

Diplomarbeit

**VERLAUF DER RSV-INFEKTION BEI
KINDERN MIT ANGEBORENEM
HERZFEHLER**

Eine epidemiologische Untersuchung an der Kinderklinik Graz

eingereicht von
Jonas Hahn

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz /
Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von
Univ.-Prof. Dr. med. univ. Bernhard Resch

Graz, am 31.07.2014

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.07.2014

Jonas Hahn e.h.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Resch für die unermüdliche Betreuung bedanken.
Besonderer Dank gilt auch Marko Lüftenegger.

Dankbar bin ich auch meiner Familie, meinen Freunden und Sithara.

Zusammenfassung

HINTERGRUND Die wichtige Rolle des Respiratory Syncytical Virus (RSV) bei Erkrankungen der unteren Atemwege in der frühen Kindheit ist weltweit anerkannt. Ein angeborener Herzfehler/Congenital Heart Disease (CHD) stellt einen Risikofaktor für eine schwer verlaufende Infektion mit RSV dar. Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv explorativ die regionale Epidemiologie und den Verlauf der RSV-Infektion bei jungen PatientInnen mit CHD. Der Einfluss von hämodynamisch signifikanten kongenitalen Herzfehlern (HS-CHD) und hämodynamisch nicht signifikanten kongenitalen Herzfehlern (HNS-CHD), Gestationsalter, Geburtsgewicht, RSV-Prophylaxe mit Palivizumab und operativen Korrekturen der CHD wird ermittelt.

METHODEN Berücksichtigt wurden alle Kinder, die zwischen 2004 und 2008 geboren und an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mit einem CHD behandelt wurden. Alle PatientInnen wurden nach hämodynamischer Signifikanz des CHD eingeteilt und auf eine Hospitalisierung mit RSV-Nachweis in den ersten drei Lebensjahren überprüft. Des Weiteren wurden folgende Variablen untersucht: Verlaufparameter der RSV-Hospitalisierung (Tage mit Sauerstoff, invasive Beatmung, Zuweisung auf die Intensivstation), Gestationsalter und Geburtsgewicht, Zeitpunkt der RSV-Infektion bezogen auf das Alter der PatientInnen und das saisonale Auftreten der RSV-Infektion, Operationen des CHD sowie die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab. Die RSV-Prophylaxe wurde angenommen, wenn im Arztbrief eine Empfehlung gegeben wurde, eine leitliniengerechte Durchführung der Gabe von Palivizumab konnte nicht überprüft werden.

ERGEBNISSE Die RSV-Hospitalisierungsrate betrug 58 von 602 (9,6 %) PatientInnen. HS-CHD und HNS-CHD zeigten keine signifikanten Unterschiede in der RSV-Hospitalisierungsrate (7,3 % zu 10,4 %; $p: 0,258$). Die Hospitalisierungsdauer bei RSV-Infekt betrug im Median 8,5 Tage. 29 von 58 PatientInnen (50 %) benötigten eine Sauerstofftherapie. 13 von 58 PatientInnen (22,4 %) wurden auf der Intensive Care Unit (ICU) aufgenommen, ihre Aufenthaltsdauer betrug im Median 10 Tage. Die PatientInnen

waren zwischen 0 und 38 Tagen mechanisch beatmet (Mittel: 2,0 Median: 0). PatientInnen mit HS-CHD waren bei RSV-Infektion im Median länger im Krankenhaus als PatientInnen mit HNS-CHD (14 zu 7 Tagen; p: 0,003), sie bekamen signifikant öfter eine Sauerstofftherapie (63,6 % zu 46,8 %; p: 0,008), sie verbrachten im Median tendenziell mehr Zeit auf der ICU (Mittel: 5,1 zu 3,0; Median: 0 zu 0; p: 0,052) und wurden signifikant länger invasiv beatmet (Mittel: 4,8 zu 1,4; Median: 0 zu 0; p: 0,004). Der mediane Lower Respiratory Tract Infection (LRI)-Score betrug 3 und unterschied sich bei den Gruppen nicht. Der Unterschied in der RSV-Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen (FG) und Reifgeborenen (RG) war nicht signifikant (9,9 % zu 10,4 %; p: 0,861). Das mediane Alter bei Aufnahme betrug 2 Monate (HS-CHD: 6 Monate; HNS-CHD: 2 Monate; p: 0,001). Gut 2/3 der Hospitalisierungen fanden in der ersten RSV-Saison nach der Geburt statt (69,0 %). Die Effizienz der RSV-Prophylaxe bei HS-CHD konnte nicht belegt werden. Fand keine korrigierende Operation vor der ersten RSV-Saison statt, so zeigte sich bei RSV-Prophylaxe eine geringere RSV-Hospitalisierung, jedoch ohne Signifikanz (keine Prophylaxe: 16,3 % zu Prophylaxe: 10,7 %; p: 0,658). Von allen PatientInnen mit HS-CHD wurden die, die einer frühen Operation unterzogen wurden, signifikant seltener hospitalisiert (1,3 % zu 14,3 %; p:0,003).

SCHLUSSFOLGERUNG Die Hospitalisierungsrate bei HNS-CHD ist höher als erwartet, die RSV-Hospitalisierung bei HS-CHD verlief jedoch wie erwartet schwerer. Der Effekt der RSV-Prophylaxe auf die Hospitalisierungsrate bei HS-CHD ist in der vorliegenden Studie nicht nachweisbar. Bei einer frühen Operation des CHD vor der ersten Saison ist die RSV-Hospitalisierungsrate niedriger (1,3 % zu 14,3 %; p: 0,003).

Abstract

BACKGROUND The importance of RSV-caused LRI is internationally recognized. A CHD is a known risk factor for severe infection with RSV. This study analyzes the regional epidemiology and course of RSV infection in young patients with CHD in a retrospective and explorative way and will investigate the role of HS-CHD and HNS-CHD, gestational age, birth weight, RSV prophylaxes with palivizumab and corrective surgery of CHD.

METHODS Children who were born between 2004 and 2008, and treated with CHD at the University of Graz Children's Hospital have been included in the study. All patients were classified according to the hemodynamical significance of the CHD, and the occurrence of RSV infections in the course of the first three years of life was determined. Furthermore, the following variables were examined: parameters of the course of RSV hospitalization (days with oxygen, invasive ventilation, admittance to ICU), gestational age and birth weight, age of the patient at the time of RSV-infection and the seasonal pattern of occurrence, operation due to CHD and prophylaxes with palivizumab. The prophylaxis with Palivizumab was assumed when recommended in the medical report. Correct implementation of the prophylaxis according to the guidelines could not be verified.

RESULTS The incidence rate of RSV hospitalization was 58 of 602 patients (9,6 %). Incidence of hospitalization showed no statistically significant difference between HS-CHD and HNS-CHD (7,3 % vs. 10,4 %; p: 0,258). The median duration of hospitalization with RSV infection was 8,5 days. 29 of 58 patients (50 %) were in need of oxygen therapy. 13 of 58 patients (22,4 %) were admitted to ICU, staying there a median 10 days. The duration of invasive ventilation was between 0 and 38 days (mean: 2,0; median: 0). Patients with HS-CHD had longer median hospital stays than those with HNS-CHD when infected with RSV (14 vs. 7 days; p: 0,003). They were treated with oxygen more often (63,6 % vs. 46,8 %; p: 0,008). They had a clear tendency for longer stays at ICU (mean 5,1 vs. 3,0; median: 0 vs. 0; p: 0,052) and were in need of invasive

ventilation more often (mean: 4,8 vs. 1,4; median 0 vs. 0; p; 0,004). The median LRI score was 3 and wouldn't differ between the groups. The difference between RSV hospitalization rate between prematurely and maturely born infants was not significant (9,9 % vs. 10,4 %; p: 0,861). The Median age at admission was 2 month (HS-CHD: 6 month; HNS-CHD: 2 month; p: 0,001). More than 2/3 of the hospitalizations occurred within the first RSV season after birth (69,0 %). The efficiency of the RSV prophylaxis could not be proofed. Without corrective surgery before the first RSV Season, RSV prophylaxis showed a reduction in RSV hospitalization, it was not significant though (no prophylaxis: 16,3 % vs. prophylaxis: 10,7 %; p:0,658). Within all patients with HS-CHD those with early correction were significantly less hospitalized (1,3 % vs. 14,3 %; p:0,003).

CONCLUSION The RSV hospitalization rate within the group of patients with HNS-CHD is higher than expected, as expected the course of hospitalization is worse in patients with HS-CHD. The effect of RSV prophylaxis on RSV hospitalization rate could not be shown in this study. Early operation of the CHD before the first RSV season is associated with a lower RSV-hospitalization rate (1,3 % vs. 14,3 %; p: 0,003).

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abbildungsverzeichnis | IX |
| Tabellenverzeichnis | X |
| Glossar und Abkürzungen | 1 |
| 1 Einleitung | 2 |
| 1.1 RSV | 2 |
| 1.1.1 Epidemiologie | 3 |
| 1.1.2 Klassifikation und Eigenschaften | 4 |
| 1.1.3 Pathogenese | 6 |
| 1.1.4 Klinik | 7 |
| 1.1.5 Diagnostik | 10 |
| 1.1.6 Therapie | 11 |
| 1.2 Angeborene Herzfehler | 13 |
| 1.2.1 Epidemiologie und Genetik | 13 |
| 1.2.2 Manifestation und Hämodynamik | 14 |
| 1.2.3 Azyanotische Herzfehler | 15 |
| 1.2.4 Zyanotische Herzfehler | 24 |
| 1.2.5 Pulmonale Hypertonie | 30 |
| 1.3 RSV Prophylaxe mit Palivizumab | 30 |
| 1.3.1 Wirkungsweise und Administration | 31 |
| 1.3.2 Indikation für Palivizumab und Risikofaktoren für eine RSV- Infektion | 31 |
| 2 Material und Methoden | 35 |
| 2.1 Studiendesign | 35 |
| 2.2 Statistische Methoden | 37 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3 | Ergebnisse | 39 |
| 3.1 | Angeborene Herzfehler | 40 |
| 3.2 | Inzidenz der RSV-Hospitalisierung | 42 |
| 3.3 | Parameter des stationären Aufenthalts | 43 |
| 3.4 | Geschlechterverhältnis | 45 |
| 3.5 | Gestationsalter und Geburtsgewicht bezogen auf RSV-Hospitalisierung | 46 |
| 3.6 | Saisonale Verteilung der RSV-Hospitalisierung und Alter bei Aufnahme | 48 |
| 3.7 | RSV-Prophylaxe mit Palivizumab und operative Korrektur der Herzfehler in Bezug auf die Inzidenz der RSV-Hospitalisierung | 50 |
| | | |
| 4 | Diskussion | 53 |
| 4.1 | Angeborene Herzfehler | 53 |
| 4.2 | Inzidenz der RSV-Hospitalisierung | 54 |
| 4.3 | Parameter des stationären Aufenthalts | 55 |
| 4.4 | Geschlechterverhältnis | 56 |
| 4.5 | Frühgeburt und Geburtsgewicht | 56 |
| 4.6 | Saisonale Verteilung der RSV-Infektion und Alter bei Aufnahme | 57 |
| 4.7 | Prophylaxe und operative Korrektur in Bezug auf die Inzidenz der RSV-Hospitalisierung | 58 |
| 4.8 | Limitationen der Studie | 59 |
| 4.9 | Conclusio | 60 |
| | | |
| 5 | Literaturverzeichnis | 61 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde | 33 |
| 3.1 | Verteilung der angeborenen Herzfehler nach hämodynamischer Signifikanz und Zyanose | 40 |
| 3.2 | Geschlechterverhältnis und RSV-Infektionsrate | 46 |
| 3.3 | Gestationsalter und Inzidenz der RSV-Hospitalisierung über die ersten drei Lebensjahre abhängig von der hämodynamischen Signifikanz des angeborenen Herzfehlers | 47 |
| 3.4 | Monatliche Inzidenz der RSV-Hospitalisierungen über die ersten drei Lebensjahre | 48 |
| 3.5 | Verteilung der RSV-Hospitalisierungen über Saison und -Nebensaison . | 49 |
| 3.6 | Alter bei Aufnahme mit RSV-Infektion | 49 |
| 3.7 | RSV-Prophylaxe mit Palivizumab und RSV-Hospitalisierungs-Inzidenz über die ersten drei Lebensjahre bei hämodynamisch signifikantem Herzfehler | 51 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | Diagnostische Möglichkeiten zum Nachweis des RS-Virus | 11 |
| 2.1 | Schweregrad der Infektion: Lower Respiratory Tract Infection-Score . . | 36 |
| 3.1 | Basisdaten und Inzidenzen der RSV-Hospitalisierungen | 39 |
| 3.2 | Verteilung der hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehler nach der ICD-10-CM Klassifikation und Anzahl der Herzfehler mit pul- monaler Hypertonie | 41 |
| 3.3 | Verteilung der hämodynamisch nicht signifikanten angeborenen Herz- fehler nach der ICD-10-CM-Klassifikation | 42 |
| 3.4 | Parameter der RSV-Hospitalisierung von 58 PatientInnen eingeteilt in hämodynamisch signifikante und hämodynamisch nicht signifikante Herz- fehler | 44 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|-----------|--|
| AS | Aortenstenose |
| ASD | Atriumseptumdefekt |
| CHD | Congenital Heart Disease |
| FG | Frühgeborene |
| GA | Gestationsalter |
| HNS-CHD | häodynamisch nicht signifikanter kongenitaler Herzfehler |
| HS-CHD | häodynamisch signifikanter kongenitaler Herzfehler |
| ICD-10-CM | International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification |
| ICU | Intensive Care Unit |
| LRI | Lower Respiratory Tract Infection |
| PA | Pulmonalatresie |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| PDA | persistierender Ductus arteriosus |
| PFO | persistierendes Foramen ovale |
| PH | pulmonale Hypertonie |
| PS | Pulmonalstenose |
| RG | Reifgeborene |
| RSV | Respiratory Syncytical Virus |
| SGA | Small for Gestational Age |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TGA | Transposition der großen Arterien |
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |

1 Einleitung

Der Einfluss von CHD auf die Organsysteme eines Säuglings/Kleinkindes kann von großer Bedeutung sein und ist Gegenstand aktueller Forschung. Ein CHD stellt neben Frühgeburtlichkeit und Bronchopulmonaler Dysplasie einen möglichen Risikofaktor für eine schwer verlaufende Infektion der Atemwege mit RSV dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang von CHD und RSV im Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz zu untersuchen und den möglichen schweren Verlauf der Infektion mit RS-Virus zu beschreiben.

1.1 RSV

Das RSV wurde 1956 von den Forschern Morris, Blount und Savage entdeckt.¹ Damals als Erreger einer Erkältungskrankheit in einer Gruppe von Schimpansen identifiziert, wurde es als Chimpanzee Coryza Agent bezeichnet. Innerhalb der Affengruppe konnte in allen Individuen eine Antikörperreaktion nachgewiesen werden.¹ Auch bei einem Mitarbeiter im Betreuungsteam konnte eine Antikörperreaktion gegen Chimpanzee Coryza Agent festgestellt werden. Damit wurde die Übertragbarkeit auf den Menschen zwar nicht bewiesen, jedoch bereits vermutet.²

Schon ein Jahr später konnten Chanock und Finberg³ das Virus bei zwei Kindern nachweisen, also in einem menschlichen Reservoir. Obwohl der Nachweis für den direkten Zusammenhang von Atemwegsinfektion und Ätiologie erst in den nächsten Jahren geführt werden konnte, war der Weg für eine umfassende Forschung geebnet, über Jahrzehnte bis heute andauernd.

1960 konnten Beem et al.⁴ das Virus bereits bei einer großen Gruppe von Kindern mit akutem Atemwegsinfekt nachweisen und so einen Zusammenhang zwischen Erkrankung und Virus aufzeigen. Mittlerweile ist die Bedeutung des RS-Virus als humanes

Pathogen ebenso wie sein ubiquitäres Vorkommen weitreichend bekannt. Die Bedeutung des Wissens um den Erreger wird durch die Tatsache unterstrichen, dass er weltweit einer der wichtigsten Gründe für Kindersterblichkeit durch LRI ist.⁵ Gleichzeitig ist er der Erreger für Infektionen der Atemwege, der am häufigsten zu Krankenhausaufenthalten von Kleinkindern führt.⁶

1.1.1 Epidemiologie

Das RS-Virus verursacht weltweit Infektionen, die in jeder Altersgruppe auftreten und hauptsächlich die oberen und unteren Atemwege betreffen.^{2,5,7} Einen besonderen Stellenwert hat die Infektion mit RSV in der frühen Kindheit. Bei Säuglingen und Kleinkindern treten die Infektionen häufiger und ausgeprägter als in späteren Lebensphasen auf. Im ersten Lebensjahr beträgt die Inzidenz laut dem Robert Koch-Institut weltweit 48,5 Fälle pro 1.000 Kinder, davon sind 5,6 pro 1000 schwere Fälle.⁸ Diese hohe Inzidenz nimmt ab und mit zunehmendem Alter werden keine vergleichbar hohen Inzidenzen mehr beobachtet. Bei Erwachsenen sind Infektionen in der Regel leicht und erfordern keine Aufnahme ins Krankenhaus. So sind unter den Erwachsenen vor allem stark immunsupprimierte Patienten gefährdet, eine schwere Infektion zu erleiden.⁸ Hall und Walsh⁷ schreiben, dass man in den USA von einer Hospitalisierungsrate von 17 pro 1000 Kindern in den ersten 6 Monaten ausgeht. Im ersten Lebensjahr sind es 12,9 pro 1000 Kinder. Bei Kindern unter fünf Jahren sind es 3 – 3,5 pro 1000. Für Europa berichten Hall und Walsh von ähnlichen Hospitalisierungsraten. Am häufigsten werden Kinder in den ersten 12 Monaten aufgenommen, hier sind es 19 – 22 pro 1000 PatientInnen. In einer Studie aus Dänemark wird von 28 von 1000 Kindern berichtet.⁹

Studien zur Bildung von Antikörpern gegen einen Stamm des RSV ergaben eine Serokonversionsrate von 50 – 70 % unter Kindern im ersten Lebensjahr.⁷ Mit drei Jahren sind es bereits so gut wie alle Kinder, die einmal mit dem Virus in Kontakt gekommen sind, oder bereits mehrmals erkrankt sind.⁷ Unter den hospitalisierten Kindern mit Bronchiolitis sind in 40 – 90 % der Fälle RSV-Infektionen der Grund für eine Aufnahme und bei der Krankenhausaufnahme mit Pneumonie ist das RS-Virus in bis zu 50 % der Fälle nachweisbar.² Die Konsultationen von niedergelassenen Kinderärzten sind nur spärlich untersucht. Basierend auf einer groß angelegten Studie in den USA wird jedoch davon ausgegangen, dass die Anzahl der Kinder, die aufgrund eines akuten respiratorischen Infektes außerhalb des Krankenhauses behandelt werden, die der im

Krankenhaus behandelten um ein Vielfaches übersteigt.¹⁰ Die Zahlen unterliegen aber, aufgrund der abweichenden Strukturen, wahrscheinlich regionalen Schwankungen.

In einer groß angelegten Metastudie, die 2010 im Lancet veröffentlicht wurde, wird von einer Fallzahl von weltweit insgesamt 19,3 – 46,2 Millionen akuten RSV-Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern unter 5 Jahren ausgegangen.⁵ Davon sind 2,8 – 4,3 Millionen schwer verlaufende Infektionen, etwa 66.000 – 199.000 enden sogar tödlich. Diese Statistiken zeigen, dass der akute Infekt der unteren Atemwege aufgrund vom RSV eine bedeutende Rolle weltweit spielt. Der Infekt ist nach der Pneumokokken-pneumonie und der Hämophilus-Influenza-Infektion eine der häufigsten Todesursachen von Kindern unter 5 Jahren. Es wird auch berichtet, dass diese Todesfälle zu 99 % in Entwicklungsländern stattfinden.⁵

Das RS-Virus tritt in Mitteleuropa in der Zeit von Ende Oktober/Anfang November bis Ende März/Anfang April mit einer deutlichen Häufung auf.⁷ In dieser Zeit kommt es zu einer Zunahme von Entzündungen der unteren Atemwege mit Aufnahme ins Krankenhaus. Diese Zunahme korreliert eng mit der Schwere einer RSV-Saison. Spitzen der RSV-Hospitalisierungen treten regelmäßig zwischen Jänner und Februar auf.^{8,10} Die Spitzen können regional oder lokal bedingt sein.^{11–13} Sie sind insgesamt jedoch schwer voraussagbar.^{14,15} Ein saisonales Muster ist typisch für Europa und Regionen mit ähnlich gemäßigttem Klima. In tropischen oder subtropischen Regionen treten die RSV-Infektionen mit einem anderen saisonalen Muster auf, es kommt zu längerer Aktivität und weniger prägnanten Ausbrüchen. So zeigt beispielsweise eine Studie aus Guatemala von Langley et al.¹⁶ im Jahre 2013 ein vermehrtes Auftreten in der Regenzeit, also zwischen Mai und Dezember; auch ein ganzjähriges Auftreten wird beschrieben.¹⁷

1.1.2 Klassifikation und Eigenschaften

Die Eigenschaften des RS-Virus werden im folgenden wie von Hall und Walsh⁷ bzw. Hall² beschrieben, zusammengefasst: Das RSV gehört zum Genus der Pneumoviren, die zusammen mit den Metapneumoviren die Unterfamilie der Pneumovirinae bilden. Mit weiteren Viren wie den Parainfluenzaviren und den Masernviren bilden sie die Familie der Paramyxoviridae. Andere Vertreter des Pneumovirus sind dem humanen RSV sehr ähnlich: der Pneumonievirus der Maus (pneumonia virus of mice), der des Rindes (bovine RSV), der des Schafes (ovine RSV), der der Ziege (caprine RSV) und

der des Truthahns (Turkey Rhinotracheitis Virus). Das RS-Virus ist ein einzelsträngiges, negativ orientiertes, unsegmentiertes RNA-Virus mittlerer Größe, zwischen 120 und 300nm. Das Genom des Virus wird in 11 Boten-RNAs transkribiert, welche bis auf eines (Boten-RNA M2) jeweils für ein Protein kodieren. M2 kodiert für zwei unterschiedliche Proteine. Drei dieser Proteine, die sogenannten Oberflächenproteine, sind in die doppelschichtige Lipidhülle des Virus eingebaut. Sie stammt aus der Zellmembran der Wirtszellen. Diese Oberflächenproteine sind das Fusions-(F-) und das Adhäsions-(G-) Protein sowie das kleine nicht glykosylierte hydrophobe (SH-)Protein. Die beiden glykosylierten Proteine, das F- und G-Protein, sind wichtiger Bestandteil der Infektiosität und Pathogenität.⁸ Das G-Protein scheint für den ersten Schritt der Bindung an die Wirtszelle zu fungieren. Nicht vorhandene hämaglutinierende Eigenschaften und die Neuraminidase-Aktivität unterscheiden es von anderen Adhäsions-Proteinen der Familie der Paramyxoviridae. Das F-Protein übernimmt die Funktion der Fusion von Virus- und Zellmembran. Bei diesem Schritt scheinen alle Oberflächenproteine zusammenzuarbeiten.

Das RS-Virus lässt sich anhand der Antigenunterschiede der G-Proteine in zwei Gruppen teilen, A und B, und innerhalb dieser Gruppen in Subtypen. Die Aminosäuresequenz des G-Proteins variiert stark und ist auch für die Unterschiede zwischen und innerhalb der Gruppen hauptverantwortlich. Die Antigeneigenschaften des F-Proteins sind zu mehr als 90 % innerhalb der Gruppen, aber auch zwischen ihnen gleich, so dass neutralisierende Antikörper Kreuzreaktivität aufweisen und gegen beide Antigene reagieren.

Obwohl Chanock und Finberg bereits 1957 nachweisen konnten, dass im Aspirat von zwei Kindern RSV vorhanden waren, dauerte es (wie oben erwähnt) bis 1960, bis ein Nachweis des Virus im Aspirat vieler Kinder erfolgen konnte. Hambling¹⁸ berichtet in seiner Publikation zur Stabilität des RSV, dass dies an der Labilität des Virus lag. In seinem Artikel schreibt er über den raschen Verlust an Infektiosität des Virus unter verschiedenen Umständen: In einem pH-neutralen Medium bei 37°C verliert er etwa 90 % seiner Infektiosität innerhalb von 24 Stunden. Höhere Temperatur bewirkt schnelleren Verlust von Infektiosität und niedrigere Temperatur bedeutet langsameren Verlust (bei Untersuchungen im Rahmen von -65°C bis +55°C). Bei 4°C bleibt etwa 1 % der Viren noch nach einer Woche infektiös. Ein pH-Wert von 7,5 scheint optimal für den Erhalt der Infektiosität. Auch Einfrieren und Auftauen hat einen stark negativen Einfluss auf die Infektiosität. Die Salz- und Proteinkonzentration haben ebenso

Einfluss auf die Stabilität des Virus. 1 mol/L Magnesiumsulfat erhält das Virus über 5 Wochen stabil.⁷

Im Sekret von infizierten Patienten bleibt das Virus auf glatten Oberflächen zwischen 3 und 30 Stunden bestehen, auf porösen Oberflächen wie zum Beispiel Kleidung meist unter einer Stunde. Auf Händen ist die Infektiosität individuell verschieden, meist aber kürzer als eine Stunde.¹⁹

1.1.3 Pathogenese

Die Übertragung des Virus geschieht über direkten Kontakt mit einer infizierten Person, mit infiziertem Sekret oder über Aerosole, die bis zu einem Meter durch die Luft verbreitet werden können, also über Tröpfcheninfektion bei Schnupfen oder Husten.^{2,19} Krankheitspartikel können, auch über kontaminierte Gegenstände, gleichermaßen über die Schleimhäute der Augen oder Nase aufgenommen werden. Eine Aufnahme über den Mund erfolgt vergleichsweise selten.^{2,19}

Nach der Ansteckung verbreiten sich die Viren vor allem in den zilienträgenden Epithelzellen der Schleimhäute, zuerst im oberen Nasopharyngealtrakt. Teilweise sind auch andere Zellen wie intraepitheliale, dendritische Zellen beteiligt. Die Mechanismen des viralen Anbindens und Eindringens in die Zelle sind gut erforscht, sie werden in verschiedenen Arbeiten beschrieben.^{2,20,21} Durch das F- und G-Protein vermittelt, verbindet sich das Virus mit der Zielzelle. Eine vom F-Protein verursachte Verschmelzung zwischen Wirtszellmembran und viraler Membran lässt das virale Nukleokapsid in das Zytoplasma der Zelle eindringen. Es folgt die Transkription des Genoms durch die virale RNA-Polymerase. Unter Nutzung der zellulären Ribosomen, dem endoplasmatischen Retikulum und dem Golgi-Apparat werden neue Viruspartikel gebildet und ausgeschleust. Die (durch die Oberflächenproteine verursachte) Synzytienbildung der virusbefallenen Zellen ist namensgebend für das Virus.

Bis zu einer klinischen Manifestation vergehen 2 – 8, in den meisten Fällen 4 – 6 Tage. Kommt es zu einer Beteiligung der unteren Atemwege vergehen in der Regel weitere 1 – 3 Tage, in denen das RS-Virus sich ausbreitet.^{6,8}

Bei Erstinfektion kommt es meist zur Involvierung der unteren Atemwege und zu einer Bronchiolitis. Dies bedeutet im Einzelnen: einwandernde, spezifische und unspezifische

Zellen der Immunabwehr in peribronchiales Gewebe mit Ödembildung in der Submukosa, Proliferation und Nekrose des Epithels.² In der Folge kommt es zur Verlegung der kleinen Atemwege durch Pfropfbildung aus Epithel- und Abwehrzellen sowie vermehrt gebildetem Mukus. Die Konsequenz der verlegten kleinen Atemwege sind die typischen Zeichen einer Bronchiolitis. Überwiegend expiratorisch erschwerte Atmung, Atelektasen und hyperventilierte Areale können eine auch röntgenologisch sichtbare Konsequenz sein. Kleine Kinder haben aufgrund ihrer elastischeren Alveolen und ihrer sehr kleinen Atemwege eine besondere Prädisposition, das klinische Bild einer Bronchiolitis zu entwickeln.^{2,7}

Die dominanten Entzündungszellen scheinen neutrophile Leukozyten zu sein. Sie machen 93 % der Leukozyten einer Lavage der oberen Atemwege und 76 % einer Lavage in den unteren Atemwegen aus.²²

Die Übertragbarkeit des Virus beginnt bei infizierten Patienten meist nach 3 – 4 Tagen, in einem Versuch von Hall et al.¹⁹ konnte diese Zeit auf 7 Tage verlängert werden, wenn die Dosis des Virus verringert wurde. Mit ihr wurde auch die Zeit, in der das Virus ausgeschieden wurde, sowie die Viruslast verringert.

In den meisten Fällen ist die Krankheit selbstlimitierend und so kommt es in der Regel innerhalb von einer Woche zu ersten histologischen Anzeichen einer Besserung. Zu einer erneuten Bildung von zilienträgenden Epithelzellen kommt es erst nach 2 Wochen, eine vollständige Erholung dauert 4 – 8 Wochen.⁶

1.1.4 Klinik

Das Erscheinungsbild einer RSV-Infektion ändert sich mit dem Alter und den körperlichen Voraussetzungen der PatientInnen. Erstinfektionen sind in der Regel klinisch sichtbar, ihre Ausprägung ist jedoch sehr unterschiedlich. Die Symptome reichen von einer milden Infektion der oberen Atemwege mit Otitis media bis zu einer nur mit invasiver Beatmung behandelbaren schweren Pneumonie. Auch wenn es bei wiederholten Infektionen zur Beteiligung der unteren Atemwege kommen kann, finden sich schwere Infektionen doch hauptsächlich an den Rändern des Altersspektrums und beschränken sich in der Regel auf die Primärinfektion.² In Houston wurden Über 10 Jahre hinweg die hospitalisierten Kinder beobachtet, es konnte festgestellt werden, dass die PatientInnen, die am Anfang unter 6 Monaten alt waren, zu 45 % eine klinische Mani-

festation in Form einer Bronchiolitis oder Pneumonie erlitten, bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren geschah dies nur in 5 % der Fälle.⁷

Die häufigste Form der Erstinfektion mit Beteiligung der unteren Atemwege, wie sie vor allem in den ersten Lebensmonaten zu sehen ist, ist die Bronchiolitis, gefolgt von der Pneumonie und der Tracheobronchitis.² Krupp hingegen ist ein äußerst seltenes Erscheinungsbild.^{2,10} Nur selten ist die Erstinfektion asymptomatisch.² Die Entzündung der oberen Atemwege ist im Allgemeinen sowie bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren die häufigste Form der Infektion mit RSV. Symptome sind: Rhinitis, Husten, eher niedriges Fieber und, bei pädiatrischen PatientInnen, ist sie in bis zu einem Drittel der Fälle von einer Mittelohrentzündung begleitet.^{23,24} Während ein Infekt der oberen Atemwege normalerweise mit Husten und Rhinitis einhergeht, sind Laryngitis und Heiserkeit selten. Hinzu kommen niedrige febrile Temperaturen, die bei der Krankenhausaufnahme oft wieder verschwunden sind und nicht mit der Schwere der Erkrankung korrelieren. Meistens dauert diese Episode 2 – 4 Tage. Mit dem Fortschreiten der Krankheit zu den unteren Atemwegen kann der Husten stärker und produktiver werden. Hinzu kommen eine erhöhte Atemfrequenz, Dyspnoe und Einziehungen sowie Einsetzen der Atemhilfsmuskulatur.²⁵ Es kommt außerdem zu Sättigungsabfällen, hervorgerufen durch Ventilations- und Perfusionsmismatch.²⁵ Seltener kommt es zu ausgeprägter alveolärer Hypoventilation und zunehmender Hyperkapnie, so dass nichtinvasive oder invasive Beatmung notwendig wird.² Bei der Auskultation können Rasseln und Giemen festgestellt werden, was besonders die Expiration betrifft. Typisch ist auch eine schnelle Veränderung dieser Parameter. Wiederholte Untersuchungen sind notwendig, um ein Kind mit Bronchiolitis gut einschätzen zu können.²⁵

Im Median dauert eine Hospitalisierung 6 Tage (4 – 9 Tage), wobei es in Europa einen deutlichen Trend zu längerer Hospitalisierung gibt und ein Kind hier im Median 8 – 9 Tage im Krankenhaus verbringt, während die Kinder in den angloamerikanischen Ländern und Finnland im Median 4 Tage im Krankenhaus verbringen.²⁴ Auch wenn die akute Erkrankung nach 3 – 10 Tagen wieder vergangen ist, kann der Husten bis zu 4 Wochen persistieren. Überblähte Lungenareale sind besonders typisch für die RSV-Infektion und werden mit peribronchialen Infiltraten verbunden.²⁶

Etwa 25 % der Kinder mit Bronchiolitis haben röntgenologische Zeichen einer Atelektase oder von Infiltraten, oft falsch als mögliche bakterielle Infektion diagnostiziert. Kommen diese Zeichen nicht vor, ist eine bakterielle Pneumonie unwahrscheinlich.²⁵ Bakterielle Koinfektionen können vorkommen. Schwere bakterielle Koinfektionen wie

Harnwegsinfekte, Sepsis und Meningitis sind aber sehr selten.²⁵ Eine virale Koinfektion kommt laut einer Studie aus dem Jahre 2013 in Japan²⁷ nicht selten vor: So hatten 18,0 % der untersuchten Kinder eine Zweifach- oder Dreifachinfektion mit anderen, die Atemwege betreffenden Viren. Das Virus, das für die meisten Zweitinfektionen verantwortlich war, ist das humane Rhinovirus, gefolgt vom humanen Adenovirus.

Eine Infektion mit RSV hinterlässt keine vollständige Immunität gegen den Erreger.² Kommt es jedoch zu einer weiteren klinisch sichtbaren Infektion mit RSV, ist diese selten in ihrer Ausprägung mit der ersten vergleichbar, häufig kommt es zu „wheezing“.² Eine Assoziation zwischen Asthma in der Kindheit und einer vorangegangenen RSV-Infektion mit Zeichen einer LRI gibt es zwar, die Mechanismen sind jedoch nur in Ansätzen verstanden. Der Zusammenhang zwischen Asthma und RSV mag damit zusammenhängen, dass bei einer RSV-Infektion genetische Faktoren, aber auch Umweltfaktoren die Regulierung des Tonus der Atemwege beeinflussen.²⁸

Eine Otitis Media ist eine häufige durch RS-Viren ausgelöste Infektion. 74 % der unter Dreijährigen mit Otitis Media weisen RS-Viren im Mittelohr auf.² Eine akute Mittelohrentzündung bei RSV-Infektion entwickelt sich in der Regel 5 Tage nach dem Beginn der Erkältung und kommt häufiger bei Kindern über einem Jahr vor als bei Säuglingen.²

Akute Komplikationen, die mit der RSV-Infektion einhergehen, sind vor allem Apnoe und parallel ablaufende Infektionen sowie Superinfektionen. Apnoen finden in 1,2 % – 23,8 % der RSV-Hospitalisierungen statt, wobei es einen Trend zu niedrigeren Zahlen in kürzer zurückliegenden Studien gibt.²⁹ Diesen Trend könnte man mit der Prophylaxe durch Palivizumab erklären. Es wird aber auch die vermehrte Hospitalisierung von weniger kranken Kindern und die damit einhergehende relative Abnahme von Komplikationen diskutiert.²⁹ Der Zeitpunkt des Auftretens der Apnoe ist unterschiedlich. In manchen Studien wird von einem Auftreten vor den ersten klinischen Anzeichen der Infektion berichtet. In den meisten Fällen scheint jedenfalls die höchste Gefahr von Apnoen am Anfang der Krankheit und bei Kindern mit klinisch respiratorischen Symptomen zu sein.^{2,29} Die Gefahr, eine Apnoe zu entwickeln, ist bei Kindern mit einem Gestationsalter (GA) unter 32 Monaten, mit einer vorhergehenden Apnoe und bei Kindern mit sehr geringem postnatalem Alter am höchsten.²

Eine Doppelinfektion ist eine häufig gefürchtete Komplikation, die dazu führt, dass nicht wenige Kinder mit RSV-Diagnose eine unnötige Antibiotikatherapie bekommen,

obwohl der Benefit dieser Therapie in älteren Studien nicht nachgewiesen werden konnte. Oft werden Verschattungen in den Röntgenaufnahmen fälschlicherweise als Anzeichen für eine Pneumonie gedeutet, ein weiterer Grund für eine Überbehandlung mit Antibiotikum.^{2,25} Die häufigste begleitende Infektion ist eine Harnwegsinfektion. Insgesamt sind die Begleitinfektionen mit einer Häufigkeit von 0 – 12 % angegeben.²⁵ Eine Pneumonie als Komplikation wird mit weniger als einem Prozent angegeben.² In Entwicklungsländern kommt eine Koinfektion jedoch häufiger vor und könnte ein Grund für die deutlich höhere Mortalitätsrate in diesen Ländern sein.²

1.1.5 Diagnostik

Die klinischen Symptome einer RSV-Infektion bei jungen PatientInnen sind typisch und eine Diagnose kann in der Regel anhand der Saisonalität und der Klinik gestellt werden.^{2,7} Auch in den Guidelines der American Academy of Pediatrics für die Diagnose und Behandlung von Bronchiolitis wird die klinische Diagnose in den Vordergrund gerückt. Die Diagnose Bronchiolitis sowie die Schwere der Erkrankung sollte aufgrund der Anamnese und der körperlichen Untersuchung gemacht werden.²⁵ Die klinischen Zeichen und die verschiedenen Manifestationen einer Infektion werden in Kapitel 1.1.4 ausführlich beschrieben.

Im klinischen Setting kann ein Nachweis jedoch helfen, eine erfolgreiche Prävention von nosokomialen Infektionen zu ermöglichen.^{29,30} Für den Nachweis beziehungsweise das Screening von RSV kommen verschiedene Methoden infrage. Der Goldstandard ist der molekulare Nachweis mittels Polymerase Chain Reaction (PCR)-Technik.³¹ Bei dieser Technik ist es mit fast 100 % Spezifität und Sensitivität möglich, eine RSV-Infektion nachzuweisen. Dieser Test ist jedoch auf bestimmte Erreger beschränkt und dauert im Vergleich eher lang.

Mit der neueren Methode der Real-Time-PCR ist es möglich, innerhalb von 3 – 4 Stunden einen Erreger nachzuweisen. Mittlerweile können sowohl der Stamm des RSV nachgewiesen als auch andere Atemwegskeime gleichzeitig erfasst werden.

Die mittlerweile fast verdrängte, ehemals als Goldstandard bezeichnete Methode der Zellkultur bleibt zumindest dann ein approbates Mittel zur Determination des Virusstrangs und von Koinfektionen, wenn es sich um nicht bekannte oder nicht nachgewiesene Viren handelt. Sie ist jedoch stark von der Expertise des Laboranten und von einer stabilen Temperatur sowie einer schnellen Inokulation abhängig.²

Tabelle 1.1: Diagnostische Möglichkeiten zum Nachweis des RS-Virus

| Art des Tests | Vor- und Nachteile, Besonderheiten ^{2,7,31–33} |
|--|---|
| Zellkulturen (Tube Culture, Shell Vials) | ehemals Goldstandard bei Atemwegsinfektionen, hohe Spezifität, Sensitivität ~75 %, Möglichkeit, weitere Viren zu entdecken und epidemiologische Untersuchungen zu machen, aber: zeitintensiv, Dauer im Schnitt > 5 Tage für RSV, gut geschultes Personal und qualitativ gutes Zellmaterial nötig, shell vials können die Zeit bis zur Diagnose verkürzen (1 – 2 Tage), sind jedoch weniger sensitiv als PCR |
| PCR | neuer Goldstandard, nahezu 100 % Spezifität und Sensitivität, teilweise mehrere Erreger nachweisbar, Real-Time-PCR sehr schnell (3 – 4 Std.) nur 3 – 4 Viren nachweisbar, neuere Tests weisen ein größeres Spektrum nach |
| Immunfluoreszenztest | direkt und indirekt möglich, beide sehr sensitiv (93 % – 98 %) und spezifisch (92 % – 97 %), wegen hohem Zeitaufwand nicht für die Akutdiagnose geeignet, gut ausgebildetes Personal nötig |
| Enzyme Immuno-Assay | schnell, leichte Bedienung und relativ günstig, von den Rapid Antigen Assays meist beste Gesamtperformance, was Spezifität (75 % – 100 %) und Sensitivität (59 % – 97 %) angeht, jedoch wie ersichtlich sehr unterschiedlich und abhängig von RSV-Prävalenz oder -Vorkommen |
| Optical Immuno-Assay | Sensitivität von 88 % – 95 % und Spezifität von 97 % – 100 %, wie Enzyme Immuno-Assay von RSV-Saison abhängig |

Die in vielen Variationen erhältlichen Rapid Antigen Assays – wie der Enzyme Immuno-Assay und Optical Immuno-Assay – sind innerhalb einer RSV-Saison adäquate Screening-Tools und werden von den meisten Labors benutzt. Sie eignen sich jedoch weniger bei niedriger RSV-Prävalenz sowie bei älteren und immunsupprimierten PatientInnen.⁷ In Tabelle 1.1 werden die üblichen Methoden aufgezeigt und erläutert.

1.1.6 Therapie

In den meisten Fällen besteht eine adäquate Therapie aus unterstützenden Maßnahmen wie der Überwachung der Beurteilung der Atemarbeit und der Hydratation.^{2,7} Kinder mit Problemen, genug Nahrung aufzunehmen, die unter Atemnot leiden oder Sauerstoffnot zeigen, müssen hospitalisiert werden, um sie intensiver behandeln zu können.³⁴ Eine Übersicht über die Behandlungsmöglichkeiten geben die 2006 von der American Academy of Pediatrics erschienenen Richtlinien.²⁵ Teile daraus werden im Folgenden besprochen.

Da Kinder bevorzugt durch die Nase atmen, kann die Verstopfung derselben in stark vermehrte respiratorische Arbeit münden. Eine einfache Nasendusche mit Salzlösung und Nasensauger verbessert die Atmung häufig.³⁴ Bronchodilatoren, Sauerstoffgabe, intravenöse Flüssigkeitsgabe, Antibiotika und Kortikosteroide sind die am häufigs-

ten durchgeführten Therapieoptionen.^{2,24,35} Sie alle können genutzt werden, wenn die supportive Therapie nicht ausreicht, sie sollten jedoch nicht routinemäßig angewandt werden.²⁵ In der Praxis variiert die Häufigkeit ihrer Anwendung stark von Krankenhaus zu Krankenhaus.²⁴ Die Anwendung von hyperosmolarer NaCl-Lösung per Inhalationem hat in den letzten Jahren vermehrt Interesse geweckt. In einem Cochrane Review von 2008 konnten Zahng et al.³⁶ feststellen, dass die Verwendung hyperosmolarer NaCl-Lösung die Dauer der Hospitalisierung um fast einen Tag verkürzt. Die positiven Effekte der Anwendung von Bronchodilatoren bleiben weiterhin Bestandteil von Diskussionen.³⁷ Die inhalative Gabe von β -Mimetika oder Adrenalin ist nur bei sorgfältiger Beobachtung der PatientInnen und einer klinischen Verbesserung des Zustandes bei Therapie empfohlen, da sie bei manchen, jedoch nicht bei allen PatientInnen eine positive Wirkung erzielen kann.^{25,37,38} Welches der beiden Medikamente überlegen ist, ist fraglich.²⁵ In einer Studie von 2008 beschreibt Walsh, dass eine Behandlung mit Adrenalin die Entlassungsrate gesteigert hat.³⁸ Laut der American Academy of Pediatrics scheinen jedoch beide Medikamente keine Auswirkung auf die Dauer der Krankheit zu haben und potentielle Nebenwirkungen und Kosten müssen berücksichtigt werden.²⁵ Da ein positiver Einfluss auf den Verlauf einer Bronchiolitis nicht nachgewiesen werden konnte, werden Kortikosteroide und Ribavirin nicht für den routinemäßigen Einsatz empfohlen.^{25,34} Eine Studie aus dem Jahre 2002³⁹, die die Gabe von Antibiotika bei RSV-hospitalisierten Kindern untersuchte, ergab, dass in 70,5 % der Fälle ein Breitbandantibiotikum intravenös gegeben wurde. Die Rate der bakteriellen Infektionen hingegen lag in dieser und in anderen Studien nur zwischen 0 und 2 %. Die routinemäßige Gabe von Antibiotikum verkürzt den Aufenthalt von Kindern mit RSV-Infektion nicht.⁴⁰ Antibiotika sollten nur bei Hinweisen auf eine zusätzliche Infektion verwendet werden. Diese Infektionen werden häufig überschätzt.²⁵ Besteht jedoch eine bakterielle Infektion, meist eine Harnwegsinfektion, wird diese wie gewohnt mit Antibiotikum behandelt.^{25,34}

Die Gabe von Surfactant bei Kindern mit akuter respiratorischer Dekompensation scheint vielversprechend.²⁵ Die Studien, die bis jetzt erschienen sind, sind jedoch nicht umfangreich genug, um eine allgemeine Aussage zu treffen. Ähnlich verhält es sich bei der Gabe von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten.³⁴

Eine Sauerstoffgabe ist laut der American Academy of Pediatrics indiziert, wenn die Sauerstoffsättigung über einen größeren Zeitraum unter 90 %²⁵ bzw. 92 %³⁴ abfällt. Bei Kindern mit hohem Fieber, einer Azidose oder anderen Bedingungen, die die Sauer-

stoffbindungskurve nach rechts verschieben, kann eine höhere Sättigung angestrebt werden. Ein besonderes Augenmerk ist hier auf die Kinder mit CHD und mit Lungenerkrankung zu legen. Während man im Normalfall bei klinischer Besserung des Kindes auf eine regelmäßige Sättigungs-Überwachung verzichten kann, sollten diese Kinder weiterhin regelmäßig kontrolliert werden.²⁵ Auch CPAP-Beatmung oder eine invasive Form der Beatmung kann bei persistierendem Sauerstoffmangel und Atemnot nötig werden. Durch die vermehrte Atemarbeit erhöht sich die Gefahr der Aspiration bei oraler Nahrungsaufnahme. Eine Ernährung über eine nasale oder orale Sonde sollte erwogen werden, wenn eine adäquate Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich ist.³⁴

1.2 Angeborene Herzfehler

1.2.1 Epidemiologie und Genetik

Die meisten Quellen berichten von einer Inzidenz von 4 bis 10 Lebendgeburten pro 1000 mit CHD.⁴¹ Die Rate bei Totgeburten liegt zwischen 30 und 40. Mit besseren Methoden der Diagnostik erhöht sich die Prävalenz der CHD und einige neue Studien berichten von einer Inzidenz bis zu 50 pro 1000 Lebendgeburten.⁴² Die Angaben differieren vor allem je nachdem, welche der leichteren CHD eingeschlossen werden.⁴² Die Überlebensrate von PatientInnen mit CHD, die bis ins Erwachsenenalter überleben, ist deutlich angestiegen: von 70 % in den 1970er Jahren auf über 95 % im neuen Jahrtausend.⁴³ Trotzdem bleiben CHD die führende Todesursache unter den Kindern mit angeborenen Fehlbildungen.^{41,43–46} Die Inzidenz von CHD bei Erwachsenen ist momentan 5 von 1000.⁴³ Die meisten von ihnen erfreuen sich guter Gesundheit. Die steigende Anzahl an Langzeitüberlebenden mit komplexen Herzfehlern lässt die Anzahl der nötigen Katheterinterventionen aber, auch der nötigen Operationen und Organtransplantationen ansteigen.⁴³

Die Ätiologie der meisten CHD ist ungewiss und in der Regel wird von einer multifaktoriellen, durch genetische Prädisposition und äußerlichen Einfluss bedingten Genese ausgegangen (80 – 90 %).⁴⁵ In letzter Zeit wurden vermehrt chromosomale Aberrationen als Auslöser identifiziert (etwa 10 – 20 %).⁴⁵ In selteneren Fällen geht man von monogen vererbten Defekten aus (5 %), andere Gründe können außerdem seltene teratogene Faktoren wie Alkohol, Diabetes mellitus, Phenylketonurie, Antiepileptika oder Röteln sein.⁴⁵ Ein Beispiel für eine Mikrodeletion ist der Fall der gut erforschten

Region des Chromosoms 22q11.2, die mit dem DiGorge-Syndrom oder dem Shprintzen-Syndrom in Zusammenhang gebracht werden konnte.⁴⁵ Die kardialen Fehlbildungen, die aus Defekten resultieren, sind Fallot-Tetralogie, Truncus arteriosus, Doppelausstromventrikel und subarterialer Ventrikelseptumdefekt (VSD).^{44,45}

Die Gefahr der Wiederholung eines CHD ist aufgrund der multifaktoriellen Hintergründe gering. Sie steigt auf ungefähr 2 % bei einem erkrankten Geschwisterkind.⁴³ Zwei erkrankte Geschwisterkinder oder ein Vater mit CHD bedeuten ein Risiko von 6 – 8 %.⁴³ Ist die Mutter betroffen, so steigt das Risiko je nach Defekt auf 5 – 15 %.⁴³

1.2.2 Manifestation und Hämodynamik

Mit den verbesserten Möglichkeiten der Ultraschalluntersuchung werden mehr als 40 % der Herzfehler schon pränatal erkannt.⁴³ Die Mehrheit der Herzfehler werden klinisch trotzdem erst postnatal auffällig, da sie während der Fetalperiode gut kompensiert werden. Die größte Umstellung stellt der Wechsel vom fetalen auf den Neugeborenenkreislauf dar: Viele Herzfehler, die trotz ihrer Schwere kompensiert waren, werden hier auffällig.⁴³ So kann zum Beispiel ein hypoplastisches Linksherz nach der Geburt den hämodynamischen Ansprüchen nicht mehr gerecht werden. Die hämodynamische Situation verändert sich aber auch danach. In den ersten Wochen kommt es zu einer Abnahme des Widerstands im Pulmonalkreislauf und damit wird zum Beispiel der Links-rechts-Shunt bei einem VSD eher auffälliger. 2 – 3 von 1000 Kindern werden innerhalb des ersten Lebensjahrs symptomatisch, wobei 40 – 50 % der Herzfehler bereits nach einer Woche erkannt und 50 – 60 % der Diagnosen nach einem Monat gestellt werden.⁴³ Zu einer Herzinsuffizienz kommt es oft nach 1 – 3 Monaten. Auch eine Stenose kann auffällig werden, wenn sie mit dem normalen körperlichen Wachstum des Kindes nicht mithält.^{43,45}

Über die Einteilung der Hämodynamik von Herzfehlern schreibt Kececioglu.⁴⁴ In den folgenden Absätzen werden einige Aspekte ihrer Forschung überblicksmäßig zusammengefasst.

Zu einer **Druckbelastung** kommt es bei einer Obstruktion. Betroffen sind jeweils die vor der Einengung liegenden Herzkammern. Gründe können stenosierte Herzklappen und/oder Einengungen im Ausflusstrakt der Ventrikel sein, aber auch Stenosen herznaher Gefäße bedeuten eine Druckbelastung vorgeschalteter Kammern. Als Druckgradient wird der Abfall des Druckes an der Obstruktion bezeichnet. Resultat einer

Druckbelastung ist zunächst eine Hypertrophie des Herzmuskels, Ausdruck einer Überforderung des Kompensationsmechanismus ist die Dilatation der Herzkammer.

Zu einer **Volumenbelastung** kommt es bei Klappeninsuffizienz oder bei Links-rechts-Shunt. Bei einer Insuffizienz der Aorten- oder der Pulmonalklappe kommt es zu einem Rückstrom während der Diastole, der diastolische Druck sinkt und die Kammer füllt sich vermehrt. Der enddiastolische und systolische Druck in der Kammer steigt. Es kommt dadurch zu einem erhöhten Auswurf bei diastolisch vermindertem Druck, einem „Pulsus celer et altus“ (schneller und hoher Puls).

Durch einen generell höheren Druck im Körperkreislauf verglichen mit dem Lungenkreislauf führt eine Verbindung zwischen kleinem und großem Kreislauf zu einem Shunt und damit zu einer Volumenbelastung des rechten Herzens. Ein solcher Shunt kommt auf vier Ebenen vor: auf Ebene der Venen und Arterien, auf Vorhofebene und auf Kammerebene. Ein Maß für die Bedeutung eines Shunts ist der Quotient aus Blutfluss durch Lunge und Körper ($Q_p : Q_s$). Übersteigt dieser Quotient $Q_p : Q_s > 1,5 : 1$, so ist er als hämodynamisch signifikant anzusehen.⁴⁴

Besteht zusätzlich zu der Verbindung von großem zu kleinem Kreislauf eine Obstruktion im Bereich des rechten Herzens, so kann es zu einem Rechts-links-Shunt kommen. Ein Rechts-links-Shunt bedeutet eine Volumenbelastung des linken Herzens. Die vier Ebenen eines Rechts-links-Shunts sind die Ebene der Venen, die Vorhofebene, die Kammerebene und die Ebene der Lungengefäße (Auslöser: pulmonale Hypertonie (PH) / Eisenmenger-Reaktion). Der Quotient $Q_p : Q_s$ sinkt unter 1 und es entsteht eine Zyanose.⁴⁴

Bei der Fehlkonnektion der großen Arterien handelt es sich um eine besondere hämodynamische Situation. Nur eine Verbindung wie ein VSD, ein Atriumseptumdefekt (ASD) oder ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) kann bei dieser Parallelschaltung der Kreisläufe ein Überleben ermöglichen. Aufgrund der Konfiguration kommt es zu einem kombinierten Rechts-links- und Links-rechts-Shunt.

1.2.3 Azyanotische Herzfehler

Alle **CHD mit Links-rechts-Shunt** sind abhängig von der Größe des Vitiums und im Falle des PDA auch von der Länge des Ductus (Gesetz von Hagen-Poiseuille).

Der Shuntfluss wird weiterhin von den Druckverhältnissen im System- und Lungenkreislauf bestimmt und ist abhängig von der Compliance der Herzkammern und dem Widerstand der Gefäße. Zusammen bestimmen diese Größen das Verhältnis der Durchblutung zwischen System- und Lungenkreislauf ($Q_s : Q_p$).

Der Ductus arteriosus ist eine in der Fetalperiode physiologische Verbindung zwischen Pulmonalarterie und Aorta. Durch den erhöhten paO_2 nach der Geburt und durch die Kontraktion eigener glatter Muskulatur verschließt sich der Ductus arteriosus in der Regel in den ersten Lebenstagen. Bleibt er bestehen, spricht man von einem **PDA**. Er macht etwa 4 % der angeborenen Herzfehler aus.⁴⁴ Ein PDA ist mit einer Verteilung von 2 : 1 häufiger bei weiblichen Säuglingen zu sehen. Er wird mit Röteln in der frühen Schwangerschaft assoziiert. Je nach Durchmesser und Länge des Ductus und nach hämodynamischem Widerstand kann das Ausmaß eines PDA variieren. Es können in extremen Fällen bis zu 70 % des linksventrikulären Auswurfs „geschuntet“ werden.⁴⁵ Hier ist die Gefahr, ohne Behandlung eine bronchopulmonale Dysplasie zu entwickeln, extrem hoch. Die Klinik kann vom Fehlen jeglicher Symptome bis hin zu Herzinsuffizienz mit Dyspnoe und Tachypnoe, Trinkschwäche, Gedeihstörung und vermehrtem Schwitzen reichen. Die Diagnose eines PDA kann in der Regel ohne invasive Diagnostik gestellt werden. Er ist meistens echokardiographisch darstellbar. Bei atypischen Befunden und dem Verdacht auf einen PDA kann eine Herzkatheteruntersuchung indiziert sein, in der Regel ist dies jedoch nicht nötig. Beobachtet man bei einem Reifgeborenen einen PDA, so sind sowohl Endothel als auch Media fehlerhaft ausgebildet und Grund für den fehlenden Verschluss. Bei Frühgeborenen liegt es meist an ungenügendem paO_2 und fehlender Entwicklung. Aus diesem Grund kommt es bei Reifgeborenen seltener zu einem Spontanverschluss, bei Frühgeborenen ist er jedoch anzunehmen. Bei Früh- und Neugeborenen wird ein medikamentöser Verschluss mit Indometacin angestrebt. Bei ausbleibendem Erfolg und kleinem Ductus kann bis ins Säuglingsalter gewartet werden, ob noch ein spontaner Verschluss stattfindet. Ansonsten wird der PDA interventionell mit Coils oder anderen Implantaten oder chirurgisch mit Ligatur und Durchtrennung des Ductus unterbrochen.

Ein **ASD** kann in jedem Teil des atrialen Septums vorhanden sein, je nachdem welche Struktur des Septums sich in der Embryonalphase nicht richtig entwickeln konnte. ASD werden in drei Gruppen eingeteilt: ASD vom Sekundumtyp (ASD II), Sinusvenosus-Defekt (meist im oberen Bereich) und ASD vom Primumtyp (ASD I).⁴⁵ In einigen Ausnahmen kann das Septum auch fast vollständig fehlen (funktionell singu-

lärer Vorhof). Bei etwa 17 % der Herzfehler kommt ein ASD vor, in etwa 7 % kommt der ASD isoliert vor.^{44,45} Es sind im Schnitt 1,4 mal mehr Mädchen als Jungen betroffen. Ein ASD hat pränatal keinerlei Bedeutung, da eine Verbindung zwischen großem und kleinem Kreislauf mit dem Foramen ovale bereits vorhanden und physiologisch ist. Ein persistierendes Foramen ovale (PFO) ist bei etwa 15 – 30 % der Erwachsenen vorhanden und wird nicht zu den ASD gezählt.⁴⁵

Der **ASD II** ist der häufigste ASD. Er kommt dreimal häufiger bei Frauen als bei Männern vor und ist meist isoliert. Er kann jedoch zusammen mit einer partiellen Fehlmündung der Lungenvenen, meist der oberen rechten, mit einer Pulmonalstenose (PS) und einem VSD vorkommen. Bei großen Defekten ist das $Q_s : Q_p$ Verhältnis meist 2 : 1 bis 4 : 1.⁴⁵ Dass die Symptome oft fast vollständig fehlen, ist auf die im Säuglingsalter relative Muskelstärke und geringe Compliance der rechten Kammer zurückzuführen. Mit zunehmendem Alter wird der Links-rechts-Shunt durch die sich ändernden hämodynamischen Verhältnisse größer. Damit einher geht die Dilatation des rechten Herzens und der Pulmonalarterie. Die Symptome reichen bis hin zu Extremen wie Shunt-Umkehr und Zyanose. Der seltenere **Sinus-venosus-Defekt** ist in der Regel im oberen Teil des atrialen Septums gelegen, wo er sich in Nachbarschaft zur Öffnung der Vena Cava superior befindet. Seltener gibt es einen inferioren Sinus-venosus-Defekt, der dann in der Nähe der Vena Cava inferior zu finden ist. Ein Sinus-venosus-Defekt kann mit einer Fehlmündung einer Lungenvene, meist der oberen rechten, einhergehen. Hämodynamisch und klinisch ähnelt dieses Vitium einem ASD II. Ebenfalls selten kommt der **Sinus-coronarius-Defekt** vor. Die Diagnose eines isolierten ASD kann mit Hilfe der Klinik und Röntgen, aber vor allem mit einer echokardiografischen Untersuchung gestellt werden. Ein solcher Befund ist in der Regel ausreichend, es sein denn, es besteht der Verdacht einer PH. In diesem Fall kann eine Herzkatheteruntersuchung indiziert sein. Alle symptomatischen Defekte, aber auch asymptomatische, die ein $Q_s : Q_p$ Verhältnis von $\geq 2 : 1$ haben, sollten geschlossen werden.⁴⁵ In der Regel wird ein Alter von ≥ 1 Jahr für den Verschluss angestrebt.⁴⁵

Bei einer **partiellen Lungenvenenfehlmündung** münden eine oder mehrere Lungenvenen nicht in das linke Atrium. Eine solche Fehlmündung kann sowohl die Vena Cava superior, -inferior, den Koronarvenensinus, den rechten Vorhof als auch die Vena anonyma treffen. Dieser Defekt kommt einzeln, häufig aber auch in Kombination mit einem ASD vor. In der Klinik ähnelt er dem Vorhofseptumdefekt.⁴⁵ Es kommt zu

Volumenbelastung des rechten Ventrikels und zu Rezirkulation in den kleinen Kreislauf.

Die **Defekte des Vorhof- und Kammerseptums** basieren auf einem fehlenden Septumgewebe ober- und unterhalb der AV- Klappenebene. Sie machen circa 3 % der CHD aus und kommen in variabler Ausprägung vor.⁴⁴ Die AV-Klappen sind häufig mitbetroffen. Der Ostium-primum-Defekt oder **ASD I** wird zu den Defekten von Vorhof- und Kammerseptum gezählt, weil er im unteren Abschnitt des atrialen Septums liegt und über die Mitral- und Trikuspidalklappen hinausgeht, meist unter Beteiligung der Mitralklappe. Obwohl die Trikuspidalklappe meist funktionell ohne Einschränkung ist, liegt auch hier oft eine anatomische Veränderung vor. Der **Canalis atrioventricularis communis** oder **Endokardkissendefekt** besteht aus einem Defekt des Vorhof- und des Kammerseptums sowie einer mehr oder weniger ausgeprägten Beteiligung der Mitral- und der Trikuspidalklappe bis hin zu einer gemeinsamen AV-Klappe. Dieser Herzfehler ist bei Kindern mit Downsyndrom häufig und in manchen Fällen mit Pulmonalstenose kombiniert. Die Kombinationen aus ASD I, Einlass-VSD und Klappenfehler sind vielfältig, bisweilen kommen auch ASD I und Kammerseptumdefekt ohne Klappenfehler vor. Pathophysiologisch entsteht bei einem ASD I eine Kombination aus moderatem bis starkem Links-rechts-Shunt sowie einer Insuffizienz der Mitral-, seltener auch der Trikuspidalklappe. Der pulmonalvenöse Druck ist in den meisten Fällen maximal mild erhöht, die Physiologie ähnelt einem ASD II.⁴⁵ Bei einem Canalis atrioventricularis communis ist das Shunt-Ausmaß entsprechend dem Defekt deutlich erhöht, es entwickelt sich eine pulmonale Hypertonie. Beim möglichen Auftreten eines Rechts-links-Shunts kommt es zunächst zu milder Zyanose, unbehandelt zu Shunt-Umkehr des hauptsächlich Link-rechts-Shunts und in der Folge zu einer Eisenmenger-Reaktion. Herzinsuffizienz und wiederkehrende Infektionen treten meist schon im Säuglingsalter auf. Tod durch Herzinsuffizienz in der frühen Kindheit war eine häufige Komplikation, als diese Kinder noch nicht früh operiert wurden.⁴⁵

VSD machen ein Viertel bis die Hälfte aller CHD aus.^{44,45} Die Defekte des Kammerseptums sind nach ihrer Lage im muskulären Anteil (muskuläre Defekte) beziehungsweise dem bindegewebigen Anteil (perimembranöse Defekte) des Septums benannt. Muskuläre Defekte befinden sich im mittleren und apikalen Teil des Septums. Sie können einzeln und multipel sein („Schweizer-Käse“-Defekt⁴⁴). Perimembranöse Defekte befinden sich im posterior-inferioren Anteil des Septums, direkt vor dem septalen Trikuspidalsegel. Defekte zwischen der Crista supraventricularis und dem septalen Papillarmus-

kel können mit Pulmonalstenose und anderen Manifestationen der Fallot-Tetralogie einhergehen (siehe Kapitel 1.2.4). Defekte im rechtsventrikulären Ausflusstrakt, dem Conus arteriosus oberhalb der Crista supraventricularis in der Nähe der Pulmonalklappe, sind eher selten. Sie können durch die Nähe zur Aorta eine Insuffizienz derselben bedingen.

Es werden Druck trennende VSD (meist $< 0,5 \text{ cm}^2$) von Druck angleichenden (meist $> 1 \text{ cm}^2$) VSD unterschieden.⁴⁵ Neben der Defektgröße ist das Verhältnis von pulmonalem Widerstand zu systemischem Widerstand ausschlaggebend für die pulmonale Rezirkulation. Während in unmittelbarer Folge auf die Geburt der Widerstand des Lungenkreislaufs bei PatientInnen mit großem VSD relativ hoch sein kann, nimmt die Schwere des Shunts in den ersten Wochen mit abnehmendem Widerstand zu. Bei einem kleinen Shunt ($Q_p : Q_s < 1,75 : 1$), kommt es in der Regel nicht zu einer Vergrößerung der Herzkammern und die Lungenstrombahn bleibt unverändert, anders bei einem großen Shunt ($Q_p : Q_s > 2 : 1$). In der Säuglingsperiode ist der vaskuläre Widerstand der Lungenstrombahn noch relativ mild erhöht und der große Anteil an rezirkulierendem Blut bestimmt die PH. Ein großer Defekt kann jedoch auch dazu führen, dass der Widerstand in der Lungenstrombahn erst gar nicht wirklich abnimmt. Bei bleibendem erhöhtem Blutfluss kommt es jedoch in jedem Fall zu einer Eisenmenger-Reaktion. Bei einem Verhältnis der Widerstände von $1 : 1$ kommt es zu einem bidirektionalen Shunt und zu Zyanose. Kleinere Defekte, vor allem im muskulären Septum, verschließen sich häufig spontan in den ersten Lebensjahren. Bei kleineren, Druck trennenden Defekten kann also zunächst abgewartet werden. Moderate bis große Defekte schließen sich in der Regel nicht von alleine. Allerdings kann es bei etwa 8 % der Defekte, die groß genug sind, dass sie zu Herzinsuffizienz führen können, zu einem spontanen Verschluss kommen.⁴⁵ Häufig kommt es bei großen Defekten zu wiederholten respiratorischen Infekten und Insuffizienz. Wenn ein spontaner Verschluss unwahrscheinlich ist, also bei PatientInnen mit einem moderaten bis großen Shunt, sollte ein operativer, selten ein interventioneller Verschluss, meist zwischen 6 und 12 Monaten, angestrebt werden.⁴⁵ Zunächst wird jedoch mithilfe medikamentöser Therapie versucht, eine Begrenzung der PH zu bewirken und eine möglichst altersgerechte Entwicklung zu erreichen. Ist eine medikamentöse Kontrolle nicht möglich, ist dies ebenfalls eine Indikation für einen baldigen Verschluss. In manchen Fällen schützt eine erworbene infundibuläre PS das Kind vor den pulmonalen Folgen eines VSD, es kommt zu einem verminderten Shunt, in manchen Fällen kann es zu einem Rechts-links-Shunt kommen. Die betroffenen PatientInnen müssen separat eingestuft und behandelt werden.

VSD oberhalb der Crista supraventrikularis können zusammen mit einem Prolaps des Aortensegels und damit einhergehender Aorteninsuffizienz auftreten. Ein solcher Prolaps kann sich über das VSD legen und dieses maskieren.⁴⁵ Die Klinik kann stark variieren und reicht von asymptomatischen PatientInnen bis zu Herzinsuffizienz.

Das **aortopulmonale Fenster** ist ein äußerst seltener CHD, er ähnelt einem Truncus arteriosus Defekt, unterscheidet sich jedoch durch ein vorhandenes Kammerseptum und Aorten- und Pulmonalklappen.⁴⁵

Unter den **obstruktiven CHD des rechten Herzens** ist die **Pulmonalstenose** die häufigste. Dieser Defekt kann auf verschiedenen Ebenen auftreten (subvalvulär, valvulär, supra-valvulär, peripher) und behindert den Blutfluss von der rechten Hauptkammer in die Pulmonalarterie durch verminderte Öffnung der Pulmonalarterie in der Systole. Zwischen 7 und 10 % der CHD macht die isolierte PS aus, etwa 21 % in Kombination mit anderen Herzfehlern.⁴⁴ In manchen Fällen ist eine PS mit einem VSD oder ASD assoziiert. Bei einem Noonan-Syndrom ist eine PS die häufigste kardiale Fehlbildung.⁴⁵ Es ist wichtig, solche assoziierten Fehlbildungen auszuschließen. Die Ausmaße der PS reichen von einer milden Form mit einem Druckgradienten von 10 – 30 mm Hg zwischen Kammer und Pulmonalarterie über eine moderate Stenose von 30 – 60 mm Hg bis hin zu einer Stenose von >60 mm Hg.⁴⁵ In besonders schwerwiegenden Fällen überschreitet der Druck im rechten Ventrikel den systemischen Druck. Ist eine intrakardiale Verbindung vorhanden, beispielsweise ein Foramen ovale bei Neugeborenen, kann es zu Rechts-links-Shunt und Zyanose kommen. Je nach Ausmaß des Vitiums kann es zu Rechtsherzbelastung, zu Hypertrophie und zu Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz kommen. In milden Fällen ist der Herzfehler symptomlos und die Entwicklung des Kindes unauffällig. Eine Therapie erfolgt mittels Ballondilatation, in selteneren Fällen mit einer Kommissurotomie oder Teilresektion der Klappe.

Eine **subvalvuläre** oder **infundibuläre PS** wird durch eine muskuläre oder fibröse Verdickung unterhalb der Pulmonalklappe verursacht. In manchen Fällen kommt es zu einer Teilung der rechten Herzkammer durch eine muskuläre Struktur zwischen Ein- und Ausflusstrakt. Die Hämodynamik ähnelt der einer PS.⁴⁵ Bei mäßiger bis schwerer Obstruktion muss ein chirurgischer Eingriff erfolgen.⁴⁵

Ist die PS mit einem intrakardialen Shunt kombiniert, hängt es von der Schwere der Stenose ab, ob der Shunt von links nach rechts oder umgekehrt „shuntet“. Ein Links-rechts-Shunt spricht für eine milde Obstruktion. In beiden Fällen wird der Defekt chirurgisch verschlossen.

Eine transiente **periphere PS** tritt manchmal während der Neugeborenenperiode physiologisch auf. Schwere oder andauernde Formen können in unterschiedlichster Lage auftreten und sind in manchen Fällen mit Fallot-Tetralogie, ASD, VSD, einem Williams-Beuren-Syndrom oder einem Alagille-Syndrom assoziiert.⁴⁵ Milde Formen werden meist nur aufgrund eines Herzgeräusches, das irgendwo oberhalb der Lunge auftreten kann, diagnostiziert und haben keine hämodynamisch feststellbaren Folgen. Schwere Formen zeigen Rechtsherzbelastung und müssen mittels Ballondilatation und dehnbaren Stents behandelt werden, um Rezidive zu verhindern.

Eine isolierte angeborene **Trikuspidalstenose** kommt äußerst selten vor.^{44,45} Je nach Schweregrad kann es schon sehr früh zu ausgeprägten Symptomen kommen. Bei leichteren Formen kann eine Kommissurotomie vorgenommen werden.

Eine **Aortenstenose (AS)** wird je nach Lage in subvalvuläre, valvuläre oder supra-valvuläre AS eingeteilt. Sie kommt vermehrt bei Jungen vor (3 : 1) und gehört zu den meist diagnostizierten CHD in der Kindheit.⁴⁴ Die häufigste Form ist die **valvuläre AS**. Die verdickten, teilweise verwachsenen Klappen führen hier, wie bei den anderen obstruktiven Herzfehlern, zu einem systolisch erhöhten linksventrikulären Druck, der mit Hypertrophie einhergeht. Die **subvalvuläre** Form der AS (fibröse Leiste oder muskuläre Einengung im Rahmen einer hypertrophen Kardiomyopathie) ist häufig mit anderen Herzfehlern assoziiert. Sie wird selten während der frühen Kindheit entdeckt und kann sich trotz vorhergegangenem Ausschluss einer obstruktiven Erkrankung entwickeln, in einigen Fällen mit schnell fortschreitender Verschlechterung. **Supra-valvuläre AS** ist häufig mit dem Williams-Beuren-Syndrom assoziiert.⁴⁵ Es geht mit einer speziellen Fazies, kognitiver Einschränkung und idiopathischer Hypokalzämie einher. Das Krankheitsbild ist auf eine Gendeletion im Bereich 7q11.23 zurückzuführen. Es geht oft mit peripheren Pulmonalstenosen, Koarktation der Aorta und der Arteria renalis einher. Das klinische Bild ist abhängig von der Schwere der Obstruktion und reicht von asymptomatischen Kindern bis zur kritischen AS, die mit Linksherzversagen einhergeht. Die kritische AS ist durch allseits kaum palpablen Puls gekennzeichnet, es kann schon in den ersten Lebenstagen bis Wochen zur Dekompensation kommen. Die kompensierte Form der AS ist im Gegensatz dazu häufig symptomlos und es kommt lediglich zu einem Herzgeräusch. Im Falle einer kritischen AS eines Neugeborenen muss der Ductus arteriosus mit einer Prostaglandin-E1-Infusion offen gehalten werden, damit der rechte Ventrikel weiterhin den linken Ventrikel unterstützen kann und ihn entlastet. Um den pulmonalen Widerstand hochzuhalten, sollte eher hypo-

ventiliert werden und es sollte kein Sauerstoff gegeben werden. Zusätzlich wird die Herzinsuffizienz medikamentös behandelt. Um linksventrikuläre Hypertrophie, Synkopen oder einen plötzlichen Herztod zu vermeiden, ist bei Kindern mit schwerer AS (bei rechnerischen mittleren Druckgradienten über 40 mm Hg⁴⁷) eine Ballondilatation oder eine Kommissurotomie indiziert. Bei mittelschweren Stenosen sollten noch andere Kriterien wie eingeschränkte linksventrikuläre Funktion oder Dilatation des linken Ventrikels berücksichtigt werden.⁴⁷ Sollten diese Maßnahmen nicht erfolgreich sein, wird die Aortenklappe ersetzt. Möglichkeiten hierfür sind mechanische Klappen (lebenslange Antikoagulation notwendig), biologische Klappen (verkalken bei Kindern früher als bei Erwachsenen) oder Aortenklappen mit biologischen Segeln und einem erweiterbaren, mechanischen Ring.⁴⁵ Eine weitere Möglichkeit ist eine Ross-Operation; hier wird die Pulmonalklappe anstelle der Aortenklappe eingesetzt.⁴⁵

Eine **Koarktation** (Verengung) der Aorta tritt in 98 % der Fälle auf der Höhe des Ductus arteriosus (Aortenisthmus) auf, also knapp unter dem Abgang der linken Arteria subclavia, kann aber theoretisch an jeder Stelle der Aorta ascendens bis hin zur Bifurkation der Bauchaorta auftreten. Histologisch kann oft Gewebe des Ductus arteriosus nachgewiesen werden, welches für die Stenose verantwortlich ist. Es kommen umschriebene „sanduhrförmige“, seltener aber auch längere „röhrenförmige“ Stenosen vor. Das Geschlechterverhältnis ist 2 erkrankte Jungen auf 1 erkranktes Mädchen und in 70 % der Fälle ist die **Koarktation der Aorta** mit einer bikuspiden Aortenklappe assoziiert. Je nachdem ob die Stenose präduktal, juxtaduktal oder postduktal auftritt, können sich während der Fetalperiode Kollaterale bilden. Bilden sich keine Kollaterale aus (präduktal und juxtaduktal), wird die Stenose mit dem Verschluss des Ductus arteriosus klinisch manifest. Sind Kollaterale beim Verschluss des Ductus vorhanden (postduktal), fällt die klinische Manifestation oft unspezifisch aus. Das Offenhalten des Ductus arteriosus durch eine Prostaglandin-E1-Infusion erhält (bei prä- und juxtaduktaler Stenose) die Durchblutung der unteren Körperhälfte durch den rechten Ventrikel aufrecht. Zusätzlich wird eine drohende Herzinsuffizienz medikamentös behandelt. Bei Neugeborenen wird eine Aortenisthmusstenose eher operativ versorgt, weil es seltener zu Restenosen kommt. Später oder bei Versagen der operativen Korrektur stellt die Ballondilatation eine Alternative dar. Die Verengung der Aorta tritt gehäuft gemeinsam mit anderen CHD auf. In Kombination mit VSD kann der Blutdruckunterschied zwischen oberer und unterer Extremität, der vor allem bei prä- und juxtaduktalen Aortenisthmusstenosen deutlich wird, viel geringer sein, weil der linksventrikuläre Auswurf allgemein verringert ist. Andere assoziierte Herzfehler sind: hypoplastisches Linksherz-

syndrom, schwere Aorten- oder Mitralklappendefekte, Transposition der großen Gefäße und Formen des Doppelausstromventrikels oder singulären Ventrikels. Auch die vollständige Unterbrechung des Aortenbogens kommt vor. Meist ist die Unterbrechung zwischen der linken Arteria subclavia und dem Ductus arteriosus (Typ A) bei den Neugeborenen die einzige Überlebensebene. Am zweithäufigsten kommt es zu einer Unterbrechung zwischen der linken Arteria subclavia und der linken Arteria carotis. Während die Klinik einer Koarktation ähnelt, sind Mortalität und Morbidität erhöht. Eine Verbindung mit dem Chromosom-22q11.2-Deletionssyndrom oder CATCH 22 kann vorliegen. CATCH 22 steht für: cardiac defect, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia.⁴⁵

Die angeborene **Mitralklappenstenose** ist wie andere angeborene Vitien der Mitralklappe selten. Sie tritt meist in den ersten zwei Lebensjahren in Erscheinung. Häufig müssen die betroffenen PatientInnen mit einem Mitralklappenersatz und darauf folgender Antikoagulation behandelt werden. Auch eine isolierte **Pulmonalinsuffizienz** kommt sehr selten vor und ist in der Regel so mild, dass es keiner korrigierenden Maßnahme bedarf. In den meisten Fällen tritt sie in Assoziation mit anderen CHD oder als Komplikation nach Korrektur eines Herzfehlers auf. Die angeborene **Mitralinsuffizienz** kann zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs führen. Durch Rückstauung ist dann auch das rechte Herz betroffen und kann dilatieren. Häufiger als ein isoliertes Auftreten ist eine Diagnose in Verbindung mit Defekten wie PDA, Koarktation der Aorta, VSD, korrigierter Transposition der großen Gefäße und Marfan-Syndrom. Eine Valvuloplastie kann die Situation des Kindes in einigen Fällen deutlich verbessern.⁴⁵ **Mitralklappenplolaps** kommt häufig bei PatientInnen mit Marfan-Syndrom, Trichterbrust, „straight back“-Syndrom, Skoliose, Ehlers-Danlos-Syndrom, Osteogenesis imperfecta und Pseudoxanthoma elasticum vor. Nur in manchen Fällen muss eine antibiotische Prophylaxe bei operativen Eingriffen und zahnärztlichen Behandlungen gegeben werden.⁴⁵ Die Diagnose zieht ansonsten in den meisten Fällen keine therapeutischen Folgen nach sich. **Trikuspidalklappeninsuffizienz** ist normalerweise mit der Ebstein-Anomalie verbunden. Im Rahmen der Ebstein-Anomalie kann es zu unterschiedlichen Graden der Zyanose kommen, je nach Schwere der Insuffizienz und dem Vorhandensein einer Verbindung zwischen linkem und rechtem Vorhof.

1.2.4 Zyanotische Herzfehler

Herzfehler gehen mit einer Zyanose einher, wenn eine rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion mit einer intrakardialen Verbindung kombiniert ist. Auch bei komplexen Vitien mit Verbindungen, die unabhängig von einer Pulmonalstenose dem linken Herzen sauerstoffarmes Blut zuführen, kommt es zu einer Zyanose. Außerdem können CHD, die anfangs azyanotisch sind, durch eine Shuntumkehr, bei ansteigendem pulmonalem Druck, wie in Kapitel 1.2.3 beschrieben, zu zyanotischen Herzfehlern werden. Ist die Zyanose auf ein Lungenödem bei Herzversagen durch Links-rechts-Shunt zurückzuführen, ist sie in der Regel weniger ausgeprägt.⁴⁵ Der Herzfehler ist nur indirekt Grund für die Zyanose. Allgemein können zyanotische Herzfehler in solche mit verringerter beziehungsweise vermehrter Lungendurchblutung eingeteilt werden. Differenzialdiagnostisch kann ein Test mit Sauerstoffgabe helfen, um einen Herzfehler als Ursache für eine Zyanose zu bestätigen. Bleibt der $\text{paO}_2 < 150 \text{ mm Hg}$, ist ein Herzfehler mit Shunt wahrscheinlich, steigt er an, ist ein CHD als Ursache so gut wie ausgeschlossen.⁴⁵ Bei CHD sind Herzgeräusche zwar meistens vorhanden, sie können, gerade bei schweren Herzfehlern, jedoch initial fehlen. Das wichtigste diagnostische Mittel ist in jedem Fall die Echokardiografie.

Eine **Fallot-Tetralogie** macht etwa 2,5 % aller CHD aus und ist von einer Verschiebung des infundibulären Septums, zwischen dem Ausflusstrakt des linken- und rechten Herzens, nach anterior bestimmt.⁴⁴ Im Rahmen dieser Deviation kommt es zu einem VSD, zu einer die beiden Ausflusstrakte „überreitenden“ Aorta (Dextroposition), einer PS, häufig vom valvulären und infundibulären Typ und zu einer Hypertrophie der rechten Herzkammer. Der Rechts-links-Shunt bedingt das Ausmaß der Zyanose, den größten Einfluss hierauf hat die PS. Der VSD ist in der Regel perimembranös und nicht Druck trennend. Neben der valvulären oder infundibulären werden auch periphere Stenosen der Pulmonalarterie oder ihrer Äste beobachtet. Ein sogenanntes „Pink-Fallot“ entsteht, wenn nur eine geringe Obstruktion vorhanden ist und damit auch der Shunt zwischen den Herzkammern gering ausfällt. Tritt die Fallot-Tetralogie im Rahmen eines Down-Syndroms auf, kommt es häufig zu atrioventrikulären Defekten. In schweren Fällen imponiert die Zyanose von Anfang an, ein pulmonaler Blutfluss kann in Fällen schwerer Obstruktion von einem PDA abhängig sein. In leichten Fällen können Kinder anfangs mit einer Herzinsuffizienz wegen Links-rechts-Shunt auffällig werden. Erst mit zunehmender Hypertrophie des rechtsventrikulären Infundibulums und Wachstum des Kindes kommt es, im Rahmen des ersten Lebensjahres, zu einer Zyanose.

Besonders gefürchtet sind hypoxische Anfälle, die, insbesondere bei sonst minimal zyanotischen Kindern, vor allem in den ersten zwei Lebensjahren auftreten können. Durch einen plötzlichen Druckanstieg im pulmonalen Kreislauf, oft am Morgen, beim Stillen oder nach einem Bad, kommt es zu schwerer Zyanose. Ein solcher hypoxischer Anfall kann in seltenen Fällen tödlich sein. Eine Korrekturoperation wird heutzutage vor dem Ende des ersten Lebensjahres durchgeführt. Wird nicht behandelt, versterben gut 90 % der PatientInnen bis zum 20. Lebensjahr, die Überlebensrate für behandelte PatientInnen hingegen ist über 90 % – 95 %.⁴⁴ Bei PatientInnen mit hypoplastischen Pulmonalarterien fördert eine modifizierte Blalock-Taussig-Anastomose das Wachstum derselben. Eine solche Operation kann palliativ, aber auch vorläufig, vor der Korrekturoperation, stattfinden. Späte Komplikationen nach einer endgültigen Operation, wie Tachykardien, erfordern eine lange Nachsorge. Sie sind aber selten und viele PatientInnen können ein weitestgehend normales Leben führen.^{44,45}

Die **Pulmonalatresie (PA) mit VSD**, auch **Fallot-Tetralogie mit PA** genannt, ist ein seltener Herzfehler und wird manchmal als Extremform der Fallot-Tetralogie angesehen, mit der dieses Krankheitsbild einen großen, subaortalen VSD und die überreitende Aorta gemein hat.⁴⁴ Anstelle der Stenose des Ausflusstraktes kommt es zum vollständigen Fehlen einer Verbindung zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie. Die Klinik ist der einer schweren Fallot-Tetralogie ähnlich. Die Lungendurchblutung erfolgt hier über einen PDA oder über Kollateralgefäße (major aortopulmonary collateral arteries). Die Pulmonalarterie selbst und ihre Äste sind unterschiedlich stark entwickelt. Die Pulmonalarterie kann auch vollständig durch aortopulmonale Verbindungen ersetzt sein. Von ihrer Ausbildung hängt die Prognose des CHD maßgeblich ab. Ist der Hauptstamm der Pulmonalarterie vorhanden, ist eine Korrekturoperation wesentlich unkomplizierter.⁴⁴ Eine Verbindung zwischen rechtsventrikulärem Ausflusstrakt und Pulmonalarterie kann dann wiederhergestellt werden. Sind die Stämme der Pulmonalarterie schlecht ausgebildet, kann eine Herzlungentransplantation die einzig mögliche Therapie sein.

Bei einer **PA mit intaktem Ventrikelseptum** kommt es zu einem Rückfluss des in den rechten Ventrikel fließenden Blutes in den rechten Vorhof. Von dort gelangt das Blut über ein überdehntes Foramen ovale oder einen ASD in den linken Vorhof (Rechts-links-Shunt). Über ein PDA erfolgt die Durchblutung der Lunge. Dieser sehr seltene Defekt kann bei guter Durchblutung der Lunge ($Q_p : Q_s > 2 : 1$) über einen

großen PDA mit einer milden Zyanose (85 % – 90 %) einhergehen.^{44,45} Beim Verschluss des Ductus arteriosus werden die PatientInnen jedoch stark zyanotisch.

Mit etwa 1 % ist die **Trikuspidalatresie** ein seltener CHD.⁴⁴ Eine Verbindung auf Vorhofebene ist lebensnotwendig. Über ein PFO oder über einen ASD wird das Blut aus dem rechten Atrium, mangels einer Verbindung zur rechten Kammer, vollständig ins linke Atrium gepumpt. Es liegt also eine Zyanose vor. Üblicherweise kommt es dann auf Kammerebene wieder zu einem Links-rechts-Shunt. Dieser hängt davon ab, ob ein VSD vorhanden ist und wie groß dieses ist, außerdem davon, ob eine Pulmonalstenose vorhanden ist. Bei großem VSD und nicht vorhandener rechtsventrikulärer Ausflusstraktobstruktion werden die PatientInnen durch eine Herzinsuffizienz bei stark gesteigerter pulmonaler Zirkulation und milder Zyanose auffällig. Die Größe des rechten Ventrikels ist abhängig von der Größe des VSD. Die großen Arterien können regelrecht oder transponiert ansetzen (siehe unten). Liegt eine Transposition vor, so kommt es häufig zu stark erhöhter pulmonaler Durchblutung. Die Durchblutung des Körperkreislaufs ist vermindert.

Bei der **Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe** handelt es sich um eine Verschiebung des septalen und oft auch des posterioren Trikuspidalsegels in die rechte Kammer. Einher gehen eine Verkleinerung der rechten Herzkammer zugunsten des Vorhofs und meist eine sehr variable Insuffizienz der Trikuspidalklappe. Die Insuffizienz und teilweise Verlegung des Ausflusstraktes durch die verschobenen Segel führen zu einer Abnahme des rechtsventrikulären Outputs, bis hin zu einer „funktionellen Atresie“. Es gelangt also kein Blut in die Pulmonalarterie. In einigen Fällen besteht eine tatsächliche anatomische Atresie. Durch das erhöhte Blutvolumen im rechten Vorhof kommt es zu einem Shunt, das Blut gelangt über ein offenes Foramen ovale zum linken Herzen und bedingt so eine Zyanose. Die klinische Auswirkung ist abhängig von der Hämodynamik der verschobenen Segel, also der Insuffizienz und der Obstruktion des rechten Ausflusstraktes. Das Bild reicht von Kindern, die bis ins junge Erwachsenenalter weitestgehend unauffällig bleiben, bis hin zu Herzinsuffizienz und Tod durch Hypoxie im Neugeborenenalter. Die milden Formen überwiegen jedoch.⁴⁴ Bei ihrer Behandlung steht zunächst die Kontrolle der supraventrikulären Tachykardien (auch ein Wolf-Parkinson-White-Syndrom kann vorhanden sein) im Vordergrund. Die chirurgischen Vorgehensweisen sind vielfältig und hängen von der Schwere des Vitiums ab.^{44,45}

Bei der **Transposition der großen Arterien (TGA)** sind beide Kreisläufe durch Fehlkonnektion von Aorta und Pulmonalarterie parallel geschaltet, sie sind also getrennt. Das Foramen ovale und ein PDA sind notwendig, um eine Vermischung von gesättigtem und ungesättigtem Blut und damit das Überleben zu ermöglichen. Etwa 50 % der Kinder haben zusätzlich einen VSD, der für eine bessere Durchmischung des Blutes sorgt. TGA kommt häufiger bei männlichem Geschlecht und bei Kindern von Müttern mit Diabetes vor (3:1). Vor allem in Verbindung mit anderen CHD kommt TGA bei Deletion des 22q11 Chromosoms vor (CATCH-22, DiGeorge-Syndrom).⁴⁵ Vor dem Einsatz palliativer oder korrigierender Chirurgie war die Mortalität über 90 %.⁴⁴ Bei **d-TGA mit intaktem Ventrikelseptum** ist die Zyanose normalerweise schon in den ersten Stunden bis Tagen auffällig, da es nur zu geringer Vermischung der beiden Kreisläufe kommt. Ein Rashkind-Manöver kann diese Situation deutlich verbessern. Es wird vor allem eingesetzt, wenn die Zeit bis zur Operation verzögert werden muss. Hierbei wird ein Ballonkatheter zur Atrioseptomie durch eine atrioventrikuläre Verbindung geschoben, aufgeblasen und zurückgerissen. Damit wird die Verbindung zwischen den Vorhöfen vergrößert. Durch eine Arterial-switch-Operation, bevorzugt innerhalb der ersten zwei Wochen, kann eine physiologische Hämodynamik hergestellt werden.⁴⁵ Der Grund für das frühe Eingreifen ist die rasche Verschlechterung der Situation mit der Abnahme des pulmonalen Widerstandes und der damit verbundenen Abnahme der linksventrikulären Masse innerhalb der ersten Wochen. Wird zu spät operiert, kann der linke Ventrikel nicht mehr den nötigen Druck aufbauen, um den Systemkreislauf zu versorgen. Bei **d-TGA mit Defekt des Ventrikelseptums** kommt es auf die Größe des VSD an. Kleine Druck trennende VSD sind vom klinischen Bild vergleichbar mit einer TGA mit intaktem Ventrikelseptum. Ist der VSD jedoch größer und nicht Druck trennend, kommt es zu einer Vermischung des Blutes und damit zu geringerer Zyanose. Zeichen der Herzinsuffizienz stehen im Vordergrund. Die Atrial-switch-Operation kann in diesem Fall nach zwei Wochen durchgeführt werden, weil die Verbindung auf Ventrikelebene die Ausbildung der linken Herzkammer erlaubt. Etwas anders sieht die Situation bei **TGA mit VSD und PS** aus. Durch die Obstruktion im Bereich des rechten Ausflusstraktes kommt es zu einer hämodynamischen Situation, die der Fallot-Tetralogie ähnelt, die kardiale Dilatation ist jedoch in der Regel ausgeprägter. Zu einer Manifestation kommt es, je nach Schwere der Obstruktion, von den ersten Lebenswochen bis hin zur späten Kindheit.

Bei der **Lävo-Transposition der großen Arterien**, auch korrigierte Transposition der großen Gefäße genannt, sind die Ventrikel vertauscht. Korrigiert heißt das Vitium,

weil die großen Arterien ebenso vertauscht sind. Der rechte Vorhof mündet in den linken Ventrikel, der wiederum mündet in die Pulmonalarterie. Entsprechend mündet der linke Vorhof in den rechten Ventrikel, der in die Aorta mündet. Häufige begleitende Fehlbildungen (VSD, Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe, AV-Leitungsstörungen wie WPW) machen die Relevanz dieses CHD aus.⁴⁵

Der **rechte Doppelausstromventrikel mit PS** ist hämodynamisch und damit auch klinisch der Fallot-Tetralogie sehr ähnlich. Er kann auch als extreme Form der Fallot-Tetralogie gesehen werden. Die Aorta ist in manchen Fällen mit dem linken Ventrikel verbunden und reitet über einem VSD, ist jedoch zumindest zu 50 % mit dem rechten Ventrikel verbunden. Chirurgisch wird der Defekt mit einem Tunnel, der den linken Ventrikel über das VSD mit der Aorta verbindet, behandelt.⁴⁵

Im Falle eines **rechten Doppelausstromventrikels ohne PS** ist das Krankheitsbild dem eines VSD mit großem Links-rechts-Shunt sehr ähnlich, jedoch kommt es zu einer milden Zyanose. Die Aorta und Pulmonalarterie entspringen dem rechten Ventrikel, der mit dem linken über ein VSD verbunden ist. Beide Herzkammern sind hypertrophiert und in der rechten Herzkammer mischen sich sauerstoffreiches und sauerstoffarmes Blut. Chirurgisch wird, wie bei der Form mit PS, durch die Einpflanzung eines Tunnels die direkte Verbindung vom linken Ventrikel mit der Aorta ermöglicht.⁴⁵

Der **rechte Doppelausstromventrikel mit Transposition der großen Arterien**, auch **Taussig-Bing-Anomalie** genannt, ist mit einem hoch sitzenden VSD verbunden, der mit beiden, der Pulmonal- und der Aortenklappe, verbunden sein kann. Es kommt früh zu Herzinsuffizienz. Zyanose und eine PH entwickeln sich ebenfalls häufig. Ein pulmonalarteriell Banding kann im Säuglingsalter eine palliative Wirkung haben.⁴⁵ Später kann eine Rastelli-Operation oder eine Arterial-switch-Operation indiziert sein.⁴⁵

Kommt es in der Embryonalentwicklung zu keinem Anschluss der Lungenvenen an den linken Vorhof und bleiben die aus dem frühen Stadium bestehenden Verbindungen mit dem körpervenösen System bestehen, kommt es zu einer **totalen Lungenvenenfehl-mündung**. Die Formen der totalen Lungenvenenfehl-mündung umfassen den suprakardialen Typ (Vena cava superior oder Vena anonyma), den kardialen Typ (Koronarsinus oder rechter Vorhof), den infrakardialen Typ (Vena cava inferior oder Pfortader) und den gemischten Typ. Alle Typen weisen obligat einen Shunt auf, und zwar meist auf Vorhofebene. Die totale Lungenvenenfehl-mündung ist ein Notfall. Die Prostaglandin-Infusion ist in den meisten Fällen nicht effektiv und es muss schnell operiert werden,

um eine schwere pulmonale Hypertonie zu vermeiden. Die PatientInnen können je nach Schwere der Obstruktion der Lungenvenenmündung in drei Gruppen geteilt werden.⁴⁵ Bei schwerer Obstruktion der Lungenvenenmündung kommt es zu starker Zyanose bei gleichzeitiger starker Lungenstauung bis hin zur weißen Lunge.⁴⁸ Auch mechanische Beatmung zeigt keine Besserung. Eine schnelle Operation ist obligat, um das Überleben des Patienten zu sichern.^{44,45} Bei milder oder moderater Obstruktion und signifikanter Rezirkulation kommt es zu PH mit milder Zyanose. Wenn keine Obstruktion vorliegt, sind die Symptome meist mild und treten oft erst nach dem Säuglingsalter auf. Je später die Operation vorgenommen wird, desto schlechter ist im allgemeinen die Prognose.⁴⁵ Bei früher OP sind die Ergebnisse jedoch gut.^{44,45}

Bei einem **Truncus arteriosus communis** entspringt aus dem Herzen nur ein gemeinsames Gefäß, das Blut aus beiden Ventrikeln führt und das sowohl mit der Lunge als auch mit dem Körperkreislauf verbunden ist. Es gibt nur eine gemeinsame Klappe beider Ventrikel, die über einem VSD reitet. Je nachdem, wie die Lunge an den Truncus angeschlossen ist, werden 4 Typen unterschieden⁴⁵: Bei Typ I entspringt eine einzelne Pulmonalarterie, die sich dann in linke und rechte Pulmonalarterien aufteilt, aus dem Truncus arteriosus. Typ II und III bezeichnen die Formen, die mit zwei separaten Ausgängen der linken und der rechten Pulmonalarterie einhergehen, jeweils aus der posterioren (II) oder lateralen (III) Gefäßwand des Truncus. Durch den gemeinsamen Ausgang und den VSD herrscht in beiden Ventrikeln Systemdruck und mit abnehmendem pulmonalem Widerstand steigt die pulmonale Durchblutung stark an. Eine frühe OP in den ersten 4 bis 8 Wochen ist indiziert.⁴⁴ Diese Zeit sollte nicht überschritten werden, um eine dauerhafte Schädigung der Lunge möglichst gering zu halten.

Bei einem **Doppeleinstromventrikel** oder **singulären Ventrikel** münden beide Vorhöfe in einen gemeinsamen Ventrikel, entweder durch eine singuläre oder durch zwei separate Klappen. Entweder entspringen Pulmonalarterie und Aorta diesem singulären Ventrikel oder eines der beiden Gefäße entspringt einem rudimentär angelegten linken oder rechten Ventrikel. Häufig ist das Vitium mit einer Pulmonalstenose oder -atresie verbunden. Der Grad der Pulmonalstenose bestimmt das klinische Bild des CHD. Bei signifikanter Stenose kommt es, wie bei der Fallot-Tetralogie, zu einer ausgeprägten Zyanose ohne Herzinsuffizienz. Wenn keine Stenose vorliegt, kommt es hingegen zu einer sich schnell entwickelnden Herzinsuffizienz, die Zyanose ist geringer ausgeprägt. Eine milde Stenose geht mit der besten Prognose einher, der pulmonale

Blutfluss ist in diesem Fall durch die Stenose adäquat. Die kurzfristige Behandlung erfolgt je nach Lungendurchblutung, zur Steigerung mit einem Blalock-Taussig-Shunt oder zur Eindämmung mit einem pulmonalarteriellen Banding. Unbehandelt sterben einige PatientInnen schon in der Kindheit.⁴⁴ Kurze und mittelfristige Ergebnisse der Kreislauf trennenden Operation, eines bidirektionalen Glenn-Shunts, gefolgt von einer modifizierten Fontane-Operation, sind sehr gut.^{44,45}

Das **hypoplastische Linksherzsyndrom** ist durch eine Unterentwicklung und Funktionslosigkeit des linken Ventrikels, einer Atresie der Mitral- oder Aortenklappe und einer Unterentwicklung der ascendierenden Aorta gekennzeichnet. Das Blut aus dem Lungenkreislauf wird über ein ASD vom linken in den rechten Vorhof geleitet. Der Körperkreislauf wird lediglich über den Duktus arteriosus mit Blut versorgt.

1.2.5 Pulmonale Hypertonie

Eine PH liegt laut Definition vor, wenn der mittlere pulmonalarterielle Druck bei körperlicher Ruhe >25 mm Hg beträgt.⁴⁹ Eine weitverbreitete Ergänzung der Definition von PH bei einem pulmonalarteriellen Druck, bei körperlicher Betätigung, von >30 mm Hg wird von der Task Force der European Society of Cardiology kritisiert, da keine belegenden Studien vorliegen.⁴⁹ Aufgrund der Tendenz zu früheren Operationen kommt es seltener zur Entwicklung einer PH. Andere Gründe außer den unten genannten für die Entwicklung einer PH sind hier nicht relevant und sollen deshalb nicht erwähnt werden. Ein CHD kann über zwei Mechanismen zu einer PH führen: Zu vermehrter pulmonaler Durchblutung kommt es aufgrund von Links-rechts-Shunts (zum Beispiel: PDA, ASD, VSD, Truncus arteriosus), Rezirkulation bei Lungenvenenfehlmündung, Transposition der großen Arterien.^{44,45} Ein erhöhter pulmonaler Druck ohne gleichzeitig vermehrte Durchblutung bewirkt eine der Lunge nachgeschaltete Obstruktion.^{44,45} Hier sind linksventrikuläre Einfluss- und Ausflusstraktobstruktionen, Pulmonalvenenstenose und die totale Lungenvenenfehlmündung zu nennen.

1.3 RSV Prophylaxe mit Palivizumab

Palivizumab ist ein seit 1999 als Synagis[®] von der Europäischen Arzneimittelagentur zugelassener humanisierter monoklonaler IgG_{1κ}-Antikörper. Die Zulassung in den USA durch die Food and Drug Administration erfolgte 1998.

In Europa ist Palivizumab zur Prophylaxe von Infektionen, verursacht durch das RS-Virus, in drei Szenarien zugelassen: bei Kindern unter sechs Monaten, die vor oder in der 35. Schwangerschaftswoche (SSW) zur Welt kamen, bei Kindern, die unter zwei Jahren alt sind und die in den letzten sechs Monaten wegen bronchopulmonaler Dysplasie (definiert als abnormales Lungengewebe, hauptsächlich bei Frühgeborenen vorkommend) behandelt wurden und bei Kindern unter zwei Jahren, die mit einem „serious“ Herzfehler geboren wurden.⁵⁰ Diese drei PatientInnengruppen werden als HochrisikopatientInnen behandelt.

1.3.1 Wirkungsweise und Administration

Der aus dem Antikörper einer Maus stammende humanisierte monoklonale IgG_{1κ}-Antikörper bindet an das A-Epitop des Fusionsproteins des RS-Virus und verhindert so den Eintritt des Virus in die Zellen.⁵¹ Ähnlich wie das C-Epitop ist das A-Epitop des F-Proteins hoch konserviert und bietet so die Möglichkeit der Entwicklung eines Antikörpers, der prophylaktisch gegen beide Subtypen wirkt.⁵¹ Es kommt zur Kreuzreaktivität, also zur Bindung des A-Epitops vom A- und des B-Untertyp.⁵¹

Während der RSV-Saison bietet ein hoher Titer der Antikörper im Blut von RisikopatientInnen einen erhöhten Schutz gegen eine Infektion mit dem RS-Virus. Dieser Titer wird durch eine monatliche, intramuskuläre Palivizumab-Gabe mit einer Dosierung von 15mg/kg Körpergewicht aufrechterhalten. Insgesamt werden fünf Gaben, über die RSV-Saison verteilt, gegeben. Bei Kindern mit CHD, die einer Operation mit kardio-pulmonalem Bypass unterzogen werden, soll eine erneute Gabe erfolgen, sobald das Kind wieder stabil ist.⁵²

1.3.2 Indikation für Palivizumab und Risikofaktoren für eine RSV-Infektion

Im Jahr 1997 konnten Johnson et al. eine gute Aktivität von Palivizumab (MEDI-493) in vitro und in vivo (an Laborratten) nachweisen.⁵¹ 1998 erschien eine Studie der IMpact-RSV Study Group⁵³, die die prophylaktische Wirkung und Sicherheit der intramuskulären Gabe von Palivizumab bei Hochrisikokindern testete. In beiden mit Palivizumab behandelten Gruppen, Frühgeburt mit und ohne bronchopulmonaler Dysplasie, wurde eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund von RSV

beobachtet, auch die Länge des Krankenhausaufenthaltes wurde statistisch signifikant gesenkt.

Bis dato war für die Prophylaxe einer RSV-Infektion bei Frühgeborenen nur das intravenös verabreichte RSV-Immunglobulin zugelassen. Im Vergleich mit Palivizumab bedeutete es jedoch einen größeren Aufwand und Mehrkosten. Die Vorteile von Palivizumab: Intramuskuläre statt intravenöser Gabe, keine mögliche Übertagung von Krankheiten, keine Abhängigkeit von Blutspenden, geringerer Preis, keine Verschiebung von Impfungen notwendig.^{23,54} Kurz nach der IMPact-Studie wurde von der American Academy of Pediatrics eine Empfehlung zur Prophylaxe mit Palivizumab herausgegeben.⁵⁴ Auch das Immunglobulin (RSV-IVIG) wird hier erwähnt, Palivizumab sei jedoch in den meisten Fällen vorzuziehen.

In einer Studie über die Gabe bei Kindern mit CHD erwies sich intravenös verabreichtes RSV-Immunglobulin als kontraindiziert. Zwar war ein Trend zur Reduktion der Hospitalisierungsrate sowohl bei zyanotischen als auch bei azyanotischen CHD bei PatientInnen der Studie zu sehen, die Rate der schweren Nebenwirkungen bei intravenös verabreichtem RSV-Immunglobulin war jedoch bei den Kindern mit zyanotischem Herzfehler erhöht.⁵⁵ Palivizumab löste in den darauffolgenden Jahren intravenöses RSV-Immunglobulin zur Prophylaxe von RSV-Infektionen ab.

Die 2003 erschienene Studie um Feltes et al. zur Evaluation des Nutzens von Palivizumab als Prophylaxe von RSV-Infektionen bei HS-CHD zeigte eine relative Abnahme der Hospitalisierungsrate um 45 % in der Gruppe der PatientInnen, die Palivizumab erhielten.⁵⁷ Mitte desselben Jahres veranlasste die Europäische Arzneimittelagentur die Zulassung des Medikaments zur prophylaktischen Gabe bei Kindern mit HS-CHD.⁵⁸ 2004 wurde in der Monatszeitschrift für Kinder- und Jugendheilkunde die Empfehlung für die Prophylaxe mit Palivizumab für Kinder mit HS-CHD unter 2 Jahren ausgesprochen. Dies geschah in einem Konsensuspapier der Arbeitsgruppe Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin der österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde⁵⁹ im Einklang mit der Zulassung der Europäischen Arzneimittelagentur und der Empfehlung der American Academy of Pediatrics. 2005 folgte die Empfehlung der Arbeitsgruppe für Kinderkardiologie der österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde.^{52,59} Weiters wurde ein Risikoscore eingeführt, der die Gabe von Palivizumab bei Kindern regelt, die mit einem GA zwischen 29 und 32 Wochen auf die Welt kommen und ein chronologisches Alter unter 6 Monaten haben. Grundlage für diesen Risikoscore waren die Ergebnisse der Austrian RSV 29 – 32

Abbildung 1.1: Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde⁵⁶

Alle Kinder mit **bronchopulmonaler Dysplasie** (chronic lung disease) bis zu einem Alter von 24 Monaten (und Therapie innerhalb der letzten 6 Monate vor Saisonbeginn)

Alle Kinder mit **häodynamisch signifikantem kongenitalem Herzfehler** bis zu einem Alter von 24 Monaten (entsprechend den Empfehlungen des Kardiologen, ausgenommen sind PDA, kleine ASD und VSD, und geringe- bis mäßiggradige Stenosen)

Kongenitale Erkrankungen des neuromuskulären Systems unter dem Bild eines „floppy infant“ Syndroms bis zu einem Alter von 24 Monaten

Frühe **chronische Erkrankungen des Respirationstraktes** bis zu einem Alter von 24 Monaten (z.B. zystische Fibrose, chronische interstitielle Pneumonie, Lungenhypoplasie, Tracheostomie)

Kinder mit **Immundefekten** oder unter **Immundepression** (z.B. nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, SCID, HIV-Infektion)

Alle **FG ≤ 28 SSW** bis zu einem Alter von 12 Monaten über die erste RSV-Saison

FG 29 (+0) – 32 (+6) SSW bis zu einem Alter von 6 Monaten + Risikofaktoren entsprechend dem RSV-Risikoscore (1)

FG 33 (+0) – 35 (+6) SSW bis zu einem Alter von 3 Monaten + Risikofaktoren entsprechend dem RSV-Risikoscore (2)

| RSV-Risikoscore 29 – 32 SSW (1) | | RSV-Risikoscore 33 – 35 SSW (2) | |
|--------------------------------------|-----|--------------------------------------|-----|
| Chronologisches Alter < 6 Monaten | 2 | Chronologisches Alter < 3 Monaten | 1 |
| Neurologische Erkrankung * | 1 | Neurologische Erkrankung * | 1 |
| Gewicht < 1500 g | 1 | Gewicht < 10. Perzentile | 1 |
| Risikoentlassung (1.Okt. – 31. März) | 1 | Risikoentlassung (1.Okt. – 31. März) | 1 |
| Ältere Geschwister ** | 1 | Ältere Geschwister ** | 1 |
| Mehrling | 0,5 | Mehrling | 0,5 |
| Krabbelstube (vermeidbar!) | 0,5 | Krabbelstube (vermeidbar!) | 0,5 |
| Tabakrauchbelastung (vermeidbar!) | 0,5 | Tabakrauchbelastung (vermeidbar!) | 0,5 |
| Sozialstatus *** | 0,5 | Sozialstatus *** | 0,5 |
| Summe | ... | Summe | ... |

Ab 4 Punkten ist eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab (Synagis®) indiziert.

*periventrikuläre Leukomalazie, intraventrikuläre Hämorrhagie 3/periventrikuläre Hämorrhagie, cerebrale Infarkte, Hydrocephalus; **Geschwister im Kindergarten- und Schulalter; ***Niedriger sozioökonomischer Status und enge Wohnverhältnisse

Study Group, die ein Rehospitalisierungsrisiko von 5,2 % für unvollständig oder nicht geschützte Kinder feststellte.⁵⁹ Geschützte Kinder wurden mit einer Rate von 2,0 % rehospitalisiert. 2008 wurde die prophylaktische Gabe von Palivizumab bei Kindern mit einem GA zwischen 33 + 0 und 35 + 6 eingeschränkt empfohlen.⁵⁶

Die Definition von Risikofaktoren, wie sie oben beschrieben ist, ist nötig, um eine gezielte Prophylaxe bei tragbaren Kosten zu ermöglichen. Die Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde sind in Abbildung 1.1 abgebildet.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie berücksichtigt alle Kinder aus dem Einzugsgebiet der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, die zwischen dem 01.01.2004 und dem 31.12.2008 geboren wurden und bei denen innerhalb der ersten drei Lebensjahre ein CHD diagnostiziert wurde. Die nötigen Daten werden in der lokalen elektronischen PatientInnen-Datenbank des Landeskrankenhauses Graz (Medocs) und in dem klinischen Informationssystem der Kinderklinik Graz (bis 2005 separat) archiviert. Die retrospektive Erfassung der PatientInnen mit CHD erfolgte mit Hilfe der International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical

Modification (ICD-10-CM) unter Einschluss folgender Codierungen: Q20.0, Q20.1, Q20.3, Q20.4, Q20.5, Q20.9, Q21.0, Q21.1, Q21.2, Q21.3, Q22.4, Q22.5, Q22.6, Q23.0, Q23.2, Q23.4, Q24.4, Q24.9, Q25.0, Q25.1, Q25.2, Q25.5, Q25.6, Q26.2, Q26.8, I05.2, I11.9, I27.0, I34.0, I42.0, I42.1, P29.3 (angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems, Krankheiten des Kreislaufsystems und bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben).

Gleichzeitig wurden die Kinder auf eine nachgewiesene RSV-Infektion hin überprüft. Hierfür wurden folgende ICD-10-Codierungen berücksichtigt: J12.1, J20.5, J21.0 und B97.4 (für RSV spezifische Infektionen) und J18.9, J21.9, J20.9 (für allgemeine Atemwegsinfektionen, diese wurden nur bei RSV-Nachweis im Befund als RSV-positiv gewertet). RSV-Infektionen wurden nur berücksichtigt, wenn sie innerhalb der ersten drei Lebensjahre stattfanden. Dieses PatientInnenkollektiv wurde systematisch anhand von Arztbriefen, Diskursen und Laborbefunden untersucht. Folgende klinische und demografische Daten und Risikofaktoren wurden erfasst und ausgewertet: Geschlecht, Geburtsdatum, Hauptdiagnose des zu behandelnden CHD, Schweregrad des Vitiums und somit Zuordnung zu einer für die Studie relevanten Gruppe. Weiter wurde erfasst, ob

aufgrund eines Herzfehlers eine pulmonale Hypertonie entwickelt wurde. Folglich wurden nur PatientInnen mit PH erwähnt, die einen HS-CHD diagnostiziert bekommen hatten. Datum und Ergebnis einer korrigierenden Operation des CHD wurden ebenso berücksichtigt wie Hinweise auf eine Prophylaxe mit Palivizumab, das GA in Wochen und das Geburtsgewicht. In Kapitel 3.7 wurden PatientInnen nach dem Zeitpunkt einer möglichen stattgefundenen korrigierenden Operation eingeteilt. In der Gruppe der korrigierten CHD sind alle PatientInnen, die außerhalb einer RSV-Saison geboren und bis November vor der nächsten Saison operiert wurden. Alle PatientInnen die während einer RSV-Saison geboren wurden, aber in den ersten Lebenstagen einer korrigierenden Operation unterzogen wurden, wurden ebenfalls dieser Gruppe zugeordnet. Wurde ein Kind zwischen Februar und März geboren, wurde die laufende Saison nicht mehr als erste, sondern als nullte Saison gezählt. Alle anderen PatientInnen wurden der Gruppe der PatientInnen zugeordnet, die mindestens eine RSV-Saison mit HS-CHD erlebten. Jeder Krankenhausaufenthalt, der mit einem positiven RSV-Test einherging, wurde als RSV-Hospitalisierung definiert, hierbei wurden nur erstmalige Hospitalisierungen berücksichtigt.

Klinische Daten wurden auf folgende Punkte untersucht: auf die Schwere des Atemwegsinfektes anhand des LRI-Scores (siehe Tabelle 2.1), auf das Alter bei Aufnahme ins Krankenhaus, auf den Monat der RSV-Hospitalisierung, auf die Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus in Tagen, auf die Tage mit Sauerstoffgabe, auf die Tage auf der Intensivstation und auf den Beginn sowie das Ende einer künstlichen Beatmung (inklusive CPAP). Die Tage mit künstlicher Beatmung wurden auch bei den Tagen mit Sauerstoffgabe berücksichtigt. Starb ein Kind im Rahmen einer solchen Hospitalisierung, wurde dies festgehalten.

Tabelle 2.1: Schweregrad der Infektion: Lower Respiratory Tract Infection-Score

| Grad ^a | Klinisches Korrelat der RSV-Infektion ^b |
|-------------------|---|
| 1 | Infekt der oberen Atemwege |
| 2 | Infekt der unteren Atemwege ohne Atemnotsymptomatik |
| 3 | Infekt der unteren Atemwege mit Atemnotsymptomatik |
| 4 | Infekt der unteren Atemwege mit Sauerstoffbedarf |
| 5 | Infekt der unteren Atemwege mit Notwendigkeit von Beatmung (inkl. CPAP) |

^a Einteilung erfolgt nach dem LRI - Score

^b festgehalten wird immer der schlechteste Zustand des Kindes

Ausschlusskriterien waren die Beschränkung des Aufenthalts in Österreich für eine Operation/Behandlung des Herzfehlers, ein Umzug vor der ersten RSV-Saison in ein Gebiet außerhalb des Einzugsgebietes des LKH-Univ. Klinikums Graz, eine Behandlung am LKH-Univ. Klinikum Graz erst nach den ersten drei Lebensjahren, ein Versterben in der Neonatalperiode, also in den ersten 28 Tagen, sowie eine abschließende Behandlung durch PDA-Verschluss in der Neonatalperiode.

Die Zuordnung zu den Gruppen, also die Einteilung der HS-CHD in zyanotische- und nicht zyanotische Herzfehler und HNS-CHD, erfolgte aufgrund der Beurteilung durch den/die behandelnde/n MedizinerIn im vorliegenden Befund. Die Diagnose wurde in der Regel aufgrund eines echokardiographischen Befundes des Kinderkardiologen oder durch einen Herzkatheterbefund gestellt. Als zyanotisch wurde ein Kind betrachtet, soweit nicht im Befund explizit festgehalten, wenn es bei Raumluft eine Sauerstoffsättigung von $\leq 85\%$ aufwies.⁶⁰ Als RSV-Saison wurde der Zeitraum von November bis April definiert.¹² Früh oder spät einsetzende RSV-Saisonen wurden nicht berücksichtigt. Der Nachweis des RS-Virus wurde im LKH Graz mittels eines RSV ELISA Tests aus nasopharyngealem Aspirat ermittelt: Directigen™ EZ RSV Test, Becton Dickinson, USA, 66,7 % – 87,2 % Sensitivität, 85,5% – 91,6 % Spezifität im Vergleich zur Kultur. Das GA wurde, soweit nicht eindeutig festgehalten, gleich 40 gesetzt, wenn Daten zur Geburt vorhanden waren und es keinerlei Hinweise auf eine Frühgeburt gab. Die PatientInnen wurden dann als RG gewertet. Nosokomiale Infektionen wurden nicht gesondert betrachtet.

2.2 Statistische Methoden

Die Daten wurden via Microsoft Office Excel gesammelt. Statistische Tests wurden mit LibreOffice Calc und SPSS durchgeführt. Der Boxplot wurde mit R erstellt. Intervallskalierte und weitestgehend normalverteilte Merkmale wurden mit dem Students-T-Test auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft. Der Mann-Whitney-U-Test wurde bei ordinalskalierten Daten oder intervallskalierten Daten angewendet, die nicht normalverteilt waren und/oder keine homogenen Varianzen vorwiesen. Aufgrund der hohen Standardabweichung wurde bei folgenden Werten der Median berichtet: Tage mit Sauerstoffgabe, Tage mit Beatmung, Tage auf der Intensivstation. Dichotome Daten wurden mit Hilfe des χ^2 Tests untersucht. Konnte dieser nicht angewendet werden, weil die erwarteten Werte zu gering waren, wurde der Exakte Test nach Fisher

angewendet. Die Merkmale ‚Tage auf der ICU‘ und ‚Tage mit invasiver Beatmung‘, wurden auch auf dichotome Daten reduziert untersucht, da sie kein Intervallskalenniveau erreichten. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als signifikanter Unterschied gewertet.

3 Ergebnisse

Über den Zeitraum 2004 bis 2008 wurden an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz 602 PatientInnen im Alter von 0 bis 36 Monaten mit der Diagnose CHD erfasst. 321 von 602 (53,3 %) PatientInnen waren männlich und 281 (46,7 %) weiblich. Aus der Studienpopulation hatten 151 von 602 (25,1 %) PatientInnen einen HS-CHD, 451 (74,9 %) kamen mit einem HNS-CHD auf die Welt. Bei 529 dieser PatientInnen konnte das GA nachvollzogen werden. 347 von 529 (65,6 %) kamen als RG, also mit einem GA von $\geq 37+0$ Wochen, auf die Welt, 182 von 529 (34,4 %) als FG, also vor der 37. Schwangerschaftswoche. Bei 73 PatientInnen gaben die

Krankenakten keinen Aufschluss über das GA. In 518 von 602 (86,0 %) Fällen war das Geburtsgewicht nachvollziehbar. 43 von 518 (8,3 %) PatientInnen kamen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g zur Welt. In diesen 518 Fällen konnte auch das GA nachvollzogen werden. 61 der 518 (11,8 %) PatientInnen mit erfasstem GA und Geburtsgewicht kamen mit der Diagnose Small for Gestational Age (SGA) zur Welt. Die Basisdaten der Studienkohorte sind in der Tabelle 3.1 aufgelistet.

Tabelle 3.1: Basisdaten und Inzidenzen der RSV-Hospitalisierungen

| | Total | | RSV-Hosp. | |
|------------------------------|-------|---------------------|-----------|--------|
| | n | % | n | % |
| gesamte Studienpopulation | 602 | (100) | 58 | (9,6) |
| HNS-CHD | 451 | (74,9) | 47 | (10,4) |
| HS-CHD | 151 | (25,1) | 11 | (7,3) |
| männlich | 321 | (53,3) | 37 | (11,5) |
| weiblich | 281 | (46,7) | 21 | (7,5) |
| Reifgeborene | 347 | (65,6) ^a | 36 | (10,4) |
| Frühgeborene | 182 | (34,4) ^a | 18 | (9,9) |
| Geburtsgewicht ≥ 2500 g | 353 | (68,1) ^b | 39 | (11,0) |
| Geburtsgewicht < 2500 g | 163 | (31,5) ^b | 12 | (7,4) |
| Geburtsgewicht < 1500 g | 43 | (8,3) ^b | 3 | (7,0) |
| Small for Gestational Age | 61 | (11,8) ^b | 4 | (6,6) |

HS-CHD: hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler

HNS-CHD: hämodynamisch nicht signifikanter angeborener Herzfehler

^a von 529 mit nachvollziehbarem Gestationsalter

^b von 518 mit nachvollziehbarem Gestationsalter und Geburtsgewicht

3.1 Angeborene Herzfehler

Unter den 151 Kindern aus der Studienpopulation mit HS-CHD hatten 49, also etwa ein Drittel, einen zyanotischen CHD. Die Verteilung der Vitien in den Subgruppen stellt sich folgendermaßen dar: Unter den zyanotischen, hämodynamisch signifikanten Vitien ist Q20.3 – Diskordante ventrikuloarterielle Verbindung (Transposition der Großen Arterien) – mit 12 Mal, der häufigste CHD. Q21.2 – Defekt des Vorhof- und Kammerseptums (AV-Kanal) wurde 7 Mal und Q21.3 – Fallot-Tetralogie 6 Mal diagnostiziert. Zwei Drittel der 151, also 102 PatientInnen, mit HS-CHD hatten einen azyanotischen CHD. Unter den hämodynamisch signifikanten, jedoch nicht zyanotischen Vitien kommt die Diagnose Q21.0 Ventrikelseptumdefekt mit 21-mal am häufigsten vor, während Q25.1 – Koarktation der Aorta (Aortenisthmusstenose) und Q21.1 – Vorhofseptumdefekt je 18 Mal vorkommt. Q21.3 (s.o.) tauchte in beiden Gruppen, also in der mit zyanotischem und azyanotischem CHD, 6 Mal auf: 6 PatientInnen mit Pink-Fallot- und 6 mit einem zyanotischen Fallot-Syndrom. Unter den HNS-CHD sind vor allem ASD (n=309), VSD (n=64) sowie PDA (n=34) vorhanden. Die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie wurde bei 48 von 602 (8,0 %) aller PatientInnen gestellt. Auf die signifikanten Vitien bezogen heißt dies, 48 von 151 (31,8 %) PatientInnen mit HS-CHD hatten eine PH. Diese setzen sich wie folgt zusammen: 20 von 48 (40,8 %) der PatientInnen, die bei zyanotischem Vitium eine PH zeigten und 28 von 101 (27,7 %) der PatientInnen, die die PH bei nicht zyanotischem Vitium entwickelten. Abbildung 3.1 ist eine graphische Darstellung der Aufteilung der Herzfehler nach hämodynamischer Signifikanz und Zyanose. Eine Übersicht aller Vitien wird in den Tabellen 3.2 und 3.3 dargestellt.

Abbildung 3.1: Verteilung der angeborenen Herzfehler nach hämodynamischer Signifikanz und Zyanose

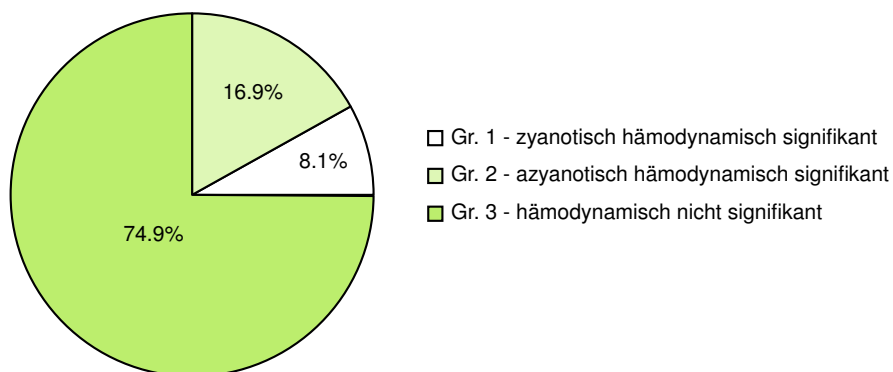


Tabelle 3.2: Verteilung der hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehler nach der ICD-10-CM Klassifikation und Anzahl der Herzfehler mit pulmonaler Hypertonie

| ICD-10-CM Code | angeborener Herzfehler | HS-CHD ^a | |
|----------------|--|---------------------|--------|
| | | zyan. | azyan. |
| P29.3 | Persistierender Fetalkreislauf , (persistierende) PH beim Neugeborenen, verzögerter Verschluss des Ductus arteriosus | 0 (0) | 8 (1) |
| Q20.1 | Rechter Doppelausstromventrikel [Double outlet right ventricle] , Taussig-Bing-Syndrom | 2 (1) | 1 (1) |
| Q20.3 | Diskordante ventrikuloarterielle Verbindung , Dextro-Transposition der Aorta, Transposition der großen Gefäße (vollständig) | 12 (1) | 1 (0) |
| Q20.4 | Doppeleinstromventrikel [Double inlet ventricle] , Cor triloculare biatriatum, Gemeinsamer Ventrikel, Singulärer Ventrikel einschließlich Q22.6 hypoplastisches Rechtsherzsyndrom einschließlich Q23.4 hypoplastisches Linksherzsyndrom | 9 (3) | 1 (0) |
| Q20.5 | Diskordante atrioventrikuläre Verbindung , Korrigierte Transposition der großen Gefäße, Lävö-Transposition, Ventrikelinversion | 1 (1) | 1 (0) |
| Q21.0 | Ventrikelseptumdefekt | 0 (0) | 21 (9) |
| Q21.1 | Vorhofseptumdefekt , offen oder persistierendes Foramen ovale oder Ostium secundum, Ostium-secundum-Defekt (ASD II), Sinus-coronarius-Defekt, Sinus-venosus-Defekt | 1 (1) | 18 (4) |
| Q21.2 | Defekt des Vorhof- und Kammerseptums , Canalis atrioventricularis communis, Endokardkissendefekt, Ostium-primum-Defekt (ASD I) | 7 (5) | 1 (1) |
| Q21.3 | Fallot-Tetralogie | 6 (2) | 6 (2) |
| Q22.1 | Angeborene Pulmonalklappenstenose | 0 (0) | 2 (1) |
| Q22.4 | Angeborene Trikuspidalklappenstenose , -atresie | 1 (0) | 0 (0) |
| Q22.5 | Ebstein-Anomalie | 0 (0) | 0 (0) |
| Q23.0 | Angeborene Aortenklappenstenose , -atresie, | 1 (1) | 5 (0) |
| Q23.3 | Angeborene Mitralklappeninsuffizienz | 0 (0) | 2 (1) |
| Q24.4 | Angeborene subvalvuläre Aortenstenose | 0 (0) | 2 (0) |
| Q25.0 | Offener Ductus arteriosus , Ductus Botalli, PDA | 0 (0) | 4 (1) |
| Q25.1 | Koarktation der Aorta , Aortenisthmusstenose (präduktal) (postduktal) | 1 (1) | 18 (7) |
| Q25.3 | Stenose der Aorta (angeboren), supra- und subvalvuläre Aortenstenose Exkl.: Q23.0 | 1 (1) | 0 (0) |
| Q25.5 | Atresie der A. pulmonalis | 4 (1) | 0 (0) |
| Q25.6 | Stenose der A. pulmonalis , supra- und subvalvuläre Pulmonalarterienstenose | 0 (0) | 6 (0) |
| Q26.2 | Totale Fehleinmündung der Lungenvenen | 3 (2) | 1 (0) |
| Q26.3 | Partielle Fehleinmündung der Lungenvenen | 0 (0) | 4 (0) |

HS-CHD: hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler; **zyan.:** zyanotischer HS-CHD; **azyan.:** azyanotischer HS-CHD

^a in Klammern wird die Anzahl der Herzfehler mit pulmonaler Hypertonie genannt

Tabelle 3.3: Verteilung der hämodynamisch nicht signifikanten angeborenen Herzfehler nach der ICD-10-CM-Klassifikation

| ICD-10-CM Code | Herzfehler | HNS-CHD |
|----------------|---|---------|
| I34.0 | Mitralklappeninsuffizienz | 6 |
| P29.3 | Persistierender Fetalkreislauf , (persistierende) PH beim Neugeborenen, verzögerter Verschluss des Ductus arteriosus | 22 |
| Q21.0 | Ventrikelseptumdefekt | 64 |
| Q21.1 | Vorhofseptumdefekt , offen oder persistierendes Foramen ovale oder Ostium secundum, Ostium-secundum-Defekt (ASD II), Sinus-coronarius-Defekt, Sinus-venosus-Defekt | 320 |
| Q21.2 | Defekt des Vorhof- und Kammerseptums , Canalis atrioventricularis communis, Endokardkissendefekt, Ostium-primum-Defekt (ASD I) | 5 |
| Q23.0 | Angeborene Aortenklappenstenose , -atresie, -stenose | 3 |
| Q24.9 | Angeborene Fehlbildung des Herzens, nicht näher bezeichnet | 1 |
| Q25.0 | Offener Ductus arteriosus , Offener Ductus Botalli, PDA | 13 |
| Q25.1 | Koarktation der Aorta , (prä- oder postduktale) Aortenisthmusstenose | 4 |
| Q25.6 | Stenose der A. pulmonalis , Supravalvuläre Pulmonalarterienstenose | 13 |

HNS-CHD: hämodynamisch nicht signifikante angeborene Herzfehler

3.2 Inzidenz der RSV-Hospitalisierung

In der gesamten Studienpopulation wurden 58 von 602 (9,6 %) PatientInnen mit RSV hospitalisiert. Die RSV-Hospitalisierungsrate bei HS-CHD lag bei 11 von 151 (7,3 %), bei HNS-CHD lag bei 47 von 451 (10,4 %) (kein statistisch signifikanter Unterschied; $p: 0,258$). In der Untergruppe der Kinder mit HS-CHD lag die RSV-Hospitalisierungsrate bei zyanotischen Vitien bei 4 von 49 (8,2 %), bei Kindern mit azyanotischen Vitien zeigte sich eine Hospitalisierungsrate von 7 von 102 (6,9 %) (kein statistisch signifikanter Unterschied, $p: 0,748$). Bei Kindern mit PH war die Hospitalisierungsrate 5 von 47 (10,4 %), siehe auch Tabelle 3.1.

Die RSV-Hospitalisierten in der Gruppe der HNS-CHD setzen sich aus 6 PatientInnen mit einem Defekt auf Kammerebene (Q21.0 - Ventrikelseptumdefekt) und 41 PatientInnen mit einem Defekt auf Vorhofebene (Q21.1 - Vorhofseptumdefekt) zusammen. Die Defekte auf Vorhofebene waren persistierende Foramen ovale oder Ostium-secundum-Defekte/Atrium-Septum-Defekt II, oft in Verbindung mit einer physiologischen Abgangsstenose der linken und oder rechten Pulmonalarterie.

Die Zusammensetzung der 11 PatientInnen mit HS-CHD, die mit RSV hospitalisiert wurden, wird im Folgenden beschrieben. 3 PatientInnen hatten einen Ostium-

secundum-Defekt/Atrium-Septum-Defekt II (Q21.1). 2 PatientInnen hatten einem Ventrikelseptumdefekt (Q.21.0), in einem Fall mit einer Mitralinsuffizienz Grad I-II und im anderen Fall mit einem Atriumseptumdefekt kombiniert. 2 PatientInnen hatten eine totale Fehlmündung der Lungenvenen (Q26.2). 1 PatientIn hatte eine partielle Fehleinmündung der Lungenvene rechtsseitig (Q26.3) mit einem Sinus-venosus-Defekt (Q21.1) und einem hämodynamisch wirksamen Vorhofseptumdefekt (Q21.1). 1 PatientIn hatte eine Stenose der Aorta (Q25.3) kombiniert mit einem persistierenden Foramen ovale (Q21.1). 1 PatientIn hatte einen kombinierten CHD aus einer Trikuspidalatresie (Q22.4), einem Ventrikelseptumdefekt (Q21.0), einem Atriumseptumdefekt (Q21.1) und einer milden Pulmonalklappenstenose (Q25.6). 1 PatientIn hatte eine Mitralinsuffizienz Grad I.

3.3 Parameter des stationären Aufenthalts

Bei den 58 PatientInnen, die mit einem respiratorischen Infekt, ausgelöst durch RSV, hospitalisiert wurden, betrug der Median des Spitalaufenthalts 8,5 Tage (Bereich: 1 – 70). Im Median bestand über einen Tag zusätzlicher Sauerstoffbedarf (Bereich: 0 - 38). Von den 58 PatientInnen benötigten 29 (50 %) eine Therapie mit Sauerstoff. Betrachtet man die Zeit, die die PatientInnen auf der ICU verbringen mussten, so ergibt sich eine mediane Aufenthaltsdauer von 0 Tagen (Bereich: 0 – 70). Die mediane Beatmungszeit betrug 0 Tage (Bereich: 0 – 38).

Betrachtet man das Kollektiv aller 58 RSV-Hospitalisierten PatientInnen, so sind die zentralen Werte der Parameter der invasiven Beatmung wenig Aussagekräftig, da viele mediane Werte gleich null sind. Zum besseren Verständnis wird die Subgruppe der PatientInnen, die auf die ICU aufgenommen wurden, im Folgenden gesondert beschrieben. 13 der 58 PatientInnen (22,4 %) wurden auf die ICU aufgenommen. Die Subgruppe dieser PatientInnen blieb im Median 10 Tage auf der ICU (Bereich: 2 – 70). Sie musste im Median über 4 Tage (Bereich: 0 - 38) künstlich beatmet werden. Der Schweregrad der Infektion, gemessen am LRI-Score, war im Median 3 (Bereich: 2 – 5).

Von allen RSV-hospitalisierten PatientInnen starben 2 von 58 (3,4 %) während des Aufenthaltes, beide waren aus der Gruppe der PatientInnen mit HS-CHD. Die Todesfälle waren in einem Fall auf ein VACTERL-Syndrom mit schwerer Bronchomala-

Tabelle 3.4: Parameter der RSV-Hospitalisierung von 58 PatientInnen eingeteilt in hämodynamisch signifikante und hämodynamisch nicht signifikante Herzfehler

| | gesamte CHD | HS-CHD | HNS-CHD | p-Wert |
|--|----------------|---------------|----------------|--------|
| Tage im Krankenhaus | 8,5 (1 – 70) | 14 (2 – 39) | 7 (1 – 70) | 0,003 |
| Tage mit Sauerstoffbedarf | 1 (0 – 38) | 4 (0 – 27) | 0 (0 – 6) | 0,653 |
| Anteil mit Sauerstoffbedarf ^a | 29/58 (59 %) | 7/11 (63,6 %) | 22/47 (46,8 %) | 0,008 |
| Tage auf der ICU | 0 (0 – 70) | 0 (0 – 27) | 0 (0 – 70) | 0,052 |
| Anteil mit Aufnahme auf die ICU ^a | 13/58 (22,4 %) | 5/11 (45,5 %) | 8/47 (17,0 %) | 0,053 |
| Tage mit invasiver Beatmung | 0 (0 – 38) | 0 (0 – 27) | 0 (0 – 38) | 0,004 |
| LRI-Score | 3 (2 – 5) | 3 (2 – 5) | 3 (2 – 5) | 0,295 |

Außer bei den mit ^a gekennzeichneten Werten und bei den p-Werten wird der Median (Bereich) berichtet. Es wird der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. **CHD**: kongenitale Herzfehler; **HS-CHD**: hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler; **HNS-CHD**: hämodynamisch nicht signifikanter angeborener Herzfehler

^a Hier wird der jeweilige Anteil von PatientInnen der Gruppe mit dem Merkmal Sauerstoffbedarf/ICU Aufnahme berichtet.

zie, Laryngomalazie und Tracheomalazie und im anderen Fall auf eine Komplikation (AV-Blockierung mit einer Schrittmacherindikation) nach einer Herzoperation zurückzuführen, beide verstorbenen PatientInnen waren Mädchen. Die Infektionen mit RSV waren in beiden Fällen nicht die Hauptursache für das Versterben der PatientInnen. Es besteht somit eine Mortalität durch RSV innerhalb der Studienpopulation von 0 %.

In der Subgruppe der PatientInnen mit **HS-CHD** zeigten sich folgende Parameter des stationären Aufenthaltes. Die 11 Kinder waren im Median 14 Tage lang hospitalisiert (Bereich: 2 – 39). Der Median der Tage mit Sauerstoff betrug bei diesen 11 PatientInnen 4 Tage (Bereich: 0 – 27). 7 von 11 PatientInnen (63,6 %) erhielten während des Aufenthaltes Sauerstoff. Die Zeit auf der Intensivstation betrug im Kollektiv der 11 PatientInnen mit HS-CHD 0 Tage (Bereich: 0 – 27). Im Median wurde über 0 Tage invasiv beatmet (Bereich: 0 – 27). Der LRI-Score war für die 11 PatientInnen dieser Gruppe im Median 3 (Bereich: 2 – 5). Zwei Mädchen der Gruppe mit HS-CHD verstarben während des Krankenhausaufenthaltes.

Die Subgruppe der PatientInnen mit HS-CHD, die im Rahmen ihres Aufenthaltes auf die ICU aufgenommen wurden, bestand aus 5 von 11 (45,5 %). Der Aufenthalt dieser PatientInnen auf der ICU betrug im Median 10 Tage (Bereich: 2 – 27). Während 8 Tagen war im Median eine invasive Beatmung nötig (Bereich: 1 – 27).

Die 47 PatientInnen der Subgruppe mit **HNS-CHD** blieben im Median 7 Tage kürzer im Krankenhaus als die Gruppe mit HS-CHD, also 7 Tage (Bereich: 1 – 70) (statistisch signifikanter Unterschied; p: 0,003). Der Median der Tage mit Sauerstoffgabe betrug in der Gruppe der Kinder mit HNS-CHD 0 Tage (Bereich: 0 – 6) (kein signifikanter

Unterschied; p: 0,653). Der Anteil der PatientInnen, die zusätzlich Sauerstoff bekamen, war 22 von 47 (46,8 %). Das bedeutet: der Anteil der PatientInnen, die eine Sauerstofftherapie bekamen, ist in der Gruppe mit hämodynamischer Signifikanz statistisch signifikant größer (p: 0,008). Im Median verbrachten die Patientinnen 0 Tage auf der ICU (Bereich: 0 – 70) (kein signifikanter Unterschied, jedoch deutliche Tendenz; p: 0,052). Sie wurden über 0 Tage invasiv beatmet (Bereich: 0 – 38) (statistisch signifikanter Unterschied; p: 0,004). Der LRI-Score war im Median mit 3 der gleiche wie in der Gruppe mit HS-CHD (Bereich: 2 – 5) (kein signifikanter Unterschied; p: 0,295).

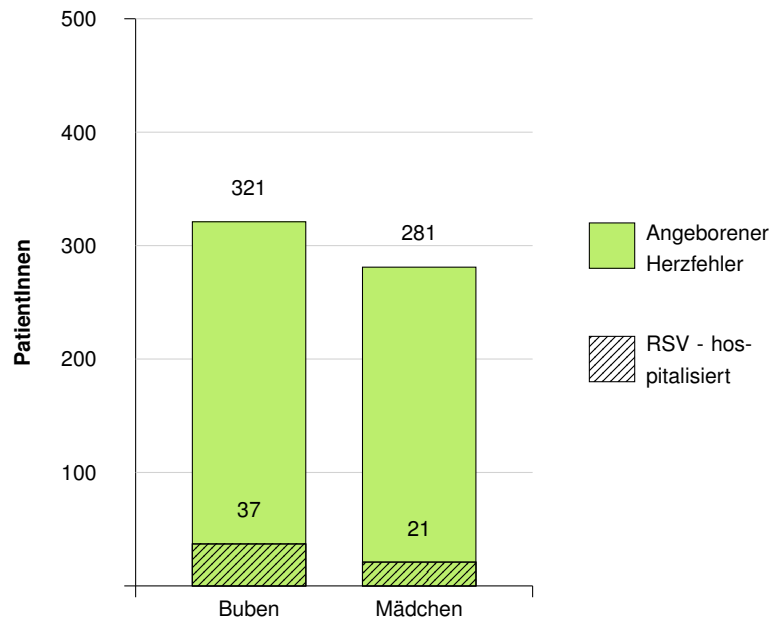
Mit 8 von 47 (17,0 %) war die Subgruppe der PatientInnen, die auf der Intensivstation behandelt wurden, relativ größer als in der Gruppe der PatientInnen mit HNS-CHD (kein signifikanter Unterschied, jedoch deutliche Tendenz; p: 0,053). Die PatientInnen, die auf die ICU aufgenommen wurden, verbrachten im Median 9,5 Tage (Bereich: 3 – 70) auf der ICU. Eine invasive Beatmung war im Median über 2 Tage (Bereich: 0 – 38) notwendig. Die Parameter der RSV-Hospitalisierung werden in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

3.4 Geschlechterverhältnis

Die Verteilung der Geschlechter unter den eingeschlossenen Kindern stellte sich wie folgt dar: Von den 321 Buben erkrankten 37 (11,5 %), von den 281 Mädchen waren es 21 (7,5 %) (kein signifikanter Unterschied; p: 0,093).

Auf die gesamte Studienpopulation (602) gesehen sind es 1,5 erkrankte Buben auf 1 erkranktes Mädchen. Somit gibt es unter den RSV-Hospitalisierten ein Verhältnis von 37 zu 21 (63,8 % zu 36,2 %) oder 1,8 Buben auf 1 Mädchen.

Von den PatientInnen mit HS-CHD sind 76 männlich und 75 weiblich. Ein zyanotisches Vitium hatten 49 Kinder, hiervon waren 22 (44,9 %) männlich und 27 (55,1 %) weiblich. Von den 102 PatientInnen mit azyanotischem Vitium waren 54 (52,9 %) männlich und 48 (47,1 %) weiblich. Das Geschlechterverhältnis wird in der Abbildung 3.2 dargestellt.

Abbildung 3.2: Geschlechterverhältnis und RSV-Infektionsrate

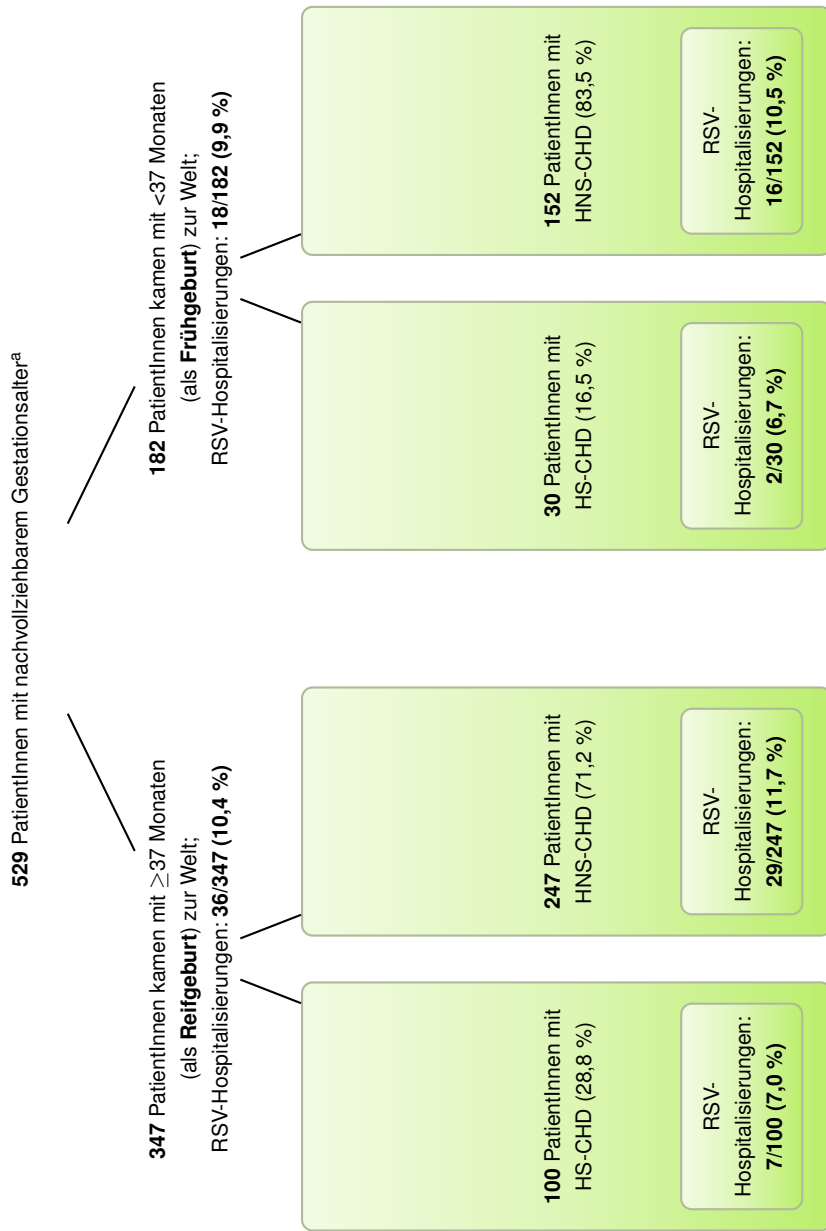
3.5 Gestationsalter und Geburtsgewicht bezogen auf RSV-Hospitalisierung

Von 529 PatientInnen der Studienpopulation konnte das GA nachvollzogen werden. Es kamen 347 PatientInnen als RG und 182 PatientInnen als FG zur Welt (siehe Tabelle 3.1 und Abbildung 3.3).

Bei den **RG** wurden 36 von 347 (10,4 %) mit einem RSV-Atemwegsinfekt hospitalisiert. Davon waren 100 PatientInnen mit HS-CHD, von denen 7 mit RSV hospitalisiert wurden (7,0 %), und 247 PatientInnen mit HNS-CHD, von denen 29 mit RSV hospitalisiert wurden (11,7 %) (kein statistisch signifikanter Unterschied; $p: 0.244$).

Die RSV-Hospitalisierungsrate betrug bei den **FG** 18 von 182 (9,9 %). Statistisch liegt hier kein Unterschied zur Hospitalisierungsrate bei RG vor ($p: 0,861$). Die 182 PatientInnen teilten sich weiter auf in 152 PatientInnen mit HNS-CHD, von denen 16 mit RSV hospitalisiert wurden, und 30 HS-CHD, von denen 2 mit RSV hospitalisiert wurden (kein statistisch signifikanter Unterschied; $p: 0.244$).

Abbildung 3.3: Gestationsalter und Inzidenz der RSV-Hospitalisierung über die ersten drei Lebensjahre abhängig von der hämodynamischen Signifikanz des angeborenen Herzfehlers



HS-CHD: hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler, **HNS-CHD:** hämodynamisch nicht signifikanter angeborener Herzfehler
^a das Gestationsalter wird in der Krankenakte explizit erwähnt oder wird als unauffällig beschrieben

61 von 518 (11,8 %) PatientInnen mit nachvollziehbarem GA und nachvollziehbarem Geburtsgewicht kamen mit der Diagnose **SGA** zur Welt. Von diesen 61 wurden 4 (6,6 %) mit einer RSV-Infektion hospitalisiert. In 457 von 518 Fällen konnte man davon ausgehen, dass das Geburtsgewicht dem Reifealter entsprach. Die Hospitalisierungsrate lag hier bei 49 von 457 (10,7 %) (kein signifikanter Unterschied zu den PatientInnen mit SGA-Diagnose; $p: 0,313$).

3.6 Saisonale Verteilung der RSV-Hospitalisierung und Alter bei Aufnahme

Die Spitze der RSV-Hospitalisierungen zeigte sich im Jänner. Hier wurden mit 15 von 58 (25,9 %) am meisten PatientInnen mit RSV-Nachweis hospitalisiert. Mit 9 von 58 (15,5 %) PatientInnen ist der Dezember der Monat mit der zweitgrößten Anzahl an Krankenhausaufnahmen. Insgesamt wurden 40 von 58 (69,0 %) der PatientInnen während einer RSV-Saison von November bis einschließlich März hospitalisiert. Die saisonale Verteilung der RSV-Hospitalisierungen wird in Abbildung 3.4 abgebildet.

38 von 58 (65,5 %) der Hospitalisierungen traten in der ersten Saison nach der Geburt auf. Die Aufteilung der Hospitalisierungen nach Saison und Nebensaison wird in Abbildung 3.5 gezeigt. Betrachtet man die PatientInnen mit HS-CHD gesondert, sieht man, dass 8 von 11 PatientInnen (72,7 %) während der ersten Saison im Krankenhaus aufgenommen wurden, 2 von 11 PatientInnen (18,2 %) sind zwischen der ersten und zweiten RSV Saison und 1 Patient (9,1 %) in der dritten Saison aufgenommen worden.

Abbildung 3.4: Monatliche Inzidenz der RSV-Hospitalisierungen über die ersten drei Lebensjahre

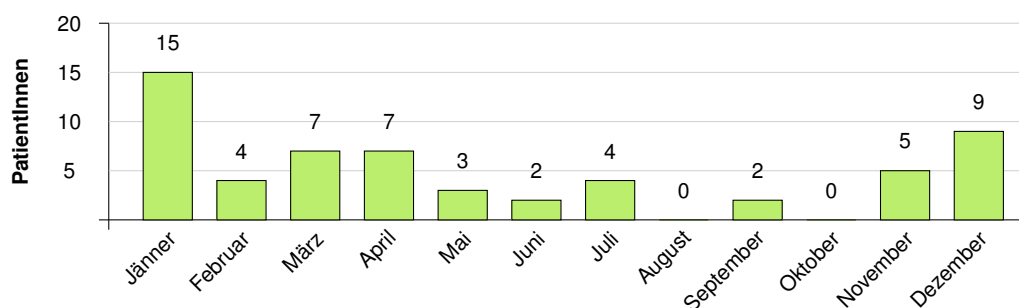
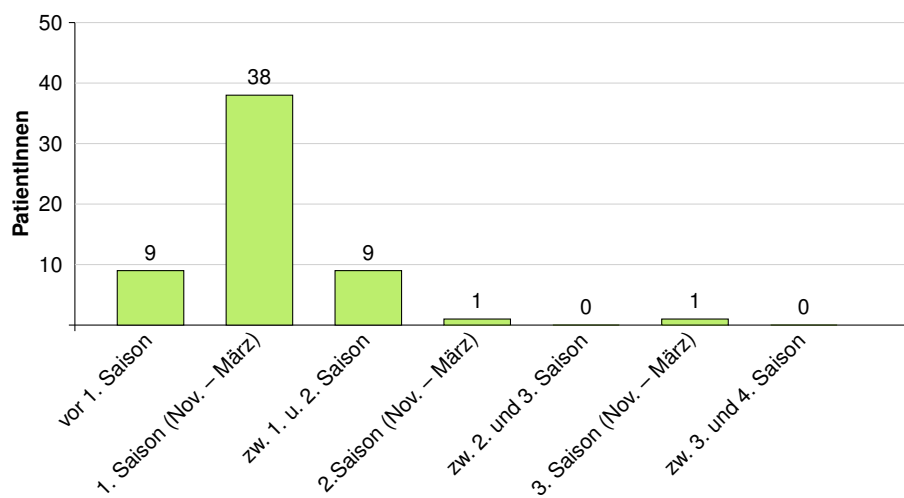
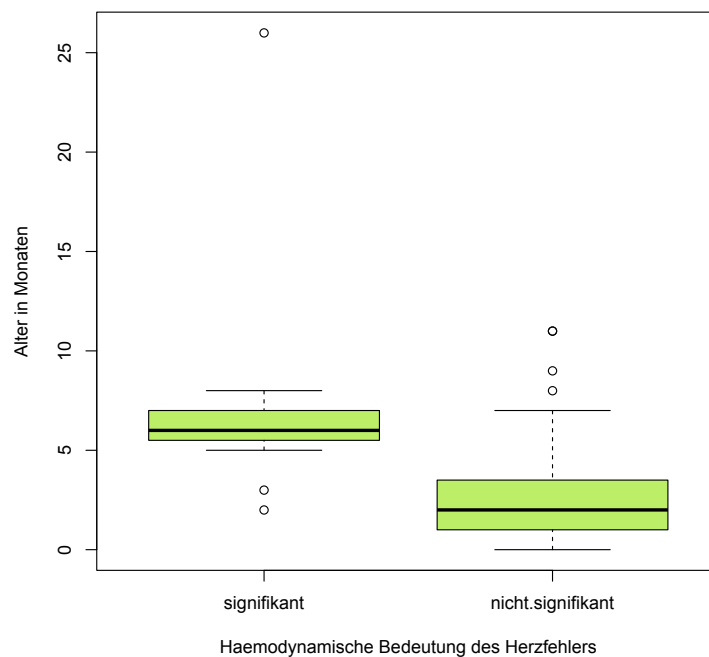


Abbildung 3.5: Verteilung der RSV-Hospitalisierungen über Saison und -Nebensaison**Abbildung 3.6:** Alter bei Aufnahme mit RSV-Infektion

signifikant: hämodynamisch signifikante angeborene Herzfehler, **nicht.signifikant:** hämodynamisch nicht signifikante angeborene Herzfehler; Median: dicke Linie, obere und untere Quartile: hellgrüner Bereich, 95 % und 5 %: Whisker, Ausreißer: Punkte

Der Median des Alters bei Hospitalisierung betrug 2 Monate (Mittelwert: 3,5; SD: 4,1; Bereich: 0 – 26). Betrachtet man die Gruppen der HS-CHD und HNS-CHD getrennt, erhält man in der Gruppe der hämodynamisch signifikanten Vitien als Median ein Alter von 6 Monaten (Mittelwert 7,3; SD: 6,3; Bereich: 2 – 26) und in der Gruppe der nicht signifikanten Vitien einen Median von 2 Monaten (Mittelwert: 2,7; SD: 2,8; Bereich: 0 – 11) (signifikanter Unterschied, p: 0,001). Für eine Darstellung von Verteilungsparametern siehe Abbildung 3.6.

3.7 RSV-Prophylaxe mit Palivizumab und operative Korrektur der Herzfehler in Bezug auf die Inzidenz der RSV-Hospitalisierung

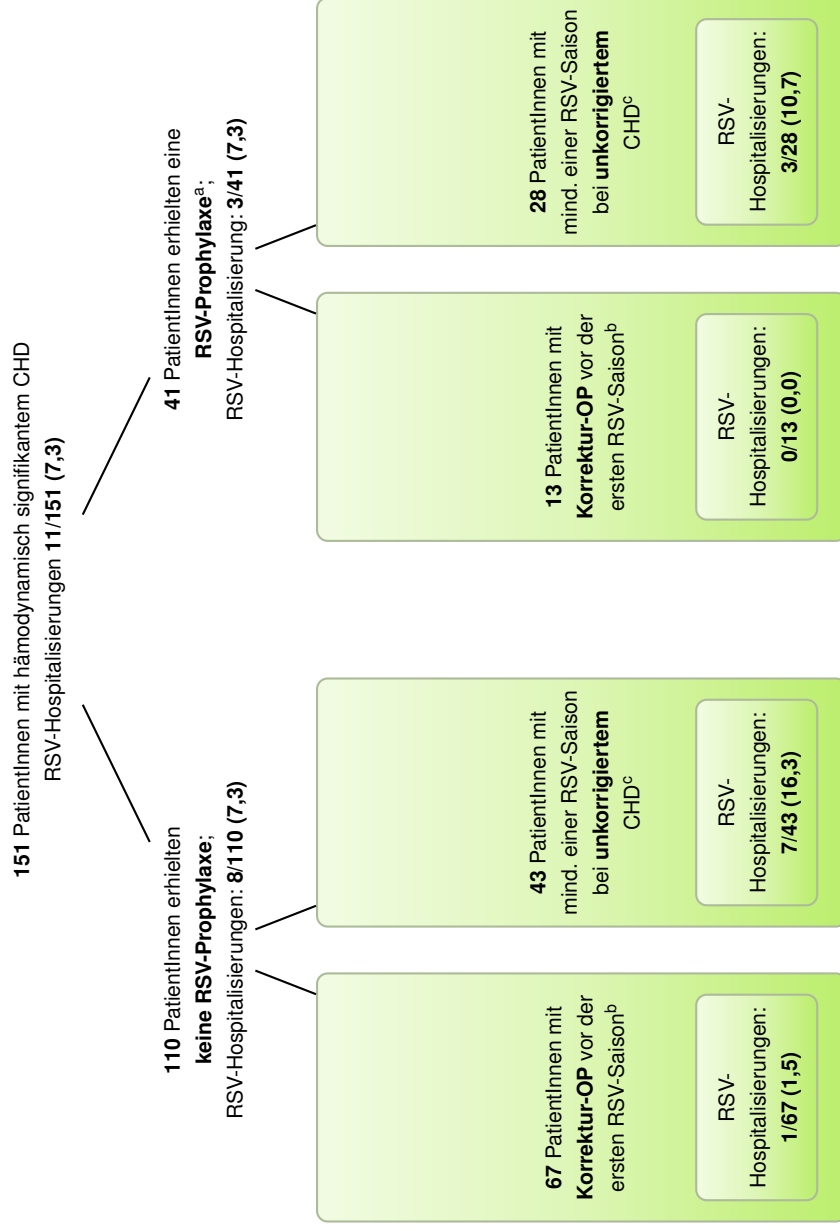
Je nach Schwere des Herzfehlers und der Prognose wird individuell entschieden, welche Erkrankten wann von einer Operation profitieren und ob eine Prophylaxe mit Palivizumab empfohlen wird oder nicht. Es ist also aufschlussreich, die Ergebnisse in weitere Subgruppen aufzuteilen.

110 der 151 PatientInnen aus der Studienpopulation mit HS-CHD erhielten während der Studienzeit keine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab. Von den PatientInnen, die **keine RSV-Prophylaxe** erhielten, wurden 8 von 110 (7,3 %) hospitalisiert.

Von den 151 PatientInnen mit einem HS-CHD haben 41 (27,2 %) eine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten. Aus der Subgruppe derer, die mit HS-CHD eine **RSV-Prophylaxe** mit Palivizumab erhielten, wurden 3 von 41 (7,3 %) mit einer RSV-Infektion hospitalisiert (kein signifikanter Unterschied; p: 1,000). Weiter eingeteilt in Kinder mit unkorrigiertem HS-CHD ohne RSV-Prophylaxe beziehungsweise mit RSV-Prophylaxe sind die RSV-Hospitalisierungsraten bei 7 von 43 (16,3 %) und 3 von 28 (10,7 %) (kein statistisch signifikanter Unterschied; p: 0,730). Bei den Kindern mit korrigiertem HS-CHD ohne beziehungsweise mit RSV-Prophylaxe sind die RSV-Hospitalisierungsraten bei 1 von 67 (1,5 %) und 0 von 13 (0, %) (kein statistisch signifikanter Unterschied; p: 0,658) Diese Ergebnisse werden in der Abbildung 3.7 graphisch dargestellt.

Des Weiteren haben 10 von 451 (2,2 %) der PatientInnen mit HNS-CHD eine Prophylaxe erhalten. Es handelt sich hierbei um PatientInnen, die im Rahmen einer anderen

Abbildung 3.7: RSV-Prophylaxe mit Palivizumab und RSV-Hospitalisierungs-Inzidenz über die ersten drei Lebensjahre bei hämodynamisch signifikantem Herzfehler



^a RSV-Prophylaxe bedeutet, dass laut Arztbrief eine Empfehlung für eine Prophylaxe ausgesprochen wurde. In einigen Fällen wurde die erste Gabe noch im Krankenhaus verabreicht. Retrospektiv konnten jedoch die Anzahl der Palivizumab-Injektionen und die konsequente Durchführung der monatlichen Gabe nicht nachverfolgt werden.

^b PatientInnen wurden in diese Gruppe eingeteilt, wenn der CHD nach der Operation keine hämodynamische Signifikanz zeigte und die OP vor der ersten Saison abgeschlossen war oder der Patient in den ersten zwei Monaten der Saison operiert wurde.

^c PatientInnen wurden in diese Gruppe eingeteilt, wenn Sie mindestens eine RSV-Saison bei unkorrigiertem oder teilweise korrigiertem Herzfehler erlebten.

Erkrankung eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhielten. Auf diese PatientInnen wird in den Ergebnissen nicht gesondert eingegangen.

Die oben genannten PatientInnen mit HS-CHD können alternativ primär nach dem Zeitpunkt der OP eingeteilt werden: in solche, die früh einer Operation unterzogen wurden, und solche, die mindestens eine Saison ohne Prophylaxe, jedoch mit HS-CHD dem RS-Virus ausgesetzt waren. Von den 151 PatientInnen mit einem HS-CHD sind 80 schon vor der ersten oder am Beginn eben dieser Saison operiert worden. EineR von 80 PatientInnen (1,3 %) wurde mit RSV hospitalisiert. 71 von 151 wurden nach der ersten Saison oder gar nicht operiert. Von diesen PatientInnen wurden 10 von 71 mit RSV hospitalisiert (14,3 %) (signifikanter Unterschied; p: 0,003).

4 Diskussion

4.1 Angeborene Herzfehler

In der vorliegenden Studie werden sowohl HNS-CHD als auch HS-CHD untersucht. Der Anteil der PatientInnen mit HNS-CHD ist relativ groß. Diese Gruppe wird unter anderem als Vergleichskohorte für die PatientInnen mit HS-CHD genutzt. In einigen anderen Studien werden HS-CHD und HNS-CHD nicht differenziert oder es werden ausschließlich HS-CHD genannt. Die Heterogenität der inkludierten CHD schränkt den Vergleich zwischen den Studien erheblich ein. In einer Studie von Meberg et al.⁶¹ wird zum Beispiel von einem ähnlichen Verhältnis von HNS-CHD und HS-CHD berichtet. Allerdings werden in dieser Studie die CHD nur ähnlich wie in der hier vorliegenden Studie eingeteilt: in schwere und sonstige CHD. In der von Meberg et al. prospektiv erfassten Studie erfolgte die Zuordnung zur Gruppe der schweren CHD aufgrund von zwei Kriterien: der Notwendigkeit einer Operation und/oder der Notwendigkeit einer Herzkatheteruntersuchung (ähnlich der hämodynamisch relevanten Gruppe). In der vorliegenden Studie beruht die Einteilung von HNS-CHD und HS-CHD auf der Einschätzung des behandelnden Kardiologen. Die AAP⁶² gab 2003 Vorgaben zur Einteilung von CHD heraus. Die Einteilung erfolgt anhand der Wahrscheinlichkeit, von einer Prophylaxe zu profitieren. Eine einheitliche Einteilung der Herzfehler, zum Beispiel nach diesem Muster, wäre von großem Nutzen für eine bessere Vergleichbarkeit von zukünftigen Studien zu diesem Thema.

Allgemein kann zu den hier inkludierten Herzfehlern gesagt werden, dass nicht wie erwartet die VSD als häufigste CHD vorkommen, sondern mit 339 von 605 PatientInnen (56,2 %) sehr viele Kinder mit ASD registriert wurden. Dies liegt wohl auch daran, dass die Diagnose PFO laut der hier verwendeten ICD-10-CM zu den ASD gezählt wird. Eine Differenzierung ist schwierig, vor allem am Anfang des Lebens.

Der Anteil der PatientInnen mit isoliertem VSD liegt mit 75 von 605 (12,4 %) hingegen niedriger als erwartet.⁴⁵ Unter anderem könnte dies an der Tatsache liegen, dass nicht alle kleinen VSD diagnostiziert wurden, vor allem, wenn es sich um solche handelt, die keine absehbare Konsequenz nach sich ziehen und sich meist im ersten Lebensjahr verschließen. 21 von 81 (26 %) der VSD sind hämodynamisch signifikant. Dies entspricht dem oberen Bereich des von Hoffman et al.⁶³ beschriebenen Verhältnisses. Da keine Inzidenzraten vorliegen, können diese Zahlen nur eingeschränkt interpretiert werden.

Herzfehler wie die Koarktation der Aorta (Q25.1) oder die Gruppe der AV-Septumdefekte (Q21.2) kommen mit 23 von 605 (3,8 %) bzw. 13 von 605 (2,1 %) den von Kececioglu⁴⁴ angegebenen Raten von etwa 4 % bzw. 3 % nahe.

4.2 Inzidenz der RSV-Hospitalisierung

Eine RSV-Hospitalisierungsrate von 9,6 % ist vergleichbar mit Ergebnissen aus anderen internationalen Studien, die PatientInnen mit CHD untersuchen. In einer Übersichtsstudie von Resch et al., die verschiedene Studien zu diesem Thema vergleicht, wird eine mittlere Hospitalisierungsrate von 7,8 % berichtet. Die niedrigste Hospitalisierungsrate zeigt hier eine in der Schweiz durchgeführte Studie mit 14 Hospitalisierungen pro 1000 Kindern.⁶⁴ Im Vergleich dazu gibt es in einer älteren Studie aus Kanada eine Hospitalisierungsrate von 164 pro 1000.⁶⁵

Die RSV-Hospitalisierungsrate bei HS-CHD (7,3 %) ist erstaunlicherweise etwas niedriger als bei HNS-CHD (10,4 %). Eine endgültige Erklärung konnte hierfür nicht gefunden werden, der Unterschied ist jedoch, wie in den Ergebnissen beschrieben, nicht statistisch signifikant ($p: 0,258$). Es liegen auch andere Studien vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen HS-CHD und HNS-CHD bzw. zyanotischen und azyanotischen CHD berichten. Eine Studie mit 63 PatientInnen berichtet von fehlenden Unterschieden bei der RSV-Hospitalisierungsrate und Aufnahme auf die ICU: Zwischen den PatientInnen, die eine PH bzw. einen zyanotischen CHD hatten, und denen, die diese Merkmale nicht aufwiesen, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.⁶⁰ Bei dieser Studie ist zu beachten, dass die Kinder mit RSV älter waren als in den meisten anderen Studien, 57 % der Kinder waren bei Aufnahme mit RSV über 1 Jahr alt. Der Unterschied ist in der jüngeren Altersgruppe deutlicher. Aber auch hier ist nur die Dauer der invasiven Beatmung von statistischer Signifikanz.

Die inkludierten CHD umfassen jedoch nur 8 PatientInnen, die voraussichtlich keiner Operation bedürfen. Der Anteil der PatientInnen mit HNS-CHD ist zwar nicht eindeutig ersichtlich, scheint aber relativ gering zu sein. In einer Studie von Bloemers et al. wird berichtet, dass bei Kindern mit Down-Syndrom mit HS-CHD bzw. HNS-CHD kein statistisch signifikanter Unterschied in der RSV-Hospitalisierungsrate festgestellt werden konnte.⁶⁶

Viele vorliegende Studien berichten jedoch von einem statistisch signifikanten Unterschied in der Hospitalisierungsrate, abhängig vom Herzfehler. Von Meberg et al.⁶¹ beschreiben eine Hospitalisierungsrate von Kindern mit CHD von 4,8 %, ohne CHD liegt sie bei 2,0 %. Für schwere CHD (Operation/Herzkatheter benötigt) wird eine Hospitalisierungsrate von 9,2 % angegeben, während für CHD, die keine Operation benötigen, nur eine Hospitalisierungsrate von 3,3 % beschrieben wird. Dies ist besonders auffällig, weil die hämodynamische Signifikanz eines Vitiums als größter Risikofaktor für Kinder mit CHD galt.^{67,68} Richtlinien fordern zudem den Einsatz von Palivizumab nur für PatientInnen mit HS-CHD. In einer Studie von Kristensen et al. ist der korrigierte Odds Ratio für das Risiko einer RSV-Hospitalisierung bei 313 PatientInnen mit HS-CHD im Gegensatz zu den 313 PatientInnen mit HNS-CHD 1,53 (1,04 – 2,26). Leider sind vergleichbare Studien selten, wären aber nötig für eine bessere Beurteilung des Themas.

4.3 Parameter des stationären Aufenthalts

Eine mediane Hospitalisierungsdauer von 8,5 Tagen ist mit den uns vorliegenden europäischen Studien zur RSV-Hospitalisierung, die von einer Aufenthaltsdauer zwischen 5 und 12 Tagen berichten, übereinstimmend.^{24,61,69} Die Tatsache, dass HS-CHD mit einer längeren Hospitalisierungsdauer einhergehen als HNS-CHD, legt nahe, dass HS-CHD mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung verbunden sind.

Die in der Literatur angegebenen Werte für zusätzlichen Sauerstoffbedarf variieren stark. Raten zwischen 27,5 % und 69 % (in einer kleinen Studie gar 100 %) werden genannt (496 von 719 bzw. 10 von 10 PatientInnen mit CHD).^{64,70} In der vorliegenden Studie bekommen 50 % der hospitalisierten Kinder zusätzlich Sauerstoff, 7 von 11 PatientInnen (63,6 %) mit HS-CHD und 22 von 47 PatientInnen (46,8 %) mit HNS-CHD. Die Indikationsstellung zur Gabe von Sauerstoff variiert stark von Krankenhaus

zu Krankenhaus und so kann dieser Wert nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden.²⁴

Auf die ICU werden 13 von 58 (22,4 %) Kindern mit RSV-Hospitalisierung aufgenommen, respektive 13 von 605 (2,1 %) der gesamten Studienpopulation. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Studie von Feltes et al.⁵⁷, hier werden 37 von 1250 (3,0 %) aller PatientInnen (nur mit HS-CHD) auf der ICU behandelt. Eine Studie von Altmann et al.⁶⁰ berichtet von 25 % ICU-pflichtigen PatientInnen. Es werden alle RSV-Hospitalisierungen berücksichtigt, damit ist die Rate von 22,4 % (s.o.) in der vorliegenden Studie vergleichbar. Meberg et al.⁶¹ beschreibt die Aufnahme von 2 der 24 (8,3 %) RSV-hospitalisierten PatientInnen mit schweren und nicht schweren CHD. Die Dauer des ICU-Aufenthaltes betrug in der vorliegenden Studie im Median 10 Tage (Mittelwert: 15 Tage). Feltes et al. berichten von einer mittleren Dauer von 15,2 Tagen, Altmann⁶⁰ von durchschnittlich 9,7 Tagen auf der ICU. Im Gegensatz dazu steht die Studie von Duppenenthaler et al.⁶⁴ Hier wurden 50 % der RSV-hospitalisierten Kinder auf die ICU aufgenommen, dort verbrachten sie im Median 1,5 Tage. Die Kriterien für eine Aufnahme auf die ICU und die Dauer des Aufenthaltes können von Krankenhaus zu Krankenhaus stark variieren.

4.4 Geschlechterverhältnis

Obwohl Buben und Mädchen gleich häufig infiziert werden, gilt das männliche Geschlecht mit einem Faktor von 1,3 – 2 zu 1 als Risikofaktor für eine RSV-Hospitalisierung, was darauf schließen lässt, dass Jungen ein größeres Risiko haben, eine schwere Infektion zu erleiden.^{7,64,69,71–74} Mit einem Verhältnis von 1,8 zu 1 liegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Bereich dieser Angaben und es scheint, dass die RSV-Hospitalisierungsrate bei CHD keine Ausnahme von diesem Trend macht. Dieses Verhältnis lässt sich nicht nur bei RSV-Hospitalisierungen beobachten, es lässt sich auch bei anderen Atemwegsinfektionen in den ersten Lebensjahren feststellen.^{69,75}

4.5 Frühgeburt und Geburtsgewicht

Frühgeburlichkeit gilt schon seit langem als unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Verlauf der RSV-Infektion.^{2,10} Auffällig ist, dass es in dieser Studie unter

den RG einen höheren Anteil an HS-CHD gab als bei den FG. Sowohl das GA als auch die Signifikanz des Herzfehlers scheinen jedoch keine zusätzliche, statistisch signifikante, aggravierende Auswirkung auf die RSV-Hospitalisierungsrate zu haben.

4.6 Saisonale Verteilung der RSV-Infektion und Alter bei Aufnahme

Bezüglich der saisonalen Verteilung der RSV-Hospitalisierungen erkennt man anhand der vorliegenden retrospektiv erhobenen Daten eine vermehrte Aktivität in den Wintermonaten. Von November bis März fanden 40 von 58 (69,0 %) der RSV-Hospitalisierungen statt, entsprechend 18 von 58 (31 %) außerhalb der Saison. Berücksichtigt man die 7 PatientInnen, die im April hospitalisiert wurden, ein Monat, in dem der Schutz durch die RSV-Prophylaxe noch wirkt, so sind es 11 PatientInnen, die außerhalb eines Zeitraums mit potenziellem RSV-Schutz durch Palivizumab hospitalisiert wurden. In vergleichbaren Studien liegt das Aufkommen der Infektion innerhalb der Saison zwischen 77 % und 97 %.⁶⁹ Innerhalb des Studienzeitraums waren die Monate mit den meisten Hospitalisierungsraten Dezember und Jänner. Einen kleinen Einbruch zeigt der Februar, aufgrund der geringen Fallzahl wird dieser Tatsache jedoch wenig Gewicht beigemessen.

Betrachtet man das durchschnittliche Alter von PatientInnen, die erstmals mit RSV hospitalisiert wurden, zeigt die Literatur, dass vor allem Säuglinge betroffen sind. Neben der Ubiquität des Virus muss berücksichtigt werden, dass die Infektionen im jungen Alter besonders schwer verlaufen. Unter einem halben Jahr ist die Gefahr, dass eine Hospitalisierung nötig wird, am höchsten.^{7,10} Studien aus Spanien⁶⁹, Dänemark⁹, der Schweiz⁶⁴, Norwegen⁶¹ und Kanada⁷⁶ zeigen ein medianes Alter bei Aufnahme von 2 bis 9,5 Monaten (teilweise nur mit HS-CHD, teilweise mit HNS-CHD und HS-CHD). Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich bei der Erstaufnahme im Median ein Alter von 2 Monaten. Die Kinder mit HS-CHD hingegen zeigten mit 6 Monaten ein deutlich höheres Alter bei erstmaliger RSV-Hospitalisierung. Dies ist vergleichbar mit einer Studie von Kristensen et al.⁹ aus dem Jahre 2012. Er beschreibt bei Kindern mit chronischer Krankheit ein medianes Alter von 7,9 Monaten im Vergleich zu 6,2 Monaten bei Kindern ohne chronische Erkrankung. Auch eine andere dänische Studie⁷⁰ zu CHD berichtet von einem medianen Alter bei RSV-Hospitalisierung von

280 Tagen (9 Monaten). Eine spanische Studie⁶⁹ berichtet von einem medianen Alter von 2 Monaten bei RSV-bedingter Bronchiolitis. Auch Feltes et al.⁵⁷ belegen die Abnahme der RSV-Hospitalisierungsrate bei zunehmendem Alter: 12,2 % bei Kindern bis 6 Monate, 7,3 % bei Kindern von 6 bis 12 Monaten, 4,3 % bei Kindern zwischen 1 und 2 Jahren.

4.7 Prophylaxe und operative Korrektur in Bezug auf die Inzidenz der RSV-Hospitalisierung

Um den Effekt der Prophylaxe mit Palivizumab im Einzugsgebiet der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz zu beurteilen, wäre eine placebokontrollierte Studie nötig. Eine Reduktion der RSV-Hospitalisierung um 45 %, wie sie in der Studie um Feltes et al.⁵⁷ berichtet wird, scheint jedoch nicht erreicht. Anhand der vorliegenden Daten soll jedoch ein Einfluss der Prophylaxe nachvollzogen werden. Dies geschieht, indem die PatientInnen, denen eine Prophylaxe vorgeschlagen und bewilligt wurde, mit den anderen PatientInnen verglichen werden, die, nachvollziehbar oder nicht, keine Prophylaxe empfohlen bekamen. Auch die Gruppe der PatientInnen mit HNS-CHD (keine Prophylaxe empfohlen) wird mit der Gruppe der PatientInnen mit HS-CHD verglichen.

Es fällt zunächst eine hohe Rate an RSV-Hospitalisierungen per se auf. Auch bei geplanter Gabe der RSV-Prophylaxe ist die RSV-Hospitalisierungsrate hoch. Geplant, weil, wie im Methodenteil beschrieben, die Gabe nicht auf Durchführung überprüft werden kann. Von den eingeschlossenen PatientInnen mit hämodynamischer Relevanz bekamen 41 von 110 PatientInnen (27,2 %) eine Prophylaxe mit Palivizumab. Die RSV-Hospitalisierungsrate in dieser Gruppe liegt bei 3 von 41 PatientInnen (7,3 %). Die RSV-Hospitalisierungsrate ist damit gleich hoch wie die RSV-Hospitalisierungsrate in der Gruppe der PatientInnen, die keine Prophylaxe mit Palivizumab bekommen. Von diesen sind 8 von 110 PatientInnen (7,3 %) von einer RSV-Hospitalisierung betroffen. Da die Gruppen sehr klein sind, kann diese Übereinstimmung jedoch zufällig sein.

Betrachtet man die PatientInnen, die vor oder am Anfang der RSV-Saison eine korrigierende Operation ihres HS-CHD erfahren, so fällt die niedrige Hospitalisierungsrate

von 1 von 80 PatientInnen (1,3 %) auf. Sowohl PatientInnen mit als auch ohne Prophylaxe werden hier eingeschlossen. Im Vergleich ist die Hospitalisierungsrate bei PatientInnen mit später bzw. nicht stattfindender Operation hoch. 8 von 71 PatientInnen (11,3 %) werden in dieser Subgruppe hospitalisiert (statistisch signifikanter Unterschied; $p: 0,013$). Teilt man die Gruppe derer, die spät oder gar nicht operiert werden, auf in PatientInnen mit und ohne Prophylaxe, so ist die Hospitalisierungsrate in der Gruppe mit Prophylaxe um etwa 35 % geringer, 7 von 43 (16,3 %) zu 3 von 28 (10,7 %) (statistisch nicht signifikant; $p: 0,729$). Diese Gruppe der spät oder nicht operierten PatientInnen hat eine ähnliche Hospitalisierungsrate wie die Gruppe der PatientInnen mit HNS-CHD.

Der Einfluss einer Operation auf die hämodynamische Situation und die pulmonale Veränderung der PatientInnen mit CHD wird diskutiert⁷⁷⁻⁷⁹. Je nach Alter der PatientInnen und Schwere des Herzfehlers kann es zu einer Veränderung der hämodynamischen Situation kommen, in anderen Situationen wird eine Persistenz beschrieben. In der vorliegenden Studie scheint die Operation ein wichtiger Einflussfaktor in Bezug auf die Hospitalisierung zu sein.

4.8 Limitationen der Studie

Als retrospektive Datenanalyse unterliegt die Studie möglichen Fehler- und Biasquellen. Die PatientInnen werden nach der Empfehlung zur Prophylaxe und nach der Entlassung aus dem Hospital nicht weiterverfolgt. Es kann also nicht überprüft werden, ob die regelmäßige Gabe der Prophylaxe mit Palivizumab eingehalten wird. Folglich kann es aufgrund von fehlender Ausführung der RSV-Prophylaxe zu falsch hohen RSV-Hospitalisierungsraten kommen.

Eine Fluktuationen des hier untersuchten PatientInnenkollektivs kann nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere die Krankheitsverläufe von PatientInnen, die nur für kurze Zeit aus dem Ausland kommen, können nicht über den gesamten Studienzeitraum verfolgt werden. Diese PatientInnen wurden, da eine RSV-Infektion über den gesamten Zeitraum nicht bestätigt oder ausgeschlossen werden konnte, aus der Studie ausgeschlossen. Es kann nicht verhindert werden, dass es trotzdem PatientInnen gab, die nicht über den gesamten Zeitraum im Einzugsgebiet der Klinik gelebt haben, es also hier zu einer falsch niedrigen Hospitalisierungsrate kam. Gleichzeitig könnte eine

falsch hohe RSV-Hospitalisierungsrate entstehen, wenn PatientInnen nur zur Behandlung eines Herzfehlers in der für RSV vulnerablen Phase kommen. PatientInnen, die aufgrund eines Herzfehlers zu Nachuntersuchungen kommen, wurden deswegen nur eingeschlossen, wenn sie über einen bestimmten Zeitraum in Graz behandelt wurden (siehe Kapitel 2). Um diesem Kriterium zu entsprechen, mussten mindestens zwei PatientInnekontakte in einem Abstand von mehr als 6 Monaten stattgefunden haben. Dies könnte auch die relativ hohe Quote von RSV-Hospitalisierungen von Kindern mit einem HNS-CHD erklären. Wird ein Herzfehler nicht weiter untersucht (dies wird vor allem bei leichten CHD der Fall sein) und kommt es nicht zu einer RSV-Hospitalisierung bzw. anderen stationären Behandlungen im Spital, so fällt der/die PatientIn aus der Studie. So wurde bei 4 PatientInnen der CHD erst bei der ersten RSV-Infektion auffällig. Es kann also auch PatientInnen mit unauffälligem Verlauf bei leichtem HNS-CHD geben, die ohne RSV-Infektion aus dem Raster fallen, weil der CHD nicht entdeckt wird.

4.9 Conclusio

Mit 605 PatientInnen mit CHD, davon 151 PatientInnen mit HS-CHD, erhebt diese Studie Daten zu einem wichtigen Aspekt der RSV-Infektion, der bisher in Österreich nicht ausgewertet wurde.

Insgesamt besteht eine RSV-Hospitalisierungsrate bei Kindern mit CHD von 58 von 605 PatientInnen (9,6 %). Betrachtet und vergleicht man diese Resultate, so lassen sie sich gut in die Reihe der bereits erfolgten Studien zu diesem Thema einordnen. Die hohe Rate an Hospitalisierungen aufgrund von RSV bei Kindern mit HNS-CHD ist nicht abschließend geklärt. Aus dieser Studie geht statistisch gesehen kein Unterschied zwischen der RSV-Hospitalisierungsrate bei HNS-CHD und HS-CHD hervor. Die Ergebnisse zeigen, dass PatientInnen mit HS-CHD anfälliger für längere und kompliziertere Hospitalisierungen sind. Ein positiver Effekt der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab auf die Hospitalisierungsrate bei HS-CHD ist in der vorliegenden Studie nicht nachweisbar. Bei einer frühen Operation des CHD vor der ersten Saison ist die RSV-Hospitalisierungsrate niedriger als bei einer späten oder keiner Operation (1,3 % zu 14,3 %; $p: 0,003$).

5 Literaturverzeichnis

1. Blount Jr R, Morris JA und Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956;92:544–549.
2. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Two Volume Set)*. Hrsg. von Mandell GL, Bennett JE und Dolin R. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009:2207–2221.
3. Chanock R und Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg* 1957;66:291–300.
4. Beem M, Wright FH, Hamre D, Egerer R und Oehme M. Association of the chimpanzee coryza agent with acute respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1960;263:523–530.
5. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simões EAF, Rudan I, Weber MW und Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1545–1555.
6. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917–1928.
7. Hall CB und Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus. In: *Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. Hrsg. von Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ und Kaplan SL. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:2462–2487.
8. Respiratorische Synzytial-Viren-Infektionen. Berlin: Robert Koch Institut. 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html. abgerufen 15.10.2013.

9. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EA und Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54:810–817.
10. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin Aaron Hall CB, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y und Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588–598.
11. Panozzo CA, Fowlkes AL und Anderson LJ. Variation in timing of respiratory syncytial virus outbreaks: lessons from national surveillance. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:S41–S45.
12. Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V und Mueller WD. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:e1–e8.
13. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements—Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2009;124:1694–1701.
14. Weigl JAI, Puppe W und Schmitt HJ. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection* 2002;30:186–192.
15. Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS und Anderson LJ. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:857–862.
16. Langley GF, McCracken J, Arvelo W, Estevez A, Villarruel G, Prill M, Iwane M, Gray J, Moscoso F, Reyes L, Moir JC, Ortiz J und Lindblade K. The Epidemiology and Clinical Characteristics of Young Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infections in Guatemala (2007-2010). *Pediatr Infect Dis J* 2013 (The *Pediatr Infect Dis J* Publish Ahead of Print).
17. Weber MW, Mulholland EK und Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health* 1998;3:268–280.

18. Hambling MH. Survival of the Respiratory Syncytial Virus During Storage Under Various Conditions. *Br J Exp Pathol* 1964;45:647–655.
19. Hall CB, Douglas Jr R und Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980;141:98–102.
20. Collins PL und Graham BS. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Virol* 2008;82:2040–2055.
21. McNamara PS und Smyth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *Br Med Bull* 2002;61:13–28.
22. Everard ML, Swarbrick A, Wrighttham M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, Sewell HF und Milner AD. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1994;71:428–432.
23. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847–852.
24. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ und Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998;157:215–220.
25. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774–1793.
26. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, MacPhee S, Mokanski M, Khaikin S und Dick P. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2007;150:429–433.
27. Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Minh LN, Suzuki M, Morimoto K, Toku Y, Tomimasu K, Moriuchi H und Ariyoshi K. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:441–445.
28. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *The Pediatric infectious disease journal* 2003;22:S76–S82.
29. Ralston S und Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatr* 2009;155:728–733.
30. Willwerth BM, Harper MB und Greenes DS. Identifying hospitalized infants who have bronchiolitis and are at high risk for apnea. *Ann Emerg Med* 2006;48:441–447.

31. Henrickson KJ und Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:S36–S40.
32. Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S6–10.
33. Takahashi H, Norman SA, Mather EL und Patterson BK. Evaluation of the NanoChip 400 system for detection of influenza A and B, respiratory syncytial, and parainfluenza viruses. *J Clin Microbiol* 2008;46:1724–1727.
34. Wright M und Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:324–347.
35. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, Langley JM, McDonald J, MacDonald NE und Mitchell I. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996;129:390–395.
36. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C und Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008:CD006458.
37. Zorc JJ und Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010;125:342–349.
38. Walsh P, Caldwell J, McQuillan KK, Friese S, Robbins D und Rothenberg SJ. Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis. *Acad Emerg Med* 2008;15:305–313.
39. Purcell K und Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:322–324.
40. Kneyber MCJ, Job van Woensel BM, Uijtendaal E, Uiterwaal CSPM und Kimpen JLL. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:142–149.
41. Schumacher G, Hess J und Bühlmeier K. Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler. In: *Klinische Kinderkardiologie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2008:6.

42. Hoffman JIE und Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–1900.
43. Kitchiner D. Cardiovascular Diseases. In: *Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 7e*. Hrsg. von McIntosh N, Helms P, Smyth R und Logan S. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008:743–799.
44. Kececioglu D und Rose C. Erkrankungen des Herzens und der Gefäße, Herzrhythmusstörungen, kardiologische Intensivmedizin. In: *Pädiatrie*. Hrsg. von Speer C und Gahr M. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013:511–555.
45. Bernstein D. Congenital Heart Disease. In: *Nelson Textbook of Pediatrics, 18e*. Hrsg. von Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB und Stanton BM. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. Kap. Congenital Heart Disease:1878–1942.
46. Lindinger A und Hoffmann W. Angeborene Herzfehler. In: *Duale Reihe Pädiatrie*. Hrsg. von Sitzmann FC. Stuttgart: Thieme Verlag, 2007.
47. Ewert P, Horke A und Haas N. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. 2011. URL: <http://www.kinderkardiologie.org/Leitlinien/05%20LL%20AortenklappenstenoseAS.pdf>. abgerufen 09.03.2014.
48. Singer H. Angeborene Herz- und Gefäßanomalien. In: *Pädiatrie Grundlagen und Praxis*. Hrsg. von Lentze M, Schaub J, Schulte F und Spranger J. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003:1123–1155.
49. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M und Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
50. EPAR public summary - Palivizumab. European Medicines Agency. 2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000257/WC500056736.pdf. abgerufen 01.05.2014.

51. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, Dormitzer M, O'Grady J, Koenig S, Tamura JK, Woods R, Bansal G, Couchenour D, Tsao E, Hall WC und Young JF. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997;176:1215–1224.
52. Pinter M und Geiger R. Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe bei Kindern mit angeborenem Herzfehler. *Monatsschr Kinderh* 2005;153:878–880.
53. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531–537.
54. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1998;102:1211–1216.
55. Simoes EA, Sondheimer HM, Top Jr F, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA und Groothuis JR. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr* 1998;133:492–499.
56. Resch B, Berger A, Bernert G, Eber E, Frischer T, Simma B, Zacharasiewicz A, Zach M, Wien GvPK, Feldkirch AL u. a. Konsensuspapier zur prophylaxe der RSV-infektion mit palivizumab und post-RSV-atemwegserkrankung. *Monatsschr Kinderh* 2008;156:381–383.
57. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top Jr FH, Connor EM und Sondheimer HM. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532–540.
58. Synagis - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. European Medicines Agency. 2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000257/WC500056737.pdf. abgerufen 01.05.2014.

59. Resch B, Urlesberger B, Müller WD und Berger A. Empfehlungen zur Respiratory Syncytial Virus-Prophylaxe bei Frühgeborenen mit Palivizumab (Synagis®) – Update 2003. Konsensuspapier der Arbeitsgruppe Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin der österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde. *Monatsschr Kinderh* 2004;152:215–228.
60. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C und Feltes TF. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol* 2000;21:433–438.
61. Meberg A und Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects—hospitalizations and costs. *Acta Paediatr* 2006;95:404–406.
62. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003;112:1442–1446.
63. Hoffman JIE, Kaplan S und Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004;147:425–439.
64. Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP und Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child* 2004;89:961–965.
65. Resch B und Michel-Behnke I. Respiratory syncytial virus infections in infants and children with congenital heart disease: update on the evidence of prevention with palivizumab. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:85–91.
66. Bloemers BLP, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RBB, Broers CJM, van den Ende K, Kimpen JLL, Strengers JLM und Bont LJ. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis—a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007;120:e1076–e1081.
67. Fixler DE. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. *Pediatr Cardiol* 1996;17:163–168.
68. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J und Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med* 1992;20:1406–1413.

69. Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J und Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1975–1981.
70. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, Roth D, Fisker N, Kongstad T, Svendsen AL und Nielsen BW. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child* 2009;94:785–789.
71. Fischer Langley G, McCracken J, Arvelo W, Estevez A, Villarruel G, Prill M, Iwane M, Gray J, Moscoso F, Reyes L, Moir JC, Ortiz J und Lindblade K. The epidemiology and clinical characteristics of young children hospitalized with respiratory syncytial virus infections in Guatemala (2007-2010). *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:629–635.
72. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel Jr E, Wright PF und Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr* 2000;137:865–870.
73. Forster J, Ihorst G, Rieger CHL, Stephan V, Frank HD, Gurth H, Berner R, Rohwedder A, Werchau H, Schumacher M, Tsai T und Petersen G. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr* 2004;163:709–716.
74. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hübinger AM, Schildgen O, Weimann E, Peltner HU, Seiffert P, Süß-Grafeo A, Groothuis JR, Liese J, Pallacks R und Müller A. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr* 2007;166:1273–1283.
75. Welliver RC. Bronchiolitis and Infectious Asthma. In: *Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. Hrsg. von Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ und Kaplan SL. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:277–288.
76. Butt ML, Symington A, Janes M, Elliott L, Steele S und Paes BA. The impact of prophylaxis on paediatric intensive care unit admissions for RSV infection: a retrospective, single-centre study. *Eur J Pediatr* 2011;170:907–913.
77. Sulc J, Samánek M und Zapletal A. Lung function in atrial septal defect after heart surgery. *Int J Cardiol* 1992;37:15–21.

78. Zaqout M, De Baets F, Schelstraete P, Suys B, Panzer J, Francois K, Bove T, Coomans I und De Wolf D. Pulmonary function in children after surgical and percutaneous closure of atrial septal defect. *Pediatr Cardiol* 2010;31:1171–1175.
79. Lee YS, Jeng MJ, Tsao PC, Yang CF, Soong WJ, Hwang B und Tang RB. Pulmonary function changes in children after transcatheter closure of atrial septal defect. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1025–1032.