

R. Vonberg¹
M. Heilmann²
M. Ballmann³
P. Gastmeier¹

Hygienemaßnahmen für Patienten mit Cystischer Fibrose

Isolation Measurements for Cystic Fibrosis Patients

Originalarbeit

Zusammenfassung

Hintergrund: Infektionen der Atemwege verschlechtern signifikant die Prognose von Patienten mit Cystischer Fibrose. **Methode:** Um Empfehlungen zu Hygienemaßnahmen von mit *B. cepacia* spp., *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* oder *Alcaligenes* spp. besiedelten CF-Patienten geben zu können, wurde ein systematisches Review durchgeführt. Dabei wurden 64 Studien zu Transmissionen dieser Erreger bzw. Empfehlungen zur Isolation betroffener Patienten ausgewertet und hinsichtlich Evidenz und Qualität bewertet. **Ergebnisse:** In 35 von 36 Studien wird die Isolation *B. cepacia* spp. besiedelter Patienten empfohlen. In 21 von 25 Studien wird auch die Isolation von mit *P. aeruginosa* besiedelten Patienten empfohlen. Mit *S. maltophilia* und *Alcaligenes* spp. beschäftigen sich nur 5 Studien. **Schlussfolgerungen:** a) Patienten mit *B. cepacia* spp. sind immer in Einzelzimmern zu isolieren. b) *P. aeruginosa*-besiedelte CF-Patienten sollen von nicht besiedelten CF-Patienten getrennt werden. c) Patienten, deren *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* oder *Alcaligenes* spp. sogar multiresistent sind, sollen sich außerdem auch kein Zimmer mit immunsupprimierten Patienten teilen und sind auch auf Intensivstationen stets zu isolieren.

Abstract

Background: Respiratory tract infections significantly contribute to morbidity and mortality of cystic fibrosis patients. **Methods:** We conducted a systematic literature review (Pubmed 01/1966 up to 09/2003) in order to present recommendations for the isolation of CF patients colonized with *Burkholderia cepacia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Alcaligenes* spp. Evidence and quality of 64 publications dealing with pathogen transmission or isolation measurements of colonized patients were evaluated. **Results:** *B. cepacia* spp. was dealt most often with and 35 of 36 authors recommended the isolation of patients colonized with this pathogen. Isolation of patients colonized with *P. aeruginosa* was proposed by 21 of 25 authors. Only 5 studies concerned *S. maltophilia* or *Alcaligenes* spp. **Conclusions:** A) *B. cepacia* spp. colonized patients need to get a single room for their own. B) *P. aeruginosa* colonized CF patients should be separated from non-colonized CF patients. C) Patients harbouring even multi drug resistant *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* or *Alcaligenes* spp. may not share their room with immunocompromised patients and should also be isolated when treated in intensive care units.

309

Institutsangaben

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover (Leitung: Prof. Dr. med. S. Suerbaum)

²Abteilung Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover (komm. Leitung: Dr. med. J. Niedermeyer)

³Abteilung Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover (komm. Leitung: Prof. Dr. med. J. Freihorst)

Anmerkung

mündlich vorgetragen am 10.9.2003 auf dem 3. Hannoverschen Krankenhaushygienetag in der Medizinischen Hochschule Hannover

Eingang: 14. Oktober 2003 · **Nach Revision akzeptiert:** 9. Februar 2004
Pneumologie 2004; 58: 309–315 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-818381
ISSN 0934-8387

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Die Cystische Fibrose (CF) ist die häufigste autosomal rezessive Erbkrankheit der kaukasischen Bevölkerung. Durch einen Defekt des CFTR-Gens auf Chromosom 7, das für einen transmembranösen Chloridkanal kodiert, kommt es zu einer chronisch progredienten Multiorganerkrankung mit Bildung von viskösem Schleim in exokrinen Drüsen. Etwa 5% der mitteleuropäischen Bevölkerung sind heterozygote Merkmalsträger. In Deutschland gibt es derzeit etwa 6000 Patienten mit CF. Auf etwa 3.000 Geburten kommt ein weiterer Erkrankungsfall. Durch verbesserte medizinische Versorgung ist die Lebenserwartung dieser Patienten in den letzten 15 Jahren erheblich gestiegen [49]. Im Laufe ihrer Erkrankung werden mehr als die Hälfte der Patienten in ihren unteren Atemwegen mit *P. aeruginosa* besiedelt. Mehr als 3% der Patienten werden mit *B. cepacia* spp. kolonisiert. Infektionen der Atemwege, die von diesen Erregern ausgehen, sind ein bedeutsamer Faktor, der die Prognose der Erkrankung nachteilig beeinflusst [70, 87]. Insbesondere *B. cepacia* spp. kann bei CF-Patienten zu einer letalen hämorrhagischen Pneumonie mit Sepsis („Cepacia Syndrom“) führen [14, 16, 37, 55]. Die therapeutischen Möglichkeiten gegen diese Erreger vorzugehen sind oft sehr eingeschränkt, denn häufig sind diese Bakterien multi- oder panresistent gegenüber den zur Verwendung stehenden Antibiotika [5, 19].

Früher ging man davon aus, dass diese Erreger nur für CF-Patienten bedeutsam seien und für sonstige Personen nur eine minimale Pathogenität aufweisen [26, 32, 39]. Inzwischen sind jedoch auch für Menschen ohne CF zahlreiche Übertragungen und Infektionen mit zum Teil schwerem klinischem Verlauf beschrieben worden [2, 51, 59, 77]. Aus diesen Gründen sollte es Ziel der hygienischen Maßnahmen sein, Übertragungen dieser Erreger von besiedelten CF-Patienten vor allem auf immunsupprimierte oder unbesiedelte CF-Patienten zu vermeiden.

Die Medizinische Hochschule Hannover ist ein Zentrum für CF-Therapie und versorgt jährlich etwa 440 dieser Patienten. Dabei werden diese Patienten in der Kinderklinik bzw. der Pneumologie für Erwachsene sowohl ambulant als auch stationär betreut. Bisher wurden mehr als 50 CF-Patienten lungentransplantiert und im Anschluss auf den Intensivstationen der Klinik behandelt. Gerade dort kommt es häufig zum Kontakt mit anderen organtransplantierten oder anderweitig immungeschwächten Patienten, denn jährlich werden in der Medizinischen Hochschule mehr als 250 Organtransplantationen verschiedener Art durchgeführt.

Isolationsmaßnahmen für besiedelte Patienten im Krankenhaus bedingen stets einen hohen personellen und finanziellen Aufwand. Viele Patienten leiden zusätzlich unter der sozialen Trennung von anderen Patienten [29]. Durch dieses systematische Review soll die Frage beantwortet werden, ob und in welchem Umfang Patienten mit einem Nachweis von *B. cepacia* spp., *S. maltophilia* oder *P. aeruginosa* von anderen CF-Patienten oder sonstigen gefährdeten Patienten isoliert werden sollen.

Es wurde zu diesem Zweck eine MEDLINE-Abfrage von 01/1966–09/2003 mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: („burkholderia“ OR „cepacia“ OR „stenotrophomonas“ OR „maltophilia“ OR „alcaligenes“ OR „pseudomonas“ OR „aeruginosa“) AND („cystic“ AND „fibrosis“) AND („transmission“ OR „outbreak“ OR „nosocomial“). Dabei wurden Umgebungsuntersuchungen sowie Ergebnisse aus Ferienlagern ebenfalls beurteilt. Comments, Letters, Editorials und Reviews hingegen wurden ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Studien wurden auf ihre inhaltliche Relevanz hin geprüft. Die Literaturverzeichnisse der danach verbleibenden Referenzen wurden auf das Vorhandensein weiterer thematisch bedeutsamer Studien gesichtet. Diese Studien wurden nach folgenden Kriterien qualitativ geordnet: Prospektiv angelegte und kontrollierte Studien, die molekulare Diagnostik zum Nachweis von Übertragungen verwendet haben, wurden als Level „1“ kategorisiert, nicht kontrollierte Studien dieser Art als Level „2“. Retrospektiv angelegte Studien mit molekularer Diagnostik wurden als Level „3“ gewertet. Alle übrigen Studien wurden mit „4“ beurteilt und zur Erstellung des Merkblasses nicht herangezogen, da eine alleinige Phänotypisierung weniger verlässlich als eine Genotypisierung ist [71].

Soweit möglich, wurden die Studien eingeteilt in „vom Verfasser Isolation empfohlen“ bzw. „Isolation nicht erforderlich“. Zusätzlich zu den Veröffentlichungen, in denen ausdrücklich Isolationsmaßnahmen für besiedelte Patienten empfohlen werden, wurden auch Studien, in denen die Verfasser Übertragungen der Erreger von Mensch zu Mensch fanden oder für wahrscheinlich hielten sowie Studien in Kliniken, in denen eine Isolation besiedelter Patienten bereits praktiziert wird, als „vom Verfasser Isolation empfohlen“ gewertet.

Ergebnisse

Mit der beschriebenen Medline-Abfrage wurden 179 Veröffentlichungen gefunden. Nach Elimination irrelevanter Studien und Durchsicht der Literaturverzeichnisse ergaben sich letztlich 64 Veröffentlichungen, die sich mit unserer Fragestellung befassen. Die qualitative Verteilung der gefundenen Literatur gestaltete sich folgendermaßen: 1 Studie des Levels 1, 15 Studien des Levels 2 und 48 Studien des Levels 3. Studien, die sich mit mehr als einer Erregerspezies befassen, wurden auch mehrfach gezählt.

Der am häufigsten untersuchte Erreger im insgesamt auch größten Patientenkollektiv ist *Burkholderia cepacia*. Wegen ihrer vergleichbaren Pathogenität wurden *S. maltophilia* und *Alcaligenes* spp. zu einer Erregergruppe zusammengefasst. Die genaue Verteilung der Studien verschiedener Qualität auf die einzelnen Erregergruppen sowie die Gesamtzahl der darin untersuchten Patienten ist in der Tab. 1 dargestellt. Mit *B. cepacia* spp. beschäftigten sich 36 Studien, für *S. maltophilia* oder *Alcaligenes* spp. wurden 5 Studien gefunden und 25 Studien betrafen *P. aeruginosa*. Tab. 2 zeigt die Aufteilung der gefundenen Studien nach den Empfehlungen zur Isolation durch die jeweiligen Verfasser für die einzelnen Erregergruppen. In 35 von 36 Studien zu *B. cepacia*

spp. wird die Isolation besiedelter Patienten von nicht besiedelten CF-Patienten empfohlen. Gleiches gilt für *P. aeruginosa* in 21 von 25 gefundenen Publikationen.

Diskussion

Randomisierte und kontrollierte Studien konnten bei unserer Literaturrecherche nicht gefunden werden und sind wohl aus ethischen Gründen auch kaum durchführbar, da die Verschlechterung der Prognose durch Infektionen mit diesen Bakterien gut beschrieben ist.

In der Mehrzahl der gefundenen Studien wurden Isolate verschiedener CF-Patienten und – sofern beprobt – Umweltisolate durch Typisierung auf deren Klonalität hin überprüft. Auf diese Weise ist jedoch nicht zwingend eine Transmission im Krankenhaus bewiesen, da gerade dieses Patientenkollektiv durch eine Vielzahl von regionalen und internationalen Selbsthilfegruppen auch außerhalb des Krankenhauses sozialen Kontakt hat und bei einer solchen Gelegenheit der Keim verbreitet worden sein könnte. Solche Übertragungen z. B. von *B. cepacia* spp. außerhalb der Klinik zeigen Studien, bei denen zu Beginn und am Ende von Zusammenkünften (z. B. Ferienlagern) von CF-Patienten deren Kolonisationsstatus erhoben wurde [68]. Durch Nachweis einer negativen Ausgangslage konnte hier gezeigt werden, dass durch soziale Kontakte der Patienten der Keim von unbesiedelten Patienten neu akquiriert worden sein muss. Zur Sicherheit befürworten viele Autoren aus diesem Grund die grundsätzliche Trennung *B. cepacia*-besiedelter von nicht *B. cepacia*-besiedelten Patienten wann immer es möglich ist [27, 38, 43, 50, 52, 61, 64].

Da insgesamt nur 5 Studien mit molekularer Diagnostik zu Übertragungen von *S. maltophilia* und *Alcaligenes* spp. bei CF-Patienten gefunden werden konnten – darunter nicht eine Studie der Level 1 oder 2 (siehe Tab. 1) – sind die Empfehlungen für diese Erreger analog zu den Pseudomonaden verfasst worden.

Übertragungen von *P. aeruginosa* bei nicht-CF-Patienten sind häufig beschrieben und zeigen Transmissionsraten von bis zu 50 pro 100 Isolate [8, 9]. Die Überlebenszeit gram-negativer Bakterien kann auf trockenen Oberflächen je nach Inokulationsdosis und Beschaffenheit der Oberfläche Monate betragen. Im Sputum von CF-Patienten ist mitunter eine Keimlast von 10^8 pro ml nachweisbar [90] und relevante Erreger bleiben darin in sonst trockener Umgebung noch weitaus länger anzüchtbar. Dies spricht sogar für eine noch höhere Wahrscheinlichkeit der Übertragung von *P. aeruginosa* aus CF-Patienten gegenüber *P. aeruginosa* aus nicht-CF-Patienten [28, 31, 41, 60].

In Zentren, die CF-Patienten betreuen, ist es unabdingbar, die Transmissionen von *Burkholderia cepacia* spp., *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* und *Alcaligenes* spp. zu verhindern. Die an unserer Klinik in einem Merkblatt umgesetzten Richtlinien (Abb. 1a–c) sind das Ergebnis dieser Literaturrecherche, einem Konsensus mit Ärzten der pädiatrischen und der erwachsenen CF-Klinik sowie den aktuell veröffentlichten Empfehlungen der Cystic Fibrosis Foundation [75].

Tab. 1 Anzahl gefundener Studien und beteiligter Patienten von Studien mit molekularer Diagnostik geordnet nach Erregerart. Es haben sich zwei Studien mit mehreren Erregerspezies beschäftigt. Diese Studien wurden daher mehrfach gezählt

Erreger	Anzahl der Studien Level 1	Anzahl der Studien Level 2	Anzahl der Studien Level 3
<i>B. cepacia</i> spp.	1 50 Patienten [68]	6 543 Patienten [1, 27, 38, 50, 52, 61]	29 1533 Patienten [2, 3, 6, 11, 15, 17, 20, 35, 42, 43, 53, 54, 56, 62, 65, 67, 69, 72–74, 76, 79, 83, 85, 86, 88, 92, 97, 98]
<i>S. maltophilia/Alcaligenes</i> spp.	nicht gefunden	nicht gefunden	5 353 Patienten [25, 30, 48, 63, 97]
<i>P. aeruginosa</i>	nicht gefunden	10 480 Patienten [12, 13, 27, 33, 40, 44–46, 66, 80]	15 1048 Patienten [4, 7, 18, 24, 47, 57, 58, 78, 81, 82, 84, 89, 91, 99, 100]

Tab. 2 Verteilung gefundener Studien nach der Isolationsempfehlung ihrer Verfasser in Abhängigkeit vom Erreger. Es haben sich zwei Studien mit mehreren Erregerspezies beschäftigt. Diese Studien wurden daher mehrfach gezählt

Erreger	PRO Isolation	CONTRA Isolation
<i>B. cepacia</i> spp.	35	1
<i>S. maltophilia/Alcaligenes</i> spp.	1	4
<i>P. aeruginosa</i>	21	4

Die Notwendigkeit einer Isolierung von Patienten, die mit *B. cepacia* spp. besiedelt sind, erscheint angesichts der damit verbundenen Prognose unstrittig. Behandelndes Personal, das Kontakt mit diesen Patienten hat, soll dabei sowohl einen Schutzkittel als auch Handschuhe tragen. Beim Verlassen des Patientenzimmers ist von allen Personen eine hygienische Händedesinfektion durchzuführen. Die Patienten werden angehalten, beim Verlassen ihres Zimmers einen Mundschutz anzulegen. Entsprechende Empfehlungen zur Teilnahme an Kuraufenthalten werden den Patienten – in Abhängigkeit von den dort praktizierten Isolationsmaßnahmen – ebenfalls mitgeteilt. Bisher sind folgende Subtypen (Genomovare) von *B. cepacia* beschrieben worden [21–23, 36, 93–96]: *B. cepacia* (genomovar I), *B. multivorans* (genomovar II), *B. cenocepacia* (genomovar III), *B. stabilis* (genomovar IV), *B. vietnamiensis* (genomovar V), *B. cepacia* (genomovar VI), *B. ambifaria* (genomovar VII), *B. anthina* (genomovar VIII) and *B. pyrrocinia* (genomovar IX). Epidemiologische Studien geben Hinweise auf Unterschiede bezüglich der Transmissionsfrequenz sowie der Pathogenität einzelner Genomovare [3, 10, 34]. Insbesondere *B. cenocepacia* scheint dabei leicht übertragbar und mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert zu sein

Hygienemaßnahmen CF-Patienten mit *Burkholderia cepacia* spp.

Patienten mit *B. cepacia* spp. sind zu isolieren.
- (keine Kohortenisolierung) -

+++ nach jedem Patientenkontakt sind die Hände zu desinfizieren +++

		Hände- desinfektion	Handschuhe	Kittel	Mundschutz
Personal	im Patientenzimmer	●	●	●	
	im Haus: Röntgen, Sono u.ä.	●	●	●	
	bei ambulanter Vorstellung	●	●	●	
	ambulante KG im Hause des Patienten (Kittel und Handschuhe mitbringen)	●	●	●	
Eltern / Partner	im Patientenzimmer	●		●	
	im Appartement				
Patient	Verlassen des Patientenzimmers	●			●
	im Haus: Röntgen, Sono u.ä.	●	●		●
	in der Klinik außerhalb der Station (besser: vermeiden)	●			●
	ambulante Vorstellung	●			●
	KG ambulant: nur 1 Patient / Tag (besser: Hausbesuche)	●		●	●

+++ Das Tragen von Handschuhen ersetzt nie eine Händedesinfektion +++

a

Hygienemaßnahmen CF-Patienten mit multiresistentem *Stenotrophomonas maltophilia* / *Alcaligenes* spp.

Isolierung bei *S. maltophilia* / *Alcaligenes* spp. ist nur auf Intensivstationen erforderlich

+++ nach jedem Patientenkontakt sind die Hände zu desinfizieren +++

		Hände- desinfektion	Handschuhe	Kittel	Mundschutz
Personal	im Patientenzimmer	●			
	im Haus: Röntgen, Sono, KG u.ä.	●			
	bei ambulanter Vorstellung	●			
	im Hause des Patienten (i.v.-Therapie/ KG) (Kittel / Handschuhe mitbringen)	●			
Eltern / Partner	im Patientenzimmer	●			
	im Appartement				
Patient	Verlassen des Patientenzimmers	●			●
	im Haus: Röntgen, Sono u.ä.	●			●
	in der Klinik außerhalb der Station (besser: vermeiden)	●			● betrifft nur Erwachsene
	ambulante Vorstellung	●			

c +++ Das Tragen von Handschuhen ersetzt nie eine Händedesinfektion +++

Hygienemaßnahmen CF-Patienten mit multiresistentem *Pseudomonas aeruginosa*

Der Kontakt zu anderen CF-Patienten / immunsupprimierten Patienten ist stets zu vermeiden. Auf Intensivstationen sind diese Patienten grundsätzlich zu isolieren.

+++ nach jedem Patientenkontakt sind die Hände zu desinfizieren +++

		Hände- desinfektion	Handschuhe	Kittel	Mundschutz
Personal	im Patientenzimmer	●			
	im Haus: Röntgen, Sono, KG u.ä.	●			
	bei ambulanter Vorstellung	●			
	bei ambulanter KG im Hause des Patienten	●			
Eltern / Partner	im Patientenzimmer	●			
	im Appartement				
Patient	Verlassen des Patientenzimmers	●			●
	im Haus: Röntgen, Sono u.ä.	●			●
	in der Klinik außerhalb der Station (besser: vermeiden)	●			● betrifft nur Erwachsene
	ambulante Vorstellung	●			
	KG ambulant: nur 1 Patient / Tag (besser: Hausbesuche)	●			

+++ Das Tragen von Handschuhen ersetzt nie eine Händedesinfektion +++

Hinweis: Nach dem derzeitigen Wissensstand zeigen *Pseudomonas* spp. von CF-Patienten i.d.R. eine verminderte Pathogenität. Eine generelle Isolierung wird daher nicht empfohlen. Kontakt zu anderen CF-Patienten, immunsupprimierten Patienten oder post-OP-Patienten sollte vermieden werden. Bei nicht-CF-Patienten mit multiresistenten *Pseudomonas* spp. gelten die Hygiene- und Isolierungsmaßnahmen entsprechend dem roten Merkblatt für multiresistente gramnegative Erreger.

b

Abb. 1a–c Faltblatt zu Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) der Medizinischen Hochschule Hannover. Dieses Merkblatt ist auch abrufbar im Internet unter http://www.mh-hannover.de/institute/mikrobiologie/Merkblatt/CF_200212.pdf

[56, 83]. Inwieweit daher Einschränkungen der Hygienemaßnahmen auf einzelne Genomovare dieser heterogenen Erregergruppe sinnvoll und zulässig sind, bleibt abzuwarten.

Patienten, bei denen eine Besiedelung mit Pseudomonaden aus vorherigen Aufenthalten bereits bekannt ist, werden seit jeher von anderen CF-Patienten, besiedelten und nicht besiedelten, getrennt. Verglichen mit üblichen *Pseudomonas spp.*, die als Erreger nosokomialer Infektionen bekannt und gefürchtet sind, zeigen die stark mukoiden Isolate, wie sie bei CF-Patienten anzutreffen sind, nach derzeitigem Wissensstand für immunkompetente Patienten ohne CF eine geringere Pathogenität durch Verlust verschiedener Pathogenitätsfaktoren. Daher gelten, sofern diese Erreger in vitro nicht multiresistent getestet worden sind, ansonsten keine Einschränkungen bei der Auswahl von Mitpatienten im selben Zimmer.

Ein besonderes Risiko sehen wir dann, wenn die Erreger multiresistent sind und das Risiko der Übertragung eines solchen Erregers auf Mitpatienten existiert. In unserer Klinik gelten Erreger als multiresistent, bei denen weniger als 2 bakterizid wirksame Antibiotikagruppen in vitro sensibel getestet worden sind. Patienten mit multiresistenten *S. maltophilia*, *Alcaligenes spp.* oder *P. aeruginosa* sollen sich daher nicht das Zimmer mit anderen CF-Patienten oder immunsupprimierten Patienten (z. B. transplantierte Patienten oder hämatologisch-onkologische Patienten) teilen. Auf Intensivstationen gilt aus diesem Grund ebenfalls stets die Empfehlung zur Isolierung dieser Patienten.

Möglicherweise wären CF-Patienten weniger irritiert, wenn in verschiedenen Kliniken diesbezüglich ein einheitliches Vorgehen angewendet wird. Wir empfehlen deshalb den hier vorgestellten Vorschlag zur Übernahme.

Literatur

- 1 Pseudomonas cepacia at summer camps for persons with cystic fibrosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42: 456–459
- 2 Agodi A, Barchitta M, Giannino V 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
- 3 Agodi A, Mahenthiralingam E, Barchetta M et al. Burkholderia cepacia complex infection in Italian patients with cystic fibrosis: prevalence, epidemiology, and genomovar status. J Clin Microbiol 2001; 39: 2891–2896
- 4 Agodi A, Sciacca A, Campanile F et al. Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa from cystic fibrosis in Sicily: genome macrorestriction analysis and rapid PCR-ribotyping. New Microbiol 2000; 23: 319–327
- 5 Alonso A, Campanario E, Martinez JL. Emergence of multidrug-resistant mutants is increased under antibiotic selective pressure in Pseudomonas aeruginosa. Microbiology 1999; 145 (Pt 10): 2857–2862
- 6 Amalfitano G, Tonolli E, Favari F et al. Field inversion gel electrophoresis on Pseudomonas cepacia strains isolated from cystic fibrosis patients. Eur J Epidemiol 1996; 12: 149–153
- 7 Armstrong DS, Nixon GM, Carzino R et al. Detection of a widespread clone of Pseudomonas aeruginosa in a pediatric cystic fibrosis clinic. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 983–987
- 8 Bergmans DC, Bonten MJ, Tiel FH van et al. Cross-colonisation with Pseudomonas aeruginosa of patients in an intensive care unit. Thorax 1998; 53: 1053–1058
- 9 Bertrand X, Thouverez M, Talon D et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of Pseudomonas aeruginosa in intensive care units. Intensive Care Med 2001; 27: 1263–1268
- 10 Bevivino A, Dalmastrì C, Tabacchini S et al. Burkholderia cepacia complex bacteria from clinical and environmental sources in Italy: genomovar status and distribution of traits related to virulence and transmissibility. J Clin Microbiol 2002; 40: 846–851
- 11 Bingen EH, Weber M, Derelle J et al. Arbitrarily primed polymerase chain reaction as a rapid method to differentiate crossed from independent Pseudomonas cepacia infections in cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol 1993; 31: 2589–2593
- 12 Bosshammer J, Fiedler B, Gudowius P et al. Comparative hygienic surveillance of contamination with pseudomonads in a cystic fibrosis ward over a 4-year period. J Hosp Infect 1995; 31: 261–274
- 13 Botzenhart K, Wolz C, Doring G. Cross-colonization and routes of infection assessed with a DNA probe. Antibiot Chemother 1991; 44: 8–12
- 14 Burns JL, Saiman L. Burkholderia cepacia infections in cystic fibrosis. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 155–156
- 15 Cazzola G, Amalfitano G, Tonolli E et al. Burkholderia (Pseudomonas) cepacia epidemiology in a cystic fibrosis population: a genome fingerprinting study. Acta Paediatr 1996; 85: 554–557
- 16 Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C et al. Infection with Burkholderia cepacia in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 43–48
- 17 Chen JS, Witzmann KA, Spilker T et al. Endemicity and inter-city spread of Burkholderia cepacia genomovar III in cystic fibrosis. J Pediatr 2001; 139: 643–649
- 18 Cheng K, Smyth RL, Govan JR et al. Spread of beta-lactam-resistant Pseudomonas aeruginosa in a cystic fibrosis clinic. Lancet 1996; 348: 639–642
- 19 Ciofu O, Jensen T, Pressler T et al. Meropenem in cystic fibrosis patients infected with resistant Pseudomonas aeruginosa or Burkholderia cepacia and with hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. Clin Microbiol Infect 1996; 2: 91–98
- 20 Clode FE, Kaufmann ME, Malnick H et al. Distribution of genes encoding putative transmissibility factors among epidemic and nonepidemic strains of Burkholderia cepacia from cystic fibrosis patients in the United Kingdom. J Clin Microbiol 2000; 38: 1763–1766
- 21 Coenye T, LiPuma JJ, Henry D et al. Burkholderia cepacia genomovar VI, a new member of the Burkholderia cepacia complex isolated from cystic fibrosis patients. Int J Syst Evol Microbiol 2001; 51: 271–279
- 22 Coenye T, Mahenthiralingam E, Henry D et al. Burkholderia ambifaria sp. nov., a novel member of the Burkholderia cepacia complex including biocontrol and cystic fibrosis-related isolates. Int J Syst Evol Microbiol 2001; 51: 1481–1490
- 23 Coenye T, Vandamme P, Govan JR et al. Taxonomy and identification of the Burkholderia cepacia complex. J Clin Microbiol 2001; 39: 3427–3436
- 24 Denton M, Kerr K, Mooney L et al. Transmission of colistin-resistant Pseudomonas aeruginosa between patients attending a pediatric cystic fibrosis center. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 257–261
- 25 Denton M, Todd NJ, Kerr KG et al. 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
- 26 Deretic V, Schurr MJ, Yu H. Pseudomonas aeruginosa, mucoidy and the chronic infection phenotype in cystic fibrosis. Trends Microbiol 1995; 3: 351–356
- 27 Doring G, Jansen S, Noll H et al. Distribution and transmission of Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia in a hospital ward. Pediatr Pulmonol 1996; 21: 90–100
- 28 Drabick JA, Gracely EJ, Heidecker GJ et al. Survival of Burkholderia cepacia on environmental surfaces. J Hosp Infect 1996; 32: 267–276
- 29 Duff AJ. Psychological consequences of segregation resulting from chronic Burkholderia cepacia infection in adults with CF. Thorax 2002; 57: 756–758
- 30 Dunne Jr WM, 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
- 31 Emmanouilidou-Arseni A, Koumentakou I. Viability of Pseudomonas aeruginosa. J Bacteriol 1964; 87: 1253
- 32 Fegan M, Francis P, Hayward AC et al. Phenotypic conversion of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. J Clin Microbiol 1990; 28: 1143–1146

- ³³ Fegan M, Francis P, Hayward AC et al. Heterogeneity, persistence, and distribution of *Pseudomonas aeruginosa* genotypes in cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2151–2157
- ³⁴ Fiore A, Laevens S, Bevivino A et al. *Burkholderia cepacia* complex: distribution of genomovars among isolates from the maize rhizosphere in Italy. *Environ Microbiol* 2001; 3: 137–143
- ³⁵ Fisher MC, LiPuma JJ, Dasen SE et al. Source of *Pseudomonas cepacia*: ribotyping of isolates from patients and from the environment. *J Pediatr* 1993; 123: 745–747
- ³⁶ Gillis M, Van TV, Bardin R et al. Polyphasic taxonomy in the genus *Burkholderia* leading to an emended description of the genus and proposition of *Burkholderia vietnamiensis* sp. nov. for N2-fixing isolates from rice in Vietnam. *Int J Syst Bacteriol* 1995; 45: 274–289
- ³⁷ Govan JR. *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 819–820
- ³⁸ Govan JR, Brown PH, Maddison J et al. Evidence for transmission of *Burkholderia cepacia* by social contact in cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 342: 15–19
- ³⁹ Govan JR, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev* 1996; 60: 539–574
- ⁴⁰ Grothues D, Koopmann U, Hardt H von der et al. Genome fingerprinting of *Pseudomonas aeruginosa* indicates colonization of cystic fibrosis siblings with closely related strains. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1973–1977
- ⁴¹ Gundermann KO. [Life-span of bacterial strains in dust as influenced by various degrees of air humidity]. *Zentralbl Bakteriol [Orig.B]* 1972; 156: 422–429
- ⁴² Heath DG, Hohneker K, Carriker C et al. Six-year molecular analysis of *Burkholderia cepacia* complex isolates among cystic fibrosis patients at a referral center for lung transplantation. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1188–1193
- ⁴³ Holmes A, Nolan R, Taylor R et al. An epidemic of *Burkholderia cepacia* transmitted between patients with and without cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999; 179: 1197–1205
- ⁴⁴ Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF, Kissing J et al. Risk of cross-colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in a holiday camp for cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 572–575
- ⁴⁵ Hunfeld KP, Schmidt C, Krackhardt B et al. 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
- ⁴⁶ Jones AM, Govan JR, Doherty CJ et al. Spread of a multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* in an adult cystic fibrosis clinic. *Lancet* 2001; 358: 557–558
- ⁴⁷ Jones AM, Govan JR, Doherty CJ et al. 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
- ⁴⁸ Krzewinski JW, Nguyen CD, Foster JM et al. Use of random amplified polymorphic DNA PCR to examine epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* and *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans* from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3597–3602
- ⁴⁹ Kulich M, Rosenfeld M, Goss CH et al. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142: 631–636
- ⁵⁰ Ledson MJ, Gallagher MJ, Corkill JE et al. Cross infection between cystic fibrosis patients colonised with *Burkholderia cepacia*. *Thorax* 1998; 53: 432–436
- ⁵¹ Ledson MJ, Gallagher MJ, Walshaw MJ. Chronic *Burkholderia cepacia* bronchiectasis in a non-cystic fibrosis individual. *Thorax* 1998; 53: 430–432
- ⁵² LiPuma JJ, Dasen SE, Nielson DW et al. Person-to-person transmission of *Pseudomonas cepacia* between patients with cystic fibrosis. *Lancet* 1990; 336: 1094–1096
- ⁵³ LiPuma JJ, Marks-Austin KA, Holsclaw Jr DS et al. Inapparent transmission of *Pseudomonas (Burkholderia) cepacia* among patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 716–719
- ⁵⁴ LiPuma JJ, Mortensen JE, Dasen SE et al. Ribotype analysis of *Pseudomonas cepacia* from cystic fibrosis treatment centers. *J Pediatr* 1988; 113: 859–862
- ⁵⁵ LiPuma JJ, Stull TL. *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 820–821
- ⁵⁶ Mahenthiralingam E, Vandamme P, Campbell ME et al. 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
- ⁵⁷ Martin C, Ichou MA, Massicot P et al. Genetic diversity of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis revealed by restriction fragment length polymorphism of the rRNA gene region. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1461–1466
- ⁵⁸ McCallum SJ, Corkill J, Gallagher M et al. Superinfection with a transmissible strain of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis chronically colonised by *P aeruginosa*. *Lancet* 2001; 358: 558–560
- ⁵⁹ McCallum SJ, Gallagher MJ, Corkill JE et al. Spread of an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain from a patient with cystic fibrosis (CF) to non-CF relatives. *Thorax* 2002; 57: 559–560
- ⁶⁰ McDade JJ, Hall M. Survival of gram negative bacteria in the environment. *Am J Hyg* 1964; 80: 192–204
- ⁶¹ Millar-Jones L, Ryley HC, Paull A et al. Transmission and prevalence of *Burkholderia cepacia* in Welsh cystic fibrosis patients. *Respir Med* 1998; 92: 178–183
- ⁶² Miyawaki H, Fujita J, Takigawa K et al. Investigation of nosocomial respiratory infection due to *Pseudomonas cepacia* by arbitrarily primed polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 23: 77–83
- ⁶³ Moissenet D, Baculard A, Valcin M et al. Colonization by *Alcaligenes xylosoxidans* in children with cystic fibrosis: a retrospective clinical study conducted by means of molecular epidemiological investigation. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 274–275
- ⁶⁴ Muhdi K, Edenborough FP, Gumery L et al. Outcome for patients colonised with *Burkholderia cepacia* in a Birmingham adult cystic fibrosis clinic and the end of an epidemic. *Thorax* 1996; 51: 374–377
- ⁶⁵ Nelson JW, Doherty CJ, Brown PH et al. *Pseudomonas cepacia* in inpatients with cystic fibrosis. *Lancet* 1991; 338: 1525
- ⁶⁶ 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
- ⁶⁷ Paul ML, Pegler MA, Benn RA. Molecular epidemiology of *Burkholderia cepacia* in two Australian cystic fibrosis centres. *J Hosp Infect* 1998; 38: 19–26
- ⁶⁸ Pegues DA, Carson LA, Tablan OC et al. Acquisition of *Pseudomonas cepacia* at summer camps for patients with cystic fibrosis. Summer Camp Study Group. *J Pediatr* 1994; 124: 694–702
- ⁶⁹ Pegues DA, Schidlow DV, Tablan OC et al. Possible nosocomial transmission of *Pseudomonas cepacia* in patients with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 805–812
- ⁷⁰ Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 47–56
- ⁷¹ Renders N, Belkum A van, Barth A et al. Typing of *Pseudomonas aeruginosa* strains from patients with cystic fibrosis: phenotyping versus genotyping. *Clin Microbiol Infect* 1996; 1: 261–265
- ⁷² Revets H, Vandamme P, Zeebroeck A van et al. *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* and cystic fibrosis: the epidemiology in Belgium. *Acta Clin Belg* 1996; 51: 222–230
- ⁷³ Rozee KR, Haase D, Macdonald NE et al. Comparison by extended ribotyping of *Pseudomonas cepacia* isolated from cystic fibrosis patients with acute and chronic infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 20: 181–186
- ⁷⁴ Ryley HC, Ojeniyi B, Hoiby N et al. Lack of evidence of nosocomial cross-infection by *Burkholderia cepacia* among Danish cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 755–758
- ⁷⁵ 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. *Am J Infect Control* 2003; 31: S1–S2
- ⁷⁶ Shreve MR, Johnson SJ, Milla CE et al. PCR ribotyping and endonuclease subtyping in the epidemiology of *Burkholderia cepacia* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 984–989
- ⁷⁷ Siddiqui AH, Mulligan ME, Mahenthiralingam E et al. 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
- ⁷⁸ Silva Filho LV, Levi JE, Bento CN et al. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a cystic fibrosis outpatient clinic. *J Med Microbiol* 2001; 50: 261–267
- ⁷⁹ Smith DL, Gumery LB, Smith EG et al. Epidemic of *Pseudomonas cepacia* in an adult cystic fibrosis unit: evidence of person-to-person transmission. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3017–3022

- ⁸⁰ Smith DL, Smith EG, Gumery LB et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and the use of strain genotyping. *J Infect* 1993; 26: 325–331
- ⁸¹ Smith DL, Smith EG, Pitt TL et al. Regional microbiology of the cystic fibrosis lung: a post-mortem study in adults. *J Infect* 1998; 37: 41–43
- ⁸² Speert DP, Campbell ME, Henry DA et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis in British Columbia, Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 988–993
- ⁸³ Speert DP, Henry D, Vandamme P et al. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in patients with cystic fibrosis, Canada. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 181–187
- ⁸⁴ Spencker FB, Haupt S, Claros MC et al. Epidemiologic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 600–607
- ⁸⁵ Steinbach S, Sun L, Jiang RZ et al. Transmissibility of *Pseudomonas cepacia* infection in clinic patients and lung-transplant recipients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 981–987
- ⁸⁶ Sun L, Jiang RZ, Steinbach S et al. The emergence of a highly transmissible lineage of *cbl+* *Pseudomonas* (*Burkholderia*) *cepacia* causing CF centre epidemics in North America and Britain. *Nat Med* 1995; 1: 661–666
- ⁸⁷ Taccetti G, Campana S. Microbiologic data overview of Italian cystic fibrosis patients. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 323–327
- ⁸⁸ Taylor RF, Dalla CL, Kaufmann ME et al. *Pseudomonas cepacia* pulmonary infection in adults with cystic fibrosis: is nosocomial acquisition occurring? *J Hosp Infect* 1992; 21: 199–204
- ⁸⁹ Tubbs D, Lenney W, Alcock P et al. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: cross-infection and the need for segregation. *Respir Med* 2001; 95: 147–152
- ⁹⁰ Tummler B, Bosshammer J, Breitenstein S et al. Infections with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Behring Inst Mitt* 1997; 98: 249–255
- ⁹¹ Tummler B, Koopmann U, Grothues D et al. Nosocomial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* by cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1265–1267
- ⁹² Valcin M, Moissenet D, Sardet A et al. *Pseudomonas* (*Burkholderia*) *cepacia* in children with cystic fibrosis: epidemiological investigation by analysis of restriction fragment length polymorphism. *Pathol Biol (Paris)* 1996; 44: 442–446
- ⁹³ Vandamme P, Henry D, Coenye T et al. *Burkholderia anthina* sp. nov. and *Burkholderia pyrrocinia*, two additional *Burkholderia cepacia* complex bacteria, may confound results of new molecular diagnostic tools. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 33: 143–149
- ⁹⁴ Vandamme P, Holmes B, Coenye T et al. *Burkholderia cenocepacia* sp. nov. – a new twist to an old story. *Res Microbiol* 2003; 154: 91–96
- ⁹⁵ Vandamme P, Holmes B, Vancanneyt M et al. Occurrence of multiple genomovars of *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis patients and proposal of *Burkholderia multivorans* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47: 1188–1200
- ⁹⁶ Vandamme P, Mahenthalingam E, Holmes B et al. Identification and population structure of *Burkholderia stabilis* sp. nov. (formerly *Burkholderia cepacia* genomovar IV). *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1042–1047
- ⁹⁷ Vu-Thien H, Moissenet D, Valcin M et al. Molecular epidemiology of *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* in a cystic fibrosis center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 876–879
- ⁹⁸ Walsh NM, Casano AA, Manangan LP et al. Risk factors for *Burkholderia cepacia* complex colonization and infection among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002; 141: 512–517
- ⁹⁹ Wolz C, Kiosz G, Ogle JW et al. *Pseudomonas aeruginosa* cross-colonization and persistence in patients with cystic fibrosis. Use of a DNA probe. *Epidemiol Infect* 1989; 102: 205–214
- ¹⁰⁰ Zembrzuska-Sadkowska E, Sneum M, Ojeniyi B et al. 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