



publiziert bei:



AWMF-Register Nr.

023/006

Klasse:

S2k

Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz

Autoren: C. Rickers (Kiel), S. Lär (Düsseldorf), G.-P. Diller (Münster), J. Janousek (Prag),
U. Hoppe (Salzburg), T.S. Mir (Hamburg), J. Weil (München)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 28.10.2015

1 Geltungsbereich

Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter

2 Definition – Klassifikation – Basisinformation

2.1 Definition

Eine Herzinsuffizienz ist pathophysiologisch dadurch gekennzeichnet, dass das Herz nicht in der Lage ist, die Zellen des Körpers mit genügend Blut und damit Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen. Dies führt zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, was die Symptome der Herzinsuffizienz verstärkt. Die typischen Symptome sind Dyspnoe, Tachykardie, Leistungseinschränkung, Zeichen der systemischen Minderperfusion durch Vasokonstriktion und Flüssigkeitsretention im Lungen- und/oder Körperkreislauf.¹⁻³

Historisch wird Herzinsuffizienz oft als Synonym für eine reduzierte systolische Funktion und somit eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF) gebraucht. In den letzten Jahren wurde jedoch offensichtlich, dass auch Patienten mit einer nur gering reduzierten oder erhaltenen LV- Auswurf fraktion Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz aufgrund einer gestörten Relaxation aufweisen können.

2.2 Terminologie bezogen auf die LV – Auswurf fraktion (EF)

Herzinsuffizienz mit herabgesetzter EF (HFrEF): Die Herzinsuffizienz bei Kindern mit strukturell normalem Herzen wird vorwiegend durch eine verminderte Auswurf fraktion des linken Ventrikels verursacht. Eine EF von < 50% wird als reduziert angesehen.

Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF): Bei der Mehrheit dieser Patienten besteht eine diastolische Dysfunktion. Die Patienten zeigen häufig auch eine LV-Hypertrophie und Vergrößerung des linken Vorhofs.^{4,5} Bei Kindern gibt es bis jetzt nur wenige Untersuchungen über eine Herzinsuffizienz mit erhaltener EF,^{6,7} während erwachsene Patienten mit Herzinsuffizienz in circa 50% eine HFpEF haben.

Diese Leitlinie konzentriert sich auf die Diagnostik und Therapie bei Kindern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurf fraktion.

2.3 Ätiologie

Ursachen für die Herzinsuffizienz sind:

A) Strukturelle Herzerkrankungen:

Volumenbelastung

- Links- recht Shunt (z.B. VSD, PDA)
- Klappeninsuffizienzen (z.B. Aorteninsuffizienz)

Druckbelastung

- Linksherz Obstruktion (z.B. kritische Aortenstenose)
- Rechtsherz Obstruktion (z.B. kritische Pulmonalstenose)

Komplexe angeborene Herzfehler

- Funktionell univentrikuläres Herz (z.B. HLHS)
- RV als Systemventrikel (z.B. cc TGA)

B) funktionelle Herzerkrankung

- Primäre und sekundäre Kardiomyopathien
- Entzündliche Herzerkrankungen

Bei herzinsuffizienten Kindern liegt in mehr als 60% ein angeborener Herzfehler vor. Die kausale Therapie der Herzinsuffizienz bei angeborenen Herzfehlern ist die Intervention oder Operation. Die überwiegende Mehrzahl dieser Kinder benötigt daher nur eine zeitlich begrenzte medikamentöse Behandlung, da nach der interventionellen oder operativen Therapie i.A. die Ursache für die Herzinsuffizienz beseitigt ist. Hauptursachen der Herzinsuffizienz bei Kindern mit strukturell normalem Herzen sind Kardiomyopathien, die in der Regel eine Progression aufweisen, und entzündliche Herzerkrankungen (s. DGPK LL Kardiomyopathie/ Myokarditis).

2.4 Epidemiologie

Für die pädiatrische Altersgruppe gibt es nur wenige Studien zur Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz. Eine Herzinsuffizienz kommt bei Kindern deutlich seltener als bei Erwachsenen vor. In einer Bevölkerungs-bezogenen Studie aus den USA zeigten 4 Kinder < 1 Jahr und 1,3 Kinder im Alter zwischen 1 und 10 Jahren in 1000 Personenjahren eine Herzinsuffizienz.⁸ In einer deutschen Studie aus einem tertiären Zentrum lag die Inzidenz der Herzinsuffizienz bei 23 von 1000 Kindern mit der Diagnose Herzerkrankung, die bei der überwiegenden Zahl im Säuglingsalter auftrat.⁹

3 Leitsymptome – Klassifikation

Die Leitsymptome der Herzinsuffizienz weisen im Kindesalter altersspezifische Besonderheiten auf.

Tabelle 1: Wegweisende Symptome für die Diagnose bei Kindern.

| | Häufig | Weniger häufig |
|-------------------------------|--|---|
| Säuglinge und Kleinkinder | Tachypnoe Tachykardie Trinkschwierigkeiten Schwitzen Blässe Gedeihstörung | Zyanose Palpitationen Synkope Ödeme Aszites |
| Ältere Kinder und Adoleszente | Müdigkeit Belastungsintoleranz Dyspnoe Orthopnoe Bauchschmerzen Übelkeit Erbrechen | Palpitationen Brustschmerzen Beinödeme Aszites |

Folgende klinische Befunde charakterisieren die Herzinsuffizienz bei Kindern:

- Tachykardie
- Tachydyspnoe
- Hepatomegalie
- (Lid) Ödeme
- Herzgeräusch, 3. Herzton (Galopprrhythmus)
- Gedeihstörung
- Kardiomegalie
- Verlagerung des Herzspitzenstosses nach lateral
- Hebender rechter oder linker Ventrikel

Entsprechend des Schweregrads der Symptome wird die Herzinsuffizienz bei Erwachsenen gemäß der NYHA Klassifikation in die Klassen I-IV eingeteilt.^{5,10} Diese Klassifikation ist unzureichend bei Säuglingen und Kindern, so dass verschiedene Modifikationen entwickelt wurden. Die Klassifikation von Ross¹¹ wurde 1987 eingeführt und hat in den darauffolgenden Jahren weitere Modifikationen durch unterschiedliche Autoren erfahren.¹²⁻¹⁴ Die Klassifikation von Lær et al.¹³ beurteilt den Schweregrad der Herzinsuffizienz von Kindern in vier verschiedenen Altersgruppen bezüglich fünf verschiedener Symptome bzw. Befunde mit einem Punktesystem (Tab. 2). Diese Klassifikation hat wegen ihrer Praktikabilität und der guten Aussagekraft eine weite Verbreitung erfahren.

Tabelle 2: Klassifikation des Schweregrades der Herzinsuffizienz bei Säuglingen und Kindern nach Læer et al. (modifizierter Ross-Score).¹³

| | Klinischer Punkte-Score | | |
|---|-------------------------|----------------------------------|------------------------|
| | 0 | 1 | 2 |
| Anamnese | | | |
| 1. Schwitzen | nur Kopf | Kopf und Rumpf während Belastung | Kopf und Rumpf in Ruhe |
| 2. Tachypnoe | nie/selten | gelegentlich | häufig |
| Körperliche Untersuchung | | | |
| 3. Atmung | normal | Einziehungen | Dyspnoe |
| 4. Atemfrequenz pro Minute | | | |
| 0-1 Jahr | <50 | 50-60 | >60 |
| 2-6 Jahre | <35 | 35-45 | >45 |
| 7-10 Jahre | <25 | 25-35 | >35 |
| 11-14 Jahre | <18 | 18-28 | >28 |
| 5. Herzfrequenz pro Minute | | | |
| 0-1 Jahr | <150 | 150-170 | >170 |
| 2-6 Jahre | <105 | 105-115 | >115 |
| 7-10 Jahre | <90 | 90-100 | >100 |
| 11-14 Jahre | <80 | 80-90 | >90 |
| 6. Hepatomegalie (cm unter dem Rippenbogen) | <2 | 2-3 | >3 |

Einteilung des Schweregrades:

- 3- 6 Punkte leichte Herzinsuffizienz
- 7-9 Punkte mäßige Herzinsuffizienz
- 10-12 Punkte schwere Herzinsuffizienz

Diese wie alle anderen Score-Systeme haben keine validierte prädiktive Aussagekraft für den klinischen Verlauf oder die Mortalität.

4 Diagnostik**4.1. Zielsetzung**

Ziel der Diagnostik ist die Überprüfung der klinischen Verdachtsdiagnose, um die Ursache der Herzinsuffizienz differentialdiagnostisch abzuklären, eine Risikostratifizierung vorzunehmen und das therapeutische Vorgehen festzulegen.

4.2. Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie stellt einen unverzichtbaren Teil der Primärdiagnostik der systolischen oder diastolischen Herzinsuffizienz dar. Sie sollte unverzüglich durchgeführt werden, um einen möglichen strukturellen Herzfehler auszuschließen und um die Ausprägung der (Pump)funktionseinschränkung zu beurteilen. Wiederholte Echokardiographien sind sinnvoll zur Verlaufskontrolle, u.a. zur Einschätzung von Therapieeffekten¹⁵⁻¹⁷ oder bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Kardiomyopathie (z.B. neuromuskulär, metabolisch oder nach Anthrazyklin-Therapie).¹⁸⁻²⁰

Folgende Parameter, die für die Diagnostik und Therapieentscheidung bedeutsam sind, können erhoben werden:

Basisuntersuchung:

- Messungen der enddiastolischen und endsystolischen LV-durchmesser.^{21,22}
- Bestimmung der LV-Verkürzungsfraction (fractional shortening=FS) aus der M-Mode-Echokardiographie (normal: 27-45 %).²³
- Amplitude der systolischen Bewegung des Mitralanulus im Vierkammerblick (normal: >12 mm bei Erwachsenen; M-mode).
- Volumetrische Bestimmung der Ejektionsfraction (EF) aus EKG-getriggerten biplanen 2D-Aufnahmen (Simpson-Methode) oder der 3D-Echokardiographie (normal: >50%).
- Bei schwierigen Schallbedingungen (z.B. univentrikuläres Herz): Funktionsabschätzung mit der ungenaueren Flächendifferenzmethode (FAC=fractional area change; normal: >27%).
- Globale Funktionsprüfung des rechten Ventrikels mittels RV-Flächenänderung (RV-FAC) und/oder Messung der systolischen Bewegung des Trikuspidalklappenanulus (TAPSE).^{19,24} (normal: >20mm bei Erwachsenen; bei Kindern altersabhängig).^{25,26}

Zusätzliche Untersuchungen:

- Messung der systolischen und diastolischen Zeitintervalle mittels Doppler-Echokardiographie im Einfluss- und Ausflusstrakt des LV. Bestimmung des Tei-Index (normal: >0,5) und des Verhältnisses von systolischer zu diastolischer Dauer (normal: <1) zur Bestimmung der Globalfunktion.²⁷
- Bestimmung der globalen oder regionalen longitudinalen Deformierung (strain und strain-rate) mittels Gewebe-Doppler oder Speckle tracking zur Beurteilung der globalen LV-Funktion und einer Dyssynchronie^{18,28,29} (normal: global strain < ca. -17%, globale strain rate < ca. -1 bei Erwachsenen).³⁰
- Stress-Echokardiographie zur Darstellung von regionalen Wandbewegungsstörungen.^{31,32}
- Bestimmung der Mitralanulusgeschwindigkeit (E' und E/E') mittels PW- und Gewebedoppler zur Untersuchung der diastolischen LV-Funktion. (normal: <8 bei Erwachsenen; bisher keine Referenzwerte für Kinder und univentrikuläre Herzen).³³
- Weitere Parameter der diastolischen LV-Funktion zur Verlaufsbeurteilung (z.B. Mitraleinstrom, LA-Größe, Pulmonalvenenfluss, Farbdoppler-M-Mode).

4.3 EKG

Beurteilung von Herzrhythmusstörungen, Leitungsstörungen oder einer Myokardischämie. Rechts- oder Linksherzbelastungszeichen sind bei Volumen- oder Druckbelastung nachweisbar.

4.4 Langzeit-EKG

Beurteilung des Frequenzniveaus und der Frequenzvariabilität als Ausdruck der neurohumoralen Aktivierung, der zirkadianen Rhythmik und zur Detektion von paroxysmalen und chronisch-permanenten Tachykardien oder Bradykardien.

EKG und LZ-EKG gehören zur Basisdiagnostik und dienen der Verlaufs- und Therapiekontrolle (s. DGPK Leitlinien Tachy- und Bradykardie).

4.5 Röntgen- Thorax

Mit einem Röntgen-Thoraxbild können Herzgröße (Kardiomegalie: Herz-Thorx-Quotient>0,5) und Lungengefäßzeichnung (pulmonale Mehrdurchblutung und - Stauung) beurteilt werden.

4.6 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die kardiale MRT ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die als Ergänzung zur Echokardiographie eine spezifischere Beurteilung der kardiovaskulären Morphologie, des Myokards sowie kardialer Funktionsparameter ermöglicht und somit gut zur Differentialdiagnose und zur Langzeit-Verlaufsbeurteilung geeignet ist.³⁴⁻³⁶ Alters- und geschlechtsbezogene Referenzwerte für die rechts- und linksventrikuläre Funktion von gesunden Probanden und von Patienten mit Fallot'scher Tetralogie sind publiziert.³⁷⁻³⁹ Tabelle 3 listet wichtige Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz sowie spezifische diagnostische Vorteile der MRT auf.

Tabelle 3: Indikationen, Techniken und Vorteile der kardialen MRT im Zusammenhang mit chronischer Herzinsuffizienz.

| Indikation | Parameter/Technik | Vorteile |
|-----------------------------|---|--|
| 1. Kardiomyopathien | Ventrikelvolumina, EF (Simpson-Methode), Wanddicke, Myokardmasse aus Cine-MR-Aufnahmen | Exakte Messungen („Goldstandard“) ^{34,36} |
| 2. Myokarditis | Wie 1., zusätzlich MR-Sequenzen zum Nachweis von Ödem (T2 gewichtet) und Fibrose („late enhancement“, „T1-mapping“). | Hohe Sensitivität und Spezifität bei Erwachsenen nachgewiesen. ^{40,41} |
| 3. Shuntvitien | Wie 1., zusätzlich MR-Flussmessungen zur Shuntbestimmung aus Phasenkontrast-MR-Aufnahmen. | Gute Korrelation mit invasiven Qp:Qs Bestimmungen. ^{42,43} |
| 4. Klappenvitien | Wie 1 u. 3 zur Bestimmung der max. Flussgeschwindigkeiten und Regurgitationsfraktion aus Phasenkontrast-MR-Aufnahmen. | Bessere Korrelation mit invasiven Druckgradienten als Echokardiographie ^{44,45} und gute Reproduzierbarkeit der RGF-Messungen. ^{46,47} |
| 5. Koronaranomalien | Spezielle Atem- und EKG-getriggerte MR-Sequenzen zur Koronardarstellung. | Im Vgl. zum CT keine Belastung mit ionisierenden Strahlen. |
| 6. Kardiovaskuläre Anatomie | Kontrastmittelverstärkte Angiographie und EKG-getriggerte Schichtbilder. | Wie 5, zusätzlich besserer Weichteilkontrast. Im Vgl. zur Echokardiographie Darstellung der gesamten thorakalen Anatomie möglich. |

4.7 Computertomographie (CT)

Die CT ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, welches insbesondere zur Beurteilung von Koronarerkrankungen bei erwachsenen Patienten zum Einsatz kommt und mit einer Strahlenbelastung verbunden ist.⁴⁸ In Einzelfällen (z.B. bei Schrittmacher, ICD o. CRT-Patienten) ist die CT zur Messung der Ventrikelfunktion oder zur Darstellung der intrakardialen oder intrathorakalen Anatomie indiziert.^{49,50}

4.8 Laboruntersuchungen/Biomarker

Die in der Tabelle 4 aufgeführten Laborparameter dienen der differentialdiagnostischen Beurteilung und der Detektion von Begleiterkrankungen der Herzinsuffizienz.³³ Zur Verlaufskontrolle kann man sich auf die wesentlichen Parameter beschränken. Dabei ist grundsätzlich eine eventuelle Altersabhängigkeit zu berücksichtigen.

Tabelle 4: Laborparameter bei Herzinsuffizienz

| Wesentliche Parameter | Bei spezieller Indikation |
|--|---------------------------|
| Kardiale Biomarker (BNP/NTproBNP, Troponin T o. I, CK/CK-MB) | Schilddrüsenhormone |
| Blutbild | Eisenstatus |
| Serumelektrolyte | Harnsäure/Harnstoff |
| Kreatinin | Gerinnungsparameter |
| Glukose | Urinstatus |
| Leberenzyme | Albumin, Eiweiß |
| C-reaktives Protein | |

Kardiale Biomarker

Aussagekräftige Untersuchungen bei pädiatrischen Patienten hinsichtlich kardialer Biomarker sind lediglich zu BNP/NTproBNP (im folgenden BNP) zu finden. Die zahlreichen vorliegenden Untersuchungen zum diagnostischen Nutzen des BNP bei erwachsenen Patienten sind auf pädiatrische Patienten nicht übertragbar. Die hauptsächlichen Gründe dafür sind das Vorliegen einer vollkommen unterschiedlichen Ätiologie der Herzinsuffizienz bei pädiatrischen Patienten, die Unterschiede in der kardialen Morphologie, sowie eine Altersabhängigkeit der Normwerte.⁵¹ BNP ist insbesondere zur Verlaufskontrolle und Therapiesteuerung innerhalb der heterogenen pädiatrischen Patientengruppe zu jedem Zeitpunkt der Behandlung ausgesprochen hilfreich.

4.9 Belastungstests

Belastungsuntersuchungen dienen zur Festlegung der objektiven Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Quantifizierung des Verlaufs der Belastbarkeit, der Bestimmung der physiologischen Faktoren, die die körperliche Leistungsfähigkeit limitieren sowie zur Abschätzung der Prognose der Patienten.⁵²

4.9.1 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ermöglicht eine standardisierte Belastung des Probanden unter gleichzeitiger Messung von Atemfluss, Sauerstoffverbrauch, Kohlendioxidproduktion, Herzfrequenz und Blutdruck sowie ggf. der arteriellen Sauerstoffsättigung. Bei Kindern mit klinisch manifester Herzinsuffizienz, die alt und reif genug für eine standardisierte spiroergometrische Untersuchung sind, wird eine solche zumindest einmalig empfohlen. Verlaufsuntersuchungen sollen nach individuellem Bedarf durchgeführt werden.

Spezifische Indikationen für eine spiroergometrischen Untersuchung sind:

1. Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit
2. die Evaluation der vermeintlich asymptomatischen Herzinsuffizienz,
3. der Verdacht auf eine belastungsinduzierte myokardiale Ischämie,
4. die Evaluation von Patienten vor einer möglichen Herz(-Lungen)-Transplantation,
5. die Vorbereitung spezifischer Empfehlungen bezüglich körperlichem Training (Festlegung der Herzfrequenz für rehabilitative Ausdauertraining) und
6. die Prognoseabschätzung.

Die Belastung kann entweder auf dem Laufband oder fahrradergometrisch erfolgen. Beide Verfahren haben spezifische Vor- und Nachteile.⁵³ Für beide Belastungsformen sind differenzierte Empfehlungen publiziert worden⁵⁴ und Belastungsprotokolle für Kinder und Jugendliche verfügbar.*¹

Folgende Messwerte sollten im Rahmen der spiroergometrischen Untersuchung bei herzinsuffizienten Patienten erhoben werden:

Erforderliche Messwerte:

1. Maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung (sog. peak VO_2): primärer Leistungsparameter. Vergleich mit publizierten Normwerten empfohlen.⁵⁵
2. Kontinuierliche EKG Ableitung mit Bestimmung der maximalen Herzfrequenz unter Belastung: Ausschluss von relevanten Herzrhythmusstörungen einer chronotropen Inkompetenz sowie zur Beurteilung der körperlichen Ausbelastung.
3. Blutdruckverlauf unter Belastung. Inadäquater Blutdruckanstieg ggf. prognostisch relevant.
4. Antiegssteilheit CO_2 zu Atemminutenvolumen (sog VE/VCO_2 -slope; alternativ Atemäquivalent für CO_2 an der anaeroben Schwelle): prognostisch relevant.
5. Respiratorischer Quotient: Marker der metabolischen Ausbelastung.

Fakultative Messwerte:

1. Ventilatorische anaerobe Schwelle.
2. Arterielle Sauerstoffsättigung (insbes. bei angeborenen Herzfehlern)
3. Laktat und Blutgasanalyse.
4. Atemminutenvolumen unter Belastung mit Vergleich zur Bestimmung der maximalen willkürlichen Ventilation (sog. MVV).
5. Maximal erreichte Wattzahl als Maß der äußeren Arbeit bei fahrradergometrischer Belastung.

4.9.2 6-Minuten Gehtest

Der 6-Minuten Gehtest kommt als Alternative zur Spiroergometrie bei ausgewählten Patienten (s.o) in Betracht. Spezifische Empfehlungen können der Literatur sowie einem entsprechenden DGPK Positionspapier entnommen werden.*² Aktuelle altersspezifische Normwerte sind zudem auch den Publikationen von Geiger und Lammers zu entnehmen.^{56,57}

4.10 Herzkatheteruntersuchung

Die Diagnose Herzinsuffizienz alleine stellt keine Indikation zur Herzkatheteruntersuchung dar. Eine diagnostische oder interventionelle Herzkatheteruntersuchung kann bei herzinsuffizienten Patienten mit angeborenen Herzfehlern und mit Kardiomyopathie indiziert sein, wenn die nicht-invasive Diagnostik nicht ausreichend ist⁵⁸ oder eine Katheterintervention geplant ist.

Indikationen bei Herzinsuffizienz sind:

- Die Bestimmung des pulmonalarteriellen Drucks und Widerstandes zur Beurteilung der Operabilität bei Patienten mit V.a. pulmonalarterielle Hypertension
- Die Möglichkeit der Behandlung durch eine Intervention
- Die Beurteilung der Hämodynamik und Anatomie bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern, z.B. nach TCPC

*¹ http://www.kompetenznetz-ahf.de/fileadmin/documents/Klinische_Studien/Belastungsuntersuchung_Anleitung_final_20070821_komprimiert.pdf

*² http://www.kinderkardiologie.org/Dokumente/dgpk_AGBelastung_Positionspapier_6MGT.pdf

- Die Darstellung der Koronararterien bei V. a. Myokardischämie
- Vor Herztransplantation

4.11 Entbehrliche Diagnostik

Bei der linksventrikulären systolischen Dysfunktion sind invasive hämodynamische Messungen zur Beurteilung pharmakologischer Interventionen entbehrlich. Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist nicht routinemäßig zu empfehlen. Sie kann bei unklaren Klappenbefunden, Shuntvitien und dem V.a. auf einen intrakardialen Thrombus hilfreich sein. Nuklearmedizinische Untersuchungen (SPECT, PET) haben keinen Stellenwert.

4.12 Differenzialdiagnose

Bei Patienten mit Dyspnoe und Leistungseinschränkung ist differenzialdiagnostisch an eine primäre pulmonale Erkrankung (BNP im Normbereich) oder an eine pulmonalarterielle Hypertonie zu denken.

4.13 Durchführung der Diagnostik

Durchführung durch eine Kinderärztin/einen Kinderarzt mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie. Eine frühzeitige Vorstellung bei schwerer oder progredienter Herzinsuffizienz in einem kinderkardiologischen Zentrum ist zu empfehlen.

5 Therapie

5.1 Allgemeines

5.1.1 Lebensstiländerungen und sportliche Betätigung

Regelmäßige körperliche Aktivität (symptom-limitiert) wird empfohlen.⁵⁹ Auch bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern hat sich ein positiver Einfluss von Sport auf die körperliche Belastbarkeit gezeigt. Während die Teilnahme an Wettkampfsportarten für herzinsuffiziente Patienten in der Regel kontraindiziert ist, sollte die Sicherheit von Freizeitsportarten individuell beurteilt werden. Für Details wird auf zwei rezente Positionspapiere und die Leitlinie Sport bei angeborenen Herzerkrankungen der DGPK verwiesen.^{60,61} Insbesondere bei erworbenen Herzerkrankungen ist die Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren entscheidend. Obwohl die Mehrzahl der kindlichen Herzinsuffizienzfälle nicht in diese Kategorie fällt und entsprechend die Extrapolation von Erwachsenenendaten nur eingeschränkt möglich ist, sollte auf eine gesunde Lebensweise geachtet werden.⁴ Zur Vermeidung einer Kachexie ist eine ausreichende Kalorienzufuhr notwendig.

5.1.2 Impfungen

Bei Kindern mit einer hämodynamisch signifikanten Herzinsuffizienz sollen zusätzlich zum regulären Impfprogramm folgende Impfungen entsprechend der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut⁶² durchgeführt werden:

- Die RSV-Immunglobulin-Prophylaxe ist in den Monaten Oktober bis April im ersten Lebensjahr (hohes Risiko) indiziert und kann im 2. Lebensjahr (mittleres Risiko) fortgeführt werden (siehe Leitlinie RSV- Infektion)
- Die Gripeschutzimpfung soll ab einem Alter von 6 Monaten jährlich durchgeführt werden.
- Nach Abschluss der Pneumokokken-Säuglingsimpfung (Konjugatimpfstoff) ist ab dem Alter von 2 Jahren eine Immunisierung mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff zu empfehlen.
- Komplettierung der Lebend-Impfungen bei Evaluation vor einer Herztransplantation

5.2 Medikamentöse Therapie

5.2.1 Medikamentöse Therapie bei strukturell normalem Herzen

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter folgt im Grundsatz den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene mit Herzinsuffizienz,^{4,5} weil eine systematische Arzneimittelentwicklung für Kinder entsprechend den entwicklungspharmakologischen und entwicklungsphysiologischen Besonderheiten in den USA seit 1997⁶³ und in Europa erst seit 2007⁶⁴ besteht. In den letzten Jahren ist die Zahl der Indikationen im pädiatrischen Bereich bei den zugelassenen Arzneimitteln zwar gestiegen und es konnten bei den etablierten Arzneimitteln Informationslücken für Kinder geschlossen werden⁶⁵, dennoch hat sich die Therapie der Herzinsuffizienz nicht grundlegend geändert. Folgende Erkenntnisse, die den Therapieprinzipien bei Kindern zugrunde liegen sind:

1. Arzneistoffe, die das neurohumorale System antagonisieren, führen zu einem Überlebensvorteil bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion. Das gilt für
 - a) Arzneistoffe, die im Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem das Angiotensinkonvertierungs-enzym hemmen, wie ACE-Hemmstoffe (z.B. Captopril und Enalapril) und Angiotensin-1-Rezeptorblocker (z.B. Losartan).⁶⁶⁻⁶⁸
 - b) Mineralokorticoidrezeptorantagonisten, die die Aldosteronwirkung antagonisieren (wie z.B. Spironolacton, Eplerenon).^{69,70}
 - c) Arzneistoffe, die den Sympathikus blockieren, d.h. Betarezeptorblocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (z.B. Metoprololsuccinat, Bisoprolol, Carvedilol).⁷¹⁻⁷⁴ Eine Behandlung mit spezifischen Beta-1-Rezeptorenblockern (z.B. Bisoprolol, Metoprolol) könnte gegenüber den unspezifischen Betablockern (z.B. Propanolol, Carvedilol) vorteilhaft sein.⁷⁵
2. Diuretika verbessern die klinische Symptomatik bei Herzinsuffizienz mit Congestion, die Verbesserung einer Prognose wurde nicht untersucht.⁴ Die Diuretikatherapie sollte daher nur bis zum Erreichen eines euvolämischen Zustandes, wenn möglich für eine begrenzte Dauer verabreicht werden.
3. Herzwirksame Glykoside verbessern zwar die klinische Symptomatik und verringern die Anzahl an Krankenhauseinweisungen, verlängern aber nicht das Überleben.⁷⁶
4. Positiv inotrope Arzneistoffe wie Milrinon und Enoximon bei chronischer Anwendung von herzinsuffizienten Patienten führen zu einer Übersterblichkeit und sind daher nicht zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz geeignet.⁷⁷

Entsprechend den Ergebnissen ausreichend großer, randomisierter Erwachsenenstudien verbessern die drei neurohumoralen Antagonisten (ACE-Hemmstoffe/Angiotensin-1-Rezeptorblocker,⁶⁶⁻⁶⁸ Betarezeptorblocker⁷¹⁻⁷⁴ und Mineralocorticoidrezeptorantagonisten^{69,70} die Prognose der Herzinsuffizienz und ihr Einsatz sollte für jeden Patienten geprüft werden.

Kürzlich gaben die Canadian Cardiovascular Society und die International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) aktualisierte Empfehlungen zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern heraus.^{78,79} Diese lehnen sich ebenfalls im Grundsatz an die US-amerikanische und europäische Leitlinie für die Therapie der Erwachsenen mit Herzinsuffizienz an. Die Anpassungen für die Herzinsuffizienz bei Kindern ergeben sich aus der pädiatrischen Datengrundlage, die hauptsächlich aus Studien mit mäßigem und niedrigem Evidenzgrad besteht (wenige kleine randomisierte kontrollierte Studien, Beobachtungsstudien, Fallserien und Fallbeispiele). Beide Leitlinien haben eine vergleichbare Einschätzung zum hohen Empfehlungsgrad für ACE-Hemmstoffe und großen Vorbehalt für den Einsatz von Digoxin. Beide Richtlinien stimmen überein, dass keine Empfehlung auf dem höchsten Evidenzgrad beruht.

5.2.2 Dosierungsempfehlungen auf der Basis von zugelassenen Arzneimitteln in Deutschland und dem Off-label Gebrauch

Die Arzneimittelzulassung ist für Kinder auf europäischer Ebene geregelt. In der vorliegenden Leitlinie werden in Tabelle 5 die in Deutschland in der Pädiatrie bei Herzinsuffizienz häufig eingesetzten Arzneistoffe, ergänzt mit Dosierungsangaben aus dem Off-label-Gebrauch (Gebrauch außerhalb der Produktzulassung). Der Einsatz von bereits zugelassenen Arzneimitteln im Kindesalter (z.B. für die Indikation arterielle Hypertonie) hat folgende prinzipielle Vorteile:

1. Bei der Verordnung kann auf zugelassene altersgerechte Darreichungsformen zurückgegriffen werden, die eine zuverlässige und standardisierte Dosierung gewährleisten.
2. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels kann sicher eingeschätzt werden, denn klinische Studien im Rahmen von behördlichen Arzneimittelzulassungsstudien werden im Sinne der Good Clinical Practice (GCP) und Good Vigilance Practice (GVP) behördlich überprüft.
3. Wird ein Arzneimittel zumindest in *einer* Indikation (z.B. arterielle Hypertonie) in der Kinderpopulation eingesetzt, ist das ein guter Hinweis auf die Verträglichkeit in dieser Altersgruppe und ist besser geeignet zur Abschätzung einer sicheren Therapie als eine alleinige Extrapolation von Erwachsenentherapien.

Eine den Leitlinien der Erwachsenenmedizin folgende Reihenfolge der Arzneistoffklassen in der Therapie der systolischen Herzinsuffizienz bei Kindern wäre: ACE-Hemmstoffe als First-Line-Therapie, gefolgt von Betarezeptorblocker und Mineralocorticoidrezeptorantagonisten. Das folgende Flussdiagramm veranschaulicht die medikamentöse Therapie entsprechend der klinischen Symptomatik.

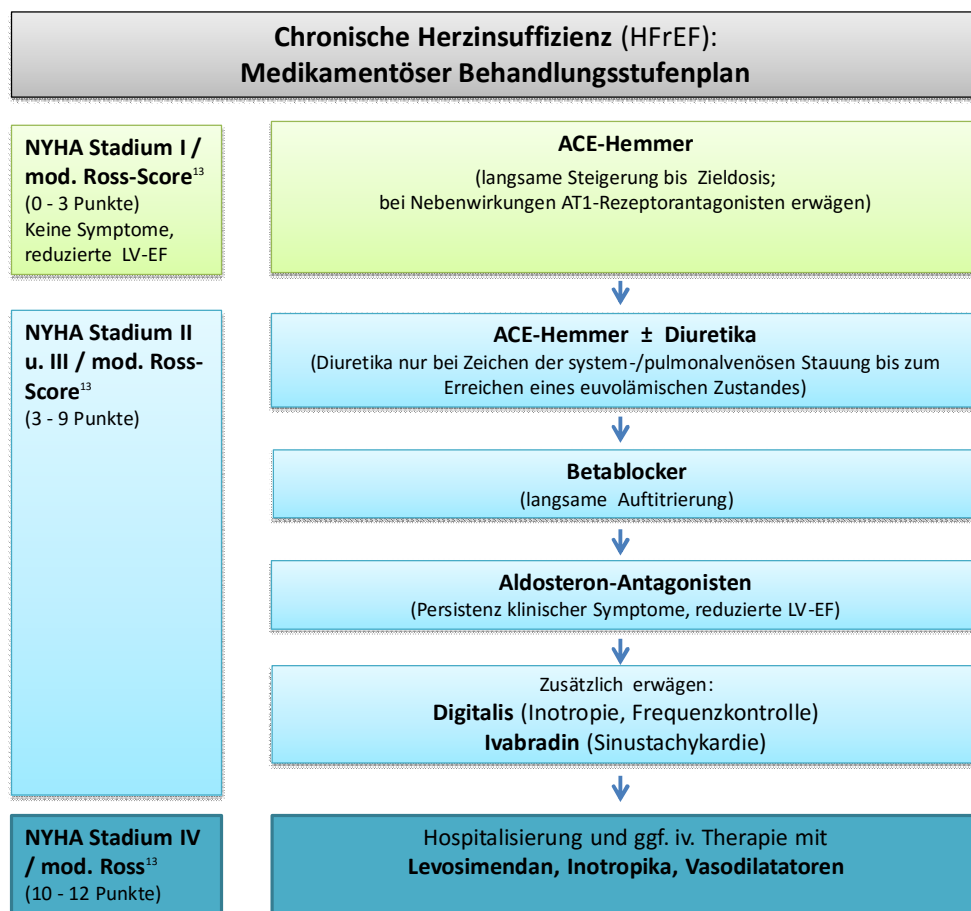


Abb. 1: Flussschema der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

Zu beachten ist, dass Betarezeptorblocker nur bei hämodynamisch stabilen Patienten eingesetzt werden sollen. Unter einer Therapie mit Mineralocorticoidrezeptorantagonisten, die möglichst nur bei Nieren gesunden Patienten eingesetzt werden, sollen Serumelektrolytwerte und Nierenfunktion überwacht werden.^{4,76} Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Anwendungsempfehlungen oraler Medikamente, die zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Die Dauer der Eindosierung folgt dem Grundsatz aus der Erwachsenentherapie, dass die max. Dosierungen sich zwischen der Indikation Hypertonie und Herzinsuffizienz nicht grundsätzlich unterscheiden, wobei jedoch die Startdosis bei der Herzinsuffizienz nur ein Viertel oder die Hälfte der Hypertonieanfangsdosis betragen soll. Die Dosis wird in der Regel nach einer bis drei Wochen bis zur Zieldosis (bzw. bis zum Eintreten von Nebenwirkungen) verdoppelt.

Tabelle 5: Orale Arzneistoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern in Anlehnung an die durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigten Fachinformationen und gemäß dem Expertenkonsensus der Leitlinienkommission (off-label use).

| Arzneistoffklasse | Wirkstoff | Altersgruppe/ Gewichtsklasse | Start-Dosierung (orale Gabe) | Zieldosierung | Dosishinweise und Kommentare |
|-------------------------------|---------------------|---------------------------------|---|--|---|
| ACE-Hemmstoffe | Captopril* | FG, NG, SG 1-18 Jahre | 0,15 mg/kg/d in 3 ED 0,15 mg/kg/d in 3 ED bzw. max. 18,75 mg/d | 2-3 mg/kg/d in 3 ED 2-3 mg/kg/d in 3 ED bzw. max. 150 mg/d | Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Cave bei Niereninsuffizienz >1 J: länger wirksame Substanz (Enalapril oder Lisinopril) empfohlen. Gefahr der Fetotoxizität |
| | Enalapril* | FG, NG SG, 1-18 Jahre | keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1(-2) ED bzw. max. 2,5 mg/d | 0,5 mg/kg/d in (1-)2 ED bzw. max. 40 mg/d | Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Cave bei Niereninsuffizienz. Gefahr der Fetotoxizität |
| | Lisinopril* | FG, NG SG, 1-18 Jahre | keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 2,5 mg/d | 0,5 mg/kg in 1 ED bzw. max. 40-(80) mg/d | Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Bei Kindern mit verminderter Nierenfunktion geringere Anfangsdosis oder verlängertes Dosierungsintervall. Gefahr der Fetotoxizität |
| | Ramipril* | FG, NG, SG 1-18 Jahre | keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 2,5 mg/d | 0,5 mg/kg in 1 ED bzw. max. 10 mg/d | Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Bei Kindern mit verminderter Nierenfunktion geringere Anfangsdosis oder verlängertes Dosierungsintervall. Gefahr der Fetotoxizität |
| AT1-Rezeptor- antagonisten | Candesartan* | FG, NG, SG 1-18 Jahre | keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 4 mg/d | 0,3 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 16 mg/d | Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Cave bei Niereninsuffizienz. Geringe Erfahrungen bei päd. Patienten. Gefahr der Fetotoxizität |
| | Losartan* | FG, NG, SG 1-18 Jahre | keine Angaben 0,2 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 12,5 mg/d | 1 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 50 mg/d | Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Cave bei Niereninsuffizienz. Geringe Erfahrungen bei päd. Patienten. Gefahr der Fetotoxizität |
| | Valsartan* | FG, NG, SG 1-18 Jahre | keine Angaben 0,5 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 40 mg | 3 mg/kg/d in 2 ED bzw. max. 320 mg/d | Kontrolle von Serum-Krea u. Kalium Cave bei Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Leberzirrhose, Cholestase. Geringe Erfahrungen bei päd. Patienten. Gefahr der Fetotoxizität |
| Betarezeptoren- blocker | Metoprololsuccinat* | FG, NG, SG 1-18 Jahre | 0,2 mg/kg/d in 2 ED 0,25 mg/kg/d in 2 ED bzw. max. 11,88 mg in 2 ED | 2 mg/kg/d in 2 ED 2 mg/kg/d in 2 ED bzw. max. 190 mg/d | Spezifischer β 1-Rezeptorblocker |
| | Bisoprolol* | FG, NG SG, 1-18 Jahre | Keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1 ED | 0.4 mg/kg in 1 ED | Spezifischer β 1-Rezeptorblocker |

| | | | | | |
|--|---------------------------|---------------------------------------|---|---|--|
| | Propranolol* | FG, NG, SG, 1 – 6 Jahre 6-18 Jahre | bzw. max. 1,25 mg/d 0,5 mg/kg/d in 3 ED Keine Angaben | bzw. max. 20 mg/d 3 mg/kg/d in 3 ED | Unspezifischer Betablocker Hypoglykämiegefahr! |
| | Carvedilol* | FG, NG SG, 1-18 Jahre | keine Angaben 0,1 mg/kg/d in 2 ED bzw. max. 6,25 mg/d | 1 mg/kg/d in 2ED bzw. max. 50 mg/d | Unspezifischer Betablocker |
| Mineralokorticoid- rezeptorantagonist | Spironolacton** | FG, NG, SG, 1-18 Jahre | 0,5 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 25 mg/d | | Cave: Hyperkaliämie |
| | Eplerenon** | FG, NG, SG, 1-3 Jahre 4-18 Jahre | Keine Angaben 0,5 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 25 mg/d | | Cave: Hyperkaliämie Geringe Erfahrungen bei päd. Patienten |
| Diuretika | Furosemid | FG NG, SG, 1-18 Jahre | 0,5 mg/kg/d in 1 ED 2 mg/kg/d in 3 – 4 ED bzw. max. 60 mg/d | Niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anstreben! Steigern nach klin Notwendigkeit | Nur bei system- oder pulmonalvenösen Stauung bis zum Erreichen einer Euvolämie Reduktion bei Beginn / Steigerung des ACE-Hemmer, AT1RB, Betarezeptoren- blocker oder Mineralokorticoidreceptor- antagonisten. FG Gefahr der Entwicklung einer Nephrokalzinose. |
| | Torasemid | FG, NG SG, 1–18 Jahre | keine Angaben 0,1 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 5 mg in 1 ED | Niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anstreben! Steigern nach klin Notwendigkeit | |
| | Hydrochlorothiazid | FG, NG, SG, 1-8 Jahre | 1 mg/kg/d in 1-2 ED bzw. max. 25 mg/d | | In USA FDA Zulassung ab 2 Monate. |
| Herzwirksame Glykoside | Digoxin | FG, NG, SG, 1-18 Jahre | Start mit Erhaltungsdosis: 8 – 10 mcg/kg/d in 1 ED bzw. max 200 mcg/d | | Zielplasmaspiegel: 0,5 – 0,9 ng/ml, bei Niereninsuff.: 50% der Dosis |
| If-Kanalblocker | Ivabradin* | FG, NG, SG, 1-5 Jahre 6-18 Jahre | keine Angaben 0,1 mg/kg in 2 ED bzw. max. 10 mg in 2 ED | 0,3 mg/kg/d in 2 ED bzw. max. 15 mg/d | Datenlage bei Kindern limitiert |
| Calcium-Sensitizer/ Kardiotonizant | Levosimendan | | Initial i.v. Bolus: 6 – 12 mcg/kg dann Infusion 0,1 – 0,2 mcg/kg/min für 24 h | Intervalltherapie, nach individuellem Bedarf | Intravenöse Intervalltherapie bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA III/IV). |

FG = Frühgeborene, NG = Neugeborene, SG = Säuglinge, ED = Einzeldosen, d = Tag

* Startdosierung alle 2 Wochen anfangs verdoppeln, später in kleineren Schritten steigern bis Zieldosis erreicht wird oder Nebenwirkungen einsetzen.

** Start- gleich Zieldosis

5.2.3 Kurzinformation über die Arzneistoffklassen zur Therapieempfehlung für Kinder mit Herzinsuffizienz entsprechend des Zulassungsstatus in Deutschland.

In den durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichten Fachinformationen liegen Dosisangaben für Herzinsuffizienz für den ACE-Hemmstoff Captopril, die Diuretika Furosemid, Torasemid und Spironolacton und für das herzwirksame Glykosid Digoxin für Kinder vor. Alle davon abweichenden Verordnungen befinden sich im sog. „Off-Label-Use“.

ACE-Hemmstoffe bei Kindern mit Herzinsuffizienz

ACE-Hemmstoffe werden zur Therapie von Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion empfohlen. Der ACE-Hemmstoff Captopril ist ab dem 1. Lebenstag bei herzinsuffizienten Kindern zugelassen. Enalapril besitzt eine Zulassung ab einem Gewicht von 20 Kilogramm (ca. 6. Lebensjahr) in Europa, in den USA wird Enalapril ab dem 2. Lebensmonat eingesetzt mit einer Dosierung von 0,08 mg/kg KG, einmal am Tag, bis zu einer Maximaldosis von 0,58 mg/kg KG. 40 mg Tagesdosis sollen nicht überschritten werden.⁸⁰

Bei ACE-Hemmstoffen unterscheiden sich die maximalen Zieltagesdosen von Captopril, Enalapril und Fosinopril im Vergleich zur Zieltagesdosis in der Indikation Hypertonie nicht, für Lisinopril soll bei Herzinsuffizienz eine niedrigere Zieldosis (ca. 50%) als in der Indikation Hypertonie angestrebt werden.

ACE-Hemmern und AT1-Blocker können im zweiten und dritten Trimenon einer Schwangerschaft eine schwerwiegende Fetopathie verursachen und sind daher kontraindiziert. Jugendliche im gebärfähigen Alter, die einen ACE-Hemmer benötigen, sollten daher über das Risiko und eine mögliche alternative medikamentöse Therapie aufgeklärt werden.

Angiotensinrezeptorantagonisten (AT1-Blocker)

Die Empfehlung für Angiotensinrezeptorantagonisten als Ersatz für ACE-Hemmstoffe (z.B. bei unerwünschten Nebenwirkungen) in der Indikation Herzinsuffizienz leitet sich ausschließlich aus der Erwachsenentherapie ab und ist nicht durch Studien bei Kindern belegt. Die Angiotensinrezeptorantagonisten Losartan, Valsartan und Candesartan sind in der Indikation Bluthochdruck ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen, was darauf hinweist, dass der Arzneistoff ab dem Alter von 6 Jahren sicher eingesetzt werden kann. Ein Fetopathierisiko besteht wie bei ACE-Hemmstoffen (s.o.).

Betarezeptorblocker

Betarezeptorblocker werden für die Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern off-label eingesetzt. Bei den Betarezeptorblockern sind die Zieltagesdosen von Metoprolol und Carvedilol vergleichbar zur Indikation Hypertonie, für Bisoprolol wird eine 50%ige Zieldosis angestrebt.

Für den Arzneistoff Carvedilol wurde auf der Basis einer negativen randomisierten und kontrollierten Studie, die im Rahmen einer Arzneimittelentwicklungsstudie in den USA durchgeführt worden war, keine Zulassung für die Indikation Herzinsuffizienz ausgesprochen.^{81,82}

Carvedilol weist altersabhängige pharmakokinetische Unterschiede auf, denen in den Wirksamkeitsstudien nicht Rechnung getragen wurde.^{13,82,83} Ein pädiatrisches Dosierungsregime kann daher nicht abgeleitet werden.

Metoprolol-succinat ist für die Indikation Hypertonie ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen. Propranolol ist in der Indikation Arrhythmien bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Bisoprolol ist für Kinder nicht zugelassen. Die Zieltagesdosen von Bisoprolol und Carvedilol sind gleich.

Metoprolol, Propranolol und Bisoprolol werden in der Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern ebenfalls mit Off-label Dosierungen durchgeführt. Aus den Fachinformationen können daher keine Dosisangaben entnommen werden. Sie sind Lehrbüchern und einschlägigen Formularen entnommen worden.^{84,85}

Mineralocorticoidrezeptorantagonisten

Mineralocorticoidrezeptorantagonisten werden entsprechend der Prognose-verbessernden Wirkung bei Erwachsenen auch bei Kindern mit HI in reduzierter Dosierung (0,5 bis 1 mg/kg/die) eingesetzt. Es ist als kaliumsparendes Diuretikum in der Pädiatrie zur Therapie von Ödemen bei sekundärem Hyperaldosteronismus ab dem 1. Lebenstag zugelassen. Bei Spironolacton liegt die Dosierungsempfehlung für die Therapie der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen bei nur 25% bis 50% der Dosierungsempfehlung⁴ zur Therapie einer Ödemausschwemmung (Spironolacton wird nach Leitlinie zur Therapie der Herzinsuffizienz mit einer Zieldosis von 50 mg pro Tag empfohlen, zur Behandlung von Ödemen bei sekundärem Hyperaldosteronismus mit Erhaltungsdosen zwischen 100 mg und 200 mg pro Tag).

Diuretika

Zur Akuttherapie von kardialen Ödemen gehören Schleifendiuretika wie Furosemid mit der niedrigst notwendigen Dosis zu den uneingeschränkt empfohlenen Arzneistoffen⁴ zum Erreichen eines eurolämischen Zustands beim Patienten mit Flüssigkeitsretention. Furosemid ist ab dem Säuglingsalter zugelassen, Torasemid besitzt keine Empfehlungseinschränkung zwischen dem 12. und 17. Lebensjahr. Hydrochlorothiazid besitzt eine Zulassung der FDA zur Behandlung von Ödemen ab dem Säuglingsalter. Säuglinge von 2 bis 6 Monaten erhalten 1-3 mg/kg pro Tag. Ab dem Alter von 6 Monaten werden 1 bis 2 mg/kg pro Tag empfohlen. Unterhalb von 2 Jahren sollen 37,5 mg, bis 12 Jahren 100 mg und bis 17 Jahre sollen 200 mg pro Tag nicht überschritten werden. Die Tagesdosis kann in 1 bis 2 Dosen aufgeteilt werden.⁸⁶

Herzwirksame Glykoside

Digoxin besitzt eine Zulassung ab dem 1. Lebenstag. Es wird zur Therapie eines Ventrikelseptumdefekts mit pulmonaler Mehrdurchblutung oder Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion nicht empfohlen. Zur Symptomverbesserung bei Kindern mit strukturell normalem Herz und symptomatischer Herzinsuffizienz können sie unter Kontrolle von Digoxinserumkonzentrationen eingesetzt werden. Der Spiegel sollte in Anlehnung an die Erfahrungen aus der Erwachsenenkardiologie im Bereich von 0,5 bis 0,9 ng/mL liegen.⁵

Levosimendan und Ivabradin

Für den Calciumsensitizer Levosimendan und den IF-Kanalinhibitor Ivabradin liegen keine Zulassungen für die Therapie im Kindesalter vor.

Für *Ivabradin* wurde bereits ein Kinderprüfplan nach Europäischer Kinderverordnung erfolgreich bearbeitet.⁸⁷ Eine der Prüfplanstudien war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische pharmakokinetische/pharmakodynamische Studie zur Dosisfindung bei Kindern von 6 Monaten bis unter 18 Jahren mit chronischer Herzinsuffizienz. Das bedeutet, dass für Ivabradin in Zukunft Informationen zum Gebrauch bei herzinsuffizienten Kindern ab 6 Monaten in die Fachinformation aufgenommen werden.

5.3 Medikamentöse Therapie bei angeborenen Herzfehlern

Bei Patienten mit hämodynamisch relevanten Vitien steht die Verbesserung der Hämodynamik mittels operativer oder interventioneller Verfahren im Vordergrund. Als unterstützende Therapie bei symptomatischen Patienten bieten sich Diuretika und Betablocker an. Herzwirksame Glykoside wie Digoxin haben in bisherigen Studien keine Wirksamkeit zur Therapie eines Ventrikelseptumdefekts mit pulmonaler Hyperämie gezeigt.

Die Ursachen der Insuffizienz einer Fontanzirkulation können mannigfaltig sein. Erst nach exakter Ursachensuche soll eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Bei unselektierten Fontan-Patienten hat die Therapie mit ACE-Hemmern keinen Effekt gezeigt.^{80,81} Bei myokardialer Dysfunktion des systemischen Ventrikels kann die Herzinsuffizienzmedikation wie bei strukturell normalem Herzen probatorisch eingesetzt werden. Neuere Studien legen nahe, dass pulmonale Vasodilatoren bei diesen Patienten evtl. einen positiven Einfluss auf Symptome haben könnten.^{84,85}

5.3.1 Morphologisch rechter Systemventrikel

Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel (z.B. Transposition der großen Gefäße [TGA] nach Vorhofumkehr oder kongenital korrigierte TGA) entwickeln im Langzeitverlauf häufig eine Herzinsuffizienz, die zusammen mit dem plötzlichen Herztod die Prognose limitieren.

Die Behandlung mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und Betablockern liegt nahe; diverse Studien haben den Einfluss dieser Medikamente auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Hämodynamik untersucht. Die symptomorientierte Behandlung von individuellen Patienten kann sinnvoll sein, ist aber durch Studien nicht belegt (kleine Fallzahl, heterogenes Patientengut, kurze Nachverfolgungszeit).^{13,82,83}

5.4 Antikoagulation

Herzinsuffizienz bei strukturell normalem Herzen mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFrEF) ist mit einem erhöhten Thrombembolierisiko assoziiert. In retrospektiven Untersuchungen wurde bei pädiatrischer dilatativer Kardiomyopathie eine Inzidenz kardialer Thromben von 6-53 % und von pulmonalen bzw. systemischen Embolien von 1-16 % beschrieben.⁸⁸⁻⁹⁴ Das Ausmaß der linksventrikulären systolischen Dysfunktion (Ejektionsfraktion <25 %, Verkürzungsfraktion <15 %) scheint ein Risikofaktor für Thrombembolien darzustellen, obwohl in den verfügbaren kleinen Studien meist keine statistisch signifikanten Unterschiede der linksventrikulären Auswurfraction zwischen Kindern mit und ohne thrombembolische Ereignisse belegt werden konnte.

Bei Kindern liegen keine prospektiven Studien zu einer Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung bei HFrEF vor. Von einigen Autoren wird eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten (Ziel INR 2-3) oder niedermolekularem Heparin (Ziel Anti-Xa 0,5-1) bei Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie und Ejektionsfraktion <25 %, einer Anamnese mit Thrombembolien oder bei Nachweis intrakardialer Thromben vorgeschlagen, die Gabe von Aspirin bei einer Ejektionsfraktion von 25-30 %.^{93,95}

Empfehlung (Expertenkonsens):

- Patienten mit Nachweis intrakardialer Thromben sollten eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonist oder Heparin erhalten.
- Patienten mit einer Ejektionsfraktion <25 % und Anamnese thrombembolischer Ereignisse sollten eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonist oder Heparin erhalten.
- Bei Patienten mit HFrEF und Vorhofflimmern sollte eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonist oder Heparin erwogen werden.
- Bei kleinen Kindern oder Pat. AHF ohne thrombembolische Ereignisse in der Anamnese muss eine individuelle Risikoabwägung zwischen Thrombembolie, Blutungsrisiko und Lebensqualität erfolgen.

5.5 Antiarrhythmika

Die Verwendung von Antiarrhythmika richtet sich nach der DGPK Leitlinie für die Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen.

5.6 Nicht medikamentöse Therapie

5.6.1 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Kinder mit Herzinsuffizienz sollten auf die Präsenz einer durch die CRT behandelbaren dyssynchronen Kardiomyopathie untersucht werden. Das Ziel der CRT ist es, die Ventrikelfunktion dabei zu verbessern oder eine weitere Verschlechterung zu verhindern. Die medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz sollte vor der CRT optimiert worden sein. Bei ohnehin geplanter Schrittmacherimplantation sollte der Einfluss der Kammerstimulation auf die Ventrikelfunktion in Betracht gezogen werden, um die Option einer CRT zu evaluieren und einen optimalen Stimulationsort auszuwählen. CRT soll auch bei jedem Patienten mit einer ICD Indikation (und umgekehrt) überlegt werden.

Vorhandene pädiatrische Daten stammen aus drei größeren retrospektiven Studien⁹⁶⁻⁹⁸ und einer limitierten Anzahl kleinerer Publikationen und beschreiben eine ähnliche CRT Effektivität wie bei

Erwachsenen mit einer idiopathischen oder ischämischen Kardiomyopathie.⁹⁹ Die CRT wird mit Hilfe eines biventrikulären Schrittmachers (CRT-P) oder Defibrillators (CRT-D) durchgeführt.¹⁰⁰

Ein breiter QRS Komplex ist für jugendliche Patienten anhand der Leitlinien für Erwachsene als QRS ≥ 150 ms oder QRS 120 - 149 ms definiert.¹⁰¹ Es sind keine Daten für jüngere Patienten vorhanden; eine kürzere QRS Dauer kann als CRT-Indikation akzeptiert werden, solange sie mit einer kompletten Schenkelblockbild-QRS-Morphologie verbunden ist. Altersbezogene Normwerte für QRS Dauer wurden publiziert und können zur Orientation herangezogen werden.¹⁰² Die im Weiteren aufgeführten Angaben erfolgten in Anlehnung an die Empfehlungen für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern.¹⁰¹

Eine CRT-Behandlung ist für folgende Patienten besonders geeignet:

1. Schrittmacher induzierte Dyssynchronie/Kardiomyopathie
2. Symptomatische Patienten (NYHA Klasse II – IV) mit einem linksmorphologischen System-Ventrikel, einer EF ≤ 35 %, Sinusrhythmus, verbreitertem QRS Komplex (≥ 150 ms) sowie komplettem Linksschenkelblockbild (spontan oder stimuliert).

Bei folgenden Patientengruppen sollte eine CRT Behandlung erwogen werden:

1. Symptomatische Patienten (NYHA Klasse II – IV) mit einem linksmorphologischen System-Ventrikel, einer EF ≤ 35 %, Sinusrhythmus, breitem QRS Komplex (120-149 ms) und komplettem Linksschenkelblockbild (spontan oder stimuliert).
2. Symptomatische Patienten (NYHA Klasse II – IV) mit morphologisch rechtem Systemventrikel, EF ≤ 35 %, Ventrikeldilatation, sowie einem kompletten Rechtsschenkelblockbild (spontan oder stimuliert) mit einer QRS Dauer ≥ 150 ms.
3. Symptomatische und asymptomatische Patienten (NYHA Klasse I – IV) mit einer Systemventrikel-EF ≤ 35 %, intrinsisch schmalem QRS Komplex, die sich einer Schrittmacherimplantation oder einem Wechsel unterziehen müssen und bei denen erwartet wird, dass >40 % der Ventrikellaktionen stimuliert werden. Eine Stimulation von der Herzspitze bzw. mitt-lateraler Ventrikelwand der Systemkammer kann einen alternativen Stimulationsort darstellen.
4. Symptomatische Patienten (NYHA Klasse II – IV) mit Single-Ventrikel, deutlich verminderter EF ≤ 35 %, Ventrikeldilatation und einem breiten QRS Komplex (≥ 150 ms) durch eine signifikante elektrische Aktivationsverspätung mit einem kompletten Rechts- oder Linksschenkelblockbild (spontan oder stimuliert).

Bei folgenden Patienten kann eine CRT Behandlung erwogen werden:

1. Patienten mit einem breiten QRS Komplex (>150 ms) durch eine signifikante elektrische Aktivationsverspätung mit einem kompletten Rechts- oder Linksschenkelblockbild (spontan oder stimuliert), die sich einem anderen herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, wodurch die Möglichkeit einer thorakotomischen Sondenimplantation besteht (unabhängig von der EF).
2. Patienten mit System-RV und signifikanter Trikuspidalklappeninsuffizienz, einem verbreitertem QRS Komplex ≥ 150 ms, die sich einer chirurgischen Behandlung der Regurgitation unterziehen (unabhängig von der EF).

5.6.2 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)

Die Indikationen zu einer ICD-Therapie werden in separaten bereits erschienenen Leitlinien der DGPK behandelt.

5.6.3 Mechanische Kreislaufersatzverfahren und Herztransplantation (HTX)

Die Indikationen zu einer Kreislaufersatztherapie oder einer Herztransplantation werden in den bereits erschienenen DGPK Leitlinien zur akuten „Herzinsuffizienz und Ventrikulärer Assist Device (VAD)/Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)“ und „primäre Kardiomyopathien“ behandelt. Die International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) brachte 2014 aktualisierte Empfehlungen zur Device-Therapie und HTX bei Kindern heraus.⁷⁸

6 Prognose

Eine Herzinsuffizienz basierend auf einer myokardialen Dysfunktion ist eine progressive Erkrankung. In Anlehnung an die Stadieneinteilung der AHA⁵ wurde 2014 von der ISHLT eine Modifikation für Kinder vorgenommen^{58,78}. Dies ermöglicht eine Kategorisierung des individuellen Patienten.

Tabelle 6: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz

| Stadium | Beschreibung | Beispiele |
|---------|--|---|
| A | Erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz bei normaler Herzfunktion und Ventrikelgröße | Behandlung mit kardiotoxischen Medikamenten, Familienanamnese von vererbten Kardiomyopathien, singulärer Ventrikel |
| B | Pathologische kardiale Morphologie oder Funktion ohne frühere oder jetzige Symptome einer Herzinsuffizienz | Aorteninsuffizienz mit linksventrikulärer Dilatation, Anthrazyklintherapie in der Anamnese mit linksventrikulärer Dysfunktion |
| C | Frühere oder jetzige Symptome einer Herzinsuffizienz mit struktureller oder funktioneller Herzerkrankung | Kardiomyopathie oder angeborene Herzerkrankung mit symptomatischer systolischer Ventrikeldysfunktion |
| D | Deutliche Symptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Behandlung | Spezifische Behandlung z.B. mit inotropen Medikamenten, mit mechanischer Kreislaufunterstützung oder mit Herztransplantation |

7 Nachsorge

Regelmäßige Verlaufskontrollen sollen ambulant, ggf. in Kooperation mit einem kinder-kardiologischen Zentrum erfolgen.

In Abhängigkeit vom Verlauf sind dabei zu kontrollieren:

- die Behandlungseffekte mittels Evaluation der Symptomatik und des klinischen Status und der Lebensqualität
- EKG und Echokardiografie
- Labor: kardiale Biomarker (NT-Pro-BNP)
- Spiroergometrie oder 6-Minuten Gehstest
- Ggf. Überprüfung eines Herzschrittmachers oder Defibrillators

8 Prävention

entfällt

9 Literatur

1. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. *Circulation Heart failure* 2009;2:490-8.
2. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circulation Heart failure* 2009;2:63-70.
3. Schmaltz AA. Chronic congestive heart failure in infancy and childhood: new aspects of diagnosis and treatment. *Klinische Padiatrie* 2015;227:3-9.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2012;33:1787-847.