

COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen

COVID-19 in children and adolescents

Autoren

Susanna Felsenstein¹, Christian M. Hedrich^{2,3}

Institute

- 1 Department of Infectious Diseases and Immunology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust Hospital, Liverpool, UK
- 2 Department of Women's & Children's Health, Institute of Life Course and Medical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK
- 3 Department of Rheumatology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust Hospital, Liverpool, UK

Schlüsselwörter

COVID, SARS-CoV-2, Kinder, Inflammation, Therapie, Pathologie

Keywords

COVID, SARS-CoV-2, children, inflammation, treatment, pathology

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1255-8937>
arthritis + rheuma 2020; 40: 347–357

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0176-5167

Korrespondenzadresse

Christian Hedrich, MD, PhD
Institute in the Park, Alder Hey Children's NHS Foundation
Trust Hospital, East Prescott Road, Liverpool, L14 5AB
Großbritannien
christian.hedrich@liverpool.ac.uk

ZUSAMMENFASSUNG

Das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 ist der Auslöser von COVID-19, einer Erkrankung, die Millionen von Menschenleben weltweit bedroht. Ca. 10–20% aller Erwachsenen mit COVID-19 entwickeln schwere oder lebensbedrohliche Verläufe, die von

Akutem Atemnotsyndrom (ARDS), Koagulopathie und/oder Zytokinsturm gekennzeichnet sind. Kinder und Jugendliche haben ein geringeres Risiko, symptomatisch zu erkranken und/oder schwere Verläufe zu entwickeln, was vermuten lässt, dass es altersabhängige Wirtsmechanismen gibt, die schweren Verläufen entgegenwirken könnten. Obwohl kürzlich hochinflammatorische, teils lebensbedrohliche Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen beschrieben wurden und viel Beachtung fanden, bleiben sie insgesamt bisher relativ selten. Ob Kinder signifikant zur Transmission auf Populationsebene beitragen, ist unklar, muss aber zumindest weiter angenommen werden. Mehrere Hypothesen versuchen Unterschiede im Hinblick auf klinischen Verlauf und Erkrankungsrisiko zwischen den Altersgruppen und einzelnen Individuen zu erklären. Dieser Artikel fasst den aktuellen Wissensstand zur Immunpathogenese von COVID-19 mit Fokus auf das Kindes- und Jugendalter zusammen.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is the pathogen causing COVID-19, a pandemic threatening millions of lives globally. Children and young people (CYP) usually do not develop severe disease. However, a minority of CYP contracting SARS-CoV-2 infections have been reported to develop severe hyper-inflammatory phenotypes. Host mechanisms centrally contribute to disease pathology and resulting clinical phenotypes. Several hypotheses try to explain age-related differences in disease presentation and severity, including prevalence of seasonal coronavirus infections in CYP and cross-relative antibodies, and co-clearance with other virus infections. Furthermore, high expression of transmembrane ACE2 may modulate inflammation in children while mediating infection of epithelial cells. Further protective mechanisms in CYP may include recent vaccinations and a diverse T cell repertoire. Thus, it remains an important, but unanswered question whether CYP significantly contribute to community transmission. Here, the authors review age-related host factors in COVID-19, and address the confusion around seropositivity and immunity.

Das neuartige Coronavirus SARS-CoV2 ist das Pathogen, welches für COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) verantwortlich ist und (spätestens) zu Beginn des Jahres 2020 eine Pandemie auslöste, die aktuell das Leben von Millionen Menschen weltweit bedroht. Ungefähr 10–20% aller Erwachsenen COVID-19 Patienten entwi-

ckeln einen schweren oder lebensbedrohenden Krankheitsverlauf, der durch ein akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) und/oder klinische und laborchemische Zeichen eines Zytokinsturmes gekennzeichnet ist [1]. Kinder und Jugendliche entwickeln deutlich seltener als Erwachsene schwere Symp-

tome, was die Frage aufwirft, ob altersspezifische Variablen einen protektiven Einfluss auf den Krankheitsausbruch und Verlauf haben könnten [2]. Tatsächlich treten schweres ARDS und/oder ein Zytokinsturm im Rahmen von COVID-19 zumeist bei älteren Patienten und Menschen mit Vorerkrankungen auf. Obwohl zuletzt in Europa und Nordamerika Verläufe mit Hyperinflammationssyndromen im Kindesalter berichtet wurden, haben Kinder insgesamt ein deutlich niedrigeres Risiko, schwere Symptome oder Komplikationen zu entwickeln und die Hospitalisations- und Todesraten sind insgesamt niedrig [2].

Die Assoziation von schweren Krankheitsverläufen mit hohem Lebensalter spiegelt die Situation der SARS-Epidemie in Nordamerika und Südostasien in den Jahren 2002–2003 wider. Weniger als 5 % der Betroffenen waren damals Kinder; weniger als 1 % der betroffenen Kinder benötigten atemunterstützende Therapien. Zudem zeigten Seroprävalenzstudien, dass subklinische SARS-Infektionen und/oder asymptomatische Übertragungen durch Kinder nicht stattgefunden hatten [3]. Im Gegensatz dazu scheinen Kinder und Jugendliche, SARS-CoV-2-Infektionen zu durchlaufen und auch bei fehlenden oder milden Symptomen die Erkrankung zu übertragen. Zu welchem Ausmaß dies geschieht ist aktuell umstritten und die Diskussion um das Thema ist von politischen Erwägungen z. B. rund um Schulöffnungen geprägt. Der Blick auf epidemiologische Daten von verschiedenen Kontinenten macht jedoch deutlich, dass Kinder und Jugendliche im (diagnostizierten) Patientenpool unterrepräsentiert sind, wahrscheinlich da sich Testungen auf symptomatische Individuen fokussieren und Antikörperbestimmungen/Seroprävalenzstudien ein inkomplettes Bild liefern (s. unten) [2].

Obwohl die Zahl der milden und/oder asymptomatischen Infektionen im Kindes- und Jugendalter unbekannt ist, muss man aktuell zumindest in Betracht ziehen, dass die Infektionsrate bei Kindern ähnlich der im Erwachsenenalter sein kann und die Altersgruppe daher eine Rolle bei der Pathogentransmission spielt.

Infektion und Umgehung des Immunsystems

Obwohl SARS-CoV-2 erst kürzlich als verursachendes Pathogen von COVID-19 identifiziert wurde, haben wir bereits ein recht gutes Verständnis der Infektionsmechanismen. Dies geht insbesondere auf Parallelen mit SARS-CoV und MERS-CoV und Extrapolation von Wissen zurück. SARS-CoV2 teilt ca. 80 % seiner RNA-Sequenz mit SARS-CoV und 50 % mit MERS-CoV [4]. Verglichen zu SARS-CoV hat SARS-CoV-2 eine längere RNA-Sequenz, speziell in der Spike-Protein-kodierenden Region [4]. Daher ist es wahrscheinlich, dass SARS-CoV-2 sehr ähnliche Infektions- und Immunevasionsmechanismen verwendet wie SARS, jedoch weitere Mechanismen vorhanden sind [5].

SARS-CoV und SARS-CoV-2 verwenden das ACE2-Transmembranenzym, um Zellen zu infizieren (► **Abb. 1**) [6]. ACE2 wird in fast allen humanen Organsystemen exprimiert. Speziell hoch ist die Expression auf Surfactant-produzierenden Typ-2-Alveolar-Epithelzellen, Zilien-tragenden und Becherzellen der Luftwege, welche deswegen den wahrscheinlichsten Infektionsweg ausmachen [7–9]. Intestinale Epithelzellen [10], Herzmuskelzellen und Gefäßendothelzellen exprimieren ebenso ACE2 [11], was variable Organbeteiligung erklären könnte. Für SARS-CoV wurde die Infektion von

Monozyten/Makrophagen und T-Zellen beschrieben. Es ist aktuell nicht abschließend geklärt, ob dies auch für SARS-CoV-2 der Fall ist. Zudem ist unklar, welche Rolle ACE2 hierbei spielt, da ACE2 nicht auf allen Immunzellen exprimiert wird. Wahrscheinlich sind daher weitere Infektionsmechanismen beteiligt, z. B. die Phagozytose von Viruspartikeln in Immunkomplexen (► **Abb. 1**) [1, 5, 12].

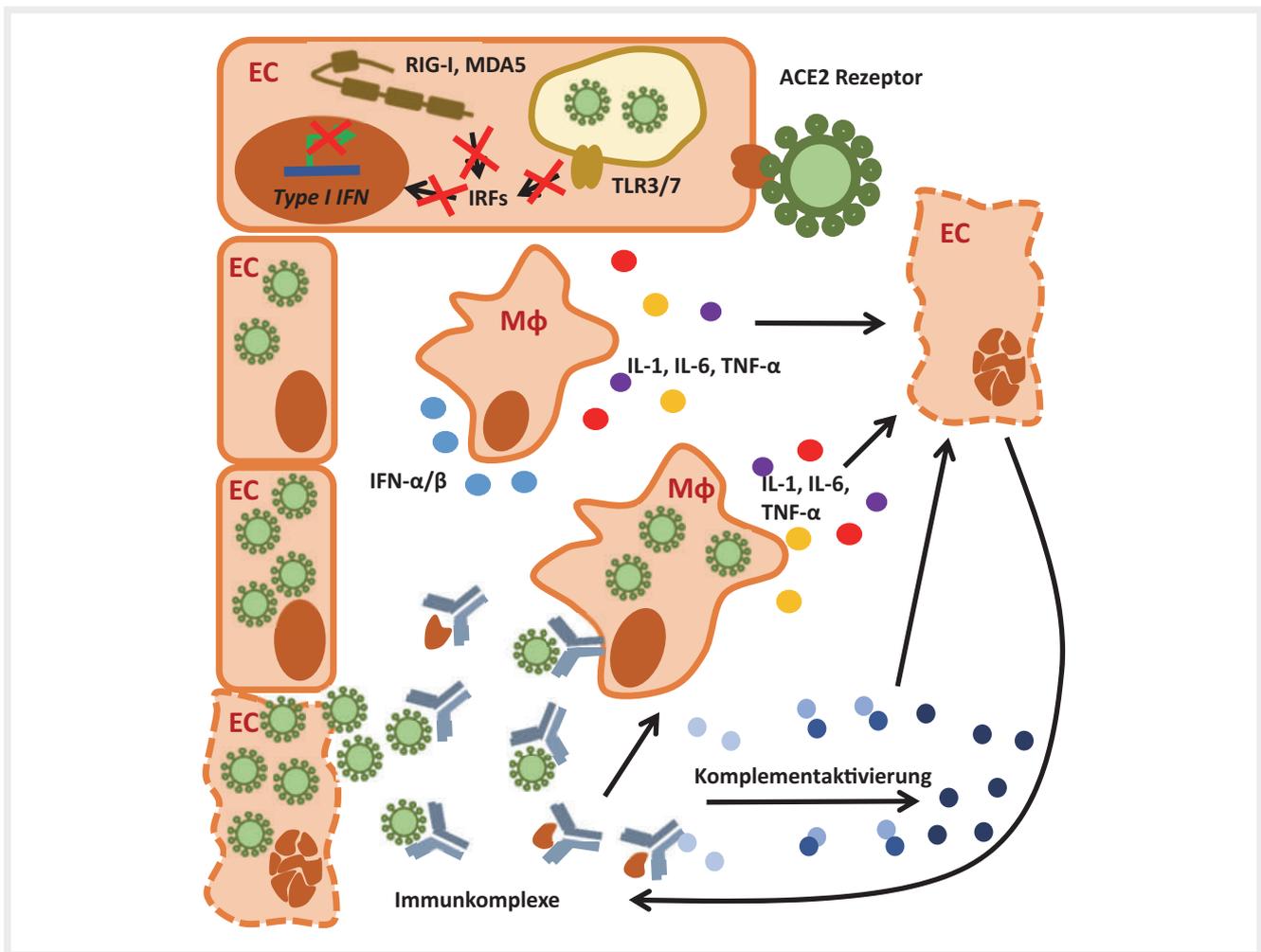
Die Wirtsantwort und Beseitigung von Virusinfektionen beinhaltet die Expression von Typ-I-Interferon (T1IFN) [13] und davon abhängigen Signalen, welche Zellen und Gewebe in einen „antiviralen Status“ versetzen [14]. Zellen erkennen Virusbestandteile anhand sogenannter Pathogen-assoziiertes molekularer Muster (PAMP), wie zum Beispiel Virus-RNA. Diese binden an und aktivieren Rezeptoren (Pattern Recognition Rezeptoren; PRR), was letztendlich in der Aktivierung von inflammatorischen Signalkaskaden resultiert (► **Abb. 1**). RNA-Viren, wie SARS-CoV, SARS-CoV-2 und MERS-CoV, werden von endosomalen RNA-PRR (Toll-like Rezeptoren [TLR-]3 und 7) und/oder zytoplasmatischen RNA-Sensoren (Retinoic Acid-inducible Gen I/RIG-I und Melanoma Differentiation-associated Protein 5/MDA5) erkannt. Die Aktivierung von TLR3/7 resultiert in nukleärer Translokation der Transkriptionsfaktoren NFκB und IRF3, während RIG-I- und/oder MDA5-Aktivierung in der Aktivierung von IRF3 mündet. Dies resultiert dann in der Expression von T1IFN (durch IRF3) und anderen pro-inflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF-α durch NFκB) [5, 15]. T1IFN und andere inflammatorische Zytokine amplifizieren ihre eigene Expression [14–16]. Die Aktivierung dieser angeborenen Immunmechanismen trägt zur erfolgreichen Eingrenzung und Beseitigung der Infektion bei.

Bei einem Teil der Patienten mit SARS-CoV-, MERS-CoV- oder SARS-CoV-2-Infektionen kann das Virus der Immunantwort entkommen, was letztendlich mit einer schwereren Erkrankung und schlechteren Prognose assoziiert ist [17–19]. SARS-CoV verändert die Ubiquitinierung und Degradation von RNA-Sensoren (RIG-I und MDA5) und hemmt die Aktivierung von Mitochondrial Antiviral-Signaling Proteinen (MAVS), welche essenziell für die Aktivierung und nukleäre Translokation von IRF3 als Reaktion auf zytoplasmatische RNA-Sensor-Aktivierung sind. Zudem hemmen SARS-CoV und (wahrscheinlich auch) SARS-CoV-2 die TNF-Rezeptor-assoziierten Faktoren (TRAF) 3 und 6, welche für die Induktion von IRF-3/7 nach Aktivierung von TLR3/7 und/oder RIG-I und MDA-5 zuständig sind [18]. Zu guter Letzt können neuartige Corona-Viren (SARS-CoV, SARS-CoV2) T1IFN-Signalwege unterbrechen, indem sie die Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren der STAT Familie hemmen [15].

Zusammenfassend infizieren neuartige Corona-Viren Wirtszellen durch Ligation des ACE2-Transmembranproteins (Epithelien, einige Immunzellen, etc.) und/oder über Immunkomplexe (Phagozyten). Sie entgehen der Immunantwort durch Unterdrückung angeborener Abwehrmechanismen und können sich so in Epithel- und Immunzellen mehr oder weniger ungestört vermehren.

Warum werden Kinder nicht (schwerer) krank?

Die Frage warum Kinder- und Jugendliche nicht häufiger und schwerer erkranken ist derzeit unklar. Es gibt mehrere Überlegungen und Diskussionsansätze warum dies der Fall ist.



► **Abb. 1** Immunpathogenese von COVID-19. Das SARS-CoV-2-Virus kann Epithelzellen (EC) durch Bindung an das ACE2-Transmembranenzym infizieren. Immunzellen, wie z. B. Makrophagen (Mφ) können auch über virusbeladene Immunkomplexe infiziert werden. SARS-CoV-2 kann der angeborenen antiviralen Immunantwort durch Inhibition von Toll-like Rezeptoren (TLR3 und 7) und/oder zytoplasmatischen RNA-Rezeptoren (RIG-I, MDA5) und dadurch verminderter Typ-I-Interferon-Produktion entgehen. Wenn eine kritische Zahl an Viruskopien in einer Zelle erreicht ist, geht diese unter und setzt Zellbestandteile und Viruskopien in die Umgebung frei. Dies führt zur Bildung von Immunkomplexen, welche Zellbestandteile oder Viruspartikel enthalten können. Virusenthaltende Immunkomplexe können Phagozyten, z. B. Makrophagen (Mφ) infizieren, was in einer massiven und unkontrollierten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, TNF) resultiert. Dies wird als antikörpervermittelte Verstärkung/Antibody dependent Enhancement (ADE) bezeichnet. Immunkomplexe aktivieren zudem die Komplement- und Gerinnungskaskaden und tragen zur Migration und Aktivierung nicht infizierter Immunzellen bei, was zu weiterer Entzündung und Gewebeschaden beiträgt.

Antikörpervermittelte Verstärkung und Immunkomplexe

Asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen im Kindesalter sind verblüffend, da Kinder speziell anfällig für andere virale Atemwegsinfektionen sind. Über 75 % aller Kinder durchlaufen bereits vor ihrem 4. Geburtstag saisonale Coronavirus-Infektionen (nicht SARS-CoV-2!). Interessanterweise nehmen Antikörpertiter gegen saisonale Coronaviren im Verlauf ab, speziell nach dem 60. Geburtstag [20]. Dies ist interessant, da eine begrenzte Kreuzreaktivität zwischen saisonalen Coronaviren und SARS besteht (annehmbar auch SARS-CoV-2). Ein signifikanter Titeranstieg von > 4 als Reaktion auf SARS-Infektionen wurde berichtet und könnte einen immunologischen Recall-Effekt widerspiegeln [21]. Dies ist von speziellem Interesse im Rahmen der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie, da dies die Immunpathologie von COVID-19 beeinflussen könnte:

- Relativ hohe Titer gegen saisonale Coronaviren oder Ko-Infektionen mit anderen respiratorischen Viren könnten speziell bei jungen Kindern zu einer frühen und effizienten Erregerelimination beitragen und so milde oder asymptomatische Verläufe in der Altersgruppe erklären [2, 22, 23].
- Antikörper mit reduzierten blockierenden oder inaktivierenden Eigenschaften oder niedrige bzw. abfallende Antikörpertiter können zur Immunpathogenese durch folgende Mechanismen beitragen (► **Abb. 1**):
 - Durch Bindung an Fcγ-Rezeptoren können funktionelle an (nicht ausreichend spezifische/effektive) Antikörper gebundene Viruspartikel in Immunzellen eindringen und diese infizieren, z. B. Makrophagen. Dieser Mechanismus wird als Antibody-dependent enhancement (ADE), frei übersetzt Antikörper-vermittelte Verstärkung, bezeichnet

[24]. Bei Erkrankungen, bei denen ADE beschrieben wurde, z. B. Denguevirus-Infektionen, inhibieren Viren Typ-I-IFN-Antworten der Wirtszelle und unterdrücken dadurch antivirale Antworten während sie zur Expression proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-6 und TNF- α , beitragen [25, 26]. Dies kann zu massiven Gewebsschäden und systemischer Inflammation beitragen und stellt eine Sorge bei der Impfstoffentwicklung dar, da SARS-CoV-2 Spontanmutationen unterliegt und sich somit im Verlauf der Zeit Antigeneigenschaften verändern.

- Die Produktion von Recall-Antikörperantworten, wie schon bei SARS 2002–2003 berichtet, kann zu Immunkomplex-Deposition, Gewebsschäden und damit assoziierten Symptomen (Immunkomplexvaskulitis, Nierenbeteiligung, etc.) führen [20].

Zusammenfassend könnten Antikörper gegen saisonale Coronaviren einen gewissen Schutz gegen SARS-CoV-2 vermitteln. Sinkende Titer im Erwachsenenalter (speziell bei älteren Menschen) und/oder Recall-Antikörperproduktion können jedoch durch antikörpervermittelte Verstärkung (ADE) und/oder Immunkomplexbildung zur Immunpathologie von COVID-19 beitragen. Wegen Spontanmutationen stellt dies möglicherweise auch die Impfstoffentwicklung vor Probleme.

Die mögliche Rolle von ACE2

Das Transmembranzym ACE2 ist der zelluläre Rezeptor für SARS-CoV-2 [2]. Interindividuell variable ACE2-Expression könnte die Infektionsanfälligkeit und den Krankheitsverlauf beeinflussen (► **Abb. 1**). Preliminäre Daten deuten darauf hin, dass die ACE2-Expression bei Kindern, Jugendlichen und jungen Frauen am höchsten und bei älteren Männern am niedrigsten ist. Im Umkehrschluss finden sich damit die niedrigsten Kopienzahlen bei Individuen mit dem höchsten Erkrankungs- und Komplikationsrisiko [27]. ACE2 ist Teil des ACE2/Angiotensin-(1,3–7)/MAS Systems und wirkt proinflammatorischen Effekten der ACE/Angiotensin-2-Achse entgegen. In diesem Zusammenhang katalysiert ACE2 die Prozessierung von Angiotensin-2 zu Angiotensin-1–7, welche Vasokonstriktion entgegenwirken und Leukozytenmigration, Zytokinexpression und Fibrinogenaktivierung modulieren [28]. Eine hohe Expression von ACE2 könnte daher von Vorteil sein, da Viruspartikel mit Angiotensin-2 um Bindungsstellen konkurrieren. Dies mag es Kindern und Jugendlichen ermöglichen, ausreichend hohe Angiotensin-1–7-Spiegel aufrechtzuerhalten, welche proinflammatorischen Effekten von Angiotensin-2 entgegenwirken.

Zusammenfassend könnte die variable Expression von ACE2 erklären warum Kinder und Jugendliche SARS-CoV-2-Infektionen durchlaufen, (meist) ohne schwere Komplikationen zu entwickeln. Tatsächlich spricht dies auch indirekt gegen die vermutete Annahme, dass Kinder und Jugendliche nicht infektiös sind, da sie wenige oder keine Symptome entwickeln.

Kürzlich stattgefundenene Impfungen und Immunseneszenz

Lebendimpfungen (z. B. Masern oder BCG) vermitteln Infektionsschutz, der über das eigentliche Zielantigen hinausgeht. Dies wird als „heterologe Immunantwort“ bezeichnet und geschieht

vermutlich durch eine Mitaktivierung von angeborenen Immunmechanismen. Nach BCG-Impfungen ist z. B. die Immunreaktion gegen Gelbfieberimpfungen rascher als bei nicht geimpften Individuen und die ex-vivo-Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und TNF- α auf Stimulation mit *S. aureus* oder *Candida* spp. gesteigert. Weiterhin zeigen BCG geimpfte Kinder eine reduzierte Mortalität bei Sepsis, was auf epigenetische Modulationen angeborener Immunmechanismen zurückgeführt wird [29]. Die Frage, ob diese Mechanismen zu unterschiedlicher Durchseuchung und Komplikationshäufigkeit in Regionen innerhalb Deutschlands beiträgt (z. B. „Alte“ vs. „Neue“ Bundesländer) kann aktuell nicht beantwortet werden, da weitere Faktoren wie Reiseaktivität (inklusive Dienstreisen, Urlaubsziele im Winter 2019–2020, etc.), Bevölkerungsdichte, etc. eine Rolle bei der Ausbreitung von COVID-19 einnehmen.

Heterologe Immunantworten können auch nachteilige Effekte auf den Wirt haben. Erwachsene haben Memory-T-Zellen gegen Antigene, zu denen sie nie Kontakt hatten. Dies kann durch Kreuzreaktivität zwischen Antigenen erklärt werden. Solche kreuzreaktiven Memory-T-Zellen können zu einer Einengung der immunologischen Variabilität führen, da „hochaffine“ Klone bevorzugt werden. Eine eingeeengte immunologische Variabilität/Klonalität durch T-Zellen ist eine Kerneigenschaft der sogenannten Immunseneszenz und assoziiert mit Krankheitsprogression und T-Zell-vermitteltem Gewebsschaden bei anderen Viruserkrankungen, so z. B. Virushepatitiden und der infektiösen Mononukleose [30].

Zusammenfassend können kürzlich stattgefundenen Impfungen gegen COVID-19 schützen. Immunseneszenz und die damit verbundene Einengung des immunologischen Spektrums (T-Zellen) in älteren Patienten hingegen könnte zu schweren Krankheitsverläufen beitragen.

COVID-19-assoziierte Inflammations-syndrome im Kindesalter

Obwohl die meisten Kinder und Jugendlichen relativ milde oder sogar asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen durchlaufen, wurden seit April 2020 schwere Erkrankungen im Zusammenhang mit Infektionen berichtet. Obwohl diese hochinflammatorischen Bilder wegen ihrer Schwere in das Zentrum des Medieninteresses gerückt sind, bleiben sie glücklicherweise relativ selten. In der Literatur werden vorwiegend die Akronyme PIMS-TS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV2) [31, 32] und MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) verwandt [33, 34].

Das klinische Bild von PIMS-TS/MIS-C variiert zwischen Patienten, beinhaltet aber stets klinische und laborchemische Zeichen systemischer Entzündung. Weitere, individuell variable Symptome beinhalten myokardiale Beteiligung, arterielle Hypotension und Schock, und bei einigen Patienten Koronararteriendilatationen/Aneurysmen [32].

Ob hochinflammatorische Erkrankungen bei COVID-19 im direkten Zusammenhang mit der Infektion stehen oder postinfektiös sind, bleibt aktuell unklar. Einige Autoren favorisieren die Hypothese, dass die Erkrankung nicht direkt durch das Virus alleine, sondern durch IgG-abhängige Immunmechanismen begünstigt wird, welche als Antikörpervermittelte Verstärkung/Antibody de-

pendent Enhancement (ADE) bezeichnet wird (siehe Kapitel „Antikörpervermittelte Verstärkung und Immunkomplexe“) [2, 22, 35]. Dafür spricht, dass PIMS-TS/MIS-C einige Wochen nach dem Peak der Erkrankungen im Erwachsenenalter auftrat und die meisten Patienten keinen Erregernachweis in Nasopharynx- und/oder Stuhlabstrichen hatten. Da eine signifikante Zahl von Patienten gastrointestinale Symptome aufwies und PCR aus Stuhlabstrichen wenig etabliert ist und nicht bei allen Patienten durchgeführt wurde, kann nicht mit absoluter Sicherheit davon ausgegangen werden, dass nicht doch eine aktive Virusinfektion des Gastrointestinaltrakts vorlag [36]. Antikörpertests waren jedoch bei einem großen Anteil von PIMS-TS/MIS-C-Patienten bereits positiv und wurden innerhalb weniger Wochen negativ. Es wird aktuell davon ausgegangen, dass eine Serokonversion ca. 14 Tage nach Infektion stattfindet [37]. Dies spricht ebenso für Symptombeginn einige Zeit nach der eigentlichen Infektion mit SARS-CoV-2.

Eine weitere mögliche Erklärung für die Entwicklung von PIMS-TS/MIS-C ist mit dem laborchemisch messbaren „Zytokinsturm“ der Patienten verbunden. Eine ungehinderte Virusreplikation im Anfangsstadium der Erkrankung führt nach gewisser Zeit zu Zelluntergang und der Freisetzung von Zellbestandteilen und Viren in den extrazellulären Raum. Dies führt zu Komplementaktivierung, Immunzellrekrutierung und deren Aktivierung und letztlich massiver lokaler und systemischer Entzündung (siehe Kapitel „Antikörpervermittelte Verstärkung und Immunkomplexe“). Zu guter Letzt tragen auch variable T-Zell-Antworten zu individuell unterschiedlichen Krankheitsverläufen bei [2, 22, 35].

Zusammengenommen scheint aber eine frühe lokale Kontrolle der Infektion im oberen Respirationstrakt, welche im Kindesalter mit milden oder keinen Symptomen assoziiert ist, schwere Komplikationen zu verhindern [37]. Vermehrte Virusreplikation bei verzögerter oder durch das Virus selbst inhibierter T11FN-Produktion kann zu den oben genannten Amplifikationsmechanismen (ADE) und/oder Zytokinsturm führen, welche im Vollbild eines PIMS-TS/MIS-C resultieren. Mit größter Wahrscheinlichkeit spielen aktuell nicht bekannte individuelle Faktoren hierbei eine zentrale Rolle und bestimmen die Schwere der Erkrankung und die Häufung von schweren COVID-19-Verläufen bei Menschen mit dunkler Hautfarbe mit [38–40].

Die Therapie von PIMS-TS/MIS-C ist empirisch und basiert nicht auf Studien, sondern auf Erfahrungen mit anderen hochinflammatorischen Erkrankungen mit Multisystembeteiligung und/oder sekundärem Zytokinsturm, z. B. dem Kawasaki-Syndrom. Pharmakologische Interventionen werden in der Regel anhand der persönlichen Erfahrung des Behandlers und der vorliegenden Organbeteiligung gewählt. Sie beinhalten intravenös verabreichte Immunglobuline (z. B. bei Koronararteriendilatation), hochdosierte Kortikosteroide und/oder Zytokinblocker (üblicherweise gegen IL-1, IL-6 oder TNF gerichtet), um die systemische Entzündung zu kontrollieren. Gerinnungshemmende Therapien sollten speziell bei Patienten mit pathologischer Aktivierung der Gerinnungskaskade und/oder Koronararteriendilatation diskutiert werden. Supportive Maßnahmen, inklusive Volumentherapie, Kreislaufunterstützung durch inotrope Substanzen, mechanische Beatmung und ggf. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und/oder andere Maßnahmen können im Einzelfall nötig sein [22, 23, 31, 32, 35, 41].

Zusammenfassend können bei Kindern und Jugendlichen in seltenen Fällen hochinflammatorische Krankheitsbilder im Rahmen von COVID-19 auftreten, welche als PIMS-TS oder MIS-C bezeichnet werden. Die Zusammensetzung, der zeitliche Ablauf und die Stärke der Immunantwort scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen [42]. Der relative Anteil von angeborenen, durch Antikörper vermittelten (ADE) und adaptiv zellulären Mechanismen bleibt aktuell unklar; individuelle/genetische Faktoren spielen jedoch wahrscheinlich eine signifikante Rolle.

COVID-19 bei Patienten mit systemischen inflammatorischen/Autoimmun-Erkrankungen

Berichte über den klinischen Verlauf und die Prognose von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen mit systemisch inflammatorischen/Autoimmun-Erkrankungen sind preliminär [2].

Generell ist festzustellen, dass Kinder und Jugendliche mit Autoimmunerkrankungen als Resultat der generellen Immundysregulation im Rahmen der Grunderkrankung und als Nebenwirkung immunmodulierender Therapien ein gesteigertes Infektionsrisiko aufweisen [43–54]. Immunantworten auf Virusinfektionen und Impfungen sind oft abgeschwächt, Infektionen häufiger und die Virusausscheidung in der Regel verlängert [55–64].

Gegenwärtig gibt es keine verlässlichen Daten in Bezug auf SARS-CoV-2 [65]. Initiale Berichte deuteten auf nicht oder nicht wesentlich gesteigerte Risiken für immunkompromittierte Individuen hin [66–83]. Man könnte sogar spekulieren, dass (zumindest manche) mit juvenilen systemisch inflammatorischen Erkrankungen assoziierte genetische Varianten (z. B. Typ-I-Interferon-Antwort, etc.) eine rasche und suffiziente Pathogenbeseitigung begünstigen. Zudem könnten einige in der Kinderrheumatologie verwendete Therapien einen günstigen Einfluss auf die Infektionsanfälligkeit (z. B. Antimalaria-Medikamente) oder das Risiko der Entwicklung von Hyperinflammationssyndromen (Zytokinblockade, etc.) haben [2].

Die initial vermutete reduzierte oder zumindest wenig beeinflusste SARS-CoV-2-Infektionswahrscheinlichkeit bei Kindern und Jugendlichen mit systemischen inflammatorischen/Autoimmun-Erkrankungen steht jedoch im Gegensatz zu Beobachtungen bei Influenza, RSV oder anderen (saisonalen) Coronaviren [84–88]. Tatsächlich deuten neuere Daten zumindest auf ein gesteigertes SARS-CoV-2-Infektionsrisiko für Rheumapatienten hin [89].

Zusammenfassend kann man aktuell keine verlässlichen Schlüsse zu Infektionswahrscheinlichkeit und Risiko von Komplikationen bei COVID-19 in der Kohorte der pädiatrischen Rheumapatienten ziehen. Aus diesem Grunde sind aktuelle Empfehlungen zum Infektionsschutz und Therapie-Monitoring ähnlich denen im Erwachsenenalter und basieren weitestgehend auf Beobachtungen und Erfahrungen mit anderen Virusinfektionen.

Die Konfusion um Infektiosität, Seroprävalenz und Immunität

Aktuell wird intensiv über die Rolle von Kindern als Infektionsquelle diskutiert. Diese Diskussion hat weitreichende politische und wirtschaftliche Folgen, da z. B. Schulöffnungen auch davon abhängen,

ob Kinder und Jugendliche gleichermaßen zur Transmission von SARS-CoV-2 beitragen wie Erwachsene.

Erklärungen für teilweise widersprüchliche Berichte sind die Verwendung unterschiedlicher Testmethoden (PCRs, Antikörperbestimmung, etc.) und das weitgehende Vertrauen auf SARS-CoV-2-Serologietests [90, 91]. Mit der Zeit abnehmende Antikörpertiter stellen jedoch ein zentrales Problem bei Seroprävalenzstudien dar. Zudem korrelieren Antikörpertiter (auch schwindende Titer) nur schlecht mit dem Risiko von Virus-(Re-)Infektionen [92–95]. Im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 sind Serokonversionsraten und deren Stabilität, Antigenspezifität, protektive Titer und sogar die biologische Bedeutung von zirkulierenden Antikörpern nicht bekannt [96]. Tatsächlich zeigen ca. 10% aller COVID-19-Überlebenden [97] und die Hälfte aller asymptomatischen, aber PCR-positiven Individuen [98], keine Serokonversion. Eine Studie zeigte, dass 40% der asymptomatischen und 12,9% der symptomatisch Erkrankten bereits während der frühen Rekonvaleszenz-Phase wieder seronegativ wurden [99]. Des Weiteren bleiben, sogar in immunkompetenten Individuen, respiratorische und Stuhlproben für Wochen nach dem Symptombeginn SARS-CoV-2-PCR-positiv, zu einem Zeitpunkt zu dem Serokonversion bereits stattfand. Obwohl PCR-Positivität nicht zwingend und in allen Fällen mit Infektiosität gleichzusetzen ist, deuten die Ergebnisse zumindest darauf hin, dass sekretorische IgA- und IgG-Antikörper in Geweben nicht universell naturalisierend wirken [100].

Kontakt zu SARS-CoV-2 Infizierten im häuslichen Umfeld führt zu Serokonversion bei 17,9% der betroffenen Kinder; dies ist vergleichbar zu Erwachsenen [101]. Andere Berichte zeigen niedrige Seropositivität bei jungen Kindern (0,8%) und älteren Menschen (4,1%), während Individuen mittleren Lebensalters die höchsten Serokonversionsraten zeigten (9,9%) [102, 103]. Dies könnte darauf hindeuten, dass milde oder asymptomatische SARS-CoV-2 Infektionen bei Kindern nicht in einer robusten Serokonversion münden. Falls dies zutrifft, wären Kinder im allgemeinen und speziell Kinder unter immunmodulierender Therapie, welche eine Tendenz zu längerer Virusausscheidung haben [81], eine effektive Transmissionsquelle im häuslichen Umfeld, Schulen und Allgemeinerichtungen.

Ein weiterer wichtiger Immunmechanismus der zur Immunität gegen Virusinfektionen beiträgt, namentlich die T-Zell-Antwort, wird durch bisher diskutierte Tests und Daten nicht erfasst. Tatsächlich deuten nicht konsistente Serokonversionsraten und rasch sinkende Antikörpertiter darauf hin, dass die zelluläre Immunantwort eine wichtige Komponente der anhaltenden antiviralen Immunität darstellen könnte. Tatsächlich korrelieren immature Granulozyten und T-Zell-Erschöpfung mit der Schwere der Krankheit bei COVID-19 [104, 105]. Die Tatsache, dass seronegative MERS-Überlebende nach T-Zell-Stimulation anti-MERS Antikörper produzieren [106] und langanhaltendes T-Zell-Gedächtnis nach SARS [107–109] unterstreicht die Rolle der T-Zell-Immunität bei Coronavirus-Infektionen (wahrscheinlich inclusive SARS-CoV-2) weiter.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nicht alle COVID-19-Patienten eine anhaltende Antikörperantwort entwickeln und diese zwischen Altersgruppen variieren. Dies erschwert Aussagen zur Durchseuchung der Bevölkerung und innerhalb von Altersgruppen deutlich und zeigt die Grenzen von Serokonversionsstudien z. B. an Schulen deutlich auf. Obwohl sie aktuell ebenso keine abschließen-

de Beurteilung der langanhaltenden Immunität gegen SARS-CoV-2 zulassen, geben Untersuchungen zur Memory-T-Zell-Antwort nach Coronavirus-Infektionen Anlass zur Hoffnung auf Postinfektionsimmunität und die Impfstoffentwicklung. T-Zell-Stimulationstest könnten verlässlichere Daten zur Immunität der Bevölkerung liefern, sind aber zeitaufwändig und teuer.

FAZIT

Kinder und Jugendliche durchlaufen Infektionen mit SARS-CoV-2, obwohl diese selten in schweren Symptomen münden. Ob Kinder damit eine signifikante Infektionsquelle für den Rest der Bevölkerung darstellen bleibt umstritten, ist aber zumindest denkbar. Mögliche Ursachen für mildere Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter könnten regelmäßigen Kontakt zu saisonalen Coronaviren und höhere Antikörpertiter, Co-Clearance von SARS-CoV-2 mit anderen Virusinfektionen beinhalten. Die höhere Expression von ACE2 auf Zellen von jungen Menschen könnte Infektionen zwar begünstigen, auf der anderen Seite aber zur Immunhomöostase und reduzierter Entzündung durch ein funktionierendes ACE2/Angiotensin-(1,3-7)/MAS System beitragen. Weitere mögliche protektive Mechanismen im Kindesalter könnten „kürzlich“ erhaltene Lebendimpfungen und damit verbundene heterotope Effekte, sowie ein hochdiverses T-Zell-Repertoire sein. Warum dennoch einige Kinder und Jugendliche hochinflammatorische Erkrankungen im Zusammenhang mit COVID-19 entwickeln, bleibt aktuell unklar. Diese Verläufe sind aber glücklicherweise relativ selten und werden in aller Regel durch immunmodulatorische Therapien kontrolliert. Welche Effekte COVID-19 auf die physische und psychische Gesundheit von jungen Menschen haben wird, kann im Moment nur schwer beurteilt werden.

Interessenkonflikt

CMH erhielt Unterstützung für ein laborwissenschaftliches Projekt zur Erforschung der Psoriasis von Novartis und nahm an Wissenschaftlichen Advisory Boards für Novartis und Cancer Research UK (CRUK) teil.

Literatur

- [1] Zhu N et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382 (8): 727–733
- [2] Hedrich CM. COVID-19 – Considerations for the paediatric rheumatologist. *Clin Immunol* 2020; 214: 1–3
- [3] Leung GM et al. Seroprevalence of IgG antibodies to SARS-coronavirus in asymptomatic or subclinical population groups. *Epidemiol Infect* 2006; 134 (2): 211–221
- [4] Lu R et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395 (10224): 565–574
- [5] Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38 (1): 1–9
- [6] Zhou P et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579 (7798): 270–273
- [7] Hamming I et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203 (2): 631–637
- [8] Sims AC et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol* 2005; 79 (24): 15511–15524
- [9] Sungnak W, Huang N, Bécavin C et al. HCA Lung Biological Network, SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. *arXiv* 2003.06122, 2020
- [10] Xu H et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020; 12 (1): 8
- [11] Zhang W et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020; 214: 108393
- [12] Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol* 2005; 5 (12): 917–927
- [13] Ben Addi A et al. Modulation of murine dendritic cell function by adenine nucleotides and adenosine: involvement of the A(2B) receptor. *Eur J Immunol* 2008; 38 (6): 1610–1620
- [14] Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity* 2019; 50 (4): 907–923
- [15] de Wit E et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14 (8): 523–534
- [16] Alunno A et al. Pathogenic and Therapeutic Relevance of JAK/STAT Signaling in Systemic Lupus Erythematosus: Integration of Distinct Inflammatory Pathways and the Prospect of Their Inhibition with an Oral Agent. *Cells* 2019; 8 (8)
- [17] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39 (5): 529–539
- [18] Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv Virus Res* 2016; 96: 219–243
- [19] Lu X et al. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN-beta response by targeting initial step of IFN-beta induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes* 2011; 42 (1): 37–45
- [20] Gao X et al. Antibody against nucleocapsid protein predicts susceptibility to human coronavirus infection. *J Infect* 2015; 71 (5): 599–602
- [21] Che XY et al. Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229E and OC43. *J Infect Dis* 2005; 191 (12): 2033–2037
- [22] Felsenstein S et al. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* 2020; 215: 108448
- [23] Felsenstein SH, Hedrich CM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatology* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30212-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30212-5) (Ahead of print)
- [24] Roberts A et al. Animal models and vaccines for SARS-CoV infection. *Virus Res* 2008; 133 (1): 20–32
- [25] Flipse J et al. Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection in Primary Human Macrophages; Balancing Higher Fusion against Antiviral Responses. *Sci Rep* 2016; 6: 29201
- [26] Cheung CY et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol* 2005; 79 (12): 7819–7826

- [27] Chen J, Jiang Q, Xia X et al. Individual Variation of the SARS-CoV2 Receptor ACE2 Gene Expression and Regulation. Preprints 2020. Im Internet: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0191/v1>
- [28] Simoes e Silva AC et al. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol* 2013; 169 (3): 477–492
- [29] de Bree LCJ et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol* 2018; 39: 35–43
- [30] Goodridge HS et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nat Rev Immunol* 2016; 16 (6): 392–400
- [31] Davies P et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(9): 669–677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
- [32] Whittaker E et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.10369
- [33] Dufort EM et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383 (4): 347–358
- [34] Feldstein LR et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U. S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383 (4): 334–346
- [35] Pain CE et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms Comment. *Lancet Rheumatology* 2020; 2 (7): E376–E379
- [36] Lamers MM et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020; 369 (6499): 50–54
- [37] Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5. PMID: 32546853
- [38] Pan D et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 23: 100404
- [39] Raisi-Estabragh Z et al. Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. *J Public Health (Oxf)* 2020
- [40] Gupta R, Misra A. COVID19 in South Asians/Asian Indians: Heterogeneity of data and implications for pathophysiology and research. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 165(10). DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108267
- [41] Belhadjer Z et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
- [42] Grifoni A et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181 (7): 1489–1501 e15
- [43] Favalli EG et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Far away, so close! *Autoimmun Rev* 2020; 19 (5): 102523
- [44] Ai JW et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol* 2015; 42 (12): 2229–2237
- [45] Aikawa NE et al. Glucocorticoid: major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol* 2012; 39 (1): 167–173
- [46] Campbell L et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (3): 552–562
- [47] Falagas ME et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2007; 26 (5): 663–670
- [48] Garcia-Doval I et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (2): 299–308 e16
- [49] Geng Z et al. Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (2): 318–323
- [50] Giancane G et al. Opportunistic infections in immunosuppressed patients with juvenile idiopathic arthritis: analysis by the Pharmachild Safety Adjudication Committee. *Arthritis Res Ther* 2020; 22 (1): 71
- [51] Minozzi S et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15 (sup1): 11–34
- [52] Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2019; 28 (3): 334–346
- [53] Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42 (1): 157–176, ix–x
- [54] Price E et al. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clin Med (Lond)* 2020; doi: 10.7861/clinmed.2020-0149
- [55] Hua C et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66 (7): 1016–1026
- [56] Islam S et al. Functional immune response to influenza H1N1 in children and adults after live attenuated influenza virus vaccination. *Scand J Immunol* 2019; 90 (4): e12801
- [57] Miyamoto M et al. Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20 (7): 736–744
- [58] Heijstek MW et al. Vaccination in paediatric patients with autoimmune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev* 2011; 11 (2): 112–122
- [59] Stoof SP et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (4): 728–734
- [60] Heijstek MW et al. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (6): 948–954
- [61] Campos LM et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65 (7): 1121–1127
- [62] Maritsi D et al. Markedly decreased antibody titers against hepatitis B in previously immunised children presenting with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (6): 969–973
- [63] van der Vries E et al. Prolonged influenza virus shedding and emergence of antiviral resistance in immunocompromised patients and ferrets. *PLoS Pathog* 2013; 9 (5): e1003343
- [64] Tabatabai J et al. Respiratory syncytial virus A in haematological patients with prolonged shedding: Premature stop codons and deletion of the genotype ON1 72-nucleotide-duplication in the attachment G gene. *J Clin Virol* 2018; 98: 10–17
- [65] England N. Clinical guide for the management of Rheumatology patients during the coronavirus pandemic. 2020 [cited 8 April 2020 Version 2. Im Internet: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/>

- wp-content/uploads/sites/52/2020/03/clinical-guide-rheumatology-patients-v2-08-april-2020.pdf. DOI: 10.1007/s10067-020-05358-z
- [66] D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transpl* 2020; 26 (6): 832–834
- [67] Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39 (5): 496–497
- [68] Guan WJ et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2000547
- [69] Guillen E et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant* 2020; 20 (7): 1875–1878
- [70] Huang D et al. Clinical features of severe patients infected with 2019 novel coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2020; 8 (9): 576
- [71] Korean Society of Infectious Diseases and Korea Centers for Disease Control and Prevention. Analysis on 54 Mortality Cases of Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea from January 19 to March 10, 2020. *J Korean Med Sci* 2020; 35 (12): e132
- [72] Lescure FX et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020; 20 (6): 697–706
- [73] Liang W et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21 (3): 335–337
- [74] Tian S et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (5): 700–704
- [75] Wang Z et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa272
- [76] Yang X et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (5): 475–481
- [77] Yu J et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020; 6(7): 1108–1110
- [78] Zhan L et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020; 31 (7): 894–901
- [79] Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054–1062
- [80] Morand A et al. Child with liver transplant recovers from COVID-19 infection. A case report. *Arch Pediatr* 2020; 27 (5): 275–276
- [81] Ogimi C et al. Prolonged Shedding of Human Coronavirus in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Risk Factors and Viral Genome Evolution. *J Infect Dis* 2017; 216 (2): 203–209
- [82] Ogimi C et al. Clinical Significance of Human Coronavirus in Bronchoalveolar Lavage Samples From Hematopoietic Cell Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (11): 1532–1539
- [83] Gerna G et al. Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *J Med Virol* 2006; 78 (7): 938–949
- [84] Liu WD et al. Clinical manifestations and risk factors for mortality of patients with severe influenza during the 2016–2018 season. *Int J Infect Dis* 2020; 95: 347–351
- [85] Pochon C, Voigt S. Respiratory Virus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol* 2018; 9: 3294
- [86] Soudani N et al. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients. *J Med Virol* 2019; 91 (7): 1191–1201
- [87] Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 2003; 48 (3): 209–231; discussion 231–233
- [88] Ogimi C et al. Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019; 8 (1): 21–28
- [89] Ye C et al. Clinical features of rheumatic patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(8): 1007–1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217627
- [90] To KK et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20 (5): 565–574
- [91] Wolfel R et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581 (7809): 465–469
- [92] Zielinski CE et al. Dissecting the human immunologic memory for pathogens. *Immunol Rev* 2011; 240 (1): 40–51
- [93] Carollo M et al. Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the protective serum antibody level. *Vaccine* 2013; 31 (3): 506–513
- [94] Borgmann S et al. Mumps virus infection in vaccinated patients can be detected by an increase in specific IgG antibodies to high titres: a retrospective study. *Epidemiol Infect* 2014; 142 (11): 2388–2396
- [95] Zinkernagel RM, Hengartner H. On immunity against infections and vaccines: credo 2004. *Scand J Immunol* 2004; 60 (1–2): 9–13
- [96] Grandjean L, Saso A, Ortiz A et al. Humoral Response Dynamics Following Infection with SARS-CoV-2. medRxiv 2020. Im Internet: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.16.20155663v2>
- [97] Fan W. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. 2020. Im Internet: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v2.full.pdf>
- [98] Yongchen Z et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9 (1): 833–836
- [99] Long QX et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020; 26(8):1200–1204. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6
- [100] Kadkhoda K. COVID-19 serologic testing: FAQs and caveats. *Cleve Clin J Med* 2020; 87 (6): 329–333
- [101] Chaturvedi R et al. Efficacy of Serology Testing in Predicting Reinfection in Patients with SARS-CoV-2. *Disaster Med Public Health Prep* 2020; 1–7
- [102] Stringhini S et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020
- [103] Long QX et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26 (6): 845–848
- [104] Zheng HY et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020; 17 (5): 541–543
- [105] Wilk AJ et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response to severe COVID-19. medRxiv 2020
- [106] Zhao J et al. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses. *Sci Immunol* 2017; 2 (14)
- [107] Fan YY et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol* 2009; 154 (7): 1093–1099
- [108] Libraty DH et al. Human CD4(+) memory T-lymphocyte responses to SARS coronavirus infection. *Virology* 2007; 368 (2): 317–321
- [109] Channappanavar R et al. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2014; 88 (19): 11034–11044