

F. R. Schuster<sup>1</sup>  
A. Simon<sup>2</sup>  
H.-J. Laws<sup>3</sup>  
K. Beutel<sup>4</sup>  
A. H. Groll<sup>5</sup>  
G. Jäger<sup>6</sup>  
V. Schuster<sup>7</sup>

# Diagnose und Therapie von Virusinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen

*Viral Infections in Pediatric Cancer Patients*

## Zusammenfassung

Virusinfektionen, die bei Immunkompetenten zumeist harmlos verlaufen, können bei Kindern und Jugendlichen mit hämatologischen Neoplasien oder nach Stammzelltransplantation schwere Krankheitsbilder mit zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen auslösen. Diese Patienten leiden, aufgrund der Grunderkrankung und ihrer Therapie, unter einer fehlenden bzw. eingeschränkten Lymphozytenfunktion und sind daher für schwere Virusinfektionen besonders gefährdet. Da in Zukunft ein Anstieg an stärker immunsuppressiven Chemotherapien und an mismatched bzw. T-Zell-depletierten Transplantationen zu erwarten ist, muss deshalb mit einer Zunahme viraler Infektionen in diesen Patientengruppen gerechnet werden. Im Bereich der Diagnostik viraler Infektionen sind die PCR-Methoden hervorzuheben, mit denen die quantitative Bestimmung der Viruslast sowohl im Screening als auch zur Therapiekontrolle durchgeführt werden können. Besonders bei Immunsupprimierten wird oftmals nur ein unzureichendes Ansprechen der viralen Erkrankungen auf die virostatische Therapie gesehen. Gleichzeitig besitzen diese Medikamente z.T. schwerwiegende Nebenwirkungen, so dass bei ihrem Einsatz auf zusätzliche Toxizitäten geachtet werden muss. Die Entwicklung alternativer Therapieformen ist daher notwendig. Hierbei scheint die Gabe von Virus-spezifischen T-Zellen eine Therapieoption für die Zukunft darzustellen. Die vorliegende Arbeit enthält Empfehlungen der „Ar-

## Abstract

Children with cancer or stem cell transplantation (SCT) are at considerable risk to develop life threatening viral infections. Due to both underlying disease and immunosuppressive therapy lymphocyte number and function are low and the cellular immunity against viral infections is restricted or missing. As immunosuppressive treatment regimens and mismatched or T-cell-depleted stem cell products are being used increasingly, viral infections will become an even greater problem in the future. PCR-based methods have become an indispensable tool for early recognition, preemptive therapy, and monitoring therapeutic responses by qualitative and quantitative approaches. Assays are now available that allow for parallel screening of the 16 most common viral agents. Responses to antiviral therapy are often limited in immunocompromised patients and mainly depend on the time of their initiation. Most antiviral agents have a toxicity profile that may become clinically relevant and curtail antiviral therapy. New options for treatment are therefore warranted. For the next future, these may include the transfer of specific T-cells and other immunotherapeutic approaches. This article provides the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Pediatric Hematology/Oncology (GPOH) and the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI) for diagnosis and treatment of viral infections in children with cancer or post HSCT. They are based on the results

### Institutsangaben

<sup>1</sup>Abteilung Hämatologie und Onkologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Universität München

<sup>2</sup>Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universität Bonn

<sup>3</sup>Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

<sup>4</sup>Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universität Hamburg

<sup>5</sup>Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universität Münster

<sup>6</sup>Abteilung für Virologie, Max von Pettenkofer-Institut, Universität München

<sup>7</sup>Abteilung für pädiatrische Infektiologie, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Friedhelm R. Schuster · Abteilung pädiatrische Onkologie und Hämatologie · Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München · Lindwurmstr. 4 · 80337 München · E-mail: Friedhelm.Schuster@med.uni-muenchen.de

### Bibliografie

Klin Pädiatr 2005; 217 (Suppl 1): S67–S84 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2005-872519  
ISSN 0300-8630

beitsgruppe Infektionen“ der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) zur Diagnose und Behandlung von Virusinfektionen bei Kindern mit einer onkologischen Grunderkrankung. Sie basieren auf dem Zulassungsstatus bei pädiatrischen Patienten sowie klinischen Studien, Fallserien und Expertenmeinungen analog den Evidenz-Kriterien der Infectious Diseases Society of America (IDSA).

### Schlüsselwörter

Krebs · Stammzelltransplantation · Kinder · Infektionen · Viren · Diagnose · Therapie · Aciclovir · Brivudin · Cidofovir · Foscarnet · Ganciclovir · Oseltamivir · Ribavirin · Vidarabin · Zanamivir

of clinical trials, case series and expert opinions using the evidence criteria set forth by the Infectious Diseases Society of America (IDSA).

### Key words

Cancer · stem cell transplantation · children · virus · diagnosis · treatment · acyclovir · brivudin · cidofovir · foscarnet · ganciclovir · oseltamivir · ribavirin · vidarabine · zanamivir

## Einleitung

Virusinfektionen stellen bei Kindern mit onkologischen Grunderkrankungen und im Besonderen bei Stammzelltransplantierten schwere Komplikationen mit hoher Letalität dar. In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 1) werden die häufigsten und wichtigsten viralen Erreger, die Komplikationen in der pädiatrischen Onkologie auslösen können, aufgeführt.

Als besondere Entwicklungen in der Diagnostik viraler Infektionen soll die quantitative „polymerase chain reaction“ (PCR) erwähnt werden. Durch Bestimmung der Viruslast kann diese Methode sowohl zum Screening als auch zur Kontrolle der antiviralen Therapie eingesetzt werden. Dies gelingt bereits für 16 humanpathogene Viren [171].

In der Therapie viraler Infektionen stellt die Gabe von Virus-spezifischen T-Zellen (sog. adoptiver Immuntransfer) (CMV [40],

Adenoviren [46], EBV [6]) eine viel versprechende Therapieoption dar. Bisherige Erfahrungen wurden v. a. bei Erwachsenen gewonnen.

Im folgenden Artikel soll auf die Diagnostik und Therapie der häufigsten viralen Erreger bei Kindern und Jugendlichen mit Neoplasien oder nach Stammzelltransplantation eingegangen werden.

## 1 Herpesviren

### 1.1 Herpes-simplex-Virus und Varizella-zoster-Virus

Es gibt zwei Typen des Herpes-simplex-Virus, Typ 1 und Typ 2. Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV 1) ist verantwortlich für die meisten Fälle von Herpes im Gesichts-/Lippenbereich. Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV 2) ist in der überwiegenden Mehrzahl der Erreger der anogenitalen Herpes-Manifestationen, jedoch sind etwa 20–30% der anogenitalen Herpes-Infektionen durch HSV 1 verursacht.

Die Infektion mit HSV 1 wird schon ab dem frühen Kindesalter durch engen körperlichen Kontakt übertragen. Zum Auftreten eines anogenitalen Herpes kommt es dagegen in erster Linie bei sexuellen Kontakten, der Infektionszeitpunkt liegt daher im frühen Erwachsenenalter.

Bei immunsupprimierten Patienten können HSV 1 und 2 deutlich ausgedehntere, bläschenförmige bzw. ulzerierende Läsionen von Haut- und Schleimhäuten an den genannten Lokalisationen hervorrufen. Invasive Infektionen (Zielorgane: ZNS, Lungen, Leber) sind deutlich häufiger als bei Immungesunden.

Bei primären Varizella-zoster-Virus(VZV)-Infektionen ist die typische „Sternenhimmel“-artige Anordnung von juckenden oder schmerzenden Bläschen in verschiedenen Stadien am gesamten Körper, der behaarten Kopfhaut und an der Mundschleimhaut zu beobachten. Bei Immundefizienten sind die Effloreszenzen häufiger monomorph. Das Risiko systemischer Manifestationen bei primärer VZV-Infektion (Pneumonitis, Meningoenzephalitis, Hepatitis) liegt bei etwa 30% mit bis zu 20% Letalität [159] Eine historische Arbeit berichtet über tödliche Verläufe bei Patienten, die Steroide erhielten [48].

Tab. 1 Aufstellung der für die Pädiatrische Onkologie wichtigsten DNA- und RNA-Viren

Nukleinsäuretyp	Familie	wichtige Spezies
DNA	Papovaviren	– Papillomaviren (Warzenviren) – Polyomavirus (BK-Virus, JC-Virus)
	Adenoviren	– Adenoviren
	Herpesviren	– Herpes-simplex-Virus
		– Varizella-zoster-Virus
		– Humanes Herpes-Virus (HHV-6, HHV-7, HHV-8)
– Zytomegalie-Virus		
– Epstein-Barr-Virus		
Parvoviren	– Parvovirus B 19	
RNA	Picornaviren	– Enteroviren (Polio, Coxsackie, ECHO, Enteroviren)
		– Hepatitis-A-Virus
	Reoviren	– Rotaviren
	Orthomyxoviren	– Influenzaviren
	Paramyxoviren	– Respiratory Syncytial Virus (RSV)
		– Humanes Metapneumovirus (HMPV)
		– Parainfluenzaviren
– Masernvirus		
– Mumpsvirus		
Togaviren	– Rötelnvirus	

Sowohl nach einer HSV- als auch einer VZV-Infektion persistieren die Viren lebenslang in den lokalen Ganglien und es kann wiederholt zum Auftreten der typischen Herpes-Bläschen kommen. Die Reaktivierung von HSV tritt bei bis zu 80% der Seropositiven im Rahmen der Chemotherapie und in der Aplasie nach Stammzelltransplantation auf [179].

Reaktivierungen von VZV in Form eines Herpes Zoster manifestieren sich als gruppiert stehende Papeln oder Bläschen, die sich zu einem oder mehreren Dermatomen zuordnen lassen. Die Läsionen können sowohl juckend als auch schmerzhaft sein. Die bekannte Post-Zoster-Neuralgie tritt meistens nur bei älteren Patienten auf.

Unter Immunsuppression können sich im Verlauf eines Zosters vesikuläre oder bullöse, sich ausdehnende Effloreszenzen bilden, die zu tiefen Ulzerationen führen und schwer heilen. Auch Generalisierung mit Auftreten von Hepatitis und Enzephalitis ist möglich [45]. Mitunter können die charakteristischen peripheren Effloreszenzen eines Zosters sogar fehlen oder nur minimal ausgeprägt sein (Zoster sine herpetice). Die Entwicklung eines Zosters ist bei bis zu 50% seropositiver immunsupprimierter Patienten im Laufe des Lebens zu erwarten.

### Diagnostik

Die Diagnose einer HSV-Infektion, von Windpocken und Herpes Zoster wird klinisch durch die charakteristischen Hautveränderungen und die Lokalisation gestellt. Der indirekte Nachweis einer Virusinfektion (Titeranstieg, Nachweis von viruspezifischen IgM-Antikörpern im Serum) hat bei immunsupprimierten Patienten keine Bedeutung. Der direkte Nachweis der Virus-DNA, von Virus-Antigenen oder des Virus selbst (Zellkultur, ELISA, IFT, PCR) aus eröffneten Bläschen oder Rachenspülwasser ist beweisend für die Infektion. Zeichen von systemischer Infektion sind Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Hinweise auf atypische Pneumonie.

### Therapie

Die Therapie der Wahl bei Infektionen mit HSV 1, HSV 2 bzw. VZV ist Aciclovir in der Dosierung von 10 (-15) mg/kg KG alle 8 Stunden (als Infusion über mindestens 60 min, um Ablagerungen von Aciclovir-Kristallen in den Nierentubuli zu vermeiden). Die Therapiedauer beträgt bei HSV-Infektionen 5 bis 7 Tage, bei Varizella zoster-Infektionen bis zu 14 Tage.

Alternative Medikamente sind die orale Zubereitung des Aciclovirs Valaciclovir, sowie Famciclovir. Allerdings sind beide Medikamente erst ab 18 Jahre zugelassen [145] und es liegen wie für Brivudin keine ausreichenden Erfahrungen im pädiatrischen Bereich vor [35, 68]. Bei Verdacht auf eine Resistenz gegen Aciclovir, die bei ca. 5–10% der mit Aciclovir behandelten, transplantierten erwachsenen Patienten gesehen wurde, soll aufgrund der häufigen Kreuzresistenz zu Ganciclovir und Famciclovir das direkt die DNA-Polymerase hemmende Foscavir eingesetzt werden (3 × 40 mg/kg KG) [34].

Häufige Komplikationen von HSV- und VZV-Infektionen bzw. Reaktivierungen sind bakterielle Superinfektionen. Regionale Läsionen sollten daher mit sterilen, nicht okklusiven Verbänden versorgt werden. Schüttelmixturen mit Zinkzusatz können im

Anfangsstadium verwendet werden. Um Reizungen am Auge zu vermeiden, sollten diese Mixturen nicht im Gesicht verwendet werden. Die topische Behandlung mit Virostatika ist nicht indiziert [56].

Bei Zoster oticus und Zoster ophthalmicus besteht wie bei Immunkompetenten die Indikation zur sofortigen Therapie.

Ein besonderes Problem stellt die Exposition gegen Varizella-Zoster-Virus bei Kontakt für Immunsupprimierte dar. Die derzeitige Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) sieht den Einsatz von Varizella-Zoster-Immunglobulin (bei VZV-IgG negativen oder Patienten mit sehr niedrigem IgG-Titer) vor. Obwohl einige pädiatrisch-onkologische Kliniken erfolgreich Virostatika nach Varizellenexposition einsetzen, gibt es für dieses Vorgehen bisher nur Studien bei immunkompetenten Kindern [9, 73]. Bei immunsupprimierten Patienten sollte dieses Vorgehen durch entsprechende Studien abgesichert werden.

### Bewertung der Therapie

- Aciclovir wird als systemische „first-line“-Therapie bei Infektionen mit HSV (mind. 7 Tage) und VZV (bis zu 14 Tage) empfohlen (AII)
- Bei V. a. Aciclovir-Resistenz gilt Foscarnet als Mittel der Wahl (CII).
- Für Valaciclovir und Famciclovir (beide erst ab 18 Jahren zugelassen) bzw. Brivudin liegt noch keine ausreichende Erfahrung vor.

## 1.2 Humanes Herpesvirus: HHV-6, HHV-7, HHV-8 HHV-6

Beim Humanen Herpesvirus 6 (HHV-6) handelt es sich um ein lymphotropes Virus. Es kann in zwei Typen, Typ 6A und 6B unterschieden werden. Fast jedes Kind durchlebt bis zum 3. Lebensjahr die HHV-6-Primärinfektion. Die klinische Manifestation stellt das Exanthema subitum (Dreitagefieber), zumeist durch den Typ 6B (bei uns) ausgelöst, dar. Oftmals tritt aber bei Infektion nur eine unspezifische Fieberepisode auf. Nach der Primärinfektion kommt es wie bei allen Herpesvirusinfektionen zur Latenzbildung, wobei das Virus in T-Lymphozyten nachweisbar bleibt. Bei transplantierten Patienten mit Nachweis von HHV-6 wurden verschiedene Krankheitsbilder beschrieben: interstitielle Pneumonitis [27], Enzephalitis und Hepatitis [104], Ausschlag und Fieber [182], GvHD [178] und Knochenmarkssuppression bis Triggerung der Abstoßungsreaktion bei transplantierten Patienten [75]. Bei an Krebs erkrankten Kindern wurden in 32% Reaktivierung von HHV-6 beobachtet [118], wobei im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrt Lymphopenien, Exantheme und Hepatopathien im Rahmen von HHV-6-Infektionen beobachtet wurden [119]. Es handelt sich hierbei sowohl um Reaktivierungen als auch Neuinfektionen. Die Rolle von HHV-6 im Rahmen einer GvHD oder Abstoßungsreaktion ist nicht hinreichend geklärt. Quantitative PCR-Analysen, die heute ausschließlich durchgeführt werden sollten, können zur weiteren Klärung beitragen.

HHV-6 ist in vitro gegenüber Ganciclovir und Foscarnet sensibel. Aussagekräftige klinische Studien existieren jedoch bisher nicht.

### Bewertung der Therapie

Die klinische Relevanz von HHV-6 ist in prospektiven Studien noch nicht eindeutig geklärt. Klinische Studien zur Therapie existieren nicht. Nach In-vitro-Daten ist HHV-6 gegenüber Foscarnet und Ganciclovir sensibel.

### HHV-7 und HHV-8

HHV-7 kann ein ähnliches Krankheitsbild wie HHV-6 verursachen, die Bedeutung von Primärinfektion und Reaktivierung im Rahmen von Stammzelltransplantation ist insbesondere bei pädiatrischen Patienten nicht geklärt. Die Durchseuchung in Deutschland mit HHV-8 ist sehr gering und bei pädiatrischen Patienten sicher nur sehr selten nachweisbar. Deswegen ist die Bedeutung dieser Infektion auch nur bei Erwachsenen untersucht.

### 1.3 Cytomegalievirus (CMV)

Während die CMV-Erkrankung bei immunkompetenten Personen meist subklinisch oder nur mit milden klinischen Symptomen verläuft, stellt sie bei immundefizienten Patienten häufig eine schwere Komplikation dar. Nach der Primärinfektion mit CMV folgt eine Phase der Latenz, in der die Viren in verschiedenen Geweben, einschließlich der mononukleären Zellen und der Speicheldrüse, persistieren. Bei Störungen der zellulären Immunfunktion kann es zur Reaktivierung kommen. Aufgrund der Immunsuppression nach Chemotherapie oder Stammzell-Transplantation (SZT) sind die Patienten nicht in der Lage, das Latenzstadium durch CMV-spezifische T-Lymphozyten zu kontrollieren [144].

CMV-Erkrankungen bei konventionell behandelten Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen sind selten (AML: 4 von 304 pädiatrischen Patienten [97]), nehmen jedoch aufgrund immer intensiveren Chemotherapien, die mit prolongierten Lymphopenie-Phasen einhergehen, zu [43]. Auch wenn die Inzidenz der CMV-Infektion bei autologen Transplantationen ähnlich hoch ist wie bei allogenen [143], ist die CMV-Erkrankung in diesem Patientenkollektiv mit 4% sehr selten [72]. Die Letalität ist jedoch gleich hoch wie bei allogenen Transplantationen.

Eine CMV-Erkrankung äußert sich zumeist als interstitielle Pneumonie oder Enterokolitis, aber auch als Ösophagitis, Hepatitis, Enzephalitis oder Retinitis. Durch eine wesentlich verbesserte Frühdiagnostik, durch die Einführung von Surveillance-Untersuchungen und der deutlichen Verbesserung der Therapiemöglichkeiten, ist die Bedrohung durch eine Zytomegalievirus-Infektion nach SZT signifikant gesunken [24]. Die Infektion stammt heutzutage bei Patienten nach Chemotherapie im Wesentlichen aus endogenen Reaktivierungen. Bei Patienten nach Stammzelltransplantation kann das Virus aus dem Empfänger oder dem Spender stammen. Infektionen durch die Anwendung von Blut- und Blutprodukten sind heute wegen der Verwendung von Zytomegalievirus-negativen Spendern in den Hintergrund gerückt.

Unterschieden wird zwischen einer CMV-Infektion (Nachweis des Virus ohne klinische Symptomatik) und einer CMV-Erkrankung. Risikofaktoren für eine Infektion bei transplantierten Patienten sind der positive CMV-Status des Empfängers oder des Spenders, die Fremdspondertransplantation, die T-Zell-Depletion und das Auftreten einer GvH-Reaktion [24].

Bei allogenen transplantierten Kindern variiert die CMV-Infektionsrate, abhängig von der CMV-Prophylaxe und des CMV-Status des Empfängers und Spenders, zwischen 2 und 71% [106, 109–111]. Bemerkenswert ist das frühe Auftreten einer CMV-Virämie bei Kindern im Median am Tag + 12 [110]. Möglicherweise spielt eine lange Immunsuppression aufgrund der Grunderkrankung oder der intensiveren Chemotherapie/Konditionierung (ATG) im Gegensatz zu Erwachsenen hierbei eine Rolle.

### CMV-negative Empfänger im Kindesalter

CMV-negative Empfänger wurden früher über CMV-kontaminierte Blutprodukte infiziert. Durch die Verwendung CMV-negativer Blutprodukte konnte die CMV-Infektionsrate bei negativem Spender und Empfänger bei Kindern auf 2% stabilisiert werden. Ist der Spender CMV-positiv, so entwickeln ca. 40% der seronegativen pädiatrischen Empfänger eine CMV-Infektion.

### CMV-positive Empfänger im Kindesalter

Bei CMV-seropositiven Empfänger im Kindesalter mit positivem Spender tritt eine CMV-Infektion in ca. 57% der Fälle auf. Das höchste Risiko mit ca. 71% haben CMV-seropositive Kinder, die ein Transplantat von einem seronegativen Spender erhielten.

Mit Prophylaxe oder präemptiver Therapie (= bei erneuter Virusreplikation) kann die Inzidenz der CMV-Erkrankung bis zum Tag 100 nach SZT deutlich reduziert werden. Jedoch wurden dadurch die Infektionen/Erkrankungen oftmals nur auf den Zeitraum nach dem Tag 100 verschoben [16].

Zur Risikoabschätzung des Auftretens einer CMV-Infektion/-Erkrankung wird der CMV-Status (CMV-spezifische IgG-Antikörper) des Spenders und Empfängers vor der Transplantation bestimmt.

Stehen für eine SZT mehrere HLA-identische Fremdsponder zur Verfügung, so sollte die CMV-Konstellation zwischen Spender und Empfänger das nächste Kriterium bei der Spenderauswahl sein. Tab. 2 zeigt die jeweiligen Risiken, woraus ersichtlich ist, dass ein CMV-negativer Empfänger einen negativen Spender haben sollte. Ist der Empfänger seropositiv, so liegt das Risiko einer CMV-Infektion bei einer Transplantation von einem ebenfalls positiven Spender niedriger als von einem Seronegativen (s. Tab. 2). Ursache hierfür sind die bei der Transplantation ebenfalls übertragenen T-Memory-Zellen, durch die eine schnellere Rekonstitution der CMV-spezifischen T-Lymphozyten möglich erscheint.

Tab. 2 Risiko für die Entwicklung einer CMV-Infektion nach Stammzelltransplantation bei Kindern in Abhängigkeit des Serostatus des Empfängers und Spenders

	Spender: CMV-seronegativ	Spender: CMV-seropositiv
Empfänger: CMV-seronegativ	2%	40%
Empfänger: CMV-seropositiv	71%	57%



## Diagnostik

Eine Zytomegalievirus-Infektion kann durch verschiedene Methoden nachgewiesen werden.

Das CMV-Antigen pp65 wird im Rahmen einer Infektion gebildet. Es kann in Granulozyten und Monozyten immunzytologisch nachgewiesen werden. Dieses Verfahren ist nur bei Vorhandensein peripherer Leukozyten anwendbar. Bei SZ-Transplantierten stellt es nach dem „take“ eine gute Methode mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 91% dar [15]. Von Vorteil ist, dass das CMV bereits Tage vor einer klinischen Symptomatik nachgewiesen und diese Diagnostik damit als Parameter für eine präemptive Therapie genutzt werden kann.

Der quantitative Nachweis von Zytomegalievirus-DNA kann in nahezu allen zur Verfügung stehenden diagnostischen Materialien, d. h. in EDTA-Blut/Serum, Liquor, Kammerwasser, bronchoalveolärer Lavage und Biopsiematerial angewandt werden. Durch den CMV-Nachweis im Plasma kann auch in der Zeit der Aplasie eine Aussage bez. einer Infektion gemacht werden. Die Früherkennung einer Infektion unterscheidet sich bei diesen beiden Verfahren nicht signifikant.

Bei klinisch/radiologischem Verdacht auf eine CMV-Pneumonie ist die bronchoalveoläre Lavage mit Antigennachweis in der Zentrifugationskultur oder der Nukleinsäurenachweis mittels PCR ein guter Indikator für eine pulmonale Infektion. Die Diagnose einer Enzephalitis kann mittels PCR aus dem Liquor und die einer Chorioretinitis via Fundoskopie gestellt werden. Bei gastrointestinalen Manifestationen ist häufig nur die Biopsie mit histologischen und/oder geeigneten virologischen Verfahren erfolgreich [183].

## Prophylaxe versus Präemptive Therapie

Es werden folgende alternative Strategien bezüglich Prophylaxe und präemptiver Therapie bei Stammzelltransplantierten sowohl im Kindes- [58], als auch im Erwachsenenalter [1, 39, 102] verfolgt: Entweder wird eine CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir durchgeführt und erst bei Auftreten von Symptomen die spezielle Diagnostik auf CMV eingeleitet oder es werden regelmäßige (1×/Woche) Untersuchungen auf Zytomegalievirus durchgeführt, und, bei Nachweis von CMV, eine sofortige (vor Auftreten klinischer Symptome) „präemptive Therapie“ begonnen. Der Vorteil des „Surveillance“-Verfahrens ist, dass nicht alle Patienten den toxischen Nebenwirkungen von Ganciclovir ausgesetzt werden. Insgesamt scheint die „Surveillance“ mit ggfs. präemptiver Therapie mehr Anwendung zu finden.

Für weitere Informationen zur CMV-Prophylaxe im Kindesalter sei auf die Arbeit von Graubner hingewiesen [58]. Anzumerken ist, dass das gegen CMV im Vergleich zu Aciclovir 8–20× stärker wirkende Ganciclovir zwar eine gute Reduktion der CMV-Erkrankungen zeigt, es sich jedoch insgesamt kein Überlebensvorteil ergibt. Die Ganciclovir-induzierte Neutropenie geht bei diesen Patienten mit vermehrt auftretenden Infektionen einher, die den Outcome negativ beeinflussen.

Durch die Langzeitprophylaxe mit Ganciclovir über 100 Tage post transplantationem treten häufiger (17,8%) „late-onset“ CMV-Erkrankungen (median 169 Tage p.t.) nach Stammzell-

transplantationen auf [142]. Möglicherweise kann dieses Risiko in Zukunft durch eine verlängerte Ganciclovir-Prophylaxe oder durch eine präemptive Ganciclovir-Therapie (s.u.) reduziert werden. Es wird sich zeigen, ob in den nächsten Jahren auch bei Kindern die intravenöse Ganciclovir-Therapie durch die orale Gabe von Valganciclovir ersetzt werden kann.

## Präemptive Therapie

Die Strategie der präemptiven Therapie ist, Patienten bei Nachweis einer CMV-Infektion antiviral zu behandeln, um eine Erkrankung durch CMV zu verhindern. Der zweimalige Nachweis von CMV gilt als Indikation für die präemptive Therapie. Hierbei kann sowohl Ganciclovir i.v. als auch Foscarnet als „first-line“-Therapie eingesetzt werden. Für Cidofovir, das aufgrund der nur einmaligen Applikation pro Woche sehr attraktiv ist, gibt es bisher keine kontrollierten Studien. Cidofovir wird wegen des hohen Nebenwirkungsspektrums aktuell nur als „second-line“-Therapie empfohlen [102].

Durch die präemptive Therapie mit Ganciclovir wird im Kindesalter zumeist innerhalb von zwei Wochen eine initiale Eliminierung der Virämie erreicht. Es folgt jedoch im weiteren klinischen Verlauf bei ca. 50% der Patienten eine zweite oder dritte Infektionsepisode [109, 110]. Und 20–40% der Kinder entwickeln trotz erneuter präemptiver Therapie eine Erkrankung [109, 110]. Die Letalität von 75% konnte in einer Studie bei Kindern trotz präemptiver Therapie nicht signifikant vermindert werden [110].

## Bewertung der präemptiven Therapie (in Anlehnung an die Empfehlung der EBMT Working Party „Infectious disease“ [39])

- Die präemptive Therapie nach Nachweis von CMV-Antigen oder -DNA wird für allogene stammzelltransplantierte Patienten empfohlen (AI).
- Als „first-line“-Medikamente der präemptiven Therapie können sowohl Ganciclovir als auch Foscarnet (v.a. bei UL97-GCV-resistenten CMV-Varianten) i.v. eingesetzt werden. Die Auswahl erfolgt patientenspezifisch in Abhängigkeit der Toxizität und der bereits früher eingesetzten Virostatika (AI).
- Cidofovir wird als „second-line“-Therapie (v.a. bei UL97-GCV-resistenten CMV-Varianten) empfohlen (BII).

## Therapie

Kontrollierte Studien zur Therapie der CMV-Erkrankung wurden bisher nicht durchgeführt, jedoch hat sich die Kombinationstherapie von Ganciclovir i.v. und hochdosierten Immunglobulinen i.v. bei der CMV-Pneumonie etabliert [41]. Bei Manifestation an anderen Organen wird eine Monotherapie mit Ganciclovir i.v. empfohlen, bei der Chorioretinitis Ganciclovir-beladene Implantate. Bisher konnte generell kein Vorteil bei der Gabe von CMV-Hyperimmunglobulinen beobachtet werden.

Die Therapie sollte für 42 Tage durchgeführt werden. Als „second-line“-Therapie kann entweder Cidofovir oder die Kombinationstherapie mit Ganciclovir und Foscarnet verwendet werden [39]. Die Rolle von Valganciclovir, einem oral verabreichbaren Monovalyl-Ester, wird derzeit in klinischen Studien evaluiert.

Als Nebenwirkung der CMV-Therapie ist bei den transplantierten Patienten, die bereits eine eingeschränkte Knochenmarks-

funktion besitzen, die Ganciclovir-induzierte Neutropenie besonders gefürchtet. Es wurden lebensgefährliche Infektionen mit Bakterien und Pilzen beobachtet. Die durch Ganciclovir hervorgerufenen Leberfunktionsstörungen sind bei transplantierten Patienten differenzialdiagnostisch oftmals schwierig von einer GvH-Reaktion an der Leber abzugrenzen. Die ebenfalls auftretenden Nierenfunktionsstörungen können durch andere lebensnotwendige, nephrotoxische Medikamente, wie z. B. Cyclosporin A, potenziert werden.

Bei fehlendem Nachweis CMV-spezifischer T-Zellen ist das Risiko für eine CMV-Erkrankung deutlich erhöht [17, 101]. Deswegen ist das Screening auf diese T-Zellen nach Transplantation zur Risikoabschätzung sicherlich empfehlenswert, allerdings sind bisher keine methodischen Standards verfügbar. Die Gabe von in vitro generierten CMV-spezifischen T-Zellen und CMV-Vakzinierungsmodelle im Sinne eines adoptiven Immuntransfers stellen im Moment viel versprechende Therapieansätze dar [17, 184].

#### **Bewertung der Therapie (in Anlehnung an die Empfehlung der EBMT Working Party „Infectious disease“ [39])**

- Trotz fehlender kontrollierter Studien wird bei CMV-Pneumonien die Kombinationstherapie von Ganciclovir i. v. und hochdosierten Immunglobulinen i. v. empfohlen (BII).
- Bei CMV-Erkrankungen in anderen Organen außer der Lunge wird Ganciclovir oder Foscarnet i. v. als Monotherapie empfohlen (BII).
- Cidofovir oder die Kombinationstherapie von Ganciclovir und Foscarnet wird als „second-line“-Therapie empfohlen (BII).

Resistenzen von CMV gegen die antivirale Therapie wurden in besonderen Risikogruppen mit einer Inzidenz bis zu 4% bei Kindern [38] und max. bis zu 8% bei Erwachsenen, beschrieben. Die Resistenzen entstehen durch Mutationen im viralen Genom und werden durch Empfängerfaktoren, wie Grad der Immunsuppression, Dauer und Effektivität der antiviralen Therapie, begünstigt. Ein Anstieg der Viruslast in den ersten zwei Behandlungswochen trotz präemptiver Therapie bei gleichzeitig fortschreitender klinischer Besserung wird manchmal beobachtet. In dieser Situation lässt ein Anstieg der Viruslast nicht unbedingt auf eine Ganciclovir-Resistenz schließen [131]. Bei CMV-Erkrankungen und ansteigender Viruslast kann die antivirale Therapie mit Ganciclovir um Foscarnet erweitert oder auf Cidofovir umgestellt werden.

#### **1.4 Epstein-Barr-Virus (EBV)**

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört ebenfalls zur Gruppe der Herpesviren. Das klinische Bild reicht von einem asymptomatischen Verlauf über einen Infekt der oberen Luftwege bis zu einer vielseitigen Symptomatik mit Fieber, Lymphadenopathie, Angina, Pharyngitis, Hepatosplenomegalie, Exanthem und Ikterus reichen. Verschiedene Malignome (z. B. Burkitt-Lymphom, Nasopharynxkarzinom, M. Hodgkin) werden in Zusammenhang mit einer EBV-Infektion gebracht. Bei Kindern mit angeborenen Immundefekten (z. B. X-chromosomal-rezessiver lymphoproliferativer Erkrankung (XLP), schwerer kombinierter Immundefekt [SCID]) und erworbenen Immundefekten (im Rahmen der Therapie maligner Grunderkrankungen oder nach Stammzelltransplantation) kann es zu sehr schweren Verlaufsformen im Rah-

men einer EBV-Primärinfektion oder bei -Reaktivierung kommen. Bei SZT mit unmanipulierten Transplantaten wurden in ca. 31% und bei T-Zell-Depletion in ca. 65% Reaktivierungen beobachtet [167]. Die gefürchtete Komplikation ist das EBV-induzierte Lymphoproliferative Syndrom ([LPS] oder „post transplant proliferative disease“ [PTLD]), welches in Einzelfallberichten bei konventionell behandelten onkologischen Kindern [127, 138] und in ca. 1% aller allogenen transplantierten Patienten auftritt. Es handelt sich dabei um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild mit unkontrollierter Proliferation von EBV-infizierten B-Lymphozyten. Die proliferierenden B-Lymphozyten infiltrieren das lymphatische Organsystem, den Gastrointestinaltrakt, die Leber und das ZNS. Die Patienten befinden sich schnell in einem schlechten Allgemeinzustand mit hohem Fieber, Lymphadenopathie, pulmonaler Symptomatik und Transaminasenerhöhung. Innerhalb weniger Tage folgen Multiorganversagen und Exitus. Als Risikofaktoren für ein LPS gelten bei SZ-Transplantierten: Fremdspendertransplantation, HLA-Differenz, T-Zell-Depletion, die Gabe von Antilymphozytenglobulin/OKT3 und eine GvH-Reaktion >II°. Bei Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren steigt das Risiko für das Entwickeln eines LPS auf bis zu 20% an [61]. Bei Kindern wurde zusätzlich eine niedrige Lymphozytenzahl nach KMT als Risikofaktor beobachtet (<50 Lymphozyten/Mikroliter einen Monat und <100/Mikroliter zwei Monate nach SZT) [55]. Die Letalität liegt trotz Therapie bei bis zu 80% [3]. Deshalb sollte bei Risikopatienten mit einer Zunahme der EBV-Viruslast eine präemptive Therapie mit Rituximab in Betracht gezogen werden.

#### **Diagnostik**

EBV wird mittels quantitativer PCR im Blut in den peripheren mononukleären Zellen und/oder im Plasma nachgewiesen. Die Diagnostik ist prinzipiell auch in anderen Körperflüssigkeiten, wie im Rachenspülwasser oder im Liquor sowie in lymphatischem Gewebe möglich. Die Serologie ist aufgrund des erworbenen Immundefekts unter Umständen nicht richtungweisend.

Das LPS wird immunhistochemisch in Biopsien oder mittels Durchflusszytometrie in Körperflüssigkeiten (Aszites, Pleuraerguss) diagnostiziert. Die proliferierenden B-Lymphozyten sind CD19 und CD20 positiv und zeigen ein eingeschränktes und später monoklonales Rearrangement der Immunglobulin-kettengene.

#### **Therapie EBV**

Eine Reduzierung oder das Absetzen der immunsuppressiven Therapie zeigt eine deutliche Abnahme der EBV-Viruslast [25, 142], wenn sich die Funktion des Immunsystems erholt. Bei Stammzelltransplantierten sollte bei Reduktion der Immunsuppression das GvH-Risiko bedacht werden. Die Wirksamkeit der gegen EBV eingesetzten antiviralen Substanzen, wie Ganciclovir, Aciclovir und Cidofovir, ist nicht eindeutig belegt [32].

Kommt es trotz der o.g. Therapiemaßnahmen zu einer deutlichen Zunahme der EBV-Viruslast um den Faktor 100–1000, so ist eine präemptive Therapie indiziert. Diese kann mit CD20-Antikörpern oder EBV-spezifischen T-Zellen (für Kinder noch nicht evaluiert) mit Aussicht auf gute Erfolgsraten durchgeführt werden [55, 62].

### **Bewertung der Therapie bei EBV**

- Die Reduzierung oder das Absetzen der immunsuppressiven Therapie wird, falls von Seiten der GvH-Reaktion möglich, empfohlen (BI).
- Die Durchführung einer antiviralen Therapie (Aciclovir, Ganciclovir, Cidofovir als Monotherapie oder in Kombination) zeigt insgesamt relativ geringe Erfolgsraten (CIII).
- Bei ansteigender Viruslast ist die präemptive Therapie mit Rituximab (BI) indiziert.

### **Therapie EBV-LPS**

Aufgrund der schnellen Verfügbarkeit und der guten Wirkung gilt der CD20-Antikörper gegen die (CD20-Antigen tragenden) B-Lymphozyten als erste Therapieoption (Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v./Woche) bei LPS [88]. Die Ansprechraten bei der Rituximab-Monotherapie liegt jedoch zum Teil unter 50% [181]. Zu den Nebenwirkungen gehört eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypogammaglobulinämie, die mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit einhergehen kann und ggfs. die i.v.-Substitution von Immunglobulinen erforderlich macht.

Bei Erwachsenen sollten EBV-spezifische T-Lymphozyten (1–5 × 10<sup>7</sup> EBV-spezifische T-Zellen/m<sup>2</sup>) mit Rituximab kombiniert werden [6, 169]. Bei Kindern sind die notwendigen Studien hierfür ausstehend. Bei Fehlen dieser spezifischen Zellen können bei Stammzelltransplantierten alternativ CD3-positive Spenderlymphozyten (DLI = donor lymphocyte infusion) infundiert werden. Jedoch sollten aufgrund des GvH-Risikos (bei der meist HLA-differenter Spender-Empfänger-Konstellation) niedrige Dosen verwendet werden.

Wenn es den Patienten nach Transplantation bereits möglich ist, EBV-spezifische T-Lymphozyten zu produzieren, kann das Fortschreiten der Reaktivierung von EBV durch das Immunsystem selbst kontrolliert und schließlich gestoppt werden [26].

Ein Ansprechen des LPS gab es in Einzelfällen bei Verwendung von Interferon- $\alpha$ .

### **Bewertung der Therapie bei EBV-induziertem LPS**

- Rituximab-Monotherapie gilt als Mittel der ersten Wahl bei EBV-induziertem Lymphoproliferativem Syndrom (BI).
- Bei Stammzelltransplantierten ohne bzw. geringer GvH-Reaktion kann alternativ zu den EBV-spezifischen T-Zellen die Gabe von Spenderlymphozyten erwogen werden (BI).
- Die Reduzierung oder das Absetzen der immunsuppressiven Therapie wird, falls von Seiten der GvH-Reaktion möglich, oft durchgeführt, ebenso die Durchführung einer antiviralen Therapie (Aciclovir, Ganciclovir, Cidofovir als Monotherapie oder in Kombination). Diese Maßnahmen alleine zeigten insgesamt bzgl. LPS relativ geringe Erfolgsraten (CIII).

## **2 Orthomyxoviren**

### **2.1 Influenzaviren**

Influenzaviren werden aerogen oder indirekt über kontaminierte Hände übertragen und vermehren sich in den Schleimhäuten des Nasopharynx mit der Folge einer Pharyngitis oder Tracheobronchitis. Die Klinik bei anderweitig gesunden Kindern ist im

typischen Fall charakterisiert durch respiratorische Symptome, Fieber und Unwohlsein mit relativ plötzlichem Beginn; die bei Jugendlichen und Erwachsenen typischen Muskel- und Gelenkschmerzen fehlen in der Regel [137]. Komplizierte Verläufe mit Beteiligung einer oder mehrerer Organe (Pneumonitis, Myokarditis, Enzephalopathie, Myositis) sind selten. Eine häufige Komplikation sind dagegen bakterielle Superinfektionen von Mittelohr, Lungen und Trachea. Vor allem Säuglinge, Kleinkinder sowie Kinder bzw. Jugendliche mit chronischen Grunderkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für komplizierte Verläufe und Krankenhausaufenthalte [137].

Daten zur Epidemiologie von Influenza-Infektionen bei abwehrgeschwächten krebserkrankten Patienten sind limitiert. Untersuchungen bei vorwiegend erwachsenen Patienten nach Stammzelltransplantation (SZT) über einen Zeitraum von 6 Jahren in Houston zeigten ein saisonales Auftreten parallel zu dem in der Allgemeinbevölkerung. Während Zeiten endemischer Häufung von Influenzainfektionen in der Bevölkerung waren bei Transplantationen zwischen 10 und 30% stationärer Aufenthalte wegen respiratorischer Infekte auf eine Influenza-Infektion zurückzuführen, wobei ein beträchtlicher Anteil nosokomial erworben war. Sechzig Prozent der etwa 60 identifizierten Patienten entwickelten eine Pneumonie (überwiegend durch Bakterien und Pilze), und 25% verstarben an respiratorischen Ursachen ohne erkennbaren Zusammenhang mit dem Zeitpunkt nach Transplantation oder der antiviralen Behandlung [175, 176]. In einem jüngst veröffentlichtem 12-Jahres-Survey aus Seattle fanden sich 62 Influenza-Infektionen bei 4797 SZT-Patienten im Zeitraum bis 120 Tage nach Transplantation (1,3%). Vierundvierzig der Patienten hatten Infektionen der oberen Luftwege, bei 18 wurde eine Pneumonie diagnostiziert. Das Auftreten einer Pneumonie war dabei mit Zeitnähe zur Transplantation und Lymphopenie assoziiert; Gabe von Kortikosteroiden zeigte keine positive statistische Assoziation zur Ausbildung einer Pneumonie, wohl aber zur Dauer der Virusausscheidung. Von 51 Patienten, bei denen die Infektion mit Auftreten eines oberen Atemwegsinfektes festgestellt wurde, erhielten 17 eine antivirale Therapie; eine Pneumonie entwickelte sich bei einem dieser Patienten im Vergleich zu sechs von 34 Patienten ohne antivirale Therapie. Die fallbezogene Letalität bei Pneumonie betrug 28%. Auch in dieser Serie waren pulmonale Ko-Pathogene häufig [132].

In einer longitudinalen Studie waren, wie auch bei Patienten nach HSZT [132, 176], Influenzaviren im Vergleich zu Rhinoviren, Respiratory Syncytial Virus und Parainfluenzaviren eine nachgeordnete Ursache fieberhafter viraler respiratorischer Infektionen krebserkrankter Kinder und Jugendlicher [7]. Im Vergleich zu Geschwisterkindern und altersgematchten nichtverwandten gesunden Kontrollen ist das relative Risiko einer Influenza-Infektion jedoch leicht erhöht [78]. Art und Ausmaß klinischer Symptome scheinen sich nicht von denen Immunkompetenter zu unterscheiden, der Krankheitsverlauf kann jedoch prolongiert sein. Häufige Komplikationen sind bakterielle Superinfektionen des Respirationstraktes, eine erhöhte Inzidenz für primäre Influenzapneumonien wurde bislang nicht beobachtet [78]. Beschrieben ist die Entwicklung eines Virus-assoziierten hämophagozytischen Syndroms nach Influenza [139].



### Diagnostik

Da Influenzaviren keine persistierende Infektion etablieren, ist ihr Nachweis bei Vorliegen einer respiratorischen Symptomatik immer für eine aktive Erkrankung beweisend. Der Erregernachweis von Influenza erfolgt mittels Virusanzucht, Antigenassays und ggf. auf PCR basierenden Nachweismethoden aus Sekreten von Nasopharynx, tiefem Respirationstrakt und aus Biopsiematerial. Moderne Verfahren erlauben eine mikrobiologische Diagnose innerhalb von vier Stunden [60, 164].

### Therapie

Zur Therapie von Influenza-Infektionen stehen sowie die Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir und Zanamivir zur Verfügung. Ihre Wirksamkeit in Prophylaxe und Therapie von Influenza-Infektionen bei immunkompetenten Patienten ist durch mehrere randomisierte klinische Studien belegt [28].

In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie mit Oseltamivir ( $2 \times 2$  mg/kg für 5 Tage PO) an insgesamt 452 pädiatrischen Patienten im Alter von ein bis 12 Jahren mit Influenza und einer Symptombdauer von <48 Stunden zeigte sich eine signifikante Abnahme der Erkrankungsdauer, der Einzelsymptome von Fieber, Schnupfen und Husten, der Diagnose einer komplizierenden Otitis media sowie der Verordnung antibakterieller Substanzen im Vergleich zu Plazebo. Ein Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse erfolgte bei 1,8% der Patienten (Plazebo: 1,1%) [177]. Zanamivir ( $2 \times 10$  mg per Inhalationem für 5 Tage) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie bei 346 pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 12 Jahren mit Influenza und einer Symptombdauer von <36 Stunden geprüft. Im Vergleich zu Plazebo führte die Gabe von Zanamivir zu einer signifikanten Verkürzung der Symptombdauer, einer Reduktion symptomatischer Supportivmedikation und zu einer schnelleren Rückkehr zur normalen Alltagsaktivität. Unterschiede bezüglich Profil und Häufigkeit unerwünschter klinischer und laborchemischer Parameter zwischen Verum- und Plazebogruppe waren nicht nachweisbar [67].

Adäquate klinische Studiendaten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Neuraminidasehemmer bei abwehrgeschwächten Patienten und bei komplizierten Influenza-Infektionen existieren nicht. Neben weit reichenden Ausführungen zur Chemoprophylaxe wird derzeit auf Basis der bislang publizierten Studien in der Normalbevölkerung von den Centers for Disease Control and Prevention eine Therapie mit Oseltamivir oder Zanamivir für Individuen mit potenziell lebensbedrohlichen Influenza-assoziierten Erkrankungen unabhängig vom Symptombeginn und für Individuen mit hohem Risiko für schwere Komplikationen der Influenza und Symptombeginn <48 Stunden empfohlen.

### Bewertung der Therapie

Obwohl Studien bei pädiatrisch onkologischen Patienten fehlen, werden Neuraminidasehemmer (Oseltamivir oder Zanamivir) als Therapie für Patienten mit potenziell lebensbedrohlichen Influenza-assoziierten Erkrankungen unabhängig vom Symptombeginn und für Individuen mit hohem Risiko für schwere Komplikationen der Influenza und Symptombeginn <48 Stunden empfohlen (BIII).

## 3 Paramyxoviren

### 3.1 Respiratory Syncytial Virus (RSV)

Das Respiratory Syncytial Virus (RSV), ein Virus mit einsträngiger RNA und lipidhaltiger Hülle, gehört zur Familie der Paramyxoviren [13, 153]. Es wird dem Genus Pneumovirus zugeordnet und exprimiert die zwei Hauptantigene G und F. Das Glykoprotein G vermittelt die Adhäsion an die Schleimhautepithelien des Wirts (Adhäsion). Das Glykoprotein F ermöglicht die Aufnahme des RSV in die Wirtszelle und die Fusion benachbarter Wirtszellen. Gegen Epitope des G- und F-Proteins gerichtete Antikörper neutralisieren den charakteristischen zytopathischen Effekt (Ausbildung von Syncytien) des Virus in der Zellkultur. Hauptsächlich auf Variationen des G-Proteins beruhend, können die RSV-Subgruppen A und B unterschieden werden. Während der meist von November bis Mai andauernden RSV-Saison (siehe <http://www.pid-ari.net/>) zirkulieren unterschiedliche Sero- und Genotypen innerhalb der Bevölkerung [153, 162]. Auch bei immunkompetenten Kindern, die bis zum zweiten Lebensjahr mindestens eine RSV-Infektion durchgemacht haben, kommt es zu keiner anhaltenden Immunität und häufig zu milder verlaufenden Reinfektionen. Bei Kindern, die aufgrund einer Infektion der Atemwege hospitalisiert werden, ist RSV (je nach Lebensalter, mit zunehmendem Alter seltener) verantwortlich für 40–70% aller Bronchiolitiden und 20–50% aller Pneumonien. Ein Prozent aller Kinder mit RSV-Infektion muss stationär behandelt werden [38, 158, 173]. Auf diesem Wege und über infizierte, aber wenig symptomatische Erwachsene und Geschwisterkinder gelangt das Virus vor allem in den Wintermonaten ins Krankenhaus, wo es durch Tröpfcheninfektion (meist Hand-Schleimhautkontakte) zum häufigsten Erreger nosokomialer Atemwegsinfektionen im Kindesalter wird [64, 128, 129, 153, 154, 185].

Neben Frühgeborenen und Kindern mit symptomatischer angeborener Herzerkrankung [115] haben immundefiziente pädiatrisch onkologische oder immunsupprimierte Patienten ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf der RSV-Infektion (Pneumonie, Lungenversagen, ARDS, Intubation, Tod) [115, 122]. Besonders gefährdet sind Patienten nach Stammzelltransplantation [2, 36, 66, 105, 113, 174] (Letalität nach Literatur zwischen 20 und 80%) und solche, die nach einer Lungentransplantation eine intensive medikamentöse Immunsuppression erhalten [52, 83, 114]. Patienten nach Nierentransplantation (Ntx) scheinen nicht besonders gefährdet zu sein, wobei es nicht kontrollierte Hinweise für eine erhöhte Abstoßungsrate bei RSV-infizierten Ntx-Patienten gibt [120]. Im Kontext der Lebertransplantation kommt es – genau wie bei Kindern, denen eine elektive Herzoperation bevorsteht – vor allem darauf an, die Kinder nicht mit einer frischen RSV-Infektion in die akute Phase der Behandlung zu schicken. Eine geplante Stammzelltransplantation sollte, wenn irgend möglich, verschoben werden, wenn der Patient eine akute RSV-Infektion hat; ein entsprechendes Screening ist zu empfehlen [135]. Die von der Arbeitsgruppe von Anaissie 1999 (n = 10) und 2004 (n = 190) publizierten Ergebnisse, die für RSV-infizierte, autolog transplantierte onkologische Patienten keine signifikant erhöhte Letalität zeigen, beziehen sich auf ein Kollektiv erwachsener Patienten (medianes Alter 58 Jahre), von denen die meisten (100 und 77%) an einem Plasmozytom erkrankt waren [5, 10].



### Prophylaxe

Entscheidend sind Hygienemaßnahmen, wie die sorgfältige hygienische Händedesinfektion und die Vermeidung direkter und indirekter Kontakte zu symptomatischen Patienten, Personal oder Angehörigen [161, 162]. Intravenös appliziertes Standardimmunglobulin ist nicht protektiv, weil die so erreichten Antikörpertiter nicht ausreichen [64, 153]. Die prophylaktische Gabe von RSV-Hyperimmunglobulin (Respigam®) oder des humanisierten monoklonalen Antikörpers gegen das F-Protein des Virus (Palivizumab, Synagis®) wurde bislang bei pädiatrisch-onkologischen Patienten nicht untersucht [152].

### Diagnostik und Eindämmung der nosokomialen Ausbreitung

Da RSV keine persistierende Infektion etablieren, ist ihr Nachweis bei Vorliegen einer respiratorischen Symptomatik immer für eine aktive Erkrankung beweisend. Das klinische Bild ist nicht spezifisch für die RSV-Infektion [172]. Goldstandard in der RSV-Diagnostik, jedoch langwierig (mind. 7 Tage) und störanfällig (Überwucherung durch Pilze, Absterben des Virus beim Transport), ist die Zellkultur, die aber auch den Nachweis anderer Viren zulässt. Um die rasche Ausbreitung im Krankenhaus und den Einsatz unangemessener Therapieverfahren [50] zu unterbinden, sollten in den Wintermonaten bei allen stationär behandelten Patienten mit respiratorischen Infektionszeichen im frisch abgenommenen Rachenspülwasser/Nasen-Rachen-Sekret ein RSV-Antigentest durchgeführt werden [3]. RSV-positive Patienten werden nach einem schriftlich fixierten Hygienestandard isoliert [128, 162]. Dabei sind vor allem die hygienische Händedesinfektion [85], die patientenbezogene Anwendung von Einmalhandschuhen, Kittel und Mundschutz und die gezielte Desinfektion von Pflegehilfsmitteln (Stethoskope!) und patientennahen Oberflächen wesentlich [84]. Die Isolierung (evtl. Kohortenpflege) ist durchaus kosteneffektiv, weil nosokomiale RSV-Infektionen u. a. durch einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erhebliche Kosten verursachen [108, 128, 153]. Verfügbare PCR-Techniken (inklusive der Multiplex-PCR zur parallelen Diagnose unterschiedlicher Atemwegsinfektionen) sind hochsensitiv und spezifisch, jedoch personalaufwändig und teuer und daher bislang vor allem zur Beantwortung infektionsepidemiologischer Fragen eingesetzt worden [50]. Die PCR sollte vor allem bei hochgradig immundefizienten Patienten (BAL nach Stammzelltransplantation) angewandt werden, da falsch-negative Antigenteste, insbesondere bei Reinfektionen vorkommen [153]. Alternativ sollte der Antigentest mehrmals wiederholt werden.

### Therapie

Bei immunkompetenten und bei nicht hochgradig immunsupprimierten Kindern ist die Therapie der RSV-Infektion symptomatisch (Flüssigkeit, Überwachung, Sauerstoff, ggf. CPAP oder Intubation) [3, 134, 153]. Kortikosteroide und Antibiotika sollten vermieden, Betamimetika oder Adrenalin-Inhalationen nur bei Patienten eingesetzt werden, die nachweislich klinisch profitieren. Obwohl bakterielle Superinfektionen bei RSV-positiven Kindern mit Fieber seltene Ereignisse sind, empfiehlt sich bei onkologischen Patienten mit febriler Neutropenie die empirische antibakterielle Behandlung (siehe Kapitel FUO). Der Nutzen von Ribavirin ist nicht in prospektiv kontrollierten, geblindeten Studien mit ausreichender Fallzahl und suffizienter Methodik bewiesen worden [140]. Trotzdem wird Ribavirin inhalativ aufgrund

von kleineren Fallserien für besonders gefährdete Kinder nach Stammzelltransplantation oder nach Lungentransplantation empfohlen, weil im Vergleich zu historischen Kontrollen deutlich mehr Patienten überlebt haben [153, 174]. Die extrem aufwändige und nicht selten mit vermehrter Bronchialobstruktion einhergehende Behandlung sollte möglichst frühzeitig beginnen (6 g/Tag; 60 mg/ml, über 2 h inhaliert mit einem SPAG-Gerät, alle 8 Stunden für mindestens 7 Tage) [69]. Adams et al. behandelten 7 pädiatrische Patienten, bei denen ohne klinische Symptomatik der Antigentest vor Beginn der Konditionierung positiv war, präemptiv mit Ribavirin (5 Tage, Inhalation). Bei keinem entwickelte sich unter der KMT eine klinisch relevante RSV-Infektion. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Ribavirin auch beim Menschen teratogen und mutagen wirken kann, muss eine Exposition des Personals (insbesondere von schwangeren Mitarbeiterinnen, aber auch der Mutter des Kindes) durch Schutzmaßnahmen ausgeschlossen werden (siehe Fachinformation Virazole®).

Ob Respigam® (750 mg/kg) oder Synagis® (15 mg/kg) parallel zum Ribavirin gegeben werden soll, ist im Einzelfall zu entscheiden. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz dieser extrem kostspieligen Präparate liegt nicht vor. Allerdings gibt es deutliche Hinweise, wenn auch nur bei kleinen Fallzahlen, für einen Nutzen. DeVincenzo behandelte 11 Kinder mit mikrobiologisch nachgewiesener RSV-Infektion nach KMT mit RespiGam® (1500 mg/kg, infundiert über 12 Stunden) im Mittel 5 Tage nach Beginn der Symptomatik. 10 Patienten hatten zuvor Ribavirin erhalten. Lediglich ein Patient verstarb. Das Respigam® wurde gut vertragen und führte zu einem signifikanten AK-Titeranstieg im Plasma. Small et al. konnten mit Ribavirin und Respigam® die Letalität der RSV-Infektion bei 58 Patienten im Kontext einer Stammzelltransplantation auf 5,2% senken [156]. Boeckh et al. evaluierten den humanisierten monoklonalen (AntiF-Protein) Antikörper Palivizumab (15 mg/kg als KI) bei 21 SCT-Patienten, davon 6 ohne RSV-Infektion und 15 mit RSV-Infektion (die zuletzt genannten erhielten alle auch Ribavirin-Inhalationen) [14]. Bei den allogenen transplantierten Patienten war die mittlere Plasmahalbwertszeit des Palivizumab mit 10,7 Tagen signifikant kürzer als bei autolog Transplantierten (22,4 Tage). Die Autoren führen dies auf höhere IgG-Verluste (z. B. über den Gastrointestinaltrakt) bei den allogenen Transplantierten zurück. Zehn von 12 SCT-Patienten mit interstitieller Pneumonie bei RSV-Infektion (83%) überlebten unter Ribavirin und Palivizumab [14].

### Bewertung der Therapie

- Ribavirin inhalativ wird für besonders gefährdete RSV-infizierte Kinder nach Stammzelltransplantation oder nach Lungentransplantation empfohlen (BI).
- Die Kombination von Ribavirin inhalativ und RSV-Hyperimmunglobulin (Respigam®) oder Palivizumab (Synagis®), ist im Einzelfall zu erwägen (BIII).

### 3.2 Humanes Metapneumovirus (HMPV)

Das 2001 von van den Hoogen et al. [165] erstbeschriebene und bislang nur mittels RT-PCR nachweisbare humane Metapneumovirus (HMPV) ist ein RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviridae. Es wurden bisher 4 Stämme mit insgesamt 2 Gruppen beschrieben. Gemeinsam mit RSV gehört es zur Subfamilie der Pneumovirinae. Das HMPV ist ein häufiger Erreger von

Atemwegsinfektionen [31, 42, 76, 112, 166, 168]. Bei nicht onkologisch erkrankten Kindern wurden auch Fallberichte im Zusammenhang mit dem Nachweis von HMPV bei Enzephalitis [148], Otitis media [150] und Exazerbation von Asthma bronchiale [149] beschrieben. Die bisher verfügbaren Studien zeigen, dass HMPV in allen klinisch bedeutsamen Eigenschaften mit RSV vergleichbar ist [42]. Zumindest in vitro scheint HMPV empfindlich zu sein gegenüber Ribavirin [180].

Pelletier et al. publizierten 2002 [136] den Verlauf eines an akuter lymphoblastischer Leukämie erkrankten Mädchens, das erstmals mit 7 und erneut mit 17 Monaten unter der zytotoxischen Chemotherapie an einer HMPV-Infektion erkrankte. Während die erste Episode als febrile Neutropenie mit Zeichen eines respiratorischen Virusinfektes blande verlief, führte die zweite Infektion zum akuten Lungenversagen und schließlich zum Tod des Kindes. Cane et al. beschrieben einen erwachsenen Patienten, der nach SCT an einer Metapneumovirus-Pneumonie verstarb [23]. In einer vorläufigen Studie wurde bei 3% transplantierten Patienten (5/162) mit Pneumonie, bei denen eine BAL durchgeführt und kein Erreger gefunden wurde, MPV nachgewiesen. Vier von diesen Patienten starben an einer respiratorischen Insuffizienz innerhalb von 40 Tagen nach Transplantation (bei 3 Patienten war nur MPV entdeckt worden). Alle diese Patienten waren lymphopen.

### 3.3 Parainfluenzaviren

Parainfluenzaviren gehören mit zu den wichtigsten Erregern von virusbedingten Atemwegsinfektionen. Eine häufige Krankheitsmanifestation ist die akute stenosierende Laryngotracheitis. Das oft epidemische Auftreten und die Fähigkeit zu wiederholten Infektionen begründet ihre epidemiologische Bedeutung [64].

Parainfluenzaviren sind häufige Ursachen zumeist selbstlimitierter, fieberhafter respiratorischer Infekte krebskranker Kinder [78, 123]. Bei ausgeprägter Immunsuppression können sie schwere Infektionen des unteren Respirationstraktes hervorrufen: So liegt die Häufigkeit Parainfluenza-assoziiierter Infektionen des Respirationstraktes bei Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation zwischen 2 und 13%, Pneumonien werden in etwa 70% der Erkrankungen beobachtet mit einer assoziierten Letalität von bis zu 50% [30, 130]. In einer Multivarianzanalyse war die Kortikosteroid-Dosis zum Zeitpunkt der Infektion der wesentliche, mit der Entwicklung einer Pneumonie assoziierte Faktor. Pulmonale Ko-Pathogene wurden bei über der Hälfte der Patienten mit Pneumonie nachgewiesen und waren von wesentlichem Einfluss auf das Outcome [30].

#### Diagnostik

Da Parainfluenzaviren keine persistierende Infektion etablieren, ist ihr Nachweis bei Vorliegen einer respiratorischen Symptomatik immer für eine aktive Erkrankung beweisend (Dies gilt auch für Influenza, RSV und HMPV). Der Erregernachweis erfolgt mittels Virusanzucht, Antigenassays und auf der PCR basierenden Nachweismethoden aus Sekreten von Nasopharynx bzw. tiefem Respirationstrakt [7].

#### Therapie

Bei Infektionen des unteren Respirationstraktes sind die therapeutischen Optionen beschränkt auf die – ungeprüfte und frag-

lich effektive – Gabe von Ribavirin inhalativ oder intravenös mit oder ohne Gabe von polyvalenten Immunglobulinen [30, 147, 157].

#### Bewertung der Therapie

Eine generelle Therapieempfehlung kann nicht gegeben werden. Gegebenenfalls ist ein Therapieversuch mit Ribavirin inhalativ und die Gabe von polyvalenten Immunglobulinen zu erwägen (CIII).

### 3.4 Masern

Masern sind hochkontagiös. Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt mit einem Erkrankten über respiratorische Sekrete. Bei Immunkompetenten kommt es zu einer typischen, mit Virämie einhergehenden, exanthematösen Erkrankung, die durch Fieber, Husten, Schnupfen, Konjunktivitis und durch ein makulopapulöses, konfluierendes Exanthem sowie ein pathognomonisches Enanthem charakterisiert ist. Erkrankungstypische Komplikationen sind Otitis media, die Masern-Pneumonie und -Enzephalitis, sowie nachgeordnet Myokarditis, Perikarditis, andere Organmanifestationen und die mit persistierender Infektion assoziierte subakute, sklerosierende Panenzephalitis (SSPE).

Aufgrund der frühen Immunisierung [44], der sog. Herdenimmunität und effektiver präventiver Maßnahmen [96] sind Maserninfektionen krebskranker Kinder und Jugendlicher in mitteleuropäischen Ländern selten [11]. Zu Klinik und Verlauf von Maserninfektionen geimpfter Patienten mit Abwehrschwäche ist wenig bekannt etwa ein Drittel immunisierter Kinder haben nach Abschluss einer üblichen Leukämietherapie keine protektiven Antikörper-Konzentrationen [96, 133] und müssen daher als im weitesten Sinne suszeptibel für eine Erkrankung gelten. Infektionen nichtgeimpfter, krebskranker Kinder sind üblicherweise schwer, kompliziert durch Pneumonitis und Enzephalitis und mit einer fallbezogenen Letalität von 36 und 83% extrem lebensbedrohlich [59, 79]. Typische klinische Manifestationen (Exanthem, Enanthem) können gerade bei komplizierten Verläufen fehlen, und Expositionsanamnese und Serologie sind unzuverlässig [59, 79]. Eine Masernenzephalitis muss immer in die Differenzialdiagnose der Ursachen einer Enzephalopathie abwehrgeschwächter Patienten einbezogen werden [74]; auch subakute Formen mit Beginn Monate nach unkomplizierten Masernerkrankungen sind beschrieben [126].

#### Diagnostik

Da Masernvirus als Paramyxovirus keine persistierende Infektion etabliert, ist sein Nachweis immer für eine aktive Erkrankung beweisend. Der Erregernachweis ist mittels Virusanzucht, Antigenassays und auf der PCR basierenden Nachweismethoden aus Sekreten von Nasopharynx, tiefem Respirationstrakt sowie betroffenen Kompartimenten (Liquor, Blut, Urin) bzw. Geweben möglich. Zum Ausschluss einer Masernenzephalitis kann eine Hirnbiopsie erforderlich sein [126].

#### Therapie

Über Supportivmaßnahmen hinausgehende therapeutische Optionen sind beschränkt und ungeprüft. Sie umfassen Ribavirin inhalativ (bei Pneumonitis) bzw. intravenös (alle Formen) [79].

### **Bewertung der Therapie**

Eine generelle Therapieempfehlung außerhalb von Supportivmaßnahmen kann nicht gegeben werden. Gegebenenfalls ist ein Therapievorsuch mit Ribavirin zu erwägen.

Die Gabe von Immunglobulinen ist nach gesicherter Maser-Exposition und negativem Ak-Titer empfohlen.

### **3.5 Mumps**

Mumpsviren werden durch direkten Kontakt übertragen. Nach Vermehrung des Virus im lymphatischen Gewebe des oberen Respirationstrakts kommt es bei ansonsten gesunden Individuen zu Fieber und im typischen Fall zu einer Speicheldrüsenschwellung mit Virusausscheidung für ein bis zwei Wochen. Etwa 30% der Erstinfektionen verlaufen jedoch ohne Sialadenitis und bleiben undiagnostiziert. Häufig ist auch das ZNS in Form einer aseptischen Meningitis betroffen. Eine weitere Krankheitsmanifestation nach der Pubertät ist die Mumpsorchitis, seltene Manifestationen sind Pankreatitis, Arthritis, Enzephalitis und der Befall des Innenohrs. Eine Infektion durch Mumpsviren muss bei allen Patienten mit aseptischer Meningitis, Meningoenzephalitis und Enzephalitis auch bei Fehlen einer Parotitis berücksichtigt werden.

Mumpsinfektionen sind bislang nicht als relevante Komplikationen in der kindlichen Krebsbehandlung in Erscheinung getreten. Dies ist möglicherweise durch den geringen zytopathogenen Effekt des Virus, die frühen Immunisierung [44] und die durch den Erreger hervorgerufene starke T-Zellvermittelte Immunreaktion des Wirtes bedingt [33]. Die Literatur ist beschränkt auf eine Fallserie von acht Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie in aktiver Behandlung, die sämtlich einen unkomplizierten Verlauf aufwiesen [33]. Beschrieben sind jedoch Einzelfälle mit auch tödlichem ZNS-Befall [12, 146].

#### **Diagnostik**

Der direkte Erregernachweis ist mittels Viruskultur und ggf. auf der PCR basierenden Nachweismethoden aus Speichel, Mundspülwasser, Rachenabstrichen, Urin, Liquor oder Biopsiematerial möglich; indirekte serologische Verfahren bestehen im Nachweis spezifischer Antikörper in sequenziellen Serumproben, deren diagnostischer Nutzen in der Akutsituation und bei abwehrgeschwächten Patienten jedoch eingeschränkt ist.

#### **Therapie**

Die therapeutischen Optionen bei komplizierten Verläufen beschränken sich auf unspezifische supportive Maßnahmen.

#### **Bewertung der Therapie**

Eine generelle Therapieempfehlung außerhalb von Supportivmaßnahmen kann nicht gegeben werden.

## **4 Togaviren**

### **4.1 Röteln**

Röteln sind eine für gesunde Kinder und Jugendliche harmlose, durch direkten Kontakt übertragene fieberhafte exanthematische Erkrankung. Die Infektion verläuft in fast der Hälfte der Fälle inapparent. Das Virus vermehrt sich im regionären lymphati-

schen Gewebe der Eintrittspforte, dem respiratorischen Epithel des Nasen-Rachen-Raumes. Es folgt eine transiente Virämie, die ihren Höhepunkt kurz vor Auftreten des charakteristischen Exanthems hat. Während die Virämie rasch abklingt, ist das Virus bei Gesunden noch für etwa eine Woche im Nasopharynx nachweisbar. Komplikationen wie z.B. eine Enzephalitis oder Myokarditis sind sehr selten.

Über Rötelninfektionen als relevante Komplikation in der Behandlung krebskranker Kinder ist wenig bekannt. Dies ist möglicherweise durch die Pathophysiologie dieser Infektionskrankheit bedingt. Publiziert ist eine Serie von 12 Kindern mit bösartigen Erkrankungen, bei denen die Diagnose serologisch gestellt wurde, und die ausnahmslos einen benignen Verlauf aufwiesen [121]. Jedoch sind auch Einzelfälle tödlich verlaufender ZNS-Infektionen berichtet worden [87, 116].

#### **Diagnostik**

Der direkte Erregernachweis ist mittels Viruskultur möglich, wird heute jedoch auf der PCR basierenden Nachweismethoden aus Sekreten von Nasopharynx bzw. betroffenen Kompartimenten durchgeführt. Indirekte serologische Verfahren bestehen im Nachweis spezifischer Antikörper in sequenziellen Serumproben, ihr Nutzen ist bei abwehrgeschwächten Patienten jedoch eingeschränkt [60].

#### **Therapie**

Die therapeutischen Optionen bei komplizierten Verläufen sind beschränkt und umfassen supportive Maßnahmen.

#### **Bewertung der Therapie**

Eine generelle Therapieempfehlung außerhalb von Supportivmaßnahmen kann nicht gegeben werden.

## **5 Adenoviren**

### **5.1 Adenoviren**

Humanpathogene Adenoviren [ADV] weisen keine lipidhaltige Virushülle auf, was ihre erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Umwelteinflüsse (Tenazität) erklärt. Die lineare Doppelstrang-DNA ist von einem Viruskapsid umgeben, von dem ausgehend antennenartige Fortsätze (Fibern) mit Rezeptoren des respiratorischen Epithels, der Konjunktiva, der Darmschleimhaut oder des Zervixepithels interagieren. Hierdurch wird das „Andocken“ des Virus an die Zielzellen ermöglicht und die Aufnahme des Virus in die Zelle eingeleitet.

Bis heute wurden 51 humanpathogene ADV-Serotypen (Ad1–Ad51) identifiziert, die sehr unterschiedliche Zielzellen im Respirations-, Intestinal- oder Urogenitaltrakt infizieren (Zelltropismus) und im gleichen Organ verschiedene klinische Krankheitsbilder auslösen können (Inkubationszeit 2–10 Tage).

Nach Munoz et al. kommen disseminierte ADV-Infektionen (meist Ad3, Ad5, Ad7, mit Pneumonie, Hepatitis, Nephritis und Meningoenzephalitis, Letalität 73%) in 1,5% aller Fälle bei immunkompetenten und in 12,5% bei immundefizienten Kindern vor [125]. Charakteristisch, aber nicht spezifisch für die oft fulminant verlaufende ADV-Hepatitis ist, dass die AST (GOT)

deutlich höher als die ALT (GPT) gemessen wird [22]. Nach Lebertransplantation (Ltx) wurden nekrotisierende Hepatitiden durch Ad1–2 und Ad5 bei 5 von 224 Kindern [26] beobachtet. In einer weiteren, 484 Patienten umfassenden Studie starben 9 von 20 pädiatrischen Ltx-Patienten mit bioptisch nachgewiesener ADV-Hepatitis (Letalität 45%) [117]. Nach Lungentransplantation korreliert die ADV-Infektion des Transplantates mit Lungenversagen, Tod oder einem erhöhten Risiko der Bronchiolitis obliterans [19].

Eine typische Manifestation bei Kindern nach Knochenmarktransplantation (KMT) ist die hämorrhagische ADV-Zystitis (Ad11, Ad34–35) [4, 63, 86]. Die schweren Adenovirus-Infektionen betreffen vor allem den Respirationstrakt und die Leber [170]. Bei Kindern kann eine ADV-Infektion (häufiger als bei Erwachsenen) bereits in den ersten 30 Tagen nach allogener KMT auftreten, die Letalität liegt bei bis zu 54% [51, 63, 179]. Nachweis von Adenovirus im peripheren Blut [37, 94, 95, 151] zeigt eine disseminierte Infektion an [70, 107]. Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt können monatelang ADV im Urin oder im Stuhl ausscheiden, ohne dass im Serum neutralisierende Antikörper nachgewiesen werden [125].

Bei nicht-onkologischen Patienten tritt die durch die Serotypen 40 und 41 hervorgerufene ADV-Gastroenteritis vorwiegend bei Säuglingen auf und kann zu einer wochenlang nachweisbaren mesenterialen Lymphadenopathie, selten auch zur Darminvagination führen. Die Mehrzahl der Patienten mit ADV-Gastroenteritis bietet zusätzlich Zeichen eines respiratorischen Infektes. Patienten mit ADV-Infektion weisen auch ohne bakterielle Superinfektion nicht selten CRP-Werte über 100 mg/L auf. Einige der durch ADV ausgelösten Erkrankungen, wie das Pharyngokonjunktivale Fieber (Serotypen Ad3, Ad7, Ad14), die Keratokonjunktivitis epidemica (Ad8, Ad19, Ad37) und die ADV-Gastroenteritis (Ad40, Ad41) können sich innerhalb einer Abteilung rasch ausbreiten [155], wobei vor allem die nicht ausreichend desinfizierten Hände, aber auch kontaminierte Pflegehilfs- und Nahrungsmittel als Vektoren dienen können [155].

### Diagnostik

In der klinischen Praxis haben sich neben dem Goldstandard der Viruskultur immunologische Techniken (ELISA, IF) durchgesetzt, die in Rachenspülwasser, Trachealsekret, Urin, Stuhl usw. an monoklonale Antikörper gebundene virale Antigene innerhalb weniger Stunden nachweisen. Der Nachweis viraler Infektionserreger im Stuhl und in Gewebeproben (z. B. Leberbiopsat) ist zudem mit der Elektronenmikroskopie möglich.

Bei Hochrisikopatienten mit ausgeprägter und anhaltender Immunsuppression kommt außerdem die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Einsatz, mit der kleinste Mengen viraler DNA z. B. im Blut, in der BAL oder im „sterilen“ Biopsiematerial nachgewiesen werden können. Im Stuhl ist die Aussagekraft der PCR gering, da auch bei gesunden Kindern häufig positive Befunde vorkommen. Der semiquantitative [125, 151] oder quantitative [93, 98, 99] Nachweis von Adenovirus-DNA im Blut ermöglicht wahrscheinlich eine frühe Diagnose einer systemischen Infektion. Bei 6 von 7 (86%) Kindern nach KMT, die im Verlauf an der ADV-Infektion verstarben, war die semiquantitative PCR bereits drei Wochen zuvor im Serum positiv (nur bei 2 von 29 mit günst-

tigem Verlauf) [95, 100]. Die gleiche Beobachtung machten auch andere Arbeitsgruppen bei pädiatrischen Patienten nach KMT [94, 99].

### Therapie

Ob über den hochsensitiven Nachweis von ADV-DNA im Serum und im Urin bei Patienten nach Knochenmarktransplantation die Morbidität und Letalität der ADV-Infektion durch eine präemptive Therapie reduziert werden kann, sollte in kontrollierten Studien untersucht werden [100, 160, 163]. Der Erfolg der virostatischen Therapie scheint jedoch mit dem möglichst frühzeitigen Beginn der Behandlung zu korrelieren.

Bei Patienten nach Organ- oder allogener Stammzelltransplantation mit Organmanifestationen einer ADV-Infektion sollte eine deutliche Reduktion oder ein Pausieren der medikamentösen Immunsuppression [71] und eine Infusion von Donor-Lymphozyten erwogen werden [18, 160].

Während sich Ribavirin letztlich nicht bewährt hat [93, 160], sprechen kleine Fallserien für die Wirksamkeit von Vidarabin bei ADV-Zystitis [77]. Die beste bislang verfügbare Evidenz – wenn auch keine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie – existiert für Cidofovir [103]. Fünf von 7 Kindern mit bioptisch gesicherter ADV-Infektion nach allogener KMT überlebten unter Cidofovir [151]. Die einmal wöchentliche Gabe von 5 mg/kg erwies sich als sehr nephrotoxisch [151]. In einer prospektiven Studie nach KMT im Kindesalter erhielten weitere 8 Patienten 1 mg/kg Cidofovir i.v. dreimal pro Woche [70]. Alle überlebten ohne schwere Nebenwirkungen, 6 mussten jedoch monatelang mit Cidofovir behandelt werden, bis sich die spezifische zelluläre Abwehr erholt hatte.

Gerade aufgrund des relativ schlechten Ansprechens auf die virale Chemotherapie stellen Adeno-spezifische T-Zellen in der Behandlung transplantierten Patienten möglicherweise eine Therapieoption für die Zukunft dar [46, 47]. Die Wirksamkeit von Immunglobulin ist nicht dokumentiert, bei einer Virusfamilie mit 51 Subtypen ist dies auch nicht zu erwarten.

### Bewertung der Therapie

- Eine präemptive Therapie kann aufgrund der fehlenden Daten aktuell noch nicht empfohlen werden.
- Als first-line-Therapie wird Cidofovir ( $3 \times 1$  mg/kg/Woche weniger nephrotoxisch als  $1 \times 5$  mg/kg/Woche) empfohlen (BI)
- Bei Patienten nach Stammzelltransplantation und ADV-Erkrankung sollte – wenn möglich – eine deutliche Reduktion oder ein Pausieren der medikamentösen Immunsuppression erfolgen (BI).
- Bei ADV-Zystitis kann der Einsatz von Vidarabin erwogen werden (CI)
- Der Einsatz von Ribavirin hat sich nicht bewährt (BI), die Gabe von Immunglobulinen wurde nicht untersucht.
- Gaben von Donor-Lymphozyten zur Therapie von Adenovirus-Erkrankungen sind bei pädiatrischen Patienten nach SZT noch nicht ausreichend untersucht.
- Adeno-spezifische T-Zellen stellen eine Therapieoption für die Zukunft dar, die Datenlage ist aber bisher für eine Empfehlung noch nicht ausreichend.



## 6 Parvoviren

### 6.1 Parvoviren

Parvovirus B19 ist ein DNA-Virus, das einen ausgeprägten Tropismus für humane erythroide Progenitorzellen aufweist, in denen es zu einer lytischen Infektion führt. Die Immunität gegen Parvovirus B19 beruht auf der Fähigkeit, neutralisierende IgG-Antikörper gegen ein Kapselprotein zu bilden. Die Rolle der zellulären Immunantwort ist noch ungeklärt [80, 82, 89, 91].

Parvovirus B19 wird durch Tröpfcheninfektion (auch über kontaminierte Hände und über Gegenstände) oder durch infizierte Blutprodukte und durch transplantierte Organe übertragen. Die Seroprävalenz beträgt bei gesunden Kindern unter 5 Jahren 2–10%, bei Erwachsenen über 20 Jahren 40–60% [80]. Parvovirus B19 ist der Erreger des Erythema infectiosum (Ringelröteln) im Kindesalter, einem arthritischem Krankheitsbild bei Erwachsenen, dem Hydrops fetalis bei akuter Infektion von Schwangeren sowie der Auslöser einer transienten aplastischen Krise bei Patienten mit erhöhtem Verlust oder Zerfall von Erythrozyten und verminderter Erythrozytenproduktion (z.B. bei chronisch hämolytischer Anämie). Bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten kann Parvovirus B19 zu einer chronischen Infektion mit persistierender Anämie, manchmal auch verbunden mit Thrombozytopenie und Leukopenie, führen [54, 80, 92]). Das typische Exanthem und Arthralgien, die Ausdruck einer Immunkomplexbildung bei Immunkompetenten sind, fehlen oft. Atypische Hautmanifestationen können jedoch auftreten. Schwere Anämien bis hin zu Panzytopenien sind sowohl unter zytostatischer Therapie bei akuten lymphatischen Leukämien, aber auch anderen Neoplasien und nach Stammzelltransplantation beschrieben [20, 21, 57, 90, 141].

#### Diagnostik

Die serologische Diagnostik mit Nachweis von Parvovirus-IgM und -IgG gelingt bei Immunsupprimierten meistens nicht. Typische Knochenmarkveränderungen, die neben der Hypoplasie die charakteristischen riesigen Pronormoblasten zeigen, können die Verdachtsdiagnose erhärten. Der endgültige Beweis gelingt über den Nachweis einer Parvovirus-B19-Virämie mittels DNA-Analyse im Blut und Knochenmark. Die quantitative Bestimmung kann auch zur Therapiesteuerung eingesetzt werden kann [20, 21, 53, 65, 80].

#### Therapie

Eine kausale Therapie gibt es nicht. Die fehlende spezifische Antikörperbildung ist bei immunsupprimierten Patienten wahrscheinlich der bedeutendste Risikofaktor für eine persistierende Infektion. Bei fehlendem selbstlimitierendem Verlauf sollte daher das Absetzen oder die Reduzierung der immunsuppressiven Therapie erwogen werden, um die Virämie zu unterbrechen. In mehreren Fallberichten konnte außerdem gezeigt werden, dass intravenöse Immunglobulingaben bei immunsupprimierten Patienten zur Viruselimination führen [20, 21, 29, 81, 89, 91, 124].

#### Bewertung der Therapie

- Eine generelle Therapieempfehlung kann nicht ausgesprochen werden.

- Bei fehlendem selbstlimitierendem Verlauf sollte daher das Absetzen oder die Reduzierung der immunsuppressiven Therapie erwogen werden (CI).
- Ebenso kann die intravenöse Immunglobulingabe bei immunsupprimierten Patienten zur Viruselimination führen (CI).

## 7 Papovaviren

### 7.1.1 BK-Virus

Das BK-Virus ist ein Papovavirus und wurde nach dem Namen des ersten Patienten, von dem es isoliert wurde, benannt. Die Infektion tritt zumeist im Kindesalter auf, bei 75% aller Erwachsenen sind Antikörper nachweisbar. Eine typische Klinik bei Primärinfektion ist nicht bekannt. Das Virus persistiert im Nierengewebe. Bei Immunsuppression folgen Reaktivierung und Ausscheidung im Urin.

BK-Virus wird im Urin bei 50% aller allogenen und unter 10% aller autolog transplantierten Patienten zumeist zwei bis drei Monate nach Transplantation gefunden. Hierbei handelt es sich praktisch immer um Reaktivierungen, da der Nachweis nur bei initial seropositiven Patienten gelingt. Die Infektion verläuft häufig asymptomatisch, eher selten wird eine hämorrhagische Zystitis nachgewiesen [8]. Die Kombinationstherapie von Cidofovir mit Ribavirin hatte bei 2 von 5 Patienten eine Viruselimination zur Folge [49]. Eine Therapieempfehlung kann nicht ausgesprochen werden.

### 7.1.2 JC-Virus

Das JC-Virus, ebenfalls der Familie der Papovaviren zugehörig, kann bei stark immundefizienten Patienten eine progressive multifokale Leukenzephalopathie auslösen. Einzelfälle nach Stammzelltransplantation oder bei hämatologischen Grunderkrankungen wurden beschrieben. Das Virus konnte in diesen Fällen mittels PCR im Liquor nachgewiesen werden. Eine Therapieempfehlung kann nicht ausgesprochen werden. Das Virus ist in vitro gegen Cidofovir sensibel.

Für Informationen zu den Hepatitis-, Rota- und Enteroviren verweisen wir auf das Kapitel „Gastrointestinale und hepatobiliäre Infektionen“.

Weitere Informationen zu Haut- oder ZNS-Manifestationen viraler Erkrankungen können den Kapiteln „Kutane Infektionen“ bzw. „ZNS-Infektionen“ entnommen werden.

### Dosierungsempfehlung von Virustatika

#### Aciclovir

- bei HSV:
  - $3 \times 250 \text{ mg/m}^2$  bzw.  $3 \times 10(-15) \text{ mg/kg}$  alle 8 h i. v. für 7 d;
  - bei Enzephalitis, Hepatitis, Pneumonie oder systemischer HSV-Erkrankung  $3 \times 15 \text{ mg/kg/d}$  i. v. für 21 d
  - bei Mukositis  $3 \times 10 \text{ mg/kg}$  i. v. für 7–10 d
- bei VZV:  $3 \times 10(-15) \text{ mg/kg}$  i. v. für bis zu 14 d
- bei Aciclovir-Resistenz: Foscarnet  $3 \times 40 \text{ mg/kg}$  über 2 Wochen, danach Erhaltungstherapie:  $1 \times 60\text{--}120 \text{ mg/kg KG/Tag}$  i. v.

**Cidofovir**

- bei Adenovirus: 3 × 1 mg/kg/Woche weniger nephrotoxisch als 1 × 5 mg/kg/Woche i. v.;
- Zu beachten: zusätzlich zu Cidofovir: Probenecid (2 g drei Stunden vor, 2 und 8 Stunden nach Cidofovir-Gabe) und NaCl-Wässerung (1 000 ml)

**Famciclovir**

Zulassung ab 18 Jahre

**Foscarnet**

- bei CMV: 3 × 60 mg/kg i. v. über zwei bis drei Wochen, Erhaltungsdosis 1 × 60 mg/kg i. v.
- bei HSV und Aciclovir-Resistenz: 3 × 40 mg/kg über 2 Wochen, danach Erhaltungstherapie: 1 × 60–120 mg/kg KG/Tag i. v.

**Ganciclovir**

- bei CMV: Prophylaxe 2 × 5 mg/kg i. v.; präemptive Therapie: 2 Wochen 2 × 5 mg/kg i. v. danach 1 × 5 mg/kg i. v.,
- CMV-Pneumonie: 2 × 5 mg/kg i. v. plus hochdosiertes Immunglobulin über 6 Wochen, danach Erhaltungstherapie;
- CMV-Hepatitis, Enterokolitis, Retinitis: 2 × 5 mg/kg i. v. für 6 Wochen
- bei CMV-assoziiertes Knochenmarksaplasie: Umstellung auf Foscarnet 2 × 60 mg/kg + G-CSF i. v.

**Oseltamivir**

- bei Influenza: 2 × 2 mg/kg für 5 Tage p. o.

**Ribavirin**

- bei RSV: 6 g/Tag; 60 mg/ml, über 2 h inhaliert mit einem SPAG-Gerät, alle 8 Stunden für mindestens 7 Tage)

**Valaciclovir**

Zulassung ab 18 Jahre

**Vidarabin**

- bei Adenovirus-Zystitis: 10 mg/kg/Tag i. v. für 5 Tage

**Zanamivir**

bei Influenza: 2 × 10 mg per inhalationem für 5 Tage

**Literatur**

- Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1 – 125
- Adams RH. Preemptive treatment of pediatric bone marrow transplant patients with asymptomatic respiratory syncytial virus infection with aerosolized ribavirin. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 (Suppl): 16S – 18S
- Adcock PM, Stout GG, Hauck MA et al. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 842 – 846
- Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1325 – 1330
- Anaissie EJ, Mahfouz TH, Aslan T et al. The natural history of respiratory syncytial virus infection in cancer and transplant patients: implications for management. *Blood* 2004; 103: 1611 – 1617
- Andersson J. An overview of Epstein-Barr virus: from discovery to future directions for treatment and prevention. *Herpes* 2000; 7: 76 – 82
- Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T et al. Respiratory virus infections during anticancer treatment in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 690 – 694
- Arthur RR, Shah KV, Baust SJ et al. Association of BK viraemia with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1986; 315: 230 – 234
- Asano Y, Yoshikawa T, Suga S et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993; 92: 219 – 222
- Aslan T, Fassas AB, Desikan R et al. Patients with multiple myeloma may safely undergo autologous transplantation despite ongoing RSV infection and no ribavirin therapy. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 505 – 509
- Atra A, Richards SM, Chessells JM. Remission death in acute lymphoblastic leukaemia: a changing pattern. *Arch Dis Child* 1993; 69: 550 – 554
- Bakshi N, Lawson J, Hanson R et al. Fatal mumps meningoencephalitis in a child with severe combined immunodeficiency after bone marrow transplantation. *J Child Neurol* 1996; 11: 159 – 162
- Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 2003; 48: 209 – 231
- Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA et al. Phase 1 evaluation of the respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody palivizumab in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *J Infect Dis* 2001; 184: 350 – 354
- Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM et al. Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1992; 80: 1358 – 1364
- Boeckh M, Gooley TA, Myerson D et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996; 88: 4063 – 4071
- Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003; 101: 407 – 414
- Bordigoni P, Carret AS, Venard V et al. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1290 – 1297
- Bridges ND, Spray TL, Collins MH et al. Adenovirus infection in the lung results in graft failure after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 617 – 623
- Broliden K. Parvovirus B19 infection in pediatric solid-organ and bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 320 – 330
- Broliden K, Tolfvenstam T, Ohlsson S et al. Persistent B19 parvovirus infection in pediatric malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 66 – 72
- Cames B, Rahier J, Burtomboy G et al. Acute adenovirus hepatitis in liver transplant recipients. *J Pediatr* 1992; 120: 33 – 37
- Cane PA, den Hoogen BG van, Chakrabarti S et al. Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 309 – 310
- Castagnola E, Cappelli B, Erba D et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation in children. *Hum Immunol* 2004; 65: 416 – 422
- Cesaro S, Murrone A, Mengoli C et al. The real-time polymerase chain reaction-guided modulation of immunosuppression enables the preemptive management of Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128: 224 – 233
- Clave E, Agbalika F, Bajzik V et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation in allogeneic stem-cell transplantation: relationship between viral load, EBV-specific T-cell reconstitution and rituximab therapy. *Transplantation* 2004; 77: 76 – 84
- Cone RW, Hackman RC, Huang ML et al. Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1993; 329: 156 – 161
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Bmj* 2003; 326: 1235

- <sup>29</sup> Corbett TJ, Saw H, Popat U et al. Successful treatment of parvovirus B19 infection and red cell aplasia occurring after an allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 711 – 713
- <sup>30</sup> Crippa F, Holmberg L, Carter RA et al. Infectious complications after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 281 – 289
- <sup>31</sup> Crowe Jr JE. Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S215 – S221
- <sup>32</sup> Davis CL, Harrison KL, McVicar JP et al. Antiviral prophylaxis and the Epstein Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Transplant* 1995; 9: 53 – 59
- <sup>33</sup> de Boer AW, de Vaan GA. Mild course of mumps in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 618 – 619
- <sup>34</sup> Dekker CL, Prober CG. Antiviral agents effective against herpesviruses. *Curr Clin Top Infect Dis* 2001; 21: 271 – 301
- <sup>35</sup> Dekker CL, Prober CG. Pediatric uses of valacyclovir, penciclovir and famciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1079 – 1081
- <sup>36</sup> DeVincenzo JP, Hirsch RL, Fuentes RJ et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of lower respiratory tract infection in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation – a compassionate use experience. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 161 – 165
- <sup>37</sup> Echavarria M, Forman M, Tol MJ van et al. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. *Lancet* 2001; 358: 384 – 385
- <sup>38</sup> Eckle T, Lang P, Prix L et al. Rapid development of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation in the early phase of immune cell recovery. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 433 – 439
- <sup>39</sup> Einsele H, Bertz H, Beyer J et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 (Suppl 2): S 175 – S 185
- <sup>40</sup> Einsele H, Roosnek E, Rufer N et al. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood* 2002; 99: 3916 – 3922
- <sup>41</sup> Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988; 109: 777 – 782
- <sup>42</sup> Esper F, Boucher D, Weibel C et al. Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics* 2003; 111: 1407 – 1410
- <sup>43</sup> Faderl S, Thomas DA, O'Brien S et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 2003; 101: 3413 – 3415
- <sup>44</sup> Feldman S, Andrew M, Norris M et al. Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 388 – 390
- <sup>45</sup> Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80: 465 – 472
- <sup>46</sup> Feuchtinger T, Lang P, Hamprecht K et al. Isolation and expansion of human adenovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells according to IFN-gamma secretion for adjuvant immunotherapy. *Exp Hematol* 2004; 32: 282 – 289
- <sup>47</sup> Feuchtinger T, Lucke J, Hamprecht K et al. Detection of adenovirus-specific T cells in children with adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128: 503 – 509
- <sup>48</sup> Finkel KC. Mortality from varicella in children receiving adrenocorticosteroids and adrenocorticotropin. *Pediatrics* 1961; 28: 436 – 441
- <sup>49</sup> Fioriti D, Degener AM, Mischitelli M et al. BKV infection and hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplant. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 309 – 316
- <sup>50</sup> Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004; 180: 399 – 404
- <sup>51</sup> Flomenberg P, Babbitt J, Drobyski WR et al. Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1994; 169: 775 – 781
- <sup>52</sup> Flynn JD, Akers WS, Jones M et al. Treatment of respiratory syncytial virus pneumonia in a lung transplant recipient: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 932 – 938
- <sup>53</sup> Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990; 113: 926 – 933
- <sup>54</sup> Gahr M, Pekrun A, Eiffert H. Persistence of parvovirus B19-DNA in blood of a child with severe combined immunodeficiency associated with chronic pure red cell aplasia. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 470 – 472
- <sup>55</sup> Gerritsen EJ, Stam ED, Hermans J et al. Risk factors for developing EBV-related B cell lymphoproliferative disorders (BLPD) after non-HLA-identical BMT in children. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 377 – 382
- <sup>56</sup> Gnann Jr JW, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347: 340 – 346
- <sup>57</sup> Graeve JL, de Alarcon PA, Naides SJ. Parvovirus B19 infection in patients receiving cancer chemotherapy: the expanding spectrum of disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 441 – 444
- <sup>58</sup> Graubner UB. Antiviral prophylaxis. *Klin Padiatr* 2001; 213 (Suppl 1): A 69 – A 76
- <sup>59</sup> Gray MM, Hann IM, Glass S et al. Mortality and morbidity caused by measles in children with malignant disease attending four major treatment centres: a retrospective review. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295: 19 – 22
- <sup>60</sup> Groll A, Sehr P, Schwabe D. Differentialdiagnose pulmonaler Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. *Monatschr Kinderheilkunde* 1997; 145: 1197 – 1207
- <sup>61</sup> Gross TG, Steinbuch M, DeFor T et al. B cell lymphoproliferative disorders following hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, treatment and outcome. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 251 – 258
- <sup>62</sup> Gruhn B, Meerbach A, Hafer R et al. Pre-emptive therapy with rituximab for prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1023 – 1025
- <sup>63</sup> Hale GA, Heslop HE, Krance RA et al. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 277 – 282
- <sup>64</sup> Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the “Cold War” has not ended. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 590 – 596
- <sup>65</sup> Harder TC, Hufnagel M, Zahn K et al. New LightCycler PCR for rapid and sensitive quantification of parvovirus B19 DNA guides therapeutic decision-making in relapsing infections. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4413 – 4419
- <sup>66</sup> Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992; 165: 987 – 993
- <sup>67</sup> Hedrick JA, Barzilai A, Behre U et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 410 – 417
- <sup>68</sup> Heidl M, Scholz H, Dorffel W et al. Antiviral therapy of varicella-zoster virus infection in immunocompromised children – a prospective randomized study of aciclovir versus brivudin. *Infection* 1991; 19: 401 – 405
- <sup>69</sup> Hicks KL, Chemaly RF, Kontoyiannis DP. Common community respiratory viruses in patients with cancer: more than just “common colds”. *Cancer* 2003; 97: 2576 – 2587
- <sup>70</sup> Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA et al. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 388 – 394
- <sup>71</sup> Hogan WJ, Edwards WD, Macon WR et al. Fulminant hepatic failure secondary to adenovirus following fludarabine-based chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001; 42: 1145 – 1150
- <sup>72</sup> Holmberg LA, Boeckh M, Hooper H et al. Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 1999; 94: 4029 – 4035
- <sup>73</sup> Huang YC, Lin TY, Chiu CH. Acyclovir prophylaxis of varicella after household exposure. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 152 – 154
- <sup>74</sup> Hughes I, Jenney ME, Newton RW et al. Measles encephalitis during immunosuppressive treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1993; 68: 775 – 778
- <sup>75</sup> Imbert-Marcille BM, Tang XW, Lepelletier D et al. Human herpesvirus 6 infection after autologous or allogeneic stem cell transplantation: a single-center prospective longitudinal study of 92 patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 881 – 886



- <sup>76</sup> Kahn JS. Human metapneumovirus, a newly emerging respiratory virus. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 923–924
- <sup>77</sup> Kawakami M, Ueda S, Maeda T et al. Vidarabine therapy for virus-associated cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 485–490
- <sup>78</sup> Kempe A, Hall CB, MacDonald NE et al. Influenza in children with cancer. *J Pediatr* 1989; 115: 33–39
- <sup>79</sup> Kernahan J, McQuillin J, Craft AW. Measles in children who have malignant disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295: 15–18
- <sup>80</sup> Kerr JR. Parvovirus B19 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 10–29
- <sup>81</sup> Kerr JR, Kane D, Crowley B et al. Parvovirus B19 infection in AIDS patients. *Int J STD AIDS* 1997; 8: 184–186
- <sup>82</sup> Klenerman P, Tolfvenstam T, Price DA et al. T lymphocyte responses against human parvovirus B19: small virus, big response. *Pathol Biol (Paris)* 2002; 50: 317–325
- <sup>83</sup> Ko JP, Shepard JA, Sproule MW et al. CT manifestations of respiratory syncytial virus infection in lung transplant recipients. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 235–241
- <sup>84</sup> Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KrINKO) am Robert Koch-Institut B. Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2004; 47: 51–61
- <sup>85</sup> Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KrINKO) am Robert Koch-Institut B. Empfehlungen zur Händehygiene. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2000; 43: 230–233
- <sup>86</sup> Kondo M, Kojima S, Kato K et al. Late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 995–998
- <sup>87</sup> Korinthenberg R, Brey H, Palm D et al. [Acute hemorrhagic meningoencephalitis due to rubella-infection in acute lymphatic leukemia (author's transl)]. *Klin Padiatr* 1977; 189: 472–476
- <sup>88</sup> Kuehnle I, Huls MH, Liu Z et al. CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 1502–1505
- <sup>89</sup> Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J et al. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321: 519–523
- <sup>90</sup> Kurtzman GJ, Cohen B, Meyers P et al. Persistent B19 parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1988; 2: 1159–1162
- <sup>91</sup> Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM et al. Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection. *J Clin Invest* 1989; 84: 1114–1123
- <sup>92</sup> Kurtzman GJ, Ozawa K, Cohen B et al. Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. *N Engl J Med* 1987; 317: 287–294
- <sup>93</sup> Lankester AC, Heemskerk B, Claas EC et al. Effect of ribavirin on the plasma viral DNA load in patients with disseminating adenovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1521–1525
- <sup>94</sup> Lankester AC, Tol MJ van, Claas EC et al. Quantification of adenovirus DNA in plasma for management of infection in stem cell graft recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 864–867
- <sup>95</sup> Legrand F, Berrebi D, Houhou N et al. Early diagnosis of adenovirus infection and treatment with cidofovir after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 621–626
- <sup>96</sup> Lehrnbecher T. Intravenous immunoglobulins in the prevention of infection in children with hematologic-oncologic diseases. *Klin Padiatr* 2001; 213 (Suppl 1): A 103–A 105
- <sup>97</sup> 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
- <sup>98</sup> Leruez-Ville M, Minard V, Lacaille F et al. Real-time blood plasma polymerase chain reaction for management of disseminated adenovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 45–52
- <sup>99</sup> Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F et al. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood* 2003; 102: 1114–1120
- <sup>100</sup> Ljungman P. Treatment of adenovirus infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 583–588
- <sup>101</sup> Ljungman P, Aschan J, Azinge JN et al. Cytomegalovirus viraemia and specific T-helper cell responses as predictors of disease after allogeneic marrow transplantation. *Br J Haematol* 1993; 83: 118–124
- <sup>102</sup> Ljungman P, Reusser P, de la Camara R et al. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1075–1081
- <sup>103</sup> Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 481–486
- <sup>104</sup> Ljungman P, Wang FZ, Clark DA et al. High levels of human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood leucocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogeneic stem cell transplant patients. *Br J Haematol* 2000; 111: 774–781
- <sup>105</sup> Ljungman P, Ward KN, Crooks BN et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 479–484
- <sup>106</sup> Locatelli F, Percivalle E, Comoli P et al. Human cytomegalovirus (HCMV) infection in paediatric patients given allogeneic bone marrow transplantation: role of early antiviral treatment for HCMV anti-genaemia on patients' outcome. *Br J Haematol* 1994; 88: 64–71
- <sup>107</sup> Lujan-Zilbermann J, Benaim E, Tong X et al. Respiratory virus infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 962–968
- <sup>108</sup> Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics* 2000; 106: 520–526
- <sup>109</sup> Maltezou HC, Kafetzis DA, Abisaid D et al. Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 307–312
- <sup>110</sup> Matthes-Martin S, Aberle SW, Peters C et al. CMV-viraemia during allogeneic bone marrow transplantation in paediatric patients: association with survival and graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (Suppl 2): S53–S56
- <sup>111</sup> Matthes-Martin S, Lion T, Aberle SW et al. Pre-emptive treatment of CMV DNAemia in paediatric stem cell transplantation: the impact of recipient and donor CMV serostatus on the incidence of CMV disease and CMV-related mortality. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 803–808
- <sup>112</sup> McAdam AJ, Hasenbein ME, Feldman HA et al. Human metapneumovirus in children tested at a tertiary-care hospital. *J Infect Dis* 2004; 190: 20–26
- <sup>113</sup> McCarthy AJ, Kingman HM, Kelly C et al. The outcome of 26 patients with respiratory syncytial virus infection following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1315–1322
- <sup>114</sup> McCurdy LH, Milstone A, Dummer S. Clinical features and outcomes of paramyxoviral infection in lung transplant recipients treated with ribavirin. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 745–753
- <sup>115</sup> Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S40–S44
- <sup>116</sup> Meyer E, Weiss-Wichert PH, Ehrlich J et al. [Progressive rubella pan-encephalitis in a child with acute lymphatic leukemia]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1980; 128: 242–243
- <sup>117</sup> Michaels MG, Green M, Wald ER et al. Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1992; 165: 170–174
- <sup>118</sup> Michalek J, Horvath R. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human herpesvirus 6 infections in children with cancer. *BMC Pediatr* 2002; 2: 1
- <sup>119</sup> Michalek J, Horvath R, Benedik J et al. Human herpesvirus-6 infection in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16: 423–430
- <sup>120</sup> Miller RB, Chavers BM. Respiratory syncytial virus infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 213–215
- <sup>121</sup> Morris DJ, Morgan-Capner P, Wood DJ et al. Laboratory diagnosis and clinical significance of rubella in children with cancer. *Epidemiol Infect* 1989; 103: 643–649
- <sup>122</sup> Moscona A. Management of respiratory syncytial virus infections in the immunocompromised child. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 253–254
- <sup>123</sup> Mottonen M, Uhari M, Lanning M et al. Prospective controlled survey of viral infections in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Cancer* 1995; 75: 1712–1717



- 124 Moudgil A, Shidban H, Nast CC et al. Parvovirus B19 infection-related complications in renal transplant recipients: treatment with intravenous immunoglobulin. *Transplantation* 1997; 64: 1847–1850
- 125 Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1194–1200
- 126 Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ et al. Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 654–660
- 127 Mustafa MM, Winick NJ, Margraf LR. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disorder in children with leukemia: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 77–81
- 128 Neely M, Toltzis P. Infection control in pediatric hospitals. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 449–453
- 129 Neville K, Renbarger J, Dreyer Z. Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patient. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 21–32
- 130 Nichols WG, Corey L, Gooley T et al. Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. *Blood* 2001; 98: 573–578
- 131 Nichols WG, Corey L, Gooley T et al. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood* 2001; 97: 867–874
- 132 Nichols WG, Guthrie KA, Corey L et al. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1300–1306
- 133 Nilsson A, De Milito A, Engstrom P et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002; 109: e91
- 134 Panitch HB. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S83–S87
- 135 Peck AJ, Corey L, Boeckh M. Pretransplantation respiratory syncytial virus infection: impact of a strategy to delay transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 673–680
- 136 Pelletier G, Dery P, Abed Y et al. Respiratory tract reinfections by the new human Metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 976–978
- 137 Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 299–305
- 138 Pondarre C, Kebaili K, Dijoud F et al. Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disease complicating childhood acute lymphoblastic leukemia: no recurrence after unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 93–95
- 139 Potter MN, Foot AB, Oakhill A. Influenza A and the virus associated haemophagocytic syndrome: cluster of three cases in children with acute leukaemia. *J Clin Pathol* 1991; 44: 297–299
- 140 Randolph AG, Wang E. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Cochrane Review* 2000
- 141 Rao SP, Miller ST, Cohen BJ. Severe anemia due to B19 parvovirus infection in children with acute leukemia in remission. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 194–197
- 142 Razonable RR, Paya CV. Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes* 2003; 10: 60–65
- 143 Reusser P, Fisher LD, Buckner CD et al. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation: occurrence of cytomegalovirus disease and effect on engraftment. *Blood* 1990; 75: 1888–1894
- 144 Reusser P, Riddell SR, Meyers JD et al. Cytotoxic T-lymphocyte response to cytomegalovirus after human allogeneic bone marrow transplantation: pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus infection and disease. *Blood* 1991; 78: 1373–1380
- 145 Rössig C, Ritter J, Jürgens H et al. Prophylaxe und Therapie von Varizella-zoster-Virus-Infektionen bei immunsupprimierten Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146: 200–207
- 146 Rupprecht LM, Naiman JL. Meningitis due to mumps virus in a child with acute leukemia. *Pediatrics* 1970; 46: 942–945
- 147 Sable CA, Hayden FG. Orthomyxoviral and paramyxoviral infections in transplant patients. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 987–1003
- 148 Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T et al. Frequency of human metapneumovirus in the upper respiratory tract of children with symptoms of an acute otitis media. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 400–401
- 149 Schildgen O, Geikowski T, Glatzel T et al. New variant of the human metapneumovirus (HMPV) associated with an acute and severe exacerbation of asthma bronchiale. *J Clin Virol* 2004; 31: 283–288
- 150 Schildgen O, Glatzel T, Geikowski T et al. Human metapneumovirus RNA in encephalitis patient. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 467–470
- 151 Schilham MW, Claas EC, Zaane W van et al. High levels of adenovirus DNA in serum correlate with fatal outcome of adenovirus infection in children after allogeneic stem-cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 526–532
- 152 Simoes EA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus prophylaxis – the story so far. *Respir Med* 2002; 96 (Suppl B): S15–S24
- 153 Simon A. Ratgeber Infektionskrankheiten des Robert Koch-Instituts, Berlin: Respiratory Syncytial Viren (RSV). *Epidemiologisches Bulletin* 21. Januar 2004
- 154 Simon A, Bindl L, Kramer MH. Surveillance of nosocomial infections: prospective study in a pediatric intensive care unit. Background, patients and methods. *Klin Padiatr* 2000; 212: 2–9
- 155 Simon A, Eis-Hübinger M. Epidemische Adenovirusinfektionen in der Pädiatrie – Bedeutung, Prävention und Kontrolle im Krankenhaus. *Krh-Hyg + Infverh* 2003; 25: 4–12
- 156 Small TN, Casson A, Malak SF et al. Respiratory syncytial virus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 321–327
- 157 Snell NJ. Ribavirin – current status of a broad spectrum antiviral agent. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1317–1324
- 158 Staat MA. Respiratory syncytial virus infections in children. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 15–20
- 159 Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G et al. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 1988; 108: 221–237
- 160 Suparno C, Milligan DW, Moss PA et al. Adenovirus infections in stem cell transplant recipients: recent developments in understanding of pathogenesis, diagnosis and management. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 873–885
- 161 Tablan OC, Anderson LJ, Besser R et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1–36
- 162 Taylor GS, Vipond IB, Caul EO. Molecular epidemiology of outbreak of respiratory syncytial virus within bone marrow transplantation unit. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 801–803
- 163 Teramura T, Naya M, Yoshihara T et al. Adenoviral infection in hematopoietic stem cell transplantation: early diagnosis with quantitative detection of the viral genome in serum and urine. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 87–92
- 164 Uyeky TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 164–177
- 165 van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719–724
- 166 den Hoogen BG van, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S25–S32
- 167 Esser JW van, der Holt B van, Meijer E et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood* 2001; 98: 972–978
- 168 Viazov S, Ratjen F, Scheidhauer R et al. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3043–3045
- 169 Wagner HJ, Bollard CM, Vigouroux S et al. A strategy for treatment of Epstein-Barr virus-positive Hodgkin's disease by targeting interleukin 12 to the tumor environment using tumor antigen-specific T cells. *Cancer Gene Ther* 2004; 11: 81–91
- 170 Walls T, Shankar AG, Shingadia D. Adenovirus: an increasingly important pathogen in paediatric bone marrow transplant patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 79–86
- 171 Watzinger F, Suda M, Preuner S et al. Real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5189–5198

- <sup>172</sup> Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Can respiratory syncytial virus etiology be diagnosed clinically? A hospital-based case-control study in children under two years of age. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 431–439
- <sup>173</sup> Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Variables explaining the duration of hospitalization in children under two years of age admitted with acute airway infections: does respiratory syncytial virus have a direct impact? *Klin Padiatr* 2004; 216: 7–15
- <sup>174</sup> Whimbey E, Champlin RE, Englund JA et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 393–399
- <sup>175</sup> Whimbey E, Elting LS, Couch RB et al. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 437–440
- <sup>176</sup> Whimbey E, Englund JA, Couch RB. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 1997; 102: 10–18
- <sup>177</sup> Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127–133
- <sup>178</sup> Wilborn F, Brinkmann V, Schmidt CA et al. Herpesvirus type 6 in patients undergoing bone marrow transplantation: serologic features and detection by polymerase chain reaction. *Blood* 1994; 83: 3052–3058
- <sup>179</sup> Wood MJ. Viral infections in neutropenia – current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (Suppl D): 81–93
- <sup>180</sup> Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM et al. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res* 2003; 60: 51–59
- <sup>181</sup> Yang J, Tao Q, Flinn IW et al. Characterization of Epstein-Barr virus-infected B cells in patients with posttransplantation lymphoproliferative disease: disappearance after rituximab therapy does not predict clinical response. *Blood* 2000; 96: 4055–4063
- <sup>182</sup> Yoshikawa T, Suga S, Asano Y et al. Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 78: 1381–1384
- <sup>183</sup> Zaia JA. Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 999–1004
- <sup>184</sup> Zaia JA, Sissons JG, Riddell S et al. Status of Cytomegalovirus prevention and treatment in 2000. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2000; 339–355
- <sup>185</sup> Zar HJ, Cotton MF. Nosocomial pneumonia in pediatric patients: practical problems and rational solutions. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 73–83