

AUS DER KINDERKLINIK UND KINDERPOLIKLINIK
IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
KLINIKUM DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROF. DR. MED. DR. SCI. NAT. CHRISTOPH KLEIN



Differenzierte Immunität bei akuten und chronischen Viruserkrankungen

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt

von

Dr. med. Tilmann Schober

2024

Fachmentorat:

Herr Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Herr Prof. Dr. med. Johannes Hübner

Herr Prof. Dr. med. Oliver Keppler

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Hintergrund	4
Fragestellung und Zielsetzung des Habilitationsprojekts	8
Themenrelevante Publikationen	9
Teilprojekte und Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet	10
Chronische Viruserkrankungen	10
Akute Viruserkrankungen	29
Schlussbetrachtung und Ausblick	36
Referenzen	37
Abkürzungsverzeichnis	44
Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen	45
Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor	45
Originalarbeiten als Koautor	47
Kasuistiken / Case Reports	49
Übersichtsartikel / Reviews	50
Buchkapitel / Book Chapters	50
Sonstige Veröffentlichungen	51
Danksagung	52

Einleitung

Hintergrund

Bei der Abwehr von Virusinfektionen spielen sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunität eine Rolle. Abbildung 1 zeigt die typische Sequenz am Beispiel von SARS-CoV-2.

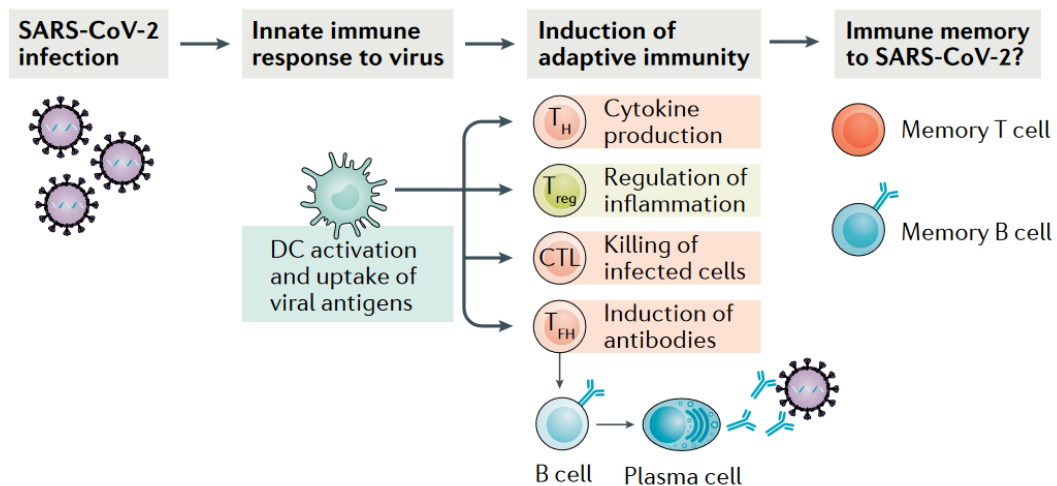


Abbildung 1. Antivirale Immunantwort am Beispiel von SARS-CoV-2 (Cox and Brokstad 2020)

Bei den meisten viralen Infektionen erfolgt der Erstkontakt über die Schleimhäute, an denen unmittelbar die Immunantwort durch das Epithel sowie Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe eingeleitet wird. Viren und andere Mikroorganismen haben hochkonservierte Struktur motive - sogenannte pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs) -, die im Wirtsorganismus üblicherweise nicht vorkommen, z.B. doppelsträngige RNA. Der Wirt kann diese PAMPs über Mustererkennungsrezeptoren (pattern recognition receptors; PRRs) identifizieren, welche sowohl membrangebunden (z.B. Toll-like Receptor [TLR] 7) als auch im Zytosol vorkommen (z.B. Retinoic acid-inducible gene [RIG-I]-ähnliche Rezeptoren). Sie initiieren die angeborene Immunantwort. Über eine intrazelluläre Signalkaskade kommt es zur Aktivierung von Interferonen (IFN), welche über sogenannte IFN-stimulierte Gene die Virusreplikation begrenzen und die Immunantwort modellieren (Abbildung 2) (Walker, Sridhar, and Baldrige 2021). Über 300 verschiedene IFN-stimulierte Gene mit teils antagonistischen Funktionen sind inzwischen beschrieben (Min, Liu, and Li 2022).

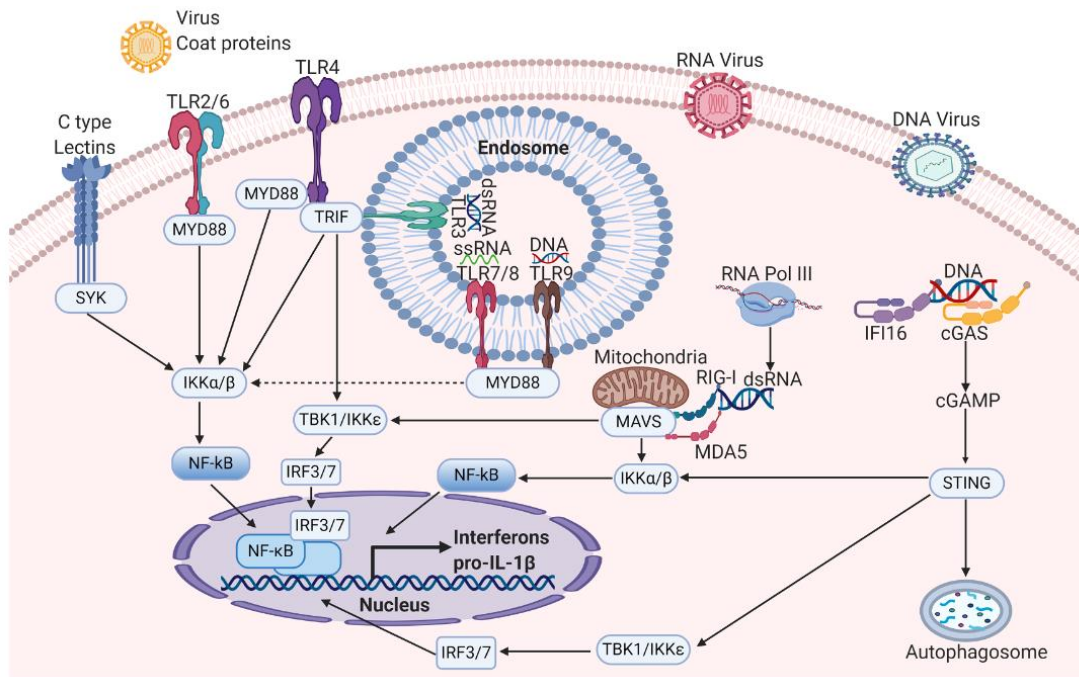


Abbildung 2. Das angeborene Immunsystem erkennt Viren über verschiedene Mustererkennungsrezeptoren (PRRs) (Carty, Guy, and Bowie 2021)

Die angeborene antivirale Immunantwort stellt ein wichtiges Bindeglied zur adaptiven Immunantwort dar. Antigen-präsentierenden Zellen - Makrophagen/Monozyten, dendritische Zellen und B-Zellen - sie präsentieren virale Antigene im Kontext des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexes-II (MHC-II) - initiieren die Aktivierung, Differenzierung und Proliferation von CD4+ T-Zellen. IFN-stimulierte Gene modulieren diese Antwort, beispielsweise durch Regulierung von der MHC-II-Expression durch IFN- γ , Interleukin-4 oder Interleukin-10 (Ting and Trowsdale 2002). Spezielle CD4+-T-Zellen entwickeln sich nach Antigen-Stimulation zu folliculären T-Helferzellen, welche in den Keimzentren B-Zellen bei Reifungs-Prozessen, wie Isotyp-Wechsel und somatische Hypermutation, unterstützen. Parallel erkennen zytotoxische CD8+ T-Zellen virale Antigene, die mit Hilfe von MHC-I auf fast allen Körperzellen exprimiert werden. Darüber hinaus können natürlicher Killer-(NK-) Zellen virus-infizierte Zellen auch ohne MHC-Kontakt erkennen. Die wesentlichen Grundlagen dieser adaptiven Immunität und die Basis unseres immunologischen Gedächtnisses sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

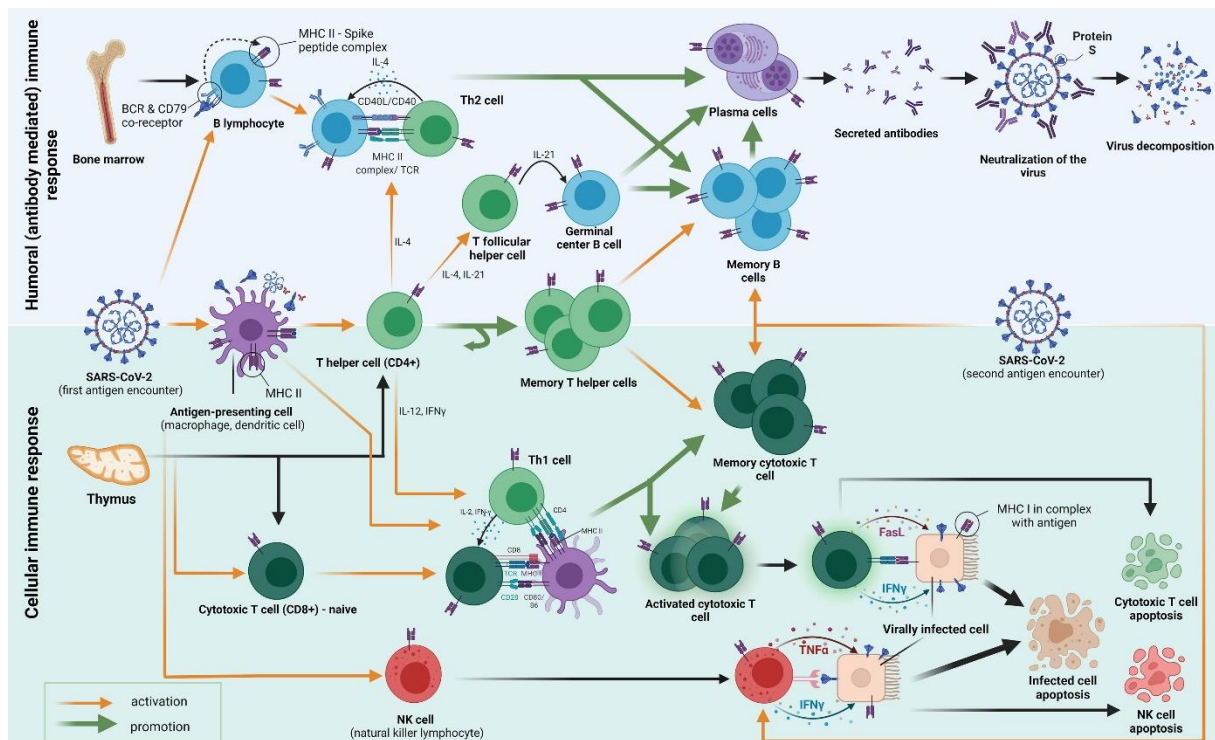


Abbildung 3. Adaptive Immunantwort am Beispiel von SARS-CoV-2 (Primorac et al. 2022)

Die Identifikation von mehr als 500 monogenetischen Immundefekten hat in den letzten Jahren wesentlich zum Verständnis der antiviralen Immunität beigetragen (Tangye et al. 2022). Diese seltenen Erkrankungen sind dabei nur die Spitze des Eisberges. Häufigere aber biologisch weniger ausgeprägte genetische Varianten sind die Grundlage individueller Unterschiede unserer Immunantwort (Casanova and Abel 2022). Während sich die Forschung ursprünglich auf die adaptive Immunität fokussiert hat, ist kürzlich die Bedeutung der angeborenen Immunität klarer geworden. Viele dieser Defekte sind in Genen lokalisiert, die primär von Nicht-Immunzellen exprimiert werden. Am Beispiel von SARS-CoV-2 konnte dieses am deutlichsten gezeigt werden – hier liegen sowohl breite populations-basierte als auch detaillierte immunologische und genetische Daten vor. Dabei ist das Alter der mit Abstand wichtigste Risikofaktor für SARS-CoV-2. Die Infektionssterblichkeit verdoppelt sich etwa alle 5 Lebensjahre: Im Ergebnis ist das Risiko eines 85-jährigen an SARS-CoV-2 zu sterben etwa 10.000 höher als bei eines 5-jährigen Kindes (O'Driscoll et al. 2021). Weitere klinische Risikofaktoren wie Komorbiditäten konnten identifiziert werden; allerdings verändern diese das Risiko meist um weniger als den Faktor 2 (Williamson et al. 2020). Dem gegenüber stehen ausgeprägte Unterschiede im klinischen Verlauf, die eine genetische Prädisposition vermuten lassen.

Neben genetischen Risikofaktoren, deren biologischer Mechanismus noch unklar ist, wie beispielsweise *APOE*-Polymorphismen (Cappadona et al. 2023; Ostendorf et al. 2022), wurden bislang auch 14 SARS-CoV-2 spezifische Immundefekte beschrieben. Die betroffenen Gene haben mehrheitlich eine Bedeutung im Typ-I Interferon (IFN) Signalweg, genauer in der TLR3-abhängigen Kontrolle von Typ-I IFN in Epithelzellen sowie Interferon Regulatorischer Faktor (IRF) 7-abhängiger Kontrolle von Typ-I IFN in plasmoiden dendritischen Zellen (Abbildung 4) (Casanova and Abel 2022). Neben genetischen Defekten konnten bei Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie auch Autoantikörper gegen Typ-I IFN nachgewiesen werden (Bastard et al. 2021). Zusammen mit den genetischen Defekte im Typ-I IFN-Signalweg sind Autoantikörper wahrscheinlich verantwortlich für 20% der COVID-19 Todesfälle (Bastard et al. 2021). Die Häufigkeit von Autoantikörpern gegen Typ-I IFN nimmt im Alter deutlich zu, was das Alter anhängige Risiko für schwere Verläufe zumindest teilweise erklärt (Pan-Hammarstrom and Casanova 2023). Genetische Veränderungen im selben Signalweg wurden auch im Zusammenhang mit schwerer Influenza beschrieben, was die vergleichbare Immunantwort gegen diese beiden respiratorischen RNA-Viren bestätigt (Casanova and Abel 2022).

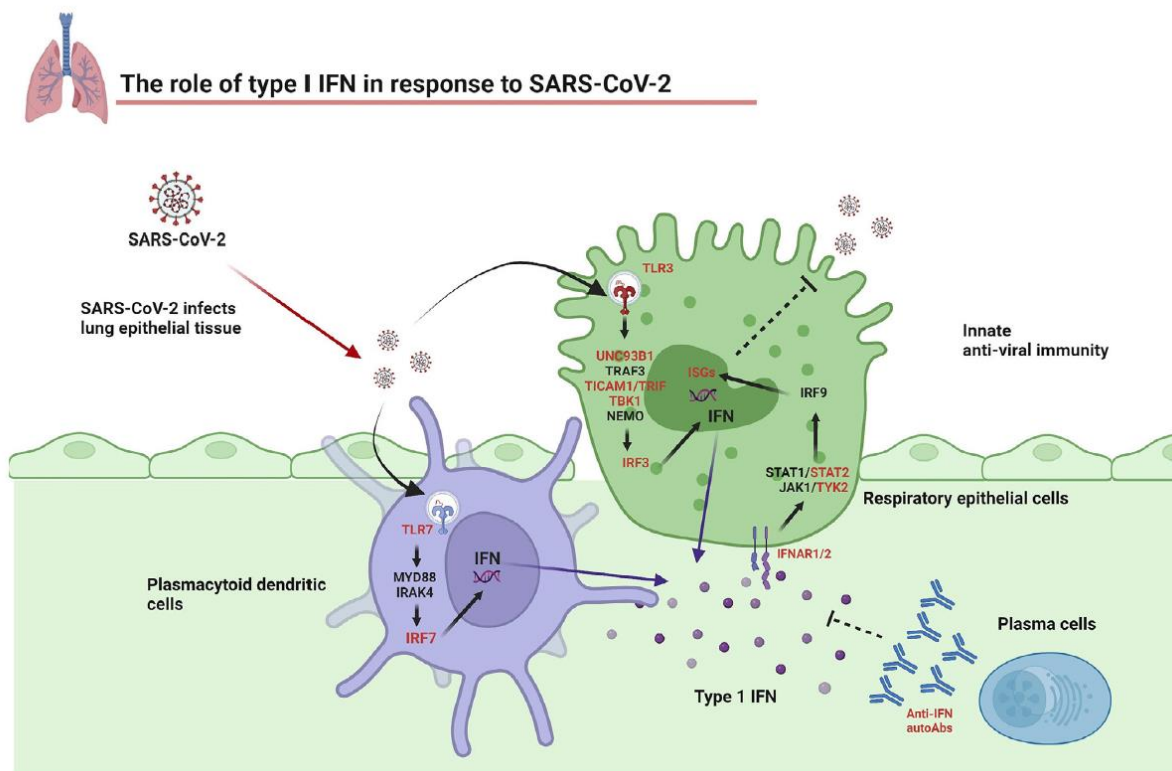


Abbildung 4. Rolle von Typ-I-IFN bei der Abwehr von SARS-CoV-2-Infektionen, veranschaulicht durch Studien an Patienten mit primären Immundefekten. Bei den rot dargestellten Genen handelt es sich um die Gene, die für schwere COVID-19-Verläufe ursächlich sind (Pan-Hammarstrom and Casanova 2023).

Während die individuelle Immunität in der Forschung also immer besser verstanden wird, ist die Bedeutung in der klinischen Medizin oft noch unklar. Genetische Befunde und detaillierte Immun-Phänotypisierungen liegen meistens nicht vor; entsprechend beschränken sich viele Empfehlungen holzschnittartig auf die Frage „immundefizient vs. immunkompetent“ (Koch J 2023). Dabei wird außer Acht gelassen wird, dass sich die jeweiligen Risiken für opportunistische Infektionen je nach Art der Immundefizienz erheblich unterscheiden.

Die geringe Differenzierung der individuellen Immunität in der klinischen Medizin steht im Kontrast zu deren biologischer Bedeutung, da klinische Präsentationen und Verläufe von Virus-Erkrankungen im wesentlichen von der Immunantwort abhängen. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die Immunpathologie bei den meisten Virus-Erkrankungen gegenüber dem direkten zytotoxischen Effekt der Viren überwiegt (Lucas et al. 2020). Es besteht also ein Bedarf, die Fortschritte im Verständnis individueller Immunität und die klinische Medizin besser zu verknüpfen.

Fragestellung und Zielsetzung des Habilitationsprojekts

Das Thema der vorgelegten Habilitationsschrift ist die klinische und immunologische Charakterisierung unterschiedlicher Immunantworten auf Viruserkrankungen. Welche Faktoren beeinflussen die klinische Präsentation? Welche molekularen und klinischen Unterschiede gibt es? Welche Unterschiede gibt es bezüglich des Patienten-Alters sowie der individuellen Immunität? Dabei habe ich chronische Infektionen am Beispiel von EBV und akute Virus-Erkrankungen am Beispiel von Influenza und SARS-CoV-2 untersucht.

Themenrelevante Publikationen

- Mynarek M, **Schober T**, Behrends U, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) after pediatric solid organ transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013 2013:814973. DOI: [10.1155/2013/814973](https://doi.org/10.1155/2013/814973)
- **Schober T**, Framke T, Kreipe H et al. Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2013 Jan 15;95(1):240-6 . DOI: [10.1097/TP.0b013e318277e344](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318277e344)
- **Schober T**, Framke T, Großhennig A, et al. CD30 in Pediatric Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease after Solid Organ Transplantation: Characterization of a new therapeutic target. *Leuk Lymphoma* 2015 Mar;56(3):832-3. DOI: [10.3109/10428194.2014.941837](https://doi.org/10.3109/10428194.2014.941837)
- Kampers J et al. Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules. *Leuk Lymphoma* 2017 Mar;58(3):633-638. DOI: [10.1080/10428194.2016.1205742](https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1205742)
- Tanita K, Hoshino A, Imadome K et al. Epstein-Barr virus-associated $\gamma\delta$ T-cell lymphoproliferative disorder associated with hypomorphic IL2RG mutation. *Front Pediatr* 2019; 7:15. DOI: [10.3389/fped.2019.00015](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00015)
- **Schober T**, Magg T, Laschinger M et al. A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2. *Nat Commun*. 2017 Jan 23;8:14209. DOI: [10.1038/ncomms14209](https://doi.org/10.1038/ncomms14209)
- Magg T, **Schober T**, Walz C et al. Epstein-Barr Virus⁺ Smooth Muscle Tumors as Manifestation of Primary Immunodeficiency Disorders. *Front Immunol*. 2018; 9:368. DOI: [10.3389/fimmu.2018.00368](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00368)
- Magg T, Shcherbina A, Arslan D et al. CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Oct 18;25(11):1788-1795. DOI: [10.1093/ibd/izz103](https://doi.org/10.1093/ibd/izz103)
- **Schober T** et al. Risk factors for severe PCR-positive SARS-CoV-2 infection in hospitalised children. *BMJ Paediatr Open*. 2022 Aug;6(1). DOI: [10.1136/bmjpo-2022-001440](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001440)
- **Schober T** et al. Outcomes of immunocompromised children hospitalized for Influenza, 2010-2021, the Canadian Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). *Clinical Microbiology and Infection*. 2023 Jul;29(7):924-932. DOI: [10.1016/j.cmi.2023.04.001](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.04.001)

Teilprojekte und Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet

Chronische Viruserkrankungen

Epstein-Barr-Virus (EBV) ist ein klassisches Modell für chronische Virusinfektionen. Wie die Mehrzahl der Viren, die zu chronischen Erkrankungen führen, ist es ein DNA-Virus. Im Rahmen der meist oralen Primärinfektion infiziert EBV Epithelzellen und B-Zellen. Mehr als 90% der Erwachsenen infizieren sich irgendwann in ihrem Leben, die Seropositivität steigt mit dem Kindesalter kontinuierlich an. In Deutschland und vergleichbaren Ländern mit hohem Einkommen haben zu Schulbeginn etwa die Hälfte der Kinder eine Infektion durchgemacht (Dowd et al. 2013; Martro et al. 2004). Während Infektionen bei jüngeren Kindern oft asymptomatisch sind, können sich EBV-Infektionen vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen als Infektiöse Mononukleose manifestieren. Wie alle Herpes-Viren persistiert das Virus lebenslang - nach aktuellem Verständnis ausschließlich in B-Zellen und auch nur in einer sehr kleinen Subpopulation, die etwa 1:10.000 aller B-Zellen ausmacht. Dabei liegt das virale Genom in sogenannten zirkulären Episomen vor (Farrell 2019). Je nach Infektionsstadium unterscheiden sich die exprimierten viralen Gene; man spricht in diesem Zusammenhang auch von Latenzmustern (Abbildung 5). In der lytische Phase werden die meisten viralen Gene exprimiert. Bei immunkompetenten Patienten überleben normalerweise keine Zellen mit Latenzmuster-III. Bei Störungen der T-Immunität hingegen können diese persistieren.

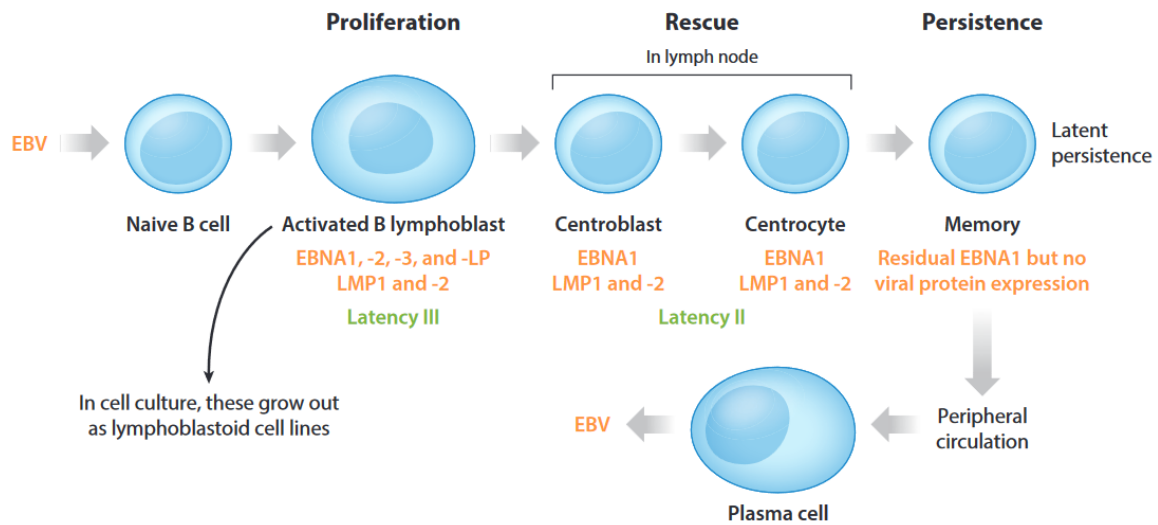


Abbildung 5. Schematische Darstellung des EBV-Lebenszyklus in B-Zellen. Latenzmuster (grün) und EBV-Proteinexpression (orange) sind dargestellt. Abkürzungen: EBV, Epstein-Barr-Virus; EBNA, Epstein-Barr nukleäres Antigen; LMP, latentes Membranprotein (Farrell 2019).

Eine Reaktivierung aus der latenten Persistenz wird in der Regel durch die Überwachung von T-Zellen verhindert. Bei Störung dieser Immun-Surveillance - beispielsweise nach Transplantation und nachfolgender Immunsuppression - kann es zur Entstehung von Malignomen kommen. Mehrere virale Gene wirken dabei wachstumsfördernd (Farrell 2019). Insgesamt ist die Häufigkeit von Malignomen nach Transplantation etwa verdoppelt (Engels et al. 2011). Darüber hinaus kann es auch zu EBV-anhängigen Tumoren bei ansonsten Immungesunden kommen, dies gilt insbesondere für das endemische Burkitt-Lymphom – wobei beispielsweise durch Koinfektionen mit Malaria eine Störung der Immun-Surveillance vorliegen (Farrell 2019). Insgesamt werden EBV global etwa 200.000 Todesfälle pro Jahr zugeordnet (Y. Wong et al. 2022).

Bei den EBV-assoziierten Krebsarten handelt es sich hauptsächlich um von B-Zellen abgeleitete Lymphome und von Epithelzellen abgeleitete Karzinome. Am häufigsten sind dabei sogenannte Post-transplant lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD; Abbildung 6) (Mynarek et al. 2013).

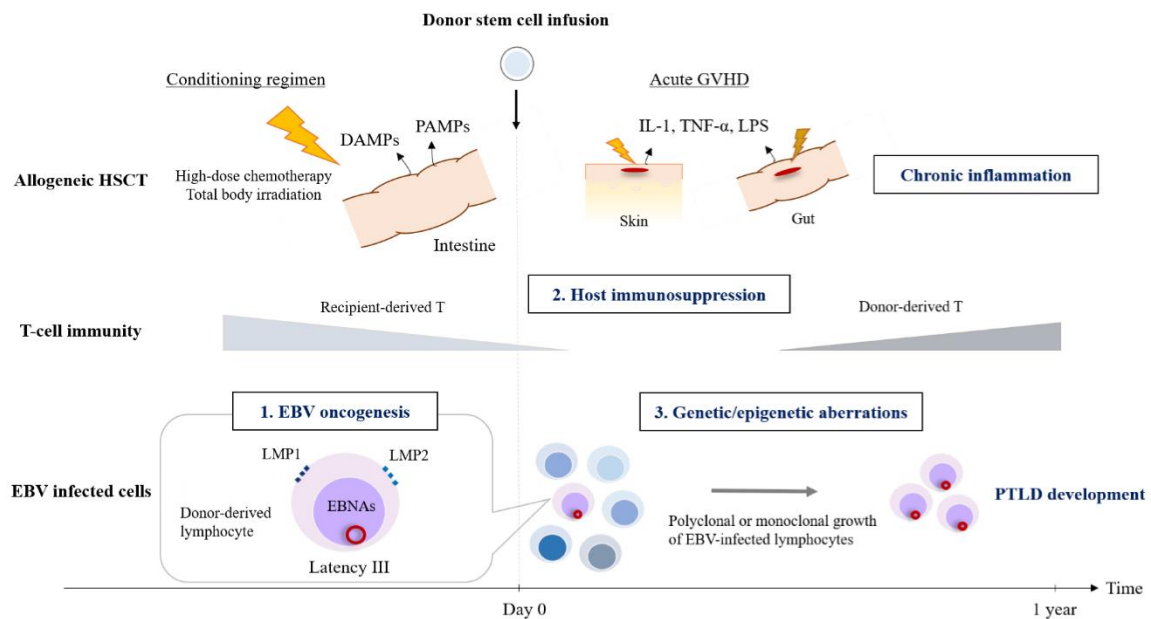


Abbildung 6: Pathogenese EBV-abhängiger PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder), hier gezeigt nach allogener Stammzell-Transplantation (Fujimoto and Suzuki 2020)

In einer großen Patienten-Kohorte habe ich klinische und pathologische Charakteristika der PTLD bei Kindern untersucht. In einer Arbeit habe ich den Faktor Zeit erforscht, genauer die Unterscheide von Patienten, die früh (<1 Jahr nach solider Organtransplantation) und spät (>1 Jahr nach Transplantation) eine PTLD entwickeln (Schober et al. 2013). In einer weiteren Arbeit habe ich die Rolle von CD30 bei der PTLD beschrieben (Schober et al. 2015). Dieser Marker wird bei anderen Tumoren bereits sowohl für die Diagnostik als therapeutisches Ziel genutzt; bei der PTLD war dies noch weniger klar bei anderen Tumoren. Schließlich habe ich an einer Übersichtsarbeit mitgewirkt, die die Literatur zur kindlichen PTLD zusammenfasst (Mynarek et al. 2013).

Neben der PTLD ist EBV auch bei der Entstehung des Hodgkin-Lymphoms von großer klinischer Bedeutung. Auch bei Immunkompetenten kann es zum EBV-assoziierten Morbus Hodgkin kommen. Es wird angenommen, dass EBV bei ca. 30% der Hodgkin-Fälle ursächlich ist (Farrell 2019). Die zu Grunde liegenden Reed-Sternberg-Zellen stammen vermutlich von B-Zellen aus dem Keimzentrum der Lymphknoten ab – nach Infektion mit EBV haben sie oftmals Mutationen des B-Zell-Rezeptors, welche zu veränderten Überlebenssignalen führen. Im Falle einer gestörten T-Zell-Immunität, wie z.B. nach Transplantation, kommt es gegenüber der Normalbevölkerung gehäuft zu Hodgkin-Lymphomen. In diesem Fall sind >90% der Betroffenen EBV positiv. Die Charakteristika, Behandlung und Prognose dieser im Kindesalter relativ seltenen Tumoren haben wir ausführlich beschrieben (Schober et al. 2015).

Die Unterdrückung der T-Zell-Immunität nach Transplantation, z.B. der Hemmung der Aktivierung durch Calcineurin-Inhibitoren, ist relativ unspezifisch (Parlakpinar and Gunata 2021). Untersuchungen an Patienten mit monogenetische Erkrankungen konnten hingegen sehr spezifische Immundefekte identifizieren, welche das Risiko für EBV-assoziierte Komplikationen erhöhen (Tangye and Latour 2020; Latour and Fischer 2019). Die erste klinische Beschreibung eines solchen Defekts mit vermuteter Mendelscher Vererbung erfolgte bereits 1974 (Bar et al. 1974). Je nach betroffenem immunologischen Defekt kann die klinische Präsentation variabel sein. Im Vordergrund stehen dabei B-Zell-Malignome (lymphoproliferative Erkrankungen oder B-Zell Lymphome), Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) sowie Chronisch aktive Epstein-Barr-Virus (CAEBV). Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Mutationen für den jeweiligen Phänotyp.

B-Zell–Lymphoproliferative Erkrankungen / B-Zell Lymphome
Primäre T-Zell-Defekte mit breiter Infektionsanfälligkeit
- B-T-SCID-hypo: RAG1, RAG2, DCLRE1C, LIG4
- B+ SCID: IL2RG, JAK3, IL7RA, CD3subunits
- CID: STIM1, RASGRP1a, CTPS1a, MST1, GATA2, DOCK8, WAS, CORO1A, PIK3CD-GoF, PIK3R1, NFKB1
T-Zell-Defekte mit selektiver Infektionsanfälligkeit für EBV
- ITK, MAGT1, CD27, CD70, TNFRSF9
Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Defekte der zytotoxischen Funktion / breiter Infektionsanfälligkeit
- PRF, LYST, UNC13D, STXBP2, STX11, RAB27A
T-Zell-Defekte mit selektiver Infektionsanfälligkeit für EBV
- SH2D1A
Myeloischer/T-Zell-Mangel mit infektiöser Anfälligkeit für EBV
- XIAP
Chronisch aktives Epstein-Barr-Virus (CAEBV)
GATA2, IL2RG-hypo, TNFRSF9 + PIK3CD-GoF

Tabelle 1. Genetische Defekte mit einer Anfälligkeit für schwere Epstein-Barr-Virus Infektion. Adoptiert von Latour et al (Latour and Fischer 2019).

Die chronische aktive EBV-Infektion (CAEBV) ist durch wiederholte oder anhaltende infektiöse Mononukleose-ähnliche Symptome und/oder erhöhter EBV-Spiegel gekennzeichnet. Dabei kommt es zu der ansonsten seltenen Infektion von T- und NK-Zellen, welche sich klonal vermehren und Organe infiltrieren können. Entsprechend wurde CAEBV in der letzten

revidierten WHO-Klassifikation als EBV-positive T- oder NK-Zell-Neoplasmen eingestuft (Swerdlow et al. 2016). In Kooperation mit japanischen Kollegen haben wir einen Patienten mit klinischem Bild einer CAEBV genetisch und immunologisch charakterisiert und eine zu Grunde liegende IL2RG-Mutation identifiziert. Damit konnte die ursächliche Rolle von primären Immundefekten bei CAEBV gestärkt werden.

Neben den genannten EBV-assoziierten Malignomen gibt es eine Reihe seltener weiterer Tumore. Dazu gehören EBV+ Weichteiltumore. Normale glatte Muskelzellen können CD21 - den Eintrittsrezeptor für EBV - exprimieren; aber es gibt bei immunkompetenten Patienten keine Beweise für eine EBV-Infektion von normalen glatten Muskelzellen in vivo. Insofern kommen EBV+ Weichteiltumore nach aktuellem Wissen ausschließlich bei Immundefizienz vor. Ausgehend von zwei Familien mit EBV+ Weichteiltumoren konnten wir einen neuen Immundefekt beschreiben: CARMIL2 ist ein wichtiges Protein bei der CD28-abhängigen T-Zell-Kostimulation. Entsprechende Mutationen führen zu gestörter T-Zell-Aktivierung, Differenzierung und Funktion sowie zu gestörter Organisation des Zellskeletts mit beeinträchtigter Zellpolarität und Migration. Anschließend haben wir EBV+ Weichteiltumore in einer Übersichtsarbeit in einem größeren Zusammenhang beschrieben (Magg et al. 2018). Diese Arbeiten zeigen exemplarisch, dass Kinder mit demselben Virus je nach immunologischen Defekt mutations-spezifische Komplikationen erfahren können.

Um die Rolle des neu identifizierten Immundefekts besser zu verstehen, haben wir weitere Patienten mit klinischem Verdacht auf Immundefekt genetisch untersucht. So konnten wir CARMIL2-Defizienz auch bei Patienten mit sehr früh einsetzenden entzündlichen Darmerkrankungen (VEO-IBD) nachweisen (Magg et al. 2019). CARMIL2-Defizienz kann somit neben EBV+ Weichteiltumoren auch zu weiteren - EBV-unabhängigen - Erkrankungen führen.

Detaillierte Beschreibung der einzelnen Arbeiten:

Mynarek M, **Schober T**, Behrends U, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) after pediatric solid organ transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013 2013:814973

In dieser Übersichtsarbeit haben wir die Literatur zur PTLD bei Kindern zusammengefasst.

Patienten nach einer soliden Organtransplantation haben ein deutlich erhöhtes Risiko, maligne Lymphome zu entwickeln. Dies ist zum Teil auf die zur Verhinderung einer Organabstoßung erforderliche Immunsuppression zurückzuführen (Everly et al. 2007). Die meisten PTLD-Fälle sind mit einer Infektion mit EBV assoziiert, insbesondere bei Kindern, welche zum Zeitpunkt der Transplantation oft immunologisch naiv gegenüber EBV sind. Die Inzidenz der PTLD ist dementsprechend bei Kindern höher als bei Erwachsenen und liegt zwischen 1,2 % bis 30 %, abhängig von der Art des transplantierten Organs und des verwendeten immunsuppressiven Regimes (Parker et al. 2010). Ein erheblicher Anteil der Fälle ist jedoch EBV-negativ und die zugrundeliegende Pathogenese ist bei diesen Patienten nur teilweise verstanden.

Die frühzeitige Diagnose der PTLD wird häufig durch die unspezifischen Symptome und die schwierige Differenzialdiagnose erschwert, zu der atypische Infektionen ebenso gehören wie eine Transplantatabstoßung. Die Behandlung wird durch die hohe Morbidität der Patienten und entsprechend schlechte Verträglichkeit einer antineoplastischen Chemotherapie eingeschränkt. Die Prognose ist ungünstig mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70-80 % bei Kindern (Gross et al. 2012) und 60-70 % bei Erwachsenen (Trappe et al. 2012). Neue Behandlungsstrategien und insbesondere die Einführung des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab haben die Ergebnisse der PTLD jedoch drastisch verbessert.

In dieser Übersichtsarbeit werden Risikofaktoren für die Entwicklung von PTLD bei Kindern erörtert, die derzeitigen Therapieansätze zusammengefasst und ein Ausblick auf die Entwicklung neuer Behandlungsmodalitäten wie die gezielte Therapie mit virusspezifischen T-Zellen gegeben. Schließlich werden Überwachungsstrategien hinsichtlich einer frühen Diagnosestellung bewertet.

Schober T, Framke T, Kreipe H et al. Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2013 Jan 15;95(1):240-6

Das Intervall zwischen der Transplantation und dem Auftreten von PTLD ist von großer Bedeutung, da sich die Fälle pathologisch und klinisch unterscheiden. Mehrere Gruppen haben diese zeitlichen Parameter bei erwachsenen PTLD-Patienten untersucht (Caillard et al. 2012; Ghobrial et al. 2005; Paranjothi et al. 2001). Bei Kindern ist die Situation jedoch nur teilweise verstanden. Das Ziel dieser Studie bestand darin Faktoren zu untersuchen, die für die Entwicklung einer frühen und späten kindlichen PTLD und ihre Rolle bei der unterschiedlichen Ätiologie der der Krankheit.

In der Arbeit untersuchten wir die Krankengeschichte, Laborparameter und Pathologiebefunde von 127 Kindern mit PTLD, die im deutschen multizentrischen pädiatrischen PTLD-Register registriert waren. Die Daten wurden retrospektiv von 1991 bis 2003 und prospektiv ab 2004 bis zur Publikation erhoben. Wir verglichen frühe (<1 Jahr) und späte (>1 Jahr) PTLD anhand einer Überlebensanalyse.

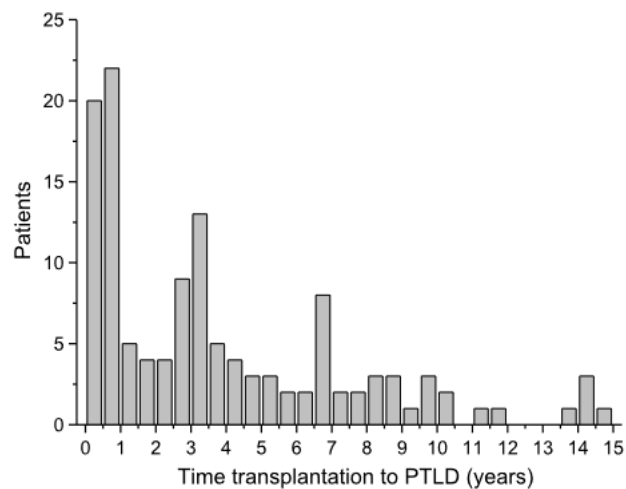


Abbildung 7. Intervall zwischen Transplantation und der PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder)-Diagnose zeigt zwei Hochrisiko-Zeitpunkte: innerhalb des ersten Jahres sowie im dritten Jahr nach Transplantation.

Dabei konnten wir zeigen, dass die mediane Zeit bis zum Auftreten von PTLD bei Kindern 3 Jahre (95 % Konfidenzintervall, 2,12-3,26) betrug. 42 Patienten entwickelten innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation eine PTLD (frühe PTLD) und 85 Patienten entwickelten eine PTLD nach einem Jahr (späte PTLD) (Abbildung 7). Die frühe PTLD-Entwicklung war mit einem jüngeren Alter ($P=0,0016$), einer extranodalen Erkrankung ($P=0,019$), einer Organbeteiligung des Transplantats ($P=0,0065$) und einer immunsuppressiven Behandlung mit Tacrolimus ($P=0,001$) oder Mycophenolat ($P=0,0025$) verbunden. Bei den meisten Patienten mit früher PTLD wurde das Transplantat vor der PTLD-Diagnose abgestoßen ($P=0,0081$).

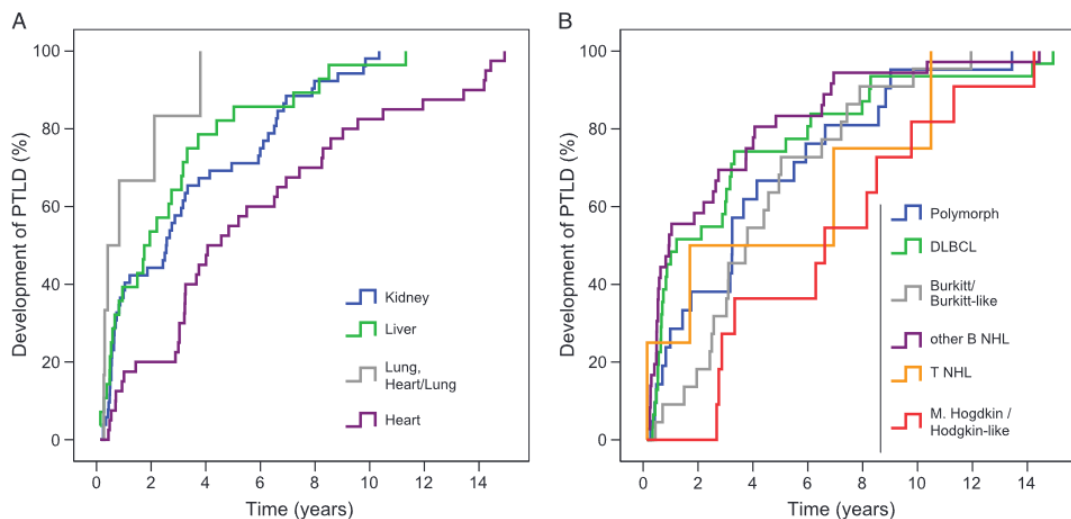


Abbildung 8. Zeit bis zum Auftreten von PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder) je nach transplantiertem Organ (**A**) bzw. nach Histologie (**B**). Die Zeit bis zum Auftreten von PTLD ist am längsten für Herz- Empfänger und am kürzesten bei Lungen- und Herz/Lungen-Empfängern. Bei der frühen PTLD handelt es sich häufig um diffuse große B-Zellen oder andere B-Zellen mit Lymphom-Histologie, während das Burkitt-Lymphom und der Morbus Hodgkin als Spätfolge auftreten.

Frühe PTLD-Patienten wiesen häufig ein B-Zell-Lymphom auf ($P=0,024$) und waren in der Regel Epstein-Barr-Virus-positiv ($P=0,052$). Im Gegensatz dazu wurden Burkitt-Lymphome ($P=0,0047$) und Morbus Hodgkin ($P=0,016$) nur bei späten PTLDs beobachtet, die eher eine nodale Erkrankung aufweisen ($P=0,019$) (Abbildung 8). Das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben unterschieden sich nicht signifikant zwischen frühen und späten PTLD (Abbildung 9).

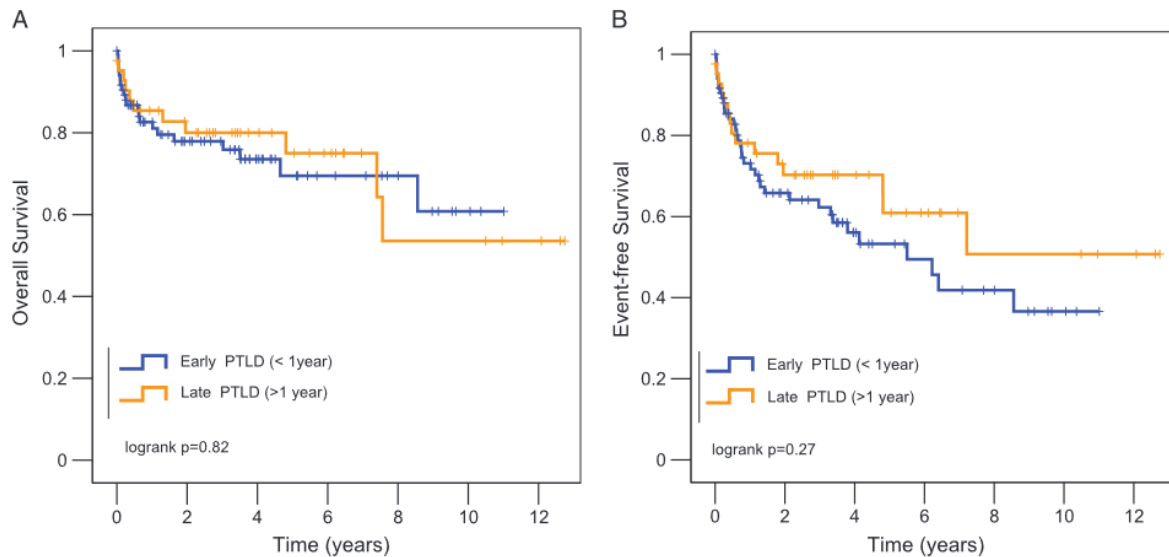


Abbildung 9. Kaplan-Meier-Kurven, die den Einfluss der Zeit bis zur PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder) auf das Gesamtüberleben (A) und ereignisfreie Überleben (B) zeigen.

Zusammenfassend unterstützen diese Daten die Hypothese, dass frühe PTLD hauptsächlich eine EBV-bedingte Erkrankung ist, die auf Grund unzureichender Immunüberwachung als Folge einer intensiven immunsuppressiven Behandlung entsteht. Klassische transformierende Ereignisse, die zur Lymphom-Entstehung bei immunkompetenten Personen beitragen, wie chromosomale Translokationen, scheinen mehr zur Pathogenese der späten PTLD-Entwicklung beizutragen. Diese weist auch öfter eine nodalen Präsentation und bestimmte pathologische Entitäten wie Burkitt-Lymphom oder Morbus Hodgkin auf, welche den Tumoren bei immunkompetenten Patienten ähneln. Interessanterweise unterscheiden sich die Überlebensraten der Gruppen nicht signifikant voneinander. Eine günstigere Biologie bei früher PTLD wird offenbar durch eine höhere Morbidität kurz nach der Transplantation im Zusammenhang mit der schweren Grunderkrankung bzw. möglichem Transplantatversagen ausgeglichen.

Schober T, Framke T, Großhennig A, et al. CD30 in Pediatric Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease after Solid Organ Transplantation: Characterization of a new therapeutic target. *Leuk Lymphoma* 2015 Mar;56(3):832-3

In dieser Arbeit haben wir spezifisch die Rolle von CD30 bei der PTLD untersucht. CD30 entwickelt sich zu einem vielversprechenden therapeutischen Ziel bei verschiedenen hämatologischen Malignomen (Deutsch et al. 2011). CD30 gehört zur Familie der Tumor-Nekrose-Rezeptoren und ist ein bekannter Marker für das Hodgkin-Lymphom und das anaplastisch großzellige Lymphom (ALCL). Ein gegen CD30 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, Brentuximab Vedotin, wurde für rezidierte Hodgkin-Lymphome und systemische ALCL zugelassen, nachdem es gute Ergebnisse bei überschaubarer Toxizität gezeigt hatte (Younes et al. 2012; Pro et al. 2012). Darüber hinaus zeigten vorläufige Ergebnisse die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin gegen andere T- und B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (Horwitz et al. 2014). Es ist wichtig zu erwähnen, dass in vitro eine EBV-Infektion von B-Zellen die Oberflächenexpression von CD30 induziert (Gregory et al. 1988). Dies macht es zu einem natürlichen Ziel für EBV-bedingte Malignome. Bei gesunden Patienten hingegen ist die CD30-Expression auf aktivierte B- oder T-Zellen beschränkt.

Haque et al. haben die lösliche Form von CD30, sCD30, als Serummarker für PTLD-Aktivität untersucht (Haque et al. 2011). Trotz seines therapeutischen Potenzials und der ersten erfolgreichen Anwendung wurde das Vorkommen und die Bedeutung von CD30 auf der Oberfläche von PTLD-Tumoren jedoch nie systematisch untersucht. Wir untersuchten histologische, Labor- und klinische Merkmale sowie klinische Verläufe von Kindern, die im deutschen multizentrischen Ped-PTLD-Register registriert waren im Hinblick auf die CD30-Expression. Von den 127 Patienten lagen in 63 Fällen CD30-Daten vor. CD30 wurde immunhistochemisch nachgewiesen, und die Einstufung der Tumoren als CD30-positiv war unabhängig vom Prozentsatz der CD30-positiven Zellen. Insgesamt war CD30 bei 87% der Patienten positiv und bei 13% negativ. Letztere hatten tendenziell eine schlechtere Prognose, mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 63% vs. 82% und einer 5-Jahres-Ereignisfreien Überlebensrate von 42% vs. 59%. Wie erwartet, gab es erhebliche Unterschiede bei der Tumorphistologie. Beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) - der häufigsten Histologie - waren 89% der Tumoren CD30-positiv. Polymorphe PTLD zeigten hauptsächlich eine Mischung aus CD30-negativen B- und T-Zellen, aber auch einige CD30-positive aktivierte B-Zellen. Alle CD30-negativen Tumoren waren histologisch B-Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) ($p=0,0068$). Wie erwartet, exprimierten Burkitt- oder Burkitt-ähnliche Lymphome nie CD30, und alle Fälle von Morbus Hodgkin waren CD30-positiv, da CD30-Negativität bzw. -Positivität eine der Voraussetzungen für die Diagnose dieser Lymphome ist. Der EBV-Status des Tumors korrelierte in hohem Maße mit der CD30-Positivität, da 98 % der CD30-positiven Tumoren auch EBV-Produkte enthielten verglichen mit 33 % der CD30-negativen Tumoren.

Table I. Comparison of selected patient and disease characteristics according to CD30 status*.

	CD30 positive			CD30 negative			Statistics (<i>p</i> -value)	
	No. total	No. variable	%	No. total	No. variable	%	Fisher's exact	<i>t</i> -Test
Overall survival (OS)								
5-year OS	55		82	8		63		Log-rank 0.082
2-year OS	55		86	8		63		
Event-free-survival (EFS)								
5-year EFS	55		59	8		42		Log-rank 0.25
2-year EFS	55		69	8		63		
Age (years)								
At transplant: mean ± SE		5.28 ± 0.63			6.74 ± 2.14			0.43
At PTLD diagnosis: mean ± SE		9.80 ± 0.64			12.32 ± 1.64			0.17
Time to PTLD (years): mean ± SE		4.52 ± 0.55			5.57 ± 1.66			0.51
Organ								
Kidney	55	21	38.2	8	4	50.0		0.70
Liver	55	10	18.2	8	2	25.0		0.64
Heart	55	22	40.0	8	1	12.5		0.24
Lung or heart + lung	55	2	3.6	8	1	12.5		0.34
Small bowel	55	1	1.4	8	0	0		1
WHO performance score								
2-4 (vs. 0-1)	49	26	53.1	7	1	14.3		0.10
Histology								
Polymorphic	55	16	29.1	8	0	0		0.10
B cell NHL	55	27	49.1	8	8	100		0.0068
Diffuse large B-cell lymphoma	55	17	30.9	8	2	25.0		1
Burkitt or Burkitt-like NHL	55	0	0	8	3	37.5		0.0014
T cell NHL	55	1	1.8	8	0	0		1
Hodgkin disease	55	10	18.2	8	0	0		0.34
c-myc translocation	15	0	0	7	2	28.6		0.091
CD20 positive	52	44	84.6	8	7	87.5		1
Monoclonal	21	10	47.6	3	1	33.3		1
Tumor EBV status: negative	47	1	2.1	6	4	66.7		0.0002
EBV serology								
Negative at transplant	35	26	74.3	6	4	66.7		0.65
Negative at PTLD diagnosis	35	5	14.3	6	0	0		1
Staging: stage 4 disease	51	5	9.8	8	1	12.5		1
Organ involvement								
CNS involved	47	3	6.4	7	0	0		1
Bone marrow involved	37	2	5.4	6	0	0		1
Graft organ involved	53	5	9.4	8	3	37.5		0.062

Table 2. Vergleich von Erkrankungs-Parametern entsprechend dem CD30-Status von pädiatrischen Patienten mit PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder)

Die EBV-Serologie zum Zeitpunkt der Organtransplantation oder zum Zeitpunkt der PTLD-Diagnose unterschied sich nicht zwischen Patienten mit CD30-positiven und CD30-negativen Tumoren.

Zusammengefasst wird CD30 in 87 % der pädiatrischen PTLDs exprimiert. Wie von Hill et al. in einem Fallbericht beschrieben (Hill, Tubbs, and Smith 2015) kann es als immuntherapeutisches Ziel dienen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit refraktärer oder rezidivierender CD30-positiver PTLD, bei denen eine kombinierte Chemotherapie kontraindiziert ist. Damit eröffnen sich neue therapeutische Optionen für diese meist EBV-assoziierten Malignome.

Kampers J et al. Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules. *Leuk Lymphoma* 2017 Mar;58(3):633-638

Die verschiedenen histologischen Subtypen der PTLD beinhalten auch die Hodgkin-Lymphom-Typ (HL-) PTLD. Bei dieser seltenen Form fehlen systematische Daten zu Behandlung und Prognose. In dieser Arbeit berichten wir über 17 pädiatrische Patienten mit klassischem HL-PTLD. HL-PTLD entwickelte sich spät, im Median 8,1 Jahre nach der Transplantation. Die Tumoren war in der Regel EBV-positiv (16/17) und exprimierten sowohl CD30 (alle Tumoren) als auch CD20 (8/17 Tumoren). Die Patienten wurden mit Chemotherapie +/- Involved Field Radiotherapy nach dem jeweiligen GPOH-HD-Protokoll behandelt, stratifiziert nach Tumor-Stadium. Die Gesamtüberlebensrate nach 2 und 5 Jahren betrug 86 %, wobei 81 % der Patienten ereignisfrei überlebten. Sechs Patienten erhielten eine zusätzliche Rituximab-Behandlung; bei zwei von ihnen wurde sie als Monotherapie im Vorfeld und bei vier von ihnen gleichzeitig mit der Chemotherapie verabreicht. Die Rituximab-Monotherapie führte nicht zu einer langfristigen Remission. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlung von HL-PTLD mit der klassischen HL-Chemotherapie wirksam und gut verträglich ist. Neue Behandlungsmodalitäten wie CD30- oder EBV-spezifische Wirkstoffe könnten die Toxizität verringern.

Tanita K, Hoshino A, Imadome K et al. Epstein-Barr virus-associated $\gamma\delta$ T-cell lymphoproliferative disorder associated with hypomorphic IL2RG mutation. *Front Pediatr* 2019; 7:15

In dieser Arbeit haben wir die molekularen Grundlagen einer weiteren EBV-assoziierten Erkrankung untersucht, die durch unzureichende Immunkontrolle bedingt ist. Chronische aktive EBV-Infektion (CAEBV) ist durch wiederholte oder anhaltende infektiöse Mononukleose-ähnliche Symptome und/oder erhöhter EBV-Spiegel gekennzeichnet – eine zugrundeliegende Immunschwäche war per definitionem ausgeschlossen.

Bei den meisten EBV-Folgeerkrankungen inklusive der PTLD wird das Virus in B-Zellen nachgewiesen. Im Gegensatz dazu kann EBV bei CAEBV-Patienten auch die T-Zellen (CD4+ T,

CD8+ T und $\gamma\delta$ -T) oder NK-Zellen befallen - sowohl mono- oder oligoklonale Zell-Populationen können betroffen sein. Je nachdem, welche Zellen mit EBV infiziert sind, kommt es zu einem unterschiedlichen CAEBV-Phänotyp.

In dieser Arbeit beschreiben wir einen Fall EBV-bedingter $\gamma\delta$ -T-Zellproliferation mit einer zugrundeliegenden hypomorphen IL2RG-Mutation. Das Vorhandensein von EBV-infizierten B-Zellen und $\gamma\delta$ -T-Zellen zeigte Ähnlichkeiten mit einer CAEBV vom $\gamma\delta$ -T-Zelltyp. Immunologisch zeigte sich eine Beeinträchtigung des JAK/STAT-Signalwegs mit gestörter STAT-Phosphorylierung.

Auch wenn die formellen Kriterien für eine CAEBV auf Grund des nachgewiesenen Immundefekts nicht erfüllt wurden, so weisen die überlappenden klinischen und immunologischen Befunde auf eine ähnliche Pathophysiologie einer gestörten EBV-spezifischen Immunantwort. CAEBV beruht somit voraussichtlich auf vorliegenden aber nicht-identifizierten Immundefekten.

Schober T, Magg T, Laschinger M et al. A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2. *Nat Commun.* 2017 Jan 23;8:14209

In dieser umfangreichen klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Arbeit haben wir einen neuen Immundefekt beschrieben, der zu ungewöhnlichen EBV-positiven Tumoren führt.

Das Projekt startete mit einer Patientin (P1.2), die sich im Alter von 2 Jahren mit schwerer Gedeihstörung, chronischem Durchfall und wiederkehrenden Infektionen der Haut und der oberen Atemwege im Dr. von Haunerschen Kinderspital vorstellte. Bei ihr wurde überraschend ein EBV+ Weichteiltumor der Leber diagnostiziert. Die Abklärung ihrer Schwester (P1.1) auf Gedeihstörung ergab ebenfalls multiple EBV+ Weichteiltumore (Abbildung 10).

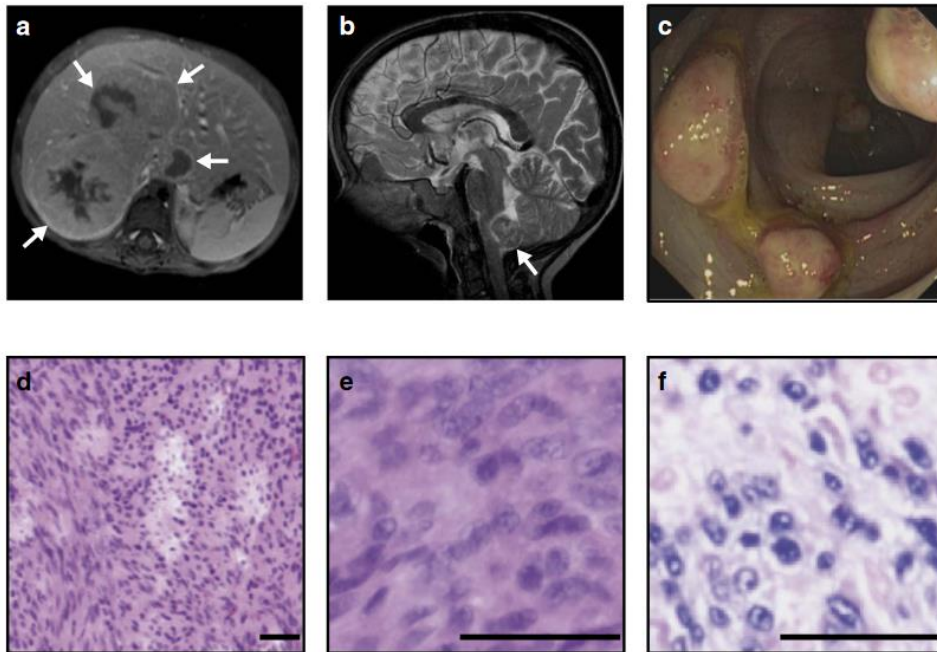


Abbildung 10. Disseminiertes EBV bei SMT bei CARMIL2-defizienten Patienten. **(a)** abdominale MRT (MRT; T1 Fett-Sättigung nach Kontrastmittel) von P1.2 mit einem großen Leber-Tumor (weiße Pfeile). **(b)** Schädel-MRT von P1.2 mit einem Tumor in der dorsalen Medulla oblongata (weißer Pfeil). **(c)** Koloskopie von P1.2 mit mehreren vorstehenden Tumoren im Dickdarm. **(d,e)** P2.1 Hämatoxylin- und Eosin Färbungen mit leiomyogenen Tumorzellen und **(f)** EBV in situ Hybridisierung. Maßstabsbalken, 50 µm.

Genetische Untersuchungen der beiden Geschwister sowie einer weiteren Familie mit EBV+ Weichteiltumore wiesen auf Mutationen in *RLTPR* (CARMIL2; Capping-Protein-Regulator und Myosin 1 Linker 2) (Abbildung 11).

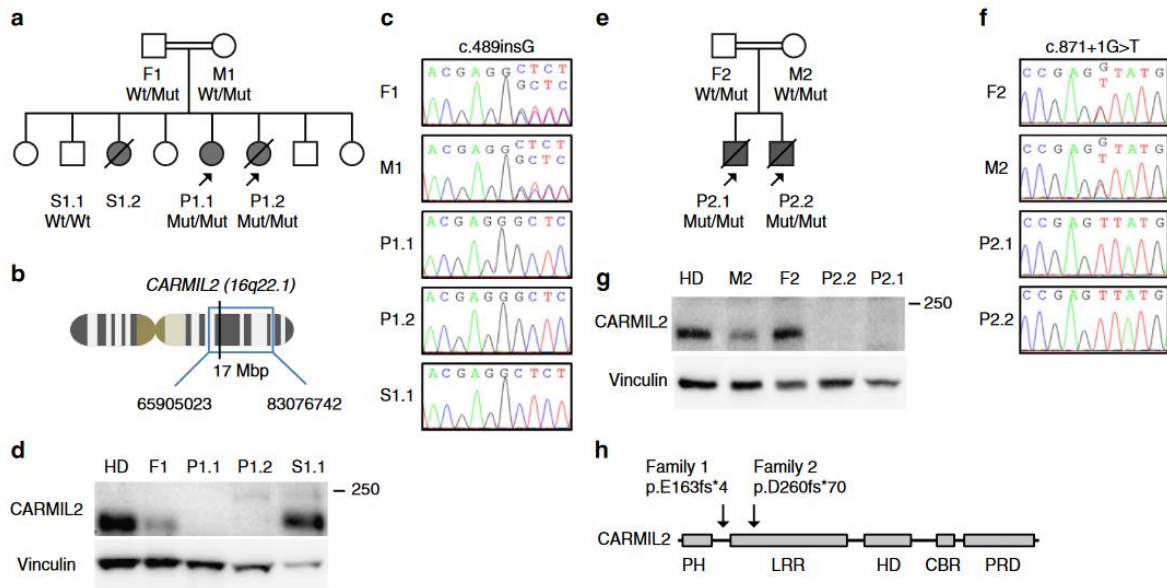


Abbildung 11. Homozygote CARMIL2-Mutationen segregieren mit dem Krankheitsphänotyp. **(a)** Stammbaum der Familie 1 mit Vater (F1), Mutter (M1), Geschwistern (S1.1 und S1.2) und Patientinnen (P1.1 und P1.2). **(b)** Schematische Darstellung von Chromosom 16 und der homozygoten Region, die durch den SNP-Chip identifiziert wurde und CARMIL2 beherbergt. **(c)** Elektropherogramme von Mitgliedern der Familie 1. **(d)** CARMIL2-Immunoblots von gesunden Spendern (HD) und Mitgliedern der Familie 1 mit Vinculin Ladekontrolle. **(e)** Stammbaum der Familie 2 mit Vater (F2), Mutter (M2) und Patientinnen (P2.1 und P2.2). **(f)** Elektropherogramme der Mitglieder der Familie 2. **(g)** CARMIL2-Immunoblot von gesunden Spendern (HD) und Mitgliedern der Familie 2 mit Vinculin als Ladekontrolle. **(h)** Schematische Darstellung der CARMIL2-Proteindomänenarchitektur und Lokalisierung der Mutationen

Kurz vor Beginn der Studie war das murine Homolog *Rltpr* erstmals in einem Mutagenese-Screening identifiziert und deren Bedeutung für das CD28-Co-Signalling und die Entwicklung regulatorischer T-Zellen gezeigt worden (Liang et al. 2013). Mäuse, die mutiertes *Rltpr* exprimieren, sind nicht in der Lage, das CD28 Co-Signalling auf ihr Effektorprotein Pkc θ zu übertragen. Folglich hatten *Rltpr*-mutierte Mäuse keine regulatorischer T-Zellen und ähnelten funktionell Cd28 knockout-Mäusen (Abbildung 12).

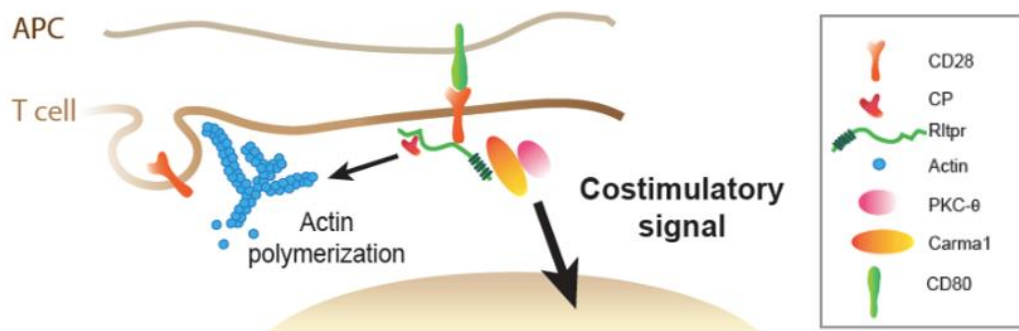


Abbildung 12. Bedeutung von *rltpr* bei der Aktin-Polymerisierung und CD28-Costimulation in Mäusen (Liang et al. 2013)

Die menschliche CARMIL-Familie umfasst drei Paraloge: CARMIL1 (LRRC16A), CARMIL2 (LRRC16C) und CARMIL3 (LRRC16B). Alle Proteine haben eine gemeinsame Domänenarchitektur, d. h. eine N-terminale Pleckstrin-Homologie (PH)-Domäne, mehrere leucinreiche Wiederholungen (LRR), eine Capping-Protein-Bindungsregion (CBR) und eine C-terminale prolinreiche Domäne. Die CBR-Domäne verringert die Affinität des Capping-Proteins zu den Aktin-Filamenten und macht sie für die weitere Aktin-Polymerisation zugänglich. CARMIL2 beeinflusst somit die Zellpolarität durch Modulation von Mikrotubuli und Intermediärfilamenten.

Entsprechend postulierten wir, dass humane CARMIL2-Defizienz zu Störungen des CD28-Cosignalling sowie der Zellpolarität und -Migration führen würden. In der Tat weisen alle Patientinnen einen Mangel an regulatorischen T-Zellen (ohne Hinweise auf eine organspezifische Autoimmunität) sowie ein gestörtes CD28-Co-signalling auf. Letzteres geht mit einer beeinträchtigten T-Zell-Aktivierung, -Differenzierung und -Funktion einher. (Abbildungen 13).

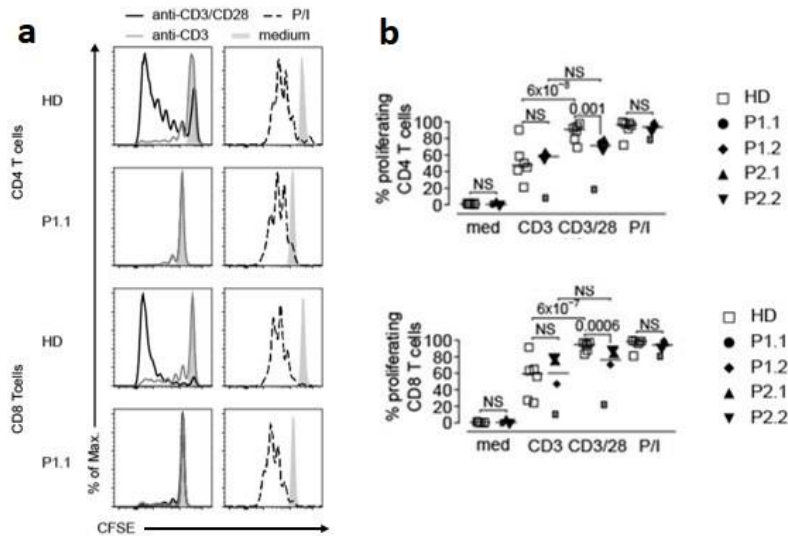


Abbildung 13. CARMIL2-Mangel beeinträchtigt die CD28-vermittelte T-Zell-Funktion. (a) CFSE-Verdünnung auf CD4- und CD8-T-Zellen ohne (Medium) und nach 5-tägiger Stimulierung mit Anti-CD3, Anti-CD3/CD28 oder PMA/Ionomycin (P/I) (b) Zusammenfassung der CD4 und CD8 T-Zellen, medianer CD25 MFI und Proliferationsprozentätze für 6 gesunde Spender (HD) und 4 Patienten.

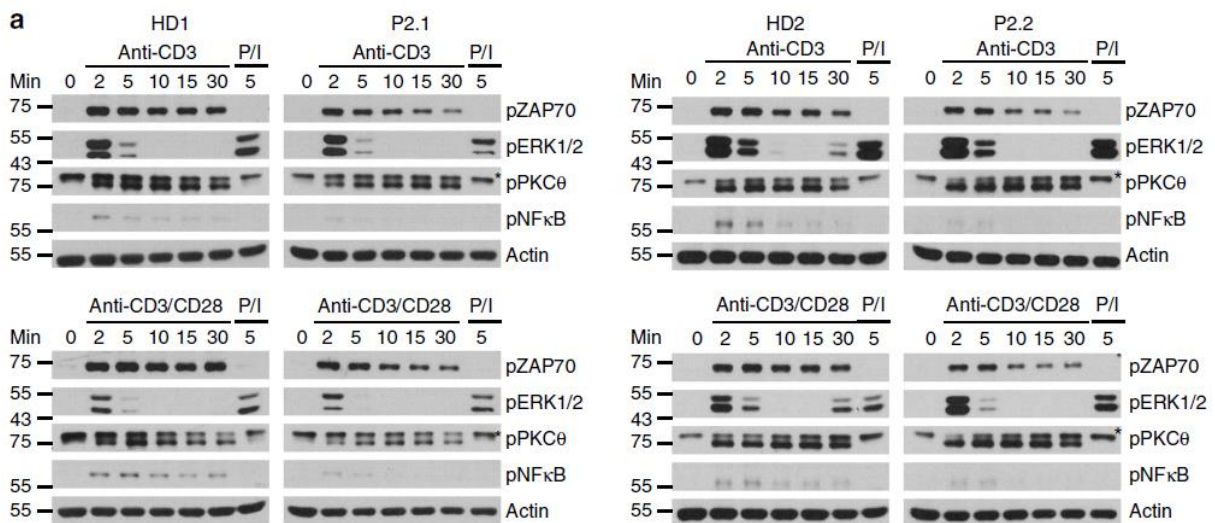


Abbildung 14. CARMIL2-Mangel beeinträchtigt die CD28-Ko-Signaltransduktion. Repräsentative Immunoblots für pZAP70, pERK1/2, pPKC θ und pNF- κ B (p65) von HD1, HD2, P2.1 und P2.2 T-Lymphoblasten, die mit Anti-CD3, Anti-CD3/CD28 und P/I für jeweils 0, 2, 5, 10, 15 und 30 bzw. 5 Minuten stimuliert wurden.

Darüber hinaus zeigen Patienten-Zellen eine gestörte Zytoskelett-Organisation, die mit Störungen der T-Zell-Polarität und -Migration einhergeht (Abbildung 15).

CARMIL2-Mangel beim Menschen ist daher eine autosomal rezessiv vererbte primäre Immundefekt-Erkrankung, die mit einem defekten CD28-vermittelten TCR-Co-Signalling und einer gestörten Zytoskelett-Dynamik einhergeht.

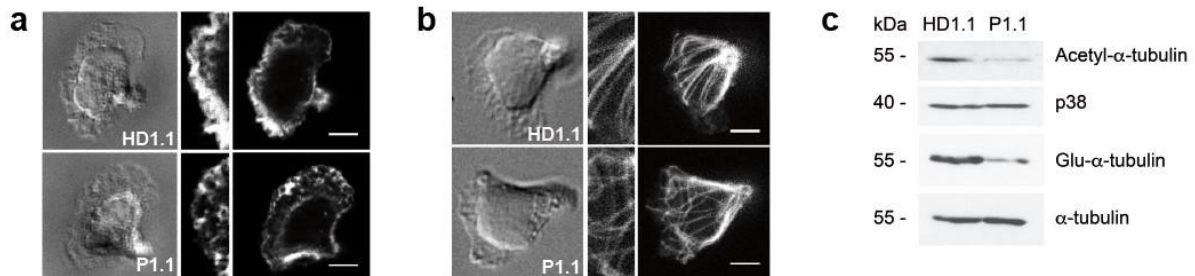


Abbildung 15. CARMIL2-Mangel führt zu einer gestörten Organisation des Zytoskeletts und der Migration. Differentialinterferenzkontrastbilder (DIC) und Fluoreszenzbilder von F-Aktin (a) und Tubulin (b) in T-Lymphoblasten von HD1.1 und P1.1, die auf ICAM1 migrieren (Skalenbalken, 5 μ m). (c) Repräsentative Immunoblots zeigen stabiles α -Tubulin, das durch acetyl- oder detyrosiniertes Glutulin nachgewiesen wird. Detyrosiniertes Glutamyl- α -Tubulin in HD1.1 und P1.1. p38 und globales α -Tubulin dienen als Ladekontrollen (nZ3)

Magg T, Schober T, Walz C et al. Epstein-Barr Virus⁺ Smooth Muscle Tumors as Manifestation of Primary Immunodeficiency Disorders. *Front Immunol.* 2018; 9:368

In diesem Übersichtsartikel beschreiben wir EBV⁺ Weichteiltumoren in einem größeren Zusammenhang. Diese entwickeln sich in der Regel im Zusammenhang mit einer sekundären Immunschwäche durch eine HIV-Infektion oder durch Immunsuppression nach solider Organtransplantation. Bei einem kleinen Teil der überwiegend pädiatrischen Patienten können EBV⁺ Weichteiltumoren jedoch auch bei Patienten mit primären Immundefekten, wie GATA2- und CARMIL2-Mangel, auftreten. Bei sekundären Immundefekten und wenn die zugrundeliegende Erkrankung nicht geheilt werden kann, basiert die Behandlung von EBV⁺ Weichteiltumoren auf einem chirurgischen Eingriff in Kombination mit einer antiretroviralen bzw. reduzierten Immunsuppression. Wichtig ist, dass die Prognose ohne eine Rekonstitution der zellulären Immunität sehr schlecht ist. Dieses gilt insbesondere für Patienten mit EBV⁺ Weichteiltumoren auf der Grundlage von primären Immundefekten. Patienten mit EBV⁺ Weichteiltumoren, bei denen keine sekundären Immundefekte vorliegen, sollten gründlich auf primäre Immundefekte untersucht werden. Eine allogene hämatopoetische

Stammzelltransplantation sollte in Betracht gezogen werden, idealerweise im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie.

Magg T, Shcherbina A, Arslan D et al. CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Oct 18;25(11):1788-1795

CARMIL2-Defizienz kann jedoch auch zu anderen - EBV-unabhängigen - Phänotypen führen. Kinder mit sehr früh einsetzenden entzündlichen Darmerkrankungen (VEO-IBD) haben oft einen refraktären und schweren Krankheitsverlauf. Eine beträchtliche Anzahl der beschriebenen, VEO-IBD verursachenden monogenen Störungen lässt sich auf Defekte in immunbezogenen Genen zurückführen. Die Diagnose des zugrundeliegenden primären Immundefekts hat oft entscheidende Auswirkungen auf die Behandlung von Patienten mit IBD-ähnlichen Phänotypen.

Um die molekulare Ätiologie bei 5 Patienten aus 3 nicht verwandten Familien mit IBD-ähnlichen Symptomen zu ermitteln, führten wir eine Ganz-Exom-Sequenzierung durch. Eine immunologische Untersuchung bestätigte einen zugrundeliegenden primären Immundefekt. Die Ganz-Exom-Sequenzierung ergab drei neue CARMIL2-Funktionsverlust-Mutationen bei unseren Patienten. Die Immunphänotypisierung der mononukleären Zellen des peripheren Blutes ergab eine Verringerung der regulatorischen und Effektor-Gedächtnis-T-Zellen sowie eine Beeinträchtigung des B-Zell-Klassenwechsels. Die T-Zell-Proliferations- und Aktivierungs-Assays bestätigten eine defekte CD28-Kostimulation die mit dem zuvor von uns beschriebenen CARMIL2-Mangel übereinstimmt.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass sich ein CARMIL2-Mangel beim Menschen mit Symptomen einer schweren chronisch entzündlichen Darmerkrankung manifestieren kann. Dieses Beispiel zeigt, dass eine frühzeitige Diagnose des zugrundeliegenden primären Immundefekts für die Behandlung und Prognose von Kindern mit VEO-IBD entscheidend ist.

Akute Viruserkrankungen

Akute Viruserkrankungen, die durch RNA-Viren wie Influenza und SARS-CoV-2 verursacht werden, unterscheiden sich in ihrer Immunität von chronischen Viruserkrankungen. Insbesondere bei jüngeren Kindern spielt die angeborene Immunität in der akuten Infektion die wichtigste Rolle (Yoshida et al. 2022). Adaptive Immunität ist akut oft weniger wichtig, minimiert oder verhindert aber durch Bildung des Immungedächtnisses künftige Infektionen. Im Gegensatz dazu sind Erwachsene auf das adaptive Immungedächtnis in einem größeren Masse angewiesen (Abbildung 16).

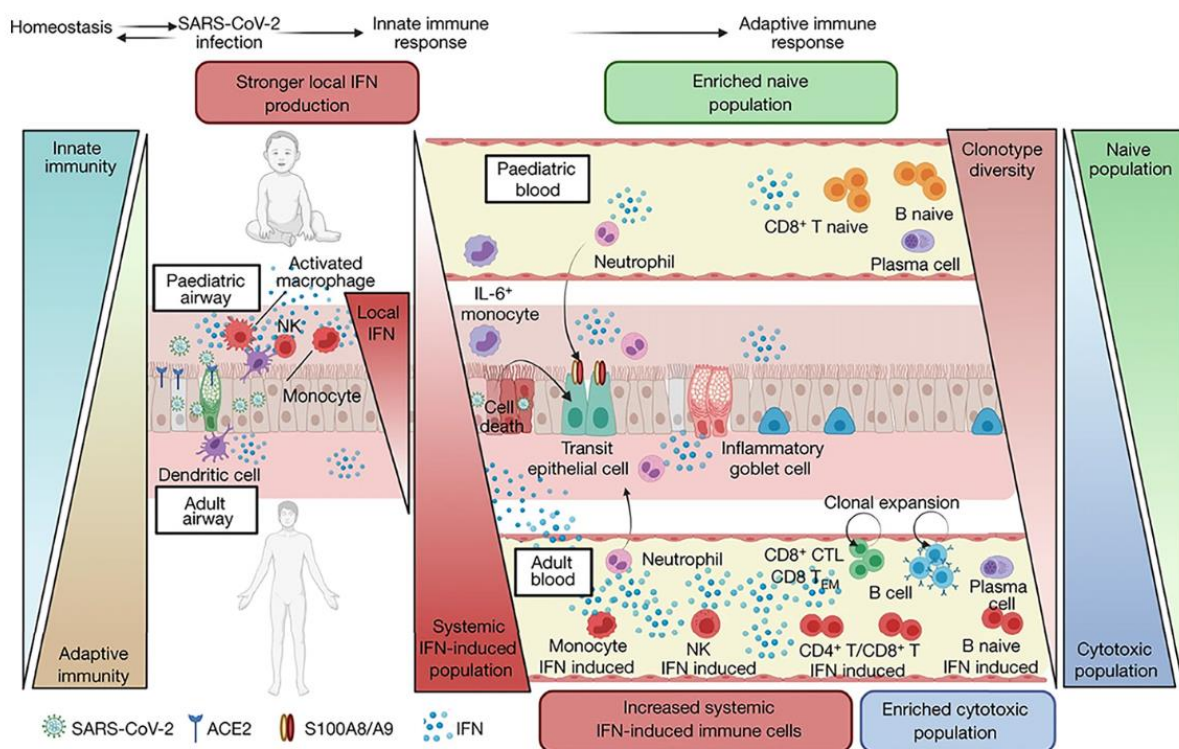


Abbildung 16 Die lokale und systemische Reaktion auf eine SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern und Erwachsenen (Yoshida et al. 2022)

Können diese theoretischen Überlegungen auch durch klinische Daten untermauert werden?

In einer Kohorte von hospitalisierten Kindern mit symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion konnte ich zeigen, dass immunkompromittierte Kinder überraschenderweise ein etwas halb so hohes Risiko für Komplikationen hatten – andere Risikofaktoren wie neurologische, kardiale und pulmonale Komorbiditäten spielten eine wichtige Rolle und waren mit einem erhöhten

Risiko assoziiert (Schober et al. 2022). Dies passt zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die kürzlich in einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden (Harwood et al. 2022).

Gilt dies auch für andere akute respiratorische Virus-Erkrankungen? Um dies zu überprüfen, habe ich anschließend in einer Kohorte von Influenza-Patienten die Auswirkungen einer Immundefizienz untersucht. Dabei habe ich erstmals verschiedene Arten der Immundefizienz verglichen. Hier zeigte sich in fast allen Untergruppen ein ähnliches Ergebnis: Immunkompromittierte Kinder hatten ein 4-5-fach niedrigeres Risiko für Aufnahmen auf die Intensivstation, mechanische Beatmung oder Tod. Dies war sogar der Fall, wenn man ausschließlich Kinder mit relevanten respiratorischen Symptomen untersuchte. Vergleichbare Beobachtungen hatten anderen Gruppen bei weiteren akuten Viruserkrankungen gemacht. So liegt in einer großen Kohortenstudie die Fallsterblichkeit bei immunkompromittierten Erwachsenen mit Respiratorische Synzytial-Virus bei 19% verglichen mit 0% bei Kindern (Chatzis et al. 2018). Dies zeigt, dass immungeschwächte Kinder im Vergleich zu Erwachsenen ein relativ geringes Risiko für Komplikationen akuter Atemwegsinfektionen haben - es bedeutet jedoch nicht, dass das Risiko immunkompromittierter gegenüber immunkompetenten Kindern geringer ist. Die Beobachtungsstudien sind insofern verzerrt, als dass die Patienten im Krankenhaus nicht repräsentiert für die Gesamtbevölkerung sind. Auf der Populationsebene gibt es keine verlässlichen Daten. Die beste Abschätzung hinsichtlich des Influenza-spezifischen Risikos einer Immunsuppression ergibt eine 2-3-fach erhöhte Sterblichkeit (Patel et al. 2020; K.K. Wong et al. 2013). Dies ist deutlich geringer als allgemein angenommen und in der Größenordnung wie deutlich häufigere Komorbiditäten wie Adipositas und Asthma.

Detaillierte Beschreibung der einzelnen Arbeiten:

Schober T et al. Risk factors for severe PCR-positive SARS-CoV-2 infection in hospitalised children. *BMJ Paediatr Open*. 2022 Aug;6(1)

Das klinische Erscheinungsbild von SARS-CoV-2-Infektionen ist bei Kindern im Allgemeinen milder als bei Erwachsenen. Aber auch bei Kindern kann es zu Morbidität und Mortalität aufgrund von COVID-19 kommen. Die Kenntnis der Risikofaktoren für eine schwere Erkrankung können Patienten-Gruppen identifizieren, die eine engmaschige Überwachung oder eine frühzeitige Behandlung benötigen, und helfen, gezielte Impfkampagnen zu führen. Während viele Länder ein Impfprogramm gegen SARS-CoV-2 für alle Jugendlichen und Kinder ≥ 5 Jahre

starteten, hatten andere Länder nur begrenzten Zugang zu Impfstoffen. So beschlossen diese, sich auf Hochrisikogruppen zu konzentrieren, wie es auch die Weltgesundheitsorganisation WHO empfohlen hatte (Public-Health-England 2021; WHO 2021). Frühere Studien hatten versucht, die Risikofaktoren für eine schwere SARS-CoV-2-Infektion bei pädiatrischen Patienten zu identifizieren. Einige Risikofaktoren konnten identifiziert werden, beispielsweise das Vorhandensein von Komorbiditäten oder Adipositas (Zachariah et al. 2020; Ouldali et al. 2021; Kompaniyets et al. 2021; Fernandes et al. 2021; Oliveira et al. 2021; Swann et al. 2020; Garazzino et al. 2021; Woodruff et al. 2021), In vielen Studien waren die Zahl der Patienten klein und es besteht eine erhebliche Heterogenität (Gates M 2021). Wichtig ist, dass die meisten großen Studien aus Ländern mit hohem Einkommen kamen, während Daten aus und Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen kaum vorhanden sind.

Das Ziel dieser Studie war die Identifizierung von Risikofaktoren für eine schwere Erkrankung bei Kindern, die aufgrund einer PCR-bestätigten SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert wurden. Dazu führten wir eine multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie aus Kanada, Costa Rica und dem Iran mit 18 Krankenhäusern vom 1. Februar 2020 bis 31. Mai 2021 durch. Eingeschlossen wurden Kinder im Alter von weniger als 18 Jahren, die wegen einer symptomatischen PCR-positiven SARS-CoV-2-Infektion stationär behandelt wurden. Primäres Ergebnis war der Schweregrad der Erkrankung auf der WHO COVID-19 Clinical Progression Scale.

Insgesamt identifizierten wir 403 Krankenhausaufenthalte. Das Durchschnittsalter betrug 3,78 Jahre (IQR 0,53-10,77). Mindestens eine Komorbidität lag bei 46,4 % (187/403) und mehrere Komorbiditäten bei 18,6 % (75/403) vor. Einundachtzig Kinder (20,1 %) erfüllten die WHO-Kriterien für PCR-positive MIS-C. Bei 25,3 % (102/403) kam es zu einer Progression auf einen WHO-Skalenwert ≥ 6 . Wir führen multivariable ordinale logistische Regressionsanalysen durch, die für Alter, Röntgen Thorax, Labor-bestätigte bakterielle und/oder virale Koinfektionen und MIS-C-Diagnose adjustiert wurden. Im Ergebnis zeigten die Daten, dass das Vorhandensein einer einzelnen (adjustierte OR (aOR) 1,90, 95% CI 1,13 bis 3,20) oder mehrerer chronischer Begleiterkrankungen (aOR 2,12, 95% CI 1,19 bis 3,79), Adipositas (aOR 3,42, 95% CI 1,76 bis 6,66) und Chromosomenstörungen (aOR 4,47, 95% CI 1,25 bis 16,01) unabhängige Risikofaktoren für den Schweregrad sind. Interessanterweise war eine Immunsuppression nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden – es zeigte sich sogar ein nicht-signifikanter Trend für ein niedrigeres Risiko (Abbildung 17).

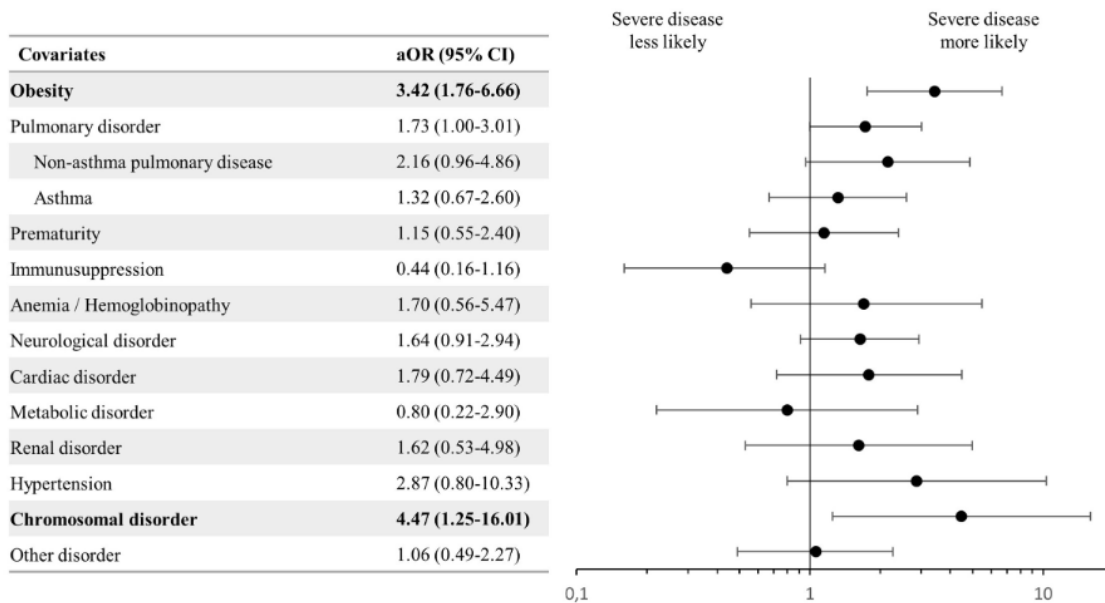


Abbildung 17. Multivariable ordinale logistische Regressionsmodelle für klinische Faktoren, die mit einer schwereren PCR-positiven SARS-CoV-2 Infektion auf der WHO COVID-19-Skala für die klinische Progression.

Das Alter war kein unabhängiger Risikofaktor, aber verschiedene altersspezifische Komorbiditäten wurden in altersstratifizierten Analysen mit einer schwereren Erkrankung in Verbindung gebracht: kardiale (aOR 2,90, 95% CI 1,11 bis 7,56) und nicht-asthmatische Lungenerkrankungen (aOR 3,07, 95% CI 1,26 bis 7,49) bei Kindern unter 12 Jahren und Adipositas (aOR 3,69, 1,45-9,40) bei Jugendlichen ≥ 12 Jahren. Bei Kleinkindern unter 1 Jahr waren neurologische (aOR 10,72, 95% CI 1,01 bis 113,35) und kardiale Störungen (aOR 10,13, 95% CI 1,69 bis 60,54) unabhängige Prädiktoren für eine schwere Erkrankung.

Zusammengefasst konnten wir mehrere unabhängige Risikofaktoren für eine schwere Erkrankung bei Kindern ermittelt, die wegen einer symptomatischen PCR-positiven SARS-CoV-2-Infektion ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Unseren Analysen zufolge war das Alter kein unabhängiger Risikofaktor, aber es scheint eine Altersabhängigkeit spezifischer Komorbiditäten zu geben, die eine schwere Erkrankung begünstigen. Dies betrifft die Adipositas im Jugendalter und kardiale, pulmonale und neurologische Störungen bei jüngeren Kindern. Immunsuppression war kein Risikofaktor. Ein besseres Verständnis der pädiatrischen Risikofaktoren für eine schwere SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern, die stationär behandelt

werden müssen, kann dazu beitragen, die Behandlung zu steuern und die Risiko-Nutzen-Analysen von pädiatrischen Impfprogrammen gegen SARS-CoV-2 zu verbessern.

Schober T et al. Outcomes of immunocompromised children hospitalized for Influenza, 2010-2021, the Canadian Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). *Clinical Microbiology and Infection*. 2023 Jul;29(7):924-932

In einer weiteren großen prospektiven Kohortenstudie haben wir spezifisch die Bedeutung der Immunkompromittierung bei Kinder mit Influenza untersucht.

Influenza-Infektionen tragen wesentlich zur pädiatrischen Morbidität und Mortalität bei (Uyeki et al. 2022). Die meisten Gesundheitsbehörden gehen davon aus, dass immungeschwächte Patienten ein erhöhtes Risiko für Influenza-Komplikationen besitzen und schlechter als Immunkompetente auf Influenza-Impfstoffe ansprechen (CDC ; ECDC ; WHO ; Sinilaite and Papenburg 2022). Es gibt zahlreiche Daten, die das erhöhte Risiko bei immungeschwächten Erwachsenen belegen (Atalla et al. 2021; Coleman et al. 2018; Collins et al. 2020). Bei immungeschwächten Kindern ist dieses Risiko jedoch weniger eindeutig. Bei immungeschwächten Kindern ist die Wahrscheinlichkeit einer Krankenhauseinweisung größer als bei nicht immungeschwächten Kindern (Gill et al. 2015; Coleman et al. 2018), die Daten zu den Komplikationen bei hospitalisierten Kindern sind aber nicht einheitlich. Außerdem handelt es sich bei immungeschwächten Kindern um eine heterogene Population; dabei müssen die Unterschiede zwischen den Untergruppen berücksichtigt werden.

Ziel dieser Studie war die Abschätzung und Bewertung von immunkomprimierenden Bedingungen und Untergruppen der Immunschwäche als Risikofaktoren für Komplikationen bei Kindern, die wegen Influenza stationär aufgenommen wurden. Dafür nutzen wir Daten von IMPACT, einem kanadischen Surveillance-Programm für Komplikationen impfpräventabler Erkrankungen und untersuchten alle laborbestätigte Influenza-Krankenhauseinweisungen bei Kindern ≤ 16 Jahren in den 12 beteiligten Krankenhäusern im Zeitraum von 2010 - 2021. Logistische Regressionsanalysen wurden verwendet, um die Ergebnisse zwischen immungeschwächten und nicht immungeschwächten Kindern sowie für verschiedene Untergruppen von Immunsuppression zu vergleichen. Der primäre Endpunkt war die Aufnahme auf die Intensivstation; sekundäre Endpunkte waren mechanische Beatmung und Tod.

Von insgesamt 8982 Kindern waren 892 (9,9 %) immungeschwächt; die entsprechenden Diagnosen sind in Abbildung 18 gezeigt.

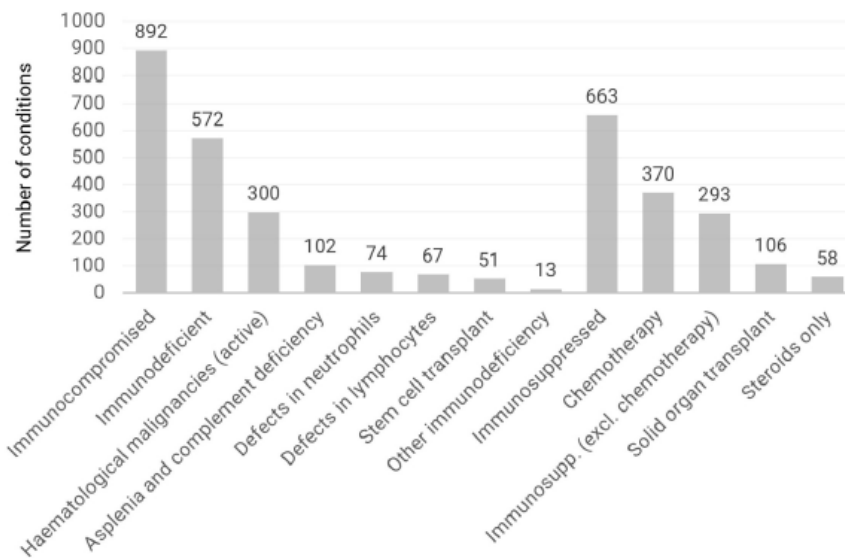


Abbildung 18. Immunkomprimierende Diagnosen von Kindern, die wegen einer Influenza-Infektion stationär eingewiesen wurden.

Immunkompromittierte Patienten waren älter (Median 5,6 Jahre [IQR 3,1 - 10,0] vs. 2,4 [1 -6], $p < 0.001$) als immungesunde Kinder. Sie hatten eine ähnliche Häufigkeit von Komorbiditäten im Vergleich zu den Kindern ohne Immunsuppression und/oder Malignität (38 % [340/892] vs. 40 % [3272/8090], $p = 0,2$), aber weniger respiratorische Symptome wie Atemnot (20 % [177/892] vs. 42 % [3424/8090], $p < 0,001$). In multivariablen Analysen waren bei Kindern eine Immunkompromittierung (adjustierte Odds Ratio [aOR] 0,19, 95% CI 0,14-0,25) mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit der Aufnahme auf der Intensivstation verbunden (Abbildung 19).

Characteristic	aOR*	95% CI*
Immunocompromised	0.19	0.14, 0.25
Immunodeficiency	0.16	0.10, 0.23
Haematological malignancies (active)	0.06	0.02, 0.13
Stem cell transplant	0.00	0.00, 0.00
Defects primarily in lymphocytes	0.52	0.22, 1.08
Defects primarily in neutrophils	0.41	0.16, 0.89
Asplenia and complement deficiency	0.21	0.08, 0.44
Other immunodeficiency	1.27	0.28, 4.19
Immunosuppression	0.17	0.12, 0.23
Chemotherapy	0.07	0.03, 0.13
Immunosuppression other than chemotherapy	0.36	0.23, 0.53
Steroids, no other immunosuppression	0.74	0.35, 1.43
Solid organ transplant	0.17	0.06, 0.37

*adjusted for age (continuous), sex, influenza season, IMPACT center, presence of underlying chronic health conditions other than immunocompromise, influenza virus type

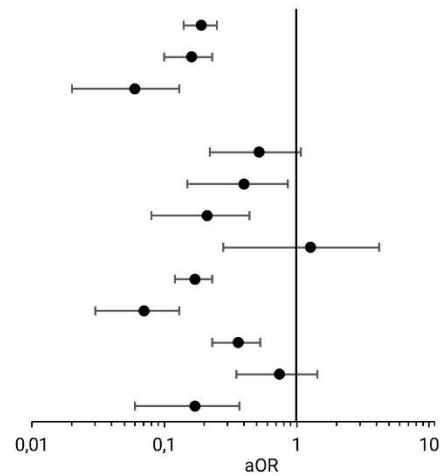


Abbildung 19: Multivariable logistische Regressions-Modelle für die Assoziation zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und Immunschwäche inkl. Untergruppen

Immunkompromittierte Kinder hatten auch eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine mechanische Beatmung (aOR 0,26, 95% CI 0,16-0,38) oder Tod (aOR 0,22, 95% CI 0,03-0,72).

Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass immunkompromittierende Zustände heterogen sind und erreger- und altersspezifische assoziierte Risiken haben. Wir fanden heraus, dass immungeschwächte Kinder unter den wegen Influenza hospitalisierten Kindern überrepräsentiert waren. Sie hatten aber signifikant weniger Komplikationen als nicht immungeschwächte Kinder.

Schlussbetrachtung und Ausblick

Zusammenfassend konnte ich zeigen, dass sich die antivirale Immunität nach Alter, individueller Wirtsimmunität und Virus erheblich unterscheidet und dieses den klinischen Verlauf wesentlich beeinflusst. Die beiden untersuchten Modelle, akute und chronische Viruserkrankungen, SARS-CoV-2 und Influenza sowie EBV, unterscheiden sich dabei erheblich. EBV ist ein chronisches DNA Virus, welches Immunzellen befällt und kaum Zytolyse verursacht, dafür jedoch Latenz aufweist. SARS-CoV-2 und Influenza sind akute RNA Viren, die primär respiratorische Zellen befallen, ausgeprägte Zytolyse zeigen, aber keine Latenz induzieren.

Es gibt jeweils spezifische Immundefekte - wobei EBV-spezifische T-Zell-Defekte das Risiko für SARS-CoV-2 bzw. Influenza nur unwesentlich erhöhen und umgekehrt Typ-I IFN-Defekte das Risiko für Komplikationen nach EBV-Infektion nicht erhöhen. Es existieren somit weitestgehend redundante Signalwege in unserer antiviralen Immunität. Unspezifische Hemmung der adaptiven Immunantwort, beispielsweise nach Transplantation, führt oftmals zu EBV-Komplikationen. Bei akuten SARS-CoV-2 bzw. Influenza hingegen bestehen ausgeprägte Altersunterscheide. Bei Kindern und Jugendlichen, bei deren Immunantwort die angeborene antivirale Immunität betont ist, ist das Komplikationsrisiko deutlich geringer als bei Erwachsenen, die stärker auf das Immungedächtnis angewiesen sind. Dabei ist erwähnenswert, dass sich die Störungen der angeborenen antiviralen Immunität, die vielen akuten Infektionen zu Grunde liegen, zurzeit in der klinischen Praxis nicht diagnostiziert werden können. Andere häufige Störungen des Immunsystems, beispielsweise Neutropenien, hingegen verändern das Risiko keiner der genannten Erkrankungen. Globale und unspezifische Definitionen von Immundefizienz sind somit nicht geeignet, das Risiko von Virus-Erkrankungen abzuschätzen.

Unterschiede im klinischen Verlauf bei identischen Virus-Erkrankungen in derselben Altersgruppe beruhen im Wesentlichen auf genetischen Unterschieden unserer Immunantwort. Darüber hinaus kann sich je nach immunologischem Defekt nicht nur der Schweregrad, sondern auch die Art der Präsentation erheblich unterscheiden. Dieses konnten wir am Beispiel von EBV+ Weichteiltumoren und der von uns neu-identifizierten CARMIL2-Defizienz illustrieren.

Antivirale Immunität sollte in der Kinder- und Jugendmedizin wie auch bei Erwachsenen differenziert betrachtet werden. Mit der vorliegenden Arbeit hoffe ich dazu beigetragen zu haben.

Referenzen

- Atalla, E., M. Kalligeros, E. K. Mylona, M. Tsikala-Vafea, F. Shehadeh, J. Georgakas, and E. Mylonakis. 2021. "Impact of Influenza Infection Among Adult and Pediatric Populations With Hematologic Malignancy and Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Clin Ther* 43 (5): e66-e85. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.03.002>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33812700>.
- Bar, R. S., C. J. DeLor, K. P. Clausen, P. Hurtubise, W. Henle, and J. F. Hewetson. 1974. "Fatal infectious mononucleosis in a family." *N Engl J Med* 290 (7): 363-7.
<https://doi.org/10.1056/NEJM197402142900704>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4358992>.
- Bastard, P., A. Gervais, T. Le Voyer, J. Rosain, Q. Philippot, J. Manry, E. Michailidis, H. H. Hoffmann, S. Eto, M. Garcia-Prat, L. Bizien, A. Parra-Martinez, R. Yang, L. Haljasmagi, M. Migaud, K. Sarekannu, J. Maslovskaja, N. de Prost, Y. Tandjaoui-Lambiotte, C. E. Luyt, B. Amador-Borrero, A. Gaudet, J. Poissy, P. Morel, P. Richard, F. Cognasse, J. Troya, S. Trouillet-Assant, A. Belot, K. Saker, P. Garcon, J. G. Riviere, J. C. Lagier, S. Gentile, L. B. Rosen, E. Shaw, T. Morio, J. Tanaka, D. Dalmau, P. L. Tharoux, D. Sene, A. Stepanian, B. Megarbane, V. Triantafyllia, A. Fekkar, J. R. Heath, J. L. Franco, J. M. Anaya, J. Sole-Violan, L. Imberti, A. Biondi, P. Bonfanti, R. Castagnoli, O. M. Delmonte, Y. Zhang, A. L. Snow, S. M. Holland, C. Biggs, M. Moncada-Velez, A. A. Arias, L. Lorenzo, S. Boucherit, B. Coulibaly, D. Anglicheau, A. M. Planas, F. Haerynck, S. Duvlis, R. L. Nussbaum, T. Ozcelik, S. Keles, A. A. Bousfiha, J. El Bakkouri, C. Ramirez-Santana, S. Paul, Q. Pan-Hammarstrom, L. Hammarstrom, A. Dupont, A. Kurolap, C. N. Metz, A. Aiuti, G. Casari, V. Lampasona, F. Ciceri, L. A. Barreiros, E. Dominguez-Garrido, M. Vidigal, M. Zatz, D. van de Beek, S. Sahanic, I. Tancevski, Y. Stepanovskyy, O. Boyarchuk, Y. Nukui, M. Tsumura, L. Vidaur, S. G. Tangye, S. Burrell, D. Duffy, L. Quintana-Murci, A. Klocperk, N. Y. Kann, A. Shcherbina, Y. L. Lau, D. Leung, M. Coulangeat, J. Marlet, R. Koning, L. F. Reyes, A. Chauvineau-Grenier, F. Venet, G. Monneret, M. C. Nussenzweig, R. Arrestier, I. Boudhabhay, H. Baris-Feldman, D. Hagin, J. Wauters, I. Meyts, A. H. Dyer, S. P. Kellenly, N. M. Bourke, R. Halwani, N. S. Sharif-Askari, K. Dorgham, J. Sallette, S. M. Sedkaoui, S. Alkhatir, R. Rigo-Bonnin, F. Morandeira, L. Roussel, D. C. Vinh, S. R. Ostrowski, A. Condino-Neto, C. Prando, A. Bonradenko, A. N. Spaan, L. Gilardin, J. Fellay, S. Lyonnet, K. Bilguvar, R. P. Lifton, S. Mane, Hgid Lab, Covid Clinicians, Covid-Storm Clinicians, Niaid Immune Response to COVID Group, Nh-Covair Study Group, Chge Danish, Study Danish Blood Donor, Hospital St. James's, Sars CoV2 Interest group, Covid Cohort Study Group French, Covid-Group Imagine, Consortium Milieu Interieur, V. Contact Cohort Co, U. M. C. Covid Amsterdam, Investigators Biobank, Covid Human Genetic Effort, Constances cohort, C. Dijon Study, Health-Care Cerba, group Etablissement du Sang study, M. S. Anderson, B. Boisson, V. Beziat, S. Y. Zhang, E. Vandreakos, O. Hermine, A. Pujol, P. Peterson, T. H. Mogensen, L. Rowen, J. Mond, S. Debette, X. de Lamballerie, X. Duval, F. Mentre, M. Zins, P. Soler-Palacin, R. Colobran, G. Gorochov, X. Solanich, S. Susen, J. Martinez-Picado, D. Raoult, M. Vasse, P. K. Gregersen, L. Piemonti, C. Rodriguez-Gallego, L. D. Notarangelo, H. C. Su, K. Kisand, S. Okada, A. Puel, E. Jouanguy, C. M. Rice, P. Tiberghien, Q. Zhang, A. Cobat, L. Abel, and J. L. Casanova. 2021. "Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths." *Sci Immunol* 6 (62). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4340>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34413139>.
- Caillard, S., F. X. Lamy, C. Quelen, J. Dantal, Y. Lebranchu, P. Lang, M. Velten, B. Moulin, and Centers French Transplant. 2012. "Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas." *Am J Transplant* 12 (3): 682-93. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03896.x>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226336>.
- Cappadona, C., V. Rimoldi, E. M. Paraboschi, and R. Asselta. 2023. "Genetic susceptibility to severe COVID-19." *Infect Genet Evol* 110: 105426. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2023.105426>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36934789>.

- Carty, M., C. Guy, and A. G. Bowie. 2021. "Detection of Viral Infections by Innate Immunity." *Biochem Pharmacol* 183: 114316. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114316>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33152343>.
- Casanova, J. L., and L. Abel. 2022. "From rare disorders of immunity to common determinants of infection: Following the mechanistic thread." *Cell* 185 (17): 3086-3103.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.004>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35985287>.
- CDC. "People at Higher Risk of Flu Complications." Accessed 2022-09-08.
<https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>.
- Chatzis, O., S. Darbre, J. Pasquier, P. Meylan, O. Manuel, J. D. Aubert, M. Beck-Popovic, S. Masouridi-Levrat, M. Ansari, L. Kaiser, K. M. Posfay-Barbe, and S. A. Asner. 2018. "Burden of severe RSV disease among immunocompromised children and adults: a 10 year retrospective study." *BMC Infect Dis* 18 (1): 111. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3002-3>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29510663>.
- Coleman, B. L., S. A. Fadel, T. Fitzpatrick, and S. M. Thomas. 2018. "Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis." *Influenza Other Respir Viruses* 12 (1): 22-29.
<https://doi.org/10.1111/irv.12504>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29197154>.
- Collins, J. P., A. P. Campbell, K. Openo, M. M. Farley, C. N. Cummings, M. Hill, W. Schaffner, M. L. Lindegren, A. Thomas, L. Billing, N. Bennett, N. Spina, M. Bargsten, R. Lynfield, S. Eckel, P. Ryan, K. Yousey-Hindes, R. Herlihy, P. D. Kirley, S. Garg, and E. J. Anderson. 2020. "Outcomes of Immunocompromised Adults Hospitalized With Laboratory-confirmed Influenza in the United States, 2011-2015." *Clin Infect Dis* 70 (10): 2121-2130.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciz638>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31298691>.
- Cox, R. J., and K. A. Brokstad. 2020. "Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19." *Nat Rev Immunol* 20 (10): 581-582. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00436-4>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32839569>.
- Deutsch, Y. E., T. Tadmor, E. R. Podack, and J. D. Rosenblatt. 2011. "CD30: an important new target in hematologic malignancies." *Leuk Lymphoma* 52 (9): 1641-54.
<https://doi.org/10.3109/10428194.2011.574761>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21619423>.
- Dowd, J. B., T. Palermo, J. Brite, T. W. McDade, and A. Aiello. 2013. "Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010." *PLoS One* 8 (5): e64921.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064921>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23717674>.
- ECDC. "Risk groups for severe influenza." Accessed 2022-08-09.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/risk-groups>.
- Engels, E. A., R. M. Pfeiffer, J. F. Fraumeni, Jr., B. L. Kasiske, A. K. Israni, J. J. Snyder, R. A. Wolfe, N. P. Goodrich, A. R. Bayakly, C. A. Clarke, G. Copeland, J. L. Finch, M. L. Fleissner, M. T. Goodman, A. Kahn, L. Koch, C. F. Lynch, M. M. Madeleine, K. Pawlish, C. Rao, M. A. Williams, D. Castenson, M. Curry, R. Parsons, G. Fant, and M. Lin. 2011. "Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients." *JAMA* 306 (17): 1891-901.
<https://doi.org/10.1001/jama.2011.1592>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045767>.
- Everly, M. J., R. D. Bloom, D. E. Tsai, and J. Trofe. 2007. "Posttransplant lymphoproliferative disorder." *Ann Pharmacother* 41 (11): 1850-8. <https://doi.org/10.1345/aph.1G706>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17940127>.
- Farrell, P. J. 2019. "Epstein-Barr Virus and Cancer." *Annu Rev Pathol* 14: 29-53.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-013023>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125149>.
- Fernandes, D. M., C. R. Oliveira, S. Guerguis, R. Eisenberg, J. Choi, M. Kim, A. Abdelhemid, R. Agha, S. Agarwal, J. L. Aschner, J. R. Avner, C. Ballance, J. Bock, S. M. Bhavsar, M. Campbell, K. N. Clouser, M. Gesner, D. L. Goldman, M. R. Hammerschlag, S. Hymes, A. Howard, H. J. Jung, S. Kohlhoff, T. Kojaoghlanian, R. Lewis, S. Nachman, S. Naganathan, E. Paintsil, H. Pall, S. Sy, S. Wadowski, E. Zirinsky, M. D. Cabana, B. C. Herold, and Covid-Research Consortium Tri-State Pediatric. 2021. "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth." *J Pediatr* 230: 23-31 e10.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.016>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33197493>.

- Fujimoto, A., and R. Suzuki. 2020. "Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Pathogenesis, Risk Factors and Clinical Outcomes." *Cancers (Basel)* 12 (2). <https://doi.org/10.3390/cancers12020328>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32024048>.
- Garazzino, S., A. Lo Vecchio, L. Pierantoni, F. I. Calo Carducci, F. Marchetti, A. Meini, E. Castagnola, G. Vergine, D. Dona, S. Bosis, I. Dodi, E. Venturini, E. Felici, R. Giaccherio, M. Denina, L. Pierri, G. Nicolini, C. Montagnani, A. Krzysztofiak, S. Bianchini, C. Marabotto, P. A. Tovo, G. Pruccoli, M. Lanari, A. Villani, G. Castelli Gattinara, and Sitip- S. I. P. Pediatric Infection Study Group Italian. 2021. "Epidemiology, Clinical Features and Prognostic Factors of Pediatric SARS-CoV-2 Infection: Results From an Italian Multicenter Study." *Front Pediatr* 9: 649358.
<https://doi.org/10.3389/fped.2021.649358>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33796491>.
- Gates M, Pillay J, Wingert A, Guitard S, Rahman S, Zakher B, Gates A, Hartling L. 2021. "Risk factors associated with severe outcomes of COVID-19: An updated rapid review to inform national guidance on vaccine prioritization in Canada." *medRxiv*.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.04.23.21256014>.
- Ghobrial, I. M., T. M. Habermann, W. R. Macon, K. M. Ristow, T. S. Larson, R. C. Walker, S. M. Ansell, G. J. Gores, M. D. Stegall, and C. G. McGregor. 2005. "Differences between early and late posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant patients: are they two different diseases?" *Transplantation* 79 (2): 244-7.
<https://doi.org/10.1097/01.tp.0000144335.39913.5c>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665775>.
- Gill, P. J., H. F. Ashdown, K. Wang, C. Heneghan, N. W. Roberts, A. Harnden, and S. Mallett. 2015. "Identification of children at risk of influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis." *Lancet Respir Med* 3 (2): 139-149.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70252-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70252-8).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25481379>.
- Gregory, C. D., C. F. Edwards, A. Milner, J. Wiels, M. Lipinski, M. Rowe, T. Tursz, and A. B. Rickinson. 1988. "Isolation of a normal B cell subset with a Burkitt-like phenotype and transformation in vitro with Epstein-Barr virus." *Int J Cancer* 42 (2): 213-20.
<https://doi.org/10.1002/ijc.2910420212>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2841246>.
- Gross, T. G., M. A. Orjuela, S. L. Perkins, J. R. Park, J. C. Lynch, M. S. Cairo, L. M. Smith, and R. J. Hayashi. 2012. "Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a Children's Oncology Group Report." *Am J Transplant* 12 (11): 3069-75.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04206.x>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883417>.
- Haque, T., T. Chaggar, J. Schafers, C. Atkinson, K. A. McAulay, and D. H. Crawford. 2011. "Soluble CD30: a serum marker for Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative diseases." *J Med Virol* 83 (2): 311-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.21953>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21181928>.
- Harwood, R., H. Yan, N. Talawila Da Camara, C. Smith, J. Ward, C. Tudur-Smith, M. Linney, M. Clark, E. Whittaker, D. Saatci, P. J. Davis, K. Luyt, E. S. Draper, S. E. Kenny, L. K. Fraser, and R. M. Viner. 2022. "Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: A systematic review and individual patient meta-analysis." *EClinicalMedicine* 44: 101287.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101287>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35169689>.
- Hill, B. T., R. R. Tubbs, and M. R. Smith. 2015. "Complete remission of CD30-positive diffuse large B-cell lymphoma in a patient with post-transplant lymphoproliferative disorder and end-stage renal disease treated with single-agent brentuximab vedotin." *Leuk Lymphoma* 56 (5): 1552-3.
<https://doi.org/10.3109/10428194.2014.911865>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717110>.
- Horwitz, S. M., R. H. Advani, N. L. Bartlett, E. D. Jacobsen, J. P. Sharman, O. A. O'Connor, T. Siddiqi, D. A. Kennedy, and Y. Oki. 2014. "Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin." *Blood* 123 (20): 3095-100. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-542142>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652992>.
- Koch J, Piechotta V, Berner R, Bogdan C, Burchard G, Heininger U, Hummers E, von Kries R, Ledig T, Littmann M, Meerpohl J, Mertens T, Röbl-Mathieu M, van der Sande M, Sander L E, Terhardt M, Überla K, Vygen-Bonnet S, Wichmann O, Wicker S, Wiedermann-Schmidt U, Widders G, Zepp F.

2023. "Empfehlung der STIKO zur Implementierung der COVID-19-Impfung in die Empfehlungen der STIKO 2023 und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung." *Epidemiologisches Bulletin* (21). <https://doi.org/0.25646/11461.3>.
- Kompaniyets, L., N. T. Agathis, J. M. Nelson, L. E. Preston, J. Y. Ko, B. Belay, A. F. Pennington, M. L. Danielson, C. L. DeSisto, J. R. Chevinsky, L. Z. Schieber, H. Yusuf, J. Baggs, W. R. Mac Kenzie, K. K. Wong, T. K. Boehmer, A. V. Gundlapalli, and A. B. Goodman. 2021. "Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children." *JAMA Netw Open* 4 (6): e2111182. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11182>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34097050>.
- Latour, S., and A. Fischer. 2019. "Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases." *Immunol Rev* 291 (1): 174-189. <https://doi.org/10.1111/imr.12791>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31402499>.
- Liang, Y., M. Cucchetti, R. Roncagalli, T. Yokosuka, A. Malzac, E. Bertasio, J. Imbert, I. J. Nijman, M. Suchanek, T. Saito, C. Wulfig, B. Malissen, and M. Malissen. 2013. "The lymphoid lineage-specific actin-uncapping protein Rltpr is essential for costimulation via CD28 and the development of regulatory T cells." *Nat Immunol* 14 (8): 858-66. <https://doi.org/10.1038/ni.2634>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23793062>.
- Lucas, C., P. Wong, J. Klein, T. B. R. Castro, J. Silva, M. Sundaram, M. K. Ellingson, T. Mao, J. E. Oh, B. Israelow, T. Takahashi, M. Tokuyama, P. Lu, A. Venkataraman, A. Park, S. Mohanty, H. Wang, A. L. Wyllie, C. B. F. Vogels, R. Earnest, S. Lapidus, I. M. Ott, A. J. Moore, M. C. Muenker, J. B. Fournier, M. Campbell, C. D. Odio, A. Casanovas-Massana, Impact Team Yale, R. Herbst, A. C. Shaw, R. Medzhitov, W. L. Schulz, N. D. Grubaugh, C. Dela Cruz, S. Farhadian, A. I. Ko, S. B. Omer, and A. Iwasaki. 2020. "Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19." *Nature* 584 (7821): 463-469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32717743>.
- Magg, T., T. Schober, C. Walz, J. Ley-Zaporozhan, F. Facchetti, C. Klein, and F. Hauck. 2018. "Epstein-Barr Virus(+) Smooth Muscle Tumors as Manifestation of Primary Immunodeficiency Disorders." *Front Immunol* 9: 368. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00368>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29535735>.
- Magg, T., A. Shcherbina, D. Arslan, M. M. Desai, S. Wall, V. Mitsialis, R. Conca, E. Unal, N. Karacabey, A. Mukhina, Y. Rodina, P. D. Taur, D. Illig, B. Marquardt, S. Hollizeck, T. Jeske, F. Gothe, T. Schober, M. Rohlf, S. Koletzko, E. Lurz, A. M. Muise, S. B. Snapper, F. Hauck, C. Klein, and D. Kotlarz. 2019. "CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease." *Inflamm Bowel Dis* 25 (11): 1788-1795. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz103>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31115454>.
- Martro, E., M. Bulterys, J. A. Stewart, T. J. Spira, M. J. Cannon, T. D. Thacher, R. Bruns, P. E. Pellett, and S. C. Dollard. 2004. "Comparison of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus seropositivity among children in areas endemic and non-endemic for Kaposi's sarcoma." *J Med Virol* 72 (1): 126-31. <https://doi.org/10.1002/jmv.10548>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14635020>.
- Min, J., W. Liu, and J. Li. 2022. "Emerging Role of Interferon-Induced Noncoding RNA in Innate Antiviral Immunity." *Viruses* 14 (12). <https://doi.org/10.3390/v14122607>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36560611>.
- Mynarek, M., T. Schober, U. Behrends, and B. Maecker-Kolhoff. 2013. "Posttransplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation." *Clin Dev Immunol* 2013: 814973. <https://doi.org/10.1155/2013/814973>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24174972>.
- O'Driscoll, M., G. Ribeiro Dos Santos, L. Wang, D. A. T. Cummings, A. S. Azman, J. Paireau, A. Fontanet, S. Cauchemez, and H. Salje. 2021. "Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2." *Nature* 590 (7844): 140-145. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2918-0>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33137809>.
- Oliveira, E. A., E. A. Colosimo, E. Silva A. C. Simoes, R. H. Mak, D. B. Martelli, L. R. Silva, H. Martelli-Junior, and M. C. L. Oliveira. 2021. "Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database." *Lancet Child Adolesc Health* 5 (8): 559-568. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00134-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00134-6). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34119027>.
- Ostendorf, B. N., M. A. Patel, J. Bilanovic, H. H. Hoffmann, S. E. Carrasco, C. M. Rice, and S. F. Tavazoie. 2022. "Common human genetic variants of APOE impact murine COVID-19

- mortality." *Nature* 611 (7935): 346-351. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05344-2>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36130725>.
- Ouldali, N., D. D. Yang, F. Madhi, M. Levy, J. Gaschignard, I. Craiu, T. Guiddir, C. Schweitzer, A. Wiedemann, M. Lorrot, A. S. Romain, A. Garraffo, H. Haas, S. Rouget, L. de Pontual, C. Aupiais, A. Martinot, J. Toubiana, L. Dupic, P. Minodier, M. Passard, A. Belot, C. Levy, S. Bechet, C. Jung, M. Sarakbi, S. Ducrocq, N. Danekova, I. Jhaouat, O. Vignaud, N. Garrec, E. Caron, R. Cohen, V. Gajdos, F. Angoulvant, and Pandor study investigator group of the. 2021. "Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection." *Pediatrics* 147 (3).
<https://doi.org/10.1542/peds.2020-023432>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33323493>.
- Pan-Hammarstrom, Q., and J. L. Casanova. 2023. "Human genetic and immunological determinants of SARS-CoV-2 and Epstein-Barr virus diseases in childhood: Insightful contrasts." *J Intern Med*.
<https://doi.org/10.1111/joim.13628>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36906905>.
- Paranjothi, S., R. D. Yusen, M. D. Kraus, J. P. Lynch, G. A. Patterson, and E. P. Trulock. 2001. "Lymphoproliferative disease after lung transplantation: comparison of presentation and outcome of early and late cases." *J Heart Lung Transplant* 20 (10): 1054-63.
[https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(01\)00314-x](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(01)00314-x).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595560>.
- Parker, A., K. Bowles, J. A. Bradley, V. Emery, C. Featherstone, G. Gupte, R. Marcus, J. Parameshwar, A. Ramsay, C. Newstead, Haematology Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in, and Society British Transplantation. 2010. "Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines." *Br J Haematol* 149 (5): 675-92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08161.x>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408847>.
- Parlakpınar, H., and M. Gunata. 2021. "Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs." *Immunopharmacol Immunotoxicol* 43 (6): 651-665. <https://doi.org/10.1080/08923973.2021.1966033>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34415233>.
- Patel, M., J. Chen, S. Kim, S. Garg, B. Flannery, Z. Haddadin, D. Rankin, N. Halasa, H. K. Talbot, and C. Reed. 2020. "Analysis of MarketScan Data for Immunosuppressive Conditions and Hospitalizations for Acute Respiratory Illness, United States." *Emerg Infect Dis* 26 (8): 1720-1730. <https://doi.org/10.3201/eid2608.191493>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348234>.
- Primorac, D., K. Vrdoljak, P. Brlek, E. Pavelic, V. Molnar, V. Maticic, I. Erceg Ivkovic, and M. Parcina. 2022. "Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2." *Front Immunol* 13: 848582. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.848582>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35603211>.
- Pro, B., R. Advani, P. Brice, N. L. Bartlett, J. D. Rosenblatt, T. Illidge, J. Matous, R. Ramchandren, M. Fanale, J. M. Connors, Y. Yang, E. L. Sievers, D. A. Kennedy, and A. Shustov. 2012. "Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study." *J Clin Oncol* 30 (18): 2190-6.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0402>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614995>.
- Public-Health-England. 2021. "JCVI issues updated advice on COVID-19 vaccination of children aged 12 to 15." Accessed 09/03/2021). <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-vaccination-of-children-aged-12-to-15>.
- Schober, T., C. Caya, M. Barton, A. Bayliss, A. Bitnun, J. Bowes, H. Brenes-Chacon, J. Bullard, S. Cooke, T. Dewan, R. Dwilow, T. El Tal, C. Foo, P. Gill, B. Haghighi Aski, F. Kakkar, J. Lautermilch, M. A. Lefebvre, K. Leifso, N. Le Saux, A. Lopez, A. Manafi, J. Merckx, S. K. Morris, A. Nateghian, L. Panetta, D. Petel, D. Piche, R. Purewal, L. Restivo, A. Roberts, M. Sadarangani, R. Scuccimari, A. Soriano-Fallas, S. Tehseen, K. A. Top, R. Ulloa-Gutierrez, I. Viel-Therault, J. Wong, C. Yea, A. Yeh, A. Yock-Corrales, J. L. Robinson, and J. Papenburg. 2022. "Risk factors for severe PCR-positive SARS-CoV-2 infection in hospitalised children." *BMJ Paediatr Open* 6 (1).
<https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001440>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36053578>.
- Schober, T., T. Framke, A. Grosshennig, C. Klein, H. Kreipe, and B. Maecker-Kolhoff. 2015. "CD30 in pediatric post-transplant lymphoproliferative disease after solid organ transplant: characterization of a new therapeutic target." *Leuk Lymphoma* 56 (3): 832-3.

- <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.941837>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242095>.
- Schober, T., T. Framke, H. Kreipe, T. F. Schulz, A. Grosshennig, K. Hussein, U. Baumann, L. Pape, S. Schubert, A. M. Wingen, T. Jack, A. Koch, C. Klein, and B. Maecker-Kolhoff. 2013. "Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients." *Transplantation* 95 (1): 240-6. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318277e344>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222898>.
- Sinilaite, A., and J. Papenburg. 2022. "Summary of the National Advisory Committee on Immunization (NACI) Seasonal Influenza Vaccine Statement for 2022-2023." *Can Commun Dis Rep* 48 (9): 373-382. <https://doi.org/https://doi.org/10.14745/ccdr.v48i09a01>.
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2022-48/issue-9-september-2022/summary-national-advisory-committee-immunization-naci-seasonal-influenza-vaccine-statement-2022-2023.html>.
- Swann, O. V., K. A. Holden, L. Turtle, L. Pollock, C. J. Fairfield, T. M. Drake, S. Seth, C. Egan, H. E. Hardwick, S. Halpin, M. Girvan, C. Donohue, M. Pritchard, L. B. Patel, S. Ladhani, L. Sigfrid, I. P. Sinha, P. L. Olliaro, J. S. Nguyen-Van-Tam, P. W. Horby, L. Merson, G. Carson, J. Dunning, P. J. M. Openshaw, J. K. Baillie, E. M. Harrison, A. B. Docherty, M. G. Semple, and Isaric C. Investigators. 2020. "Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study." *BMJ* 370: m3249. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3249>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32960186>.
- Swerdlow, S. H., E. Campo, S. A. Pileri, N. L. Harris, H. Stein, R. Siebert, R. Advani, M. Ghielmini, G. A. Salles, A. D. Zelenetz, and E. S. Jaffe. 2016. "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms." *Blood* 127 (20): 2375-90. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980727>.
- Tangye, S. G., W. Al-Herz, A. Bousfiha, C. Cunningham-Rundles, J. L. Franco, S. M. Holland, C. Klein, T. Morio, E. Oksenhendler, C. Picard, A. Puel, J. Puck, M. R. J. Seppanen, R. Somech, H. C. Su, K. E. Sullivan, T. R. Torgerson, and I. Meyts. 2022. "Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee." *J Clin Immunol* 42 (7): 1473-1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35748970>.
- Tangye, S. G., and S. Latour. 2020. "Primary immunodeficiencies reveal the molecular requirements for effective host defense against EBV infection." *Blood* 135 (9): 644-655. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000928>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31942615>.
- Ting, J. P., and J. Trowsdale. 2002. "Genetic control of MHC class II expression." *Cell* 109 Suppl: S21-33. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00696-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00696-7).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983150>.
- Trappe, R., S. Oertel, V. Leblond, P. Mollee, M. Sender, P. Reinke, R. Neuhaus, H. Lehmkuhl, H. A. Horst, G. Salles, F. Morschhauser, A. Jaccard, T. Lamy, M. Leithauser, H. Zimmermann, I. Anagnostopoulos, M. Raphael, H. Riess, S. Choquet, Ptd Study Group German, and Ptd Network European. 2012. "Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLT-1 trial." *Lancet Oncol* 13 (2): 196-206. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70300-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70300-X).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173060>.
- Uyeki, T. M., D. S. Hui, M. Zambon, D. E. Wentworth, and A. S. Monto. 2022. "Influenza." *Lancet* 400 (10353): 693-706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00982-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00982-5).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36030813>.
- Walker, F. C., P. R. Sridhar, and M. T. Baldrige. 2021. "Differential roles of interferons in innate responses to mucosal viral infections." *Trends Immunol* 42 (11): 1009-1023. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.09.003>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34629295>.
- WHO. "Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022." Accessed 2022-08-09. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9719>.
- . 2021. "COVID-19 Vaccines Advice." Accessed 29/09/2021). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>.

- Williamson, E. J., A. J. Walker, K. Bhaskaran, S. Bacon, C. Bates, C. E. Morton, H. J. Curtis, A. Mehrkar, D. Evans, P. Inglesby, J. Cockburn, H. I. McDonald, B. MacKenna, L. Tomlinson, I. J. Douglas, C. T. Rentsch, R. Mathur, A. Y. S. Wong, R. Grieve, D. Harrison, H. Forbes, A. Schultze, R. Croker, J. Parry, F. Hester, S. Harper, R. Perera, S. J. W. Evans, L. Smeeth, and B. Goldacre. 2020. "Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY." *Nature* 584 (7821): 430-436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32640463>.
- Wong, K. K., S. Jain, L. Blanton, R. Dhara, L. Brammer, A. M. Fry, and L. Finelli. 2013. "Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012." *Pediatrics* 132 (5): 796-804. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1493>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24167165>.
- Wong, Y., M. T. Meehan, S. R. Burrows, D. L. Doolan, and J. J. Miles. 2022. "Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-related cancers." *J Cancer Res Clin Oncol* 148 (1): 31-46. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03824-y>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34705104>.
- Woodruff, R. C., A. P. Campbell, C. A. Taylor, S. J. Chai, B. Kawasaki, J. Meek, E. J. Anderson, A. Weigel, M. L. Monroe, L. Reeg, E. Bye, D. M. Sosin, A. Muse, N. M. Bennett, L. M. Billing, M. Sutton, H. K. Talbot, K. McCaffrey, H. Pham, K. Patel, M. Whitaker, M. McMorrow, F. Havers, and Covid-Net surveillance team. 2021. "Risk Factors for Severe COVID-19 in Children." *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053418>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34686570>.
- Yoshida, M., K. B. Worlock, N. Huang, R. G. H. Lindeboom, C. R. Butler, N. Kumasaka, C. Dominguez Conde, L. Mamanova, L. Bolt, L. Richardson, K. Polanski, E. Madisson, J. L. Barnes, J. Allen-Hyttinen, E. Kilich, B. C. Jones, A. de Wilton, A. Wilbrey-Clark, W. Sungnak, J. P. Pett, J. Weller, E. Prigmore, H. Yung, P. Mehta, A. Saleh, A. Saigal, V. Chu, J. M. Cohen, C. Cane, A. Iordanidou, S. Shibuya, A. K. Reuschl, I. T. Herczeg, A. C. Argento, R. G. Wunderink, S. B. Smith, T. A. Poor, C. A. Gao, J. E. Dematte, Nu Script Study Investigators, G. Reynolds, M. Haniffa, G. S. Bowyer, M. Coates, M. R. Clatworthy, F. J. Calero-Nieto, B. Gottgens, C. O'Callaghan, N. J. Sebire, C. Jolly, P. De Coppi, C. M. Smith, A. V. Misharin, S. M. Janes, S. A. Teichmann, M. Z. Nikolic, and K. B. Meyer. 2022. "Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults." *Nature* 602 (7896): 321-327. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04345-x>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34937051>.
- Younes, A., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, R. Ramchandren, N. L. Bartlett, B. D. Cheson, S. de Vos, A. Forero-Torres, C. H. Moskowitz, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. A. Kennedy, E. L. Sievers, and R. Chen. 2012. "Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* 30 (18): 2183-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0410>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454421>.
- Zachariah, P., C. L. Johnson, K. C. Halabi, D. Ahn, A. I. Sen, A. Fischer, S. L. Banker, M. Giordano, C. S. Manice, R. Diamond, T. B. Sewell, A. J. Schweickert, J. R. Babineau, R. C. Carter, D. B. Fenster, J. S. Orange, T. A. McCann, S. G. Kernie, L. Saiman, and Covid-Management Group Columbia Pediatric. 2020. "Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York." *JAMA Pediatr* 174 (10): e202430. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430>.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492092>.

Abkürzungsverzeichnis

ALCL	Anaplastisches großzelliges Lymphom
aOR	adjustierte Odd Ratio
CAEBV	Chronisch-aktive Epstein-Barr-Virus-Erkrankung
CBR	Capping-Protein-Bindungsregion
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DNA	Desoxyribonuclein-Säure
EBNA	Epstein-Barr nukleäres Antigen
EBV	Epstein-Barr-Virus
HD	Healthy donor; gesunde Spender
HL	Hodgkin-Lymphom
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
IFN	Interferon
IRF	Interferon-Regulatorische Faktoren
IMPACT	Immunization Monitoring Program Active (IMPACT)
LMP	Latentes Membranprotein
MHC	Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex
MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; Multisystemisches Entzündungssyndrom bei Kindern
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
PAMPs	Pathogen-assoziierte molekulare Muster
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PRR	Pattern recognition receptors; Mustererkennung-Rezeptoren
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorders; Post-transplant lymphoproliferative Erkrankungen
RNA	Ribonuclein-Säure
TLR	Toll-like-Rezeptor
VEO-IBD	Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease; sehr früh einsetzende entzündliche Darmerkrankungen
WHO	World Health Organisation; Weltgesundheitsorganisaton

Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

Schober T, Wong K, DeLisle G, Caya C, Brendish JJ, Tristan WC, Dendukuri N, Doan Q, Fontela P, Gore G, Li P, McGeer A, Chloe K, Robinson JL, Suarhana E, Papenburg J

Clinical impact of rapid respiratory virus testing in emergency departments. A systematic review and meta-analysis of randomized trials

JAMA Internal Medicine. Accepted for publication (IF 39 [2022])

Schober T, Morris SK, Bettinger JA, Burton C, Halperin SA, Jadavji T, Kazmi K, Modler J, Sadarangani M, Papenburg J; Canadian Immunization Monitoring Program Active (IMPACT) Investigators

Antibiotic use in children hospitalized for influenza, 2010-2021: the Canadian Immunization Monitoring Program Active (IMPACT)

Infection. 2023 Nov 6. Online ahead of print. (IF 7.5 [2022])

Schober T, Morris SK, Bettinger JA, Bancej C, Burton C, Foo C, Halperin SA, Jadavji T, Kazmi K, Modler J, Sadarangani M, Papenburg

Outcomes of immunocompromised children hospitalized for Influenza, 2010-2021, the Canadian Immunization Monitoring Program Active (IMPACT)

Clinical Microbiology and Infection 2023 Jul;29(7):924-932 (IF 14.2 [2022])

Haas K, Meyer-Buehn M, von Both U, Huebner J, **Schober T**

Decrease in vancomycin MICs and prevalence of hGISA in MRSA and MSSA isolates from a German pediatric tertiary care center

Infection, 2023 Jun;51(3):583-588 (IF 7.5 [2022])

Schober T, Caya C, Barton M, Bayliss A, Bitnun A, Bowes J, Brenes-Chacon H, Bullard J, Cooke S, Dewan T, Dwilow R, El Tal T, Foo C, Gill P, Haghghi Aski B, Kakkar F, Lautermilch J, Lefebvre MA, Leifso K, Le Saux N, Lopez A, Manafi A, Merckx J, Morris SK, Nateghian A, Panetta L, Petel D, Piché D, Purewal R, Restivo L, Roberts A, Sadarangani M, Scuccimarri R,

Soriano-Fallas A, Tehseen S, Top KA, Ulloa-Gutierrez R, Viel-Therault I, Wong J, Yea C, Yeh A, Yock-Corrales A, Robinson JL, Papenburg J.

Risk factors for severe PCR-positive SARS-CoV-2 infection in hospitalised children.

BMJ Paediatr Open. 2022 Aug;6(1) (IF 2.6)

Berger A*, Dangel A*, **Schober T***, Schmidbauer B, Konrad R, Marosevic D, Schubert S, Hoermansdorfer S, Ackermann N, Hueber J, Sing A.

Whole genome sequencing-proven transmission of *Corynebacterium diphtheriae*-caused cutaneous diphtheria in two siblings, Germany, 2018.

Eurosurveillance 2019, 24 (2) (IF 6.54)

Schober T*, Magg T*, Laschinger M, Rohlf M, Linhares ND, Puchalka J, Weisser T, Fehlner K, Mautner J, Walz C, Hussein K, Jaeger G, Kammer B, Schmid I, Bahia M, Pena SD, Behrends U, Belohradsky BH, Klein C, Hauck F.

A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2.

Nat Commun. 2017 Jan 23;8:14209 (IF 12.35)

Schober T, Framke T, Großhennig A, Klein C, Kreipe H, Maecker-Kolhoff B.

CD30 in Pediatric Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease after Solid Organ Transplantation: Characterization of a new therapeutic target.

Leuk Lymphoma 2015 Mar;56(3):832-3 (IF 3.09)

Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Großhennig A, Hussein K, Baumann U, Pape L, Schubert S, Wingen AM, Jack T, Koch A, Klein C, Maecker-Kolhoff B.

Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients.

Transplantation 2013 Jan 15;95(1):240-6 (IF 3.53)

Schober T*, Gryshchenko O*, Huke S*, Baudenbacher F, Potter PD, Knollmann BC.

Myofilament Ca Sensitization Increases Cytosolic Ca Buffering Affinity, Alters Intracellular Ca Homeostasis and Causes Pause-Dependent Ca Triggered arrhythmia.

Circ Res. 2012 Jul 6;111(2):170-9 (IF 11.86)

Baudenbacher F*, **Schober T***, Pinto JR, Sidorov VY, Hilliard F, Solaro JR, Potter JD,

Knollmann BC.

Myofilament Calcium Sensitization Causes Susceptibility To Cardiac Arrhythmia.

J Clin Invest. 2008 Dec;118:3893-903 (IF 16.56)

*geteilte Erstautorenschaft

Originalarbeiten als Koautor

Modler J, Morris SK, Bettinger JA, Bancej C, Burton C, Foo C, Halperin SA, Jadavji T, Kazmi K, Sadarangani M, **Schober T**, Papenburg J.

Canadian Immunization Monitoring Program Active (IMPACT) Investigators

Pediatr Infect Dis J. 2023 Dec 1. Online ahead of print. (IF 3,6 [2022])

Roberts K, Streng A, Goettler D, Hartmann, K, Peter-Kern M, Roggendorf H, Bogdan C, Jilg W, Plentz A, Huebner J, **Schober T**, Liese J.

Medical Student Self-Assessment of Knowledge About Vaccinations and the Quality of Vaccination Training

Dtsch Arztebl Int. 2022; 119: 562-3 (IF 7,7)

Kern A, Kuhlmann PH, Matl S, Ege M, Maison N, Eckert J, von Both U, Behrends U, Anger M, Fruehwald MC, Gerstlauer M, Woelfle J, Neubert A, Melter M, Liese J, Goettler D, Sing A, Liebl B, Huebner J, Klein C; COVID Kids Bavaria Consortium.

Surveillance of Acute SARS-CoV-2 Infections in Elementary Schools and Daycare Facilities in Bavaria, Germany (09/2020-03/2021).

Front Pediatr. 2022 Jul 6;10:888498. (IF 2,6)

Hoch M, Vogel S, Eberle U, Kolberg L, Gruenthaler V, Fingerle V, Ackermann N, Sing A, Liebl B, Huebner J, Kuttiadan S, Rack-Hoch A, Meyer-Buehn M, **Schober T**, von Both U.

Feasibility and Diagnostic Accuracy of Saliva-Based SARS-CoV-2 Screening in Educational Settings and Children Aged <12 Years.

Diagnostics (Basel). 2021 Sep 29;11(10):1797. (IF 3.99)

Hoch M, Vogel S, Kolberg L, Dick E, Fingerle V, Eberle U, Ackermann N, Sing A, Huebner J, Rack-Hoch A, **Schober T**, von Both U.

Weekly SARS-CoV-2 Sentinel Surveillance in Primary Schools, Kindergartens, and Nurseries, Germany, June–November 2020.

Emerg Infect Dis. 2021 Aug;27(8):2192-2196. (IF 16.12)

Araujo da Silva AR, Jaszkowski E, **Schober T**, von Both U, Meyer-Buehn M, Huebner A, Huebner J.

Blood culture sampling rate in hospitalised children as a quality indicator for diagnostic stewardship

Infection. 2020 Aug;48(4):569-575 (IF 3.55)

Hagen A, Eichinger A, Meyer-Buehn M, **Schober T**, Huebner J.

Comparison of antibiotic and acyclovir usage before and after the implementation of an on-site FilmArray meningitis/encephalitis panel in an academic tertiary pediatric hospital: a retrospective observational study.

BMC Pediatr. 2020 Feb 5;20(1):56 (IF 2.12)

Araujo da Silva AR, Jaszkowski E, **Schober T**, von Both U, Meyer-Buehn M, Marques AF, Farkas B, de Abreu BS, di Biase CB, Takahashi JM, de Castro LD, Leal IA, Teixeira CH, Nussbaum CF, Hoffmann F, Huebner J.

Patterns of antimicrobial consumption in neonatal and pediatric intensive care units in Germany and Brazil.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020 Feb;39(2):249-255 (IF 3.27)

Magg T, Shcherbina A, Arslan D, Desai MM, Wall S, Mitsialis V, Conca R, Unal E, Karacabey N, Mukhina A, Rodina Y, Taur PD, Illig D, Marquardt B, Hollizeck S, Jeske T, Gothe F, **Schober T**, Rohlf M, Koletzko S, Lurz E, Muise AM, Snapper SB, Hauck F, Klein C, Kotlarz D.

CARMIL2 Deficiency Presenting as Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease.

Inflamm Bowel Dis. 2019 Oct 18;25(11):1788-1795 (IF 4.26)

Kampers J, Orjuela-Grimm M, **Schober T**, Schulz TF, Stiefel M, Klein C, Koerholz D, Mauz-Koerholz C, Kreipe H, Beier R, Maecker-Kolhoff B.

Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules.

Leuk Lymphoma 2017 Mar;58(3):633-638 (IF 2.64)

Metzelder ML, **Schober T**, Grigull L, Klein C, Kuebler JF, Ure BM, Maecker-Kolhoff B.

The role of laparoscopic techniques in children with suspected post-transplantation lymphoproliferative disorders (PTLD).

J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2011 Oct;21(8):767-70. Epub 2011 Feb 2. (IF 1.40)

Knollmann BC, **Schober T**, Petersen AO, Sirenko SG, Franz MR.

Action Potential Characterization in Intact Mouse Heart: Steady-State Cycle Length Dependence and Electrical Restitution.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007 Jan; 292:H614-21 (IF 3.97)

Knollmann BC, Casimiro MC, Katchman AN, Sirenko SG, **Schober T**, Rong Q, Pfeiffer K, Ebert S.

Isoproterenol Exacerbates a Long QT Phenotype in Kcnq1-deficient Neonatal

Mice: Possible Roles for Human-like Kcnq1 Isoform 1 and I_{Ks} .

J Pharmacol Exp Ther. 2004; 310:311-8 (IF 4.34)

Knollmann BC, Kirchhoff P, Greene AE, Sirenko SG, **Schober T**, Mackow JC,

Fabritz L, Potter JD, Morad M.

Stress-Induced Ventricular Tachycardia In Mice Expressing Mutant Cardiac Troponin T: Role of Afterdepolarizations and Altered Ca^{2+} Transients.

Circ Res. 2003; 92:428-36 (IF 10.12)

Kasuistiken / Case Reports

Tanita K, Hoshino A, Imadome K, Kamiya T, Inoue K, Okano T, Yeh T, Yanagimachi M,

Shiraishi A, Ishimura M, **Schober T**, Rohlf M, Takagi M, Imai K, Takada H, Ohga S, Klein C,

Morio T, Kanegane H.

Epstein-Barr virus-associated $\gamma\delta$ T-cell lymphoproliferative disorder associated with hypomorphic IL2RG mutation.

Front Pediatr. 2019, 7:15 (IF 2.63)

Übersichtsartikel / Reviews

Magg T, **Schober T**, Walz C, Ley-Zaporozhan J, Facchetti F, Klein C, Hauck F.

Epstein-Barr Virus⁺ Smooth Muscle Tumors as Manifestation of Primary Immunodeficiency Disorders.

Front Immunol. 2018; 9:368 (IF 4.72)

Mynarek M, **Schober T**, Behrends U, Maecker-Kolhoff B.

Posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) after pediatric solid organ transplantation.

Clin Dev Immunol. 2013;2013:814973 (IF 2.93)

Schober T, Knollmann BC.

Exercise After Myocardial Infarction Improves Contractility and Decreases Myofilament Ca²⁺ Sensitivity.

Circ Res. 2007; 100:937-9 (IF 9.72)

Buchkapitel / Book Chapters

Pediatric Stroke Manual – Schlaganfall im Neugeborenen- und Kindesalter.

1. Auflage Kohlhammer 2018

Kapitel als Erst-/Letztautor: Genetik - Immunologie

Pädiatrische Neurologie.

2. Auflage Kohlhammer 2023

Kapitel als Erst-/Letztautor: Hirnabszess

Sonstige Veröffentlichungen

Coronakrise: Kinder haben das Recht auf Bildung

Schober T, Rack-Hoch A, Kern A, von Both U, Hübner J

Dtsch Arztebl 117 (19), A990-A994 (IF 5,59)

Danksagung

An erster Stelle mochte ich mich bei meiner Familie bedanken: meiner Frau Birgit und unseren Kindern Annie und Hannes. Danke für die Geduld und beständige und verständnisvolle Unterstützung, die es mir ermöglichten diese Arbeit abzuschließen.

Meine Eltern haben mir die Möglichkeiten und Chancen geboten, mich zu dem Menschen zu entwickeln, der ich heute bin. Ohne sie hätte ich diesen Weg nicht beschreiten und dieses Ziel auch nie erreichen können. Danke!

Ich hatte das Glück wunderbare Mentoren zu haben: Björn Knollmann hat mein Interesse an der Forschung geweckt und mir die Grundlagen wissenschaftlichen Arbeiten vermittelt. Britta Maecker-Kolhoff hat mich für chronischen Infektionskrankheiten bei immunkompromittierten Kindern begeistert. Christoph Klein hat mich für die Grundlagenforschung motiviert, mein Verständnis von Forschung geprägt und mich auf meinem weiteren Weg nachhaltig unterstützt. Mit Johannes Hübner habe ich ein neues „Zuhause“ in der Infektiologie und der Mikrobiologie gefunden. Bei Jesse Papenburg konnte ich dieses ausbauen und mein Forschungsprofil um die Epidemiologie erweitern. Alle sind nicht nur wunderbare fachliche Mentoren, sondern auch menschliche Vorbilder, die mich persönlich geprägt haben.

Schließlich danke ich den unzähligen Kolleginnen und Kollegen, die mich in Klinik und Forschung begleitet haben. Wir haben viel gearbeitet, aber auch gelacht und vor allem viel voneinander gelernt.

“It needs a village to raise a child” (Afrikanisches Sprichwort)