Humanes Metapneumovirus
9	2.2.4	Rhinovirus
9	2.2.5	Humanes Bocavirus
9	2.3.	Bakterielle Erreger
9	2.3.1.	Grampositive Infektionserreger: <i>Staphylococcus aureus</i>
13	2.3.2.	Grampositive Infektionserreger: Pneumokokken
13	2.3.3.	Grampositive Infektionserreger: <i>Streptococcus milleri</i> -Gruppe und <i>Streptococcus agalactiae</i>
13	2.3.4.	Grampositive Infektionserreger: <i>Nocardia</i> spp.
13	2.3.5.	Gramnegative Infektionserreger: <i>Haemophilus influenzae</i>
14	2.3.6.	Gramnegative Infektionserreger: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
16	2.3.7.	Gramnegative Infektionserreger: <i>Burkholderia cepacia</i> Komplex
17	2.3.8.	Gramnegative Infektionserreger: <i>Burkholderia gladioli</i>
17	2.3.9.	Gramnegative Infektionserreger: <i>Burkholderia pseudomallei</i>
17	2.3.10.	Gramnegative Infektionserreger: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
18	2.3.11.	Gramnegative Infektionserreger: <i>Pandora</i> spp.
18	2.3.12.	Gramnegative Infektionserreger: <i>Achromobacter xylosoxidans</i>
18	2.3.13.	Gramnegative Infektionserreger: <i>Bordetella</i> spp.
18	2.3.14.	Gramnegative Infektionserreger: <i>Ralstonia</i> spp., <i>Inqulinus</i> spp. und <i>Chrysobacterium</i> spp.
19	2.3.15.	Multiresistente gramnegative Erreger
19	2.3.16	Opportunistische Anaerobier
19	2.3.17	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM)
20	2.3.18	<i>Clostridium difficile</i>
20	2.4.	Pilze
20	2.4.1.	Pilzinfektionen durch <i>Aspergillus</i> spp.
20	2.4.2.	Pilzinfektionen durch <i>Candida</i> spp.
20	2.4.3.	Pilzinfektionen durch <i>Scedosporium</i> spp. und <i>Exophiala dermatitidis</i>
21	2.5.	Katheter-assoziierte Blutstrominfektionen
21	2.6.	Infektionsrisiken der Inhalationstherapie
22	2.7	Infektionsrisiken der Physiotherapie (PT)
22	2.8.	Infektionsrisiken der Lungenfunktionsdiagnostik
22	2.9.	Infektionsrisiken der Bronchoskopie
22	2.10.	Infektionsrisiken durch Sondenernährung und PEG Anlage
23	2.11.	Nicht-invasive Beatmung / Heimbeatmung
23	2.12.	Paranasale Sinus Chirurgie
23	2.13.	Psychoziale Aspekte und Kommunikation von Infektionsrisiken
26	3.	Prävention
26	3.1.	Information und Schulung
26	3.2.	Standardhygienemaßnahmen inklusive hygienische Händedesinfektion
26	3.2.1	Händehygiene
27	3.2.2	Mund-Nasen-Schutz, Schutzkittel
27	3.2.3	Umgebungsdesinfektion
27	3.3.	Hygienefachpersonal

- 28 3.4. Baulich-funktionelle und strukturell-organisatorische Voraussetzungen des Konzepts der Segregation und Isolierung
- 28 3.4.1. *P. aeruginosa* und *B. cepacia*-Komplex (Bcc) in der Raumluft
- 29 3.4.2. Bcc-Kontamination von Antiseptika
- 29 3.4.3. *C. difficile*
- 29 3.5. Prävention Wasser-assoziiertes Infektionen
- 29 3.6. Aufarbeitung von Medizinprodukten insbesondere von Filtern zur Vermeidung einer Kontamination diagnostischer Apparaturen
- 30 3.7. Empfehlungen zur Physiotherapie
- 30 3.8. Hinweise zur Sondenernährung und zur PEG Anlage
- 31 3.9. Prävention viraler Atemwegsinfektionen
- 31 3.10. Spezielle Hinweise zu MRSA
- 32 3.11. Spezielle Hinweise zur Infektionsprävention in CF-Ambulanzen
- 32 3.12. Anforderungen an die Hygiene bei Umbaumaßnahmen und Abrissarbeiten
- 32 3.13. Infektionsprävention bei der zahnärztlichen Behandlung
- 33 3.14. Prävention Katheter-assoziiertes Infektionen
- 33 3.15 Heimbeatmung inklusive intermittierende CPAP-Maskenbeatmung
- 33 3.16. Immunisierung bei CF Patienten

34 4. Infektionsprävention im Alltag

- 34 4.1. Einleitung
- 34 4.2. Basishygienemaßnahmen
- 34 4.3. Wasser (*P. aeruginosa* u. a.)
- 35 4.4. Mund-Nasen-Schutz
- 35 4.5. Allgemeine Wohnraumhygiene, Gartenarbeit
- 35 4.6. Haustiere
- 36 4.7. Reisen
- 36 4.8. Sport
- 36 4.9. Berufswahl

37 5. Literatur

Abkürzungsverzeichnis

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose	HCW	healthcare worker; Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des medizinischen Behandlungsteams
ALT	Antibiotika-Block-Technik	ID	Inzidenzdichte
BAL	Bronchoalveoläre Lavage	KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI), Berlin
Bcc	<i>Burkholderia cepacia</i> -Komplex	MLST	Multilocus-Sequenztypisierung
BMI	Body Mass Index [Gewicht kg/(Länge in m ²)]	MNS	Mund-Nasen-Schutz
BSI	Blutstrominfektion (Bakteriämie, Candidämie, Sepsis)	MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta)	PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
CF	Cystische Fibrose, Mukoviszidose	PT	Physiotherapie
CFU	Colony forming units (= KBE; Kolonie-bildende Einheiten)	RKI	Robert Koch-Institut, Berlin
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken	SCV	Small colony variant
CVAD	Dauerhaft implantierter zentralvenöser Zugang (central venous access device)	STIKO	Ständige Impfkommission beim Robert Koch-Institut
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom	TPN	(Total- oder Teil-)parenterale Ernährung
ESBL	Extended Spectrum Beta-Laktamase	VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
		ZVK	Zentraler Venenkatheter (nicht getunnelt, ohne Cuff)

Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose)

1. Einleitung und Ziele

1.1 Hintergrund und Fragestellung

Die Mukoviszidose ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte monogene Erkrankung mit letalem Ausgang. Die Sekrete der Betroffenen (mucos: Sekret) weisen aufgrund eines genetisch bedingten gestörten transmembranösen Transports von Elektrolyten eine erhöhte Viskosität auf, durch die alle exokrinen aktiven Organe des Körpers in Mitleidenschaft gezogen werden können [1–4]. Die morphologischen Manifestationen im Pankreas waren namensgebend für die Erkrankung im englischen Sprachgebrauch: „cystic fibrosis“ (CF). Die meisten Patienten versterben an chronischen Lungenmanifestationen und Komplikationen der CF, die schrittweise zur Zerstörung des Lungengewebes mit nachfolgender Ateminsuffizienz führen [5].

In Deutschland wird pro Jahr bei etwa 150–250 Menschen eine CF diagnostiziert [6–8]; zurzeit werden in Deutschland 7000–8000 Patienten mit CF behandelt und bis zu 70 versterben pro Jahr [6] an akuten Komplikationen oder an den mittelbaren Folgen ihrer Erkrankung [9–11]. Durch die enge Anbindung der Patienten an spezialisierte CF-Zentren, verbesserte Strategien der antibakteriellen Therapie [12, 13] und viele andere Komponenten des komplexen Behandlungskonzeptes liegt für einen heute geborenen Säugling mit CF die prognostizierte Lebenserwartung im Mittel bei etwa 50 Jahren [14]. Demzufolge steigt die Zahl der Patienten mit CF, die ambulant und stationär behandelt werden, kontinuierlich an.

Die Mehrzahl der Patienten mit CF stellt sich regelmäßig (z. B. alle 3 Monate) in Spe-

zialambulanz vor. In diesem Rahmen und zusätzlich bei stationär behandelten Exazerbationen erfolgt eine gezielte Erregerdiagnostik, z. B. aus dem Sputum oder Rachenabstrich [15, 16]. Im Laufe ihres Lebens erwerben die meisten Patienten eine Besiedlung oder Infektion der Atemwege mit bestimmten ‚Leitkeimen‘, wie etwa *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, später auch *Pseudomonas aeruginosa* und andere).

Bei weitem nicht alle in diesem Kontext relevanten Erreger werden nosokomial oder durch ambulante Kontakte von Patient zu Patient übertragen, bei einigen ist dies jedoch möglich oder unter ungünstigen Rahmenbedingungen sogar wahrscheinlich. Eine solche Übertragung kann mitunter gravierende Konsequenzen haben.

Infektionen sind bei Patienten mit CF verantwortlich für akute, behandlungsbedürftige Exazerbationen (Atemwege) und Komplikationen. Die Infektion mit bestimmten Erregern beeinflusst zudem langfristig den nachfolgenden Krankheitschweregrad und somit die Langzeitprognose. Daher ist ein gut aufgestelltes Konzept der Infektionsprävention in Praxen, Spezialambulanzen und stationären Einrichtungen des Gesundheitssystems, die Patienten mit CF behandeln, von erheblicher Bedeutung. Unabhängig von der Frage, ob bestimmte Erreger primär nosokomial erworben wurden, spielen solche mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen gegen antibakterielle Chemotherapeutika (Antibiotika) eine wichtige Rolle in der Diagnostik und Therapie bei Patienten mit CF.

Eine Arbeitsgruppe der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO), Berlin, hat vor diesem Hinter-

grund in Zusammenarbeit mit pädiatrischen Fachgesellschaften und dem Verein Mukoviszidose e. V. diese Empfehlung zur Infektionsprävention bei Mukoviszidose (Cystischer Fibrose) erarbeitet.

1.2. Definitionen

Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose, CF) sind hier definiert als Menschen jeden Lebensalters, bei denen mit geeigneten Methoden (siehe AWMF-Leitlinie ‚Diagnose der Mukoviszidose‘) eine CF als genetische Veranlagung gesichert ist und die aufgrund einer CF spezieller medizinischer Behandlung bedürfen.

Der im Kontext der Behandlung von Patienten mit CF häufig verwendete Begriff der **Exazerbation** beschreibt eine akute (über wenige Tage) oder sich langsam (über einige Wochen) entwickelnde Verschlechterung der Lungenfunktion des Patienten, die neben weiteren Maßnahmen eine intravenöse Antibiotikatherapie erforderlich macht (Einzelheiten zu den mindestens 4 von 12 erforderlichen klinischen Zeichen bei Fuchs et al. [17]). Der Begriff der **nosokomialen Infektion (NI)** wird in dieser Empfehlung im Sinne der Legaldefinition nach IfSG § 2 Nr. 8 nicht nur auf im Krankenhaus erworbene Infektionen bezogen, sondern auf alle Infektionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme bei der Versorgung der Patienten auftreten und die nicht schon vorher bestanden hat [18].

Übertragung eines Infektionserregers meint die direkte oder indirekte Weiterverbreitung des Erregers von Patient zu Patient. Während die direkte Übertragung – mit Ausnahme der aerogen über Aerosole über-

tragbaren Erreger – einen relativ engen räumlichen Kontakt zwischen 2 Patienten voraussetzt, kann die indirekte Übertragung zum Beispiel über die Hände des Behandlungsteams und über kontaminierte Gegenstände (Medizinprodukte, Oberflächen) stattfinden.

Infektionsausbruch bedeutet, dass 2 oder mehr Patienten in zeitlichem und räumlichem Zusammenhang an einer Infektion durch den gleichen Erreger erkranken. Gemäß § 6 Abs. 3 IfSG ist ein Ausbruch definiert als das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird [19]. Die Identifikation einer gemeinsamen Infektionsquelle ist keineswegs Voraussetzung für die Definition eines Ausbruchs. Handelt es sich bei diesem Infektionsgeschehen unterschiedlicher Patienten um phänotypisch sehr ähnliche Erreger, die sich mit sensitiven Typisierungsmethoden als unterschiedliche Isolate der gleichen Spezies charakterisieren lassen, liegt ein Pseudoausbruch vor.

Standardhygienemaßnahmen sind Maßnahmen, die in Arztpraxen, Spezialambulanzen und stationären Einrichtungen des Gesundheitssystems im Kontakt zu allen Patienten durchgeführt werden, um eine Übertragung von Infektionserregern auf den Patienten und das Personal zu verhindern und das Risiko einer nosokomialen Weiterverbreitung von Krankheitserregern zu reduzieren. Hierzu gehört vor allem die hygienische Händedesinfektion, aber auch der situationsbedingte Einsatz von speziellen Hygienemaßnahmen wie:

- Gebrauch von Schutzhandschuhen bei der Möglichkeit der Kontamination der Hände mit Blut, Atemwegssekreten oder anderen Ausscheidungen des Patienten;
- Schutzkleidung (patientenbezogene Schürzen oder Kittel) bei besonders kontaminationsträchtigen Arbeiten (z. B. Pflege eines Patienten mit Diarrhö oder Erbrechen) [20];
- Mund-Nasen-Schutz (z. B. bei engem Kontakt zu jedem Patienten mit Atemwegsinfektion).

Zu den Standardhygienemaßnahmen gehören auch die desinfizierende Reinigung kontaminierter Oberflächen und Gegenstände [21] und die sachgerechte Aufbereitung von Medizinprodukten [22] nach einem schriftlich festgelegten Hygieneplan.

Segregation meint die in stationären Gesundheitseinrichtungen und Spezialambulanzen durchgeführte räumliche und organisatorische Trennung von Patienten, die mit bestimmten Infektionserregern besiedelt oder infiziert sind. Sie dient der Vermeidung von direkten oder indirekten Übertragungen auf andere Patienten.

Obligat-pathogene Erreger: Erreger, die bei fehlender spezifischer Immunität bei gesunden Menschen eine Infektion auslösen.

Fakultativ-pathogene Erreger: Erreger, die zur Auslösung einer Infektion spezielle Voraussetzungen auf Seiten des Patienten benötigen, wie im Falle der CF die hochviskösen Sekrete und die Störung der mukoziliären Clearance in den Atemwegen oder das Eröffnen des Zugangs zu normalerweise sterilen Körperbereichen, z. B. durch intravenöse Verweilkatheter. Diese Erreger werden auch als ‚opportunistische Erreger‘ bezeichnet.

In Bezug auf die in-vitro-Resistenzeigenschaften von gramnegativen Infektionserregern sind die auch aus infektionspräventiver Perspektive sehr wichtigen Begriffe Multi-(Antibiotika) Resistenz [multidrug-resistant; **MDR**], extensive (Antibiotika) Resistenz [extensive drug resistance; **XDR**] und Pan-(Antibiotika) Resistenz (pandrug-resistant; **PDR**) in der internationalen Fachliteratur nicht einheitlich definiert. In einem 2006 veröffentlichten systematischen Review fanden Fallagas et al. [23] über 50 verschiedene Definitionen dieser Fachbegriffe in bis dato publizierten Studien zu *P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*.

Bakterielle Infektionserreger mit **Multiresistenz (MDR)** erfüllen in-vitro-Resistenzkriterien in standardisierten und international konsentierten Testverfahren [24, 25] gegen mindestens 2 intravenös applizierbare Antibiotikaklassen, die zu den Standardantibiotika in der Behandlung von Infektionen, verursacht durch diese Erregerspezies, gehören (z. B. Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine der Gruppe III, Aminoglycoside, Fluorchinolone, Carbapeneme, Cotrimoxazol) [26]. Bei MDR Infektionserregern besteht jedoch noch mindestens eine Behandlungsoption aus dem Standardrepertoire der verfügbaren Substanzklassen. In einer aktuellen Publikation der Konsiliarlaboratorien für Mukoviszido-

se-Bakteriologie [27] wurde für „multiresistente *P. aeruginosa*-Isolate bei Patienten mit CF für Stämme vorgeschlagen, „die nur noch gegenüber einem oder keinem der Antibiotika Ceftazidim, Ciprofloxacin oder Meropenem empfindlich sind. Da Tobramycin nur mäßig lungengängig ist und deshalb bei intravenöser Therapie nur als Kombinationspartner eingesetzt wird, ist Tobramycin in dieser Definition nicht eingeschlossen“ [27]. Bakterielle Infektionserreger mit extensiver Resistenz (extensively drug-resistant; **XDR**) erfüllen in-vitro-Resistenzkriterien in standardisierten und international konsentierten Testverfahren [24, 25] gegen alle verfügbaren Standardantibiotika und sind lediglich durch Reservesubstanzen therapierbar (z. B. Tigecyclin, intravenöses Colistin, Ceftobriplol).

Eine für die klinische Praxis zielführende Definition von multiresistenten gramnegativen Infektionserregern wurde kürzlich von einer Arbeitsgruppe der KRINKO unter der Leitung von Frau Prof. C. Wendt und Frau Prof. H. von Baum im Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts publiziert [28]. Dabei wurde vor allem der Gesichtspunkt der klinischen Relevanz der Resistenz zu Grunde gelegt, d. h. es wurde die Resistenz gegenüber den Antibiotika betrachtet, die als bakterizide Therapeutika bei schweren Infektionen primär eingesetzt werden (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone). Andere Antibiotika wurden nicht berücksichtigt, da sie in der Regel nicht als Monotherapie eingesetzt werden (z. B. Aminoglycoside) oder als Reserveantibiotika (z. B. Glycylcycline) gelten. Im Unterschied zu anderen Definitionen ist hier nicht der Mechanismus der Resistenz, sondern der Phänotyp des Isolats zielführend. Solche Definitionen erleichtern den in der klinischen Praxis tätigen Ärzten die Zuordnung des Erregers zu bestimmten zusätzlichen Präventions- und Barrieremaßnahmen während der stationären Behandlung.

Von einer **erfolgreichen langfristigen Eradikation** von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) bei Patienten mit CF ist auszugehen, wenn an 3 Tagen nach Beendigung der gegen MRSA gerichteten medikamentösen und nicht-medikamentösen Dekolonisationsmaßnahmen kein MRSA mehr nachweisbar ist (im Nasenabstrich, im Rachenabstrich, im Spu-

| 1. Einleitung und Ziele

tum, im Analabstrich (+ Perineum) und ggf. an anderen vormals kolonisierten Orten (z. B. Wunden)] und sich dieses negative Untersuchungsergebnis nach 4 Wochen sowie nach 3, 6 und 12 Monaten bestätigt.

1.3 Zielgruppen und Geltungsbereich

Zu den Zielgruppen dieser Empfehlung gehören alle Berufsgruppen, die an der medizinischen Versorgung von Patienten mit CF direkt beteiligt sind, v. a. Ärztinnen und Ärzte, Pflegepersonal, Fachpersonal für Krankenhaushygiene [29], Physiotherapeuten, Angestellte der Krankenhausverwaltung, Mitarbeiter des öffentlichen Gesundheitsdienstes, Ärztinnen und Ärzte des medizinischen Dienstes der Krankenkassen sowie Auszubildende (Medizinstudenten, Auszubildende in der Gesundheits- und Krankenpflege). Außerdem richtet sich diese Empfehlung – analog zur KRINKO-Empfehlung für immunsupprimierte Patienten [30] – an die Patienten selbst sowie an deren Angehörige. Patienten mit CF sind auch außerhalb des Krankenhauses besonderen Infektionsrisiken ausgesetzt. Daher wird versucht, dem Patienten selbst, den nachbetreuenden Ärzten und den Angehörigen im häuslichen Umfeld orientierende Hinweise zu geben, wie sie während ambulanter Behandlungsphasen vor Infektionen geschützt werden können. Alle hier vorgelegten Empfehlungen sollen an die jeweilige Behandlungssituation des individuellen Patienten angepasst werden. Spezielle Aspekte der Infektionsprävention bei Patienten während oder nach einer Organtransplantation [31–35] sind der KRINKO-Empfehlung ‚Infektionsprävention bei Immunsupprimierten‘ [30] thematisiert und nicht Gegenstand dieser Empfehlung.

Wichtigste **Präventionsziele** dieser Empfehlung sind

- die Reduktion vermeidbarer nosokomialer Infektionen aus der belebten und unbelebten Umgebung auf Patienten mit CF, insbesondere in Bezug auf Infektionserreger, die sich bei Kolonisation oder Infektion langfristig ungünstig auf die Morbidität und das Überleben von Menschen mit CF auswirken;
- die Reduktion vermeidbarer Übertragungen von Infektionserregern von kolonisierten oder infizierten Patienten mit CF auf andere Patienten im Krankenhaus und in Spezialambulanzen;

- die Reduktion vermeidbarer Übertragungen von Infektionserregern auf das medizinische Personal im Umgang mit Patienten mit CF.

1.4. Struktur der Empfehlung und Bezug zu anderen Empfehlungen der KRINKO

Diese Empfehlung soll für die oben genannten Zielgruppen

- Hilfen zur Entscheidungsfindung in Bezug auf wichtige Aspekte der Infektionsprävention geben;
- die Versorgungsqualität durch eine effiziente Ausnutzung der vorhandenen Ressourcen verbessern (keine zeitraubenden Diskussionen über das richtige Vorgehen, eindeutige Festlegung von Arbeitsabläufen und anderen betrieblich-organisatorischen Voraussetzungen der Infektionsprävention) [36];
- die Patienten und ihre Angehörigen als informierte und geschulte Partner in das Gesamtkonzept der Infektionsprävention aufnehmen;
- Hinweise zur baulich-funktionellen Ausstattung von klinischen Behandlungseinheiten und Spezialambulanzen für die Behandlung von Patienten mit CF zur Verfügung stellen;
- langfristig die Entwicklung zentrumsübergreifender Indikatoren für die Qualitätssicherung im Bereich der Infektionsprävention fördern;
- Dem öffentlichen Gesundheitsdienst grundlegende Informationen zur Verfügung stellen, die bei der Begehung entsprechender Einrichtungen von Nutzen sein können.

In der hier vorliegenden Empfehlung ergeben sich zahlreiche Überschneidungen mit anderen Empfehlungen der KRINKO:

- Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen (Umsetzung § 23 IfSG) [37, 38],
- Händehygiene [39],
- Prävention Gefäßkatheter-assoziiierter Infektionen [40],
- Prävention der nosokomialen Pneumonie [41],
- Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen [42],
- Anforderungen der Krankenhaushygiene und des Arbeitsschutzes an die Hygienebekleidung und persönliche Schutzausrüstung [20],

- Anforderungen an Gestaltung, Eigenschaften und Betrieb von dezentralen Desinfektionsmittel-Dosiergeräten [43],
- Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen [44],
- Ausbruchmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen [19],
- Anforderung an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen [21],
- Infektionsprävention in der Zahnheilkunde [45],
- Infektionsprävention bei immunsupprimierten Patienten [30],
- Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen [29],
- Injektionen und Punktionen [46].

Zum Teil werden Aussagen von grundlegender Bedeutung nochmals wiedergegeben, um hier eine für die tägliche Praxis selbstständig verwendbare Empfehlung zu geben.

1.5. Methodische Hinweise

In der Projektplanung und der Primärkonzeption der Empfehlung wurden die Kriterien des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinien-Bewertung berücksichtigt. Ausgehend von einer Zusammenstellung von Schlüsselfragen, die sich in diesem Kontext ergeben, wurden Listen von Suchbegriffen erstellt und mit freundlicher Unterstützung von Frau Dr. Bend und Frau Dr. Hafkemeyer (Mukoviszidose e. V., Bonn) sowie parallel vom Leiter der Arbeitsgruppe systematische Literaturrecherchen durchgeführt. Die Literaturverzeichnisse von publizierten Übersichtsarbeiten [47–54] und angloamerikanischer Leitlinien zu diesem Thema [55–58] wurden ebenso einbezogen wie zielführende Referenzen der primär ausgewählten Artikel. Die Literaturrecherche bezog sich auf Artikel in englischer und deutscher Sprache, die ab 1990 in einer Zeitschrift mit Peer Review Verfahren erschienen sind.

Allgemeine Strategien und Detailfragen der nicht-medikamentösen Infektionsprävention sind bisher bei Patienten mit CF nicht in prospektiv-randomisierten, kontrollierten Studien untersucht worden.

Insofern kann diese Empfehlung definitionsgemäß [59] keinen hohen Anteil von

Tabelle 1: Kategorien in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (2010, zitiert nach [59]).

<p>Kategorie IA Diese Empfehlung basiert auf gut konzipierten systematischen Reviews oder einzelnen hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien.</p>
<p>Kategorie IB Diese Empfehlung basiert auf klinischen oder hochwertigen epidemiologischen Studien und strengen, plausiblen und nachvollziehbaren theoretischen Ableitungen.</p>
<p>Kategorie II Diese Empfehlung basiert auf hinweisenden Studien/Untersuchungen und strengen, plausiblen und nachvollziehbaren theoretischen Ableitungen.</p>
<p>Kategorie III Maßnahmen, über deren Wirksamkeit nur unzureichende oder widersprüchliche Hinweise vorliegen, deshalb ist eine Empfehlung nicht möglich.</p>
<p>Kategorie IV Anforderungen, Maßnahmen und Verfahrensweisen, die durch allgemein geltende Rechtsvorschriften zu beachten sind.</p>

Empfehlungen der Kategorie IA enthalten, die als wissenschaftlich gesicherte Empfehlungen generell umgesetzt werden müssen¹.

Da die Patienten im Falle einer nosokomialen Übertragung von bestimmten Infektionserregern lebensbedrohlich erkranken können und sich die Infektion mit bestimmten Erregern erwiesenermaßen ungünstig auf die Prognose der Patienten auswirken kann, wäre es nach dem Vorsorgeprinzip des Risikomanagements unverantwortlich, auf die zukünftige Publikation solcher Studien zu warten oder erst dann präventive Maßnahmen umzusetzen, wenn eine Übertragung bereits stattgefunden hat (z. B. bei Ausbrüchen [19]). Es geht hier somit darum, alle Informationen aus allgemein zugänglichen wissenschaftlichen Studien und Berichten so aufzuarbeiten, dass infolge einer transparenten und nachvollziehbaren Argumentationskette (siehe Kapitel **Risikokategorisierung**) gut begründete, vernünftig ausgewogene und durchführbare Verhaltensregeln für die Praxis abgeleitet werden können.

Bereits in der Vorbereitung des in der Kommission diskutierten Entwurfs hat eine Abstimmung mit Vertretern medizinischen Fachgesellschaften stattgefunden, die in der Arbeitsgruppe Mukoviszidose der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) or-

ganisiert sind. Patientenvertreter wurden über den gemeinnützigen Verein Mukoviszidose e. V. in die Diskussion der Empfehlung mit einbezogen. Wir bitten um aktive Mitarbeit bei der Weiterentwicklung dieser Empfehlung durch möglichst konkrete und situationsbezogene Rückmeldungen aus der Praxis.

Die Kategorisierung der Empfehlungen erfolgt nach den üblichen Kategorien der KRINKO in der 2010 aktualisierten Version (Tabelle 1) [59].

¹ Von den Vorgaben der Richtlinie kann grundsätzlich dann abgewichen werden, wenn nach Prüfung alternativer Maßnahmen diese nicht zu einem niedrigeren Schutzniveau für Patienten und Personal führen. Die entsprechenden Maßnahmen müssen im Fall der Abweichung von der Richtlinie fachlich begründet werden.

2. Risikocharakterisierung

2.1. Vorbemerkung

Im Kapitel Risikocharakterisierung sollen die Bedeutung bestimmter Infektionserreger bei Patienten mit CF und Hinweise zur Übertragung dargestellt werden.

Weder die komplexe Pathophysiologie [60], noch Methoden der mikrobiologischen Diagnostik [15, 16, 61–64] und Genotypisierung [65], noch die Therapie [13, 66–72] der in diesem Kontext relevanten Infektionen sind Gegenstand dieser Empfehlung.

2.2. Virale Erreger

Virale Erreger von Atemwegsinfektionen spielen insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern [73], prinzipiell jedoch in jedem Lebensalter [74, 75], eine wichtige Rolle bei akuten Exazerbationen der CF [76–78]. In den Wintermonaten werden bis zu 50 % aller akuten Exazerbationen bei Patienten mit CF durch respiratorische virale Erreger verursacht oder zumindest gebahnt [79]. Moderne Methoden der Diagnostik aus respiratorischen Sekreten mit Hilfe von (rt)PCR-Verfahren erhöhen die Rate von positiven Erregernachweisen bei Atemwegsinfektionen im Kindesalter von unter 40 % (Antigennachweise) auf bis zu 75 % [80, 81]. Hieraus resultiert in der Regel (Ausnahme: Influenza) bei Patienten mit CF keine antivirale Therapie, aber die Möglichkeit einer Erreger-spezifischen Isolierung der Patienten [82].

Die meisten, der hier in Frage kommenden Viren sind über direkte und indirekte Kontakt- sowie über Tröpfcheninfektionen von Mensch zu Mensch übertragbar [83, 84]. Hinweise zu allgemeinen Präventionsmaßnahmen gegen die Übertragung viraler Infektionserreger finden sich unter <http://www.wir-gegen-viren.de/> und <http://www.hygiene-tipps-fuer-kids.de/>. Da viele virale Krankheitserreger auch von asymptomatischen Kontaktpersonen ausgeschieden werden und in der unbelebten Umgebung infektiös bleiben, ist es vor allem in ambulanten Betreuungsphasen nicht möglich, das Auftreten von Virusinfektionen der Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts vollständig zu verhindern. Hingegen ist die Reduktion der nosokomialen Übertragung viraler Infektionserreger ein wichtiges Ziel.

Patienten, die aus anderen Gründen stationär behandelt werden müssen oder sich in Spezialambulanzen vorstellen, sollen nicht zusätzlich durch eine vermeidbare, nosokomial erworbene Infektion belastet werden.

2.2.1. Respiratory Syncytial Virus

Nahezu jedes Kind macht bis zum 2. Lebensjahr mindestens eine Infektion mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) durch [85]. Mukoviszidose-Patienten mit RSV-Infektion haben in der akuten Phase der Infektion ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf [78, 86, 87] und zeigen in den Folgemonaten häufig schlechtere Lungenfunktionsparameter im Vergleich mit Patienten ohne eine RSV-Infektion [76, 88–90]. Experimentelle in-vitro-Daten mit epithelialen Zellkulturen deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Inkubation mit RSV die Bindung von *P. aeruginosa* an Epithelzellen begünstigt [91].

In den Monaten September bis Mai werden im kinderärztlichen Notdienst, in den Spezialambulanzen und im stationären Versorgungsbereich parallel zum Verlauf der RSV-Epidemie zahlreiche Patienten mit akuter RSV-Infektion vorstellig bzw. stationär behandelt [80]. Daher ist insbesondere während der Monate September bis Mai die Prävention der nosokomialen RSV-Übertragung ein wichtiges Thema von gezielten Mitarbeiterschulungen und internen Festlegungen für die Diagnostik, Therapie und Kontrolle. In einigen Ländern erhalten Säuglinge mit gesicherter CF in Erweiterung der Standardindikationen [92, 93] eine passive Immunprophylaxe gegen das RSV, deren Nutzen jedoch aufgrund der bis heute vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden kann [94–96].

2.2.2 Influenza-Virus

Die Infektion mit Influenza-Virus erhöht das Risiko einer stationären Aufnahme mit akuter Exazerbation der CF und ein relevanter Anteil der parallel zur Influenza-Saison wegen pulmonaler Verschlechterung hospitalisierten Patienten mit CF hat eine Influenza-Infektion [97–99]. Auch die durch das Influenzavirus ausgelöste Entzündungsreaktion in den Atemwegen von Patienten mit CF kann die nachfolgende Kolonisation und Infektion mit bakteriellen Infektionserregern begünstigen; dies gilt wahrscheinlich auch für die Erstbesiedlung mit *P. aeruginosa* [79, 99]. Die Influenza wird vorwiegend durch Kontakt, Tröpfchen

und möglicherweise zu einem kleineren Anteil auch durch Aerosole übertragen [100–104].

Säuglinge und Kleinkinder mit Influenza scheidet das Virus im Mittel länger aus (14 Tage und mehr) als immunkompetente Erwachsene (ca. 7 Tage).

Ob Patienten mit CF von einer Influenza-Impfung (jährlich mit dem von der WHO empfohlenen aktuellen Impfstoff) profitieren, wurde bisher nicht ausreichend in prospektiv randomisierten kontrollierten Studien untersucht [105–107]. Als Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung aufgrund eines Grundleidens (Untergruppe chronische Krankheiten der Atmungsorgane) ist die Schutzimpfung für diese Patienten mit pulmonaler Manifestation jedoch empfohlen. Sinnvoll erscheint darüber hinaus auch die Impfung enger Kontaktpersonen zur Herstellung einer Herdenimmunität [107]. Zur Reduktion des Risikos nosokomialer Influenza-Ausbrüche [102] und zum Schutz des Personals wird die jährliche Influenza-Impfung auch für medizinisches Personal nachdrücklich empfohlen. Dass Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Behandlungsteams das eigene Risiko einer eigenen Influenza-Infektion gering einschätzen [108] und daraufhin die Notwendigkeit einer Impfung bezweifeln, ist zum einen sachlich falsch [109] und beruht zum anderen auf einer unvollständigen Wahrnehmung der Indikationen, die vor allem auch den indirekten Schutz der Patienten einbeziehen [102, 110–112].

Daten von 518 CF-Patienten aus 12 französischen Behandlungszentren (Saison 2005–2006; Lebensalter über 6 Monate; Kinder 65 %) ergaben eine Impfquote von 80 % (Kinder 86 %, Erwachsene 69 %) [113]. Die im gleichen Projekt durchgeführte Befragung von 128 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Behandlungsteams (healthcare workers, HCWs) ergab eine Impfquote von 59 % (Ärzte 81 % bis Sozialarbeiter 17 %). Unter den HCWs, die nicht geimpft waren, war das häufigste Argument gegen die Impfung, dass es sich bei der Influenza um eine ‚harmlose Erkrankung‘ handle [114]. Tatsächlich liegt eine Impfquote von fast 60 % bei den HCWs [114] deutlich über dem Durchschnitt anderer Studien [115, 116], in denen ähnlich hohe Impfquoten erst nach gezielten und aufwändigen Kampagnen erreicht wurden.

Eine US-amerikanische Studie fand ähnliche Impfquoten bei CF-Patienten und wies darauf hin, dass der Anteil der geimpf-

ten Patienten signifikant höher war, wenn die Patienten im 4. Quartal einen Routine-Vorstellungstermin hatten. Dies deutet darauf hin, dass es sinnvoll ist, alle Patienten der eigenen Spezialambulanz jährlich vor der Influenza-Saison aktiv zu kontaktieren und auf die Impfung hinzuweisen [117]. Mit einem solchen Vorgehen konnten bei Patienten mit CF-Impraten bis 96 % erreicht werden [99].

Auch der Erreger der ‚Neuen pandemischen Influenza‘ (Influenza A H1N1/California/2009) wurde inzwischen als Auslöser einer pulmonalen Exazerbation bei Patienten mit CF beschrieben [118], bei den meisten bislang dokumentierten Patienten mit CF verlief die Infektion insgesamt blande [119]. Whitacker et al. wiesen mittels rTP-CR-basierter Diagnostik das Neue Influenza-Virus 2 und 4 Wochen nach Erstdiagnose in den Atemwegen von 2 Patienten mit CF nach, von denen allerdings der eine nach Lungentransplantation iatrogen immunsupprimiert war [120]. Esposito et al. beschrieben die Infektion eines 8-jährigen Knaben mit CF und *P. aeruginosa*-Kolonisation der Atemwege durch ein Oseltamivir-resistentes Influenza A H1N1/09-Virus-Isolat (H275Y Mutation); der kritische klinische Zustand des Kindes besserte sich nach Umstellung von Oseltamivir auf eine Zanamivir-Inhalation [121]. Viviani et al. [122] analysierten multinationale retrospektive Daten aus 25 CF-Behandlungszentren. Aus einem Gesamtkollektiv von 4.698 Patienten mit CF erkrankten 110 Patienten (2,3 %) an einer Influenza A H1N1/California/2009-Infektion (medianes Alter 13 Jahre, 1–39 Jahre). Die Prävalenz in den teilnehmenden Zentren lag zwischen 0 % und 9,4 %. Nur 8,8 % der Patienten waren gegen die pandemische Influenza geimpft. Die häufigsten Symptome waren Fieber und pulmonale Exazerbation, 53 % der Patienten erhielten systemische Antibiotika, 48 % wurden für einen mittleren Zeitraum von 12,9 Tagen stationär aufgenommen (range 2–56 Tage), 31 % benötigten eine Sauerstoffgabe. Während die Mehrzahl der Patienten sich innerhalb eines Monats vollständig erholten, mussten 6 Patienten auf die Intensivstation verlegt werden. Von diesen erhielten 5 eine invasive Beatmung und 3 verstarben an akutem Lungenversagen.

2.2.3 Humanes Metapneumovirus

Das humane Metapneumovirus (hMPV) [123–125] ist in Bezug auf seine Übertra-

gung und Pathogenität als Erreger von Infektionen der Atemwege vergleichbar mit dem RSV [88].

Insofern ist es angemessen, bei Patienten mit hMPV-Nachweis die gleichen Maßnahmen zur Eindämmung einer nosokomialen Übertragung durchzuführen, wie bei RSV-infizierten Patienten. Dies gilt auch für Infektionen durch Parainfluenza-Viren und humane Corona-Viren [83, 126–129].

2.2.4 Rhinovirus

Rhinoviren (RV) wurden früher als ‚harmlose Erkältungsviren‘ eingestuft. Verbesserte Nachweismethoden und systematische Untersuchungen von Patienten mit verschiedenen Manifestationsformen akuter Atemwegserkrankungen haben in den letzten Jahren zu einer Neubeurteilung dieser hoch kontagiösen Picorna-Viren (Kontakt und Tröpfchen) geführt [130]. RV-Infektionen sind ab dem Schulalter häufige Auslöser von Asthma-Exazerbationen [131, 132] und können durchaus Infektionen der tiefen Atemwege verursachen [133–135]. In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass die Kolonisation mit mukoiden *P. aeruginosa*-Isolaten die Interferon-Antwort des Atemwegsepithels bei Patienten mit CF auf eine Rhinovirus-Infektion unterdrückt [136]. Smyth et al. fanden bei der Untersuchung von 157 akuten Exazerbationen (76 Patienten mit CF) in 16 % Rhinoviren. Bei der multivariaten Analyse der Patienten mit Rhinovirus-Infektion fand sich ein signifikant längerer Einsatz intravenöser Antibiotika aber keine Verschlechterung des klinischen Schweregrads der CF nach der Rekonvaleszenz [137]. Die Frage, ob in diesem Kontext der Nachweis eines viralen (Ko-) Pathogens bei akuter Exazerbation eine Verkürzung der i.v. Antibiotikatherapie nach sich ziehen sollte, kann bislang nicht Evidenz-basiert beantwortet werden [70, 72, 84].

2.2.5 Humanes Bocavirus

Für das humane Bocavirus (HBoV), das 2. (möglicherweise) humanpathogene Parvovirus, ist ein erst 2005 [138] erstbeschriebener viraler Krankheitserreger, der Atemwegsinfektionen und wahrscheinlich auch eine Gastroenteritis verursachen kann [139–145]. Infektionen bei Patienten mit CF [146] und auch nosokomiale Übertragungen sind beschrieben [139]. Wahrscheinlich sind bei diesem Parvo-Virus die üblichen Händedesinfektionsmittel (analog zum humanen Parvo-Virus B19) nicht ef-

fektiv [147], so dass bei möglichem Kontakt mit respiratorischen Sekreten eines HBoV-infizierten Patienten oder zu kontaminierten Gegenständen und Oberflächen in seiner Umgebung konsequent Einmalhandschuhe zusätzlich zur hygienischen Händedesinfektion getragen werden sollten.

2.3. Bakterielle Erreger

Auf aktuelle Leitlinien und Publikationen zur Diagnostik [16, 148] sowie zur speziellen Pathogenese bakterieller Infektionen bei Patienten mit CF [149, 150] auch im Unterschied zu erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver pulmonaler Erkrankung (COPD) [151] wird an dieser Stelle verwiesen.

2.3.1. Grampositive Infektionserreger: *Staphylococcus aureus*

Bestimmte grampositive Bakterien sind häufige Auslöser nosokomialer Infektionen und *Staphylococcus aureus* gehört dabei insgesamt zu den am häufigsten nachgewiesenen Erregern [152]. Die nosokomiale Übertragung von Methicillin-sensiblen *S. aureus* auf Patienten mit CF kommt jedoch insgesamt nur selten vor, insbesondere, wenn Standardhygienemaßnahmen konsequent umgesetzt werden.

Die Übertragung kann durch direkten und indirekten Kontakt erfolgen (über kontaminierte Gegenstände und Oberflächen [153], auch Lebensmittel) sowie durch Tröpfchen, wenn eine *S. aureus*-Kolonisation oder -Infektion der Atemwege vorliegt. Seltener ist eine Übertragung durch Exkrete (Stuhl/Urin).

Die unmittelbare Umgebung von Patienten mit pulmonaler Exazerbation einer CF, die in den Atemwegen mit *S. aureus* kolonisiert oder infiziert ist, kann in erheblichem Ausmaß mit *S. aureus* kontaminiert werden [154, 155], insbesondere, wenn der Patient keinen Mund-Nasen-Schutz tragen kann oder sich die Hände nicht desinfiziert hat [156, 157]. Dies gilt neben den Patientenzimmern auch für Wartebereiche und Untersuchungs-/Behandlungsräume in denen sich Patienten mit CF aufhalten [58, 158], sowie alle patientennah eingesetzten Medizinprodukte, wie z.B. Stethoskope [158, 159] und Inhalationszubehör (siehe unten).

Bei heftiger Hustensymptomatik oder bei der Sputuminduktion (durch die Inhalation hochprozentiger Kochsalzlösung) können auch an sehr kleine Partikel gebun-

| 2. Risikocharakterisierung

dene *S. aureus* freigesetzt werden und über einen längeren Zeitraum in der Raumluft schweben. Ob dies mit einem Infektionsrisiko über eine Distanz von mehr als 1,5 m hinweg (Tröpfcheninfektion) verbunden ist, ist nicht vollständig geklärt. Einige Untersuchungen weisen jedoch auf diese Möglichkeit hin [158, 160–163].

Eine molekulargenetische Untersuchung der *S. aureus*-Isolate bei Patienten mit CF über einen prospektiven Beobachtungszeitraum von 6 Jahren ergab, dass in den Atemwegen der Patienten klonal identische *S. aureus*-Isolate über Monate bis Jahre nachweisbar waren. Wahrscheinlich induzierte die kontinuierliche langfristige Behandlung mit Antibiotika (v. a. Cotrimoxazol) den Nachweis von Small colony variants (siehe eigener Abschnitt). Bei 9 Patienten, die mit Isolaten der gleichen klonalen Linie besiedelt waren, konnte mit den Methoden dieser Studie eine nosokomiale Übertragung weder nachgewiesen, noch vollständig ausgeschlossen werden [164]. Die Übertragung von MSSA unter Patienten mit CF in einem gemeinsamen Feriencamp wurde beschrieben [55, 56].

Bei Patienten mit CF werden oft schon im frühen Lebensalter (bis zu 60 % bereits im 1. Lebensjahr) die tiefen Atemwege mit ambulant erworbenen *S. aureus* kolonisiert [55], wobei es sich initial meist um Methicillin-sensible *S. aureus* handelt (MSSA). In einer epidemiologischen Studie aus Belgien waren 20–70 % der in den einzelnen CF-Zentren betreuten Patienten mit *S. aureus* kolonisiert [165]. Rezidivierende *S. aureus*-Infektionen der Atemwege tragen signifikant zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des klinischen Schweregrads der CF bei [166, 167]. Eine gegen *S. aureus* gerichtete antibakterielle Chemoprophylaxe bis zum 6. Lebensjahr kann den Zeitpunkt der chronischen MSSA-Kolonisation bei Patienten mit CF verzögern, der klinische Nutzen dieser Prophylaxe in Bezug auf den langfristigen Verlauf der CF ist jedoch unklar [168]. Wahrscheinlich wird durch die Dauerprophylaxe mit einem oral verabreichten Cephalosporin die Kolonisation mit *P. aeruginosa* begünstigt [169–171]. Dem klinischen Spektrum von *S. aureus*-Infektionen entsprechend [172], können bei MSSA-kolonisierten Patienten mit CF Sinusitiden [173], Haut- und Weichteilinfektionen (selten), postoperative Wundinfektionen sowie (sehr selten) auch primäre und sekundäre Septikämien mit oder ohne Assoziation zu einem Gefäßkatheter auftre-

ten. Die immunsuppressive Behandlung der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) mit hoch dosierten Kortikosteroiden erhöht möglicherweise das Risiko von durch MSSA hervorgerufenen Infektionen [174].

Patienten mit CF, deren Atemwege mit *S. aureus* und *P. aeruginosa* kolonisiert sind und die eine Langzeittherapie mit Azithromycin erhalten [175, 176], können zu einem ‚Reservoir‘ für die nosokomiale Übertragung Makrolid- und Clindamycin-resistenter *S. aureus* sowie Makrolid-resistenter *Haemophilus* spp. werden (MLSB-Resistenz) [177, 178]. Hingegen ist nach Tramper-Stranders et al. das Risiko einer Übertragung Makrolid-resistenter MSSA von Patienten mit CF auf gesunde Personen, die im gleichen Haushalt leben, gegenüber der Normalbevölkerung nicht signifikant erhöht [179].

Ein wichtiger Pathogenitätsfaktor von *S. aureus* bei rezidivierenden eitrigen Haut- und Weichteilinfektionen, der auch mit letal verlaufenden nekrotisierenden Pneumonien in Verbindung gebracht wurde, ist die Expression des Panton-Valentin-Leukocidins durch sogenannte ‚PVL-positive‘ MSSA Isolate [180–183]. Patienten mit CF, die mit einem PVL-positiven MSSA kolonisiert oder infiziert sind, sollten daher besonders strikt von anderen Patienten abgeschirmt werden. In der Regel wird neben der ggf. notwendigen chirurgischen und gezielten antibakteriellen Therapie eine Dekolonisationsbehandlung analog zur MRSA-Sanierung durchgeführt, um Rezidive zu verhindern und Übertragungsketten zu unterbrechen.

Small colony variants (SCVs) von *S. aureus* sind gegenüber Umwelteinflüssen und dem Immunsystem des Patienten besonders widerstandsfähige Erscheinungsformen (Phänotypen), die eine andere Morphologie in der Kultur, ein verändertes Wachstumsverhalten sowie eine höhere Resistenz gegenüber Antibiotika aufweisen und auch intrazellulär (z. B. in Makrophagen) überleben können.

SCVs von *S. aureus* sind häufig resistent gegen Methicillin und andere gegen MSSA eingesetzte Antibiotika, bei einigen dieser Isolate wurde kein *mecA*-Gen (charakteristisch für Methicillin-resistente *S. aureus*; MRSA) nachgewiesen [184, 185].

Die entsprechenden Isolate sind oft klonal identisch mit den morphologisch typischen *S. aureus*-Isolaten des Patienten und in vitro Thymidin-abhängig [186, 187]. SCVs von *S. aureus* wurden bei Patienten

ohne CF vor allem bei chronischen Infektionen (z. B. Osteomyelitiden) und Fremdkörper-assoziierten Infektionen isoliert. Bei Patienten mit CF scheint die chronisch destruierende Entzündung in den tiefen Atemwegen und die häufige Exposition gegenüber Antibiotika die Ausbildung von SCVs zu begünstigen. Besier et al. führten bei 252 Patienten mit CF in 12 Monaten ein prospektives Screening auf SCVs in Sputumproben durch. Die Prävalenz von SCV unter den mit *S. aureus* kolonisierten Patienten mit CF lag bei 17 % (CI95 10 bis 25 %). *S. aureus*-Isolate mit dem SCV-Phänotyp waren in vitro signifikant weniger sensibel gegenüber den getesteten Antibiotika. Patienten mit Nachweis von SCVs waren signifikant älter, hatten einen niedrigeren Body Mass Index (BMI), waren häufiger mit *P. aeruginosa* kolonisiert und zeigten insgesamt einen höheren klinischen Schweregrad der CF.

Die Vorbehandlung mit Cotrimoxazol wurde als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von *S. aureus*-SCVs identifiziert [188]. Die Ausbildung von SCVs ist kein ausschließliches Charakteristikum von *S. aureus*. Schneider et al. fanden in einer 3-monatigen prospektiven Untersuchung SCV-Phänotypen von *S. aureus* und von *P. aeruginosa* im Sputum von 8 % bzw. 9 % der 98 untersuchten Patienten mit CF, besonders bei Patienten mit weit fortgeschrittener Lungenerkrankung und langer und häufiger Exposition gegenüber Antibiotika [189]. Ob SCVs von *S. aureus* von Patient zu Patient übertragen werden und ob sich aus dem Nachweis von SCVs spezielle krankenhaushygienische Konsequenzen ergeben, ist nicht bekannt.

Der Anteil **Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA)** [190] an allen *S. aureus*-Isolaten scheint bei Patienten mit CF in den letzten Jahren zuzunehmen [168], wobei sich Studien aus den USA vor dem Hintergrund einer (im Vergleich zu Deutschland) grundsätzlich unterschiedlichen epidemiologischen Situation vor allem auf Infektionen mit und Übertragungen von sogenannten community acquired MRSA (caMRSA) beziehen [191–196]. Molekulargenetische Untersuchungen haben die Übertragung von MRSA zwischen Patienten mit CF [197] und auch zwischen den Patienten und ihren Haushaltsmitgliedern bestätigt [191].

In einer epidemiologischen Studie aus Belgien waren in vitro 14 % aller bei CF-Patienten nachgewiesenen *S. aureus*-Isolate

Methicillin-resistent, von diesen waren jedoch lediglich 79 % ‚echte‘ MRSA (Nachweis des *mecA*-Gens) und 19 % SCVs von *S. aureus*. Die mittlere MRSA-Kolonisationsrate betrug 5 % (0 % bis 17 % je nach CF-Zentrum). Mittels Pulsfeld-Gelelektrophorese konnten 67 % aller CF-assoziierten MRSA-Isolate 5 epidemischen Klonen zugeordnet werden, die in belgischen Krankenhäusern weit verbreitet sind [165]. Dieser Befund weist auf eine nosokomiale Übertragung hin [198]. In einer australischen Studie war die Hälfte der 21 MRSA-positiven Patienten mit CF mit 2 lokal endemischen MRSA-Isolaten infiziert. Bei den Patienten mit chronischer MRSA-Kolonisation war in 24 Monaten stets derselbe klonal identische MRSA-Stamm nachweisbar [199]. Dies zeigt, dass eine MRSA-Kolonisation bei Patienten mit CF sehr lange persistieren kann.

Eine Arbeitsgruppe aus Marseille beschrieb vor kurzem ein spezielles Problem der Multiresistenz und nosokomialen Übertragung bei MRSA-positiven Patienten mit CF. Durch einen speziellen Bakteriophagen kam es zur Übertragung eines Plasmids mit Resistenzgenen gegen Tobramycin, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol und Imipenem auf verschiedene MRSA-Isolate, die sich unter den Patienten des regionalen CF-Zentrums ausbreiteten [200]. Eine englische Arbeitsgruppe untersuchte Risikofaktoren für die MRSA-Kolonisation bei Patienten eines regionalen CF-Zentrums in einer retrospektiven Fallkontroll-Studie (15 MRSA-positive und 30 MRSA-negative Patienten mit CF als Kontrolle). Im Jahr vor dem 1. MRSA-Nachweis wurden die später MRSA-positiven Patienten länger im Krankenhaus behandelt (im Mittel 19,8 vs. 5,5 Tage; $p=0,0003$), erhielten über reinen längeren Zeitraum Ciprofloxacin per os (43,5 vs. 13,9 Tage; $p=0,03$), hatten mehr Behandlungstage mit oral oder i.v. verabreichten Cephalosporinen (42,7 vs. 15,4 Tage; $p=0,04$) und waren zu einem höheren Anteil in den Atemwegen chronisch mit *Aspergillus fumigatus* kolonisiert (40 % vs. 10 %, $p=0,04$). Ob der zuletzt beschriebene Unterschied in der MRSA-Gruppe zu einem vermehrten Einsatz von (immunsuppressiv wirksamen) Kortikosteroiden führte, wurde nicht untersucht [201].

Die Frage, ob die Methicillin-Resistenz von *S. aureus*-Isolaten bei Patienten mit CF einen signifikanten Effekt auf den klinischen Verlauf der pulmonalen CF Manifestation hat, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Miall et al. untersuchten retrospektiv alle Patienten mit CF und MRSA-Nachweis über einen Zeitraum von 7 Jahren (1992–1998). In dieser Studie zeigten die Patienten mit MRSA ein geringeres Größenwachstum, wurden signifikant häufiger mit Antibiotika behandelt und hatten radiologisch eine weiter fortgeschrittene Lungenerkrankung. Die MRSA-Kolonisation/Infektion hatte keinen signifikanten unabhängigen Einfluss auf die Prognose der Kinder [202].

Ebenfalls retrospektiv analysierten Thomas et al. die Verläufe von 26 Patienten mit CF, die an einem CF-Zentrum in London zwischen 1965 und 1997 behandelt wurden. Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt des Erstnachweises betrug 23,4 Jahre (11,8–43,3 Jahre) und gemessen an der medianen FEV1 (sog. Einsekundenkapazität) hatten diese Patienten eine weit fortgeschrittene Lungenerkrankung. Die Prävalenz von MRSA nahm an diesem Zentrum in den 90er Jahren stetig zu. Die meisten Patienten waren vor allem in den tiefen Atemwegen kolonisiert (Sputum; 96 %); seltener im Nasenvorhof (23 %) oder auf der Haut (15 %). Bei 35 % waren MRSA nur vorübergehend nachweisbar. Die klinische Bedeutung der MRSA-Kolonisation für den Verlauf der Lungenerkrankung wurde auch von diesen Autoren als gering eingeschätzt [203]. Diese Studie weist darauf hin, dass im Nasenvorhof MRSA-negative Patienten in den tiefen Atemwegen MRSA-kolonisiert sein können, weshalb zum MRSA-Screening bei Patienten mit CF immer auch ein induziertes Sputum untersucht werden sollte.

Im Rahmen eines großen nordamerikanischen Registers für Patienten mit CF (Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis) wurden in 12 Monaten (2001) Daten von 20.451 Patienten analysiert, von denen 7,5 % mit MRSA kolonisiert waren. Im Vergleich mit MSSA-kolonisierten Patienten hatten die 6–7 Jahre alten MRSA-positiven Patienten eine signifikant schlechtere Lungenfunktion (gemessen am FEV1) und wurden signifikant häufiger im Krankenhaus mit Antibiotika behandelt [204]. Allerdings kam es auch hier im Verlauf nicht zu einer signifikanten Verschlechterung der klinischen Befunde infolge der MRSA-Kolonisation [205]. Zusammenfassend sprechen diese Daten dafür, dass MRSA vor allem bei älteren Patienten auftritt, die eine weiter fortgeschrittene Lungenerkrankung haben und im weiteren Verlauf dann häufiger mit Antibiotika stationär behandelt werden müssen ohne dass das Gesamtüberleben durch

die MRSA-Kolonisation und -Infektion beeinflusst wird.

Im Gegensatz dazu kam eine retrospektive Kohortenstudie des Cystic Fibrosis Foundation Registers über 10 Jahre (1996–2005) zu dem Ergebnis, dass sich bei 8–21-jährigen Patienten mit CF die persistierende Kolonisation und Infektion mit MRSA (mehr als 3 konsekutive MRSA-Nachweise, mittlere Beobachtungszeit 3,5 Jahre) negativ auf den Verlauf des FEV1 als Marker der Lungenfunktion auswirkt [206] und auch auf das Gesamtüberleben auswirkt. In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe [207], die bei 19.833 Patienten mit einem Lebensalter zwischen 6 und 45 Jahren durchgeführt wurde (1996–2006; $n=5759$ Patienten mit MRSA) fand sich in der univariaten Analyse ein um 34,0 % (CI95 26,7 %–40,4 %) höheres Sterberisiko bei den MRSA-kolonisierten Patienten. Dieses erhöhte Risiko bestätigte sich auch in einer multivariaten Analyse der Daten unter Berücksichtigung des Krankheits Schweregrads zum Zeitpunkt des ersten MRSA-Nachweises (Odds Ratio: 1,27; CI95: 1,11–1,45). Diese Daten geben einen sehr hochwertigen epidemiologischen Hinweis darauf, dass es sich bei der MRSA-Kolonisation von Patienten mit CF um einen potenziell beeinflussbaren Risikofaktor handelt, der das Gesamtüberleben der Patienten bestimmt [207, 208].

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Behandlungsteams, die Patienten mit CF und MRSA-Kolonisation/Infektion betreuen, müssen vor einer Übertragung geschützt werden, da sie (selten) selbst erkranken (< 5 %) und zum Vektor einer nosokomialen Transmissionskette werden können [209]. Besonders komplex ist die Situation, wenn ein Mitarbeiter des Behandlungsteams ein CF-Patient ist und selbst MRSA-kolonisiert wird. Downey et al. beobachteten mehrere Reinfektionen eines solchen Mitarbeiters mit CF durch unterschiedliche im Krankenhaus erworbene MRSA-Isolate und deren erfolgreiche Eradikation [210].

Die bislang verfügbaren Daten zur **MRSA-Dekolonisation bei Patienten mit CF** sind sehr heterogen und beruhen vorwiegend auf kleinen Fallserien. Sie unterscheiden sich vor allem auch in der Dauer der Nachbeobachtung nach ‚erfolgreicher‘ Eradikation.

Solis et al. (Liverpool Children’s Hospital, MRSA-Prävalenz bei Patienten mit CF 6,5 %) erprobten ein MRSA-Eradikations-

| 2. Risikocharakterisierung

regime über 5 Tage bei 15 MRSA-kolonisierten Kindern mit CF. Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten MRSA-Nachweises betrug 6 Jahre (3,6–11,2 Jahre) [211]. Alle MRSA-positiven Kinder waren auch mit Ceftazidim-resistentem *P. aeruginosa* kolonisiert. Zusätzlich zum Mupirocin (2 % Nasensalbe, 4-mal tgl.) und zur antiseptischen Hautwaschung (Chlorhexidin 4 %, jeden 2. Tag) erhielten die 12 Patienten, bei denen die Eradikation protokollgerecht durchgeführt werden konnte, Vancomycin per os (als Lutschtablette oder Gel; max. 40mg/kg/Tag) und inhalativ (16mg/kg/Tag in 4 Einzeldosen, gelöst in NaCl 0,9 %, vorher Salbutamol). Bei 7 Patienten (55 %) war das MRSA-Eradikationsprotokoll erfolgreich, wobei bei einem nicht genau angegebenen Anteil der Patienten nach 6–36 Monaten Nachbeobachtung erneut MRSA nachgewiesen wurde. Aus der Sicht der Autoren sprechen folgende Argumente für einen Eradikationsversuch:

- Die MRSA-Kolonisation erhöht das Risiko von MRSA-Infektionen.
- Vancomycin (indiziert zur intravenösen Therapie von MRSA-Infektionen) sollte in der Abteilung ein Reserveantibiotikum bleiben. (Hinweis: 2002 wurde bei einer belgischen Patientin mit CF ein Vancomycin-intermediär-sensibles MRSA-Isolat (VISA) nachgewiesen [212]).
- Die MRSA-Kolonisation wurde (zu diesem Zeitpunkt) als Kontraindikation für eine Lungentransplantation angesehen.
- Eine CF-Abteilung mit hohem Anteil an MRSA-kolonisierten Patienten kann zum Reservoir einer nosokomialen MRSA-Übertragung in andere Krankenhausbereiche werden.
- Bei MRSA-kolonisierten Patienten besteht das Risiko einer schlechteren medizinischen Versorgung, weil medizinisch erforderliche Untersuchungen und Interventionen verschoben werden oder nur mit erheblich höherem organisatorischen Aufwand durchgeführt werden können.

Unklar bleibt, warum das Protokoll bei 3 von 15 (20 %) Patienten nicht umgesetzt werden konnte und ob ein länger als 5 Tage anhaltendes Dekolonisationsregime eine höhere Erfolgsrate erbracht hätte [213]. Inhalatives Vancomycin wurde auch von anderen Gruppen zur adjuvanten Therapie bei MRSA-kolonisierten Patienten mit CF und pulmonaler Exazerbation eingesetzt [214].

Daten zur intrapulmonalen Verteilung der Substanz nach Inhalation bei Patienten

mit vorgeschädigter, durch Sekretanschoppung partiell schlecht belüfteter Lunge liegen nicht vor.

Ein anderes Eradikationsprotokoll wurde von Macfarlane et al. (Belfast) vorgeschlagen [215] und an 17 MRSA-kolonisierten Kindern mit CF erprobt. Zusätzlich zu nicht-medikamentösen Maßnahmen (Wechsel der Leib- und Bettwäsche, der Handtücher, Umgebungsdesinfektion etc.), Mupirocin und antiseptischen Waschungen kamen Rifampicin und Fusidinsäure als systemische Antibiotika über 5 Tage zum Einsatz (Stufe 1). Nach einem solchen Zyklus waren 47 % der Patienten und nach 2 Zyklen (Stufe 2) 71 % der Patienten MRSA-negativ. Die dann immer noch positiven Patienten erhielten über 9–13 Tage Teicoplanin i.v., wodurch letztlich 16 von 17 Kindern (94 %) erfolgreich dekolonisiert werden konnten. Die Nachbeobachtungszeit dieser Studie war mit 12 Monaten angemessen lang.

Garske et al. hatten zuvor bereits berichtet, dass durch die Hinzunahme von oralem Rifampicin und Fusidinsäure zum Standard-Eradikationsprotokoll 5 von 7 MRSA-kolonisierte erwachsene Patienten mit CF erfolgreich dekolonisiert werden konnten (Nachbeobachtungszeit 6 Monate) [198].

Auch ein systematisches Review von Falagas et al. spricht für den Einsatz von oralem Rifampicin zur MRSA-Dekolonisation [216] bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie z. B. einer CF. In Kombination mit Minocyclin [217] wurden bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen MRSA-Eradikationsraten von 100 % erreicht. Rifampin wird in der Regel gut vertragen, Interaktionen mit anderen Medikamenten auf der Ebene hepatischer Cytochrom P450-Enzymsysteme müssen jedoch unbedingt beachtet werden (z. B. Ko-Medikation mit Itraconazol oder Voriconazol bei ABPA) [218]. Mit einer Resistenzentwicklung des MRSA-Isolats gegen Rifampicin muss in bis zu 17 % der Fälle gerechnet werden [216].

Doe et al. (Manchester Adult CF Centre, University Hospitals of South Manchester NHS Foundation Trust) behandelten alle MRSA-kolonisierten Patienten mit CF zusätzlich zu lokalen Antiseptika (Mupiroxin-Nasensalbe, Vancomycin-Gel, Triclosan) mit 2 oralen Antibiotika (meist Rifampicin plus Fusidinsäure oder Cotrimoxazol für 6 Wochen) und inhalativ verabreichtem Vancomycin (200 mg 4 × tgl., vorher Bronchodilatator, unter stationärer Überwachung für 5 Tage).

Basierend auf Kontrolluntersuchungen nach 6 Monaten war dieses Regime bei 81 % der Patienten erfolgreich, bei 82 % der erfolgreich dekolonisierten Patienten nach einem, bei 12 % nach 2 und bei 6 % erst nach 3 Kursen. Einer der nicht erfolgreich dekolonisierten Patienten hatte ein Familienmitglied, das ebenfalls MRSA-positiv war. Die Typisierung der Isolate zeigte unter der konsequent durchgeführten Segregations- und Isolierungsstrategie keine nosokomialen Übertragungen und die MRSA-Prävalenz in diesem Kollektiv erwachsener Patienten mit CF blieb von 1998–bis 2009 stets unter 3 % [219].

In der Anamnese MRSA-kolonisierter Patienten mit CF sollte auch erfragt werden, ob die Patienten engen Kontakt zu Haus- und Nutztieren haben, die mit MRSA kolonisiert sein können [220, 221].

Linezolid ist ein Oxazolidinon-Antibiotikum, das sowohl oral, als auch intravenös verabreicht werden kann und das gegen grampositive Infektionserreger, insbesondere auch gegen MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) wirksam ist. Gegenüber Vancomycin sind – neben dem Vorteil der oralen Verabreichungsoption (ambulante Therapie?) – die fehlende Nephro- und Ototoxizität [222] (keine Spiegelkontrollen erforderlich) sowie die hohe Konzentration des Linezolid in der Alveolarflüssigkeit, Argumente für den Einsatz bei MRSA-infizierten Patienten mit CF [223]. Für Linezolid liegen auch pharmakokinetische Daten zum Einsatz bei Kindern und bei Erwachsenen mit CF vor [224, 225]. Serisier et al. berichteten von einem 28-jährigen MRSA-positiven Patienten mit CF, der durch eine ambulant durchgeführte Therapie erfolgreich behandelt und dekolonisiert wurde (Nachbeobachtung 18 Monate) [226]. Andere Autoren hatten zuvor trotz erfolgreicher Behandlung keine nachhaltige MRSA-Eradikation durch Linezolid beobachtet [222]. Ob Linezolid zu einer Eradikation einer MRSA-Kolonisation bei Patienten mit CF führt, kann aufgrund der vorhandenen Erfahrungsberichte nicht entschieden werden. Inzwischen wurden auch bei Patienten mit CF bereits Linezolid-resistente MRSA-Isolate nachgewiesen [227]. Patienten mit CF müssen aufgrund der bei ihnen bestehenden zusätzlichen Risikofaktoren für eine MRSA-Infektion, wegen der negativen Folgen einer MRSA-Kolonisation auf den Verlauf der Erkrankung, und aufgrund der schwerwiegenden psychosozialen Kon-

sequenzen in Krankenhäusern (inklusive Rehabilitationskliniken), Spezialambulanzen und Arztpraxen vor einer MRSA-Übertragung geschützt werden. Sowohl die US-amerikanischen Konsensusempfehlungen [55–57, 228], als auch die Erfahrungen kooperativer multizentrischer Arbeitsgruppen aus Italien [229] sowie Berichte großer regionaler CF-Behandlungszentren aus Großbritannien [219] und Dänemark [51] und die im April 2008 publizierten MRSA-Guidelines der Cystic Fibrosis Trust Infection Control Working Group (London) [230] sprechen übereinstimmend für eine konsequente Segregation (Ambulanz) und Isolierung (Station) von MRSA-positiven Patienten mit CF nach einem schriftlich festgelegten Standard [44, 231]. Durch diese zusätzlich zu einer guten Standardhygiene durchgeführten Maßnahmen kann nach heutigem Stand des Wissens das Risiko einer MRSA-Übertragung gesenkt und damit die MRSA-Prävalenz unter den Patienten mit CF eines Zentrums niedrig gehalten werden [219, 230]. Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass MRSA in den Atemwegssekreten von Patienten mit CF zeitnah identifiziert und an das Behandlungsteam zurückgemeldet werden müssen [55, 56, 228, 230]. Die MRSA-Isolate von Patienten mit CF sollten auch auf PVL als Hinweis auf einen caMRSA untersucht werden [196]. Landesweite Ausbrüche durch bestimmte PVL-negative caMRSA sind in einer kooperativen italienischen Studie beschrieben worden [192].

2.3.2. Grampositive Infektionserreger: Pneumokokken

Obwohl *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) die häufigsten bakteriellen Erreger der Pneumonie im Kindesalter sind [232], ist ihre Bedeutung für die Pathogenese der chronischen Lungenerkrankung bei CF nicht abschließend erforscht. Kinder mit CF können in den Atemwegen mit Pneumokokken kolonisiert sein, akute Exazerbationen werden jedoch viel häufiger durch andere Erreger verursacht [233]. Menschen mit CF haben auch ohne Impfung im Median höhere Antikörperspiegel gegen Kapselantigene von Pneumokokken als eine ansonsten gesunde Vergleichspopulation [89]. Die Kolonisation mit (nicht invasiven) Pneumokokken-Isolaten scheint vor der Ausbildung mukoider (Alginate-überproduzierender) *P. aeruginosa* in den Atemwegen von Patienten mit CF zu schützen [234]. An dieser Stelle sei vor allem auf die Indikation zur Pneumokok-

ken-Impfung bei allen Patienten mit CF verwiesen (siehe aktuelle Empfehlung der Ständigen Impfkommission beim RKI) [235]. Nosokomiale Übertragungen von Pneumokokken sind unter den Bedingungen einer guten Standardhygiene extrem seltene Ereignisse.

2.3.3. Grampositive Infektionserreger: *Streptococcus milleri*-Gruppe und *Streptococcus agalactiae*

Vergrünende Streptokokken der *Streptococcus milleri*-Gruppe (SMG; *S. constellatus*, *S. intermedius*, and *S. anginosus*) sind nicht einfach zu kultivieren und wurden früher als oropharyngeale Kontamination im Sputum von CF-Patienten angesehen [236]. Sie treten klinisch als Erreger tiefer eitriger Infektionen mit Ausbildung von Abszessen und Empyemen in Erscheinung und gelten daher im Vergleich mit anderen Oral-Streptokokken als virulenter [237].

Bei einem Teil der Patienten mit CF sind SMG nicht nur in der Mundhöhle [236], sondern auch als Bestandteil einer polymikrobiellen Kolonisationsflora (Mikrobiota) in den tiefen Luftwegen nachzuweisen. Komplexe Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Spezies (z. B. auch mit *P. aeruginosa*) können die chronische Inflammation der Atemwege und häufigere Exazerbationen begünstigen, bei denen Streptokokken der SMG die dominanten Erreger sein können [236, 238]. In diesen Fällen berichten die Patienten über einen ‚neuen schlechten Geruch‘ ihres Sputums und die gegen *P. aeruginosa* gerichtete Therapie besserte ihren Zustand nicht [237]. Eine Übertragung von Patient zu Patient ist bei engem Kontakt (wie bei anderen Streptokokken) vorstellbar, es liegen jedoch keine Daten hierzu vor.

Eickel et al. fanden bei 16 % von 185 zwischen 2002 und 2008 untersuchten Patienten mit CF *Streptococcus agalactiae* (Beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B) im Sputum. [239].

Die Patienten waren jugendlichen Alters oder junge Erwachsene, keiner hatte einen (sekundären, durch die CF bedingten) Diabetes. Durch Multilocus Sequenztypisierung konnte ausgeschlossen werden, dass es sich um einen lokalen Ausbruch handelte. In der Regel waren die Patienten nicht infiziert, sondern langfristig mit B-Streptokokken kolonisiert. Ob diese kolonisierenden B-Streptokokken auch auf enge Kontaktpersonen übertragen werden können, wurde nicht untersucht.

2.3.4. Grampositive Infektionserreger: *Nocardia* spp.

Nocardien sind filamentös-verzweigt wachsende, seltene Erreger schwerwiegender lokaler und systemischer Infektionen bei hochgradig immunsupprimierten Patienten. Die Rolle von Nocardien als respiratorische Pathogene bei Patienten mit CF ist nicht abschließend geklärt [240]. Von Barrio et al. wurden bei 9 Jugendlichen mit CF (medianes Alter 17 Jahre) Nocardien aus dem Sputum isoliert, 6 von 9 Patienten waren asymptomatisch [241]. Kohn et al. beschrieben eine Nocardiose als Ursache rezidivierenden Fiebers bei einem 5-jährigen Knaben mit CF [242].

Bei 3 von Lumb et al. beschriebenen Patienten mit CF und Nachweis von *Nocardia asteroides* im Sputum veränderte sich durch eine Eradikationsbehandlung mit Cotrimoxazol der klinische Zustand nicht [243]. Petersen et al. isolierten *Nocardia farcinica* in der bronchoalveolären Lavage eines 8-jährigen Knaben mit CF, der wegen einer ABPA (allergische bronchopulmonale Aspergillose) mit oralen und inhalativen Steroiden behandelt wurde und wahrscheinlich eine subakute Pneumonie durch *Nocardia farcinica* hatte [244]. Übertragungen von Patient zu Patient sind extrem unwahrscheinlich. Zeigen 2 oder mehr Patienten einer CF-Abteilung eine Infektion durch *Nocardia* spp., sollte nach einer gemeinsamen Quelle in der unbelebten Umgebung gesucht werden (Übertragung durch Inhalation von Stäuben) [245].

2.3.5. Gramnegative Infektionserreger: *Haemophilus influenzae*

Gramnegative Bakterienspezies spielen als Erreger nosokomialer Infektionen eine wichtige Rolle [246].

Bei Patienten mit CF sind die entsprechenden gramnegativen Leitkeime vor allem nicht über Kapselantigene typisierbare *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa* und Erreger des *Burkholderia cepacia*-Komplexes. Darüber hinaus nimmt das klinische Spektrum gramnegativer Infektionserreger bei Patienten mit CF stetig zu. Die Übertragungswege, das Potenzial für eine nosokomiale Übertragung und die Bedeutung dieser ‚neuen‘ Erreger für den Verlauf der Erkrankung sind zum Teil noch nicht ausreichend untersucht [15, 16, 61, 148, 247, 248].

Haemophilus influenzae gehört zu den Erregern, mit denen die Atemwege (auch: Nasennebenhöhlen, Sinusitis) von Patienten

ten mit CF bereits im frühen Kindesalter kolonisiert werden können, die Prävalenz ist bei den 2–10-jährigen Kindern mit über 50 % am höchsten [16]. Es handelt sich dabei vorwiegend um nicht bekapselte (nicht über Kapselantigene typisierbare) Isolate, gegen die durch die HiB-Impfung kein Antikörperschutz aufgebaut werden kann [249]. Nosokomiale Übertragungen von *H. influenzae* sind unter den Bedingungen einer guten Standardhygiene extrem seltene Ereignisse.

Möglicherweise begünstigt *H. influenzae* als Ko-Pathogen langfristig die Kolonisation mit *P. aeruginosa* und die Ausbildung von Bronchiektasen [55]. Langfristig persistierende Isolate zeigen – neben zahlreichen anderen mikrobiologischen Besonderheiten im Rahmen eines dynamischen Anpassungsprozesses – oft ein breiteres Resistenzprofil. Die Langzeitbehandlung mit Azithromycin bei *P. aeruginosa*-kolonisierten Patienten mit CF [250] erhöht die Nachweisrate Makrolid-resistenter *Haemophilus* spp. [178] und nach Exposition gegenüber Ciprofloxacin (orale *Pseudomonas*-wirksame Therapie) kann sich bei den *Haemophilus* spp. eine Resistenz gegen Chinolone ausbilden [251].

Nosokomiale Übertragungen von bekapselten oder nicht-bekapselten *Haemophilus*-Isolaten sind durch direkte und indirekte Kontakte [153] und durch Tröpfcheninfektion möglich. Bajanca et al. beschreiben die nosokomiale Übertragung eines klonal identischen Isolats) von einem Knaben mit CF auf die ihn betreuende Krankenschwester [252]. Auch andere Autoren beschreiben im Verlauf von Ausbrüchen eine Mitbeteiligung des Pflegepersonals [253]. Bei Gough et al. wurde ein kontaminiertes Spirometer als Quelle eines Ausbruchs durch Ampicillin-resistente, nicht bekapselte *H. influenzae* mit 18 im Verlauf erkrankten Patienten angenommen [254]. Enge Kontaktpersonen von Patienten, die im Rahmen von Ausbrüchen symptomatisch wurden, waren oft ebenfalls mit dem epidemischen Isolat kolonisiert, so dass zur Unterbrechung von Infektketten nach schweren Infektionen eine Umgebungsprophylaxe mit Rifampicin eingesetzt wurde [255]. Für die Eindämmung der nosokomialen Übertragung von *H. influenzae* ist die konsequente Beachtung von Standardhygienemaßnahmen (inklusive Desinfektion potenziell kontaminierter Oberflächen und Medizinprodukte) entscheidend.

2.3.6. Gramnegative Infektionserreger: *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa [256, 257] ist einer der wichtigen Leitkeime bei Patienten mit CF (Tabelle 1; Abbildung 1) [258], bei dessen Erstdurchweis (Kolonisation) eine gezielte frühe Eradikationstherapie versucht wird [12, 259–263], da die chronische Besiedlung (insbesondere mit Alginate-bildenden Stämmen) mit der Gesamtprognose des Patienten korreliert [13, 60, 166, 167, 264–274].

P. aeruginosa kann durch direkte und indirekte Kontakte [153], sowie durch Tröpfcheninfektion übertragen werden [275]. *P. aeruginosa* ist zudem ein opportunistischer ‚Feuchtkeim‘, der in humider Umgebung durch die Ausbildung von Biofilmen an Metall oder Kunststoffoberflächen langfristig überdauern kann [258]. Daher wird prinzipiell eine Übertragung von *P. aeruginosa* durch kontaminiertes Wasser für möglich gehalten, das aus patientennahen Wasserentnahmestellen, Siphons und Toiletten stammt (Spritzwasser, Aerosole) [276–280].

In einer longitudinalen Studie über 4 Jahre fand eine Arbeitsgruppe der Medizinischen Hochschule Hannover 2 molekulargenetisch definierte *Pseudomonas*-Isolate in Leitungswasser, Siphons, Waschbecken und Pflegecremes (34 und 68 % aller in der Umgebung der CF-Patienten nachgewiesenen *Pseudomonas*-Isolate). Die Autoren betonen, dass die Umgebungskontamination (und damit die desinfizierende Reinigung) bei der Implementierung von Segregations- und Isolierungskonzepten im stationären Behandlungsbereich besonders berücksichtigt werden muss [281].

Die Frage, ob die häusliche Umgebung, insbesondere auch Wasserentnahmestellen, eine Infektionsquelle für Menschen mit CF darstellen kann ist bis heute ungeklärt. Eine 2008 publizierte Studie, an der 5 CF-Behandlungszentren in Belgien teilnahmen [282], fand in 13 von 427 Proben (3 %) in der unbelebten Umgebung des häuslichen Umfelds bei neu kolonisierten Patienten mit CF klonal identische Isolate von *P. aeruginosa*. Nicht klonal identische Isolate wurden in 12 von 475 Proben gefunden, so dass insgesamt in 5,9 % aller Proben *P. aeruginosa* nachgewiesen wurde. Leider wurden in dieser Studie bei weitem nicht alle patientennahen Wasserentnahmestellen in Bad und Küche der insgesamt 50 Patienten untersucht. Außerdem erfolgte die Probenentnahme nicht durch Hygienefachpersonal, sondern durch Krankenschwestern aus

der CF-Ambulanz; die exakte Methode der Probenentnahme aus Wasserhähnen und Duschköpfen ist nicht beschrieben. Nahezu alle klonal identischen Isolate (11 von 13) wurden in Abflüssen detektiert (Waschbecken in Bad oder Küche, Dusche). Somit bleibt unklar, ob die Abflüsse nicht sekundär durch den bereits kolonisierten Patienten kontaminiert wurden. Ein Isolat fand sich an einem Inhalationsgerät und lediglich eines (0,2 % aller Proben; 8 % aller klonal identischen Isolate) im Leitungswasser des Waschbeckens im Bad eines Patienten. Zusammenfassend ist nach den Ergebnissen dieser Studie bei einem von 50 neu kolonisierten Patienten eine Übertragung des Isolats aus dem Leitungswasser des Waschbeckens im Bad möglich.

In einer 2010 publizierten Studie der Arbeitsgruppe von Frau Prof. von Baum (Universitätsklinikum Ulm) wurde gezielt Kaltwasser aus Entnahmestellen im Haushalt von 65 Patienten mit hämatologisch-erblicher Krebserkrankung untersucht. *P. aeruginosa* fand sich in Proben aus 11 % der untersuchten Haushalte mit einer Konzentration zwischen 5 und 2500 KBE/ml. Bei keinem der 50 Patienten kam es im Verlauf der Granulozytopenie (Nachbeobachtungszeit 3 Monate) zu einer Infektion durch ein *P. aeruginosa*-Isolat, das mit denen aus den Wasserentnahmestellen klonal identisch war [283]. Somit bleibt auch hier (in diesem Fall bei hochgradig immunsupprimierten Patienten) die Frage der Bedeutung von Umgebungsisolaten aus dem häuslichen Umfeld der Patienten ungeklärt.

Regnath et al. [284] (Labor Enders, Stuttgart) untersuchten das häusliche Umfeld von 102 Menschen mit CF und wiesen *P. aeruginosa* in 72 % der Haushalte in mindestens einer von 15 standardisiert entnommenen Proben nach.

Auch in dieser Untersuchung fand sich *P. aeruginosa* am häufigsten (30–40 %) in Abflüssen in Küche und Bad. Lediglich auf 1 % der untersuchten Zahnbürsten und in nur 1 % der Proben aus Kühlschränken fand sich *P. aeruginosa*. Angaben zum Kolonisationsstatus der Patienten enthält die Studie nicht und sie stellt auch keinen Zusammenhang zwischen den Isolaten der Patienten und ihrer Umgebung dar. Interessanterweise korrelierte der positive Nachweis des Erregers in der Patientenumgebung nicht mit der Reinigungsfrequenz des Haushaltes (täglich vs. wöchentlich).

Barben et al. untersuchten Wasserproben aus den Wasserauslässen des privaten

Badezimmers von 50 Patienten mit CF. Im Winter wurde in keiner Wasserprobe aus privaten Badezimmern *P. aeruginosa* nachgewiesen. Im Sommer waren 2 Proben ohne Wasservorlauf *Pseudomonas*-positiv; nach Vorlauf war *P. aeruginosa* nicht mehr nachweisbar [285].

Wenn die häusliche Umgebung des Patienten tatsächlich einen infektionsepidemiologisch bedeutsamen Beitrag zur Neukolonisation von Menschen mit CF mit *P. aeruginosa* leisten sollte, bleibt unklar, warum im Schulalter etwa 50 % und im Erwachsenenalter etwa 25 % aller Menschen mit CF keine pulmonale Kolonisation mit *P. aeruginosa* aufweisen, obwohl sie im häuslichen Umfeld und auch außerhalb der eigenen 4 Wände mit hoher Wahrscheinlichkeit exponiert sind [286].

Wissenschaftlich gesichert ist, dass *P. aeruginosa*-Isolate zwischen den Patienten mit CF einer Spezialambulanz oder Klinik übertragen werden können [287–291]. Untersuchungen aus Brisbane und Manchester ergaben eine klonale Ausbreitung bestimmter epidemischer Isolate, die bei bis zu 55 % der *P. aeruginosa*-positiven Patienten der jeweiligen CF Klinik nachgewiesen wurden [292, 293], besonders, wenn diese Patienten in den letzten 12 Monaten wegen pulmonaler Exazerbationen hospitalisiert werden mussten [292].

Van Daele et al. konnten zeigen, dass von 213 belgischen CF-Patienten 75 % mit dem gleichen *P. aeruginosa*-Genotyp besiedelt waren, dass epidemiologische Cluster am ehesten durch soziale Kontakte zwischen diesen Patienten einhergingen. Der Genotyp der *P. aeruginosa*-Besiedlung änderte sich im weiteren Verlauf nur selten [294]. Die Superinfektion mit einem leicht übertragbaren epidemischen *P. aeruginosa*-Isolat ist jedoch auch bei Patienten mit CF möglich, die zuvor bereits chronisch mit einem anderen Stamm besiedelt sind [295].

In einem Rehabilitationszentrum für Patienten mit CF betrug der Anteil von Patienten mit identischem Genotyp nur 4 %; die meisten Patienten trugen diese Isolate bereits bei der stationären Aufnahme, in Einzelfällen kam es zu einer Übertragung von Patient zu Patient [296].

Einige Studien im stationären Behandlungsumfeld haben klonal identische *P. aeruginosa* bei Patienten mit CF nicht nur in der unbelebten Umgebung (auf Oberflächen und Gegenständen), sondern auch in der Raumluft nachgewiesen [158, 160] und zwar in besonders hoher Konzentration morgens

nach dem Aufwachen und nach der Physiotherapie [160]. Wainwright et al. fanden Aerosol-gebundene *P. aeruginosa*, *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *A. xylosoxidans* nach Hustenmanövern von Patienten mit CF in der Raumluft; 70 % dieser Partikel hatten einen Durchmesser unter 5 µm [297]. Ferroni et al. führten entsprechende Untersuchungen auch in der Krankenhausschule des Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris; 350 CF-Patienten, davon 40 % mit *P. aeruginosa* kolonisiert) durch und wiesen keine *P. aeruginosa* in der Raumluft des Klassenzimmers nach [160]. Panagea et al. (Liverpool) untersuchten die Umgebungskontamination und die Tenazität eines epidemischen *P. aeruginosa*-Isolats, mit dem die meisten ‚positiven‘ Patienten mit CF in dieser Abteilung kolonisiert sind (Liverpool epidemic strain; LES) [298]. LES wurde auf den Händen der Patienten, auf Kleidung, Bettwäsche, Handkontaktflächen in der unmittelbaren Umgebung der Patienten (auch Stühle im Wartebereich) und auf Inhalationszubehör isoliert. Bis zu 48 h nach Trocknung konnte in einer parallel durchgeführten Versuchsreihe noch LES von kontaminierten Oberflächen kultiviert werden. Persistierende Reservoirs in der Patientenumgebung wurden nicht gefunden und die Kulturen von den Händen und der Bereichskleidung des Personals waren LES-negativ.

Sowohl in den Patientenzimmern (in 80 % aller Proben), als auch auf dem Korridor (in 60 %) und in der Tagesklinik (in 60 %) wurde der LES in Luftproben nachgewiesen und zwar bis zu 3 h nachdem die Patienten ihr Zimmer verlassen hatten [298]. Auch Jones et al. (Manchester) wiesen nach forcierten Atem-/Hustenmanövern der Patienten im Rahmen der Spirometrie, der autogenen Drainage und der Inhalationstherapie das epidemische *P. aeruginosa*-Isolat dieses Zentrums in der Raumluft nach [299].

Neben den sich daraus ergebenden intensivierten Anforderungen an die desinfizierende Reinigung der Patientenumgebung im Krankenhaus sind diese Daten ein wichtiges zusätzliches Argument dafür, mit *P. aeruginosa* kolonisierte Patienten mit CF in Spezialambulanzen von anderen Patienten abzuschirmen (> Segregation) und stationär in einem Einzelzimmer zu betreuen (Isolierung). Für den Nutzen dieser Strategie gibt es sehr überzeugende epidemiologische Hinweise aus longitudinalen Beobachtungsstudien [48, 229, 289, 300–302]. Ob in CF-Abteilungen und CF-Spezialambulanzen

spezielle raumlufttechnische Vorkehrungen getroffen werden sollten, um die aerogene Ausbreitung kontaminierter Aerosole zu unterbinden, ist in keiner der entsprechenden Arbeiten bisher diskutiert worden und daher eine ungelöste Frage [303]. Jones et al. berichten, dass auch in ihrem Zentrum (mit hoher Rate des Nachweises potenziell infektiöser Aerosole) die konsequente Segregation und Isolierung der Patienten zu einer signifikanten Abnahme der *Pseudomonas*-Prävalenz geführt hat [304].

Bei Patienten mit CF wurden als Risikofaktoren für eine frühe Infektion mit *P. aeruginosa* gesichert

- Kontakt zu anderen CF-Patienten mit *P. aeruginosa*-Kolonisation [305, 306],
- überdurchschnittlich häufige und längere Krankenhausaufenthalte im Jahr vor dem ersten Nachweis [307],
- Inhalationstherapie [305],
- Langzeitbehandlung mit nicht gegen *Pseudomonas* spp. wirksamen oralen Antibiotika [306].

Hingegen hatte eine bessere Schulausbildung der Mutter des Kindes mit CF einen protektiven Einfluss auf die frühe Kolonisation mit *P. aeruginosa* (Odds Ratio 0,81; $p=0,024$) [305].

In einer Studie, die Zwillinge mit CF untersuchte, waren beide zum gleichen Zeitpunkt erstmals kolonisiert [307]. Es gibt jedoch auch Berichte über Geschwister (beide mit CF), von denen langfristig nur eines mit *P. aeruginosa* kolonisiert ist [286]. Lediglich in einer Publikation wurde die Übertragung eines Cefazidim-resistenten *P. aeruginosa*-Isolats von einer erwachsenen Patientin mit CF auf ihre Eltern beschrieben; beide Eltern erkrankten; zumindest beim Vater lag eine chronische Lungenerkrankung vor [308].

Auch die *P. aeruginosa*-Isolate von Patienten mit CF können **Small colony variants** ausbilden (siehe Abschnitt zu SCVs von *S. aureus*). Meist betrifft dies Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung und zahlreichen Antibiotikazyklen in der Anamnese [189], in einer Studie fand sich eine signifikante Korrelation zur inhalativen Antibiotikatherapie mit Tobramycin oder Colistin [309]. SCVs von *P. aeruginosa* können unter anderem aufgrund ihrer Fähigkeit zur Ausbildung von ausgeprägten Biofilmen ein verändertes Resistenzverhalten mit einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber den am häufigsten eingesetzten Antibioti-

ka aufweisen [309, 310]. Wie bei *S. aureus* ist auch bei *P. aeruginosa* die Frage der Übertragung von SCVs von Patient zu Patient nicht abschließend untersucht.

2.3.7. Gramnegative Infektionserreger: *Burkholderia cepacia*-Komplex

Die komplexe Mikrobiologie und Taxonomie der zum *Burkholderia cepacia*-Komplex (Bcc) gehörigen mind. 10 genetisch definierten Bakterienspezies (Genomovare) wird in aktuellen Übersichtsarbeiten im Detail dargestellt, auf die an dieser Stelle nur verwiesen werden kann [15, 16, 311, 312].

Infektionserreger des Bcc kommen ubiquitär im Erdboden vor allem im Wurzelbereich (Rhizosphäre) bestimmter Pflanzen vor [311]; der Bezeichnung ‚cepacia‘ stammt daher, dass *B. cepacia* die Zwiebel- fäule auslöst. Es gibt Hinweise darauf, dass einige humanpathogene Bcc-Isolate ursprünglich aus Umweltreservoiren in der Landwirtschaft stammten (z. B. Zwiebel- und Maisplantagen) [311]. Deshalb raten einige Autoren zur Vorsicht beim kommerziellen Einsatz von Bcc-Spezies als Biopestizide [313, 314].

Ähnlich wie bei *P. aeruginosa* handelt es sich auch bei Bcc um Biofilm-bildende Feuchtkeime aus der Gruppe der Nonfermenter [315–319]. Nosokomiale Übertragungen gingen im Rahmen von Ausbrüchen unter anderem von kontaminierten Medikamenten, Infusions- oder Katheterspüllösungen [320–323] sowie kontaminierten Inhalations- [324] und Mundpflege-Lösungen [325, 326] aus.

Bakterien des Bcc werden bei Patienten mit CF deutlich seltener isoliert als z. B. *S. aureus* oder *P. aeruginosa*. Sie gehören jedoch zu den ‚emerging pathogens‘ [327], d. h. oft multiresistenten Leitkeimen mit zunehmender klinischer und prognostischer Bedeutung bei Jugendlichen und erwachsenen Patienten und erheblichen Implikationen für die Krankenhaushygiene und Infektionsprävention [314, 328]. Warum sie nahezu ausschließlich bei Patienten mit fortgeschrittener CF und bei Patienten mit Septischer Granulomatose [329, 330] als respiratorische Pathogene in Erscheinung treten und nicht auch bei anderen chronischen Lungenerkrankungen vermehrt isoliert werden, ist nicht abschließend untersucht [61, 331, 332].

chen und rapidem, oft letal endenden Lungenversagen) wurde deutlich, dass es sich bei ‚*Pseudomonas cepacia*‘ um einen Erreger handelte, der sich epidemisch unter den Patienten ausbreitete (Zunahme der Prävalenz bei den etwa 500 Patienten mit CF des Hospital for Sick Children in Toronto von 10 %, 1971, auf 18 %, 1981) [333] und dass die Ceftazidim-basierte Standardtherapie gegen *P. aeruginosa* bei einem erheblichen Teil dieser Patienten nicht wirksam war [69, 330, 334–336]. Wenig später wurde anhand weiterer Fallserien aus den Vereinigten Staaten [337–339] deutlich, dass vor allem Patienten mit CF und fortgeschrittener Lungenerkrankung durch das Cepacia-Syndrom gefährdet sind und dass es sowohl zu nosokomialen Übertragungen eines dominanten Klons [340, 341] als auch zu Übertragungen in einem Freizeitcamp für Patienten mit CF [342] gekommen war. Eine Arbeitsgruppe aus Manchester und Edinburgh konnte für den Zeitraum 1986–1992 zeigen, dass enge soziale Kontakte zur Ausbreitung eines dominanten epidemischen *B. cepacia*-Isolats zwischen Patienten mit CF und indirekt damit auch zwischen verschiedenen CF-Behandlungszentren kam. Enge soziale Kontakte zwischen erwachsenen Patienten mit CF trugen demnach zur Ausbreitung wichtiger Infektionserreger bei [343, 344]. Smyth et al. beschrieben die Übertragung von *B. cepacia* auf einen Säugling mit CF durch Kontakte mit anderen kolonisierten CF-Patienten [345].

Das in Großbritannien dominante Isolat (ET12) unterschied sich in der Multilocus-Sequenztypisierung (MLST) nur in wenigen genetischen Sequenzen von dem in Kanada und in den USA epidemischen Isolaten [311]. Patienten, die bereits mit einem weniger virulenten Isolat aus dem Bcc kolonisiert sind, können mit hoch-virulenten epidemischen Isolaten superinfiziert werden [312]. Auch die nosokomiale Übertragung epidemischer Bcc-Isolate von CF-Patienten auf stationär behandelte Patienten ohne CF ist beschrieben [346, 347].

Opportunistische Pathogene des Bcc können in bestimmten Desinfektionsmittellösungen (v. a. in Chlorhexidin- und Polyvidoniodhaltigen Präparaten) überdauern [348]. Diese Eigenschaft scheint nicht von ihrer ausgeprägten Fähigkeit zur Biofilm-

bildung abhängig zu sein [349]. Im klinischen Kontext führte dies zu nosokomialen Ausbrüchen [350] und Pseudoausbrüchen [351]. Auch Chlorhexidin-haltige Mundspüllösungen waren in solche Ausbrüche involviert [352].

B. cepacia (ehemals *Bcc Genomovar I*)

Bei Homes et al. war der Krankenhausaufenthalt der wichtigste Risikofaktor für die Übertragung eines epidemischen *Burkholderia cepacia*-Isolats (Odds Ratio: 5,47; CI95: 1,28–26,86) [346]. Burdge et al. (CF-Behandlungszentrum mit 95 erwachsenen CF-Patienten) führten eine Fall-Kontrollstudie durch und identifizierten in erster Linie die Inhalationstherapie als unabhängigen Risikofaktor für eine Infektion mit *B. cepacia* (Odds Ratio: 28,5; CI95 1,93–420,58). In dieser Untersuchung wurden keine *B. cepacia* auf den Händen des Personals oder in Raumluftproben nachgewiesen [353]. Andere Arbeitsgruppen isolierten *B. cepacia* in der **Raumluft** nach der Physiotherapie [354, 355]. Humphreys et al. fanden *B. cepacia* (bis zu 158 cfu/m³; im Mittel 32 CFU/m³) in der Raumluft, vor allem bei hustenden Patienten mit CF und bis zu 45 min, nachdem die Patienten das Isolierzimmer verlassen hatten [356]. Nach Drabick et al. konnten *B. cepacia* in der unbelebten Umgebung (auf Kunststoffoberflächen) vor allem dann für einige Stunden infektiös bleiben, wenn es sich um Isolate mit dem Potenzial zur epidemischen Ausbreitung handelte, die in Atemwegssekreten von Patienten mit CF eingeschlossen waren [357].

Einige Studien beschäftigen sich mit den prognostischen Implikationen der nosokomialen Übertragung von *B. cepacia* zwischen Patienten mit CF. Bei Ledson verstarben 4 von 5 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener CF nach der nosokomialen Übertragung eines epidemischen Isolats an einem akuten Cepacia-Syndrom [358]. Im Rahmen eines nosokomialen Ausbruchs [359] kam es innerhalb eines Jahres zu einem Anstieg der *B. cepacia*-Prävalenz von unter 1 % auf 20 %; 18 der 23 neu infizierten Kinder und Jugendlichen mit CF trugen wahrscheinlich das gleiche Isolat wie der Indexpatient (keine molekulargenetische Testung). Betroffen waren vor al-

Schon in der Erstbeschreibung des akut lebensbedrohlichen **Cepacia-Syndroms** (mit hohem Fieber, sehr hohen Entzündungszei-

² Erhöhter Gefäßwiderstand in der arteriellen Lungenstrombahn (gemessen in der *A. pulmonalis*) bedingt durch einen primär pulmonalen Erkrankungsprozess mit strukturellem Umbau des Lungengewebes.

lem ältere Patienten mit schlechtem Ernährungsstatus.

Nach der Kolonisation kam es bei den kolonisierten Patienten zu einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktion (überproportional ausgeprägte Abnahme des FEV1 im Verlauf) und 5 Kinder (22 %) verstarben an subakutem Lungenversagen. Die Einführung einer konsequenten Segregations- und Isolierungspraxis beendete den Ausbruch [359]. McCloskey et al. fanden im longitudinalen Verlauf eine ausgeprägtere Verschlechterung der FEV1 (im Mittel um 6,1 % pro Jahr) bei den mit *B. cepacia* (im Vergleich zu den mit *P. aeruginosa*) kolonisierten Patienten [360].

Burkholderia multivorans **(ehemals Bcc Genomovar II)**

Auch *Burkholderia multivorans* ist von Patient zu Patient übertragbar [361, 362]. Wahrscheinlich infolge der strikten Segregation von Patienten, die mit *B. cenocepacia* infiziert sind, hat der relative Anteil anderer Genomovare des Bcc-Komplexes unter den Erstisolaten zugenommen; inzwischen gibt es Zentren, in denen *B. multivorans* zu den am häufigsten isolierten *Burkholderia* spp. gehört [362]. Einige wenige dieser epidemischen Isolate mit hohem Transmissionspotenzial bei CF sind phylogenetisch mit weltweit nachgewiesenen Umweltsisolaten von *B. multivorans* (ST21, ST35) verwandt [363]. Auch *B. multivorans* kann – wenn auch seltener als *B. cepacia* und *B. cenocepacia* – ein Cepacia-Syndrom auslösen [364]. Faroux et al. beschrieben in einer Fall-Kontroll-Studie eine hohe Rate an pulmonaler Hypertension² als Verlaufskomplikation bei Patienten mit CF, die mit einem epidemischen *B. multivorans*-Isolat kolonisiert waren. Die Sterblichkeit in den nächsten 6 Monaten war bei den mit *B. multivorans* kolonisierten Patienten und pulmonaler Hypertension signifikant erhöht (57 % vs. 16 %; $p=0,02$).

Patienten, die mit *B. multivorans* (genomovar II) infiziert waren, zeigten – im Unterschied zu *B. cenocepacia* – in einer französischen Registerstudie keine signifikant schlechtere Prognose nach Lungentransplantation [365].

Burkholderia. cenocepacia **(ehemals Genomovar III)**

In einer italienischen Studie mit 225 Bcc-Isolaten aus 18 Behandlungszentren war *Burkholderia cenocepacia* mit 61 % die am

häufigsten vorkommende Bcc-Spezies; in der PFGE-Typisierung kamen sowohl zentrumsspezifische Cluster als auch gemeinsame Isolate in verschiedenen Zentren zur Darstellung [366]. *B. cenocepacia* ist einer der virulentesten Infektionserreger im Verlauf der pulmonalen Manifestation einer CF.

Virulente epidemische Isolate von *B. cenocepacia* können eine Superinfektion von Patienten mit CF auslösen, die bereits mit anderen weniger virulenten Bcc-Spezies kolonisiert sind [312]. Die Neuinfektion mit *B. cenocepacia* geht häufiger als bei anderen Bcc mit einem Cepacia-Syndrom bzw. mit einer subakuten signifikanten Verschlechterung der pulmonalen Situation und mit einer erhöhten Sterblichkeit einher [361, 367, 368]. Patienten, die mit *B. cenocepacia* (Genomovar III) infiziert sind, haben zudem eine signifikant schlechtere Prognose (höhere Sterblichkeit) nach Lungentransplantation [365, 369–371].

Nach konsequenter Einführung einer Segregations- und Isolierungspraxis in Kombination mit anderen Hygienemaßnahmen wurden in der Manchester Adult Cystic Fibrosis Centre Neuinfektionen durch *B. cenocepacia* nahezu ausschließlich durch sporadische und nicht mehr durch epidemische Bcc-Isolate verursacht [372].

2.3.8. Gramnegative Infektionserreger: ***Burkholderia gladioli***

Burkholderia gladioli [373, 374] ist ein bei Gladiolenzüchtern als Phytopathogen unter dem Namen *Pseudomonas gladioli* oder *P. marginata* bekannt. *B. gladioli* ist jedoch auch ein opportunistisches Humanpathogen, das schwere pulmonale Exazerbationen bei Patienten mit CF auslösen kann. Nosokomiale Ausbrüche sind beschrieben, wobei die genaue Zuordnung der Spezies mit den heute molekulargenetischen Kriterien in älteren Studien [375] nicht möglich war, so dass es sich bei einem Teil der Isolate wahrscheinlich nicht um *B. gladioli*, sondern um andere Spezies aus dem Bcc handelte [376, 377].

Dieses Beispiel zeigt, wie komplex die Typisierung der bei Patienten mit CF nachgewiesenen Isolate sein kann, wenn nosokomiale Transmissionsketten gesichert oder ausgeschlossen werden müssen [378]. Die enge Zusammenarbeit mit dem Nationalen Referenzzentrum für gramnegative Krankenerreger kann dabei von erheblichem Nutzen sein.

Bei immunsupprimierten Patienten mit pulmonaler Infektion durch *B. gladioli* kam es zur Ausbildung von Pleuraempyemen [374]; lebensbedrohliche nekrotisierende Pneumonien mit sekundärer Sepsis sind häufiger bei Patienten mit septischer Granulomatose [379–381] als bei Patienten mit CF beschrieben.

2.3.9. Gramnegative Infektionserreger: ***Burkholderia pseudomallei***

Burkholderia pseudomallei (vormals *Pseudomonas pseudomallei*) ist der Erreger der Melioidose, einer in Südostasien, Asien und Nordaustralien endemischen, verbreiteten Form der Lungenentzündung sowie zum Teil septisch verlaufender eitriger Haut- und Weichteilinfektionen mit sekundärer Abszedierung innerer Organe [382]³. Der Erreger wird durch Kontakt zu einer kontaminierten Umgebung (Erdboden, Oberflächenwasser), durch Aspiration, Inhalation (Staub) und selten auch durch engen Kontakt zu infizierten Patienten erworben.

Patienten mit CF, die in eine endemische Region reisen, können an einer Infektion durch *B. pseudomallei* erkranken [383]. Ein besonderer Aspekt der Melioidose bei Patienten mit CF ist der höhere Anteil an Patienten mit latent persistierender Infektion trotz erfolgreicher Primärtherapie [384, 385]. Patienten mit Melioidose werden im Krankenhaus für die Dauer der Erkrankung isoliert.

2.3.10. Gramnegative Infektionserreger: ***Stenotrophomonas maltophilia***

Stenotrophomonas maltophilia gehört zu den opportunistischen gramnegativen Infektionserregern (Nonfermenter mit der Fähigkeit, Biofilme auszubilden) und wird selten auch bei Patienten mit CF isoliert [386]. Als Umgebungsisolat findet sich *S. maltophilia* in Wasser, Erdboden und auf verschiedenen Gemüsesorten, wie z. B. Salat. Patienten mit CF, die mit *S. maltophilia* kolonisiert sind, zeigen meist keine hiermit assoziierte Verschlechterung ihrer Lungenfunktion und auch langfristig hat die Kolonisation mit *S. maltophilia* [387] nach heutigem Wissensstand keine negativen Konsequenzen für die Gesamtprognose [60, 388, 389]. Allerdings findet sich *S. maltophilia* häufiger in den Atemwegen bei Patienten mit CF und weit fortgeschrittener Lungenerkrankung, schlechtem Ernährungsstatus, mul-

³ Siehe <http://rki.de> Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten, 2006

tiplen Vorbehandlungen mit Antibiotika und Steroidtherapie (bei ABPA) [388, 390–393]. Ratnalingham et al. beschrieben Katheter-assoziierte Bakteriämien durch *S. maltophilia* bei 2 Patienten mit CF und voll implantiertem Port-System [394].

Denton et al. führten in der häuslichen Umgebung, in einer Spezialambulanz und in einer stationären Behandlungseinheit für CF-Patienten Umgebungsuntersuchungen durch und wiesen *S. maltophilia* vorwiegend in Wasserreservoirs (Trinkwasser, Perlatoren, Siphons) nach [395]. Die molekular-genetische Typisierung der Isolate ergab identische Isolate bei 4 von 41 Patienten, wobei diese Isolate wahrscheinlich durch den Kontakt zu einem gemeinsamen Umgebungsreservoir erworben wurden [395]. Das Ausspülen von Inhalationszubehör mit Leitungswasser ist eine mögliche Quelle der Kontamination mit *S. maltophilia* und im Verlauf auch der Kolonisation der Patienten. Woodhouse et al. konnten zeigen, dass Inhalationszubehör nach 5–7 Tagen mit *S. maltophilia* kontaminiert war, wenn es mit ungefiltertem Leitungswasser gespült wurde. Durch den Einsatz von 0,2 µm Wasserfiltern konnte eine solche Kontamination verhindert werden [396].

2.3.11. Gramnegative Infektionserreger: *Pandoraea* spp.

Pandoraea apista wurde erst vor etwa 10 Jahren als nosokomial übertragbarer pulmonaler Infektionserreger bei Patienten mit CF beschrieben [397–399]. *P. apista* ist intrinsisch resistent gegen Colistin [61] und kann daher unter einer Inhalationsprophylaxe mit Colistin [400–403] selektioniert werden. Joergensen et al. beschrieben einen Ausbruch mit 6 Patienten, die sich während eines Wintercamps und nachfolgender Hospitalisierung mit *P. apista* angesteckt hatten und bei denen es im Verlauf zu einer signifikanten Verschlechterung der Lungenfunktion kam [397].

Auch bei diesem Erreger sind komplexe molekulargenetische Untersuchungen erforderlich, um die Übertragung klonal identischer Isolate zu sichern [404].

Johnson et al. beschrieben einen 16-jährigen Patienten mit CF und chronischer pulmonaler Besiedlung durch *P. apista* mit sekundärer Sepsis und Nachweis von *P. apista* in der Blutkultur mit Resistenz gegen Aztreonam, Cefepim, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Tobramycin, Amikacin und Cotrimoxazol [405].

2.3.12. Gramnegative Infektionserreger: *Achromobacter xylosoxidans*

Achromobacter (vormals *Alcaligenes*) *xylosoxidans* sind oft multiresistente und daher schwierig zu behandelnde, selten von Patient zu Patient oder aus einer gemeinsamen Reservoir in der Umgebung der Patienten nosokomial übertragene opportunistische Pathogene bei Patienten mit CF [406, 407]. Die Erstinfektion und auch die chronische Kolonisation können von akuten Exazerbationen der pulmonalen Manifestation der CF begleitet sein [408]. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von De Baets et al. [409] lag das mediane Lebensalter beim Erstdiagnose von *A. xylosoxidans* bei 20 Jahren (11–27 Jahren). Während frühere Studien keine eindeutige Korrelation zwischen der *A. xylosoxidans*-Infektion mit einer chronischen respiratorischen Verschlechterung darstellen konnten [409, 410] fanden Hansen et al. chronisch erhöhte Entzündungsmediatoren und einen stetigen Abfall der FEV1, der mit dem bei einer chronischen *P. aeruginosa*-Kolonisation vergleichbar war [411].

2.3.13. Gramnegative Infektionserreger: *Bordetella* spp.

Der Empfehlung der Ständigen Impfkommission beim RKI folgend sollen auch Patienten mit CF gegen Infektionen durch *Bordetella pertussis* grundimmunisiert werden und alle 10 Jahre eine Auffrischung erhalten [412–416]. Diese gilt mit dem Ziel der Herdenimmunität (indirekter Schutz des Patienten) unbedingt auch für enge Kontaktpersonen. Die Impfung gegen *B. pertussis* erzeugt jedoch keine Kreuzimmunität gegen andere Spezies des Genus *Bordetella*, wie z. B. *B. bronchiseptica* [417, 418] *B. parapertussis* [419] und andere, seltene *Bordetella* spp., die bei Patienten mit CF gefunden wurden [419, 420]. Eine Übertragung von Patient zu Patient ist möglich (Kontakt- und Tröpfcheninfektion).

2.3.14. Gramnegative Infektionserreger: *Ralstonia* spp, *Inquilinus* spp. und *Chryso bacterium* spp.

Mit molekulargenetischer Diagnostik konnten Coenye et al. im Sputum von Patienten mit CF *Ralstonia* spp. nachweisen [421, 422]. *Ralstonia* spp. wurden früher auch dem Genus *Pseudomonas* zugeordnet und sind, was die Übertragungswege und die Reservoirs in der unbelebten Umgebung der Patienten angeht, wahrscheinlich mit diesen vergleichbar.

Eine Besonderheit, die im Zusammenhang mit Infektionen durch *Ralstonia pickettii* beschrieben wurde, ist, dass dieser Erreger 0,2 µm-Bakterienfilter passieren kann. Hierdurch kam es in der Vergangenheit zur Kontamination ‚sterilfiltrierter‘ Lösungen für die i.v. Applikation (Folge: Sepsis, oft Katheter-assoziiert) und für Inhalationstherapien und für die Atemgasbefeuchtung (Folge: Pneumonie, auch Beatmungs-assoziiert) [423–431].

Es gibt bislang nur wenige Fallberichte über eine Kolonisation und Infektion von Patienten mit CF mit Bakterien des Genus *Inquilinus* spp. (z. B. *Inquilinus limosus*). Diese Bakterienspezies kann zwar auf Selektivagar für Erreger des Bcc angezüchtet werden [432, 433], zur Abgrenzung von anderen gramnegativen Spezies bedarf es jedoch molekulargenetischer Methoden [432, 434]. *I. limosus* ist oft Colistin-resistent. Chiron et al. beschrieben 5 erwachsene Patienten mit CF, von denen 4 mit einem mukoiden, multiresistenten *Inquilinus*-Isolat chronisch besiedelt waren. 2 von 5 trugen den gleichen Genotyp (nosokomiale Übertragung?) und zumindest bei einem der Patienten kam es im Verlauf zu einer deutlichen Verschlechterung der Lungenfunktion. Multiple i.v. Behandlungskurse mit Imipenem/Cilastatin führten nicht zu einer Eradikation des Erregers [435].

Schmoltdt et al. verfolgten den klinischen Verlauf bei 6 Patienten mit CF, die mit *I. limosus* in den Atemwegen kolonisiert waren; bei 5 von 6 wurde der Erreger im Kontext akuter Exazerbationen oder subakuter Verschlechterung der Lungenmanifestation nachgewiesen. Alle Patienten bildeten spezifische Antikörper vom Typ IgG gegen den Erreger [436]. Eine Arbeitsgruppe aus Ulm identifizierte *I. limosus* in den Atemwegen von 2 Jugendlichen mit CF, von denen der eine über mehr als 9 Monate mit diesem Erreger besiedelt war. Beide Patienten hatten trotz chronischer *Pseudomonas*-Besiedlung eine vergleichsweise gute Lungenfunktion, die durch die vorübergehende Besiedlung mit *I. limosus* nicht zusätzlich beeinträchtigt wurde. Die Autoren gaben für ihr CF-Patientenkollektiv eine Prävalenz der Kolonisation mit *I. limosus* von 2,4 % an [433]. Hayes et al. fanden bei einem erwachsenen Patienten mit CF eine klinische Korrelation zwischen der Infektion mit *I. limosus* und einer signifikanten pulmonalen Verschlechterung über 12 Monate [437]. Bittar stellten 2008 die bis dahin international publizierten 18 Fälle einer *I. limosus*-Infektion bei Patienten

mit CF zusammen. Bei 10 von 18 Patienten kam es im zeitlichen Kontext zum Erstnachweis zu einer mehr oder weniger ausgeprägten pulmonalen Exazerbation der CF [438]. Über die Umgebungsreservoirs und die Übertragungswege von *I. limosus* gibt es bislang keine aussagekräftigen Studien. Es gibt einen Fallbericht über eine früh-postoperative Kunstklappen-Endokarditis, verursacht durch diesen Erreger [439].

Lambiase et al. identifizierten 35 multiresistente *Chryseobacterium* spp.-Isolate bei 22 Patienten mit CF. Die molekulargenetische Typisierung deutete nicht auf nosokomiale Übertragungen hin [440].

2.3.15. Multiresistente (MR) gramnegative Erreger

Die Multiresistenz, die extensive Antibiotikaresistenz und in seltenen Fällen auch die Panantibiotikaresistenz von Infektionserregern, die in den Atemwegssekreten von Patienten mit CF nachgewiesen werden [441], ist zum einen eine Herausforderung für eine erfolgreiche Therapie [66, 386, 401, 442–448], zum anderen ist sie ein wichtiges zusätzliches Argument für spezielle Isolierungsmaßnahmen in Spezialambulanzen und stationären Behandlungseinheiten [48, 57, 287, 293, 449, 450]. Ein ausgezeichnetes Review zu diesem Thema wurde 2006 von Waters & Ratjen publiziert [57]. Sehr häufig handelt es sich um gramnegative Erreger, die Betalaktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum bilden (ESBL) [451, 452].

Vonberg et al. haben in einer prospektiven Studie über 36 Monate die Prävalenz MR gramnegativer Isolate in einem deutschen Universitätsklinikum untersucht und dabei festgestellt, dass *P. aeruginosa* in diesem Kontext die häufigste Erregerspezies war, dass die Hälfte der Isolate nosokomial erworben wurde und dass MR-Isolate auf 4,7 % der Kontaktpatienten übertragen wurden [seltener als MRSA (9 %) und ESBL-Bildner (11 %)]. In diese Studie wurden keine Patienten mit CF aufgenommen, sie zeigt jedoch, dass in hoch spezialisierten Kliniken das prinzipielle Risiko einer Exposition von CF-Patienten gegenüber MR gramnegativen Isolaten besteht [453].

Die gleiche Arbeitsgruppe hat von 2002–2004 die Prävalenz MR gramnegativer Isolate bei Patienten mit CF untersucht. Dabei wurde jede stationäre Aufnahme ei-

nes kolonisierten Patienten als neuer Fall gezählt. 339 Aufnahmen von 109 mit MR gramnegativen Isolaten kolonisierten oder infizierten Patienten mit CF wurden dokumentiert. Bei 79 % war der Besiedlungsstatus bei Aufnahme bekannt und *P. aeruginosa* war die häufigste in diesem Kontext isolierte Bakterienspezies.

Bei 9 Patienten mit CF wurden die MR-Isolate erst nach einem stationären Aufenthalt von mehr als 48 h erstmals nachgewiesen [454].

Vonberg et al. haben sich dem Problem der Isolierungsmaßnahmen bei Patienten mit CF, die mit bestimmten gramnegativen Infektionserregern kolonisiert oder infiziert sind, in weiteren Publikationen angenommen. Die im Abschnitt Prävention vorgeschlagenen Maßnahmenbündel beziehen sich u. a. auf diese Arbeiten [49, 50].

In einer aktuellen Publikation der Konsiliarlabore für Mukoviszidose-Bakteriologie über die Resistenzsituation von *P. aeruginosa*-Isolaten bei Patienten mit CF [27] wird hervorgehoben, dass die Resistenzraten gegenüber Ceftazidim, Ciprofloxacin, Meropenem, Tobramycin und Colistin in den Jahren 2000–2008 auf vergleichsweise hohem Niveau annähernd stabil geblieben sind (z. B. 39–46 % für Ceftazidim, 28–37 % für Meropenem, 44–48 % für Ciprofloxacin bei Patienten ≥ 18 Jahre). Die höchsten Resistenzraten betreffen das sowohl systemisch als auch inhalativ eingesetzte Tobramycin (57–73 % bei Patienten ≥ 18 Jahre), die niedrigsten wurden für das fast ausschließlich inhalativ eingesetzte Colistin gefunden (< 7 %). Auch bei Patienten unter 18 Jahre sind bereits 18–26 % der *P. aeruginosa*-Stämme Ciprofloxacin resistent.

2.3.16 Opportunistische Anaerobier

Insbesondere bei Patienten mit CF, fortgeschrittener Lungenerkrankung, Bronchiektasen, ausgeprägter Sekretretention und chronischer Besiedlung mit *P. aeruginosa* [3], wurden in Sputumproben zahlreiche obligat anaerobe Bakterienspezies isoliert [455]. Bei Worlitzsch et al. waren die obligat anaeroben Isolate (z. B. *Staphylococcus saccharolyticus* oder *Peptostreptococcus prevotii*) in 58 % resistent gegen die antibakterielle Therapie der akuten Exazerbationen [456]. Zur prognostischen Bedeutung und zu krankenhaushygienischen Implikationen des Nachweises obligat anaerober

Bakterienspezies im Sputum von Patienten mit CF liegen bislang keine Daten vor.

2.3.17 Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM)

Zahlreiche Publikationen der letzten Jahre berichten über den Nachweis von nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) in Atemwegssekreten von Kindern und Jugendlichen [457–461] sowie von Erwachsenen mit CF [462–464].

NTM sind ubiquitär in der Umwelt (Erdboden, Wasser, auch in Biofilmen organisiert oder an Staubpartikel gebunden) [465, 466] vorkommende säurefeste Stäbchenbakterien, die bei immunkompetenten Kindern vor allem als Erreger einer chronischen Lymphadenitis vorkommen [467]. Lebensbedrohlich verlaufende, auch invasive Infektionen sind bei hochgradig immunsupprimierten Patienten beschrieben [30]. Neben vielen anderen möglichen Reservoiren kommt auch Wasser für den menschlichen Gebrauch als Quelle für NTM-Übertragungen in Betracht [277, 396, 468]. Die bei Patienten mit CF am häufigsten gefundenen NTM Spezies sind *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. chelonae* und *M. fortuitum* [465, 469]. Während die Mehrzahl der Patienten mit CF und Nachweis von NTM in den Atemwegen hierdurch nicht zusätzlich beeinträchtigt zu sein scheint [470], kommt es bei einigen Patienten (übereinstimmend mit den Diagnosekriterien der American Thoracic Society; ATS [471]) zu akuten Exazerbationen und einem rascheren Fortschreiten der Lungenmanifestationen (Tracheobronchitis, Pneumonie); diese Patienten profitieren häufig von einer gegen NTM gerichteten Therapie [459, 465, 472, 473]. Auch NTM werden wahrscheinlich durch die Azithromycin-Langzeittherapie von Patienten mit CF, die mit *P. aeruginosa* kolonisiert sind, im Wachstum gehemmt [474, 475]. Die pulmonale Kolonisation mit *Aspergillus* spp. und die Therapie der ABPA mit Kortikosteroiden scheinen signifikante Risikofaktoren für die Besiedlung mit NTM zu sein [476, 477].

Bange et al. fanden in einer retrospektiven Analyse von 1062 Sputumproben (214 Patienten mit CF, von denen bei 5 Patienten 36 Nachweise von *M. abscessus* erfolgten) mit molekulargenetischen Methoden keinen Hinweis auf eine nosokomiale Übertragung von Patient zu Patient [478]. Andere Arbeitsgruppen fanden ebenfalls keine Hinweise auf eine nosokomiale Übertragung [457,

⁴ Isolate mit in-vitro-Resistenz gegen weniger als zwei der untersuchten Antibiotikaklassen.

470, 479–481). Hingegen konnten Jonsson et al. mittels PFGE-Typisierung bei 2 Geschwistern mit CF und bei 2 weiteren Patienten ohne Kontakt zu diesen Kindern oder untereinander identische *M. abscessus*-Isolate nachweisen [482]. Die Isolate der anderen 24 Patienten zeigten keine Übereinstimmung. Zusammenfassend sprechen die bisher verfügbaren Daten nicht für eine signifikante nosokomiale Übertragung von NTM bei Patienten mit CF.

2.3.18 *Clostridium difficile*

Auch Patienten mit CF können an einer lebensbedrohlichen Form der *Clostridium difficile*-assoziierten Enterokolitis (Pankolitis) erkranken, die klinisch oft schwierig von einem distalen intestinalen Obstruktionsyndrom (DIOS) und anderen gastrointestinalen Manifestationen der CF abzugrenzen ist [483–488].

2.4. Pilze

Mit speziellen mikrobiologischen Methoden [15, 16, 64] lassen sich zahlreiche Pilzspezies in den Atemwegen von Patienten mit CF nachweisen [489, 490], von denen einige opportunistische Krankheitserreger sind, während bei vielen anderen die Konsequenzen einer Kolonisation für das Fortschreiten der pulmonalen Manifestation einer CF noch nicht ausreichend untersucht sind [491].

2.4.1. Pilzinfektionen durch *Aspergillus* spp.

Aspergillus spp. sind ubiquitär in der Natur vorkommende Fadenpilze, die sich als Saprophyten in feucht-warmem Klima auf zerfallendem organischen Material vermehren. Die Aufnahme in den Organismus erfolgt vorwiegend über die Inhalation von in der Atemluft schwebenden Pilzsporen (Konidien), deren Durchmesser unter 5 µm liegt und die daher auch in die tiefen Atemwege gelangen können. *Aspergillus* spp. können bei Patienten mit CF eine spezielle Form der Tracheobronchitis auslösen [492]. In den tiefen Atemwegen können sich durch eine lokale Vermehrung in präformierten Hohlräumen (z. B. Kavernen) umschriebene Aspergillome [493–495] ausbilden. Im Unterschied zu hochgradig immunsupprimierten Patienten mit lang anhaltender Granulozytopenie [30, 496] kommt es bei Patienten mit CF außerhalb des klinischen Kontexts der Lungentransplantation [497, 498] nur äußerst selten zu einer inva-

siven (disseminierten) Infektion durch *Aspergillus* spp. [499]. Die häufigste Manifestation der mit *Aspergillus* spp. assoziierten Erkrankungen bei Patienten mit CF ist mit einer Prävalenz von 6–25 % die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA). Bei der ABPA kommt es infolge der pulmonalen Besiedlung mit *Aspergillus* spp. (meist *A. fumigatus*) zu einer verzögerten, v. a. über TH2-Zellen vermittelten, zellulären Hypersensitivitätsreaktion mit begleitender Hyperproduktion spezifischer Antikörper vom Typ IgE. Die Folge ist eine zunehmende entzündlich-obstruktive und schließlich auch restriktive (fibrosierende) Ventilationsstörung [500–502].

Hier ist nicht der Erreger selbst, sondern die Immunantwort auf den Erreger ausschlaggebend für den klinischen Schweregrad [503, 504]. Patienten mit ABPA werden über längere Zeiträume inhalativ und systemisch mit Kortikosteroiden behandelt und erhalten zum Teil auch gegen *Aspergillus* spp. wirksame Triazolantimykotika wie Itraconazol [505, 506] oder Voriconazol [507]. Der Nachweis einer chronischen Besiedlung mit *Aspergillus* spp. und die Therapie der ABPA mit Kortikosteroiden ist mit dem Auftreten verschiedener bakterieller Pathogene in den Atemwegen assoziiert (siehe oben; [508]). Molekulargenetische Typisierungen haben gezeigt, dass einige der Patienten mit CF einer Spezialabteilung mit klonal identischen *Aspergillus*-Isolaten kolonisiert waren [509, 510]. Dies könnte auf ein gemeinsames Reservoir in (der Umgebung) der Abteilung hinweisen. *Aspergillus* spp. werden in aller Regel nicht von kolonisierten oder infizierten Patienten auf andere Patienten übertragen. Lediglich in einer Studie bei Patienten nach Lebertransplantation wurden Hinweise auf eine aerogene *Aspergillus*-Übertragung von Patient zu Patient gefunden. Die Quelle der Freisetzung waren jedoch nicht besiedelte oder infizierte Atemwege, sondern großflächige, mit *A. fumigatus* infizierte Wunden [511].

2.4.2. Pilzinfektionen durch *Candida* spp.

Muthig et al. untersuchten mit molekularbiologischen Methoden prospektiv über 30 Monate das Vorkommen, die Persistenz und die in-vitro-Empfindlichkeit von *Candida* spp. bei 56 Patienten mit CF. Die mittlere Dauer der Kolonisation mit einer Spezies lag bei ≥9 Monaten. Bei Patienten mit häufigem *Candida*-Nachweis waren min-

destens 30 % der Isolate genetisch nahe verwandt. Zwischen Geschwistern mit CF wurde eine Übertragung identischer Isolate beobachtet [491]. Ob bei Patienten mit CF die Kolonisation mit *Candida* spp. in den Atemwegen einen von anderen Faktoren unabhängigen negativen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat, ist noch nicht ausreichend untersucht. In einer aktuellen Studie war die intermittierende und die chronische Kolonisation der Atemwege bei Patienten mit CF (49 % der Patienten waren kolonisiert) durch *Candida* spp. mit einer subakuten Verschlechterung der Lungenfunktion und häufigeren stationär behandelten Exazerbationen der CF assoziiert. Die Besiedlung mit *Candida* spp. scheint die chronische Infektion mit *Pseudomonas* spp. zu begünstigen (und vice versa) [512]. Tatsächlich gibt es nach wie vor keinen einheitlich definierten cut-off (z. B. eine Keimzahl im Sputum) für eine ‚signifikante Kolonisation‘ mit *Candida* spp. bei Patienten mit CF [513]. *Candida* spp. sind Erreger von NI und können vor allem durch enge Kontakte, z. B. über die Hände des Behandlungsteams [514–516], aber auch über kontaminierte Gegenstände und Medizinprodukte, von Patient zu Patient übertragen werden [153, 517, 518]. Eine gute klinische Praxis in Bezug auf die Beachtung von Standardhygienemaßnahmen kann das Risiko einer solchen Übertragung minimieren.

2.4.3. Pilzinfektionen durch *Scedosporium* spp. und *Exophiala dermatitidis*

Verschiedene Arbeitsgruppen haben bei Patienten mit CF *Scedosporium* spp. nachgewiesen [519–523]. *Scedosporien* gehören zu den im Erdboden vorkommenden, dunkelgefärbten Schimmelpilzen („Schwärzepilzen“). Man findet sie in der Umwelt zum Beispiel auf verrottendem Holz und verderbendem Gemüse. *Scedosporium* spp. sind sehr seltene Erreger invasiver Pilzinfektionen bei hochgradig immunsupprimierten Patienten [522, 524–526].

Cimon et al. untersuchten in einer Studie über 5 Jahre das Vorkommen von *Scedosporium apiospermum* bei 128 Patienten mit CF und wiesen diesen Pilz in den Atemwegen von 11 Patienten nach (8,6 %). Bei 2 der kolonisierten Patienten kam es zu Symptomen, die denen einer ABPA ähnelten [519]. Guignard et al. berichteten von einem Patienten mit CF, bei dem sich ausgehend von einem pulmonalen *Scedosporium*-Infek-

tionsfokus eine Spondylodisziitis ausgebildet. Dieser Patient hatte zuvor Voriconazol erhalten [521]. Defontaine et al. fanden in molekulargenetischen Analysen keinen Hinweis auf eine klonale Ausbreitung der bei Patienten mit CF nachgewiesenen *Scedosporium apiospermum*-Isolate [520].

Exophiala (Wangiella) dermatitidis sind Pilze, die ebenfalls im Erdboden und auf vertrocknenden Pflanzen vorkommen. Sie können – meist nach Hautverletzungen durch Dornen oder Holzsplinte – eine tiefe Haut- und Weichteilinfektion (Phaeohyphomycose) auslösen. Extrem selten sind diese Pilze als Erreger systemischer Infektionen beschrieben, die u. a. auch das zentrale Nervensystem (eosinophile Meningoencephalitis) betrafen [527–529].

Horre et al. untersuchten in einer Studie über 18 Monate 439 Proben aus den Atemwegen von 81 CF-Patienten und wiesen bei 6 % aller Patienten mindestens einmal *Exophiala dermatitidis* nach [530]. Nagano fanden *E. dermatitidis* in den Atemwegssekreten bei 2 von 50 erwachsenen Patienten mit CF [531]. Spezielle, über die Standardhygiene hinausgehende Maßnahmen erscheinen im Umgang mit Patienten, die mit Erregern dieses Abschnitts kolonisiert oder infiziert sind, nicht gerechtfertigt.

2.5. Katheter-assoziierte Blutstrominfektionen

Viele Patienten mit CF benötigen in unterschiedlichen Abständen intravenöse Zugänge, meist zur Verabreichung von Antibiotikazyklen (über 10–14 Tage). Sichere venöse Zugänge begünstigen die ambulante Verabreichung zuhause, die auch als ‚Intravenöse Heimtherapie‘ bezeichnet wird [258]. Vor allem Jugendliche und erwachsene Patienten ziehen die intravenöse Heimtherapie einem erneuten Aufenthalt im Krankenhaus vor [532–539]. Insgesamt treten infektiöse Komplikationen bei Patienten mit CF und voll implantierten Gefäßkathetern (Ports) [540] vergleichsweise selten auf [541, 542]. Ratnalingham et al. berichteten über mit Portkathetern assoziierte *S. maltophilia*-Bakteriämien bei 2 Patienten mit CF [394]. Munck et al. untersuchten in einer retrospektiven multizentrischen Studie 452 Portkatheter bei 315 Patienten mit CF. Die mittlere Anwendungsdauer der Katheter lag bei 32 Monaten. Die Inzidenz Port-assoziiierter Infektionen lag bei 9,3 %, die Inzidenzdichte bei 0,3/1000 Anwendungsta-

ge. In dieser retrospektiven Studie war die routinemäßige Blutentnahme aus dem Port ein unabhängiger Risikofaktor für eine Infektion [543]. Bei Aitken et al. (65 Patienten mit CF, 87 Ports) lag über 10 Jahre die Inzidenzdichte Port-assoziiierter Infektionen bei 0,13/1000 Anwendungstage [544]. In einem pädiatrischen Kollektiv von Patienten mit CF aus Melbourne (57 Ports bei 44 Kindern; mediane Anwendungsdauer 23 Monate) traten bei 32 % der Patienten mindestens einmal im Verlauf lokale oder systemische Port-assoziierte Infektionen auf; in 9 % kam es zur Katheter-assoziierten Bakteriämie (ID 0,1/1000 Anwendungstage) [545].

In einer 2008 publizierten retrospektiven Studie aus Birmingham (165 Ports bei 109 Patienten mit CF; mediane Anwendungsdauer 48 Monate) lag die Inzidenzdichte Port-assoziiierter Infektionen bei 0,16/1000 Anwendungstage [546].

In einer Studie mit erwachsenen Patienten mit CF waren die Port-Katheter bis zu 6 Jahre in Gebrauch [547]. Selbstverständlich gelten die üblichen Regeln der Antiseptik bei Injektionen und Punktionen [46], bei der Zubereitung von i.v. applizierbaren Medikamenten [323, 548, 549] sowie im Umgang mit Gefäßkathetern auch bei Patienten mit CF [39, 40]. Hilfreiche Informationen zur Infektionsprävention während der Pflege von Patienten mit CF und dauerhaft implantierten Kathetersystemen [550] vom Typ Port, Hickman oder Broviac finden sich in den entsprechenden Empfehlungen der onkologischen Fachgesellschaften [551–555].

2.6. Infektionsrisiken der Inhalationstherapie

Die Inhalation von Medikamenten, insbesondere von Sekretolytika, Bronchodilatoren und Antibiotika ist ein wichtiger Bestandteil der Routinebehandlung bei Patienten mit CF [402, 556–559]. Die Patienten-umgebung und das verwendete Inhalationszubehör wird durch die Inhalationsbehandlung mit Infektionserregern kontaminiert [158, 160, 560–563]. Johansen et al. berichteten über 2 Ausbrüche Colistin-resistenter *P. aeruginosa* und empfahlen zur Vermeidung einer Umgebungskontamination, in Spezialambulanzen für Patienten mit CF keine Inhalationstherapie mit Colistin durchzuführen [564]. Bei unsachgemäßer Aufbereitung kann Inhalationszubehör zu einem Umgebungsreservoir für Infektionserreger werden [565–567]. Dies ist besonders problematisch, wenn die der Abteilung zuge-

hörigen Geräte konsekutiv von verschiedenen stationär behandelten Patienten mit CF genutzt werden. Nicht nur die Inhalationsmasken oder Mundstücke, sondern auch sonstiges Zubehör, wie z. B. Spritzen zur Abmessung von Kochsalzlösung, Verbindungsschläuche und das Inhalationsgerät selbst, werden während des Gebrauchs kontaminiert. Das alleinige Abspülen mit Leitungswasser dekontaminiert die Gerätschaften nicht ausreichend [568] und kann zu einer Kontamination des Inhalationszubehörs mit Feuchtkeimen, wie *P. aeruginosa* und *S. maltophilia* führen [569, 570]. Bei Woudhouse et al. konnte durch die Verwendung von 0,2 µm-Wasserfiltern eine Kontamination von Inhalationszubehör durch *S. maltophilia*-haltiges Leitungswasser vermieden werden [396].

Auch ‚destilliertes Wasser‘ kann mit Krankheitserregern kontaminiert sein und sollte daher nicht zum Abspülen zuvor desinfizierten Inhalationszubehörs verwendet werden [565, 571, 572].

Die Dekontamination von Inhalationszubehör mit Haushaltsessig ist keine zu empfehlende Methode, da wichtige Erreger (v. a. *S. aureus*) durch Haushaltsessig nicht abgetötet werden [571]. Die Dampfreinigung in sogenannten ‚Vaporisatoren‘ (z. B. NUC MedicPro™; vielerorts in Haushalten zur hygienischen Aufbereitung von Babyflaschen im Einsatz) ist bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nach vom Hersteller (MAPA GmbH, Zeven) vorgelegten Gutachten ein sicheres Verfahren der Desinfektion von Inhalationszubehör [573].

Die 4 Schritte der täglichen Aufbereitung von Inhalationszubehör [574] sind

- die mechanische Reinigung (meist mit einem milden Spülmittel) zur sorgfältigen Entfernung von Sekretresten,
- die Desinfektion* mit einem geeigneten Desinfektionsmittel [575, 576] oder die Dekontamination, z. B. in einem Vaporisator nach Herstellerangaben,
- die vollständige Trocknung,
 - anschließend erfolgt eine kontaminationsgeschützte Lagerung (z. B. in einem frischen Küchenhandtuch, das ebenfalls bei 60 °C gewaschen und gebügelt wurde) [571].

* Nach Desinfektion ist zusätzlich das Abspülen des desinfizierten Zubehörs mit sterilem oder sterilfiltriertem Wasser zwingend erforderlich, da die Patienten sonst Rückstände des Desinfektionsmittels inhalieren.

Die Aufbereitung in einer Spülmaschine ist bei Inhalationszubehör problematisch, weil praktisch immer Reste des Spülwassers und des Spülmittels in den Kammern oder Schläuchen verbleiben.

Hersteller von Medizinprodukten (z. B. Inhalationsgeräten) sind nach dem Medizinproduktegesetz verpflichtet, in den Gebrauchsanweisungen der Geräte geprüfte und praktikable Methoden zur regelmäßigen Aufbereitung in verständlicher Sprache darzustellen [22]. Die praktische Erfahrung zeigt, dass Hinweise einiger Hersteller zur sachgerechten täglichen Aufbereitung oft inadäquat oder nur schwer verständlich sind. Auch wirksame und praktikable Methoden der Aufbereitung von Inhalationszubehör können ihren Nutzen nicht entfalten, wenn die Patienten und ihre Familien sie im Alltag nicht konsequent anwenden [577]. Möglicherweise vor diesem Hintergrund empfohlen O'Maley et al. die Verwendung von Einmalmaterial als Inhalationszubehör, das patientenbezogen eingesetzt und nach 24 h verworfen wird [578].

Hygienefehler bei der aseptischen Zubereitung von Medikamenten zur Inhalation können einen nosokomialen Ausbruch verursachen, insbesondere dann, wenn die Stammlösungen unsachgemäß nicht patientenbezogen, sondern für mehrere Patienten genutzt werden [324, 579].

2.7 Infektionsrisiken der Physiotherapie (PT)

Die Physiotherapie [580–582] ist ein sehr wichtiger Bestandteil der supportiven Behandlung bei Patienten mit pulmonalen Manifestationen einer CF [583]. Ziel der PT ist unter anderem die verbesserte Sekretmobilisation und die Steigerung der Effektivität des Abhustens (autogene Drainage). Während der PT ist die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung respiratorischer Pathogene und einer Kontamination der Patientenumgebung erhöht [55, 56, 155, 563, 571, 574]. Ferroni et al. fanden die höchsten Kontaminationsraten von oft multiresistenten *P. aeruginosa* in der Umgebung stationär behandelter Patienten mit CF nach der PT und nach dem Duschen [160]. Ensor et al. untersuchten die Umgebungskontamination während und nach der PT bei erwachsenen Patienten mit CF und einer Besiedlung mit *B. cepacia*. Von den während der PT gesammelten Raumluftproben waren 40 % positiv (1–63 CFU/

m³). *B. cepacia* wurde auch auf den Kissen der Patienten nachgewiesen [355]. Neben der Übertragung respiratorischer Pathogene zwischen Patienten mit CF durch unzureichende Hygienemaßnahmen während und nach der PT besteht auch das Risiko einer Übertragung CF-typischer Erreger auf andere Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, die in/von der gleichen PT-Abteilung betreut werden [584]. Wenn Schwimmbäder oder Wassertherapiebäder von Patienten mit CF genutzt werden, ergeben sich spezielle Probleme durch die mögliche Exposition der Patienten gegenüber Feuchtkeimen und ggf. auch durch den Eintrag von multiresistenten gramnegativen Erregern durch den Patienten selbst [585].

2.8 Infektionsrisiken der Lungenfunktionsdiagnostik

Lungenfunktionsuntersuchungen werden auch bei Patienten mit CF durchgeführt, die mit übertragbaren Krankheitserregern kolonisiert sind oder eine akute Exazerbation ihrer Lungenerkrankung haben [586].

In der Lungenfunktionsdiagnostik verwendete Medizinprodukte, wie zum Beispiel Spirometer, können bei unsachgemäßer Aufbereitung bzw. Nichtbeachtung von Standardhygienemaßnahmen zur Quelle einer nosokomialen Erregerübertragung werden [567, 587, 588]. Goss et al. beschrieben bereits 1990 einen Ausbruch mit nicht typisierbaren *H. influenzae* bei 18 Patienten einer pneumonologischen Behandlungseinheit, der mit einem kontaminierten Spirometer assoziiert war [254]. Dautzenberg et al. wiesen auf die Zeitersparnis hin, die mit dem Gebrauch von Einmalfiltern (für bakterielle und virale Pathogene) hinter dem Mundstück des Spirometers in stark frequentierten diagnostischen Ambulanzen verbunden ist [567]. Zwar ist in geschlossenen Geräten (Bodyplethysmograph) das Mundstück nicht die einzige patientennahe Oberfläche, die kontaminiert werden kann, eine Kontamination außerhalb des Mundstücks scheint jedoch nur selten vorzukommen [589]. Verschiedene Studien haben sich mit der Effizienz von Einmalfiltern zur Vermeidung einer Kontamination von Spirometern und anderen Geräten in Lungenfunktionstestungen beschäftigt und kamen dabei zu widersprüchlichen Ergebnissen (Effizienz des Filters zwischen 66 und 99,9 %) [590–592]. Kendrick et al. wiesen darauf hin, dass verschiedene auf dem Markt befindliche Pro-

dukte unter Testbedingungen vom Hersteller geprüft wurden, die nicht den vergleichsweise extremen Belastungen, z. B. während der Messung der forcierten Einsekundenkapazität, entsprachen [593]. Auch Canakis et al. fanden erhebliche Unterschiede (mehrere log-Stufen) in der Filtereffizienz im Vergleich der Produkte von 6 verschiedenen Herstellern [594].

2.9 Infektionsrisiken der Bronchoskopie

Bei Patienten mit CF werden diagnostische und therapeutische Bronchoskopien durchgeführt [595–598]. Dabei besteht zum einen das Risiko einer Umgebungskontamination, zum anderen das Risiko einer nosokomialen Übertragung von Infektionserregern auf den bronchoskopierten Patienten [599, 600].

2.10 Infektionsrisiken durch Sondenernährung und PEG-Anlage

Patienten mit CF sind mitunter nicht in der Lage, ihren erhöhten Bedarf an Kalorien und Nährstoffen allein durch regelmäßiges Essen und Trinken zu decken.

In diesem Kontext kann der Grad der Unterernährung den Allgemeinzustand und die Schwere der verschiedenen Manifestationen der CF widerspiegeln und auch prognostisch von Bedeutung sein [54, 601, 602]. Ein Teil der Patienten erhält zur Verbesserung der Ernährungssituation (und damit auch konsekutiv zur Stabilisierung oder Verbesserung der pulmonalen Manifestation der CF [603, 604]) eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) [605]. Die genaue Inzidenz von nosokomialen Infektionen, die mit der Anlage einer PEG bei Patienten mit CF nach Anlage und während des Gebrauchs assoziiert sind, ist nicht bekannt. Aus den bislang publizierten Fallserien mit relativ kleiner Patientenzahl kann nicht abgeleitet werden, dass das mit der PEG-Anlage verbundene Infektionsrisiko bei Patienten mit CF größer ist als in anderen Patientengruppen. Fortunato et al. analysierten retrospektiv den Verlauf bei 760 Kindern und Jugendlichen nach PEG-Anlage (1994–2005) und fanden oberflächliche Wundinfektionen bei 4 % der Kinder vor und bei 20 % der Kinder im weiteren Verlauf nach Entlassung [606]. Robertson et al. beobachteten in einer kleinen Fallserie mit 20 Patienten mit CF keine infektiö-

sen Komplikationen nach PEG-Anlage [607]. Efrati et al. dokumentierten mit der PEG-Anlage assoziierte Infektionen bei 2 von 21 Patienten mit CF (9,5 %) [608]. Andere Studien enthalten keine Informationen zu infektiösen Komplikationen der PEG-Anlage [609]. Chang et al. identifizierten die Atemwegsinfektion durch bakterielle Infektionserreger als einen signifikanten Risikofaktor für eine Wundinfektion nach PEG-Anlage. Die Erreger aus dem Sputum waren in 90 % auch die Erreger der Wundinfektion (PFGE-Typisierung) [610]. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die vor PEG-Anlage allgemein empfohlene antibakterielle Prophylaxe [611–613] bei Patienten mit CF mit einem Antibiotikum durchgeführt werden sollte, das den pulmonalen Kolonisationsstatus berücksichtigt [614]. Kontrollierte randomisierte Studien hierzu liegen nicht vor. Mit MRSA kolonisierte Patienten haben ein signifikant erhöhtes Risiko einer lokalen MRSA-Wundinfektion nach PEG-Anlage [615, 616]. 2 monozentrische Kohortenstudien deuten darauf hin, dass eine vorher durchgeführte Dekolonisationsbehandlung und eine MRSA-wirksame antibakterielle perioperative Prophylaxe die Rate dieser Komplikation senken kann. [617, 618].

2.11. Nicht-invasive Beatmung/ Heimbeatmung

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist eine nicht-invasive (Masken-) Beatmung indiziert, insbesondere um nächtliche Hypoxämien [619] und die damit verbundene Rechtsherzbelastung zu vermeiden [620–622]. Zum Teil wird die CPAP-Beatmung über eine Maske aber auch ergänzend zur Physiotherapie bei akuten schweren Exazerbationen eingesetzt, um eine Intubation des Patienten zu verhindern [623, 624]. Manche Patienten können nur mit Hilfe solcher Verfahren auf der Warteliste zur Lungentransplantation überleben [625]. Bei der Anwendung nicht-invasiver Beatmungsverfahren gelten im Prinzip die gleichen infektionspräventiven Grundregeln, wie sie im Abschnitt zur Inhalationstherapie aufgeführt sind. Auch hier trifft zu, dass die Hersteller von Heimbeatmungsgeräten nach dem Medizinproduktegesetz verpflichtet sind, in den Gebrauchsanweisungen geprüfte und praktikable Methoden zur regelmäßigen hygienischen Aufbereitung in verständlicher Sprache darzustellen [22]. Diese Protokolle sollten nicht einfach

kritiklos übernommen, sondern vom Hygienefachpersonal der Abteilung gründlich geprüft werden [29]. Sehr umfassende und hilfreiche Hinweise zu geeigneten Verfahren der Aufbereitung sind in diesem Kontext vom Fachbereich Respiratorische Heimtherapie im Fachverband SPECTARIS unter dem Titel „Hygienische Anwendung und Aufbereitung von Hilfsmitteln der Respiratorischen Heimtherapie“ 2008 publiziert worden [626].

2.12. Paranasale Sinus Chirurgie

Die Nasennebenhöhlen (NNH) sind bei Patienten mit CF häufig in den bildgebenden Verfahren durch Schleimhautverdickung (nasale und sinusoidale Polyposis) verschattet [627]. Wahrscheinlich geht die bakterielle Kolonisation der Sinus der Kolonisation der tiefen Atemwege voraus [628]. Leung et al. untersuchten retrospektiv die Flora in den NNH und in den tiefen Atemwegen bei 68 Patienten vor und nach Lungentransplantation, bei denen vor der Transplantation eine operative ‚Fokussanierung‘ der NNH stattgefunden hatte. Bei 87 % (n=59/68) wurden die Transplantate mit einer medianen Latenz von 19 Tagen mit *P. aeruginosa* rekolonisiert (diagnostiziert mittels BAL). Die vor der Transplantation durchgeführte Sinuschirurgie erbrachte keinen Vorteil in Bezug auf die Rekolonisation oder das Gesamtüberleben der transplantierten Patienten [629]. Das mit der Sinuschirurgie verbundene Risiko nosokomialer Infektionen ist nicht ausreichend untersucht.

Keck et al. beobachteten als intrakranielle Komplikation einen frontalen Abszess und eine subakute Meningitis bei 26 Kindern und Jugendlichen mit CF nach paranasaler Sinuschirurgie [630].

2.13. Psychosoziale Aspekte und Kommunikation von Infektionsrisiken

Bei den meisten Patienten mit CF ergeben sich im Lauf ihres Lebens Einschränkungen der Lebensqualität durch die Erkrankung, ihre mannigfachen Manifestationen und Komplikationen [631] oder aufgrund therapeutisch notwendiger Interventionen [632]. Trotzdem führen die meisten Menschen mit CF heute ein aktives und weitgehend altersentsprechendes soziales Leben. Es bleibt die Besonderheit der angeborenen Krankheit mit ihrem ungewissen, aber doch progressiven Verlauf, der trotz einer insgesamt deutlich gestiegenen Lebenser-

wartung auch heute noch häufig zum Tod in frühen Jahren führt [14].

Je besser die Patienten und ihre Familien [633] und engen Kontaktpersonen über die Erkrankung und deren Therapie informiert sind, desto besser sind sie auch in der Lage, mit den erkrankungsspezifischen Belastungen langfristig umzugehen [634]. Dies gilt im Besonderen auch für alle Maßnahmen der Infektionsprävention.

Im Mittelpunkt der langfristigen Behandlung von Patienten mit CF stehen die verschiedenen ‚Säulen‘ der CF-spezifischen Prophylaxe und Therapie (Inhalationsbehandlung, autogene Drainage/Physiotherapie/Sport; Enzymsubstitution und angemessene Ernährung; medikamentöse Behandlung von Symptomen und Komplikationen, frühzeitige gezielte Antibiotikatherapie bei Erstbesiedlung mit *P. aeruginosa*) [286]. Die Infektionsprävention sollte als sinnvolle Ergänzung möglichst praxisnah in diese Aktivitäten integriert werden, ohne die Bedeutung der eigentlichen CF-Therapie zu relativieren. Auch Patienten mit CF haben mitunter Schwierigkeiten, sich zur Einhaltung basaler Hygienemaßnahmen im Alltag kontinuierlich zu motivieren. Diese führen ja nicht unmittelbar zu einer Linderung aktueller Symptome, sondern haben die Vermeidung zukünftiger Infektionen zum Ziel [635]. Allzu vielschichtige Anweisungen zu Hygienemaßnahmen können vor dem Hintergrund des ohnehin oft sehr komplexen Behandlungsregimes dazu führen, dass die Patienten überfordert sind. Mitunter fehlt ihnen auch die Zeit, spezielle Maßnahmen der Infektionsprophylaxe in einen einigermaßen ‚normalen‘ Tagesablauf zu integrieren.

Daher ist die Beschränkung auf eine gut überschaubare Zahl möglichst gut belegter Maßnahmen der Infektionsprävention zwingend erforderlich.

Die wissenschaftlich am besten belegte Strategie der Segregation, d. h. die konsequente Trennung von kolonisierten und nicht kolonisierten Patienten mit CF (bezogen auf *P. aeruginosa* und andere wichtige Leitkeime) und die strikte Isolierung kolonisierter Patienten im Krankenhaus kann zu Konflikten zwischen Patienten (sowie deren Familien) und dem Behandlungsteam führen. Allerdings waren in einer australischen Studie (189 Familien) 85 % der Eltern und 63 % der mindestens 12 Jahre alten Kinder und Jugendlichen mit dieser Strategie nach entsprechender Aufklärung einverstanden. Nur 4 % der Eltern

| 2. Risikocharakterisierung

(bzw. 12 % der Jugendlichen) beurteilten die Segregationsstrategie wegen negativer psychosozialer Konsequenzen als negativ. Insbesondere fehlende Kontakte mit anderen Patienten mit CF und die ‚Ausgrenzung und Stigmatisierung der *Pseudomonas*-positiven Patienten‘ wurden als Gründe für die ablehnende Haltung angegeben [636]. In einer weiteren Untersuchung waren nach entsprechender Erläuterung des Hintergrunds 90 % der Eltern und der Patienten mit der Isolierung während der stationären Therapie einverstanden. Beide nahmen die Isolierung als ‚notwendiges Übel‘ in Kauf; die Kinder beklagten sich vor allem über Langeweile und fehlende Spielkameraden [637].

Dem kann zum Beispiel durch Unterricht im Patientenzimmer (Krankenhaus-schule), Clownvisiten und durch das Engagement von Freiwilligen Helfern entgegen-gewirkt werden, die mit Kindern im Krankenhaus spielen. Natürlich müssen alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter auch des in diesem Sinne ‚erweiterten Behandlungsteams‘ über den Grund der Isolierung und die erforderlichen Hygienemaßnahmen informiert sein. Die während der stationären Behandlung erforderliche Einzelunter-bringung wird von Patienten mit CF keineswegs immer als Nachteil empfunden [638], denn sie erlaubt einen ruhigeren und entspannteren Aufenthalt, als in einem Mehrbettzimmer. Die Isolierung aus Gründen der Infektionsprävention hat nicht zwangsläufig eine schlechtere medizinische Versorgung zur Folge [639]; allerdings müssen die personellen und strukturell-organisatorischen Gegebenheiten und die apparative Ausstattung (z. B. Pulsoxymeter, Überwachungsmonitore) angemessen sein.

Um die negativen psychologischen Folgen der Isolierung im Krankenhaus zu begrenzen sind eine erhöhte Frequenz von ärztlichen Visiten und enge Kontakte zum Pflegepersonal nützlich, ebenso wie die Ausstattung der Isolierzimmer mit Internetanschluss (oft bringen die Patienten ihr eigenes Notebook mit) und Fernseher. Falls mit multiresistenten gramnegativen Erregern in den Atemwegen kolonisierte Patienten das Zimmer verlassen, sollten sie im Krankenhaus und in der Spezialambulanz zusätzlich zur guten Händehygiene einen Mund-Nasen-Schutz tragen [640]. Dies geht psychologisch allerdings auch mit dem Risiko einer Stigmatisierung/Ausgrenzung der Patienten einher.

Während die Basisregeln der Infektionsprävention im Krankenhaus, in der Spezialambulanz und in der Praxis vom Behandlungsteam verbindlich definiert werden können, gilt dies nicht für den häuslichen Bereich [641–643]. Die Patienten und ihre Familien müssen daher für den Alltag durch gezielte Aufklärung, Information und Schulung zum eigenverantwortlichen gesundheitsbewussten Handeln motiviert werden. Dies ist ein zeit- und personelaufwändiger Aspekt der Behandlung von chronisch kranken Patienten. Problematisch ist, wenn verschiedene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Behandlungsteams nicht kongruente Maßnahmen der Infektionsprävention vertreten oder die mit bestimmten Verhaltensweisen assoziierten Risiken im Patientengespräch ganz unterschiedlich beurteilen. Aus der Perspektive der Patienten und ihrer Angehörigen ist dies unverständlich, ärgerlich und verwirrend, unter Umständen sogar beängstigend [286, 644, 645]. Besonders häufig geschieht dies bei Fragen, zu deren Beantwortung keine ausreichenden Daten aus wissenschaftlichen Studien zur Verfügung stehen. Die Exposition gegenüber bestimmten opportunistischen Erregern (z. B. *P. aeruginosa*) ist im alltäglichen Lebensumfeld des Patienten jederzeit möglich. Hier besteht in der Risikokommunikation mit den Eltern grundsätzlich die Gefahr einer ‚Beratungsfalle‘ [286]. Nicht auf wissenschaftlicher Evidenz beruhende ärztliche Mitteilungen über Infektionsrisiken, die vor allem auf ‚keimzentrierte‘ Vermeidungsstrategien abzielen, können bei den Eltern und später auch bei den Kindern mit CF ein Gefühl der ständigen, letztlich nicht kontrollierbaren Bedrohung erzeugen. Dieses Gefühl bedingt nachfolgend übertriebene, manchmal irrationale und die Lebensqualität der Kinder und ihrer Familien belastende Verhaltensmuster [286].

Über jeder Sputumanalyse hängt das ‚Damoklesschwert‘ des möglichen Erstdachweises von *P. aeruginosa*. Kommt es – wie bei etwa 75 % der Patienten bis zum Erwachsenenalter zu erwarten – schließlich ‚trotz aller Bemühungen‘ doch zu einer Erstinfektion, geben sich die Eltern die Schuld, weil sie nicht gut genug ‚aufgepasst‘ haben. Einige Eltern meiden sogar die routinemäßig erforderlichen Untersuchungstermine aus Angst vor schlechten Nachrichten. Die ist besonders problematisch, denn im Gegensatz zur chronischen Infektion mit multiresistenten, Alginat-über-

produzierenden Stämmen ist die 1. Kolonisation mit *P. aeruginosa* in den meisten Fällen durch eine antibiotische Therapie dauerhaft zu eradizieren [12].

Das verständliche Bedürfnis der Patienten mit CF, sich gegenseitig zu treffen und über ihre Erkrankung auszutauschen oder auch Freundinnen und Freunde unter den anderen Patienten mit CF zu finden [646], steht im Gegensatz zu den Empfehlungen, die von engen Kontakten zwischen Patienten mit CF abraten [55, 303]. Vor allem Patienten mit CF und langer Anamnese, die relativ spät mit in diesem Kontext problematischen Erregern kolonisiert werden, erleben die mit der Segregation verbundene Abschirmung von anderen Patienten mit CF als deprimierend, diskriminierend [643] und geben sich andererseits oft selbst ‚die Schuld an der Besiedlung‘ (‚mikrobiologische Versager‘) [647].

Das Internet erlaubt es den Patienten mit CF, die Segregation – zumindest was den gegenseitigen Austausch von Meinung, Information und Erfahrung angeht – auf elektronischem Wege zu umgehen. Andererseits können ‚Chatrooms‘ und private Webseiten auch falsche und irreführende Informationen zu Infektions-assoziierten Risiken kommunizieren und damit einen nachhaltig negativen Einfluss auf die Compliance mit Maßnahmen der Infektionsprävention haben [647].

Wenn mehrere Patienten mit CF in der gleichen Familie leben (zum Teil entsteht diese Konstellation auch durch Adoption oder Pflegekinder) können in diesem privaten Lebensumfeld Konzepte der Segregation, die über eine gute Standardhygiene hinausgehen, nicht konsequent durchgehalten werden [308, 648]. Wird dies trotzdem versucht, können die psychosozialen Konsequenzen für alle Familienmitglieder extrem belastend sein [647].

Vor allem während der Adoleszenz (‚Pubertät‘) ergeben sich naturgemäß spezielle Probleme [649], die vor allem die Compliance mit dem verordneten prophylaktischen/therapeutischen Regime betreffen.

Das Bedürfnis nach mehr Beteiligung an Entscheidungsprozessen (Autonomie) und eine ablehnende Haltung gegenüber jedweder Einschränkung des persönlichen Lebens [650] durch bestimmte Präventionsmaßnahmen kennzeichnen diese Behandlungsphase [651]. Auch Maßnahmen, die erwiesenermaßen von erheblichem langfristigen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung sind, werden von den Patienten

ten mit wechselnder Compliance durchgeführt [635].

Koocher haben 3 ‚Typen der Non-Compliance‘ beschrieben:

- Unzureichender Kenntnisstand (fehlende Information oder mangelndes Verständnis derselben);
- psychosozialer Widerstand (der Patient oder sein familiäres Umfeld bzw. wichtige Bezugspersonen lehnen die Maßnahmen wegen ihrer Konsequenzen im Alltag ab);
- anerzogenes Fehlverhalten [652].

Letzteres kann auch auf falschen Vorstellungen über die ‚Schulmedizin‘ [653] oder über die Übertragungswege von bestimmten Infektionserregern [286] beruhen, die innerhalb einer Familie vermittelt werden. Für die Praxis der Infektionsprävention kann diese Unterscheidung hilfreich sein, um herauszufinden, warum die Patienten sich ‚non-compliant‘ verhalten [654].

In **Feriencamps** für CF-Patienten [655] kann es zu einer Übertragung von *P. aeruginosa* [656–659] und *B. cepacia* [342, 660–662] kommen, auch wenn nicht alle Studien hierzu ein erhöhtes Übertragungsrisiko bestätigen [663, 664]. Wenn Standardhygienemaßnahmen eingehalten werden und die Teilnehmer über das Risiko der Übertragung informiert sind, scheinen solche Übertragungen nur selten vorzukommen [656].

Ob der **Besuch öffentlicher Schwimmbäder** für Patienten mit CF mit einem erhöhten Risiko der Infektion zum Beispiel mit *P. aeruginosa* verbunden ist [665], kann zurzeit nicht abschließend beantwortet werden [666]. Die US-amerikanischen Guidelines empfehlen in diesem Kontext ausschließlich eine adäquate Chlorung des Badewassers [55]. Barben et al. untersuchten über 2 Jahre das Wasser öffentlicher Bäder im Kanton St. Gallen. Während 2002 in keiner Probe aus öffentlichen Schwimmbädern *P. aeruginosa* gefunden wurde, waren 2003 7 % der Proben positiv. In 4 % der untersuchten Hydrotherapieanlagen wurde *P. aeruginosa* nachgewiesen [285].

In öffentlichen Schwimmbädern muss nach IfSG § 37 Abs. 2 der gesamte Aufbereitungsprozess und die Chlorung des Badewassers dem aktuellen Stand der Technik (DIN 19643) entsprechen und regelmäßig überprüft werden. Zuständig und auskunftspflichtig ist (neben dem Betreiber) das Gesundheitsamt. Der Nachweis von *P. aeruginosa* im Badewasser hat eine Sperrung des Beckens für den Publikumsverkehr zur Folge [667]. Die entsprechende

Empfehlung des Umweltbundesamtes gilt in gleicher Weise für Schwimmbäder in Schulen und Rehabilitationseinrichtungen.

Zunehmend mehr Patienten mit CF erreichen das **Erwachsenenalter** [668] und bei einigen wird die CF sogar erst im Erwachsenenalter diagnostiziert [669]. Die zuständigen Ärztinnen und Ärzte für pädiatrische und für erwachsene Patienten mit CF sollten eng zusammenarbeiten und möglichst keine widersprüchlichen Empfehlungen zur Infektionsprävention geben [670].

Erwachsene Patienten mit CF sind oft normal berufstätig und haben eine eigene Familie [671]. Frauen mit CF können schwanger werden und gesunde Kinder zur Welt bringen [672]. Waine et al. befragten 94 erwachsene Patienten mit CF; 54 %, 36 % und 46 % gaben an, ‚keine Vorstellung‘ von dem Risiko einer Infektion durch Erreger aus dem *B. cepacia*-Komplex, epidemisch-übertragbare *P. aeruginosa* und MRSA zu haben. 25–33 % waren sich über die möglichen negativen Konsequenzen einer solchen Infektion nicht bewusst. Etwa ein Drittel dieser Patienten mit CF pflegten regelmäßige soziale Kontakte zu anderen Patienten mit CF, 6,5 % sogar während der Physiotherapie oder während des Gebrauchs von Inhalationsgeräten [646]. Diese und andere Studien bestätigen, dass es auch bei Jugendlichen und erwachsenen (selbstbestimmten) Patienten mit CF einen erheblichen Informations- und Schulungsbedarf in Bezug auf infektionspräventive Maßnahmen gibt [673, 674].

Verma et al. haben an 4 sehr eindrücklichen Kasuistiken dargestellt, warum Patienten mit CF, die eine **Fernreise** planen, sich vorher unbedingt von ihren behandelnden Ärztinnen und Ärzten medizinisch beraten lassen sollten, dabei geht es auch um das Risiko Reise-assoziiierter Infektionen [675, 676].

Walters et al. diskutieren die Frage, ob es spezielle infektiologische Gründe dafür gibt, dass Patienten mit CF nicht als Ärztinnen oder Ärzte, Krankenschwestern oder -pfleger oder in anderen Aufgabenfeldern des Gesundheitssystems mit engem Patientenkontakt (‚healthcare worker‘, HCW) arbeiten sollten [677].

Die Tätigkeit eines Patienten mit CF als HCW erhöhte in einer Studie aus Liverpool das Risiko einer MRSA-Kolonisation [219]. Zum Zeitpunkt dieses Kommentars (2002) konnten die Autoren keinen einzigen pub-

lizierten Fallbericht identifizieren, in dem von einem kolonisierten HCW mit CF sporadische Infektionen oder nosokomiale Ausbrüche ausgegangen waren [678]. In der Zwischenzeit ist nur der Bericht von Downey et al. zu Problemen der MRSA-Dekolonisation bei einem HCW mit CF erschienen [210]. Solche Probleme kann es auch bei nicht an CF erkrankten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Behandlungsteams geben und sie erfordern dann – genau wie in dem von Downey et al. berichteten Fall – individuelle Lösungsansätze [209].

Auch Patienten mit CF, die chronisch mit *P. aeruginosa* oder mit MRSA kolonisiert sind, haben einen Anspruch auf medizinisch indizierte Rehabilitationsmaßnahmen. Die pädiatrischen Fachgesellschaften und die KRINKO nehmen mit Sorge zur Kenntnis, dass viele Rehabilitationskliniken bestimmte Patienten aufgrund einer Besiedlung mit multiresistenten Erregern (MRE) ablehnen. Gemeinsam mit den Kostenträgern und dem zuständigen Hygienefachpersonal sollten die baulich-funktionellen, personellen und strukturell-organisatorischen Voraussetzungen dafür geschaffen werden, dass auch MRE-kolonisierte Patienten eine medizinisch indizierte Rehabilitationsbehandlung erhalten können.

3. Prävention

3.1. Information und Schulung

- Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aller an der Behandlung von Patienten mit CF beteiligten Berufsgruppen sollen – ihrem Tätigkeitsbereich entsprechend – angemessen über den Hintergrund und die konkrete Durchführung der hier empfohlenen infektionspräventiven Maßnahmen informiert sein.
- Dazu werden regelmäßige Schulungen des gesamten Behandlungsteams oder auch gezielte Schulungen einzelner Berufsgruppen (z. B. Physiotherapeuten) empfohlen, da ohne eine aktive Schulungs- und Informations- und Supervisionsstrategie die komplexen Inhalte dieser Empfehlung nicht ausreichend in alltägliches Handeln übersetzt werden können [679]. **(Kat. II)**
- An solchen Schulungen sollte auch das in diesem Bereich (Station und Spezialambulanz) zuständige Hygienefachpersonal teilnehmen. Regelmäßige Schulungen des Behandlungsteams zu Standardhygienemaßnahmen gehören ohnehin zu den Aufgaben des Hygienefachpersonals [29].
- Möglichst viele der im klinischen Alltag oder auch im häuslichen Umfeld relevanten Maßnahmen der Infektionsprävention bei Patienten mit CF sollen im Behandlungsteam gemeinsam abgestimmt und festgelegt werden, so dass es in Patientengesprächen nicht zu widersprüchlichen Empfehlungen durch verschiedene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Behandlungsteams kommt [644, 645, 680]. **(Kat. II)**
- Eine unzureichende Information der Patienten und ihrer Familien kann zu erheblichen Konflikten und sehr zeitraubenden Diskussionen im klinischen Alltag führen, insbesondere was die Segregation und Isolierung von Patienten mit CF angeht, die mit bestimmten übertragbaren Krankheitserregern kolonisiert oder infiziert sind. Je besser die Patienten und ihre Angehörigen informiert werden, desto eher halten sie sich an die entsprechenden Empfehlungen [637]. Daher sollen Patienten mit CF bzw. ihre Familien und engen Kontaktpersonen angemessen über den Hintergrund spezieller Isolierungsmaßnahmen informiert werden **(Kat. IB)**.
- Wie bei anderen Patientengruppen mit chronischen Erkrankungen sollen auch bei Patienten mit CF Untersuchungster-

mine in der Spezialambulanz und stationäre Aufenthalte zur Information und Schulung über die relevanten Erreger und angemessene Maßnahmen der Infektionsprävention genutzt werden. **(Kat. II)**

3.2. Standardhygienemaßnahmen inklusive hygienische Händedesinfektion

Bei der Behandlung von Patienten mit CF besteht die unbedingte Notwendigkeit, **Standardhygienemaßnahmen** (siehe Definition) konsequent umzusetzen. Dies gelingt nicht, wenn es in einer Abteilung zu viele unterschiedliche Vorgehensweisen gibt, die nach Gutdünken der gerade zuständigen Mitarbeiter zum Einsatz kommen. Daher sollte sich das Behandlungsteam in Absprache mit dem Hygienefachpersonal auf bestimmte, einheitliche Vorgehensweisen einigen, die für alle (auch für Ärzte, Oberärzte und Chefärzte, Konsiliarärzte, Physiotherapeuten usw.) verbindlich sind.

3.2.1 Händehygiene

- Die Mitteilung ‚Händehygiene‘ der KRINKO [681] bzw. die konkreten Hinweise zu deren Umsetzung in ambulanten und stationären Versorgungsbereichen des jeweiligen Zentrums sollten allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bekannt sein. **(Kat. IB)**
- Zumindest einmal jährlich durchgeführte Schulungen [38] des gesamten Personals zur Händehygiene mit praktischen Übungen zur Durchführung und Hinweisen zu den Themen Hautschutz und Hautpflege werden empfohlen. **(Kat. IB)**
- Bei Schulungen kann der auf die Anzahl der Patienten bezogene Verbrauch an Händedesinfektionsmittel genutzt werden, um die tatsächliche Compliance bei der hygienischen Händedesinfektion zu verdeutlichen [682] **(Kat. II)**. Zusätzlich sollte das Hygienefachpersonal zumindest stichprobenartig eine direkte Supervision der Compliance durchführen [683, 684]. **(Kat. IB)**
- Pflegepersonal mit Leitungsverantwortung, die leitenden Ärztinnen und Ärzte der Abteilung sowie das Hygienefachpersonal müssen in ihrem Verantwortungsbereich kontinuierlich auf die Umsetzung der Händedesinfektion als einer der wichtigsten Maßnahmen in der Prävention von Infektionsübertragungen achten und selbst mit gutem Beispiel vorangehen [683, 685, 686]. **(Kat. IB)**

Neuere Untersuchungen zeigen, dass individualisierte, gegenüber der sogenannten ‚6-Schritte-Methode‘ deutlich vereinfachte Techniken der Händedesinfektion, genauso effektiv sind und die Compliance verbessern [687–689]. Die ‚6-Schritte-Methode‘ wurde zur normierten Prüfung von Händedesinfektionsmitteln und nicht primär für die Anwendung in der klinischen Praxis entwickelt.

- Die vom Anwender bei der hygienischen Händedesinfektion präferierte individuelle Methode der vollständigen Benetzung beider Hände mit einer ausreichenden Menge an Händedesinfektionsmittel sollte während der Schulung durch das Hygienefachpersonal mit einer fluoreszierenden Testsubstanz auf Benetzungslücken geprüft werden [684]. **(Kat. II)**
- Die Haut- (zum Patienten) und die Hand- (vom Arzt) Kontaktflächen von Stethoskopen [690] sollen vor und nach jedem Patientenkontakt mit einem Alkoholtuch oder mit Händedesinfektionsmittel desinfiziert werden [159].
- Spender für Händedesinfektionsmittel müssen patientennah in ausreichender Zahl in Patientenzimmern, im Schleusenbereich von Isolierzimmern, in Untersuchungszimmern und Räumlichkeiten zur Lungenfunktionsdiagnostik, zur Inhalationstherapie- und zur Gewinnung von (induzierten) Sputumproben aber auch im Wartebereich der Spezialambulanz (für die Patienten!) verfügbar sein. **(Kat. IB)**
- Auch die Patienten und ihre engen Kontaktpersonen sollen über die besondere Bedeutung der Händedesinfektion informiert werden, die Technik der Händedesinfektion erlernen und sich in Kliniken und Spezialambulanzen die Hände in der Regel nicht waschen, sondern desinfizieren. **(Kat. II)**
- Patienten mit CF bzw. deren Angehörige sollten auch im privaten Bereich eine hygienische Händedesinfektion durchführen, wenn dies der reguläre Ablauf behandlungspflegerischer Maßnahmen erfordert **(Kat. II)**, z. B. vor dem Abtrocknen von aufbereitetem Inhalationszubehör, vor der Zubereitung von Inhalationslösungen, vor aseptischen Tätigkeiten im Rahmen der Heim-i.v.-Therapie (Antibiotika).
- Den behandelnden Ärzten sollte es möglich sein, Händedesinfektionsmittel zur gezielten Anwendung im privaten Umfeld so zu rezeptieren, dass die Kosten von den Krankenkassen (und nicht nur im Rahmen

einer monatlichen Pauschale der Pflegeversicherung) übernommen werden. **(Kat. II)**

3.2.2 Mund-Nasen-Schutz, Schutzkittel

- Patienten mit akuter Exazerbation der Lungenmanifestation einer CF und Patienten mit CF, die mit einem übertragbaren Infektionserreger kolonisiert sind, sollen in Wartebereichen der Spezialambulanz und außerhalb des Isolierzimmers einen Mund-Nasen-Schutz (MNS) tragen. Passende Modelle sind auch für Klein- und Schulkinder erhältlich, die möglichst früh (ab dem 3. Lebensjahr) spielerisch an das Tragen eines MNS herangeführt werden sollten. **(Kat. II)**
- Das Hygienefachpersonal sollte bei Begleitungen der stationären und ambulanten Bereiche, in denen Patienten mit CF behandelt werden, auch auf den angemessenen und korrekten Einsatz des MNS achten [691, 692].
- Geeignete Schutzkleidung (MNS, Schürzen, Kittel) soll vom Personal nicht generell, sondern bei engem Kontakt patientenbezogen zur Eindämmung bestimmter übertragbarer Infektionserreger (z. B. *P. aeruginosa*, Erreger des *Burkholderia cepacia*-Komplexes, MRSA, respiratorische Viren, wie RSV oder Influenzavirus), getragen werden [20, 693]. **(Kat. IB)**

3.2.3 Umgebungsdesinfektion

Hierzu wird auf die KRINKO-Empfehlung ‚Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen‘ verwiesen [21].

- Alle Oberflächen inklusive des Fußbodens müssen leicht zu reinigen und zu desinfizieren sein. **(Kat. IB)**
- Polstermöbel, Teppichböden und Topfblumen sind in Spezialambulanzen und klinischen Einheiten zur stationären Therapie von Patienten mit CF als Einrichtung ungeeignet. **(Kat. IB)**
- Für die Umsetzung der Anforderungen der o. a. KRINKO wird empfohlen, den gesamten Ablauf der Reinigung und Desinfektion der Patientenumgebung (unabhängig vom Thema Krankenhauszertifizierung) mit einem strukturierten Qualitätsmanagement-Konzept zu unterlegen [517, 694–696]; das Hygienefachpersonal und Vertreter des Behandlungsteams sollten an der Entwicklung dieses Konzepts beteiligt werden. **(Kat. IB)**
- Um den besonders hohen Anforderungen in Spezialambulanzen und klinischen Ein-

heiten zur stationären Therapie von Patienten mit CF genügen zu können, muss – vom Hygienefachpersonal geschultes und beaufsichtigtes – Reinigungspersonal mit angemessener Stundenzahl zur Verfügung stehen, das spezielle Instruktionen im Hygieneplan verstehen und umsetzen kann. **(Kat. IB)**

- Spezielle Anforderungen an die Umgebungsdesinfektion bei der ambulanten und stationären Behandlung von Patienten mit CF, die mit übertragbaren Infektionserregern kolonisiert oder infiziert sind, sollten in Absprache mit dem Krankenhaushygieniker in den entsprechenden erregerspezifischen Isolierungsstandards [44, 156, 157, 452, 695–699] schriftlich festgelegt werden (tägliche Routine- und Schlussdesinfektion nach Entlassung). **(Kat. IB)**
- Die Umgebungsdesinfektion in physiotherapeutischen Behandlungseinheiten für Patienten mit CF muss ebenfalls in einem Hygieneplan schriftlich festgelegt und vom Hygienefachpersonal kontrolliert werden. **(Kat. IB)**
- Die Routinewischdesinfektion von kontaminierten Oberflächen und Handkontaktflächen sollte mit ‚ready-to-use‘-Tüchern aus größeren Gebinden erfolgen, die mit einem z. B. vom VAH gelisteten Desinfektionsmittel aus dezentralen Dosierautomaten getränkt sind [43]. **(Kat. III)**
- Das Personal soll bei der Umgebungsdesinfektion saubere Einmalhandschuhe zum Schutz vor Hautschäden und Sensibilisierungen tragen [700]. **(Kat. IV)**

Zahlreiche Untersuchungen haben die Kontamination von Computer-Bedienoberflächen (Tastatur, Maus, berührungsgesteuerte Monitore) mit nosokomialen Krankheitserregern nachgewiesen [156, 157, 701–705].

Nach Brandt können Standard-PC-Tastaturen mit ready-to-use‘-Tüchern, die mit einem geeigneten Flächendesinfektionsmittel getränkt sind, einfach und effizient wischdesinfiziert werden, ohne dass es zu einer funktionellen Beeinträchtigung der Geräte kommt [706]. Die unbedingt im Hygieneplan festzulegende Frage ist, wer dies womit, wie oft und wann durchführt, da das Reinigungspersonal wegen befürchteter Materialschäden oft hierzu nicht berechtigt ist.

- Patientennahe Bedienoberflächen (Tastatur, Maus, Steuerungselemente von PC-Spielen) sollen in den Hygieneplan mit einbezogen und nach einem dort festge-

legten Protokoll mit ‚ready-to-use‘-Tüchern wischdesinfiziert werden. **(Kat. II)**

- Eine Wischdesinfektion von Bedienoberflächen (Tastatur, Maus, Steuerungselemente von PC-Spielen) zwischen jedem Gebrauch durch unterschiedliche Patienten wird zusätzlich zur hygienischen Händedesinfektion empfohlen. **(Kat. II)**

Solange es sich nicht um Isolate mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen handelt, ist eine gute klinische Praxis in Bezug auf die Beachtung von Standardhygienemaßnahmen (inklusive des Tragens eines MNS im engen Kontakt zu symptomatischen Patienten mit Atemwegsinfektion) ausreichend, um das Risiko einer Übertragung folgender Infektionserreger bei Patienten mit CF zu minimieren (Einzelheiten siehe Kapitel Risikocharakterisierung):

- Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus*
- *Nocardia* spp.
- Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*)
- *Streptococcus agalactiae* (B-Streptokokken)
- Streptokokken der *S. milleri*-Gruppe
- *Achromobacter xylosoxidans*
- *Bordetella* spp.
- *Burkholderia pseudomallei*
- *Burkholderia gladioli*
- *Chryseobacterium* spp.
- *Haemophilus influenzae*
- *Inqulinus limosus*
- *Pandora* spp.
- *Ralstonia* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Candida* spp.
- *Scedosporium* spp.
- *Exophiala (Wangiella) dermatitidis*
- Nicht tuberkulöse Mykobakterien

3.3. Hygienefachpersonal

- Spezialambulanzen und stationäre Behandlungseinheiten, die Patienten mit CF behandeln, müssen Hygienefachkräfte (HFK) mit einer dem Patientenaufkommen angemessenen wöchentlichen Stundenzahl vor Ort zur Verfügung gestellt werden [29].
- Bei der Berechnung des Bedarfs an HFK sind die Isolierzimmer in stationären Behandlungseinheiten für Patienten mit CF der Risikogruppe A der KRINKO-Empfehlung zum Hygienemanagement zuzuordnen [29].
- Den Einrichtungen wird empfohlen, Verantwortlichkeiten und Zuständigkeiten des Hygienefachpersonals auch in diesem Behandlungskontext im Rahmen des ein-

- richtungsinternen Qualitätsmanagements zugeschnitten auf die individuellen Gegebenheiten schriftlich festzulegen [29].
- Eine wichtige Aufgabe der HFK in Zusammenarbeit mit dem zuständigen Krankenhaushygieniker ist die Erstellung und regelmäßige Aktualisierung eines Hygieneplans [38] für den ambulanten und stationären Behandlungsbereich in enger Zusammenarbeit mit dem Krankenhaushygieniker und den Anwendern vor Ort [29]. **(Kat. IV)**
 - Zusätzlich ist das Hygienefachpersonal auch für die Hygienestandards in speziellen diagnostischen Abteilungen, wie der Bronchoskopie [596, 598] und der Endoskopie verantwortlich (siehe Empfehlungen zur baulich-funktionellen Ausstattung von Endoskopieeinheiten [707] und Empfehlungen zur Aufbereitung flexibler Endoskope und endoskopischen Zusatzinstrumentariums [708])
 - Wenn sich pflegerisches Leitungspersonal im ambulanten und stationären Bereich für Patienten mit CF als ‚Hygienebeauftragte in der Pflege versteht‘ und regelmäßig fortbildet, kann es im klinischen Alltag wichtige Mittler- und Multiplikator-, aber auch Kontroll- und Supervisionsfunktionen übernehmen und ganz entscheidend zur Akzeptanz und Umsetzung empfohlener Maßnahmen der Infektionsprävention beitragen [29].
 - Auf Seiten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte sollte dem Hygienebeauftragten Arzt der Einrichtung auch eine Ärztin/ein Arzt aus dem CF-Behandlungsteam (möglichst in oberärztlicher Funktion) in besonderer Weise für die Umsetzung und Weiterentwicklung infektionspräventiver Konzepte verantwortlich sein [29].

3.4. Baulich-funktionelle und strukturell-organisatorische Voraussetzungen des Konzepts der Segregation und Isolierung

- Patienten mit CF sollen im stationären Bereich – wenn immer möglich – im Einzelzimmer betreut werden [55, 56, 258, 574, 638] (als Einzelzimmer nutzbares Zimmer mit eigenem Bad und Toilette mit entsprechenden Händedesinfektionspendern und einem ausreichend groß dimensionierten Eingangsbereich, in dem ggf. Kittel, Handschuhe und MNS angelegt und vor Verlassen des Zimmers entsorgt werden können). **(Kat. IB)**
- Patienten mit CF, die mit kontagiösen Infektionserregern kolonisiert oder infiziert sind, werden in einem als Einzelzimmer nutzbaren Zimmer nach Barrierestandards isoliert, die sich aus dem Übertragungsweg des jeweiligen Erregers [49, 50] ergeben. **(Kat. IB)**
- Eine Kohortierung von CF-Patienten, die mit Erregern der gleichen Spezies kolonisiert oder infiziert sind, ist nur dann angemessen, wenn sie aus derselben Familie stammen. **(Kat. II)**
- Patienten mit CF, mit bestimmten kontagiösen Infektionserregern (insbesondere mit *P. aeruginosa*, Erregern des *B. cepacia*-Komplexes und MRSA) kolonisiert oder infiziert sind, sollen in Ambulanzen, im stationären Versorgungsbereich (inklusive der Physiotherapie und der radiologischen Diagnostik) nicht in engen Kontakt zu anderen Patienten mit CF kommen. **(Kat. IA)**
- Da bei Säuglingen und Kleinkindern mit CF aus medizinischen Gründen Mütter oder Väter (allgemein: eine Begleitperson) mit aufgenommen werden müssen, sind die Krankenzimmer so zu dimensionieren, dass neben dem Bett des Patienten eine Elternliege aufgestellt werden kann, ohne dass die Pflege des Kindes (v. a. im Nachtdienst) hierdurch unverhältnismäßig erschwert wird oder zusätzliche Infektionsrisiken entstehen.
- Sanitärräume müssen ausreichend be- und entlüftet und desinfizierend gereinigt werden, damit sie nicht zum Reservoir für Schimmelpilze werden. **(Kat. II)**
- Alle sanitären Anlagen müssen in den Hygieneplan der Station aufgenommen und zumindest täglich wischdesinfiziert werden. **(Kat. II)**
- Die Verwendung von Duschvorhängen ist zu vermeiden, da diese zu einem Reservoir für Schimmelpilze und Biofilmbildende Bakterien werden können und sich nur sehr aufwändig desinfizierend reinigen lassen. **(Kat. II)**

Kein Patient darf aufgrund der Besiedlung oder Infektion mit einem übertragbaren und/oder multiresistenten Infektionserreger eine qualitativ schlechtere medizinische Versorgung erhalten. Hieraus ergeben sich vor allem in pädiatrischen Behandlungszentren erhebliche Anforderungen in Bezug auf die Verfügbarkeit von Einzelzimmern zur Isolierung [709] und in Bezug auf die angemessene Ausstattung mit gut ausgebildetem Fachpersonal [710]. Systematische Übersichtsarbeiten [55, 57], ak-

tuelle Empfehlungen [451, 452] und epidemiologische Studien [453, 454] liefern gute Argumente **(Kat. IB)** für

- eine kontinuierliche gezielte Surveillance des Resistenzprofils gramnegativer Erreger bei Patienten mit CF;
- eine separate Rückmeldung über das Vorkommen (bezogen auf die einzelnen Patienten) und die Prävalenz multiresistenter Isolate an das Behandlungsteam;
- die Markierung der (elektronischen) Patientenakte bei Kolonisation oder Infektion mit infektionsepidemiologisch relevanten Infektionserregern;
- die Isolierung von Patienten mit CF, die mit ESBL-bildenden oder multiresistenten gramnegativen Erregern kolonisiert sind nach einem schriftlich fixierten Hygienestandard [49, 50, 452].
- Jede intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit CF [711] sollte – wenn möglich – in einem Einzelzimmer in Kontaktisolierung (mit Mund-Nasen-Schutz bei engem Kontakt) durchgeführt werden [712, 713]. **(Kat. II)**
- Im Unterschied zur Situation bei hochgradig immunsupprimierten Patienten [30] wird zur Prävention von mit *Aspergillus* spp. assoziierten Erkrankungen in Behandlungseinheiten für Patienten mit CF keine spezielle raumlufttechnische Ausstattung zur Filtration der Luft empfohlen [55]. **(Kat. III)**

Da Aspergillen als opportunistische Pathogene bei Patienten mit CF durchaus klinisch relevant sind, sollte jedoch eine massive Exposition der Patienten durch Reservoir im Umfeld von Spezialambulanzen und stationären Abteilungen (z. B. nach Wasserschäden) unbedingt vermieden werden.

- Das Behandlungsteam sollte in Zusammenarbeit mit dem Hygienefachpersonal [29] potenzielle Reservoirs einer Freisetzung von *Aspergillus* spp. und anderen Schimmelpilzen zeitnah identifizieren und eine Sanierung durchführen lassen **(Kat. II)**.

3.4.1. *P. aeruginosa* und *B. cepacia*-Komplex (Bcc) in der Raumluft

In mehreren Studien wurden von Patientenzimmern, im angrenzenden Stationsflur und in Physiotherapieräumen, die von Patienten mit CF genutzt wurden, *P. aeruginosa* [158, 160, 297] und Infektionserreger des Bcc [354–356] auch in der Raumluft nachgewiesen, und zwar bis zu 3 h nachdem die Patienten ihr Zimmer verlassen

hatten [298, 299]. Neben den sich daraus ergebenden intensivierten Anforderungen an die desinfizierende Reinigung [357] der Patientenumgebung sind diese Daten ein wichtiges zusätzliches Argument dafür, mit *P. aeruginosa* kolonisierte Patienten mit CF in Spezialambulanzen von anderen Patienten abzuschirmen (Segregation) und stationär in einem Einzelzimmer zu betreuen (Isolierung).

- Ob in CF-Abteilungen und CF-Spezialambulanzen spezielle raumluftechnische Vorkehrungen getroffen werden sollten, um die aerogene Ausbreitung kontaminierter Aerosole zu unterbinden, ist bisher eine ungelöste Frage [303]. **(Kat. III)**
- Nach der Entlassung eines Patienten mit CF, der in den Atemwegen mit *P. aeruginosa* oder Infektionserregern des Bcc-Komplexes kolonisiert oder infiziert ist, sollte das Isolierzimmer bei geschlossener Tür zum Flur erst für 30 min gut gelüftet werden, bevor die Schlussdesinfektion erfolgt. **(Kat. III)**
- Wenn bei Krankenhausneubauten oder bei einer Kernsanierung eine Neuplanung entsprechender Einheiten erfolgt, sollte eine raumluftechnische Ausstattung der Isolierzimmer für Patienten mit CF (und zumindest eines Teils der Untersuchungszimmer in den Spezialambulanzen für Patienten mit CF) erwogen werden.
- Die Zimmer sind gegenüber der Schleuse bzw. dem Stationsflur mit negativer Druckdifferenz zu führen, damit die Luft nicht aus dem Zimmer hinaus auf die Station oder in die Ambulanz gelangt. **(Kat. III)**

3.4.2. Bcc-Kontamination von Antiseptika

- Da opportunistische Pathogene des Bcc in bestimmten Desinfektionsmittellösungen (v. a. in Chlorhexidin- und Polyvidoniodhaltigen Präparaten) und Chlorhexidin-haltigen Mundspüllösungen [352] überdauern können [348], müssen diese bei nosokomialen Ausbrüchen [350] als potenzielle Umgebungsreservoirs überprüft werden. **(Kat. II)**
- Auch an die Möglichkeit eines Pseudoausbruchs [351] durch kontaminierte Desinfektionsmittel sollte gedacht werden. **(Kat. II)**
- Vom Hersteller geschlossen gelieferte Gebinde mit Antiseptika sollten, wenn es sich um Flaschen mit Sprühaufsatz handelt, nicht aufgeschraubt und auf keinen Fall aus größeren Gebinden nachgefüllt werden. **(Kat. II)**

3.4.3. *C. difficile*

- Bei Patienten mit CF und nosokomialer Diarrhö oder anderen akuten, schwerwiegenden abdominellen Problemen, sollte auch eine Untersuchung des Stuhls auf *C. difficile*-Toxine erfolgen **(Kat. IB)**.
- Die Empfehlungen des Robert Koch-Institutes zu Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Durchfällen aufgrund von toxinbildendem *C. difficile* [714, 715] gelten in gleicher Weise für die Behandlung von Patienten mit CF (siehe hierzu auch Vonberg et al. 2008 [698], Kampf 2008 [716]) und Ellinson et al. 2010 [715]). **(Kat. IB)**

3.5. Prävention Wasserassoziierten Infektionen

- Wasser, das in Spezialambulanzen und klinischen Einheiten zur stationären Therapie bei der Pflege von Patienten mit CF eingesetzt wird (Waschen, Duschen, Mundpflege), darf keine Krankheitserreger [277, 468], insbesondere keine *Pseudomonas* spp. [275, 276, 678, 717] und keine anderen opportunistischen gramnegativen Krankheitserreger enthalten. **(Kat. IB)**
- Dies gilt auch für Wasser, mit dem Inhalationszubehör vor der Trocknung und kontaminationsgeschützten Lagerung nach der Desinfektion abgespült wird [396]. **(Kat. II)**
- Auch ‚destilliertes Wasser‘ kann mit Krankheitserregern kontaminiert sein und sollte daher nicht zum Abspülen zuvor desinfizierten Inhalationszubehörs verwendet werden [565, 571, 572]. **(Kat. II)**
- Sofern die Einhaltung der Empfehlungen des Umweltbundesamtes [718, 719] für patientennahe Wasserentnahmestellen nicht gewährleistet werden kann, sollte zur Pflege von Patienten mit CF im Krankenhaus nur steriles oder sterilfiltriertes Wasser verwendet werden. **(Kat. II)**
- Hierzu wird, sofern kein anderes geeignetes Verfahren bereitsteht, der Einsatz endständiger Bakterienfilter empfohlen [277, 468, 720, 721]. **(Kat. II)**
- Bei der Verwendung endständiger ‚Point-of-Care‘-Bakterienfilter sollte durch einen ausreichenden Abstand zwischen der Armatur und dem Becken und durch Schulung des Personals (auch der Reinigungskräfte) sowie der Patienten eine Kontamination des Filters von außen vermieden werden. **(Kat. II)**
- Waschbecken (Handwaschplätze) sollen prinzipiell so konstruiert sein, dass sie

freihändig bedient werden können, der Wasserstrahl nicht direkt in den Ablauf zielt [276], kein Überlauf vorhanden ist und Oberflächen in der Umgebung des Waschbeckens nicht durch Spritzwasser kontaminiert werden [278]. **(Kat. II)**

- Trinkbrunnenanlagen mit Karbonisierung sind zulässig, wenn sie mit Bakterienfiltern und automatischer Hahndesinfektion ausgestattet sind (belegt durch aussagekräftige, im Routinebetrieb erhobene Gutachten unabhängiger Hygieneinstitute). Die hygienisch-mikrobiologische Überwachung solcher Anlagen durch das Hygienefachpersonal [29] sollte im Hygieneplan schriftlich festgelegt werden. **(Kat. II)**
- In Schwimmbädern oder Wassertherapiebädern, die im Krankenhaus oder in Rehabilitationskliniken von Patienten mit CF genutzt werden, muss nach IfSG § 37 Abs. 2 der gesamte Aufbereitungsprozess und die Chlorung des Badewassers dem aktuellen Stand der Technik (DIN 19643) entsprechen [667] und regelmäßig überprüft werden [722]. **(Kat. IV)**. Die Überwachung solcher nicht ausschließlich privat genutzter Bäder obliegt dem Gesundheitsamt, bei Nachweis von *P. aeruginosa* ist das Bad für Patienten mit CF zu schließen, bis die Kontaminationsquelle gefunden und beseitigt wurde [667].

3.6. Aufarbeitung von Medizinprodukten insbesondere von Filtern zur Vermeidung einer Kontamination diagnostischer Apparaturen

- Das alleinige Abspülen mit Leitungswasser dekontaminiert die Gerätschaften nicht ausreichend und kann zu einer Kontamination der Medizinprodukte mit Infektionserregern aus Trinkwasserauslässen führen [568]. **(Kat. II)**
- Auch ‚destilliertes Wasser‘ kann mit Krankheitserregern kontaminiert sein und sollte daher nicht zum Abspülen zuvor desinfizierten Inhalationszubehörs verwendet werden [565, 571, 572]. **(Kat. II)**
- Die Dekontamination von Inhalationszubehör mit Haushaltssessig wird nicht empfohlen, da wichtige Erreger durch Haushaltssessig nicht abgetötet werden [571]. **(Kat. II)**
- Der Aspekt einer einfachen, sicheren und materialverträglichen Methode der Aufbereitung von Inhalationsgeräten („4 Schritte“, siehe Risikocharakterisierung)

- sollte mit dem Hygienefachpersonal der Abteilung im Detail besprochen [29] und beim Rezeptieren von Inhalationsgeräten und -zubehör beachtet werden. **(Kat. IB)**
- Die Patienten und ihre Familien müssen in die Methode der Aufbereitung eingewiesen werden; für die Desinfektion im häuslichen Umfeld sind bestimmte Vaporisatoren (ursprünglich für Babyflaschen) geeignet. **(Kat. IB)**
 - Auch bei der Anschaffung neuer Geräte für die Spezialambulanz und den stationären Versorgungsbereich empfiehlt es sich, Hygieneaspekte zu berücksichtigen und die notwendigen Hygienemaßnahmen mit dem Krankenhaushygieniker abzustimmen. **(Kat. II)**
 - Die Wirksamkeit der Aufbereitung von Inhalationszubehör sollte in Hochrisikobereichen (wie z.B. Behandlungseinheiten für Patienten mit CF) mittels regelmäßiger Kontrollen durch das Hygienefachpersonal evaluiert werden [574]. **(Kat. II)**
 - Beim Handkontakt zu und bei der Aufbereitung von bereits benutztem Inhalationszubehör, das im Patientenzimmer zwischengelagert wird, müssen zusätzlich zur hygienischen Händedesinfektion saubere Einmalhandschuhe getragen werden. **(Kat. IB)**
 - Bei der Zubereitung von Inhalationslösungen, die prinzipiell steril sein sollen, sind die Grundprinzipien der Händehygiene und des aseptischen Arbeitens zu beachten. **(Kat. IB)**
 - Inhalationslösungen sollten bei Patienten mit CF patientenbezogen genutzt werden, auch wenn es sich um Mehrdosiszubereitungen handelt. **(Kat. II)**
 - Für Medizinprodukte, die in der Lungenfunktionsdiagnostik eingesetzt werden (z. B. Spirometer, Bodyphletismographie) muss es einen mit dem Hygienefachpersonal abgestimmten, schriftlich festgelegten Hygieneplan geben, damit diese Medizinprodukte nicht zur Quelle einer nosokomialen Erregerübertragung werden. **(Kat. II)**
 - Bei Verwendung von Einmalfiltern hinter dem Mundstück eines Spirometers ist darauf zu achten, dass Gutachten von unabhängigen Instituten vorliegen, in denen die Effizienz der Filter unter praxisnahen Prüfbedingungen nachgewiesen wurde. **(Kat. II)**
 - Bei jedem Handkontakt mit einem mit Atemwegssekreten kontaminierten Mundstück (oder Filter) müssen zusätzlich zur hygienischen Händedesinfektion saubere Einmalhandschuhe getragen werden. **(Kat. IB)**
 - Bronchoskope und weitere, in diesem Zusammenhang eingesetzte Medizinprodukte (wie z. B. Biopsiezangen [723]) müssen sachgerecht aufbereitet werden [22, 724], um eine Erregerübertragung auf nachfolgende Patienten [599, 725–727] zu verhindern. **(Kat. IB)**
 - Gemäß § 2 Medizinprodukte-Betreiber-Verordnung (MPBetreibV) dürfen Medizinprodukte nur von Personen angewendet werden, die dafür die erforderliche Ausbildung, Kenntnis und Erfahrung haben. **(Kat. IV)**
 - Gemäß § 36 Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind die innerbetrieblichen Verfahrensweisen zur Infektionsprävention bei Bronchoskopen in einem mit dem Krankenhaushygieniker abgestimmten Hygieneplan festzulegen. **(Kat. IV)**
 - Der Hygieneplan für die Bronchoskopie sollte auch Angaben zu den hygienisch-mikrobiologischen Kontrolluntersuchungen enthalten, deren Ergebnisse bei Begehungen durch das Gesundheitsamt zum Nachweis der Qualitätssicherung vorgelegt werden können.
 - Nach § 2 MPBetreibV, § 12 BioStoffV und im Rahmen der Unfallverhütungsvorschriften (UVV) sind regelmäßige hygienische und fachspezifische Schulungen aller Mitarbeiter, die an der Vorbereitung und Durchführung von Bronchoskopen sowie an der Aufbereitung der eingesetzten Medizinprodukte beteiligt sind, erforderlich und zu dokumentieren. **(Kat. IV)**

3.7. Empfehlungen zur Physiotherapie

- Physiotherapeuten, die Patienten mit CF behandeln, müssen angemessen über infektionspräventive und krankenhaushygienische Aspekte ihrer Tätigkeit unterrichtet sein und sich strikt sowohl an die Standardhygiene als auch an die hausintern vereinbarten speziellen Segregations- und Isolierungsstandards halten [579]. **(Kat. IB)**
- Neu eingestelltes Personal sollte während der Einarbeitung unbedingt auch durch in diesem Tätigkeitsbereich erfahrenes Hygienefachpersonal geschult werden, das sich auf diese Weise vom angemessenen Kenntnisstand der Mitarbeiter überzeugen kann [29]. **(Kat. II)**
- Räumlichkeiten, die zur Physiotherapie von Patienten mit CF genutzt werden, be-

- nötigen einen eigenen, mit dem Hygienefachpersonal abgestimmten Hygieneplan zur Reinigung und Desinfektion von Flächen [21] und zur Aufbereitung aller Medizinprodukte [22], die als Hilfsmittel in der Physiotherapie eingesetzt werden [563]. **(Kat. IV)**
- Sehr nützlich sind in diesem Zusammenhang verschließbare Gebinde (Eimer mit Schlitzdeckel) mit Tüchern zur Wischdesinfektion, die mit einem z. B. VAH-gelittenen, in diesem klinischen Anwendungsbereich geeigneten Flächendesinfektionsmittel aus einem dezentralen Dosierautomaten aufgefüllt und je nach Bedarf von der durchfeuchteten Rolle abgerissen werden. **(Kat. II)**
- Den Behandlungsräumen physiotherapeutischer Abteilungen, in denen Patienten mit CF während der stationären Aufenthalte behandelt werden, ist in angemessener Zahl ausreichend qualifiziertes und vom Hygienefachpersonal geschultes Reinigungspersonal zuzuordnen, damit den erhöhten Anforderungen an die Desinfektion von Oberflächen und Medizinprodukten entsprochen werden kann. **(Kat. II)**
- Physiotherapeuten müssen über den Kolonisationsstatus der Patienten und die erforderlichen Segregations- und Isolierungsmaßnahmen vorab informiert werden, damit sie durch vorausschauende strukturell-organisatorische Planung ihres Arbeitsablaufes das Übertragungsrisiko zusätzlich minimieren können [640]. **(Kat. II)**

3.8. Hinweise zur Sonden-ernährung und zur PEG-Anlage

- Für die Ernährung von untergewichtigen Patienten mit CF über eine Magensonde oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) mit Formulanahrung, sollte es für den gesamten Arbeitsablauf einen eigenen Hygienestandard geben, der mit dem Hygienefachpersonal abgestimmt wurde. **(Kat. II)**
- Die vor PEG-Anlage allgemein empfohlene antibakterielle Prophylaxe [611–613] sollte bei Patienten mit CF mit einem Antibiotikum durchgeführt werden, das neben *S. aureus* auch den pulmonalen Kolonisationsstatus berücksichtigt [614]. **(Kat. III)**
- Da MRSA-kolonisierte Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko einer lokalen MRSA-Wundinfektion nach PEG-Anlage [615, 616] haben, sollte vor der Anlage

einer PEG eine MRSA-Dekolonisationsbehandlung durchgeführt und 30 min vor Anlage der PEG eine MRSA-wirksame antibakterielle perioperative Prophylaxe verabreicht werden [617, 618]. **(Kat. IB)**

3.9. Prävention viraler Atemwegsinfektionen

Detaillierte Hinweise zur Prävention der nosokomialen RSV-Übertragung finden sich im Ratgeber Infektionskrankheiten des Robert Koch-Instituts [728] und in den Übersichtsarbeiten von Hall [729] und Groothuis [730]. Sie sind analog anzuwenden bei Infektionen durch das humane Metapneumovirus oder durch Parainfluenzaviren. Besonders hinzuweisen ist in diesem Kontext auf die hygienische Händedesinfektion [681], die patientenbezogene Verwendung von Schutzkitteln und eines MNS bei engem Kontakt, die desinfizierende Reinigung kontaminierter Gegenstände und Handkontaktflächen [153, 728] sowie die sachgerechte hygienische Aufbereitung von Inhalationszubehör (siehe oben).

Die Influenza-Prävention durch Hygienemaßnahmen und aktualisierte Empfehlungen zur medikamentösen Prophylaxe mit Oseltamivir ist auf den Internetseiten des Robert Koch-Instituts und der Arbeitsgemeinschaft Influenza dargestellt (<http://influenza.rki.de/>)

- Patienten mit CF, die an einer akuten Virusinfektion der Atemwege leiden, sollten im stationären Bereich nach den Vorgaben des erregerspezifischen Hygienestandards isoliert werden. In der Regel ist eine Isolierung zur Prävention von Kontakt- und Tröpfcheninfektionen ausreichend; mit *P. aeruginosa* oder anderen in diesem Kontext problematischen fakultativ-pathogenen Erregern kolonisierte Patienten sollen in einem Einzelzimmer isoliert werden. **(Kat. IB)**
- Die Kohortierung von CF-Patienten mit viralen Atemwegsinfektionen ist – solange es sich bei den Patienten nicht um Mitglieder der gleichen Familie handelt – nicht zu empfehlen. **(Kat. II)**
- Aufgrund der bei Säuglingen und Kleinkindern häufig verlängerten Virusausscheidung sollte, wenn aus anderen Gründen eine Fortsetzung der stationären Behandlung erforderlich ist, die erregerspezifische Isolierung fortgesetzt werden, bis die einmal wöchentlich durchgeführte PCR-basierte Erregerdiagnostik aus dem Rachenabstrich oder Rachenspülwasser negative Resultate ergibt. **(Kat. II)**

– Bei älteren Schulkindern, Jugendlichen und Erwachsenen, die geeignete Präventionsmaßnahmen (Händedesinfektion, Hustenetikette, MNS außerhalb des Isolierzimmers) verstehen und eigenverantwortlich umsetzen können, ist eine individuelle Vereinbarung zur Prävention der nosokomialen Virusübertragung möglich, deren Einhaltung dann jedoch vom Behandlungsteam supervidiert werden muss. **(Kat. II)**

- Patienten mit CF **(Kat. II)**, medizinisches Personal, das in die Behandlung von Patienten mit CF involviert ist **(Kat. IB)** sowie Angehörige und enge Kontaktpersonen sollen an der jährlichen Influenza-Impfung teilnehmen.
- Zur Erhöhung der Impfrate wird empfohlen, alle Patienten der eigenen Spezialambulanz jährlich vor der Influenza-Saison aktiv zu kontaktieren und auf die Influenza-Impfung hinzuweisen [99, 117]. **(Kat. IB)**

3.10. Spezielle Hinweise zu MRSA

- In Behandlungszentren für die ambulante und stationäre Behandlung von Patienten mit CF sollten Sputumproben und Rachenabstriche im Rahmen der Routineuntersuchung auch auf das Vorkommen von MRSA untersucht werden [230]. **(Kat. IB)**
- MRSA in den Atemwegssekreten von Patienten mit CF müssen zeitnah identifiziert und an das Behandlungsteam zurückgemeldet werden [55, 56, 228, 230]. **(Kat. IB)**
- Bei MRSA-Isolaten von Patienten mit CF sollte auch geprüft werden, ob es sich um caMRSA-Isolate handelt; ggf. ist zusätzlich eine Testung auf Panton-Valentin-Leukocidin zu empfehlen [192]. **(Kat. IB)**
- Zum MRSA-Screening sind bei Patienten mit CF in der Routinediagnostik kulturelle Nachweisverfahren ausreichend. Molekulargenetische PCR-basierte Nachweismethoden sind nur dann sinnvoll, wenn hieraus wichtige kurzfristige Konsequenzen für die Therapie oder die Isolierungsstrategie resultieren [731].
- Bei allen Patienten mit CF, die aus einem anderen Behandlungszentrum betreut werden und sich konsiliarisch oder vertretungsweise vorstellen, bzw. die das Behandlungszentrum wechseln möchten, sollte ein MRSA-Screening durchgeführt werden [732].

- Da im Nasenvorhof MRSA-negative Patienten mit CF in den tiefen Atemwegen mit MRSA kolonisiert sein können, sollte wenn möglich zum MRSA-Screening bei Patienten mit CF immer auch ein induziertes Sputum untersucht werden [203].
- Die in der MRSA-Empfehlung der KRINKO ausformulierte Isolierungsstrategie sollte im Besonderen auch bei Patienten mit CF, die MRSA-kolonisiert oder -infiziert sind, konsequent umgesetzt werden [44, 55, 56, 219, 230, 231]. **(Kat. IB)**
- Die Kohortierung von MRSA-positiven Patienten mit CF (gemeinsame Unterbringung in einem Isolierzimmer) wird nicht empfohlen, weil die Kolonisation (ggf. Infektion) mit anderen wichtigen Pathogenen ebenfalls beachtet werden muss.
- Da in der Raumluft von Patientenzimmern symptomatischer Patienten mit CF, die in den Atemwegen MRSA-kolonisiert waren, an Aerosole gebundene MRSA über einen längeren Zeitraum nachgewiesen wurden [158, 160–163], sollten MRSA-kolonisierte oder -infizierte Patienten mit CF möglichst in Einzelzimmern **(Kat. IB)** mit Schleuse isoliert werden **(Kat. II)**.
- Nach der Entlassung eines Patienten mit CF, der in den Atemwegen MRSA-kolonisiert oder -infiziert ist, sollte das Isolierzimmer bei geschlossener Tür zum Flur erst für 30 min gut gelüftet werden, bevor die Schlussdesinfektion erfolgt [161, 162]. **(Kat. II)**
- Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Behandlungsteams, die Patienten mit CF und MRSA-Kolonisation/Infektion betreuen, müssen durch den konsequenten Einsatz von Hygienemaßnahmen [733] vor einer Übertragung geschützt werden, da sie selbst erkranken und zum Vektor einer nosokomialen Transmissionskette werden können [209].
- Eine Evidenz-basierte Empfehlung zum routinemäßigen MRSA-Screening beim Personal außerhalb von Ausbruchssituationen kann nicht gegeben werden **(Kat. III)**. Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sollte ein kostenloses MRSA-Screening ermöglicht werden, wenn sie dies wünschen (z. B. nach einem Pflegekontakt zu einem MRSA-kolonisierten Patienten, bei dem dies nicht vorher bekannt war).
- Beim Erstnachweis von MRSA in den Atemwegen eines Patienten mit CF sollte mindestens ein Dekolonisationsversuch mit einem erweiterten Eradikationsregime durchgeführt werden, das neben der Anwendung von Mupirocin-Nasen-

salbe und geeigneten Haut- und Schleimhautantiseptika eine gezielte systemische antibakterielle Kombinationstherapie über einen Zeitraum von 3–6 Wochen vorsieht (Einzelheiten hierzu finden sich bei McFarlane et al. [215] und Doe et al. [219]). **(Kat. IB)**

- Die in-vitro-Empfindlichkeit der MRSA-Isolate gegenüber Mupirocin sollte bei jedem erstmaligem Nachweis überprüft werden **(Kat. IB)**
- Ob Linezolid zur Eradikation einer MRSA-Kolonisation bei Patienten mit CF eingesetzt werden sollte, kann aufgrund der vorhandenen Erfahrungsberichte nicht entschieden werden. **(Kat. III)**

3.11. Spezielle Hinweise zur Infektionsprävention in CF-Ambulanzen

Besonders wichtige Publikationen in diesem Kontext sind ein Konsensuspapier von Schewe et al. 2005 [52] und die US-amerikanischen CF-Guidelines von Saiman et al. 2003 [55, 56, 228].

- In Spezialambulanzen für Patienten mit CF muss durch eine angemessene baulich-funktionelle Ausstattung und durch strukturell-organisatorische Maßnahmen das Risiko einer Übertragung von Infektionserregern zwischen den Patienten mit CF möglichst minimiert werden [574, 734].
- Die auch im Ambulanzbereich erforderliche Segregation kann nur umgesetzt werden, wenn es für Patienten, die mit *P. aeruginosa* kolonisiert sind, einen separaten Wartebereich gibt, in den die Patienten durch einen separaten Eingang gelangen können.
- Patienten mit CF und besonders problematischer Kolonisation (multiresistente gramnegative Erreger, multiresistente *P. aeruginosa*, Bcc und MRSA) sollten sich nach Möglichkeit nicht im Wartebereich aufhalten, sondern (mit MNS auf Seiten des Patienten und des Personals) direkt in ein ihnen zugewiesenes Untersuchungszimmer gebracht werden.
- Bereits am Eingang und in den Wartebereichen bzw. an der Rezeption der Ambulanz müssen fest installierte Spender zur Händehygiene und Gebinde mit MNS vorhanden sein. **(Kat. II)**
- Die Patienten sollten bereits bei der Einbestellung neben dem Termin darüber informiert werden, wie sie sich in der Ambulanz zu verhalten haben (Händedesinfektion, MNS ja oder nein, welcher War-

tebereich). Hier ist wahrscheinlich die Verwendung von Merktzetteln von erheblichem Nutzen **(Kat. II)**.

- Ob die Patienten prinzipiell beim Betreten der Ambulanz einen MNS anlegen sollten, da ja ihr aktueller Kolonisationsstatus unbekannt ist, ist eine ungelöste Frage. **(Kat. III)**
- Wenn möglich, sollten die mit *P. aeruginosa* (u. a. speziellen Erregern So.) kolonisierten Patienten zu bestimmten Zeiten einbestellt werden, damit Ambulanztage für ‚*Pseudomonas*-freie‘ Patienten entstehen. **(Kat. II)**
- Wenn möglich, sollten die Sputumproben für die mikrobiologische Diagnostik zum Ambulanzbesuch in geeigneten verschlossenen Behältern von zu Hause mitgebracht werden (Entnahme am gleichen Tag), um die Erregerfreisetzung und -kontamination in der Ambulanz möglichst gering zu halten.
- Durch gezielte Planung sollte verhindert werden, dass die in der Ambulanz segregierten Patienten in anderen diagnostischen Abteilungen (z. B. in der Röntgenabteilung) direkt aufeinandertreffen. **(Kat. II)**
- Im speziellen Wartebereich sollten die Kinder ggf. eigenes Spielzeug mitbringen und dies nicht mit anderen Patienten teilen. **(Kat. II)**
- Die Patienten werden angehalten, in Papiertücher (und nicht in die Handflächen) zu husten und die Papiertücher danach sofort zu entsorgen. Daher müssen in den Wartebereichen Papiertücher aus Spendern und Abfallbehälter in ausreichender Zahl vorhanden sein, am besten mit einem Deckel, der berührungsfrei über ein Pedal mit dem Fuß geöffnet werden kann. **(Kat. II)**
- Alle Handkontaktflächen und potenziell durch respiratorische Sekrete verunreinigten Oberflächen in Spezialambulanzen sollten bei sichtbarer Kontamination sofort und ansonsten arbeitstäglich mit einem geeigneten VAH-gelisteten Desinfektionsmittel wischdesinfiziert werden. **(Kat. IB)**
- Sehr nützlich sind in diesem Zusammenhang verschließbare Gebinde (Eimer mit Schlitzdeckel) mit Tüchern zur Wischdesinfektion, die mit einem VAH-gelisteten, in diesem klinischen Anwendungsbereich geeigneten Flächendesinfektionsmittel aus einem dezentralen Dosierautomaten aufgefüllt und je nach Bedarf von der durchfeuchteten Rolle abgerissen werden. **(Kat. II)**

- Patiententoiletten, die Spezialambulanzen für Patienten mit CF zugeordnet sind, müssen in den Hygieneplan der Ambulanz (Reinigung und Desinfektion) einbezogen werden **(Kat. IV)**.
- Die Handwaschplätze in den Patiententoiletten sollten mit Spendern für Händedesinfektionsmittel und Hinweisschildern ausgestattet sein, die Patienten und Angehörige zur Händedesinfektion motivieren **(Kat. II)**.
- Spezialambulanzen für Patienten mit CF ist in angemessener Zahl ausreichend qualifiziertes und vom Hygienefachpersonal geschultes Reinigungspersonal zuzuordnen, damit den erhöhten Anforderungen an die Desinfektion von Oberflächen und Medizinprodukten entsprochen werden kann. **(Kat. IB)**
- Um eine massive Erregerfreisetzung aus den Atemwegen der Patienten mit CF zu vermeiden, sollte im Ambulanzbereich keine Inhalationstherapie durchgeführt werden [564, 735]; ist dies doch (z. B. zur Gewinnung eines induzierten Sputums oder zur überwachten erstmaligen Anwendung neuer Medikamente) nötig, sollte es in einem separaten Raum (bei geschlossener Tür), der gut gelüftet ist und dessen patientennahe Oberflächen einfach und effizient wischdesinfiziert werden können, stattfinden. **(Kat. II)**

3.12. Anforderungen an die Hygiene bei Umbaumaßnahmen und Abrissarbeiten

Hierzu wird auf die ausführlichen Hinweise in der KRINKO-Empfehlung ‚Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten‘ verwiesen, die in Spezialambulanzen und stationären Behandlungseinheiten in analoger Weise für Patienten mit CF gelten [30].

3.13. Infektionsprävention bei der zahnärztlichen Behandlung

Eine gute Mundhygiene und Zahngesundheit ist auch für Patienten mit CF ein wichtiges infektionspräventives Ziel. Spülflüssigkeiten von zahnärztlichen Behandlungsanlagen können jedoch mit *P. aeruginosa* und anderen Feuchtkeimen kontaminiert sein [736–738]. In diesem Zusammenhang wird auf die KRINKO-Empfehlung ‚Infektionsprävention in der Zahnheilkunde‘ verwiesen [45].

- Patienten mit CF sollten nur an zahnärztlichen Einheiten behandelt werden, deren Spülflüssigkeit frei von *P. aeruginosa* und anderen Feuchtkeimen ist und die diesbezüglich regelmäßig von Hygienefachpersonal überprüft werden. (Kat. II)
- (STIKO) verwiesen. Weiterführende Literatur findet sich bei Malfroot et al. 2005 [89] und bei Johansen & Gotzsche 2008 (Cochrane Review) [739].

3.14. Prävention Katheter-assoziiertes Infektionen

Die üblichen Regeln der Antisepsis bei Injektionen und Punktionen [46] und bei der Zubereitung von i.v. applizierbaren Medikamenten [323, 548, 549] sowie im Umgang mit Gefäßkathetern bei Patienten mit CF sind besonders zu beachten [39, 40]. Neben der Empfehlung der KRINKO zur Prävention Gefäßkatheter-assoziiertes Infektionen [40] haben die internistischen [551, 552] und die pädiatrisch-onkologischen Fachgesellschaften [554] für dauerhaft implantierte Gefäßkatheter vom Typ Hickman, Broviac oder Port, detaillierte Empfehlungen publiziert, auf die an dieser Stelle verwiesen wird.

- Patienten mit CF sollten bei der Punktion eines intrakutanen Port-Reservoirs einen MNS tragen, damit es nicht zu einer Kontamination des bereits antiseptisch behandelten Punktionsareals durch Infektionserreger aus den Atemwegen des Patienten kommen kann (**Kat. II**).

3.15 Heimbeatmung inklusive intermittierende CPAP-Maskenbeatmung

Sehr umfassende und hilfreiche Hinweise zu geeigneten Verfahren der Aufbereitung von Medizinprodukten bei der Heimbeatmung sind vom Fachbereich Respiratorische Heimtherapie im Fachverband SPECTARIS unter dem Titel ‚Hygienische Anwendung und Aufbereitung von Hilfsmitteln der Respiratorischen Heimtherapie‘ 2008 publiziert worden. Die Berücksichtigung dieser Publikation bei der Erstellung von Hygieneplänen für heimbeatmete Patienten mit CF wird ebenso empfohlen wie die kritische Prüfung der vom Hersteller ausgewiesenen Verfahren durch das Hygienefachpersonal des zuständigen CF-Zentrums [626].

3.16. Immunisierung bei CF-Patienten

Zur Grund- und Auffrisch-Immunsierung von Patienten mit CF wird auf die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission

4. Infektionsprävention im Alltag

4.1. Einleitung

Menschen mit CF bzw. deren Angehörige und enge Kontaktpersonen fragen sich oft, ob sie sich durch ihr Verhalten im Alltag vor Infektionen schützen können, die sich ungünstig auf den Verlauf der CF auswirken. Verständlicherweise erwarten sie von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten eindeutige Aussagen (im Behandlungsteam konsentiert, praktisch umsetzbare Handlungsanweisungen) [740] und konkrete Hinweise zu vielen Bereichen ihres privaten Lebensumfelds, auch wenn hierzu keine randomisierten kontrollierten Studien vorliegen (siehe auch Abschnitt 2.12 Psychosoziale Konsequenzen und Kommunikation von Infektionsrisiken). Da es zu diesem Bereich der Infektionsprävention bei Patienten mit CF praktisch keine aussagekräftigen wissenschaftlichen Studien gibt und die KRINKO nicht für das private Lebensumfeld der Patienten zuständig ist, handelt es sich im Folgenden nur um orientierende Hinweise [741]. Auf eine Kategorisierung nach der wissenschaftlichen Evidenz (Tabelle 1) wurde bewusst verzichtet.

Sehr lesenswert sind in diesem Kontext die Monographie von Döring et al. (Lungeninfektionen bei Mukoviszidose: Therapie und Prävention, ISBN 3-7691-0418-8), die Monographie von Ullrich & Steinkamp ‚Mukoviszidose und *Pseudomonas aeruginosa*: Infektionsangst und Maßnahmen der Infektionsvermeidung‘ [286] und auch das Buch ‚Psychologie der Hygiene‘ mit Beiträgen von Reinhold Bergeler (ISBN 978-3-7985-1860-5).

Die Patienten und ihre Angehörigen müssen durch gezielte Information dazu ermutigt werden, eigenverantwortlich gesundheitsbewusst zu handeln. Eine zu stark ‚keimzentrierte‘ Vermeidungsstrategie gegenüber jeder theoretisch möglichen Erregerexposition im Alltag hat eine zu starke Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Dies führt insbesondere bei Kindern mitunter zu einer nicht angemessenen Einschränkung der individuellen Erfahrungs- und Entwicklungsmöglichkeiten [286] und belastet die Beziehung zwischen dem Patienten und seinen Angehörigen. In diesem Zusammenhang ist neben der Frage: Was ist eigentlich wirklich bewiesen oder zumindest nachvollziehbar ratio-

nal begründet? auch folgende Frage wichtig: Welche Einschränkungen kann ich meinem Kind zumuten und in welchem Verhältnis stehen diese Einschränkungen zum tatsächlichen Risiko bestimmter Verhaltensweisen?

Das offene Gespräch mit dem Behandlungsteam sollte dazu führen, übertriebene Ängste abzubauen und einen vernünftigen, alltagstauglichen Zugang zum Thema Infektionsvermeidung zu finden. Übertriebene Angst vor ‚Keimen in der Umgebung‘ ist dabei ein schlechter Ratgeber. Die hier vorgelegten Hinweise sollen diese Gespräche zwischen den Patienten/Familienangehörigen und dem Behandlungsteam auf der Basis schriftlicher Informationen unterstützen.

Sehr wichtig ist dabei die Rückversicherung, dass die kommunizierten Inhalte auch richtig verstanden wurden [740]. Es gibt in diesem Kontext keine Frage, die nicht gestellt werden darf.

4.2. Basishygienemaßnahmen

Sowohl Kleinkinder mit CF als auch ihre Geschwister sollten sehr frühzeitig spielerisch mit Basishygieneregeln vertraut gemacht werden. Hierbei geht es vor allem um eine gute Händehygiene, die im Alltag vor allem auf dem regelmäßigen Händewaschen mit Wasser und Seife beruht (siehe <http://www.hygiene-tipps-fuer-kids.de/>). Das Händeschütteln sollte vermieden werden (‚Händeschütteln – nein danke!‘), es gibt andere freundliche und respektvolle Gesten der Begrüßung und des Abschieds, die nicht mit dem Risiko einer Übertragung von Krankheitserregern einhergehen [574]. Dass selbst so grundlegende Dinge im Alltag oft nur schwer umzusetzen sind (Beispiel: überfüllter Schulbus in den Wintermonaten; Spielen mit Geschwistern und Freunden im Kindergarten- oder Schulalter) steht außer Frage.

Patienten mit CF sollten Einweg-Papiertaschentücher verwenden, diese sofort nach Gebrauch entsorgen und sich danach die Hände waschen.

Der Einsatz von Händedesinfektionsmitteln ist im privaten Lebensumfeld nur bei speziellen Indikationen zu empfehlen (siehe Abschnitt 3.2.1), z. B.

- vor dem Abtrocknen von aufbereitetem (desinfiziertem) Inhalationszubehör,
- vor der Zubereitung von Inhalationslösungen,
- vor aseptischen Tätigkeiten im Rahmen der Heim-i.v.-Therapie (Antibiotika),

- wenn ein Haushaltsmitglied an einer fieberhaften Atemwegsinfektion erkrankt ist und eine Übertragung auf den Mitbewohner mit CF vermieden werden soll.

Utensilien der Körperpflege (z. B. Waschlappen und Handtücher) sollten nicht mit anderen Familienmitgliedern geteilt werden. Pflegetextilien sollten täglich gewechselt und bei 60 °C in der Waschmaschine gewaschen werden.

Die Hinweise zur Infektionsvermeidung in der Inhalationstherapie (4 Schritte der Reinigung und Aufbereitung von Inhalationszubehör) gelten in gleicher Weise zu Hause wie im Krankenhaus (siehe Abschnitt 2.6 und 3.6) und sollten unbedingt beachtet werden. Bei 60 °C gewaschene, getrocknete und gebügelte Küchenhandtücher sind gut für die Aufbewahrung von aufbereitetem Inhalationszubehör geeignet.

4.3. Wasser (*P. aeruginosa* u. a.)

Zu Hause sind das Badezimmer und die Toilette (aber z. B. auch die Küchenspüle, der Spülschwamm, Putzutensilien und das Wasser von Schnittblumen) prinzipiell denkbare Reservoirs für *P. aeruginosa* und andere gramnegative Bakterien, die sich in warmer feuchter Umgebung am besten vermehren können [282]. Allerdings ist bislang nicht bewiesen, dass das unbelebte häusliche Umfeld der Patienten mit CF überhaupt eine wichtige Rolle bei der Erstbesiedlung mit *P. aeruginosa* spielt (siehe Abschnitt Risikocharakterisierung). In den bisher vorliegenden Untersuchungen wurden Pseudomonaden vor allem in Abflüssen und Siphons nachgewiesen, viel seltener im Leitungswasser. In der Küche sollten Spülschwämme regelmäßig (am besten tgl.) mit in die Spül- oder Waschmaschine (60 °C) gegeben werden. Küchenhandtücher sollten nach Gebrauch einmal tgl. bei 60 °C gewaschen werden. Die Waschmaschine und die Spülmaschine sollten mindestens einmal pro Woche mit einem 60 °C-Programm laufen. Der Zusatz von Desinfektionsmitteln zur Wäschedekontamination ist nicht erforderlich. Ablaufliter von Wasch- oder Spülmaschinen sollten nicht und Siphons auf keinen Fall durch die Patienten selbst gereinigt werden. Bei der Verwendung von Karbonisierungs(tisch)geräten für Trinkwasser ist darauf zu achten, dass die meist aus Kunststoff bestehenden Flaschen bei

60°C in der Spülmaschine aufbereitet werden können.

Das Händewaschen sollte in der Regel mit kaltem Wasser erfolgen. Das warme Wasser zum Zähneputzen, Waschen, Duschen oder Baden sollte 1 min vorlaufen, bevor es zu einem Patienten mit CF in Kontakt kommt (ggf. kann das Familienmitglied mit CF das Bad nach den anderen Familienmitgliedern benutzen). Der Wasserstrahl aus dem Wasserhahn oder Duschkopf sollte nie direkt in den Abfluss gerichtet sein, um eine Aerosolentwicklung aus dem Abfluss zu vermeiden [276, 282]. Der Toiletendeckel sollte vor Betätigung der Spülung geschlossen werden [258].

Eine gute Mundhygiene und Zahnpflege ist sehr wichtig, ebenso die Kontrolle des Zahnstatus durch einen auf die besonderen Belange dieser Patientengruppe eingestellten Zahnarzt (siehe Abschnitt 3.13).

Patienten mit CF dürfen öffentliche Schwimmbäder besuchen. Wenn die Aufbereitung von Schwimm- und Badebeckenwasser nach den anerkannten Regeln der Technik erfolgt [667], ist das Risiko einer *Pseudomonas*-Exposition sehr niedrig. Dies gilt in gleicher Weise für Schwimmbäder in Schulen und Rehabilitationseinrichtungen. Der Nachweis von *P. aeruginosa* im Badewasser muss nach den bestehenden Empfehlungen des Umweltbundesamtes [667] die sofortige Sperrung des Beckens und weitere Maßnahmen nach sich ziehen, da auch bei ansonsten gesunden Besuchern des Bades die Gefahr von Haut- und Weichteilinfektionen sowie einer Otitis externa besteht und der Nachweis im Filtrat auf eine Verkeimung der Aufbereitungsanlage (Biofilme) hinweist [667]. Whirlpools und Warmwasserbecken für Kleinkinder sollten von Patienten mit CF gemieden werden, da hier das Risiko einer Exposition gegenüber Pseudomonaden erhöht ist. Entgegen landläufiger Meinungen sind naturnahe Kleinbadeteiche und Badeseen mit ‚biologischer Aufbereitung‘ aus der Perspektive der Infektionsvermeidung um ein vielfaches problematischer als öffentliche Schwimmbäder (pers. Kommunikation mit Frau Prof. Höller, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, 03-2011). In solchen Teichen gibt es keine Aufbereitung und Chlorung des Badewassers.

Private Plantschbecken für Kleinkinder sollten mit sauberem kaltem Wasser (nicht aus einem abgestandenen Garten-

schlauch) gefüllt, täglich geleert und getrocknet werden.

Regelmäßig nach Herstellerangaben gewartete Klimaanlage mit Luftfilter verbessern die Raumluftqualität in PKWs und sind selbst keine Quelle für Feuchtkeime in der Innenraumluft [742].

4.4. Mund-Nasen-Schutz

Das langfristige Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes (MNS) zum Schutz des Patienten ist im ambulanten Umfeld insbesondere für Kinder keine realistische Möglichkeit der Infektionsprävention, zumal es innerhalb von wenigen Stunden zu einer Durchfeuchtung und somit zu einem Funktionsverlust kommen kann.

Da Patienten mit CF in Spezialambulanzen und im stationären Behandlungsbereich früher oder später einen MNS tragen müssen, macht es trotzdem Sinn, schon Kleinkinder spielerisch an diese Maßnahme heranzuführen um ihnen die Angst vor dem MNS zu nehmen.

Patienten sollten zusätzlich zur guten Händehygiene und zur Vermeidung direkter Kontakte (z. B. Händeschütteln) einen MNS tragen, wenn sie sich in einer Gruppe mit anderen Patienten mit CF treffen, die möglicherweise mit *P. aeruginosa* oder anderen ‚Problemkeimen bei Mukoviszidose‘ besiedelt sind. [640].

Private Treffen zwischen nachweislich *Pseudomonas*-kolonisierten Patienten bringen das Risiko einer Übertragung von Patient zu Patient mit sich, und werden daher nicht empfohlen. Das wissenschaftlich bewiesene Risiko einer Übertragung von ‚Leitkeimen‘ zwischen den Patienten muss gegenüber dem persönlichen (informellen und sozialen) Nutzen des direkten Austauschs mit anderen Betroffenen abgewogen werden. Hier stehen die Patienten bzw. ihre Angehörigen selbst in der Verantwortung, auch gegenüber nicht kolonisierten Menschen mit der gleichen Grunderkrankung. Vor allem das Internet bietet inzwischen mannigfache Möglichkeiten des Erfahrungsaustausches ohne direkte Kontakte.

Enge Kontaktpersonen von Patienten mit CF sollten im häuslichen Umfeld zusätzlich zur Händehygiene einen MNS tragen, wenn sie selbst an einer Atemwegsinfektion leiden und trotzdem die Pflege ihres Kindes übernehmen müssen. Der MNS kann seinen Zweck nur erfüllen, wenn er von der Materialbeschaffenheit bestimmte Voraussetzungen erfüllt (entsprechend DIN

EN 149) und korrekt angelegt wird (MNS oben und unten zubinden, Mund und Nase bedecken).

4.5. Allgemeine Wohnraumhygiene, Gartenarbeit

Im Schlafzimmer oder im Kinderzimmer sollten keine Zimmerpflanzen stehen (mögliche Belastung mit *Aspergillus*-Sporen und mit Pseudomonaden). Zimmerpflanzen in anderen Räumen sollten bevorzugt in Hydrokulturen ohne stehendes Wasser gehalten werden [741].

Auf Luftbefeuchter an Heizkörpern und Raumluftbefeuchter ist nach Möglichkeit zu verzichten, auf die angemessene Lüftung von Wohnräumen sollte geachtet werden. Bei Schimmelpilzbefall in Wohnräumen muss die Ursache geklärt und behoben werden. Flächendesinfektionsmittel sollten im Haushalt von Patienten mit CF nicht generell, sondern definitiv nur nach Rücksprache mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten bei speziellen Indikationen eingesetzt werden.

Abfallbehälter sollten mit einem Deckel versehen sein und täglich entleert werden. Behälter für Bioabfall gehören nicht in den Wohnbereich, sondern nach draußen an einen möglichst kühlen und schattigen Platz. Patienten mit CF sollten wenn möglich keinen direkten Kontakt zur ‚Biotonne‘ oder zum Komposthaufen im Garten haben. Sie sollten sich bei der Gartenarbeit durch die Verwendung von geeigneten Handschuhen und die Vermeidung von Kontakten zu abgestandenem Wasser (aus einem Gartenschlauch oder aus einer Regentonne) vor vermeidbaren Expositionen gegenüber *Pseudomonas* spp. und anderen opportunistischen Krankheitserregern schützen. Das Umgraben oder Ausbringen von Kompost sowie alle Arbeiten mit Rindenmulch gehen mit einer maximalen Exposition gegenüber Schimmelpilzsporen einher und sollten von den Patienten daher gemieden werden. Das bei Kindern sehr beliebte ‚Pflüzenspringen mit Gummistiefeln‘ ist bisher nicht als Quelle einer *Pseudomonas*-Erstbesiedlung beschrieben.

4.6. Haustiere

Haustiere teilen sich ihren Lebensraum mit Menschen und können Krankheitserreger übertragen. Vor allem Kinder sind oft nicht in der Lage, Basishygieneregeln im Umgang mit Haustieren einzuhalten oder ihr Nutzen

erschließt sich den Kindern nicht, während sie mit Haustieren spielen (das Haustier wird als Freund oder Familienmitglied wahrgenommen). Selbstverständlich können auch Patienten mit CF Haus- und Nutztiere halten, wenn sie dabei die Basishygieneregeln beachten (v. a. Händewaschen nach dem Streicheln und nach dem Füttern) [743]. Tiere (und Tierfutter) gehören nicht ins Kinderzimmer; wenn Haustiere (z. B. Katzen, Hunde) in der Küche gefüttert werden, muss darauf gachtet werden, dass es nicht zu einer Übertragung von Krankheitserregern auf Lebensmittel kommt (statt Frischfleisch besser Dosen- oder Trockenfutter verwenden). Haustiere sollten regelmäßig vom Tierarzt untersucht (entwurmt, geimpft) werden. Direkter Kontakt zu kranken Tieren sollte vermieden werden.

Die Katzentoilette und der Vogelkäfig sollten möglichst nicht von den Patienten selbst gereinigt werden. Patienten mit CF sollten im Wohnbereich keinen direkten Kontakt zu Aquarien oder Terrarien haben.

Der Umgang mit Pferden, insbesondere die entsprechenden Aktivitäten im Stall (Abbürsten, Hufe auskratzen, Ausmisten, Füttern), kann zu einer erheblichen Exposition gegenüber *Aspergillus*-Sporen und anderen Schimmelpilzen führen. Es gibt jedoch keine kontrollierten Studien, die es erlauben, das Risiko einer solchen Exposition für CF-Patienten realistisch einzuschätzen. Genauso wie beim Umgang mit anderen Tieren sollte ein ausreichendes Bewusstsein für Basishygienemaßnahmen vorhanden sein.

4.7. Reisen

Patienten mit CF sollten sich vor Fernreisen unbedingt mit ihren Ärztinnen und Ärzten in Verbindung setzen und sich dabei über spezielle (Infektions-) Risiken und deren Prävention und auch über ggf. erforderliche Reiseimpfungen und im Urlaubsgebiet vorhandene CF Ambulanzen/Kliniken informieren [382, 385, 675] (siehe auch <http://www.cfww.org/>). Das Mitführen eines Notfallausweises mit den Kontaktdaten der zuständigen Mukoviszidose-Abteilung ist zu empfehlen, weil nicht alle Ärztinnen und Ärzte, die Patienten im Notdienst behandeln, über ausreichendes Wissen in diesem speziellen Bereich verfügen.

4.8. Sport

Regelmäßige sportliche Betätigung ist in den meisten Fällen als Ergänzung der Physiotherapie von erheblichem Nutzen für die Gesundheit der Patienten mit CF.

Die hygienischen Rahmenbedingungen in Umkleide- und Duschkabinen öffentlicher Sportanlagen sind leider oft sehr unzureichend. Ggf. sollte daher lieber zu Hause geduscht werden. Beim Besuch von Trainingsstudios ist auf eine gute Händehygiene zu achten (ggf. eine eigene kleine ‚Taschenflasche‘ mit Händedesinfektionsmittel mitführen). Patienten mit CF sollten in solchen Studios nicht gemeinsam trainieren.

4.9. Berufswahl

Zur Berufswahl von Patienten mit CF können keine allgemeingültigen Empfehlungen gegeben werden, die sich auf infektionspräventive Aspekte beziehen [677]. Hier sollte das Gespräch mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten gesucht werden bzw. das Behandlungsteam sollte diese Frage von sich aus zum richtigen Zeitpunkt ansprechen und eine individuelle Beratung anbieten/vermitteln.

5. Literatur

1. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61:627–635.
2. Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest* 2008;133:489–495.
3. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, Birrer P, Bellon G, Berger J et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest* 2002;109:317–325.
4. Wiehe M, Arndt K. Cystic fibrosis: a systems review. *AANA J* 2010;78:246–251.
5. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007;62:360–367.
6. Stern M, Sens B, Wiedemann B, Busse O, Damm G, Wenzlaff P. Qualitätssicherung Mukoviszidose: Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2007. Hippocampus Verlag 2009, Bad Honnef.
7. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, Mehta A, Munck A, Pollitt R et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153–73.
8. Southern KW, Merelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001402.
9. Chapman E, Landy A, Lyon A, Haworth C, Bilton D. End of life care for adult cystic fibrosis patients: Facilitating a good enough death. *J Cyst Fibros* 2005;4:249–257.
10. Robinson WM, Ravilly S, Berde C, Wohl ME. End-of-life care in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1997;100:205–209.
11. Courtney JM, Bradley J, McCaughan J, O'Connor TM, Shortt C, Bredin CP, Bradbury I, Elborn JS. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:525–532.
12. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 2008;7:523–530.
13. Ratjen F. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:428–432.
14. Kappler M, Griese M. Mukoviszidose – Zwischen Normalität und Behinderung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009;157:121–128.
15. Hogardt M, Häußler S, Balke B, Kahl C, Schmoldt S, Leitritz L, Jäger G, Kappler M, Suerbaum S, Heesemann J. MiQ 24/2006 Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards. Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose. Expertengremium Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI, Prof. R. Berner). Urban Fischer Verlag 2006, München.
16. Hogardt M, Hebestreit H, Abele-Horn M. Mikrobiologische Diagnostik bei Patienten mit Cystischer Fibrose. *Der Mikrobiologe* 2008;18: 49–65.
17. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL, Wohl ME. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331: 637–642.
18. Carratala J, Garcia-Vidal C. What is healthcare-associated pneumonia and how is it managed? *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:168–173.
19. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Ausbruchmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2002;45:180–186.
20. Anonymous. Anforderungen der Krankenhaushygiene und des Arbeitsschutzes an die Hygienebekleidung und persönliche Schutzausrüstung. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts* 2007, Berlin 05. Januar 2007: 3–4.
21. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Anforderung an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2004;47:51–61.
22. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu den „Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten“. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2001;44:1115–1126.
23. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006;55:1619–1629.
24. Deutsches Institut für Normung (DIN) (2006) DIN EN ISO 20776-1:2007-02 - Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme - Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung – Teil 1: Referenzmethode zur Testung der In-vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen (ISO 20776-1:2006); Deutsche Fassung EN ISO 20776-1:2006. Beuth Verlag 2006, Berlin.
25. European Committee for Standardization (CEN) (2006) CEN. EN 13727 – Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity in the medical area – Test method and requirements (phase 2/step 1). European Committee for Standardization (CEN) - 2006.
26. Davies G, McShane D, Davies JC, Bush A. Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in a pediatric cystic fibrosis center: natural history and implications for segregation. *Pediatr Pulmonol* 2003;35: 253–256.
27. Sedlacek L, Ziesing S, Suerbaum S, Heesemann J, Hogardt M. *Pseudomonas aeruginosa*: Resistenzsituation bei Mukoviszidose. GERMAP 2010 – Antibiotikaresistenz und -Verbrauch in Deutschland. <http://www.p-e-g.org/econtext/germap>
28. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts* 2011, Berlin 12. September 2011:337–339.
29. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut Berlin. Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2009;53:951–962.
30. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2010;53: 357–388.
31. Corris PA. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:484–488.
32. Hadjilias D. Special considerations for patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Chest* 2007;131:1224–1231.
33. Adler FR, Aurora P, Barker DH, Barr ML, Blackwell LS, Bosma OH, Brown S, Cox DR, Jensen JL et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:619–633.
34. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2007;357:2143–2152.
35. Liou TG, Cahill BC. Pediatric lung transplantation for cystic fibrosis. *Transplantation* 2008;86:636–637.
36. Zhou J, Garber E, Saiman L. Survey of infection control policies for patients with cystic fibrosis in the United States. *Am J Infect Control* 2008; 36:220–222.
37. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut. Mitteilungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zur Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen (Umsetzung §23 IfSG). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2001;44:523–536.
38. No authors listed. Infektionsschutzgesetz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG). *Bundesgesetzblatt* 2000;1:1045.
39. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut. Händehygiene. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2000;43:230–233.

40. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Prävention Gefäßkatheter-assoziiierter Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2002;25:907-924.
41. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Prävention der nosokomialen Pneumonie. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2000;302-309.
42. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2000;43:644-648.
43. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Anforderungen an Gestaltung, Eigenschaften und Betrieb von dezentralen Desinfektionsmittel-Dosiergeräten. Richtlinie der Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung, des Robert Koch-Instituts und der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2004;47:67-72.
44. Anonymous. Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 1999;42:954-958.
45. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Infektionsprävention in der Zahnheilkunde - Anforderungen an die Hygiene. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2006;49:375-394.
46. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut. Anforderungen an die Hygiene bei Injektionen und Punktionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2011;54:1135-1144.
47. Govan JR. Infection control in cystic fibrosis: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex. J R Soc Med 2000;93 Suppl 38:40-45.
48. Festini F, Buzzetti R, Bassi C, Braggion C, Salvatore D, Taccetti G, Mastella G. Isolation measures for prevention of infection with respiratory pathogens in cystic fibrosis: a systematic review. J Hosp Infect 2006;64:1-6.
49. Vonberg R, Gastmeier P. Isolation of Infectious Cystic Fibrosis Patients: Results of a Systematic Review. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:401-409.
50. Vonberg R, Heilmann M, Ballmann M, Gastmeier P. Isolation measurements for cystic fibrosis patients. Pneumologie 2004;58:309-315.
51. Koch C, Frederiksen B, Hoiby N. Patient Cohorting and Infection Control. Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine 2003;24: 703-715.
52. Schewe D, Kappler M, Griese M. Instructions for infection control in outpatient care of patients with cystic fibrosis. Eur J Med Res 2005;10:345-351.
53. Ratjen F. Update in cystic fibrosis 2008. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:445-448.
54. Amin R, Ratjen F. Cystic fibrosis: a review of pulmonary and nutritional therapies. Adv Pediatr 2008;55:99-121.
55. Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:S6-52.
56. Anonymous. Infection control in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2004;17:57-71.
57. Waters V, Ratjen F. Multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis: management and infection-control issues. Expert Rev Anti Infect Ther 2006;4:807-819.
58. Zuckerman JB, Seder DB. Infection control practice in cystic fibrosis centers. Clin Chest Med 2007;28:381-404.
59. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2010) Die Kategorien in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention - Aktualisierung der Definitionen. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2010;53:754-756.
60. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168: 918-951.
61. Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. Br Med Bull 2009;89:93-110.
62. Nazaret S, Assade F, Brothier E, Freydiere AM, Bellon G, Cournoyer B. RISA-HPLC analysis of lung bacterial colonizers of cystic fibrosis children. J Microbiol Methods 2009;76:58-69.
63. Balke B, Schmoltdt S, Haussler S, Suerbaum S, Heesemann J, Hogardt M. A German external quality survey of diagnostic microbiology of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2008;7:7-14.
64. Nagano Y, Elborn JS, Millar BC, Walker JM, Goldsmith CE, Rendall J, Moore JE. Comparison of techniques to examine the diversity of fungi in adult patients with cystic fibrosis. Med Mycol 2010;48: 166-176 e161.
65. Syrmis MW, O'Carroll MR, Sloots TP, Coulter C, Wainwright CE, Bell SC, Nissen MD. Rapid genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* isolates harboured by adult and paediatric patients with cystic fibrosis using repetitive-element-based PCR assays. J Med Microbiol 2004; 53:1089-1096.
66. Ratjen F. Changes in strategies for optimal antibacterial therapy in cystic fibrosis. Int J Antimicrob Agents 2001;17:93-96.
67. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000;16:749-767.
68. Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2004;3:67-91.
69. Avgeri SG, Matthaiou DK, Dimopoulos G, Grammatikos AP, Falagas ME. Therapeutic options for *Burkholderia cepacia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence. Int J Antimicrob Agents 2009;33(5):394-404.
70. Brown SM, Balfour-Lynn IM. Duration of intravenous antibiotic treatment for respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis. Arch Dis Child 2010;95:568.
71. Bendiak GN, Ratjen F. The approach to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2009;30: 587-595.
72. Fernandes B, Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD006682.
73. Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Hull J, Olinsky A, Phelan PD. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1998;26:371-379.
74. Clifton IJ, Kastelik JA, Peckham DG, Hale A, Denton M, Etherington C, Conway SP. Ten years of viral and non-bacterial serology in adults with cystic fibrosis. Epidemiol Infect 2008;136:128-134.
75. Punch G, Syrmis MW, Rose BR, Harbour C, Bye PT, Nissen MD, Elkins MR, Sloots TP. Method for detection of respiratory viruses in the sputa of patients with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Infect 2005;Dis 24:54-57.
76. van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, Wilbrink B, van der Ent CK. Prevalence and impact of respiratory viral infections in young children with cystic fibrosis: prospective cohort study. Pediatrics 2008;122:1171-1176.
77. van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, van der Ent CK. Viral respiratory infections in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2005; 4 Suppl 2: 31-36.
78. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, Raboudi SH, Treece DG, Taber LH, Piedra PA. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. Pediatrics 1999;103:619-626.
79. Wat D. Impact of respiratory viral infections on cystic fibrosis. Postgrad Med J 2003;79:201-203.
80. Weigl JA, Puppe W, Meyer CU, Berner R, Forster J, Schmitt HJ, Zepp F. Ten years' experience with year-round active surveillance of up to 19 respiratory pathogens in children. Eur J Pediatr 2007;166:957-966.
81. Robinson J, Lee B, Kothapalli S, Craig, W, Fox J. Use of Throat Swab or Saliva Specimens for Detection of Respiratory Viruses in Children. Clinical Infectious Diseases 2008;46:e61-64.
82. Myers C, Wagner N, Kaiser L, Posfay-Barbe K, Gervais A. Use of the rapid antigenic test to determine the duration of isolation in infants hospitalized for respiratory syncytial virus infections. Clin Pediatr (Phila) 2008;47:493-495.
83. Wat D, Gelder C, Hibbitts S, Cafferty F, Bowler I, Pierrepont M, Evans, R, Doull I. The role of respiratory viruses in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2008;7:320-328.
84. Olesen HV, Nielsen LP, Schiøtz PO. Viral and atypical bacterial infections in the outpatient pediatric cystic fibrosis clinic. Pediatr Pulmonol 2006;41:1197-1204.
85. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. Paediatr Respir Rev 2004;5 Suppl A:S119-126.

86. Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, Rumack CM, Accurso FJ. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;113:826–830.
87. Aujard Y, Fauroux B. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respir Med* 2002;96 Suppl B:S9–14.
88. Garcia DF, Hiatt PW, Jewell A, Schoonover SL, Cron SG, Riggs M, Grace S, Oermann CM, Piedra PA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infections in older children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42: 66–74.
89. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Doring G, Knoop C, Lang AB, Van Damme P, Dab I, Bush A. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005;4:77–87.
90. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S40–44; discussion S44–45.
91. van Ewijk BE, Wolfs TF, Aerts PC, van Kessel KP, Fleer A, Kimpen JL, van der Ent CK. RSV mediates *Pseudomonas aeruginosa* binding to cystic fibrosis and normal epithelial cells. *Pediatr Res* 2007;61: 398–403.
92. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (DPP) & Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) (2006) Stellungnahme zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab. http://www.dgpi.de/pdf/Leitlinie_Palivizumab_27Okt2006.pdf.
93. American Academy of Pediatrics. Policy statement: Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus infections. *Pediatrics* 2003;112:1442–1446.
94. Speer ME, Fernandes CJ, Boron M, Groothuis JR. Use of Palivizumab for prevention of hospitalization as a result of respiratory syncytial virus in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:559–561.
95. Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, Rousseau C, Denis MH, Fauvel V, Laberge S. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:169–174.
96. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha I, McKoy N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD007743.
97. Ferson MJ, Morton JR, Robertson PW. Impact of influenza on morbidity in children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1991;27: 308–311.
98. Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, Heydon K, Herrera G, Bridges CB, Watson B, Localio R, Hodinka RL, Keren R. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics* 2007;119:740–748.
99. Tran C, Pitts J. Improving influenza vaccine compliance through patient education for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Health Care* 2007;21:57–61.
100. Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* 2006;12: 1657–1662.
101. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007;7: 257–265.
102. Maltezos HC, Drancourt M. Nosocomial influenza in children. *J Hosp Infect* 2003;55:83–91.
103. Weber TP, Stilianakis NI. Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review. *J Infect* 2008;57:361–373.
104. Blachere FM, Lindsley WG, Pearce TA, Anderson SE, Fisher M, Khakoo R, Meade BJ, Lander O, Davis S et al. Measurement of Airborne Influenza Virus in a Hospital Emergency Department. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):438–40.
105. Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001753.
106. Tan A, Bhalla P, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001753.
107. Esposito S, Principi N. The rational use of influenza vaccines in healthy children and children with underlying conditions. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:244–249.
108. Norton SP, Scheifele DW, Bettinger JA, West RM. Influenza vaccination in paediatric nurses: cross-sectional study of coverage, refusal, and factors in acceptance. *Vaccine* 2008;26: 2942–2948.
109. Ng TC, Lee N, Hui SC, Lai R, Ip M. Preventing healthcare workers from acquiring influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30: 292–295.
110. van Delden JJ, Ashcroft R, Dawson A, Marckmann G, Upshur R, Verweij MF. The ethics of mandatory vaccination against influenza for health care workers. *Vaccine* 2008;26: 5562–5566.
111. Backer H. Counterpoint: in favor of mandatory influenza vaccine for all health care workers. *Clin Infect Dis* 2006;42:1144–1147.
112. Finch M. Point: mandatory influenza vaccination for all health care workers? Seven reasons to say „no“. *Clin Infect Dis* 2006;42:1141–1143.
113. Murriss-Espin M, Aubert M, Bosdure E, Dubus JC. Influenza vaccination coverage in patients with cystic fibrosis followed at 12 care centers in the Greater South Region of France for the season 2005/2006. *Vaccine* 2008;26:5612–5618.
114. Murriss-Espin M, Aubert M, Bosdure E, Weil-Olivier C, Dubus JC. Coverage rate of influenza vaccine in healthcare workers in the 12 cystic fibrosis centres of the Greater South Region of France in 2005/2006. *Rev Mal Respir* 2008;25: 551–558.
115. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2002;2: 145–155.
116. Salgado CD, Giannetta ET, Hayden FG, Farr BM. Preventing nosocomial influenza by improving the vaccine acceptance rate of clinicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:923–928.
117. Marshall BC, Henshaw C, Evans DA, Bleyl K, Alder S, Liou TG. Influenza vaccination coverage level at a cystic fibrosis center. *Pediatrics* 2002;109: E80–80.
118. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *Jama* 2009;302:1896–1902.
119. France MW, Tai S, Masel PJ, Moore VL, McMahon TL, Ritchie AJ, Bell SC. The month of July: an early experience with pandemic influenza A (H1N1) in adults with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2010;10: 8.
120. Whitaker P, Etherington C, Denton M, Conway S, Peckham D. A/H1N1 flu pandemic. A/H1N1 and other viruses affecting cystic fibrosis. *Brmj* 2009;339: b3958.
121. Esposito S, Molteni CG, Colombo C, Daleno C, Dacco V, Lackenby A, Principi N. Oseltamivir-induced resistant pandemic A/H1N1 influenza virus in a child with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Virol* 2010;48:62–65.
122. Viviani L, Assael BM, Kerem E. Impact of the A (H1N1) pandemic influenza (season 2009–2010) on patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:370–376.
123. Schildgen O, Simon A, Wilkesmann A, Williams JV, Eis-Hubinger AM, Roggendorf M, Viazov S. The human metapneumovirus (HMPV): biology, epidemiological features, and clinical characteristics of infection. *Reviews in Medical Microbiology* 2006;17:11–25.
124. Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hubinger AM, Geikowski T, Glatzel T, Lentze MJ, Bode U, Simon A. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr* 2006;165:467–475.
125. Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hubinger AM, Lentze MJ, Bode U, Simon A. [Human Metapneumovirus in Hospitalized Children – A Review.]. *Klin Padiatr* 2006;219:58–65.
126. Lessler J, Brookmeyer R, Reich NG, Nelson KE, Cummings DA, Perl TM. Identifying the probable timing and setting of respiratory virus infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:809–815.
127. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, Coulen C, Poehling KA, Shone LP et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004;113:1758–1764.
128. Forster J, Ihorst G, Rieger CH, Stephan V, Frank HD, Gurth H, Berner R, Rohwedder A, Werchau H et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr* 2004;163: 709–716.
129. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:74–98.
130. Brownlee JW, Turner RB. New developments in the epidemiology and clinical spectrum of rhinovirus infections. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:67–71.
131. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Koskenvuo M, Ruuskanen O. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol* 2004;72:695–699.

132. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1095–1101.
133. Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol* 2004;14:17–31.
134. Greenberg SB. Respiratory consequences of rhinovirus infection. *Arch Intern Med* 2003;163:278–284.
135. Smyth A. Pneumonia due to viral and atypical organisms and their sequelae. *Br Med Bull* 2001;61:247–262.
136. Chatteraj SS, Ganesan S, Faris A, Comstock A, Lee WM, Sajjan US. *Pseudomonas aeruginosa* suppresses interferon response to rhinovirus infection in Cystic fibrosis, but not in normal bronchial epithelial cells. *Infect Immun*. 2011;79(10):4131–45.
137. Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, Hart CA, Heaf DP. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;73:117–120.
138. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:12891–12896.
139. Schildgen O, Muller A, Allander T, Mackay IM, Volz S, Kupfer B, Simon A. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev* 2008;21:291–304.
140. Volz S, Schildgen O, Klinkenberg D, Ditt V, Muller A, Tillmann RL, Kupfer B, Bode U, Lentze MJ, Simon A. Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol* 2007;40:229–235.
141. Volz S, Schildgen O, Muller A, Tillmann RL, Eis-Hubinger AM, Kupfer B, Bode U, Lentze ML, Simon A. The human bocavirus: pathogen in airway infections? *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:1529–1533.
142. Weissbrich B, Neske F, Schubert J, Tollmann F, Blath K, Blessing K, Kreth HW. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis* 2006; 6:109.
143. Simon A, Groneck P, Kupfer B, Kaiser R, Plum G, Tillmann RL, Muller A, Schildgen O. Detection of bocavirus DNA in nasopharyngeal aspirates of a child with bronchiolitis. *J Infect* 2007;54:e125–127.
144. Don M, Soderlund-Venermo M, Valent F, Lahtinen A, Hedman L, Canciani M, Hedman K, Korppi M. Serologically verified human bocavirus pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45: 120–126.
145. Arden KE, McErlean P, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol* 2006;78:1232–1240.
146. Smuts H, Hardie D. Human Bocavirus in Hospitalized Children, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1457–1458.
147. Eterpi M, McDonnell G, Thomas V. Disinfection efficacy against parvoviruses compared with reference viruses. *J Hosp Infect* 2009;73: 64–70.
148. Valenza G, Tappe D, Turnwald D, Frosch M, König C, Hebestreit H, Abele-Horn M. Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:123–127.
149. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:29–70.
150. Oliver A. Mutators in cystic fibrosis chronic lung infection: Prevalence, mechanisms, and consequences for antimicrobial therapy. *Int J Med Microbiol* 2010;300:563–572.
151. Doring G, Parameswaran IG, Murphy TF. Differential adaptation of microbial pathogens to airways of patients with cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *FEMS Microbiol Rev* 2011;35:124–146.
152. Bryant KA, Woods CR. Healthcare-acquired infections due to Gram-positive bacteria. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:455–456.
153. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006;6:130.
154. Schiffer JT, Kirby K, Sandmaier B, Storb R, Corey L, Boeckh M. Timing and severity of community acquired respiratory virus infections after myeloablative versus non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2009;94:1101–1108.
155. Festini F, Taccetti G, Mannini C, Campana S, Mergni G, Vignoli N, Allegretti N, Ravenni N, Cocchi P et al. Patient risk of contact with respiratory pathogens from inanimate surfaces in a cystic fibrosis outpatient clinic. A prospective study over a four-year period. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:779–784.
156. Dancer SJ. Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(2):101–13.
157. Anonymous. The role of environmental cleaning in the control of hospital-acquired infection. *J Hosp Infect* 2009;73:378–385.
158. Zuckerman JB, Zuo DE, Prato BS, Ruoff KL, Sawicki RW, Quinton HB, Saiman L. Bacterial contamination of cystic fibrosis clinics. *J Cyst Fibros* 2009;8:186–192.
159. Mehta AK, Halvosa JS, Gould CV, Steinberg JP. Efficacy of alcohol-based hand rubs in the disinfection of stethoscopes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:870–872.
160. Ferroni A, Werkhauser-Bertrand A, Le Bourgeois M, Beauvais R, Vrielynck S, Durand C, Lenoir G, Berche P, Sermet-Gaudelus I. Bacterial contamination in the environment of hospitalised children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:477–482.
161. Shiomori T, Miyamoto H, Makishima K. Significance of airborne transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an otolaryngology-head and neck surgery unit. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:644–648.
162. Shiomori T, Miyamoto H, Makishima K, Yoshida M, Fujiyoshi T, Udaka T, Inaba T, Hiraki N. Evaluation of bedmaking-related airborne and surface methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination. *J Hosp Infect* 2002;50: 30–35.
163. Lacey S, Flaxman D, Scales J, Wilson A. The usefulness of masks in preventing transient carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by healthcare workers. *J Hosp Infect* 2001;48:308–311.
164. Kahl BC, Duebbers A, Lubritz G, Haerberle J, Koch HG, Ritzerfeld B, Reilly M, Harms E, Proctor RA et al. Population dynamics of persistent *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients during a 6-year prospective study. *J Clin Microbiol* 2003;41:4424–4427.
165. Vergison A, Denis O, Deplano A, Casimir G, Claeys G, DeBaets F, DeBoeck K, Douat N, Franckx H et al. National survey of molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization in Belgian cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:893–899.
166. Moss RB. Infection, inflammation, and the downward spiral of cystic fibrosis lung disease. *J Pediatr* 2009;154:162–163.
167. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS, Ramsey BW. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;154:183–188.
168. Stone A, Saiman L. Update on the epidemiology and management of *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:515–521.
169. Wall M. On staphylococcal prophylaxis in CF. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:186; author reply 187.
170. Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001912.
171. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002;140: 299–305.
172. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339:520–532.
173. Steele RW. Chronic sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:465–471.
174. Aebischer CC, Aebi C, Schoni MH. *Staphylococcus aureus* septicaemia in a patient with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2000;159: 689–691.
175. Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, van der Ent CK. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:8–12.
176. Tateda K, Ishii Y, Kimura S, Horikawa M, Miyairi S, Yamaguchi K. Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems by macrolides: a promising strategy or an oriental mystery? *J Infect Chemother* 2007;13:357–367.
177. Moore ZS, Jerris RC, Hiliński JA. High prevalence of inducible clindamycin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:206–209.
178. Phaff SJ, Tiddens HA, Verbrugh HA, Ott A. Macrolide resistance of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus* species associated with long-term azithromycin use in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 741–746.

179. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Gerritsen SA, Fleeer A, Kimpen JL, Wolfs TF. Macrolide-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in cystic fibrosis patients: is there transmission to household contacts? *J Antimicrob Chemother* 2007;60:665–668.
180. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piemont Y, Brousse N et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753–759.
181. Thomas B, Pugalenti A, Chilvers M. Pleuropulmonary complications of PVL-positive *Staphylococcus aureus* infection in children. *Acta Paediatr* 2009;98:1372–1375.
182. Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, Reverdy ME, Vandenesch F, Etienne J, Lina G. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:384–388.
183. Hörnig-Franz I, Kahl B, Tebbe W, Kersting C, Bürger H, Nolte K, Becker K, Bulla M, Debus O et al. Nekrotisierende Pneumonie mit *Staphylococcus aureus* (pvl-Gen positiv) – Letal verlaufende Pneumonie bei einem 12-jährigen immunkompetenten Mädchen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007;155:S10–S15.
184. Nguyen HA, Denis O, Vergison A, Theunis A, Tulkens PM, Struelens MJ, Van Bambeke F. Intracellular activity of antibiotics in a model of human THP-1 macrophages infected by a *Staphylococcus aureus* Small Colony Variant isolated from a cystic fibrosis patient: Pharmacodynamic evaluation and comparison with isogenic normal phenotype and revertant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(4):1434–42.
185. Nguyen HA, Denis O, Vergison A, Tulkens PM, Struelens MJ, Van Bambeke F. Intracellular activity of antibiotics in a model of human THP-1 macrophages infected by a *Staphylococcus aureus* Small Colony Variant isolated from a cystic fibrosis patient: Study of antibiotic combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(4):1443–9.
186. Gilligan PH, Gage PA, Welch DF, Muszynski MJ, Wait KR. Prevalence of thymidine-dependent *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1987;25:1258–1261.
187. Kahl B, Herrmann M, Everding AS, Koch HG, Becker K, Harms E, Proctor RA, Peters G. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1998;177:1023–1029.
188. Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, Krahl A, Ackermann H, Brade V, Wichelhaus TA. Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol* 2007;45:168–172.
189. Schneider M, Muhlemann K, Droz S, Couzinet S, Casaulta C, Zimmerli S. Clinical characteristics associated with isolation of small-colony variants of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2008;46:1832–1834.
190. Tacconelli E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: source control and surveillance organization. *Clin Microbiol Infect* 2009;15 Suppl 7:31–38.
191. Stone A, Quittell L, Zhou J, Alba L, Bhat M, DeCelle-Germana J, Rajan S, Bonitz L, Welter JJ et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization among pediatric cystic fibrosis patients and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:895–899.
192. Campana S, Cocchi P, Doring G, Taccetti G, Moroney SM. Emergence of an epidemic clone of community-associated methicillin-resistant panton-valentine leukocidin-negative *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patient populations. *J Clin Microbiol* 2007;45:3146; author reply 3146–3147.
193. Elizur A, Orscheln RC, Ferkol TW, Atkinson JJ, Dunne WM, Jr., Buller RS, Armstrong JR, Mardis ER, Storch GA, Cannon CL. Panton-Valentine Leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lung infection in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2007;131:1718–1725.
194. Glikman D, Siegel JD, David MZ, Okoro NM, Boyle-Vavra S, Dowell ML, Daum RS. Complex molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children with cystic fibrosis in the era of epidemic community-associated methicillin-resistant *S. aureus*. *Chest* 2008;133:1381–1387.
195. Goodrich JS, Sutton-Shields TN, Kerr A, Wedd JP, Miller MB, Gilligan PH. Prevalence of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol* 2009;47(4):1231–3.
196. Witte W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: what do we need to know? *Clin Microbiol Infect* 2009;15 Suppl 7:17–25.
197. Molina A, Del Campo R, Maiz L, Morosini MI, Lamas A, Baquero F, Canton R. High prevalence in cystic fibrosis patients of multiresistant hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST228-SCCmecI capable of biofilm formation. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(5):961–7.
198. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, Bunting JP, Franks CA, Coulter C, Masel PJ, Bell SC. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect* 2004;56:208–214.
199. Kidd TJ, Coulter C, Bell SC. Epidemiological analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from adult patients with cystic fibrosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:201–203.
200. Rolain JM, Francois P, Hernandez D, Bittar F, Richet H, Fournous G, Mattenberger Y, Bosdure E, Stremmer N et al. Genomic analysis of an emerging multiresistant *Staphylococcus aureus* strain rapidly spreading in cystic fibrosis patients revealed the presence of an antibiotic inducible bacteriophage. *Biol Direct* 2009;4:1.
201. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:49–52.
202. Miall LS, McGinley NT, Brownlee KG, Conway SP. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:160–162.
203. Thomas SR, Gyi KM, Gaya H, Hodson ME. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact at a national cystic fibrosis centre. *J Hosp Infect* 1998;40:203–209.
204. Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, Fisher KA, Regelman WE. Presence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:513–518.
205. Sawicki GS, Rasouliyan L, Pasta DJ, Regelman WE, Wagener JS, Waltz DA, Ren CL. The impact of incident methicillin resistant *Staphylococcus aureus* detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:1117–1123.
206. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:814–821.
207. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *Jama* 2010;303:2386–2392.
208. Dasenbrook EC. Update on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:437–441.
209. Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis* 2008;8:289–301.
210. Downey DG, Kidd TJ, Coulter C, Bell SC. MRSA eradication in a health care worker with cystic fibrosis; re-emergence or re-infection? *J Cyst Fibros* 2005;4:205–207.
211. Solis A, Brown D, Hughes J, Van Saene HK, Heaf DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:189–195.
212. Denis O, Nonhoff C, Byl B, Knoop C, Bobin-Dubreux S, Struelens MJ. Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a Belgian hospital: microbiological and clinical features. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:383–391.
213. Denton M. Re: „Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: an eradication protocol“ Solis et al. (*Pediatr Pulmonol* 2003;36:189–195). *Pediatr Pulmonol* 2004;38:272–273.
214. Maiz L, Canton R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:287–289.
215. Macfarlane M, Leavy A, McCaughan J, Fair R, Reid AJ. Successful decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol. *J Hosp Infect* 2007;65:231–236.
216. Falagas ME, Bliotiotis IA, Fragoulis KN. Oral rifampin for eradication of *Staphylococcus aureus* carriage from healthy and sick populations: a systematic review of the evidence from comparative trials. *Am J Infect Control* 2007;35:106–114.
217. Cunha BA. Oral antibiotic treatment of MRSA infections. *J Hosp Infect* 2005;60:88–90.

218. Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, Burger DM. Clinical Relevance of the Pharmacokinetic Interactions of Azole Antifungal Drugs with Other Coadministered Agents. *Clin Infect Dis* 2009;48(10):1441–58.
219. Doe SJ, McSorley A, Isalska B, Kearns AM, Bright-Thomas R, Brennan AL, Webb AK, Jones AM. Patient segregation and aggressive antibiotic eradication therapy can control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at large cystic fibrosis centres. *J Cyst Fibros* 2010;9:104–109.
220. Weese JS, McCarthy L, Mossop M, Martin H, Lefebvre S. Observation of practices at petting zoos and the potential impact on zoonotic disease transmission. *Clin Infect Dis* 2007;45:10–15.
221. Weese JS, van Duijkeren E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet Microbiol* 2010;140:418–429.
222. Ferrin M, Zuckerman JB, Meagher A, Blumberg EA. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pulmonary infection with linezolid in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:221–223.
223. Spicuzza L, Sciuto C, La Rosa M. Safety and efficacy of long-term treatment with linezolid in cystic fibrosis: case report. *J Chemother* 2008;20:399–401.
224. Santos RP, Prestidge CB, Brown ME, Urban-cyzk B, Murphey DK, Salvatore CM, Jafri HS, McCracken GH, Jr., Ahmad N et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:148–154.
225. Saralaya D, Peckham DG, Hulme B, Tobin CM, Denton M, Conway S, Etherington C. Serum and sputum concentrations following the oral administration of linezolid in adult patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:325–328.
226. Serisier DJ, Jones G, Carroll M. Eradication of pulmonary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in cystic fibrosis with linezolid. *J Cyst Fibros* 2004;3:61.
227. Gales AC, Sader HS, Andrade SS, Lutz L, Machado A, Barth AL. Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* during treatment of pulmonary infection in a patient with cystic fibrosis. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:300–302.
228. Saiman L, Macdonald N, Burns JL, Hoiby N, Speert DP, Weber D. Infection control in cystic fibrosis: practical recommendations for the hospital, clinic, and social settings. *Am J Infect Control* 2000;28:381–385.
229. Festini F, Ballarin S, Loganes C, Codamo T, Doro R, Adamo A, Adorni R, Cucci M, Di Marco F et al. Prevention and control of respiratory tract infections in the network of Italian Centers for Cystic Fibrosis. *Assist Inferm Ric* 2004;23:14–20.
230. UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Working Group. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Working Group 2008. www.cfftrust.org.uk ISBN 0-9548511-2-9.
231. Simon A, Exner M, Kramer A, Engelhart S. Implementing the MRSA recommendations made by the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO) of 1999 – current considerations by the DGKH Management Board. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 2009;4: online access Doc28.
232. Lynch JP, 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:189–209.
233. del Campo R, Morosini MI, de la Pedrosa EG, Fenoll A, Munoz-Almagro C, Maiz L, Baquero F, Canton R. Population structure, antimicrobial resistance, and mutation frequencies of *Streptococcus pneumoniae* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2005;43:2207–2214.
234. Martha B, Croisier D, Fanton A, Astruc K, Piroth L, Huet F, Chavanet P. Factors associated with mucoid transition of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:617–623.
235. Lahiri T, Waltz DA. Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2001;108:E62.
236. Cade A, Denton M, Brownlee KG, Todd N, Conway SP. Acute bronchopulmonary infection due to *Streptococcus milleri* in a child with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999;80:278–279.
237. Parkins MD, Sibley CD, Surette MG, Rabin HR. The *Streptococcus milleri* group – an unrecognized cause of disease in cystic fibrosis: a case series and literature review. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:490–497.
238. Sibley CD, Parkins MD, Rabin HR, Duan K, Norgaard JC, Surette MG. A polymicrobial perspective of pulmonary infections exposes an enigmatic pathogen in cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:15070–15075.
239. Eickel V, Kahl B, Reinisch B, Dubbers A, Kuster P, Brandt C, Spellerberg B. Emergence of respiratory *Streptococcus agalactiae* isolates in cystic fibrosis patients. *PLoS ONE* 2009;4:e4650.
240. Pablo Y, Asher T. Pathological cases of the month. *Nocardia asteroides* infection in cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:209–210.
241. Barrio MI, Martinez MC, Prados C, Giron RM, Maiz L, Martinez MT. Isolation of *Nocardia* species in patients with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2008;44:109–112.
242. Kohn AS, Conrad DA. Recurrent fevers in a five-year-old boy with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:474,478–479.
243. Lumb R, Greville H, Martin J, Sangster N, Holmes M. *Nocardia asteroides* isolated from three patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:230–233.
244. Petersen BE, Jenkins SG, Yuan S, Lamm C, Szporn AH. *Nocardia farcinica* isolated from bronchoalveolar lavage fluid of a child with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:858–859.
245. Blumel J, Blumel E, Yassin AF, Schmidt-Rotte H, Schaal KP. Typing of *Nocardia farcinica* by pulsed-field gel electrophoresis reveals an endemic strain as source of hospital infections. *J Clin Microbiol* 1998;36:118–122.
246. Woods CR, Bryant KA. Healthcare-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:453–454.
247. Beringer PM, Appleman MD. Unusual respiratory bacterial flora in cystic fibrosis: microbiologic and clinical features. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:545–550.
248. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008;358:1271–1281.
249. van Alphen L. Epidemiology and prevention of respiratory tract infections due to nonencapsulated *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 1992;165 Suppl 1:S177–180.
250. Saiman L. The use of macrolide antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:515–523.
251. Roman F, Canton R, Perez-Vazquez M, Baquero F, Campos J. Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis patients shows a marked increase in hypermutable strains. *J Clin Microbiol* 2004;42:1450–1459.
252. Bajanca P, Teixeira F, Canica M. Nosocomial cross-infection of a child with cystic fibrosis with *Haemophilus influenzae* serotype e. *J Hosp Infect* 2005;60:185–186.
253. Hekker TA, van der Schee AC, Kempers J, Namavar F, van Alphen L. A nosocomial outbreak of amoxicillin-resistant non-typable *Haemophilus influenzae* in a respiratory ward. *J Hosp Infect* 1991;19:25–31.
254. Gough J, Kraak WA, Anderson EC, Nichols WW, Slack MP, McGhie D. Cross-infection by non-encapsulated *Haemophilus influenzae*. *Lancet* 1990;336:159–160.
255. Goetz MB, O'Brien H, Musser JM, Ward JJ. Nosocomial transmission of disease caused by nontypeable strains of *Haemophilus influenzae*. *Am J Med* 1994;96:342–347.
256. Garau J, Gomez L. *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:135–143.
257. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Wolfs TF, Kimpen JL, Fleer A, Johansen U, Johansen HK, Hoiby N. *Pseudomonas aeruginosa* diversity in distinct paediatric patient groups. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:935–941.
258. AG Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Hülsmann G, Götz W, Griese M, Lindemann H, Magdorf K, Nikolaizik W, Paul K, Reinhardt D, Schöni M. Aktuelle Aspekte der Prävention und Therapie bei CF-Patienten mit Pseudomonasinfektion. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 2002;150:1224–1232.
259. Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Gibson R, Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:751–756.
260. Griese M, Müller I, Reinhardt D. Eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Eur J Med Res* 2002;7:79–80.
261. Douglas TA, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangel C, Stick SM, Clements BS, Sly PD. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009;33:305–311.
262. Knudsen PK, Olesen HV, Hoiby N, Johnneson M, Karpati F, Laerum BN, Meyer P, Pressler T, Lindblad A. Differences in prevalence and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis centres in Denmark, Norway and Sweden. *J Cyst Fibros* 2009;8:135–142.

263. Taccetti G, Campana S, Neri AS, Boni V, Festini F. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Chemother* 2008;20: 166–169.
264. Kappler M, Kraxner A, Reinhardt D, Ganster B, Griese M, Lang T. Diagnostic and prognostic value of serum antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61:684–688.
265. Hassett DJ, Sutton MD, Schurr MJ, Herr AB, Caldwell CC, Matu JO. *Pseudomonas aeruginosa* hypoxic or anaerobic biofilm infections within cystic fibrosis airways. *Trends Microbiol* 2009;17(3):130–8.
266. Hoffman LR, Kulasekara HD, Emerson J, Houston LS, Burns JL, Ramsey BW, Miller SI. *Pseudomonas aeruginosa* lasR mutants are associated with cystic fibrosis lung disease progression. *J Cyst Fibros* 2009;8: 66–70.
267. Winstanley C, Fothergill JL. The role of quorum sensing in chronic cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* infections. *FEMS Microbiol Lett* 2009;290:1–9.
268. Murray TS, Egan M, Kazmierczak BI. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:83–88.
269. Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, Green CG, Collins J, Farrell PM. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:277–287.
270. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 2007;67:351–368.
271. Manno G, Cruciani M, Romano L, Scapolan S, Mentasti M, Lorini R, Minicucci L. Antimicrobial use and *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility profile in a cystic fibrosis centre. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:193–197.
272. Nazik H, Ongen B, Erturan Z, Salioglu M. Genotype and antibiotic susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from cystic fibrosis patients. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:82–86.
273. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91–100.
274. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002;57: 596–601.
275. Simon A, Krawtschenko O, Reiffert SM, Exner M, Trautmann M, Engelhart S. Outbreaks of *Pseudomonas aeruginosa* in pediatric patients – Clinical aspects, risk factors and management. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2008;3:249–269.
276. Doring G, Ulrich M, Muller W, Bitzer J, Schmidt-Koenig L, Munst L, Grupp H, Wolz C, Stern M, Botzenhart K. Generation of *Pseudomonas aeruginosa* aerosols during handwashing from contaminated sink drains, transmission to hands of hospital personnel, and its prevention by use of a new heating device. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1991;191:494–505.
277. Exner M, Kramer A, Lajoie L, Gebel J, Engelhart S, Hartemann P. Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. *Am J Infect Control* 2005;33:S26–40.
278. Hota S, Hirji Z, Stockton K, Lemieux C, Dedier H, Wolfaardt G, Gardam MA. Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:25–33.
279. Perkins SD, Mayfield J, Fraser V, Angenent LT. Potentially pathogenic bacteria in shower water and air of a stem cell transplant unit. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:5363–5372.
280. Mena KD, Gerba CP. Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. *Rev Environ Contam Toxicol* 2009;201:71–115.
281. Bosshammer J, Fiedler B, Gudowius P, von der Hardt H, Romling U, Tummler B. Comparative hygienic surveillance of contamination with pseudomonads in a cystic fibrosis ward over a 4-year period. *J Hosp Infect* 1995;31:261–274.
282. Schelstraete P, Van Daele S, De Boeck K, Proesmans M, Lebecque P, Leclercq-Foucart J, Malfroot A, Vanechoutte M, De Baets F. *Pseudomonas aeruginosa* in the home environment of newly infected cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2008;31:822–829.
283. von Baum H, Bommer M, Forke A, Holz J, Frenz P, Wellinghausen N. Is domestic tap water a risk for infections in neutropenic patients? *Infection* 2010;38:181–186.
284. Regnath T, Kreutzberger M, Illing S, Oehme R, Liesenfeld O. Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* in households of patients with cystic fibrosis. *Int J Hyg Environ Health* 2004;207:585–588.
285. Barben J, Hafen G, Schmid J. *Pseudomonas aeruginosa* in public swimming pools and bathroom water of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:227–231.
286. Ullrich G, Steinkamp G, Wiedau-Görs S, Bartig H, Schulz W, Freiherst J. *Mukoviszidose und Pseudomonas aeruginosa: Infektionsangst und Maßnahmen zur Infektionsvermeidung*. Verlag für Akademische Schriften, 2002. ISBN 3-88864-333-3.
287. Cheng K, Smyth RL, Govan JR, Doherty C, Winstanley C, Denning N, Heaf DP, van Saene H, Hart CA. Spread of beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. *Lancet* 1996;348:639–642.
288. Pitt TL. Cross infection of cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax* 2002;57:921.
289. Hoiby N, Pedersen SS. Estimated risk of cross-infection with *Pseudomonas aeruginosa* in Danish cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:395–404.
290. Scott FW, Pitt TL. Identification and characterization of transmissible *Pseudomonas aeruginosa* strains in cystic fibrosis patients in England and Wales. *J Med Microbiol* 2004;53:609–615.
291. O'Carroll MR, Syrmis MW, Wainwright CE, Greer RM, Mitchell P, Coulter C, Sloots TP, Nissen MD, Bell SC. Clonal strains of *Pseudomonas aeruginosa* in paediatric and adult cystic fibrosis units. *Eur Respir J* 2004;24:101–106.
292. Armstrong DS, Nixon GM, Carzino R, Bigham A, Carlin JB, Robins-Browne RM, Grimwood K. Detection of a widespread clone of *Pseudomonas aeruginosa* in a pediatric cystic fibrosis clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:983–987.
293. Jones AM, Govan JR, Doherty CJ, Dodd ME, Isaska BJ, Stanbridge TN, Webb AK. Spread of a multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* in an adult cystic fibrosis clinic. *Lancet* 2001;358:557–558.
294. Van Daele S, Vanechoutte M, De Boeck K, Knoop C, Malfroot A, Lebecque P, Leclercq-Foucart J, Van Schil L, Desager K, De Baets F. Survey of *Pseudomonas aeruginosa* genotypes in colonised cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2006;28:740–747.
295. McCallum SJ, Corkill J, Gallagher M, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Superinfection with a transmissible strain of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis chronically colonised by *P aeruginosa*. *Lancet* 2001;358:558–560.
296. Van Daele SG, Franckx H, Verhelst R, Schelstraete P, Haerynck F, Van Simaey L, Claeys G, Vanechoutte M, de Baets F. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis rehabilitation centre. *Eur Respir J* 2005;25:474–481.
297. Wainwright CE, France MW, O'Rourke P, Anuj S, Kidd TJ, Nissen MD, Sloots TP, Coulter C, Ristovski Z et al. Cough-generated aerosols of *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-negative bacteria from patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:926–931.
298. Panagea S, Winstanley C, Walshaw MJ, Ledson MJ, Hart CA. Environmental contamination with an epidemic strain of *Pseudomonas aeruginosa* in a Liverpool cystic fibrosis centre, and study of its survival on dry surfaces. *J Hosp Infect* 2005;59:102–107.
299. Jones AM, Govan JR, Doherty CJ, Dodd ME, Isaska BJ, Stanbridge TN, Webb AK. Identification of airborne dissemination of epidemic multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* at a CF centre during a cross infection outbreak. *Thorax* 2003;58:525–527.
300. Al-Aloul M, Crawley J, Winstanley C, Hart CA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Increased morbidity associated with chronic infection by an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in CF patients. *Thorax* 2004;59:334–336.
301. Griffiths AL, Jansen K, Carlin JB, Grimwood K, Carzino R, Robinson PJ, Massie J, Armstrong DS. Effects of segregation on an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in a cystic fibrosis clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1020–1025.
302. Zembruska-Sadkowska E, Sneum M, Ojienyi B, Heiden L, Hoiby N. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection and the role of contamination of the environment in the Danish Cystic Fibrosis Centre. *J Hosp Infect* 1995;29:1–7.
303. Saiman L. Infection prevention and control in cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:390–395.
304. Jones AM, Dodd ME, Govan JR, Doherty CJ, Smith CM, Isaska BJ, Webb AK. Prospective surveillance for *Pseudomonas aeruginosa* cross-infection at a cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:257–260.

305. Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, Shen G, Colby CE, Laxova A, Rock MJ, Splaingard DM. Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:81–88.
306. West SE, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard MJ, Farrell PM. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *Jama* 2002;287:2958–2967.
307. Kerem E, Corey M, Stein R, Gold R, Levison H. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:494–498.
308. McCallum SJ, Gallagher MJ, Corkill JE, Hart CA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Spread of an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain from a patient with cystic fibrosis (CF) to non-CF relatives. *Thorax* 2002;57:559–560.
309. Haussler S, Tummmler B, Weissbrodt H, Rohde M, Steinmetz I. Small-colony variants of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 1999;29:621–625.
310. Haussler S, Ziegler I, Lottel A, von Gotz F, Rohde M, Wehmhohner D, Saravanamuthu S, Tummmler B, Steinmetz I. Highly adherent small-colony variants of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *J Med Microbiol* 2003;52:295–301.
311. Mahenthalingam E, Baldwin A, Dowson CG. *Burkholderia cepacia* complex bacteria: opportunistic pathogens with important natural biology. *J Appl Microbiol* 2008;104:1539–1551.
312. Mahenthalingam E, Vandamme P, Campbell ME, Henry DA, Gravelle AM, Wong LT, Davidson AG, Wilcox PG, Nakielna B, Speert DP. Infection with *Burkholderia cepacia* complex genomovars in patients with cystic fibrosis: virulent transmissible strains of genomovar III can replace *Burkholderia multivorans*. *Clin Infect Dis* 2001;33:1469–1475.
313. Butler SL, Doherty CJ, Hughes JE, Nelson JW, Govan JR. *Burkholderia cepacia* and cystic fibrosis: do natural environments present a potential hazard? *J Clin Microbiol* 1995;33:1001–1004.
314. LiPuma JJ. *Burkholderia cepacia* epidemiology and pathogenesis: implications for infection control. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:337–341.
315. Hellwagner S, Equiluz-Bruck S, Fudel M, Rauchberger J. Feeding bottle warmer unit with water as spreading source of *Burkholderia cepacia*. *Hyg Med* 2010; 35:215–217.
316. Caraher E, Reynolds G, Murphy P, McClean S, Callaghan M. Comparison of antibiotic susceptibility of *Burkholderia cepacia* complex organisms when grown planktonically or as biofilm in vitro. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:213–216.
317. Moskowitz SM, Foster JM, Emerson J, Burns JL. Clinically feasible biofilm susceptibility assay for isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2004;42:1915–1922.
318. Hansen CR, Pressler T, Koch C, Hoiby N. Long-term azithromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: an observational cohort study. *J Cyst Fibros* 2005;4:35–40.
319. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillette S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW, 3rd. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:1749–1756.
320. Abe K, D'Angelo MT, Sunenshine R, Noble-Wang J, Cope J, Jensen B, Srinivasan A. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bloodstream infection at an outpatient hematology and oncology practice. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1311–1313.
321. Doit C, Loulik C, Simon AM, Ferroni A, Fontan JE, Bonacorsi S, Bidet P, Jarlier V, Aujard Y et al. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in a pediatric hospital due to contamination of lipid emulsion stoppers. *J Clin Microbiol* 2004;42:2227–2230.
322. Douce RW, Zurita J, Sanchez O, Cardenas Aldaz P. Investigation of an outbreak of central venous catheter-associated bloodstream infection due to contaminated water. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:364–366.
323. Vonberg RP, Gastmeier P. Hospital-acquired infections related to contaminated substances. *J Hosp Infect* 2007;65:15–23.
324. Estivariz CF, Bhatti LI, Pati R, Jensen B, Arduino MJ, Jernigan D, Lipuma JJ, Srinivasan A. An outbreak of *Burkholderia cepacia* associated with contamination of albuterol and nasal spray. *Chest* 2006; 130:1346–1353.
325. Molina-Cabrillana J, Bolanos-Rivero M, Alvarez-Leon EE, Martin Sanchez AM, Sanchez-Palacios M, Alvarez D, Saez-Nieto JA. Intrinsically Contaminated Alcohol-Free Mouthwash Implicated in a Nosocomial Outbreak of *Burkholderia cepacia* Colonization and Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:1281–1282.
326. Matrician L, Ange G, Burns S, Fanning WL, Kioski C, Cage GD, Komatsu KK. Outbreak of nosocomial *Burkholderia cepacia* infection and colonization associated with intrinsically contaminated mouthwash. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:739–741.
327. LiPuma JJ. *Burkholderia* and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:681–692.
328. St Denis M, Ramotar K, Vandemheen K, Tullis E, Ferris W, Chan F, Lee C, Slinger R, Aaron SD. Infection with *Burkholderia cepacia* complex bacteria and pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Chest* 2007;131:1188–1196.
329. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, Espanol T, Fischer A, Kurenko-Deptuch M et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS ONE* 2009;4:e5234.
330. Nzula S, Vandamme P, Govan JR. Influence of taxonomic status on the in vitro antimicrobial susceptibility of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:265–269.
331. Fajardo Olivares M, Cordero Carrasco JL, Beteta Lopez A, Escobar Izquierdo AB, Sacristan Enciso B. Pharyngitis due to *Burkholderia cepacia*. Person-to-person transmission. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:581–582.
332. Siddiqui AH, Mulligan ME, Mahenthalingam E, Hebden J, Brewink J, Qaiyumi S, Johnson JA, LiPuma JJ. An episodic outbreak of genetically related *Burkholderia cepacia* among non-cystic fibrosis patients at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:419–422.
333. Isles A, Maclusky I, Corey M, Gold R, Prober C, Fleming P, Levison H. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J Pediatr* 1984;104:206–210.
334. Gold R, Jin E, Levison H, Isles A, Fleming PC. Ceftazidime alone and in combination in patients with cystic fibrosis: lack of efficacy in treatment of severe respiratory infections caused by *Pseudomonas cepacia*. *J Antimicrob Chemother* 1983;12 Suppl A: 331–336.
335. Middleton PG, Kidd TJ, Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia* complex. *Eur Respir J* 2005;26:305–308.
336. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME, Jones AM. Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. *J Cyst Fibros* 2008;7:409–411.
337. Tablan OC. Nosocomially acquired *Pseudomonas cepacia* infection in patients with cystic fibrosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:124–126.
338. Tablan OC, Chorba TL, Schidlow DV, White JW, Hardy KA, Gilligan PH, Morgan WM, Carson LA, Martone, WJ et al. *Pseudomonas cepacia* colonization in patients with cystic fibrosis: risk factors and clinical outcome. *J Pediatr* 1985;107:382–387.
339. Tablan OC, Martone WJ, Doershuk CF, Stern RC, Thomassen MJ, Klingler JD, White JW, Carson LA, Jarvis WR. Colonization of the respiratory tract with *Pseudomonas cepacia* in cystic fibrosis. Risk factors and outcomes. *Chest* 1987;91:527–532.
340. Pegues CF, Pegues DA, Ford DS, Hibberd PL, Carson LA, Raine CM, Hooper DC. *Burkholderia cepacia* respiratory tract acquisition: epidemiology and molecular characterization of a large nosocomial outbreak. *Epidemiol Infect* 1996;116:309–317.
341. Pegues DA, Schidlow DV, Tablan OC, Carson LA, Clark NC, Jarvis WR. Possible nosocomial transmission of *Pseudomonas cepacia* in patients with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:805–812.
342. Pegues DA, Carson LA, Tablan OC, Fitz-Simmons SC, Roman SB, Miller JM, Jarvis WR. Acquisition of *Pseudomonas cepacia* at summer camps for patients with cystic fibrosis. Summer Camp Study Group. *J Pediatr* 1994;124:694–702.
343. Govan JR, Brown PH, Maddison J, Doherty CJ, Nelson JW, Dodd M, Greening AP, Webb AK. Evidence for transmission of *Pseudomonas cepacia* by social contact in cystic fibrosis. *Lancet* 1993;342:15–19.
344. Walters S, Smith EG. *Pseudomonas cepacia* in cystic fibrosis: transmissibility and its implications. *Lancet* 1993;342:3–4.
345. Smyth A, Heaf D, Corkill J, Hart T, Sisson P, Freeman R. Transmission of *Pseudomonas cepacia* by social contact in cystic fibrosis. *Lancet* 1993;342:434–435.
346. Holmes A, Nolan R, Taylor R, Finley R, Riley M, Jiang RZ, Steinbach S, Goldstein R. An epidemic of *Burkholderia cepacia* transmitted between patients with and without cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999;179:1197–1205.
347. Agodi A, Barchitta M, Giannino V, Collura A, Pensabene T, Garlaschi ML, Pasquarella C, Luzzaro F, Sinatra F et al. *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients: identification of a cluster of epidemic lineages. *J Hosp Infect* 2002;50:188–195.

348. Anderson RL, Vess RW, Panlilio AL, Favero MS. Prolonged survival of *Pseudomonas cepacia* in commercially manufactured povidone-iodine. *Appl Environ Microbiol* 1990;56:3598–3600.
349. Rose H, Baldwin A, Dowson CG, Mahenthiralingam E. Biocide susceptibility of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:502–510.
350. Panlilio AL, Beck-Sague CM, Siegel JD, Anderson RL, Yetts SY, Clark NC, Duer PN, Thomasen KA, Vess RW et al. Infections and pseudoinfections due to povidone-iodine solution contaminated with *Pseudomonas cepacia*. *Clin Infect Dis* 1992;14:1078–1083.
351. Rosengarten D, Block C, Hidalgo-Grass C, Temper V, Gross I, Budin-Mizrahi A, Berkman N, Benenson S. Cluster of pseudoinfections with *Burkholderia cepacia* associated with a contaminated washer-disinfector in a bronchoscopy unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:769–771.
352. Sobel JD, Hashman N, Reinherz G, Merzbach D. Nosocomial *Pseudomonas cepacia* infection associated with chlorhexidine contamination. *Am J Med* 1982;73:183–186.
353. Burdge DR, Nakielna EM, Noble MA. Case-control and vector studies of nosocomial acquisition of *Pseudomonas cepacia* in adult patients with cystic fibrosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:127–130.
354. Moore JE, McIlhatton B, Buchanan J, Gilpin D, Shaw A, Hall V, Murphy PG, Elborn JS. Occurrence of *Burkholderia cepacia* in the hospital environment. *Ir J Med Sci* 2002;171:131–133.
355. Ensor E, Humphreys H, Peckham D, Webster C, Knox AJ. Is *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* disseminated from cystic fibrosis patients during physiotherapy? *J Hosp Infect* 1996;32:9–15.
356. Humphreys H, Peckham D, Patel P, Knox A. Airborne dissemination of *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* from adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1994;49:1157–1159.
357. Drabick JA, Gracely EJ, Heidecker GJ, LiPuma JJ. Survival of *Burkholderia cepacia* on environmental surfaces. *J Hosp Infect* 1996;32:267–276.
358. Ledson MJ, Gallagher MJ, Corkill JE, Hart CA, Walshaw MJ. Cross infection between cystic fibrosis patients colonised with *Burkholderia cepacia*. *Thorax* 1998;53:432–436.
359. Whiteford ML, Wilkinson JD, McColl JH, Conlon FM, Michie JR, Evans TJ, Paton JY. Outcome of *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* colonisation in children with cystic fibrosis following a hospital outbreak. *Thorax* 1995;50:1194–1198.
360. McCloskey M, McCaughan J, Redmond AO, Elborn JS. Clinical outcome after acquisition of *Burkholderia cepacia* in patients with cystic fibrosis. *Ir J Med Sci* 2001;170:28–31.
361. McDowell A, Mahenthiralingam E, Dunbar KE, Moore JE, Crowe M, Elborn JS. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex species recovered from cystic fibrosis patients: issues related to patient segregation. *J Med Microbiol* 2004;53:663–668.
362. De Boeck K, Malfroot A, Van Schil L, Lebecque P, Knoop C, Govan JR, Doherty C, Laevens S, Vandamme P. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex colonisation in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004;23:851–856.
363. Baldwin A, Mahenthiralingam E, Drevinek P, Pope C, Waite DJ, Henry DA, Speert DP, Carter P, Vandamme P et al. Elucidating global epidemiology of *Burkholderia multivorans* in cases of cystic fibrosis by multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol* 2008;46:290–295.
364. Zahariadis G, Levy MH, Burns JL. Cepacia-like syndrome caused by *Burkholderia multivorans*. *Can J Infect Dis* 2003;14:123–125.
365. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnet P, Stern M. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres. *Thorax* 2008;63:732–737.
366. Campana S, Taccetti G, Ravenni N, Favari F, Cariani L, Sciacca A, Savoia D, Collura A, Fiscarelli E et al. Transmission of *Burkholderia cepacia* complex: evidence for new epidemic clones infecting cystic fibrosis patients in Italy. *J Clin Microbiol* 2005;43:5136–5142.
367. Woods CW, Bressler AM, LiPuma JJ, Alexander BD, Clements DA, Weber DJ, Moore CM, Reller LB, Kaye KS. Virulence associated with outbreak-related strains of *Burkholderia cepacia* complex among a cohort of patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2004;38:1243–1250.
368. Jones AM, Dodd ME, Govan JR, Barcus V, Doherty CJ, Morris J, Webb AK. *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:948–951.
369. De Soya A, McDowell A, Archer L, Dark JH, Elborn SJ, Mahenthiralingam E, Gould K, Corris PA. *Burkholderia cepacia* complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001;358:1780–1781.
370. Haussler S, Lehmann C, Breselge C, Rohde M, Classen M, Tummeler B, Vandamme P, Steinmetz I. Fatal outcome of lung transplantation in cystic fibrosis patients due to small-colony variants of the *Burkholderia cepacia* complex. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:249–253.
371. Alexander BD, Petzold E W, Reller LB, Palmer SM, Davis RD, Woods CW, LiPuma JJ. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. *Am J Transplant* 2008;8:1025–1030.
372. France MW, Dodd ME, Govan JR, Doherty CJ, Webb AK, Jones AM. The changing epidemiology of *Burkholderia* species infection at an adult cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros* 2008;7(5):368–72.
373. Kennedy MP, Coakley RD, Donaldson SH, Aris RM, Hohnaker K, Wedd JP, Knowles MR, Gilligan PH, Yankaskas JR. *Burkholderia gladioli*: five year experience in a cystic fibrosis and lung transplantation center. *J Cyst Fibros* 2007;6:267–273.
374. Khan SU, Gordon SM, Stillwell PC, Kirby TJ, Arroliga AC. Empyema and bloodstream infection caused by *Burkholderia gladioli* in a patient with cystic fibrosis after lung transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:637–639.
375. Christenson JC, Welch DF, Mukwaya G, Muszynski MJ, Weaver RE, Brenner DJ. Recovery of *Pseudomonas gladioli* from respiratory tract specimens of patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1989;27:270–273.
376. Wilsher ML, Kolbe J, Morris AJ, Welch DF. Nosocomial acquisition of *Burkholderia gladioli* in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1436–1440.
377. Bauernfeind A, Schneider I, Jungwirth R, Roller C. Discrimination of *Burkholderia gladioli* from other *Burkholderia* species detectable in cystic fibrosis patients by PCR. *J Clin Microbiol* 1998;36:2748–2751.
378. Whitty PW, Pope LC, Carter KB, LiPuma JJ, Stull TL. Species-specific PCR as a tool for the identification of *Burkholderia gladioli*. *J Clin Microbiol* 2000;38:282–285.
379. Greenberg DE, Goldberg JB, Stock F, Murray PR, Holland SM, LiPuma JJ. Recurrent *Burkholderia* infection in patients with chronic granulomatous disease: 11-year experience at a large referral center. *Clin Infect Dis* 2009;48:1577–1579.
380. Hoare S, Cant AJ. Chronic granulomatous disease presenting as severe sepsis due to *Burkholderia gladioli*. *Clin Infect Dis* 1996;23:411.
381. Ross JP, Holland SM, Gill VJ, DeCarlo ES, Gallin JI. Severe *Burkholderia (Pseudomonas) gladioli* infection in chronic granulomatous disease: report of two successfully treated cases. *Clin Infect Dis* 1995;21:1291–1293.
382. Currie BJ. Melioidosis: an important cause of pneumonia in residents of and travellers returned from endemic regions. *Eur Respir J* 2003;22:542–550.
383. Holland DJ, Wesley A, Drinkovic D, Currie BJ. Cystic Fibrosis and *Burkholderia pseudomallei* Infection: An Emerging Problem? *Clin Infect Dis* 2002;35:e138–140.
384. Barth AL, de Abreu ESFA, Hoffmann A, Vieira MI, Zavascki AP, Ferreira AG, da Cunha LG, Jr., Albano RM, de Andrade Marques E. Cystic fibrosis patient with *Burkholderia pseudomallei* infection acquired in Brazil. *J Clin Microbiol* 2007;45(12):4077–80.
385. Visca P, Cazzola G, Petrucca A, Braggion C. Travel-associated *Burkholderia pseudomallei* infection (Melioidosis) in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Clin Infect Dis* 2001;32:E15–16.
386. Spicuzza L, Sciuto C, Vitaliti G, Di Dio G, Leonard S, La Rosa M. Emerging pathogens in cystic fibrosis: ten years of follow-up in a cohort of patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:191–195.
387. Pathmanathan A, Waterer GW. Significance of positive *Stenotrophomonas maltophilia* culture in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2005;25:911–914.
388. Goss CH, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Rubenfeld GD, Ramsey BW. Association between *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:955–959.
389. Waters V, Atenafu EG, Salazar JG, Lu A, Yau Y, Matukas L, Tullis E, Ratjen F. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and exacerbation outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012;11(1):8–13.
390. Marchac V, Equi A, Le Bihan-Benjamin C, Hodson M, Bush A. Case-control study of *Stenotrophomonas maltophilia* acquisition in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004;23:98–102.
391. Steinkamp G, Wiedemann B, Rietschel E, Krahl A, Gielen J, Barmeier H, Ratjen F. Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:41–48.
392. Graff GR, Burns JL. Factors affecting the incidence of *Stenotrophomonas maltophilia* isolation in cystic fibrosis. *Chest* 2002;121:1754–1760.

393. Talmaciu I, Varlotta L, Mortensen J, Schidlow DV. Risk factors for emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:10–15.
394. Ratnalingham RA, Peckham D, Denton M, Kerr K, Conway S. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia in two patients with cystic fibrosis associated with totally implantable venous access devices. *J Infect* 2002;44:53–55.
395. Denton M, Todd NJ, Kerr KG, Hawkey PM, Littlewood JM. Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from clinical specimens from patients with cystic fibrosis and associated environmental samples. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1953–1958.
396. Woodhouse R, Peckham DG, Conway SP, Denton M. Water filters can prevent *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebuliser equipment used by people with cystic fibrosis. *J Hosp Infect* 2008;68:371–372.
397. Jorgensen IM, Johansen HK, Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Vandamme P, Hoiby N, Koch C. Epidemic spread of *Pandoraea apista*, a new pathogen causing severe lung disease in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:439–446.
398. Moore JE, Reid A, Millar BC, Jiru X, McCaughan J, Goldsmith CE, Collins J, Murphy PG, Elborn JS. *Pandoraea apista* isolated from a patient with cystic fibrosis: problems associated with laboratory identification. *Br J Biomed Sci* 2002;59:164–166.
399. Jones AM, Webb AK. Recent advances in cross-infection in cystic fibrosis: *Burkholderia cepacia* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA and *Pandoraea* spp. *J R Soc Med* 2003;96 Suppl 43:66–72.
400. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001021.
401. Conway SP, Brownlee KG, Denton M, Peckham DG. Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. *Am J Respir Med* 2003;2:321–332.
402. Sermet-Gaudelus I, Le Cocquic Y, Ferroni A, Clairicia M, Barthe J, Delaunay JP, Brousse V, Lenoir G. Nebulized antibiotics in cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2002;4:455–467.
403. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;20:658–664.
404. Atkinson RM, LiPuma JJ, Rosenbluth DB, Dunne WM., Jr. Chronic colonization with *Pandoraea apista* in cystic fibrosis patients determined by repetitive-element-sequence PCR. *J Clin Microbiol* 2006; 44:833–836.
405. Johnson LN, Han JY, Moskowitz SM, Burns JL, Qin X, Englund JA. *Pandoraea* bacteremia in a cystic fibrosis patient with associated systemic illness. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:881–882.
406. Raso T, Bianco O, Grosso B, Zucca M, Savoia D. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infections in cystic fibrosis patients. *Apms* 2008;116:837–841.
407. Ronne Hansen C, Pressler T, Hoiby N, Gormsen M. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. *J Cyst Fibros* 2006;5:245–251.
408. Dunne WM, Jr., Maisch S. Epidemiological investigation of infections due to *Alcaligenes* species in children and patients with cystic fibrosis: use of repetitive-element-sequence polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1995;20:836–841.
409. De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vanechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros* 2007;6:75–78.
410. Tan K, Conway SP, Brownlee KG, Etherington C, Peckham DG. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:101–104.
411. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, Jensen PO, Bjarnsholt T, Hoiby N. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2010;9:51–58.
412. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ, Notermans DW, Elvers LH, Schellekens JF, de Melker HE. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010;50:1339–1345.
413. Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertussis vaccines. *Clin Infect Dis* 2009;49:1565–1569.
414. Riffelmann M, Littmann M, Hulsse C, Hellenbrand W, Wirsing von Konig CH. Pertussis: Not Only a Disease of Childhood. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:623–628.
415. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, Wu KH, Goldsmith CS, Greer PW et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis* 2008;47:328–338.
416. Munoz FM. Pertussis in infants, children, and adolescents: diagnosis, treatment, and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17:14–19.
417. Wallet F, Perez T, Armand S, Wallaert B, Courcol RJ. Pneumonia due to *Bordetella bronchiseptica* in a cystic fibrosis patient: 16S rRNA sequencing for diagnosis confirmation. *J Clin Microbiol* 2002;40:2300–2301.
418. Ner Z, Ross LA, Horn MV, Keens TG, MacLaughlin EF, Starnes VA, Woo MS. *Bordetella bronchiseptica* infection in pediatric lung transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2003;7:413–417.
419. Spilker T, Liwiński AA, LiPuma JJ. Identification of *Bordetella* spp. in respiratory specimens from individuals with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:504–506.
420. Funke G, Hess T, von Graevenitz A, Vandamme P. Characteristics of *Bordetella hinzii* strains isolated from a cystic fibrosis patient over a 3-year period. *J Clin Microbiol* 1996;34: 966–969.
421. Coenye T, Spilker T, Reik R, Vandamme P, LiPuma JJ. Use of PCR analyses to define the distribution of *Ralstonia* species recovered from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2005;43:3463–3466.
422. Coenye T, Vandamme P, LiPuma JJ. *Ralstonia respiraculi* sp. nov., isolated from the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Int J Syst Evol Microbiol* 2003;53:1339–1342.
423. Kendirli T, Ciftci E, Ince E, Incesoy S, Guriz H, Aysev AD, Tutar E, Yavuz G, Dogru U. *Ralstonia pickettii* outbreak associated with contaminated distilled water used for respiratory care in a paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004;56:77–78.
424. Labarca JA, Trick, WE, Peterson CL, Carson LA, Holt SC, Arduino MJ, Meylan M, Mascola L, Jarvis WR. A multistate nosocomial outbreak of *Ralstonia pickettii* colonization associated with an intrinsically contaminated respiratory care solution. *Clin Infect Dis* 1999;29:1281–1286.
425. Maroye P, Doermann HP, Rogues AM, Gachie JP, Megraud F. Investigation of an outbreak of *Ralstonia pickettii* in a paediatric hospital by RAPD. *J Hosp Infect* 2000;44:267–272.
426. Marroni M, Pasticci MB, Pantosti A, Colozza MA, Stagni G, Tonato M. Outbreak of infusion-related septicemia by *Ralstonia pickettii* in the Oncology Department. *Tumori* 2003; 89:575–576.
427. Moreira BM, Leobons MB, Pellegrino FL, Santos M, Teixeira LM, de Andrade Marques E, Sampaio JL, Pessoa-Silva CL. *Ralstonia pickettii* and *Burkholderia cepacia* complex bloodstream infections related to infusion of contaminated water for injection. *J Hosp Infect* 2005;60:51–55.
428. No authors listed. Nosocomial *Ralstonia pickettii* colonization associated with intrinsically contaminated saline solution – Los Angeles, California, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47:285–286.
429. Wauters G, Claeys G, Verschraegen G, De Baere T, Vandecruys E, Van Simaey L, De Ganck C, Vanechoutte M. Case of catheter sepsis with *Ralstonia gilardii* in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Microbiol* 2001;39:4583–4584.
430. Kimura AC, Calvet H, Higa JI, Pitt H, Frank C, Padilla G, Arduino M, Vugia DJ. Outbreak of *Ralstonia pickettii* bacteremia in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1099–1103.
431. Kismet E, Atay AA, Demirkaya E, Aydin HI, Aydogan H, Koseoglu V, Gokcay E. Two cases of *Ralstonia pickettii* bacteremias in a pediatric oncology unit requiring removal of the Port-A-Caths. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:37–38.
432. Coenye T, Goris J, Spilker T, Vandamme P, LiPuma JJ. Characterization of unusual bacteria isolated from respiratory secretions of cystic fibrosis patients and description of *Inquilinus limosus* gen. nov., sp. nov. *J Clin Microbiol* 2002;40:2062–2069.
433. Wellinghausen N, Essig A, Sommerburg O. *Inquilinus limosus* in patients with cystic fibrosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2005;11: 457–459.
434. Bittar F, Richet H, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Stremier N, Sarles J, Raoult D, Rolain JM. Molecular detection of multiple emerging pathogens in sputa from cystic fibrosis patients. *PLoS ONE* 2008;3:e2908.
435. Chiron R, Marchandin H, Counil F, Jumas-Bilak E, Freyriere AM, Bellon G, Husson MO, Turck D, Bremont F et al. Clinical and microbiological features of *Inquilinus* sp. isolates from five patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2005;43:3938–3943.
436. Schmoltd S, Latzin P, Heesemann J, Griese M, Imhof A, Hogardt M. Clonal analysis of *Inquilinus limosus* isolates from six cystic fibrosis patients and specific serum antibody response. *J Med Microbiol* 2006; 55:1425–1433.
437. Hayes D, Jr., Murphy BS, Kuhn RJ, Anstead MI, Feola DJ. Mucoid *Inquilinus limosus* in a young adult with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:619–621.

438. Bittar F, Leydier A, Bosdure E, Toro A, Reynaud-Gaubert M, Boniface S, Stremier N, Dubus JC, Saries J et al. *Inquilinus limosus* and cystic fibrosis. *Emerg Infect Dis* 2008;14:993–995.
439. Kiratisin P, Koomanachai P, Kowwigkai P, Pattanachaiwit S, Aswapokee N, Leelaporn A. Early-onset prosthetic valve endocarditis caused by *Inquilinus* sp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:317–320.
440. Lambiase A, Del Pezzo M, Raia V, Sepe A, Ferri P, Rossano F. *Chryseobacterium* respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *J Infect* 2007;55:518–523.
441. Ciofu O. *Pseudomonas aeruginosa* chromosomal beta-lactamase in patients with cystic fibrosis and chronic lung infection. Mechanism of antibiotic resistance and target of the humoral immune response. *APMIS* 2003;Suppl:1–47.
442. Smyth A. Update on treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:440–444.
443. Lechtzin N, John M, Irizarry R, Merlo C, Diette GB, Boyle MP. Outcomes of adults with cystic fibrosis infected with antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Respiration* 2006;73:27–33.
444. Bradbury R, Champion A, Reid DW. Poor clinical outcomes associated with a multi-drug resistant clonal strain of *Pseudomonas aeruginosa* in the Tasmanian cystic fibrosis population. *Respirology* 2008;13:886–892.
445. Magni A, Giordano A, Mancini C, Pecoraro C, Varesi P, Quattrucci S, Trancassini M. Emerging cystic fibrosis pathogens: incidence and antimicrobial resistance. *New Microbiol* 2007;30:59–62.
446. Wolter DJ, Acquazzino D, Goering RV, Sammut P, Khalaf N, Hanson ND. Emergence of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a patient with cystic fibrosis in the absence of carbapenem therapy. *Clin Infect Dis* 2008;46:e137–141.
447. Pitt TL, Sparrow M, Warner M, Stefanidou M. Survey of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents. *Thorax* 2003;58:794–796.
448. Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A, Bye P. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect* 2004;56:277–282.
449. Denton M, Kerr K, Mooney L, Keer V, Rajgopal A, Brownlee K, Arundel P, Conway S. Transmission of colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* between patients attending a paediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:257–261.
450. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 2:S43–48.
451. Witte W, Mielke M. Beta-Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum. Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2003;46:881–889.
452. von Baum H, Dettenkofer M, Heeg P, Schröppel K, Wendt C. Konsensempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit hochresistenten Enterobakterien inklusive ESBL-Bildnern. *Hyg Med* 2010; 35:40–45.
453. Vonberg RP, Wolter A, Chaberny IF, Kola A, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P. Epidemiology of multi-drug-resistant gram-negative bacteria: data from an university hospital over a 36-month period. *Int J Hyg Environ Health* 2008;211:251–257.
454. Vonberg RP, Wolter A, Ziesing S, Gastmeier P. Surveillance of cystic fibrosis patients with multi-drug resistant Gram-negative rods. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209:333–336.
455. Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, Patrick S, Doering G, Muhlebach MS, Wolfgang MC, Boucher R, Gilpin DF et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:995–1001.
456. Worlitzsch D, Rintelen C, Bohm K, Wollschlaeger B, Merkel N, Borneff-Lipp M, Doring G. Antibiotic-resistant obligate anaerobes during exacerbations of cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:454–460.
457. Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Pierre-Audigier C, Offredo C, Guillemot D, Halley S, Akoua-Koffi C, Vincent V, Sivadon-Tardy V et al. *Mycobacterium abscessus* and children with cystic fibrosis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1587–1591.
458. Hayes D, Jr. *Mycobacterium abscessus* and other nontuberculous mycobacteria: evolving respiratory pathogens in cystic fibrosis: a case report and review. *South Med J* 2005;98:657–661.
459. Fauroux B, Delaisi B, Clement A, Saizou C, Moissenet D, Truffot-Pernot C, Tournier G, Vu Thien H. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:354–358.
460. Pierre-Audigier C, Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Offredo C, Vu-Thien H, Fauroux B, Mariani P, Munck A et al. Age-related prevalence and distribution of nontuberculous mycobacterial species among patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2005;43:3467–3470.
461. Esther CR, Jr., Henry MM, Molina PL, Leigh MW. Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:39–44.
462. Aitken ML, Burke W, McDonald G, Wallis C, Ramsey B, Nolan C. Nontuberculous mycobacterial disease in adult cystic fibrosis patients. *Chest* 1993;103:1096–1099.
463. Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR, Highsmith, WE, Jr., Edwards LJ, Knowles MR. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 1992;102:70–75.
464. Chbeir E, Casas L, Toubia N, Tawk M, Brown B. Adult cystic fibrosis presenting with recurrent non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet* 2006; 367:1952.
465. Nick JA. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:693–702.
466. Bange FC, Kirschner P, Bottger EC. Recovery of mycobacteria from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3761–3763.
467. Leung AK, Robson WL. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Health Care* 2004;18:3–7.
468. Hall J, Hodgson G, Kerr KG. Provision of safe potable water for immunocompromised patients in hospital. *J Hosp Infect* 2004;58:155–158.
469. Leitritz L, Griese M, Roggenkamp A, Geiger AM, Fingerle V, Heesemann J. Prospective study on nontuberculous mycobacteria in patients with and without cystic fibrosis. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2004;193:209–217.
470. Olivier KN. The natural history of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A:S213–216.
471. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S1–25.
472. Maiz-Carro L, Navas-Elorza E. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in patients with cystic fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Med* 2002;1:107–117.
473. Cole DE, Olivier KN. The challenge of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *South Med J* 2005;98:964.
474. Griffith DE. Emergence of nontuberculous mycobacteria as pathogens in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:810–812.
475. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ, Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1271–1278.
476. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Kerem E, Blau H, Bentur L, Aviram M, Rivlin J, Picard E et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis* 2008;14:378–384.
477. Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, Ephros M, Blau H. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. *Eur Respir J* 2005;25:324–328.
478. Bange FC, Brown BA, Smaczny C, Wallace Jr RJ, Bottger EC. Lack of transmission of mycobacterium abscessus among patients with cystic fibrosis attending a single clinic. *Clin Infect Dis* 2001;32:1648–1650.
479. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, Handler A, Tudor G, Molina PL, Tomashefski J, Knowles MR. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:835–840.
480. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Jr., Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Handler A, Wilson RW et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828–834.
481. Olivier KN, Yankaskas JR, Knowles MR. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 1996;11:272–284.
482. Jonsson BE, Gilljam M, Lindblad A, Ridell M, Wold AE, Welinder-Olsson C. Molecular epidemiology of *Mycobacterium abscessus*, with focus on cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2007;45:1497–1504.
483. Schmitt-Grohe S, Wiggert E, Steffan J, Handke R, Zielen S. Severe antibiotic-associated colitis in a patient with cystic fibrosis and colonic wall thickening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:224–226.

484. Rivlin J, Lerner A, Augarten A, Wilschanski M, Kerem E, Ephros MA. Severe *Clostridium difficile*-associated colitis in young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;132:177–179.
485. Barker HC, Haworth CS, Williams D, Roberts P, Bilton D. *Clostridium difficile* pancolitis in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:444–447.
486. Binkovitz LA, Allen E, Bloom D, Long F, Hammond S, Buonomo C, Donnelly LF. Atypical presentation of *Clostridium difficile* colitis in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:517–521.
487. Theunissen C, Knoop C, Nonhoff C, Byl B, Claus M, Liesnard C, Estenne MJ, Struelens MJ, Jacobs F. *Clostridium difficile* colitis in cystic fibrosis patients with and without lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2008;10:240–244.
488. Yates B, Murphy DM, Fisher AJ, Gould FK, Lordan JL, Dark JH, Corris PA. Pseudomembranous colitis in four patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Thorax* 2007;62:554–556.
489. Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D, Delhaes L, Symoens F, Bouchara JP. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis – a review. *Med Mycol.* 2009;47(4):387–97.
490. Bakare N, Rickerts V, Bargon J, Just-Nubling G. Prevalence of *Aspergillus fumigatus* and other fungal species in the sputum of adult patients with cystic fibrosis. *Mycoses* 2003;46:19–23.
491. Muthig M, Hebestreit A, Ziegler U, Seidler M, Muller FM. Persistence of *Candida* species in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Med Mycol.* 2010;48(1):56–63.
492. Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. *Aspergillus* bronchitis in cystic fibrosis. *Chest* 2006;130:222–226.
493. Camuset J, Nunes H, Dombret MC, Bergeron A, Henno P, Philippe B, Dauriat G, Mangiapan G, Rabbat A, Cadranel J. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest* 2007;131:1435–1441.
494. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7 Suppl 2:25–31.
495. Maguire CP, Hayes JP, Hayes M, Masterson J, FitzGerald MX. Three cases of pulmonary aspergilloma in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1995;50:805–806.
496. Manuel RJ, Kibbler CC. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis. *J Hosp Infect* 1998;39:95–109.
497. Helmi M, Love RB, Welter D, Cornwell RD, Meyer KC. *Aspergillus* infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest* 2003;123:800–808.
498. Iversen M, Burton CM, Vand S, Skovfoged L, Carlsen J, Milman N, Andersen CB, Rasmussen M, Tvede M. *Aspergillus* infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26: 879–886.
499. Chung Y, Kraut JR, Stone AM, Valaitis J. Disseminated aspergillosis in a patient with cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:131–134.
500. de Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:67–72.
501. Thia LP, Balfour Lynn IM. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:37–42.
502. Skowronski E, Fitzgerald DA. Life-threatening allergic bronchopulmonary aspergillosis in a well child with cystic fibrosis. *Med J Aust* 2005;182:482–483.
503. Zander DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129: 924–928.
504. Menz G, Hense G, Willer G. Serie Seltene Lungenerkrankungen (7) Die allergische bronchopulmonale Aspergillosis (ABPA). *Pneumologie* 2003;57:392–395.
505. Elphick H, Southern K. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002204.
506. Thomson JM, Wesley A, Byrnes CA, Nixon G M. Pulse intravenous methylprednisolone for resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:164–170.
507. Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R, Francis J, Rosenthal M, Balfour-Lynn I, Bush A, Davies J. Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:215–220.
508. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:57–80.
509. de Valk HA, Klaassen CH, Yntema JB, Hebestreit A, Seidler M, Haase G, Muller FM, Meis JF. Molecular typing and colonization patterns of *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:110–114.
510. Vanhee LM, Symoens F, Bouchara JP, Nelis HJ, Coenye T. High-resolution genotyping of *Aspergillus fumigatus* isolates recovered from chronically colonised patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1005–1007.
511. Pegues DA, Lasker BA, McNeil MM, Hamm PM, Lunda JL, Kubak BM. Cluster of cases of invasive aspergillosis in a transplant intensive care unit: evidence of person-to-person airborne transmission. *Clin Infect Dis* 2002;34:412–416.
512. Chotirmall SH, O'Donoghue E, Bennett K, Gunaratnam C, O'Neill SJ, McElvaney NG. Sputum *Candida albicans* presages FEV1 decline and hospitalized exacerbations in cystic fibrosis. *Chest.* 2010;138(5):1186–95.
513. Chotirmall SH, Greene CM, McElvaney NG. *Candida* species in cystic fibrosis: A road less travelled. *Med Mycol* 2010;48 Suppl 1:S114–124.
514. Huang YC, Lin TY, Leu HS, Wu JL, Wu JH. Yeast carriage on hands of hospital personnel working in intensive care units. *J Hosp Infect* 1998;39:47–51.
515. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, Basso M, Sinto SI, Machado C, Geiger DC, Villares MC, Schreiber AZ. et al. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:243–249.
516. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, Boldrini A, Campa M, Senesi S. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002;40:2363–2369.
517. Hota B. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? *Clin Infect Dis* 2004;39:1182–1189.
518. Sitges-Serra A, Girvent M. Catheter-related bloodstream infections. *World J Surg* 1999;23:589–595.
519. Cimon B, Carrere J, Vinatier JF, Chazalette JP, Chabasse D, Bouchara JP. Clinical significance of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:53–56.
520. Defontaine A, Zouhair R, Cimon B, Carrere J, Bailly E, Symoens F, Diouri M, Hallet JN, Bouchara JP. Genotyping study of *Scedosporium apiospermum* isolates from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2002;40:2108–2114.
521. Guignard S, Hubert D, Dupont B, Anract P, Alioua D, Guerini H, Paugam A, Dougados M. Multifocal *Scedosporium apiospermum* spondylitis in a cystic fibrosis patient. *J Cyst Fibros* 2008;7:89–91.
522. Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, Denis O, Estenne M, Nolard N, Jacobs F. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a cystic fibrosis patient after double-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:603–607.
523. Horre R, Marklein G, Siekmeier R, Nidermajer S, Reiffert SM. Selective Isolation of *Pseudallescheria* and *Scedosporium* Species from Respiratory Tract Specimens of Cystic Fibrosis Patients. *Respiration.* 2009;77(3):320–4.
524. Jabado N, Casanova JL, Haddad E, Dulieu F, Fournet JC, Dupont B, Fischer A, Hennequin C, Blanche S. Invasive pulmonary infection due to *Scedosporium apiospermum* in two children with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 1998;27:1437–1441.
525. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34: 909–917.
526. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 2007;166:1099–1117.
527. Chang CL, Kim DS, Park DJ, Kim HJ, Lee CH, Shin JH. Acute cerebral phaeohyphomycosis due to *Wangiella dermatitidis* accompanied by cerebrospinal fluid eosinophilia. *J Clin Microbiol* 2000;38:1965–1966.
528. Chang X, Li R, Yu J, Bao X, Qin J. Phaeohyphomycosis of the central nervous system caused by *Exophiala dermatitidis* in a 3-year-old immunocompetent host. *J Child Neurol* 2009;24:342–345.
529. Hiruma M, Kawada A, Ohata H, Ohnishi Y, Takahashi H, Yamazaki M, Ishibashi A, Hatsuse K, Kakiyama M, Yoshida M. Systemic phaeohyphomycosis caused by *Exophiala dermatitidis*. *Mycoses* 1993;36:1–7.
530. Horre R, Schaal KP, Siekmeier R, Sterzik B, de Hoog GS, Schnitzler N. Isolation of fungi, especially *Exophiala dermatitidis*, in patients suffering from cystic fibrosis. A prospective study. *Respiration* 2004;71:360–366.

531. Nagano Y, Elborn JS, Millar BC, Goldsmith CE, Rendall J, Moore JE. Development of a novel PCR assay for the identification of the black yeast, *Exophiala (Wangiella) dermatitidis* from adult patients with cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibros* 2008;7:576–580.
532. Riethmueller J, Busch A, Damm V, Ziebach R, Stern M. Home and hospital antibiotic treatment prove similarly effective in cystic fibrosis. *Infection* 2002;30:387–391.
533. Esmond G, Butler M, McCormack AM. Comparison of hospital and home intravenous antibiotic therapy in adults with cystic fibrosis. *J Clin Nurs* 2006; 15:52–60.
534. Termoz A, Touzet S, Bourdy S, Decullier E, Bouveret L, Colin C, Nove-Josserand R, Reix P, Cracowski C et al. Effectiveness of home treatment for patients with cystic fibrosis: the intravenous administration of antibiotics to treat respiratory infections. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:908–915.
535. Leaver J, Radivan F, Patel L, David TJ. Home intravenous antibiotic therapy: practical aspects in children. *J R Soc Med* 1997;90 Suppl 31:26–33.
536. Phillips AM. Home intravenous antibiotic therapy: practical aspects in adults. *J R Soc Med* 1997;90 Suppl 31:34–36.
537. Pegues DA. Improving and enforcing compounding pharmacy practices to protect patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43:838–840.
538. Balaguer A, Gonzalez de Dios J. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD001917.
539. Klettke U, Magdorf K, Staab D, Bisson S, Paul K, Wahn U. Ambulatory vs. inpatient intravenous antibiotic therapy in mucoviscidosis patients – a controlled study. *Pneumologie* 1999;53:31–36.
540. A-Rahman A, Spencer D. Totally implantable vascular access devices for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD004111.
541. Sola JE, Stone MM, Wise B, Colombani PM. Atypical thrombotic and septic complications of totally implantable venous access devices in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:239–242.
542. Morris JB, Occhionero ME, Gauderer MW, Stern RC, Doershuk CF. Totally implantable vascular access devices in cystic fibrosis: a four-year experience with fifty-eight patients. *J Pediatr* 1990;117:82–85.
543. Munck A, Malbezin S, Bloch J, Gerardin M, Lebourgeois M, Derelle J, Bremont F, Sermet I, Munck MR, Navarro J. Follow-up of 452 totally implantable vascular devices in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004;23:430–434.
544. Aitken ML, Tonelli MR. Complications of indwelling catheters in cystic fibrosis: a 10-year review. *Chest* 2000;118:1598–1602.
545. Deerojanawong J, Sawyer SM, Fink AM, Stokes KB, Robertson CF. Totally implantable venous access devices in children with cystic fibrosis: incidence and type of complications. *Thorax* 1998;53:285–289.
546. Royle TJ, Davies RE, Gannon MX. Totally implantable venous access devices – 20 years' experience of implantation in cystic fibrosis patients. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:679–684.
547. Rodgers HC, Liddle K, Nixon SJ, Innes JA, Greening AP. Totally implantable venous access devices in cystic fibrosis: complications and patients' opinions. *Eur Respir J* 1998; 2:217–220.
548. Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P. Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:2032–2036.
549. Austin PD, Elia M. A systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of aseptically prepared doses in different environments. *J Pharm Pharm Sci* 2009;12:233–242.
550. Rahman A, Spencer D. Totally implantable vascular access devices for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD004111.
551. Wolf HH, Leithauser M, Maschmeyer G, Salwender H, Klein U, Chaberny I, Weissinger F, Buchheidt D, Ruhnke M et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008;87:863–876.
552. Fatkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA, Fuhr HG, Karthaus M, Kiro J, Leithauser M, Salwender H, Sudhoff T et al. Central venous catheter (CVC)-related infections in neutropenic patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82 Suppl 2:S149–157.
553. Fatkenheuer G, Cornely O, Seifert H. Clinical management of catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 2002;8: 545–550.
554. Simon A, Beutel K, Hasan A, Bode U, on behalf of the German Society of Pediatric Oncology and Haematology (GPOH). Evidence-based recommendation for the management of long-term central venous access devices in pediatric patients. 3rd Edition ed, 2008, Bonn.
555. Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:606–620.
556. Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003;63:2501–2520.
557. Brochet MS, McDuff AC, Bussieres JF, Caron E, Fortin G, Lebel D, Marcotte JE. Comparative efficacy of two doses of nebulized colistimethate in the eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Can Respir J* 2007;14:473–479.
558. Lenoir G, Antypkin YG, Miano A, Moretti P, Zanda M, Varoli G, Monici Preti PA, Aryayev NL. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Paediatr Drugs* 2007;9 Suppl 1:11–20.
559. Retsch-Bogart GZ, Burns JL, Otto KL, Liou TG, McCoy K, Oermann C, Gibson RL. A phase 2 study of aztreonam lysine for inhalation to treat patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:47–58.
560. Rosenfeld M, Emerson J, Astley S, Joy P, Williams-Warren J, Standaert TA, Yim DL, Crist D, Thykkuttathil M et al. Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;132:125–131.
561. Vassal S, Taamma R, Marty N, Sardet A, d'athis P, Bremont F, Dalphin ML, Plesiat P, Rault G et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. *Am J Infect Control* 2000;28:347–351.
562. Henig NR, Tonelli MR, Pier MV, Burns JL, Aitken ML. Sputum induction as a research tool for sampling the airways of subjects with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56:306–311.
563. Moore JE, Shaw A, Howard JL, Dooley JS, Elborn JS. Infection control and the significance of sputum and other respiratory secretions from adult patients with cystic fibrosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:8.
564. Johansen HK, Moskowitz SM, Ciofu O, Pressler T, Hoiby N. Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2008;7:391–397.
565. Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, Duncan-Skingle F, Hoffman PN, Hodson ME, Kaufmann ME, Pitt TL. Home-use nebulizers: a potential primary source of *Burkholderia cepacia* and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1996;34:584–587.
566. American Association of Respiratory Care. AARC (American Association of Respiratory Care) clinical practice guideline. Selection of an aerosol delivery device for neonatal and pediatric patients. *Respir Care* 1995;40:1325–1335.
567. Dautzenberg B. Prevention of nosocomial infection during nebulization and spirometry. *Rev Pneumol Clin* 2001;57:91–98.
568. Rosenfeld M, Joy P, Nguyen CD, Krzewinski J, Burns JL. Cleaning home nebulizers used by patients with cystic fibrosis: is rinsing with tap water enough? *J Hosp Infect* 2001;49:229–230.
569. Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK, Perlman R, Bannatyne R, Gold R, Levison H, Ford-Jones EL. *Pseudomonas* species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment. *J Pediatr* 1987;111:212–216.
570. Denton M, Rajgopal A, Mooney L, Qureshi A, Kerr KG, Keer V, Pollard K, Peckham DG, Conway SP. *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebulizers used to deliver aerosolized therapy to inpatients with cystic fibrosis. *J Hosp Infect* 2003;55:180–183.
571. O'Malley CA. Infection control in cystic fibrosis: cohorting, cross-contamination, and the respiratory therapist. *Respir Care* 2009;54:641–657.
572. Mangram A, Jarvis WR. Nosocomial *Burkholderia cepacia* outbreaks and pseudo-outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:718–720.
573. Schubert R. Gutachten NUK Vaporisator 2001. Auftragsgutachten Zentrum der Hygiene, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Paul Ehrlich Straße 40, Frankfurt (Main).
574. Köster H, Brosi W, Friedrichs F, Gappa M, Niggemann B, Seidenberg J, Steinbrugger B. Hygieneempfehlungen in der pädiatrischen Pneumologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000;48:500–507

575. Reyhler G, Aarab K, Van Ossel C, Gigi J, Simon A, Leal T, Lebecque P. In vitro evaluation of efficacy of 5 methods of disinfection on mouthpieces and facemasks contaminated by strains of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005;4:183–187.
576. Reyhler G, Leonard A, Van Ossel C, Godding V, Gigi J, Simon A, Lebecque P. Impact of hypochlorite-based disinfection on bacterial contamination of cystic fibrosis patients' home-nebulisers. *J Hosp Infect* 2009;72:351–357.
577. Blau H, Mussaffi H, Mei Zahav M, Prais D, Livne M, Czitron BM, Cohen HA. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child Care Health Dev* 2007;33:491–495.
578. O'Malley CA, VandenBranden SL, Zheng XT, Polito AM, McColley SA. A day in the life of a nebulizer: surveillance for bacterial growth in nebulizer equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. *Respir Care* 2007;52:258–262.
579. Ramsey AH, Skonieczny P, Coolidge DT, Kurzynski TA, Proctor ME, Davis JP. *Burkholderia cepacia* lower respiratory tract infection associated with exposure to a respiratory therapist. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:423–426.
580. Placidi G, Cornacchia M, Polese G, Zanolla L, Assael BM, Braggion C. Chest physiotherapy with positive airway pressure: a pilot study of short-term effects on sputum clearance in patients with cystic fibrosis and severe airway obstruction. *Respir Care* 2006; 51:1145–1153.
581. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD002769.
582. Morrison L, Agnew J. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006842.
583. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006;100:191–201.
584. Robinson P, Carzino R, Armstrong D, Olinsky A. *Pseudomonas* cross-infection from cystic fibrosis patients to non-cystic fibrosis patients: implications for inpatient care of respiratory patients. *J Clin Microbiol* 2003;41:5741.
585. Moore JE, Heaney N, Millar BC, Crowe M, Elborn JS. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* in recreational and hydrotherapy pools. *Commun Dis Public Health* 2002;5:23–26.
586. Sanders DB, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Stamey D, Redding GJ. Reproducibility of spirometry during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:1142–1146.
587. Burgos F, Torres A, Gonzalez J, Puig de la Bellacasa J, Rodriguez-Roisin R, Roca J. Bacterial colonization as a potential source of nosocomial respiratory infections in two types of spirometer. *Eur Respir J* 1996;9:2612–2617.
588. Unstead M, Stearn MD, Cramer D, Chadwick MV, Wilson R. An audit into the efficacy of single use bacterial/viral filters for the prevention of equipment contamination during lung function assessment. *Respir Med* 2006; 100:946–950.
589. Rutala DR, Rutala WA, Weber DJ, Thomann CA. Infection risks associated with spirometry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:89–92.
590. Kirk YL, Kendall K, Ashworth HA, Hunter PR. Laboratory evaluation of a filter for the control of cross-infection during pulmonary function testing. *J Hosp Infect* 1992;20:193–198.
591. Leeming JP, Kendrick AH, Pryce-Roberts D, Smith D, Smith EC. Use of filters for the control of cross-infection during pulmonary function testing. *J Hosp Infect* 1993;23:245–246.
592. Leeming JP, Pryce-Roberts DM, Kendrick AH, Smith EC. The efficacy of filters used in respiratory function apparatus. *J Hosp Infect* 1995;31:205–210.
593. Kendrick AH, Smith EC, Leeming JP. Bacterial colonization as a potential source of nosocomial respiratory infections in spirometers. *Eur Respir J* 1997;10:1694–1695.
594. Canakis AM, Ho B, Ho S, Kovach D, Matlow A, Coates AL. Do in-line respiratory filters protect patients? Comparing bacterial removal efficiency of six filters. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:336–341.
595. Wainwright CE, Grimwood K, Carlin JB, Vidmar S, Cooper PJ, Francis PW, Byrnes CA, Whitehead BF, Martin AJ et al. Safety of bronchoalveolar lavage in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:965–972.
596. Ratjen F, Nicolai T. Paediatric bronchoscopy. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S21–22.
597. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phelan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:267–275.
598. Hilliard TN, Sukhani S, Francis J, Madden N, Rosenthal M, Balfour-Lynn I, Bush A, Davies JC. Bronchoscopy following diagnosis with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2007;92:898–899.
599. Sorin M, Segal-Maurer S, Mariano N, Urban C, Combet A, Rahal JJ. Nosocomial transmission of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* following bronchoscopy associated with improper connection to the Steris System 1 processor. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:409–413.
600. Rosenthal M. Bronchoscopy and infection. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:143–146.
601. Oliveira G, Oliveira C. Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract. *Nutr Hosp* 2008;23 Suppl 2:71–86.
602. Conway SP, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD001198.
603. Steinkamp G, Rodeck B, Seidenberg J, Ruhl I, von der Hardt H. Stabilization of lung function in cystic fibrosis during long-term tube feeding via a percutaneous endoscopic gastrostomy. *Pneumologie* 1990;44:1151–1153.
604. Steinkamp G, von der Hardt H. Improvement of nutritional status and lung function after long-term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:244–249.
605. Akobeng AK, Miller V, Thomas A. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding improves nutritional status and stabilizes pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:485–486.
606. Fortunato JE, Troy AL, Cuffari C, Davis JE, Loza MJ, Oliva-Hemker M, Schwarz KB. Outcome after percutaneous endoscopic gastrostomy in children and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:390–393.
607. Robertson FM, Crombleholme TM, Latchaw LA, Jacir NN. Modification of the „push“ technique for percutaneous endoscopic gastrostomy in infants and children. *J Am Coll Surg* 1996;182:215–218.
608. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, Kerem E, Blau H, Barak A, Bujanover Y, Augarten A, Cochavi B et al. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:222–228.
609. Van Biervliet S, De Waele K, Van Winkel M, Robberecht E. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis: patient acceptance and effect of overnight tube feeding on nutritional status. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:241–244.
610. Chuang CH, Hung KH, Chen JR, Chen CY, Kao AW, Chang WL, Wu JJ, Sheu BS. Airway infection predisposes to peristomal infection after percutaneous endoscopic gastrostomy with high concordance between sputum and wound isolates. *J Gastrointest Surg* 2010;14:45–51.
611. Jafri NS, Mahid SS, Minor KS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis to prevent peristomal infection following percutaneous endoscopic gastrostomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:647–656.
612. Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005571.
613. Anonymous. A systematic review of prophylactic antimicrobials in PEG placement. *J Clin Nurs* 2009;18:938–948.
614. Mahadeva S, Khoo BL, Khoo PS, Malik A, Hilmi I, Qua CS, Wong CH, Goh KL. Clinical impact and risk factors for percutaneous gastrostomy wound infections due to resistant organisms. *Int J Infect Dis* 2008;12:e149–150.
615. Mainie I, Loughrey A, Watson J, Tham TC. Percutaneous endoscopic gastrostomy sites infected by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact on outcome. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:297–300.
616. Chaudhary KA, Smith OJ, Cuddy PG, Clarkston WK. PEG site infections: the emergence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* as a major pathogen. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1713–1716.
617. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Fujii H, Tanaka N. Nasopharyngeal decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* can reduce PEG peristomal wound infection. *Am J Gastroenterol* 2006;101:274–277.
618. Thomas S, Cantrill S, Waghorn DJ, McIntyre A. The role of screening and antibiotic prophylaxis in the prevention of percutaneous gastrostomy site infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:593–597.
619. Hayes D, Jr. Obstructive sleep apnea syndrome: a potential cause of lower airway obstruction in cystic fibrosis. *Sleep Med* 2006;7:73–75.
620. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;63:72–77.

621. Fauroux B, Burgel PR, Boelle PY, Cracowski C, Murrin-Espin M, Nove-Josserand R, Stremmer N, Derlich L, Giovanetti P, Clement A. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. *Respir Care* 2008;53:1482–1489.
622. Ottonello G, Ferrari I, Pirroddi IM, Diana MC, Villa G, Nahum L, Tuo P, Moscatelli A, Silvestri G. Home mechanical ventilation in children: retrospective survey of a pediatric population. *Pediatr Int* 2007;49:801–805.
623. Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Naughton MT, Wilson JW. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* 2003;58:880–884.
624. Moran F, Bradley JM, Jones AP, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD002769.
625. Hodson ME, Madden BP, Steven MH, Tsang VT, Yacoub MH. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients – a potential bridge to transplantation. *Eur Respir J* 1991;4:524–527.
626. Fachbereich Respiratorische Heimtherapie im Fachverband SPECTARIS. Hygienische Anwendung und Aufbereitung von Hilfsmitteln der Respiratorischen Heimtherapie Empfehlungen für Anwender, Betreiber, Dienstleister und Hersteller. Fachbereich Respiratorische Heimtherapie des Fachverbandes Medizintechnik im Industrieverband SPECTARIS 16.12.2008.
627. Principi N, Esposito S. New insights into pediatric rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18 Suppl 18:7–9.
628. Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in cystic fibrosis patients: comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1365–1369.
629. Leung MK, Rachakonda L, Weill D, Hwang PH. Effects of sinus surgery on lung transplantation outcomes in cystic fibrosis. *Am J Rhinol* 2008;22:192–196.
630. Keck T, Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. *Laryngoscope* 2007;117:475–479.
631. Cruz I, Marciel KK, Quittner AL, Schechter MS. Anxiety and depression in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:569–578.
632. Ward C, Massie J, Glazner J, Sheehan J, Canterford L, Armstrong D, Jaffe A, Hiscock H. Problem behaviours and parenting in preschool children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2009;94(5):341–7.
633. Driscoll KA, Montag-Leiffing K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:784–792.
634. Harrop M. Psychosocial impact of cystic fibrosis in adolescence. *Paediatr Nurs* 2007;19:41–45.
635. Weiner JR, Toy EL, Sacco P, Duh MS. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:751–766.
636. Griffiths AL, Armstrong D, Carzino R, Robinson P. Cystic fibrosis patients and families support cross-infection measures. *Eur Respir J* 2004;24:449–452.
637. Russo K, Donnelly M, Reid AJ. Segregation – the perspectives of young patients and their parents. *J Cyst Fibros* 2006;5:93–99.
638. Conway S. Segregation is good for patients with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2008;101 Suppl 1:S31–35.
639. Cohen E, Austin J, Weinstein M, Matlow A, Redelmeier DA. Care of children isolated for infection control: a prospective observational cohort study. *Pediatrics* 2008;122:e411–415.
640. Reyckler G, Simon A, Lebecque P. Cystic fibrosis: physiotherapy and the risk of cross infection. *Rev Mal Respir* 2006;23:599–606.
641. Santos RP, Mayo TW, Siegel JD. Healthcare epidemiology: active surveillance cultures and contact precautions for control of multidrug-resistant organisms: ethical considerations. *Clin Infect Dis* 2008;47:110–116.
642. Kirkland KB. Taking off the gloves: toward a less dogmatic approach to the use of contact isolation. *Clin Infect Dis* 2009;48:766–771.
643. Geddes D. Segregation is not good for patients with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2008;101 Suppl 1:S36–38.
644. Ullrich G, Wiedau-Gors S, Steinkamp G, Bartig HJ, Schulz W, Freihorst J. Parental fears of *Pseudomonas* infection and measures to prevent its acquisition. *J Cyst Fibros* 2002;1:122–130.
645. Steinkamp G, Ullrich G. Different opinions of physicians on the importance of measures to prevent acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* from the environment. *J Cyst Fibros* 2003;2:199–205.
646. Waite DJ, Whitehouse J, Honeybourne D. Cross-infection in cystic fibrosis: the knowledge and behaviour of adult patients. *J Cyst Fibros* 2007;6:262–266.
647. Duff AJ. Psychological consequences of segregation resulting from chronic *Burkholderia cepacia* infection in adults with CF. *Thorax* 2002;57:756–758.
648. Webb AK. Two memorable patients: Matthew and Adam. *Bmj* 2000;320:1324.
649. Iles N, Lowton K. Young people with cystic fibrosis' concerns for their future: when and how should concerns be addressed, and by whom? *J Interprof Care* 2008;22:436–438.
650. Goldbeck L, Zerrer S, Schmitz TG. Monitoring quality of life in outpatients with cystic fibrosis: feasibility and longitudinal results. *J Cyst Fibros* 2007;6:171–178.
651. Segal TY. Adolescence: what the cystic fibrosis team needs to know. *J R Soc Med* 2008;101 Suppl 1:S15–27.
652. Koocher GP, McGrath ML, Gudas LJ. Typologies of nonadherence in cystic fibrosis. *J Dev Behav Pediatr* 1990;11:353–358.
653. Gudas LJ, Koocher GP, Wypij D. Perceptions of medical compliance in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Dev Behav Pediatr* 1991;12:236–242.
654. Bucks RS, Hawkins K, Skinner TC, Horn S, Szeinberg A, Spitzer SA, Yahav J. Adherence to treatment in adolescents with cystic fibrosis: the role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Pediatr Psychol* 2009;34:893–902.
655. Blau H, Mussaffi-Georgy H, Fink G, Kaye C, Szeinberg A, Spitzer SA, Yahav J. Effects of an intensive 4-week summer camp on cystic fibrosis: pulmonary function, exercise tolerance, and nutrition. *Chest* 2002;121:1117–1122.
656. Hunfeld KP, Schmidt C, Krackhardt B, Posselt HG, Bargon J, Yahav Y, Schafer V, Brade V, Wichelhaus TA. Risk of *Pseudomonas aeruginosa* cross-colonisation in patients with cystic fibrosis within a holiday camp – a molecular-epidemiological study. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:329–333.
657. Ojeniyi B, Frederiksen B, Hoiby N. *Pseudomonas aeruginosa* cross-infection among patients with cystic fibrosis during a winter camp. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:177–181.
658. Tummeler B, Koopmann U, Grothues D, Weissbrodt H, Steinkamp G, von der Hardt H. Nosocomial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* by cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 1991;29:1265–1267.
659. Brimicombe RW, Dijkshoorn L, van der Reijden TJ, Kardoes I, Pitt TL, van den Broek PJ, Heijerman HG. Transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis attending summer camps in The Netherlands. *J Cyst Fibros* 2008;7:30–36.
660. John M, Ecclestone E, Hunter E, Couroux P, Hussain Z. Epidemiology of *Pseudomonas cepacia* colonization among patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:108–113.
661. Corkill JE, Sisson PR, Smyth A, Deveney J, Freeman R, Shears P, Heaf D, Hart CA. Application of pyrolysis mass spectroscopy and SDS-PAGE in the study of the epidemiology of *Pseudomonas cepacia* in cystic fibrosis. *J Med Microbiol* 1994;41:106–111.
662. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *Pseudomonas cepacia* at summer camps for persons with cystic fibrosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:456–459.
663. Smith DL, Smith EG, Gumery LB, Stableforth DE, Dalla Costa LM, Pitt TL. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and the use of strain genotyping. *J Infect* 1993;26:325–331.
664. Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF, Kissing J, van der Laag J, Melchers, WJ. Risk of cross-colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in a holiday camp for cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:572–575.
665. German Federal Environmental Agency. Recommendations of the Federal Environmental Agency after hearing the Swimming and Bathing Water Committee of the Federal Public Health Office of the Federal Environmental Agency. Methods for detection of *P. aeruginosa* in accordance with DIN EN 12780 in monitoring pool water of small bathing facilities]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2007;50:987–988.
666. Schoefer Y, Zutavern A, Brockow I, Schafer T, Kramer U, Schaaf B, Herbarth O, von Berg A, Wichmann HE., Heinrich J. Health risks of early swimming pool attendance. *Int J Hyg Environ Health* 2008;211:367–373.
667. Umweltbundesamt. Hygieneanforderungen an Bäder und deren Überwachung – Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Schwimm- und Badebeckenwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit beim Umweltbundesamt. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2006;49:926–937.
668. Pfeffer PE, Pfeffer JM, Hodson ME. The psychosocial and psychiatric side of cystic fibrosis in adolescents and adults. *J Cyst Fibros* 2003;2:61–68.

669. Paschoal IA, de Oliveira Villalba W, Bertuzzo CS, Cerqueira EM, Pereira MC. Cystic fibrosis in adults. *Lung* 2007;185:81–87.
670. Zack J, Jacobs CP, Keenan PM, Harney K, Woods ER, Colin AA, Emans SJ. Perspectives of patients with cystic fibrosis on preventive counseling and transition to adult care. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:376–383.
671. Simmonds NJ, Cullinan P, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis – The characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(4):629–35.
672. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest* 2000;118:85–91.
673. Masterson T, Wildman BG, Newberry B, Omlor G, Bryson E, Kukay A. Compliance in cystic fibrosis: an examination of infection control guidelines. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:435–442.
674. Oxley H, Webb AK. How a clinical psychologist manages the problems of adults with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2005;98 Suppl 45:37–46.
675. Verma A, Dodd ME, Haworth CS, Webb AK. Holidays and cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2000;93 Suppl 38:20–26.
676. Webb AK. Flying and cystic fibrosis: getting there and back safely. *Thorax* 2001;56:821–822.
677. Walters S. Health service careers for people with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2002;95 Suppl 41:41–51.
678. Doring G, Jansen S, Noll H, Grupp H, Frank F, Botzenhart K, Magdorf K, Wahn U. Distribution and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in a hospital ward. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:90–100.
679. Garber E, Desai M, Zhou J, Alba L, Angst D, Cabana M, Saiman L. Barriers to adherence to cystic fibrosis infection control guidelines. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(9):900–7.
680. Ullrich G, Wiedau S, Schulz W, Steinkamp G. Parental knowledge and behaviour to prevent environmental *P. aeruginosa* acquisition in their children with CF. *J Cyst Fibros* 2008;7:231–237.
681. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Händehygiene – Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2000;43:230–233.
682. Monch N, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P, Reichardt C. Compliance of alcoholic hand disinfection in pediatrics and neonatology. *Klin Padiatr* 2009;221:254–255.
683. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, Richardus JH, Behrendt MD, Vos MC, van Beeck EF. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:283–294.
684. Reichardt C, Eberlein-Gonska M, Schrappe M, Gastmeier P. Clean Hands Campaign. No chance for hospital infections!. *Unfallchirurg* 2009;112:679–682.
685. Erasmus V, Brouwer W, van Beeck EF, Oenema A, Daha TJ, Richardus JH, Vos MC, Brug J. A qualitative exploration of reasons for poor hand hygiene among hospital workers: lack of positive role models and of convincing evidence that hand hygiene prevents cross-infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:415–419.
686. Sax H, Allegranzi B, Uckay I, Larson E, Boyce J, Pittet D. „My five moments for hand hygiene“: a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect* 2007;67:9–21.
687. Kampf G, Löffler H, Gastmeier P. Hand hygiene for the prevention of nosocomial infections. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:649–655.
688. Kampf G, Reichel M, Feil Y, Eggerstedt S, Kaulfers PM. Influence of rub-in technique on required application time and hand coverage in hygienic hand disinfection. *BMC Infect Dis* 2008;8:149.
689. Kampf G, Kramer A. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:863–893, table of contents.
690. Youngster I, Berkovitch M, Heyman E, Lazarovitch Z, Goldman M. The stethoscope as a vector of infectious diseases in the paediatric division. *Acta Paediatr* 2008;97:1253–1255.
691. Turnberg W, Daniell W, Seixas N, Simpson T, Van Buren J, Lipkin E, Duchin J. Appraisal of recommended respiratory infection control practices in primary care and emergency department settings. *Am J Infect Control* 2009;36:268–275.
692. Turnberg W, Daniell W, Simpson T, Van Buren J, Seixas N, Lipkin E, Duchin J. Personal healthcare worker (HCW) and work-site characteristics that affect HCWs' use of respiratory-infection control measures in ambulatory healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:47–52.
693. Dreller S, Jatzwauk L, Nassauer A, Pszkiewicz P, Tobys H, Rüden H. Zur Frage des geeigneten Atemschutzes vor luftübertragenen Infektionserregern. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 2006; 66:14–24.
694. Glasper A. Tackling infection: optimizing the hygiene environment. *Br J Nurs* 2008;17:942.
695. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection and sterilization in health care facilities: what clinicians need to know. *Clin Infect Dis* 2004;39:702–709.
696. Anonymous. The benefits of surface disinfection. *Am J Infect Control* 2004;32:226–231.
697. von Baum H, Dettenkofer M, Fahr AM, Heeg P, Wendt C. Konsensempfehlungen Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit Glycopeptid-resistenten Enterokokken (GRE)/Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). *Hyg Med* 2006; 31:30–32.
698. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tull P, Gastmeier P, van den Broek PJ, Colville A, Coignard B et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 Suppl 5:2–20.
699. Komiya T, Sadamasu K, Toriwa H, Kato K, Arashima Y, Fukushi H, Hirai K, Arakawa Y. Epidemiological survey on the route of *Coxiella burnetii* infection in an animal hospital. *J Infect Chemother* 2003;9:151–155.
700. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) (2003) Technische Regeln für biologische Arbeitsstoffe: Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege. TRBA 250. Änderung und Ergänzung November 2007, GMBI Nr.4 v. 14.02.2008 S 83 Bundesarbeitsblatt:1–41.
701. Engelhart S, Fischnaller E, Simon A, Gebel J, Büttgen S, Exner M. Kontamination von Computerbedienoberflächen (Tastatur, Maus) in einem Universitätsklinikum unter Alltagsbedingungen. *Hyg Med* 2008;33:504–508.
702. Neely AN. A survey of gram-negative bacteria survival on hospital fabrics and plastics. *J Burn Care Rehabil* 2000;21:523–527.
703. Neely AN, Maley MP. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic. *J Clin Microbiol* 2000;38:724–726.
704. Anonymous. Dealing with contaminated computer keyboards and microbial survival. *Am J Infect Control* 2001;29:131–132.
705. Rutala WA, White MS, Gergen MF, Weber DJ. Bacterial contamination of keyboards: efficacy and functional impact of disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:372–377.
706. Brandt C. Standard PC keyboards can be disinfected easily and efficiently by wiping. *Hyg Med* 2010;35:158–160.
707. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Anforderungen der Hygiene an die baulich-funktionelle Gestaltung und apparative Ausstattung von Endoskopieeinheiten Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2002;45:412–414.
708. Anonymous. Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung flexibler Endoskope und endoskopischen Zusatzinstrumentariums Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2002;45:395–411.
709. Langley JM, Hanakowski M, Bortolussi R. Demand for isolation beds in a pediatric hospital. *Am J Infect Control* 1994;22:207–211.
710. Andersen BM, Lindemann R, Bergh K, Nesheim BI, Syversen G, Solheim N, Laugerud F. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive unit associated with understaffing, overcrowding and mixing of patients. *J Hosp Infect* 2002;50:18–24.
711. Turton P. Ventilator-associated pneumonia in paediatric intensive care: a literature review. *Nurs Crit Care* 2008;13:241–248.
712. Vedam H, Moriarty C, Torzillo PJ, McWilliam D, Bye PT. Improved outcomes of patients with cystic fibrosis admitted to the intensive care unit. *J Cyst Fibros* 2004;3:8–14.
713. Brinson GM, Noone PG, Mauro MA, Knowles MR, Yankaskas JR, Sandhu JS, Jaques PF. Bronchial artery embolization for the treatment of hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1951–1958.
714. Robert Koch-Institut. Empfehlungen des Robert Koch-Institutes zu Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Durchfällen aufgrund von toxinbildendem *Clostridium difficile*. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts*, Berlin 11.12.2008.
715. Ellingson K, McDonald C. Reexamining methods and messaging for hand hygiene in the era of increasing *Clostridium difficile* colonization and infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:571–573.
716. Kampf G. *Clostridium difficile* – Was ist für eine effektive Desinfektion zu beachten? *Hyg Med* 2008;33: 153–159.

717. Muscarella LF. Contribution of tap water and environmental surfaces to nosocomial transmission of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:342–345.
718. Umweltbundesamt. Hygienisch-mikrobiologische Untersuchung im Kaltwasser von Wasserversorgungsanlagen nach § 3 Nr. 2 Buchstabe c TrinkwV 2001, aus denen Wasser für die Öffentlichkeit im Sinne des § 18 Abs. 1 TrinkwV 2001 bereitgestellt wird. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2006;49:693–696.
719. Exner M, Kistemann T. Significance of the ordinance on the quality of water for human consumption (Drinking Water Ordinance 2001) for hospital hygiene. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2004;47:384–391.
720. Ortolano GA, Russell RL, Angelbeck JA, Schaffer J, Wenz B. Contamination control in nursing with filtration. Part 1: filters applied to intravenous fluids and point-of-use hospital water. *J Infus Nurs* 2004;27:89–103.
721. Vonberg RP, Rotermund-Rauchenberger D, Gastmeier P. Reusable terminal tap water filters for nosocomial legionellosis prevention. *Ann Hematol* 2005;84:403–405.
722. Exner M, Kramer A, Kistemann T, Gebel J, Engelhart S. Water as a reservoir for nosocomial infections in health care facilities, prevention and control. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2007;50:302–311.
723. Corne P, Godreuil S, Jean-Pierre H, Jonquet O, Campos J, Jumas-Bilak E, Parer S, Marchandin H. Unusual implication of biopsy forceps in outbreaks of *Pseudomonas aeruginosa* infections and pseudo-infections related to bronchoscopy. *J Hosp Infect* 2005;61:20–26.
724. Moayyedi P, Lynch D, Axon A. *Pseudomonas* and endoscopy. *Endoscopy* 1994;26:554–558.
725. Bou R, Aguilar A, Perpignan J, Ramos P, Peris M, Lorente L, Zuniga A. Nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections related to a flexible bronchoscope. *J Hosp Infect* 2006;64:129–135.
726. DiazGranados CA, Jones MY, Kongphet-Tran T, White N, Shapiro M, Wang YF, Ray SM, Blumberg HM. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infection associated with contamination of a flexible bronchoscope. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:550–555.
727. Srinivasan A, Wolfenden LL, Song, X, Mackie K, Hartsell TL, Jones HD, Diette GB, Orens JB, Yung RC et al. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes. *N Engl J Med* 2003;348:221–227.
728. Simon A. Ratgeber Infektionskrankheiten des Robert Koch-Instituts, Berlin: Respiratory Syncytial Viren (RSV). *Epidemiologisches Bulletin* 21. Januar 2004.
729. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the „Cold War“ has not ended. *Clin Infect Dis* 2000;31:590–596.
730. Groothuis J, Bauman J, Malinoski F, Eggleston M. Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. *J Perinatol* 2008;28:319–323.
731. Sturenburg E. Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from clinical samples: methods, effectiveness and cost considerations. *Ger Med Sci* 2009;7:Doc06.
732. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Kommentar zu den „Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA-Stämmen in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen“. Hinweise zu Risikopopulationen für die Kolonisation mit MRSA (August 2008). *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* 2008:363–364.
733. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle katheterassoziierter Harnwegsinfektionen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 1999;42:806–809.
734. American Academy of Pediatrics. Infection prevention and control in pediatric ambulatory settings. *Pediatrics* 2007;120:650–665.
735. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:921–928.
736. Exner M, Haun F, Kocikowski R (1981) Zahnärztliche Einheiten als Kontaminationsquelle für *Pseudomonas aeruginosa*. *Dtsch Zahnärztl Z*. 1981;36(12):819–24.
737. Pankhurst CL, Harrison VE, Philpott-Howard J. Evaluation of contamination of the dentist and dental surgery environment with *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* during treatment of children with cystic fibrosis. *Int J Paediatr Dent* 1995;5:243–247.
738. Pankhurst CL, Philpott-Howard J. The environmental risk factors associated with medical and dental equipment in the transmission of *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* in cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect* 1996;32:249–255.
739. Johansen HK, Gotzsche PC. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD001399.
740. Bremer W, Pfeiffer-Auler S, Brunsmann F. Zur Bedeutung und Problematik der Erstbesiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* aus der Perspektive von Patienten und Eltern – Erfahrungen aus der Patientenselbsthilfe und Impulse zur Verbesserung der Versorgung durch Aufnahme entsprechender Punkte in die Leitlinie. Stellungnahme der Patientenvertreter in der Leitlinienkommission Mukoviszidose e.V. 2011.
741. Döring G. Lungeninfektionen bei Mukoviszidose: Therapie und Prävention, ein Leitfaden für Ärzte und Betroffene. *Deutscher Ärzteverlag* 2002; ISBN 3-7691-0418-8.
742. Vonberg RP, Gastmeier P, Kenneweg B, Holdack-Janssen H, Sohr D, Chaberny IF. The microbiological quality of air improves when using air conditioning systems in cars. *BMC Infectious Diseases* 2010;10:146.
743. Hemsworth S, Pizer B. Pet ownership in immunocompromised children – a review of the literature and survey of existing guidelines. *Eur J Oncol Nurs* 2006;10:117–127.

Impressum

Redaktion

Dr. Petra Plößler
mhp-Verlag GmbH
Marktplatz 13, D-65183 Wiesbaden
Tel: +49 (0)611 50593-33, Fax: -11
E-Mail: HygMed@mhp-verlag.de

Verlag

mhp-Verlag GmbH
Marktplatz 13, D-65183 Wiesbaden
Tel: +49 (0)611 50593-0, Fax: -11
E-Mail: info@mhp-verlag.de
Weitere Informationen finden Sie unter
www.mhp-verlag.de

Geschäftsführung

Andreas Klein
E-Mail: andreas.klein@mhp-verlag.de

mhp mhp-Verlag GmbH
D-65183 Wiesbaden