Kutane Infektionen in der pädiatrischen Onkologie

H. Ott¹
P. H. Höger²

Dermatologic Manifestations of Infections in Pediatric Cancer Patients

Zusammenfassung

Kutane Infektionen sind bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen oft mit einer erheblichen Morbidität assoziiert. Betroffen sind vor allem granulozytopenische Patienten unter intensiver zytostatischer Therapie oder nach allogener Stammzelltransplantation. In diesen Patientengruppen sind häufig atypische Manifestationen infektiöser Hauterkrankungen zu beobachten, wodurch eine große Zahl relevanter Differenzialdiagnosen zu berücksichtigen ist. Vor dem Hintergrund dieser Besonderheiten ist es für klinisch tätige Kollegen essenziell, mit Symptomen, diagnostischen Möglichkeiten und Therapieformen kutaner Infektionen in der pädiatrischen Onkologie vertraut zu sein.

Schlüsselwörter

Kutane Infektionen · Granulozytopenie · Immunsuppression · Onkologie · Kindesalter

Abstract

Cutaneous infections in children and adolescents with cancer are frequently associated with a marked morbidity and mortality. Particularly neutropenic patients undergoing intensive cytostatic therapy or after allogeneic stem cell transplantation are affected. In this group of patients, atypical manifestations of infectious skin disease are frequently observed which represent a diagnostic challenge. It is therefore essential for clinicians to be familiar with the clinical presentation, diagnostic methods and management of skin infections encountered in pediatric oncology.

Key words

Cutaneous infections · neutropenia · immunosuppression · oncology · childhood

Einleitung

Infektionserkrankungen sind bei Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert, so dass ihrer Erkennung und adäquaten Therapie in der täglichen Praxis eine große Bedeutung zukommt [16, 64].

Die Haut und ihre Anhangsgebilde machen in dieser Patientengruppe einen klinisch relevanten Teil der von einer Infektion betroffenen Organsysteme aus. So identifizierten Fleischhack et al. in einer Untersuchung an 116 pädiatrischen Patienten mit malignen Erkrankungen in fast 6% der Fälle eine Haut- bzw. Weichteilinfektion als Ursache anhaltenden Fiebers, während z.B. Harnwegsinfektionen (3%) oder gastrointestinale Infektionen (0,8%) deutlich seltener beobachtet wurden [15].

Institutsangaben

¹ Kinderklinik, Funktionsbereich Pädiatrische Dermatologie, Universitätsklinikum Aachen
² Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Liliencronstr. 130, 22149 Hamburg

Korrespondenzadresse

Professor Dr. med. Peter Höger · Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift · Liliencronstr. 130 · 22149 Hamburg · Tel.: 040/67377/200 · Fax: 040/67377/380 · E-mail: hoeger@kkh-wilhelmstift.de

Bibliografie

Klin Pädiatr 2005; 217 (Suppl 1): S110–S119 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-872505
ISSN 0300-8630

Diese Häufung kutaner Infektionen ist einerseits durch die jeweilige neoplastische Grunderkrankung bedingt, die besonders im Falle systemischer Malignome zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des zellulären und humoralen Immunsystems führen kann. Andererseits resultiert die immunsuppressive bzw. zytostatische Therapie in einer häufig lang anhaltenden Immundefizienz mit Granulozytopenie und Defiziten der zellulären Immunität, die ebenfalls zu Hautinfektionen prädisponieren [4]. Zusätzlich besitzen die eingesetzten Chemotherapeutika eine Haut- und Schleimhauttoxizität unterschiedlichen Ausmaßes, die eine Beeinträchtigung der Hautbarriere mit konsekutiv erhöhter Vulnerabilität gegenüber zahlreichen Krankheitserregern zur Folge hat [48].

Im Gegensatz zu Infektionen anderer Organsysteme bleiben infektiöse Hauterkrankungen der gründlichen körperlichen Untersuchung nicht verborgen. Es ist daher v.a. bei granulozytopenischen Patienten mit febrilen Körpertemperaturen in jedem Fall eine eingehende Inspektion der Haut und ihrer Anhangsgebilde sowie der anogenitalen und oralen Schleimhäute zu fordern. Eine Fotodokumentation ist für klinische Verlaufskontrollen sinnvoll. Unumstritten ist auch der frühzeitige Einsatz mikrobiologischer Untersuchungstechniken, während die routinemäßige Durchführung einer Hautbiopsie nicht von allen Autoren empfohlen wird. Chren et al. untersuchten in diesem Zusammenhang 123 immunsupprimierte Erwachsene mit Tumorerkrankungen, die aufgrund eines Exanthems einer Hautbiopsie unterzogen wurden. Es zeigte sich zwar, dass die histologischen Befunde in 44% der untersuchten Fälle eine Korrektur der präbiptischen Diagnose erlaubten, aber in nur 14% der untersuchten Fälle wurde eine systemische Therapie aufgrund der feingeweblichen Untersuchungen umgestellt [7]. Im Gegensatz hierzu unterstrichen zwei pädiatrische Untersuchungen zum gleichen Thema, dass mittels Hautbiopsie in 49 bzw. 38% der Fälle eine therapierelevante Änderung der prä-interventionellen Diagnose erreicht werden konnte [2, 68]. Vor dem Hintergrund dieser widersprüchlichen Daten muss die Entscheidung für oder gegen eine Hautbiopsie weiterhin individuell in enger Kooperation pädiatrischer Onkologen und Dermatologen getroffen werden. Im Zweifelsfall sollte dieser minimalinvasive Eingriff jedoch erfolgen, da bei immunsupprimierten Patienten eine exakte morpho-

logische Zuordnung kutaner Effloreszenzen und ihre Abgrenzung gegenüber nicht-infektiösen Hauterscheinungen häufig erschwert sind [4].

Ziel dieser Übersicht ist die kurze Darstellung klinisch relevanter kutaner Infektionen mit Viren, Bakterien und Pilzen bei Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen.

Virale Infektionen

Hautinfektionen mit verschiedenen DNA-Viren stellen gerade in der pädiatrischen Onkologie eine häufige Quelle kutaner Komplikationen dar. Obwohl in den vergangenen Jahrzehnten bedeutende Fortschritte sowohl in der Diagnostik als auch der Therapie dieser Erkrankungen erzielt wurden, sind sie weiterhin als kritische Ereignisse anzusehen und stets einer umgehenden Abklärung und adäquaten Therapie zuzuführen [19].

Neben Viren der Herpes-Gruppe (Varizella-Zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus) kommen bei immundefizienten Patienten auch das Molluscum-contagiosum-Virus und Humane Papillomaviren als Ursachen relevanter kutaner Symptome in Betracht.

Humane Papillomaviren (HPV)

Bei den Humanen Papillomaviren handelt es sich um DNA-Viren der Papovaviridae-Familie, die nach molekularbiologischen Kriterien in über 100 Subtypen eingeteilt und mit spezifischen Haut- und Schleimhauterkrankungen (Tab. 1) assoziiert sind [51]. Ihre Übertragung findet durch direkten Kontakt mit Indexpatienten aber auch durch Autoinokulation und Kontakt mit unbelebten Vektoren statt, die Inkubationszeit variiert stark und wird in der Literatur mit wenigen Wochen bis zu einigen Monaten angegeben [14].

Angaben zur Prävalenz kutaner Warzen im Kindesalter variieren in Abhängigkeit von der untersuchten Population erheblich (ca. 4% bis zu ca. 50%), wobei sich ein erster Inzidenz-Gipfel in der Altersgruppe der 12- bis 16-Jährigen zeigt, während Kinder vor dem 5. Lebensjahr seltener betroffen sind. Exakte Daten zur Häufigkeit des Auftretens HPV-assoziiierter Erkrankungen bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen sind bisher nicht publiziert worden. Bei immundefizienten Individuen anderer Patientengruppen (Nierentransplantation, Stammzelltransplantation bei SCID) treten HPV-bedingte Hautsymptome jedoch gehäuft auf und verlaufen schwerwiegender als bei immunologisch Gesunden [37], so dass auch bei Patienten der pädiatrischen Onkologie ein erhöhtes Risiko für komplizierte HPV-Infektionen angenommen werden kann.

Nach Schädigung der Hautbarriere durch Mikrotraumen oder iatrogene Faktoren (z. B. Chemotherapie) gelangen Papillomaviren in das Stratum basale der Epidermis und replizieren ihr Genom („multicopy nuclear episome“) in den Zellkernen basaler Keratinozyten, die unter dem Einfluss viraler Onkoproteine eine erhöhte Replikationsrate aufweisen. Bemerkenswert ist, dass einige HPV-Subtypen (HPV 16, 18), die mit Infektionen der anogenitalen Mukosa assoziiert sind, ein onkogenes Potenzial besitzen, das u. a. auf der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen der

Tab. 1 Papillomerkrankungen und assoziierte HPV-Typen

Papillom-Art	am häufigsten assoziierte HPV-Typen
<i>Verrucae vulgares</i>	1, 2, 4, 7 (26, 27, 29, 57)
Plantarwarzen	1, 2, 4 (60, 63, 65)
Mosaikwarzen	2
<i>Verrucae planae juveniles</i>	3, 10, 28
anogenitale Warzen (<i>Condylomata acuminata</i>)	6, 11, 16, 30, 31, 37, 47
orale fokale epitheliale Hyperplasie (M. Heck)	13, 32
<i>Epidermodysplasia verruciformis</i> (M. Lewandowsky-Lutz)	3, 5, 8–10, 12, 14, 15, 17, 19–25, 30
Larynx-Papillome	6, 11, 16, 18, 30

modifiziert nach [14, 51]

Abb. 1 Verruca vulgaris.

Wirtszelle (p53, pRb) durch Virus-Onkoproteine (E6, E7) beruht [32]. Die kausale Bedeutung kutaner HPV-Subtypen in der Karzinogenese ist hingegen bisher nicht ausreichend belegt, obwohl Hinweise auf eine mögliche Beteiligung an der Entstehung von Hauttumoren existieren [23, 33].

Benigne kutane Neoplasien stellen die klassische Erscheinungsform der HPV-Infektion dar. In Abhängigkeit von der Lokalisation, den jeweiligen HPV-Subtypen sowie dem Immunstatus des Patienten werden charakteristische Hautmanifestationen beobachtet.

Die ausgesprochen häufig auftretenden Verrucae vulgares kommen bei Gesunden als einzelne oder gruppierte, hautfarbene Papeln mit irregulärer und schuppender Oberfläche vor (Abb. 1). Sie zeigen innerhalb von 2 Jahren in 65–78% [57] der betroffenen, immunkompetenten Kinder eine Spontanheilung, so dass in vielen Fällen zunächst eine abwartende Haltung unter klinischer Überwachung gerechtfertigt ist („active nonintervention“). Bei Patienten mit lang anhaltender Immundefizienz, wie z. B. Kindern mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) in der Erhaltungstherapie, treten Verrucae vulgares gehäuft auf und es kann sich ein großflächiger Hautbefall mit Plaque-artigen Wucherungen entwickeln, die in der Regel keine spontane Regression erwarten lassen [21]. Bei pädiatrischen Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen sollte daher nicht zuletzt aus prophylaktischen Gründen eine Therapie auch isolierter Verrucae vulgares erwogen werden.

Therapie: Zunächst erfolgt über 2 Tage eine Keratolyse mit topischer Applikation von Salicylsäure (z. B. Guttaplast®-Pflaster), die streng auf den Bereich kutaner Warzen beschränkt ist. Die mazerierte Hornschicht wird anschließend mechanisch entfernt. Anschließend sollte über 16 Wochen eine Lokalbehandlung mit Salizylsäure in Kombination mit dem Pyrimidinantagonisten 5-Fluorouracil (z. B. Verrumal®) (2×/d) durchgeführt werden. Ein Therapieerfolg ist frühestens nach 6 Wochen zu erwarten [21, 30, 57]. In den Händen Erfahrener hat auch die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff in Einzelfällen noch eine Bedeutung. Ein weiteres, alternatives Therapieprinzip besteht in der Anwendung des Immunmodulators Imiquimod (Aldara®-5%-Creme),

Abb. 2 Verrucae planae juveniles.

der nach topischer Applikation (3–5-mal pro Woche über insgesamt 2 bis 3 Monate) in Keratinozyten die Synthese antiviraler Zytokine (Interferon α , Interleukin-6, Interleukin-8 u. a.) induziert. Allerdings ist diese vergleichsweise kostenintensive Therapieform aktuell nur zur Behandlung adulter Patienten mit anogenitalen Warzen zugelassen, so dass sie erst nach entsprechender Aufklärung des Patienten bzw. seiner Eltern durchgeführt werden sollte. Ein „off-label“-Einsatz von Imiquimod zur Therapie kutaner Warzen ist jedoch auch im Kindes- und Jugendalter möglich, wenn mit den o. g. etablierten Behandlungsmethoden kein ausreichender therapeutischer Effekt erzielt werden kann. Entsprechende klinische Untersuchungen an pädiatrischen Patienten liegen in Form von Fallserien ($n \leq 20$ Patienten) sowie Kasuistiken vor [1, 5, 66]. Doppelblind-randomisierte Studien zur Anwendung von Imiquimod bei pädiatrischen Patienten wurden bislang jedoch nicht publiziert [22].

Verrucae planae juveniles imponieren klinisch als flache, rundlich-ovale, hautfarbene oder gelblich-gerötete Papeln und kommen häufig im Gesichtsbereich, aber auch an den Handgelenken und Unterarmen vor (Abb. 2). Sie zeigen ebenfalls eine häufige Spontanregredienz, bei Persistenz ist der Einsatz von Isotretinoin (z. B. Isotrex®-Creme 0,05%) indiziert.

Condylomata acuminata (Feigwarzen) treten im Bereich der anogenitalen Schleimhäute auf und können bei immunsupprimierten Patienten groteske Ausmaße erreichen, während bei gesunden Individuen wiederum eine hohe Rate an Spontanheilungen beobachtet wird [1]. Seit kurzem wird zur Behandlung der Feigwarzen vorwiegend adulter Patienten in erster Linie Imiquimod (s. o.) eingesetzt. Die früher übliche Therapie mit Podophyllotoxin (z. B. Wartec-Creme 0,15%), einem topischen Inhibitor der Mitose infizierter Zellen, gilt heute aufgrund potenziell gravierender Nebenwirkungen (lokale Reizung, systemische Toxizität, potenziell karzinogene Metaboliten) als obsolet.

Herpes-simplex-Virus (HSV)

Die Gruppe humanpathogener Herpes-simplex-Viren umfasst die Subtypen HSV 1 und HSV 2, die mit einem breiten Spektrum kutaner und extrakutaner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter assoziiert sind [66]. Obwohl beide Subtypen prinzipiell in

Abb. 3 Gingivostomatitis herpetica.

Abb. 4 Schleimhautläsionen bei Varizellen.

nahezu jeder Lokalisation Beschwerden hervorrufen können, führen Infektionen mit dem überwiegend sexuell übertragenen HSV 2 postpubertär deutlich häufiger zu urogenitalen Symptomen, während sich HSV-1-Infektionen in der Regel oberhalb der Gürtellinie manifestieren und somit im Kindesalter überwiegen [5].

Die Erstinfektion mit HSV 1 findet zu einem hohen Prozentsatz im frühen Kindesalter statt und verläuft zumeist klinisch inapparent. Dennoch zeigen ansonsten gesunde Kleinkinder nicht selten das charakteristische Bild einer Gingivostomatitis herpetica mit Fieber, Nahrungsverweigerung, Hypersalivation und aphthoiden Läsionen [53]. Bei pädiatrisch-onkologischen Patienten stellt diese Form der HSV-1-Primärinfektion eine wichtige Differenzialdiagnose der chemotherapie-assoziierten, zytotoxischen Mukositis dar, die nach Behandlung mit stark mukosatoxischen Chemotherapeutika wie z.B. Methotrexat oder Doxorubicin beobachtet wird. Beide Krankheitsbilder können in dieser Patientengruppe mit tiefen Schleimhautulzerationen und stärksten Schmerzen einhergehen (Abb. 3), so dass eine Unterscheidung nur mittels entsprechender mikrobiologischer Untersuchungen (Virusisolierung, Polymerase-Kettenreaktion) gelingen kann. Bei Nachweis einer HSV-Infektion muss neben einer adäquaten Lokaltherapie und Analgesie unverzüglich die intravenöse Behandlung mit dem Nukleosidanalogon Aciclovir eingeleitet werden ($3 \times 10 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht täglich) [25].

Die Reaktivierung latenter Herpes-simplex-Viren stellt die häufigste durch Viren bedingte Komplikation bei Patienten mit profund Immunsuppression dar und führt neben systemischen Symptomen sowie chronisch-erosiven Hautläsionen zusätzlich zu einer Aggravation der Zytostatika-bedingten Mukositis [69]. So konnten Walter et al. in einer Untersuchung an Erwachsenen nach Stammzelltransplantation (SZT) zeigen, dass schwerwiegende Mukositiden in nahezu 50% der Fälle mit einer Ausscheidung von HSV im Speichel der Patienten („virus shedding“) assoziiert waren und sich unter virostatistischer Therapie mit Aciclovir signifikant besserten [67]. Auch in einer pädiatrischen Studie, die 19 Patienten unter Chemo- bzw. Radiotherapie einschloss, wurde in $\frac{1}{3}$ der untersuchten Mundschleimhaut-Abstriche HSV nachgewiesen [59]. Allerdings liegen kontrollierte Studien zu

diesem zentralen Thema der pädiatrischen Onkologie überraschenderweise nicht vor [19].

Varizella-zoster-Virus (VZV)

Varizella-zoster-Viren sind ubiquitäre und hoch kontagiöse humane Herpesviren, die bis zum 14. Lebensjahr ca. 90–95% aller Kinder infiziert haben. Bei immunkompetenten Individuen manifestiert sich die VZV-Erstinfektion nach einer Inkubationszeit von ca. 14 Tagen mit einem vesikulären, pruriginösen Exanthem unter Beteiligung des Capillitiums und der oralen Mukosa. Die Varizellen werden häufig hinsichtlich ihrer Komplikationsträchtigkeit (bakterielle Superinfektionen, neurologische Komplikationen, Pneumonien) unterschätzt. Bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen besteht insbesondere nach Stammzelltransplantation eine stark erhöhte Varizellen-assoziierte Morbidität, die mit potenziell lebensbedrohenden Komplikationen (u.a. Varizellen-Pneumonie, Enzephalitis) einhergeht. Immundefiziente Patienten zeigen hierbei protrahierte kutane Krankheitsverläufe, die sich durch rezidivierende Schübe neuer Effloreszenzen und anhaltend hohes Fieber auszeichnen. Zusätzlich ist das primäre Auftreten großflächiger hämorrhagischer Läsionen sowie ausgedehnter Schleimhauterosionen möglich (Abb. 4), so dass analog zu den HSV-Infektionen stets die intravenöse antivirale Therapie mit Aciclovir indiziert ist [13, 40]. Differenzialdiagnostisch muss bei Fieberpersistenz und Auftreten indurierter, druckdolenter Hautläsionen ebenfalls an eine bakterielle Superinfektion gedacht werden, die bei kutanen Varizellen typischerweise durch beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A sowie durch Staphylococcus aureus hervorgerufen wird und mit dem Risiko einer nekrotisierenden Faszitis (s.u.) verbunden ist [71].

Die VZV-Reaktivierung in Form des Herpes zoster geht klinisch mit meist einseitigen, gruppierten und stark pruriginösen Vesikeln auf erythematösem Grund einher, welche bandförmig dem Verlauf eines Dermatoms (z.B. Zoster ophthalmicus, Zoster oticus) folgen und im Kindesalter in seltenen Fällen mit Neuralgien assoziiert sein können. Im Gegensatz zu immunologisch gesunden Patienten kommt es bei immunsupprimierten Individuen gehäuft zu einer sekundären Generalisierung varizelliformer Effloreszenzen, die bei fehlenden anamnestischen Hinweisen kli-

Abb. 5 Impetigo contagiosa: typische honiggelbe Krusten.

nisch nicht von primären Varizellen zu unterscheiden sind. Die virustatische Behandlung erfolgt wiederum systemisch mit Aciclovir in hoher Dosierung und sollte möglichst frühzeitig nach dem Auftreten erster Effloreszenzen begonnen werden [52].

Eine ausführliche Darstellung zur differenzierten Diagnostik und systemischen Therapie von Herpesvirus-Erkrankungen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten findet sich in einem weiteren Beitrag dieses Sonderheftes.

Mollusca-contagiosa-Virus (MCV)

Mollusca contagiosa (Synonym: Dellwarzen) werden durch das Mollusca-contagiosa-Virus hervorgerufen, das als epidermotropes DNA-Virus der Pockenvirus-Gruppe in vier Subtypen (MCV I bis IV) vorkommt. Dellwarzen treten bevorzugt im Kindesalter auf und imponieren bei immunologisch unbeeinträchtigten Patienten dieser Altersgruppe als meist isoliert stehende, aber auch gruppiert vorkommende, zentral genabelte Papeln mit einem Durchmesser von bis zu 10 mm [33]. Aus Untersuchungen an HIV-Erkrankten ist bekannt, dass Patienten mit zellulärer Immunschwäche atypische Hautmanifestationen in Form eines disseminierten Befalles sowie chronisch-rezidivierender Mollusca contagiosa zeigen können [34]. Ähnliche Untersuchungen unter Einschluss pädiatrisch-onkologischer Patienten wurden bisher nicht publiziert, auch wenn Einzelfallberichte auf potenzielle Komplikationen der MCV-Infektion bei hämatologisch-onkologischen Patienten hinweisen [8, 49].

Neben der mechanischen Dellwarzen-Entfernung mittels Kuretage in Lokalanästhesie stehen verschiedene konservative Lokaltherapien zur Verfügung, denen eine irritative Wirkung mit konsekutiver Stimulation des wirtseigenen Immunsystems gemeinsam ist [30]. Außer etablierten Externa wie z.B. Tretionin (Isotrex-Gel 0,05%) oder 10%iger KOH-Lösung stellt Imiquimod auch hier einen neuartigen Therapieansatz dar [3]. Zusätzlich wird von immunsupprimierten Kindern mit nicht-onkologischen Grunderkrankungen (HIV-Infektion, Wiskott-Aldrich-Syndrom) berichtet, bei denen das azyklische Zytosinanalogen Cidofovir erfolgreich in der topischen Behandlung der Mollusca contagiosa eingesetzt wurde [10, 60].

Bakterielle Infektionen

Die grampositiven Keime *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* rufen als hauptsächliche Erreger bakterieller Hautinfektionen im Kindes- und Jugendalter charakteristische mukokutane Krankheitsbilder hervor [24]. Exakte Angaben zu ihrer Inzidenz bei pädiatrisch-onkologischen Patienten fehlen, obwohl systemische Infektionen mit diesen Krankheitserregern (Bakteriämie, Sepsis) bei Kindern mit Immundefizienz Gegenstand kontrollierter Untersuchungen sind [39]. Gerade bei Granulozytopenie bilden bakterielle Hautinfektionen jedoch den Ausgangspunkt septischer Krankheitsverläufe oder weisen im Sinne „infektiöser Metastasen“ auf das Vorliegen einer Sepsis hin, so dass ihre frühzeitigen Erkennung und antibiotische Therapie eine entscheidende Rolle spielen. In den folgenden Abschnitten soll daher kurz eine Auswahl häufiger kutaner und subkutaner Infektionen mit *Staph. aureus* und *Strep. pyogenes*, assoziierter toxin-vermittelter Erkrankungen sowie wichtiger Differenzialdiagnosen besprochen werden.

Die Impetigo contagiosa wird als die häufigste infektiöse Hauterkrankung des Kindesalters betrachtet und in ca. 80% der Fälle allein durch *Staph. aureus*, in ca. 5% durch *Strep. pyogenes* sowie in ca. 15% durch Mischinfektionen beider Erreger verursacht [62]. Die überwiegende klinische Variante der nicht-bullösen Impetigo (70%) zeigt sich initial in Form kleiner gruppierter Vesikel oder Pusteln, die sich im weiteren Verlauf zu charakteristischen honiggelben Krusten auf erythematösem Grund entwickeln (Abb. 5). Systemische Entzündungszeichen fehlen zu meist, allerdings zeigen bis zu 90% betroffener Kinder eine regionale Lymphadenopathie [28]. Die bullöse Impetigo contagiosa wird ausschließlich durch Staphylokokken-Stämme verursacht, die das epidermolytische Exfoliatin, eine Serin-Protease, synthetisieren. Dieses bakterielle Enzym führt zu epidermalen Spaltbildungen, indem es interzelluläre Adhäsionsmoleküle (Desmoglein I) beeinträchtigt. Klinisch kommt es zum Auftreten einzelner schlaffer Bullae mit mildem Begleitereythem, die leicht rupturieren und ohne Narbenbildung abheilen. Als Maximalvariante dieser durch Exfoliatin induzierten Epidermolyse können v.a. Säuglinge und Kleinkinder das sog. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (Synonyme: SSSS, Dermatitis exfoliativa) entwickeln, das mit ausgeprägten Desquamationen auf erythroider Haut einhergeht und klinisch großflächigen Verbrühungen ähnelt (engl.: scald = Verbrühung) [50].

Die antimikrobielle Therapie der Impetigo contagiosa sollte bei Patienten mit Immundefizienz vorzugsweise systemisch mit einem Staphylokokken- und Streptokokken-wirksamen Präparat (z.B. Cefuroxim, Cefotiam) durchgeführt werden. Zur topischen Behandlung kleinerer impetiginisierter Areale können zusätzlich Antiseptika (z.B. Methylrosanilin 0,1–0,3%, Chlorhexidin 0,5–2%) eingesetzt werden, während die Dermatitis exfoliativa in Analogie zu großflächigen Verbrühungen einer intensivmedizinischen Überwachung und Therapie bedarf [25].

Differenzialdiagnostisch muss das nicht-infektiöse Stevens-Johnson-Syndrom (SJS, Synonym: nicht-staphylogenes Lyell-Syndrom) abgegrenzt werden, das in seiner schwersten Ausprägung mit einer Beteiligung >30% Körperoberfläche auch als Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) bezeichnet wird (Abb. 6). SJS und

Abb. 6 Toxische epidermale Nekrolyse.

Abb. 7 Erysipel.

TEN können in Form einer gravierenden mukokutanen Intoleranzreaktion nach Applikation unterschiedlicher Medikamente auftreten. Als potenzielle pharmakologische Auslöser wurden auch Chemotherapeutika beschrieben, die in der pädiatrischen Onkologie regelmäßig eingesetzt werden. Allopurinol ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines SJS bzw. einer TEN assoziiert [29, 47, 70].

Das auch im Kindesalter hauptsächlich bei abwehrgeschwächten Patienten sowie unter schlechten hygienischen Bedingungen auftretende Ecthyma simplex wird im Gegensatz zur Impetigo contagiosa vorwiegend durch *Strep. pyogenes* hervorgerufen und imponiert klinisch als umschriebene rundliche Ulzeration mit erythematösem Randsaum. Die Behandlung erfolgt systemisch antibiotisch und schließt eine adäquate dermatochirurgische Wundversorgung ein, die allerdings eine narbige Abheilung der erosiven Läsionen häufig nicht verhindern kann [27, 28].

Aus therapeutischer Sicht ist die differenzialdiagnostische Unterscheidung dieser streptogenen Dermatoze von einer für immunsupprimierte Patienten charakteristischen Hauterkrankung, dem Ecthyma gangraenosum, entscheidend. Das Ecthyma gangraenosum tritt als kutane Manifestation einer *Pseudomonas aeruginosa*-Sepsis bei schwer kranken, granulozytopenischen Kindern auf und imponiert initial als bläulich-livider Knoten mit hämorrhagischem Zentrum, der im Verlauf zentrale, scharf begrenzte Ulzerationen zeigt und von einem erhabenen Randwall umgeben ist. Nach Gewinnung einer Blutkultur und mikrobiologischer Abstriche muss umgehend eine *Pseudomonas*-wirksame Antibiotikatherapie der septikämischen Grunderkrankung eingeleitet werden (z.B. Ceftazidim plus Tobramycin); der Allgemeinzustand der Patienten macht häufig eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich [56].

Neben den o.g. oberflächlichen Hautinfektionen müssen tiefe Weichteilinfektionen durch *Staph. aureus* und *Strep. pneumoniae* insbesondere bei Auftreten von Fieber und anderen Allgemeinsymptomen in Betracht gezogen werden.

Das Erysipel wird in über 80% der Fälle durch eine *Strep.-pyogenes*-Infektion der oberen Dermis hervorgerufen. Nach einem fie-

berhaften Prodromalstadium bildet sich bei betroffenen Kindern innerhalb von 24 bis 48 Stunden ein scharf begrenztes, induriertes und druckdolentes Erythem (Abb. 7), das mit einer Vergrößerung regionärer Lymphknoten und allgemeiner Abgeschlagenheit einhergeht. Im Verlauf kann das Erythem zentrale Einblutungen in Form von Petechien, hämorrhagischen Bullae oder Ekkchymosen aufweisen, postinflammatorisch bleibt nicht selten eine Hyperpigmentierung vormals erythematöser Areale zurück. Penicillin G oder ein beta-Lactamase resistentes Alternativpräparat (z.B. Amoxicillin plus Clavulansäure; Sultamicillin) werden zur parenteralen Behandlung des Erysipels empfohlen [28].

Bei der Phlegmone kommt es zu einer Infektion der basalen Dermis oder subkutaner Strukturen, so dass das resultierende Erythem in der klinischen Untersuchung unscharf begrenzt erscheint und mit einem Ödem sowie Überwärmung und Druckschmerz assoziiert ist. Die Komplikationsrate dieser tieferreichenden Entzündungsreaktion ist im Vergleich zu der des Erysipels erhöht und es werden nicht selten sekundäre subkutane Abszesse, Bakteriämien oder hämatogene Osteomyelitiden beobachtet. Die intravenöse Antibiotikatherapie muss das Spektrum der häufigsten auslösenden Erreger (*Strep. pyogenes*, *Staph. aureus*, *Haemophilus influenzae*) erfassen, aktuell wird daher der Einsatz von Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure (bzw. Sultamicillin) oder alternativ Clindamycin empfohlen [27].

Die nekrotisierende Faszitis ist als Maximalvariante einer destruierenden Weichteilinfektion gefürchtet, da sie rasch progredient verläuft und mit einer Letalität von bis zu 60% assoziiert ist. Sie wird häufig durch Mischinfektionen hervorgerufen (im Durchschnitt werden 4 Erreger isoliert) und vorwiegend bei immundefizienten Individuen sowie Patienten mit beeinträchtigter Hautbarrierefunktion (z.B. bei Varizellen, Diabetes mellitus, Verbrennungen) beobachtet. Auch hämatologisch-onkologisch betreute Kinder sind von dieser Erkrankung betroffen [12, 35], jedoch liegen Ergebnisse prospektiver und multizentrischer Untersuchungen zu Inzidenz, Krankheitsverlauf und Prognose in dieser spezifischen Patientengruppe nicht vor. Klinisch ähneln die kutanen Initialsymptome einer Weichteilphlegmone,

Abb. 8 Nekrotisierende Faszitis.

obwohl bereits zu Beginn die charakteristische Diskrepanz zwischen relativ geringgradig ausgeprägten Hauterscheinungen einerseits und stärkstem Berührungsschmerz andererseits auffällt. Innerhalb von 12 bis 24 Stunden entwickeln sich dann hämorrhagische, bullöse und bläulich-livide bis schwarze Hautnekrosen, die mit einer gangränösen Faszitis und Myositis einhergehen (Abb. 8). Betroffene Patienten befinden sich stets in einem stark reduzierten Allgemeinzustand mit hohem Fieber, körperlicher Erschöpfung und arterieller Hypotension, der rasch in ein Multiorganversagen übergehen kann. Bei geringstem Verdacht auf das Vorliegen einer nekrotisierenden Faszitis muss daher unverzüglich eine spezifische Diagnostik eingeleitet werden: Zur Bildgebung ist eine MRT indiziert. Wenn sich dadurch der Verdacht auf eine Nekrotisierende Faszitis erhärtet, ist eine umgehende Fazienspaltung indiziert; während des Eingriffes sollten unbedingt bakteriologische Abstriche (einschließlich Anaerobier-Diagnostik) entnommen und zusätzlich vor Beginn der antibiotischen Behandlung Blutkulturen gewonnen werden [27, 55].

Das hohe Risiko fataler Komplikationen erfordert in allen Altersstufen eine effiziente, interdisziplinäre Behandlung. Schnellstmöglich muss mit der antibiotischen Therapie begonnen werden, die gemäß aktueller Empfehlungen [27] aus einem Benzyl-Penicillin in Kombination mit Clindamycin bestehen sollte. Zusätzlich können intravenös polyklonale Immunglobulin-Präparate eingesetzt werden, deren immunmodulatorische Wirkung auf einer weitgehenden Neutralisierung bakterieller Superantigene mit konsekutiv erniedrigten Plasmaspiegeln von Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor α beruhen soll; kontrollierte Studien liegen zu dieser Fragestellung nicht vor. Bei stark verschmutzten fistulierenden Wunden kommt auch der Einsatz der hyperbaren Oxygenierung infrage [27, 46].

Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM, Synonyme: atypische Mykobakterien, *mycobacteria other than tuberculosis* [MOTT]) werden im Gegensatz zu *M. tuberculosis* nicht durch Mensch-zu-Mensch-Kontakt übertragen, sondern sind ubiquitär in Erde, Wasser, gelegentlich in unpasteurisierter Milch und anderen avitalen Vektoren nachzuweisen. Kutane Infektionen mit NTM treten bei Kindern und Jugendlichen gehäuft im Rahmen von pri-

Abb. 9 Schwimmbadgranulom.

mären und sekundären Immundefekten auf und haben analog zur Inzidenz dieser Immundefekte in den vergangenen drei Jahrzehnten deutlich an Häufigkeit zugenommen [9]. Auch bei pädiatrischen Patienten unter antineoplastischer Chemotherapie und Erwachsenen nach Stammzelltransplantation wurde ein z.T. stark erhöhtes Risiko für systemische NTM-Infektionen berichtet, aber präzise epidemiologische Daten unter Berücksichtigung hämatologisch-onkologischer Erkrankungen in der Pädiatrie finden sich nicht [11, 41, 58].

Im Kindesalter ist *M. marinum* der häufigste Erreger kutaner NTM-Infektionen, die klinisch in Form solitärer, livider Knoten mit zentralen Ulzera auftreten und ohne spezifische Therapie nach Jahren narbig abheilen (Abb. 9). Diese Läsionen werden auch als „Swimmingpool-Granulome“ bezeichnet, da *M. marinum* vorwiegend in warmen Gewässern und Schwimmbädern akquiriert wird; sie kommen allerdings auch bei Aquariumhaltern (im Bereich der Immersionsflächen der Arme) vor. Im Gegensatz hierzu führen *M. avium* und *M. intracellulare* als Vertreter des sog. Mykobakterium-*avium*-Komplex (MAC) in erster Linie bei AIDS-Erkrankten zu makulopapulösen und ulzerierenden Hauteffloreszenzen, die in der Regel gemeinsam mit Symptomen einer bronchopulmonalen Infektion auftreten [43].

Evidenzbasierte Therapierichtlinien zur antimikrobiellen Therapie kutaner NTM-Infektionen bei granulozytopenischen Patienten oder Patienten nach Stammzelltransplantation existieren nicht, so dass die medikamentöse Behandlung im Individualfall gemäß isoliertem Erreger, Antibiotogramm und zugrunde liegender Systemerkrankung ausgewählt werden muss. Generell wird eine Kombinationstherapie mit Antibiotika unterschiedlicher Wirkstoffgruppen empfohlen, zu denen Makrolide (z.B. Klarithromycin, Azithromycin), Gyrasehemmer (z.B. Ciprofloxacin), Rifampicin (oder Ribabutin/Clofazimin) und Ethambutol gehören. Die Dauer der antibiotischen Therapie richtet sich nach dem Therapieerfolg und dem Ergebnis mikrobiologischer Kontrolluntersuchungen, sie sollte jedoch initial über 4 bis 6 Monate fortgeführt werden [43].

Abb. 10 Kutane Aspergillusinfektion.

Pilzinfektionen

Die humanpathogenen Pilzen werden in drei Hauptgruppen – Dermatophyten, Hefepilze und Schimmelpilze – unterteilt. Sie kommen ubiquitär vor und können eine Vielzahl charakteristischer Krankheitsbilder hervorrufen, die mit kutanen sowie extrakutanen Symptomen einhergehen können [31, 54]. Kinder und Jugendliche mit neoplastischer Grunderkrankung und Immundefizienz sind in besonderem Maße durch kutane Pilzinfektionen gefährdet, so dass deren Prävention in der täglichen Praxis eine vitale Bedeutung zukommt. Dementsprechend sind aktuelle Leitlinien zur antimykotischen Chemoprophylaxe im Kindesalter publiziert worden, die das typische Erregerspektrum, altersspezifische pharmakologische Besonderheiten sowie den kompromittierten Immunstatus betroffener Patienten berücksichtigen [20]. Im Folgenden sollen klinisch relevante, nicht-invasive Dermatomykosen mit *Aspergillus* spp. und *Candida* spp. dargestellt werden, die bei Patienten der pädiatrischen Hämatologie gehäuft zu beobachten sind.

Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus* sind in der Natur weit verbreitet. Sie infizieren als ausschließlich opportunistische Krankheitserreger bevorzugt granulozytopenische Patienten oder Patienten mit gestörter Granulozytenfunktion (z.B. Septische Granulomatose). Primär kutane Aspergillosen entstehen zu über 85% durch Inokulation an vorgeschädigter Haut (z.B. Kathetertunnel) oder unter Okklusionsverbänden (z.B. Pflastermaterial zur Katheterfixierung), während sekundäre Aspergillosen im Rahmen einer Fungämie als kutane Streuherde auftreten können. Das Spektrum der am häufigsten isolierten Subspezies umfasst in erster Linie *Aspergillus* (*A.*) *flavus*, *A. niger* und *A. fumigatus*, obwohl über 20 *Aspergillus*-Arten als Auslöser menschlicher Erkrankungen bekannt sind [17].

Klinisch zeigen initiale Hautläsionen ein ausgesprochen polymorphes Bild, das aus erythematösen Maculae, Papulopusteln oder indurierten Knoten bestehen kann (Abb. 10). Im Verlauf formieren sich Plaque-artige Veränderungen mit zentralen hämorrhagischen Bullae, die terminal in nekrotische Ulzera übergehen. Diese sind bei granulozytopenischen Patienten von den o.g. ulzerierenden Hautinfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* (Ekthyma gangraenosum), *Streptococcus pyogenes* (Ekthyma simplex), atypischen Mykobakterien oder Herpes-simplex-Virus kli-

nisch nur schwer zu unterscheiden. Neben der obligaten Entnahme mykologischer Abstriche ist bei unklaren Hautveränderungen eine Hautbiopsie zur Diagnosesicherung und Gewinnung mykologischen (PAS-Färbung, Pilzkultur) und virologischen (HSV-PCR) Untersuchungsmaterials sinnvoll [42, 65].

Im Falle einer *Aspergillus*-Infektion muss bei zugrunde liegender Immundefizienz systemisch mit z.B. Amphotericin B (AmBisome®), therapiert werden. Als Therapiealternative kann das gegen *Aspergillus* spp. gut wirksame Itraconazol (Sempera®) eingesetzt werden, das allerdings aktuell nicht zur Behandlung von Kindern zugelassen ist [65]. Voriconazol (VFEND®), ein Azol-Antimykotikum der 2. Generation, und Caspofungin (CANCIDAS®), ein Wirkstoff der Echinocandin-Gruppe, haben sich in ersten Studien ebenfalls als effiziente Antimykotika erwiesen [38, 67].

Hefepilze der Gattung *Candida* (*C.*) besiedeln als transiente Kommensalen in geringer Zahl den Gastrointestinaltrakt sowie die Haut und die Schleimhäute gesunder Individuen. Gleichzeitig gehören sie zu den häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen und sind bei immunsupprimierten Patienten als Auslöser fungämischer Krankheitsverläufe mit hoher Mortalität gefürchtet [17]. In über 50% dieser systemischen Candidosen wird *C. albicans* nachgewiesen, obwohl gerade bei onkologischen Patienten auch andere *Candida* spp. (z.B. *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*) als humanpathogene Organismen auftreten und aufgrund ihrer möglichen Resistenz gegenüber konventionellen Antimykotika (insbesondere Fluconazol) klinische Relevanz erlangt haben [61]. Das klinische Spektrum der Candidosen ist vielfältig und reicht von der akuten Candida-Sepsis über invasive Infektionen einzelner Organe bis hin zur isolierten oropharyngealen Mukositis, die im Rahmen dieser Übersicht kurz dargestellt werden soll.

Bei bis zu 70% der Kinder, die von Leukämien oder malignen Lymphomen betroffen sind, findet sich eine oropharyngeale Kolonisation mit *C. albicans* [18]. Unter lang anhaltender Antibiotika-Prophylaxe mit Störung der physiologischen Bakterienflora, immunsuppressiver Therapie mit Kortikosteroiden oder stomatotoxischer Chemotherapie kann es bei diesen Patienten zu einer vorwiegend endogenen Infektion durch *C. albicans* kommen. Sie manifestiert sich klinisch als akute Mukositis, die mit „pseudomembranösen“ weißlichen Belägen im gesamten Oropharynx, schmerzhaften mukokutanen Ulzera, Schleimhautblutungen und Nahrungsverweigerung einhergeht. Diese oropharyngeale Candidiasis stellt eine weitere wichtige Differenzialdiagnose akuter Mukositiden bei granulozytopenischen Kindern dar und muss mittels adäquater mykologischer Untersuchungen von anderen Erkrankungen differenziert werden. Hierzu sollten Abstriche aus unterschiedlichen Regionen der Mundhöhle gewonnen und nativmikroskopisch sowie kulturell untersucht werden, um im Falle eines *Candida*-Nachweises die Differenzierung der jeweiligen Subspezies zu ermöglichen.

Die topische Therapie der *Candida*-Mukositis kann mit dem Polylen Nystatin (z.B. Moronal®, MYKUNDEX®) oder alternativ mit Azolderivaten wie Clotrimazol (Canesten®) oder Miconazol (z.B. Daktar®) begonnen werden. Zusätzlich ist eine Lokalbehandlung erosiver Schleimhautareale mit Methylosanilin (= Kristallviolett, 0,1%) sinnvoll [26]. In der Regel sollten granulozytopenische

Patienten jedoch zusätzlich systemisch behandelt werden, um der Gefahr einer Candidämie vorzubeugen. Hierzu können Amphotericin B in Kombination mit 5-Flucytosin (ANCOTIL®), liposomales Amphotericin B (AmBisome®) oder Fluconazol (Diflucan®) eingesetzt werden [63]. Voriconazol und Caspofungin (s.o.) sind auch zur Behandlung systemischer Candidosen erfolgreich eingesetzt worden [26].

Differenzierte Therapieprotokolle zur Behandlung der hier angesprochenen Pilzinfektionen finden sich in den entsprechenden Empfehlungen des Arbeitskreises „Infektionen bei Granulozytopenie“, die an anderer Stelle in diesem Sonderheft veröffentlicht sind.

Literatur

- Allen AL, Siegfried EC. The natural history of condyloma in children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 951–955
- Allen U, Smith CR, Prober CG. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *Am J Dis Child* 1986; 140: 459–461
- Bayerl C, Feller G, Goerdts S. Experience in treating molluscum contagiosum in children with imiquimod 5% cream. *Brit J Dermatol* 2003; 148 (Suppl 66): 25–28
- Body GP. Dermatologic manifestations of infections in neutropenic patients. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 655–675
- Buxbaum S, Geers M, Gross G et al. Epidemiology of herpes simplex virus types 1 and 2 in Germany: what has changed? *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2003; 192: 177–181
- Cesaro S, Toffolutti T, Messina C et al. Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis. *Eur J Haematol* 2004; 73: 50–55
- Chren MM, Lazarus HM, Bickers DR et al. Rashes in immunocompromised cancer patients. The diagnostic yield of skin biopsy and its effects on therapy. *Arch Dermatol* 1993; 129: 175–181
- Cotton DW, Cooper C, Barrett DF et al. Severe atypical molluscum contagiosum infection in an immunocompromised host. *Br J Haematol* 1987; 116: 871–876
- Darmstadt GL, Galen WK, Fischer G. Nontuberculous mycobacteria. In: Schachner L, Hansen RC (Hrsg). *Pediatric Dermatology*. 3. Aufl. Mosby, Edinburgh 2003; 1050–1053
- Davies EG, Thrasher A, Lacey K. Topical cidofovir for severe molluscum contagiosum. *Lancet* 1999; 353: 2042
- Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *CID* 2004; 38: 1428–1439
- Duncan BW, Adzick NS, De Lorimier AA et al. Necrotizing fasciitis in two children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Ped Surg* 1992; 27: 668–671
- Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer. Impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80: 465–472
- Fölster-Holst R. Kutane Virusinfektionen. *Kinder- und Jugendarzt* 2004; 35: 505–512
- Fleischhack G, Bode U, Kokert S et al. Therapie von Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. *Onkologie* 1997; 3 (Suppl 1): 544–548
- Fleischhack G, Simon A. Infektionsprävention bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Pädiatrie. Problemstellung. *Klin Pädiatr* 2001; 213 (Sonderheft 1): A5–A8
- Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 499–511
- Gozdasoglu S, Ertem M, Buyukkececi Z et al. Fungal colonization and infection in children with acute leukemia and lymphoma during induction therapy. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 344–348
- Graubner UB. Antivirale Prophylaxe. *Klin Pädiatr* 2001; 213 (Sonderheft 1): A69–A76
- Groll AH, Ritter J, Müller FMC. Prävention von Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. *Klin Pädiatr* 2001; 213 (Sonderheft 1): A50–A68
- Grußendorf-Conen EI. Kutane Warzen bei Immunsupprimierten. In: Grußendorf-Conen EI, Schwarz E (Hrsg). *Epidemiologie. Viruswarzen an Haut und Schleimhaut*. 1. Aufl. Blackwell, Berlin 1996; 62
- Grußendorf-Conen EI, Jacobs S, Rübbers A et al. Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. *Br J Dermatol* 2004; 150: 949–957
- Harwood CA, Suretheran T, Sasiene P et al. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br J Dermatol* 2004; 150: 949–957
- Höger PH. Bakterielle Infektionen der Haut. In: Höger P (Hrsg). *Kinderdermatologie*. Schattauer, Stuttgart 2005; 295–317
- Höger PH. Bakterielle Infektionen der Haut. Impetigo contagiosa. In: Reinhardt D (Hrsg). *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 7. Aufl. Springer, Heidelberg 2004; 1419
- Höger PH. Dermatomykosen. Candidiasis. In: Reinhardt D (Hrsg). *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 7. Aufl. Springer, Heidelberg 2004; 1427
- Höger PH. Haut- und Weichteilinfektionen durch *Streptococcus pyogenes*: Klinisches Bild und Therapie. In: Reinert RR (Hrsg). *Streptokokken-Erkrankungen*. Thieme, Stuttgart 2002; 41–53
- Höger PH. Infektionen durch Streptokokken und Staphylokokken. *Kinder- und Jugendarzt* 2004; 35: 494–504
- Höger PH. Toxische epidermale Nekrolyse. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2003; 151: 551–560
- Höger PH. Virusinfektionen der Haut. Virale Papillome. In: Reinhardt D (Hrsg). *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 7. Aufl. Springer, Heidelberg 2004; 1413–1415
- Höger PH, Abeck D, Mayser P, Nenoff P. Dermatophyten. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Hrsg). „Handbuch 2003: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“. 4. Aufl. Futuramed, München 2003; 266–273
- Höpfel R, Guger M, Widschwendter A. Humane Papillomviren und ihre Rolle bei der Karzinogenese. *Hautarzt* 2001; 52: 834–846
- Höpfel RM, Bens G, Wieland U et al. Human Papillomavirus DNA in non-melanoma skin cancers of a renal transplant recipient: detection of a new sequence related to Epidermodysplasia verruciformis associated types. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 56
- Husak R, Garbe C, Orfanos CE. Mollusca contagiosa bei HIV-Infektion. Klinische Manifestation, Beziehung zum Immunstatus und prognostische Wertigkeit bei 39 Patienten. *Hautarzt* 1997; 48: 103–109
- Johnston DL, Waldhausen JH, Park JR. Deep soft tissue infections in the neutropenic pediatric oncology patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 443–447
- Kiessling R, Wasserman K, Horiguchi S et al. Tumor-induced immune dysfunction. *Cancer Immunol Immunother* 1999; 48: 353–362
- Laffort C, Le Deist F, Favre M et al. Severe cutaneous papillomavirus disease after haemopoietic stem-cell transplantation in patients with severe combined immune deficiency caused by common γ cytokine receptor subunit or JAK-3 deficiency. *Lancet* 2004; 363: 2051–2054
- La Nasa G, Littera R, Maccioni A et al. Voriconazole for the treatment of disseminated nodular cutaneous aspergillosis in a patient affected by acute myeloid leukemia. *Hematol J* 2004; 5: 178–180
- Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18: 72–77
- Leung TF, Chik KW, Li CK et al. Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 167–172
- Levendoglu-Tugal O, Munoz J, Brudnicki A et al. Infections due to nontuberculous mycobacteria in children with leukaemia. *CID* 1998; 27: 1227–1230
- Liese J, Belohradsky BH, Graubner U et al. Aspergillose. In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (Hrsg). *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 3. Aufl. Futuramed, München 2000; 177–181
- Magdorf K, Fehn T, Griesse M et al. Tuberkulose und nichttuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Hrsg). „Handbuch 2003: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“. 4. Aufl. Futuramed, München 2003; 699–719
- Majorana A, Schubert MM, Porta F et al. Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. *Support Care Cancer* 2000; 8: 353–365

- ⁴⁵ Mayser P, Höger P, Nenoff P. Molluscum contagiosum. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Hrsg). „Handbuch 2003: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“. 4. Aufl. Futuramed, München 2003; 510–512
- ⁴⁶ Norrby-Teglund A, Low DE, Mc Geer A et al. Superantigenic activity produced by group A streptococcal isolates is neutralized by plasma from IVIG-treated streptococcal toxic shock syndrome patients. *Adv Exp Med Biol* 1997; 418: 563–566
- ⁴⁷ Ozkan A, Apak H, Celkan T et al. Toxic epidermal necrolysis after the use of high-dose cytosine arabinoside. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 38–40
- ⁴⁸ Peterson DE, Cariello A. Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Semin Oncol* 2004; 31 (Suppl 8): 35–44
- ⁴⁹ Pitini V, Arrigo C, Barresi G. Disseminated molluscum contagiosum in a patient with chronic lymphocytic leukaemia after alemtuzumab. *Br J Haematol* 2003; 123: 565
- ⁵⁰ Prevost G, Couppie P, Monteil H. Staphylococcal epidermolysins. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 71–76
- ⁵¹ Scheurlen W, Höger P. Papillomavirusinfektionen. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Hrsg). „Handbuch 2003: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“. 4. Aufl. Futuramed, München 2003; 541–545
- ⁵² Scholz H, Borte M, Heininger U et al. Varizellen-Zoster. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Hrsg). „Handbuch 2003: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“. 4. Aufl. Futuramed, München 2003; 732–739
- ⁵³ Schuster V, Handrick W, Korn K et al. Herpes simplex-Virus-Infektionen. In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (Hrsg). Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 3. Aufl. Futuramed, München 2000; 334–341
- ⁵⁴ Schwarze R, Graubner UB, Höger P et al. Candidose. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Hrsg). „Handbuch 2003: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“. 4. Aufl. Futuramed, München 2003; 225–237
- ⁵⁵ Seal DV. Necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 127–132
- ⁵⁶ Sevinsky LD, Viécens C, Ballesteros DO et al. Ecthyma gangrenosum: a cutaneous manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 104–106
- ⁵⁷ Sterling JC, Handfield-Jones SH, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Brit J Dermatol* 2001; 144: 4–11
- ⁵⁸ Suryanarayan K, Campbell J, Eskenazi AE. Nontuberculous mycobacterial infections in pediatric acute leukaemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 24: 558–560
- ⁵⁹ Tebache ES, Meier UB, Moraga MJ et al. Detection of herpes simplex virus in oral mucosal lesions of patients with oncological therapy. *Med Oral* 2003; 8: 329–333
- ⁶⁰ Toro JR, Wood LV, Patel NK. Topical cidofovir: a novel treatment for recalcitrant molluscum contagiosum in children infected with human immunodeficiency virus 1. *Arch Dermatol* 2000; 136: 983–985
- ⁶¹ Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al., ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 317–322
- ⁶² Tunnessen WW. A survey of skin disorders seen in pediatric general and dermatology clinics. *Pediatr Dermatol* 1985; 1: 219–222
- ⁶³ Ullmann AJ. Review of the safety, tolerability and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 263–271
- ⁶⁴ Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention and treatment. *Lancet Oncol* 2003; 4: 595–604
- ⁶⁵ Burik JAH Van, Colven R, Spach DH. Cutaneous aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3115–3121
- ⁶⁶ Waggoner-Fountain LA, Grossman LB. Herpes simplex virus. *Pediatr Rev* 2004; 25: 86–93
- ⁶⁷ Walter EA, Bowden RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. *Inf Dis Clin North Am* 1995; 9: 823–847
- ⁶⁸ Walter EC, Hawkins DS. The utility of skin biopsies in pediatric cancer patients: a single-institution, retrospective review. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 139–147
- ⁶⁹ Wood MJ. Viral infections in neutropenia – current problems and chemotherapeutic control. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 41 (Suppl D): 81–93
- ⁷⁰ Yang CH, Yang LJ, Jaing TH et al. Toxic epidermal necrolysis following combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int J Dermatol* 2000; 39: 621–623
- ⁷¹ Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS. A case-control study of necrotizing fascitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999; 103: 783–790