



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-256-z Enalapril

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Enalapril

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Für Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz liegen keine Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung vor.
- Für Erwachsene im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:
 - o Sacubitril/Valsartan vom 16. Juni 2016
 - o Dapagliflozin vom 20.05.2021
 - o Empagliflozin vom 06.01.2022
- Weitere Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet:
 - o DMP Herzinsuffizienz (Beschluss vom 19.04.2018, In Kraft getreten am: 24.08.2018)
 - o DMP Koronare Herzkrankheit (Beschluss vom 19.06.2008)
 - o Erprobungs-Richtlinie Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Beschluss vom 19.10.2017, In Kraft getreten am: 13.01.2018; letzte Änderung vom 21.02.2019, in Kraft getreten am: 04.05.2019)
 - o Spezialisierte Diagnostik und Therapie der schweren Herzinsuffizienz (NYHA Stadium 3-4) gemäß 116b SGB V (Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen, ambulante Behandlungen im Krankenhaus)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Enalapril

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enalapril C09AA02 (Aqumeldi®)	AQUMELDI wird angewendet zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren.
ACE-Hemmer	
Captopril C09AA01 (Captopril AbZ®)	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der systolischen ventrikulären Funktion, in Kombination mit Diuretika und, wenn erforderlich, mit Digitalis und Betablockern. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Captopril sind nicht vollständig ermittelt. Die Anwendung von Captopril bei Kindern und Jugendlichen sollte unter sorgfältiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Die Anfangsdosis von Captopril beträgt ca. 0,3 mg/kg Körpergewicht. Bei Patienten, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind (Kinder mit Niereninsuffizienz, Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge, weil ihre Nierenfunktion nicht der älterer Kinder und Erwachsener entspricht), sollte die Anfangsdosis nur 0,15 mg Captopril/kg Körpergewicht betragen. Im Allgemeinen wird Captopril Kindern 3-mal täglich verabreicht, Dosis und Dosierungsintervall sollten jedoch individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden.</i></p> <p>(FI Captopril® 2019/07)</p>
Benazepril C09AA07 (Cibacen®)	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. <p>(Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Essentielle Hypertonie, Kinder im Alter von 7 – 16 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 25 kg <i>Die empfohlene Initialdosis von Benazeprilhydrochlorid ist 0,2 mg/kg (bis zu einer maximalen täglichen Dosis von 10 mg). Die Dosierung sollte entsprechend der Blutdruckänderung erfolgen. Dosen über 0,6 mg/kg (oder über 40 mg täglich) wurden bei Kindern nicht untersucht. Cibacen wird nicht bei Kindern empfohlen, die unter 7 Jahren sind, keine Tabletten schlucken können oder für die keine Tablettenstärke entsprechend der kalkulierten Dosis zur Verfügung steht. Cibacen wird nicht bei Kindern mit</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml empfohlen, da hier keine ausreichenden Daten zur Dosierung vorliegen. Der Langzeiteffekt auf Wachstum und Entwicklung ist nicht untersucht worden.</p> <p>Herzinsuffizienz Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cibacen ist bei Kindern mit kongestiver Kardiomyopathie und progressiver Niereninsuffizienz nicht belegt worden.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, soll Cibacen nicht angewendet werden bei: [...] – Kindern unter 7 Jahren (siehe 4.2 Dosierung)</p> <p>(FI Cibacen® 2019/11)</p>
<p>Quinapril C09AA06 (Accupro®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Essenzielle Hypertonie. – Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die derzeit vorliegenden Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben. Es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> In einer randomisierten klinischen Studie über 8 Wochen (doppelblind für 2 Wochen mit anschließender Verlängerungsphase über 6 Wochen) mit Zieldosen von 2,5, 5, 10 und 20 mg Quinapril bei 112 Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie oder hochnormalem Blutdruck konnte das primäre Studienziel (Verringerung des diastolischen Blutdrucks nach 2 Wochen) nicht erreicht werden. Beim systolischen Blutdruck (sekundäres Studienziel der Wirksamkeit) zeigte sich nur in Woche 2 für die untersuchten Dosen eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Linearität und bei der Dosierung von 20 mg Quinapril einmal täglich ein signifikanter Unterschied gegenüber der Placebo-Gruppe. Langzeitauswirkungen von Quinapril auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht.</p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Die Pharmakokinetik von Quinapril wurde in einer Einzeldosisstudie (0,2 mg/kg KG) bei 24 Kindern im Alter von 2,5 Monaten bis 6,8 Jahren sowie in einer Studie mit Mehrfachgabe (0,016 bis 0,468 mg/kg KG) bei 38 Kindern im Alter von 5 bis 16 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 66 (Schulkinder) bzw. 98 kg (Heranwachsende) untersucht. Wie auch bei Erwachsenen wurde Quinapril schnell in Quinaprilat umgewandelt. Die Konzentration von Quinaprilat erreichte im Allgemeinen 1 bis 2 Stunden nach der Verabreichung ihren Höhepunkt und nahm dann wieder mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 2,3 Stunden ab. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Exposition nach einer Einzeldosis von 0,2 mg/kg KG vergleichbar mit der von Erwachsenen nach einer Einzeldosis von 10 mg. In der Studie bei Kindern im Schulalter und Jugendlichen mit Mehrfachgabe konnte man beobachten, dass sich die AUC- und Cmax-Werte von Quinaprilat mit zunehmender Quinapril-Dosis (Basis: mg/kg KG) linear erhöhten.</p> <p>(FI Accupro® 2021/05)</p>
<p>Fosinopril C09AA09 (Fosinorm®)</p>	<p>Hypertonie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie <p>Herzinsuffizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen **wird nicht empfohlen**. Es liegen begrenzte klinische Daten für die Anwendung von Fosinopril bei **hypertensiven Kindern** ab 6 Jahren vor (siehe Abschnitte 5.1, 5.2 und 4.8). Für keine Altersklasse konnte eine optimale Dosierung bestimmt werden. [...]

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Daten zur Sicherheit von Fosinopril bei Kindern und Jugendlichen sind weiterhin begrenzt, es wurde nur eine Kurzzeit-Behandlung beurteilt. In einer randomisierten klinischen Studie mit 253 Kindern und Jugendlichen (6-16 Jahre) wurden während der Doppelblindphase die folgenden Nebenwirkungen beobachtet: Kopfschmerzen (13,9 %), Hypotonie (4,8 %), Husten (3,6 %) und Hyperkaliämie (3,6 %), erhöhte Serum-Kreatinin-Spiegel (CK) (9,2 %) und erhöhte Kreatinin-Kinase-Spiegel (CK) (2,9 %). Diese erhöhten CK-Werte in dieser Studie (auch wenn vorübergehend und ohne klinische Symptome) sind im Unterschied zu Erwachsenen. Die Langzeiteffekte von Fosinopril auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung mit niedriger (0,1 mg/kg KG), mittlerer (0,3 mg/kg KG) und hoher (0,6 mg/kg KG) Dosierung von Fosinopril (1 x täglich) wurde in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie mit 253 Kindern und Jugendlichen (6-16 Jahre) **mit Bluthochdruck** oder hochnormalem Blutdruck untersucht. Am Ende der 4wöchigen Behandlung war die mittlere systolische Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels ähnlich bei Gabe von niedriger, mittlerer und hoher Dosierung von Fosinopril. Es konnte keine Dosis-Wirkung Beziehung [...] bestimmt werden. Für keine Altersklasse konnte eine optimale Dosierung bestimmt werden. [...]

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Eingeschränkte pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen wurden mit einer Studie an 19 **hypertensiven Patienten** (im Alter von 6 bis 16 Jahre) generiert. Die Patienten erhielten einmalig eine Lösung mit 0,3 mg/kg KG Fosinopril. Ob die AUC und Cmax Werte für Fosinoprilat (der aktiven Form von Fosinopril) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahre vergleichbar sind mit den Werten bei Erwachsenen, die 20 mg Fosinopril erhalten, muss noch gezeigt werden. [...]

(FI Fosinorm® 2019/05)

Ramipril
C09AA05
(Delix®)

- Behandlung der Hypertonie.
- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril wurden bei Kindern noch nicht nachgewiesen. [...] Es können aber **keine spezifischen Dosierungsempfehlungen** gegeben werden.

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Ramipril wurde bei 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 16 Jahren in zwei klinischen Studien untersucht. Während die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen sind, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern höher:

- Tachykardie, verstopfte Nase und Rhinitis „häufig“ (d. h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (d. h. $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) bei Erwachsenen,
- Konjunktivitis „häufig“ (d. h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d. h. $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) bei Erwachsenen,
- Tremor und Urtikaria „gelegentlich“ (d. h. $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d. h. $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) bei Erwachsenen.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Ramipril bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht signifikant vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrischen Patienten **mit Hypertonie** (73 % primäre Hypertonie) im Alter von 6 – 16 Jahren erhielten die Patienten eine niedrige, mittlere oder hohe Ramipril-Dosis, um Ramiprilat-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die dem Dosisbereich für Erwachsene von 1,25 mg, 5 mg und 20 mg auf Basis des Körpergewichts entsprachen. Nach 4 Wochen war Ramipril unwirksam bezüglich des Endpunktes systolische Blutdrucksenkung, senkte aber den diastolischen Blutdruck in der höchsten Dosis. Sowohl mittlere als auch hohe Ramipril-Dosen senkten signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Kindern mit gesicherter Hypertonie.

Dieser Effekt wurde nicht in einer 4-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Dosisescalationsstudie mit Absetzversuch bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 – 16 Jahren (75 % primäre Hypertonie) beobachtet, in der sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck einen mäßigen Reboundeffekt zeigte, jedoch keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert. Dies galt für alle drei geprüften Dosierungen[...]. Ramipril hatte keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten **mit Hypertonie** im Alter von 2 – 16 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 10 kg untersucht. Nach Dosen von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril schnell und umfangreich zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Plasmaspiegel von Ramiprilat traten innerhalb von 2 bis 3 Stunden auf. Die Ramiprilat-Ausscheidung korrelierte stark mit dem Logarithmus des Körpergewichts ($p < 0,01$) und mit der Dosis ($p < 0,001$). Die Clearance und das Verteilungsvolumen stiegen mit steigendem Kindesalter bei jeder Dosisgruppe an. Die Dosis von 0,05 mg/kg führte bei Kindern zu einer vergleichbaren Wirkstoffexposition wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosis von 0,2 mg/kg resultierte bei Kindern in einer höheren Wirkstoffexposition als die für Erwachsene empfohlene Maximaldosis von 10 mg pro Tag.

(FI Delix® 2021/04)

Lisinopril
C09AA03
(Lisinopril-
ratiopharm®)

- Behandlung der Hypertonie
- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Anwendung bei hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-16 Jahren

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg ist die empfohlene Anfangsdosis 2,5 mg einmal täglich und bei Patienten mit mehr als 50 kg Körpergewicht 5 mg einmal täglich. Bei Patienten, die 20 bis 50 kg wiegen, sollte die Dosierung bis zu einem Maximum von 20 mg täglich individuell angepasst werden, bei Patienten mit mehr als 50 kg bis zu einem Maximum von 40 mg. Dosierungen über 0,61 mg/kg (oder mehr als 40 mg) sind bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht worden [...]. Bei Kindern mit einer verminderten Nierenfunktion sollte eine geringere Anfangsdosis oder ein verlängertes Dosisintervall in Betracht gezogen werden.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei hypertensiven Kindern, die älter als 6 Jahre sind und keine Erfahrungen in den anderen Anwendungsgebieten [...]. Die Anwendung von Lisinopril wird **bei Kindern in anderen Anwendungsgebieten als der Hypertonie nicht empfohlen**. Die Anwendung von Lisinopril wird bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Kindern mit schwerer Nierenschädigung ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen [...].

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Sicherheitsdaten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass Lisinopril **von hypertensiven Kindern und Jugendlichen** im Allgemeinen gut vertragen wird und dass das Sicherheitsprofil in dieser Altersgruppe mit dem bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>In einer klinischen Studie mit 115 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 16 Jahren erhielten Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Lisinopril einmal am Tag und Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhielten 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Lisinopril einmal am Tag. Nach zwei Wochen verringerte Lisinopril, einmal täglich verabreicht, den Blutdruck dosisabhängig, wobei sich bei Dosen von mehr als 1,25 mg eine durchgängige antihypertensive Wirksamkeit zeigte. Diese Wirkung wurde durch einen Auslassversuch bestätigt. Dabei stieg der diastolische Blutdruck bei Patienten, die Placebo erhielten, um ca. 9 mmHg stärker an, als bei Patienten, die weiterhin mittlere und hohe Dosen Lisinopril erhielten. Die dosisabhängige antihypertensive Wirkung von Lisinopril zeigte sich durchgängig bei den verschiedenen demographischen Subgruppen: Alter, Tanner-Stadien, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit.</i></p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde bei 29 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren mit einer GFR über 30 ml/min/1,73 m² untersucht. Nach Dosierungen von 0,1 bis 0,2 mg/kg traten die Steady-State-Peak-Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 6 Stunden ein und der resorbierte Anteil, berechnet auf Basis der Wiederfindung im Urin, betrug ungefähr 28 %. Diese Werte sind mit den zuvor bei Erwachsenen ermittelten Daten vergleichbar. Die AUC- und C_{max}-Werte bei Kindern in dieser Studie stimmten mit den bei Erwachsenen beobachteten überein.</i></p> <p>(FI Lisinopril-ratiopharm® 2019/07)</p>
<p>Perindopril C09AA04 (Coversum®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung der Hypertonie – Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. [...]. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. In einer offenen, nicht-vergleichenden klinischen Studie erhielten 62 Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren mit Hypertonie und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/ 1,73 m² eine durchschnittliche Dosis von 0,07 mg/kg Perindopril. Die Dosierung wurde je nach Patientenprofil und Ansprechen des Blutdrucks bis hin zu einer maximalen Dosis von 0,135 mg/kg/Tag individuell angepasst. 59 Patienten beendeten den Studienzeitraum von drei Monaten. 36 Patienten beendeten die Verlängerung der Studie, d. h. sie wurden über mindestens 24 Monate nachbeobachtet (mittlere Studiendauer: 44 Monate). Systolischer und diastolischer Blutdruck blieben bei mit anderen Antihypertensiva vorbehandelten Patienten von Studienbeginn bis zur abschließenden Untersuchung stabil, bei therapienaiven Patienten wurde der Blutdruck gesenkt. Mehr als 75 % der Kinder hatten bei ihrer Abschlussuntersuchung sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck unterhalb des 95. Perzentils. Die Sicherheit stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Perindopril überein.</i></p> <p>(FI Coversum® 2021/10)</p>
<p>Cilazapril C09AA08</p>	<p>Behandlung von Hypertonie Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(Dynorm®)	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cilazapril wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. Deshalb kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.</p> <p>(FI Dynorm® 2020/07)</p>
-----------	--

AT1-Antagonisten

Valsartan C09CA03 (Valsartan Abz®)	<p><u>Hypertonie</u> Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.</p> <p><u>Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt</u> Behandlung von klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer asymptomatischen, links-ventrikulären systolischen Dysfunktion nach einem vor kurzem (12 Stunden bis 10 Tage) aufgetretenen Myokardinfarkt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p><u>Herzinsuffizienz</u> Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Betablockern als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht angewendet werden können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <u>Hypertonie bei pädiatrischen Patienten</u> Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren Die Startdosis beträgt 40 mg einmal täglich bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 35 kg und 80 mg einmal täglich bei einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr. Die Dosis sollte auf der Basis des Ansprechens des Blutdrucks und der Verträglichkeit angepasst werden. [...] <u>Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörungen</u> Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und pädiatrischen Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p><u>Pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz und nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt</u> Valsartan AbZ Filmtabletten wird wegen fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht für die Behandlung der Herzinsuffizienz und zur Nachbehandlung eines Myokardinfarktes bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.</p> <p><u>Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> Bei der Hypertonie von Kindern und Jugendlichen, bei denen zugrunde liegende renale Auffälligkeiten häufig vorkommen, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Valsartan und anderen Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System hemmen und zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen können. [...]</p> <p>(FI Valsartan Abz® 2021/05)</p>
--	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Candesartan C09CA06 (Candesartan Abz)</p>	<ul style="list-style-type: none">– Behandlung von Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren.– Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), wenn Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1). <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <u>Hypertonie im Alter von 6 bis <18 Jahren:</u> <i>Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4 mg einmal täglich [...]</i></p> <p><u>Herzinsuffizienz</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Candesartan bei Kindern zwischen Geburt und 18 Jahren wurde für die Behandlung von Candesartan-AbZ Tabletten Herzinsuffizienz nicht belegt. Es sind keine Daten verfügbar.</i></p> <p><u>Gegenanzeigen</u> <i>[...] Kinder unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3). [...]</i></p> <p><u>Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> <i>Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.</i></p> <p><u>Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit von Candesartancilexetil wurde bei 255 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren im Rahmen einer vierwöchigen klinischen Studie zur Wirksamkeit und einer einjährigen unverblindeten Studie untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In nahezu allen Systemorganklassen treten Nebenwirkungen bei Kindern im Häufigkeitsbereich häufig/gelegentlich auf. Während die Art und Schwere der Nebenwirkungen vergleichbar sind wie bei Erwachsenen (siehe Tabelle weiter oben), ist die Häufigkeit aller Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen höher [...]</i></p> <p>(FI Candesartan AbZ® 2021/05)</p>
<p>Losartan C09DA01 (Losartan Abz®)</p>	<ul style="list-style-type: none">– Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.– Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten, wenn die Behandlung mit einem „Angiotensin-Converting-Enzyme“ (ACE)-Hemmer wegen Unverträglichkeit, <i>insbesondere Husten</i>, oder Gegenanzeige als nicht geeignet erachtet wird. Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem ACE-Hemmer stabil eingestellt sind, sollten nicht auf Losartan umgestellt werden. Die Patienten sollen eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ aufweisen sowie unter bestehender Therapie der chronischen Herzinsuffizienz klinisch stabil sein. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <u>6 Monate bis unter 6 Jahre</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Losartan bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.</i></p> <p><u>6 Jahre bis 18 Jahre</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Für Patienten, die Tabletten schlucken können, beträgt die empfohlene Dosierung 25 mg einmal täglich bei einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 50 kg. In Ausnahmefällen kann die Dosis bis maximal 50 mg einmal täglich erhöht werden. Eine Dosisanpassung sollte entsprechend der erreichten Blutdrucksenkung erfolgen. Bei Patienten über 50 kg beträgt die übliche Dosis 50 mg einmal täglich. In Ausnahmefällen kann die Dosis auf maximal 100 mg einmal täglich angehoben werden. Dosierungen über 1,4 mg/kg (oder über 100 mg) täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

Die Anwendung von Losartan wird bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe begrenzt Daten zur Verfügung stehen. [...]

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten wird Losartan bei Kindern mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Die Nierenfunktion sollte während der Behandlung mit Losartan regelmäßig überwacht werden, da sie sich verschlechtern kann. Dies gilt besonders dann, wenn Losartan unter anderen, die Nierenfunktion möglicherweise beeinträchtigenden Bedingungen (Fieber, Dehydrierung) gegeben wird. Die gleichzeitige Anwendung von Losartan und ACE-Hemmern beeinträchtigt nachweislich die Nierenfunktion. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen scheint jenem von Erwachsenen ähnlich zu sein. Die Daten zur pädiatrischen Population sind begrenzt.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Hypertonie bei Kindern

Die **antihypertensive Wirkung** von Losartan wurde in einer klinischen Studie mit 177 hypertonen Kindern zwischen 6-16 Jahren mit einem Körpergewicht über 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/1,73 m² untersucht. [...] Langzeitwirkungen von Losartan auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirksamkeit der antihypertensiven Therapie mit Losartan in der Kindheit auf die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurde ebenfalls nicht untersucht

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Losartan wurde **bei 50 hypertensiven Kindern** im Alter zwischen > 1 Monat und < 16 Jahren untersucht. Es wurde eine tägliche orale Dosis von 0,54-0,77 mg Losartan/kg KG gegeben (mittlere Dosen). Die Ergebnisse zeigten, dass der aktive Metabolit von Losartan in allen Altersgruppen gebildet wird. Die Ergebnisse zeigten für Losartan nach oraler Einnahme ungefähr ähnliche pharmakokinetische Parameter bei Säuglingen, Kleinkindern, Vorschulkindern, Schulkindern und Jugendlichen. Die pharmakokinetischen Parameter des Metaboliten unterschieden sich zwischen den Altersgruppen in einem größeren Ausmaß. Diese Unterschiede waren im Vergleich von Vorschulkindern mit Jugendlichen statistisch signifikant. Die Exposition bei Säuglingen/Kleinkindern war vergleichsweise hoch.

(FI Losartan Abz[®] 2019/08)

Eprosartan
C09CA02
(Eprosartan-
ratiopharm[®])

Eprosartan ist angezeigt zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wird **die Behandlung von Kindern und Jugendlichen** mit Eprosartan-ratiopharm[®] 600 mg Filmtabletten **nicht empfohlen**.

(FI Eprosartan-ratiopharm[®] 2020/08, Version 3)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Irbesartan C09C A04 (Irbesartan Hennig®)</p>	<p>Irbesartan Hennig® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. Es ist auch indiziert zur Behandlung der Nierenerkrankung bei erwachsenen Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Irbesartan bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. [...]</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Irbesartan wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren untersucht, die vorliegenden Daten reichen jedoch nicht aus, die Anwendung auf Kinder auszuweiten [...]</p> <p><u>Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> In einer randomisierten Studie, in die 318 hypertensive Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen waren, traten in der dreiwöchigen Doppelblindphase die folgenden Nebenwirkungen auf: Kopfschmerzen (7,9 %), Hypotonie (2,2 %), Schwindel (1,9 %) und Husten (0,9 %). Die häufigsten auffälligen Laborwerte in der 26-wöchigen unverblindeten Phase dieser Studie waren ein Anstieg des Serumkreatinins (bei 6,5 % der Kinder) und erhöhte CK-Werte (bei 2 % der Kinder). [...]</p> <p>(FI Irbesartan Hennig® 2019/02)</p>
<p>Olmesartan C09CA08 (Olmesartan-ratiopharm®)</p>	<p>Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen. Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis unter 18 Jahre.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren</u> Die empfohlene Anfangsdosis von Olmesartanmedoxomil bei Kindern von 6 bis unter 18 Jahren beträgt 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Bei Kindern, deren Blutdruck bei dieser Dosis nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis von Olmesartanmedoxomil auf einmal täglich 20 mg erhöht werden. Wenn eine zusätzliche Blutdrucksenkung erforderlich ist, kann bei Kindern, die > 35 kg wiegen, die Dosis von Olmesartanmedoxomil auf maximal 40 mg erhöht werden. Bei Kindern, die < 35 kg wiegen, sollte die Dosis 20 mg nicht überschreiten.</p> <p><u>Kinder unter 6 Jahren</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olmesartanmedoxomil bei Kindern zwischen 1 und 5 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. [...] Es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Olmesartanmedoxomil darf bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen und Daten in dieser Altersgruppe fehlen.</p> <p><u>Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> Es ist nicht bekannt, ob die Wechselwirkungen bei Kindern denen der Erwachsenen ähnlich sind.</p> <p><u>Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit von Olmesartan wurde bei 361 Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren in zwei klinischen Studien beobachtet. Während die Art und Schwere der Nebenwirkungen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen ist, unterscheiden sich die folgenden Nebenwirkungen in ihrer Häufigkeit [...] Das Gesamtsicherheitsprofil von Olmesartan bei Kindern und Jugendlichen weicht nicht signifikant von dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen ab.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartanmedoxomil bei Kindern und Jugendlichen wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 302 Patienten mit Hypertonie im Alter von 6 bis 17 Jahren untersucht. Olmesartanmedoxomil reduzierte den systolischen und diastolischen Blutdruck signifikant in einer gewichtsadaptierten dosisabhängigen Art und Weise. Olmesartanmedoxomil reduzierte den systolischen Blutdruck sowohl in der niedrigen als auch in der hohen Dosisgruppe um jeweils 6,6 und 11,9 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert. [...] Die Behandlung war bei pädiatrischen Patienten mit primärer und sekundärer Hypertonie wirksam. [...]</i></p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Pharmakokinetik von Olmesartanmedoxomil wurde bei pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht. Die Clearance von Olmesartanmedoxomil bei pädiatrischen Patienten war ähnlich wie bei erwachsenen Patienten, wenn das Körpergewicht entsprechend angepasst wurde. Es sind keine pharmakokinetischen Daten bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verfügbar.</i></p> <p>(FI Olmesartan-ratiopharm® 2021/10)</p>
<p>Telmisartan C09DA07 (Telmisartan ratiopharm®)</p>	<p><u>Hypertonie</u> Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Erwachsenen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> – manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung in der Vorgeschichte) oder – Diabetes mellitus Typ 2 mit dokumentiertem Endorganschaden <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Telmisartan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. [...]</i></p> <p>(FI Telmisartan ratiopharm® 2020/09)</p>
<p>Sacubitril/Valsartan C09DX04 Entresto®</p>	<p><u>Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen</u> Entresto wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1)</p> <p>(FI Entresto® 2023/07)</p>
<p>Betablocker</p>	
<p>Carvedilol C07AG02 (Carvedilol-Teva®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Essentielle Hypertonie – Chronisch stabile Angina pectoris – Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Carvedilol sind nicht ausreichend.</p> <p>(FI Carvedilol-Teva® 2013/12)</p>
Nebivolol C07AB12 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung der essentiellen Hypertonie - Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nebilet bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Deshalb wird die Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.</p> <p>(FI Nebilet® 2018-10)</p>
Atenolol C07AB03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - funktionelle Herz-Kreislauf-Beschwerden (hyperkinetisches Herzsyndrom, hypertone Regulationsstörungen) - chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris (falls gleichzeitig Tachykardie oder Hypertonie bestehen) - supraventrikuläre Arrhythmien [...] - ventrikuläre Arrhythmien [...] - arterielle Hypertonie <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von Atenolol bei Kindern, daher sollte Atenolol nicht bei Kindern angewendet werden.</p> <p>(FI Atenolol-ratiopharm® 2021/02)</p>
Bisoprolol C07AB07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika sowie optional Herzglykosiden (weitere Informationen siehe 5.1). <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Bisoprolol bei Kindern vor und die Anwendung von Bisoprolol wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.</p> <p>(FI Bisopropol-Ratiopharm® 2021/03)</p>
Metoprolol C07AB02 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> - arterielle Hypertonie - koronare Herzkrankheit - hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden) - tachykarde Herzrhythmusstörungen - Akutbehandlung des Herzinfarktes

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> – [...] <p><i>[keine Angaben zu Kindern und Jugendlichen]</i> (FI Metoprolol AbZ 50 mg/100 mg® 2020/10)</p>
Propranolol C07AA05 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – arterielle Hypertonie – koronare Herzkrankheit – tachykarde Herzrhythmusstörungen – [...] <p><i>[keine Angaben zu Kindern und Jugendlichen]</i> (FI Propranolol-CT 2014/02)</p>
Sotalol C07AA07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Lebensbedrohende symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen – Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen [...] <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sotalol bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sotalol bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.</p> <p>(FI Sotalol-ratiopharm® 2020/06)</p>
Digitalis	
Digoxin C01AA05 Lenoxin®	<ul style="list-style-type: none"> – Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion). – Tachyarrhythmia absoluta bei chronischem Vorhofflimmern/Vorhofflattern. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Neugeborene, Kinder und pädiatrische Populationen bis zum Alter von 12 Jahren Bei Kindern wird Digoxin nach Körpergewicht dosiert. Eine Schnelldigitalisierung ist besonders bei Säuglingen mit der Gefahr von Intoxikationserscheinungen verbunden und sollte daher nur in Notfällen durchgeführt werden. Die zur Schnellsättigung notwendige Dosis ist innerhalb von 24 Stunden in 3 Einzeldosen im Verhältnis ½ : ¼ : ¼ zu geben. Beim Neugeborenen, insbesondere beim Frühgeborenen, ist die renale Clearance von Digoxin herabgesetzt und eine entsprechend erniedrigte Dosis muss zusätzlich zu den allgemeinen Dosierungshinweisen berücksichtigt werden. Da bei Früh- und Neugeborenen die erforderlichen Digoxin-Dosen stark schwanken können, sind besonders hier Digoxinspiegelbestimmungen zu empfehlen. [...]</p> <p><u>Dauer der Behandlung</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Die Digitalisbedürftigkeit des Patienten sollte bei Langzeittherapie durch kontrollierte Auslassversuche überprüft werden. Es ist unbedingt darauf zu achten, dass diese Arzneimittel regelmäßig in der vom Arzt verordneten Menge eingenommen werden

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Säuglingen und Kindern unterscheiden sich von denen bei Erwachsenen in verschiedener Hinsicht. Obgleich Digoxin Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und zentralnervöse Störungen bei jüngeren Patienten verursachen kann, sind dies selten die Anfangssymptome einer Überdosierung. Eher treten bei Säuglingen und Kindern Herzarrhythmien, einschließlich der Sinusbradykardie, als frühestes und häufigstes Anzeichen einer Überdosierung von Digoxin auf. [...]

Überdosierung: Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von 1 bis 3 Jahren ohne Herzkrankheit zeigt die klinische Beobachtung an, dass eine Digoxin-Überdosis von 6 bis 10 mg bei der Hälfte der Patienten den Tod verursachte. Wenn ein Kind im Alter von 1 bis 3 Jahren ohne Herzkrankheit über 10 mg Digoxin eingenommen hatte, war der Verlauf einheitlich tödlich, wenn keine Fab-Fragment-Behandlung eingeleitet wurde. Die meisten Toxizitäts-Manifestationen bei Kindern treten während oder nach der Aufsättigungsphase mit Digoxin auf. [.]

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Direkt nach der Geburt ist die renale Clearance von Digoxin vermindert und entsprechende Dosisanpassungen müssen vorgenommen werden. Dies ist besonders bei Frühgeborenen zu beachten, da die renale Clearance den Reifungsprozess der Nierenfunktion widerspiegelt. Mit Ausnahme der Periode unmittelbar nach der Geburt benötigen Kinder allgemein höhere Dosen (bezogen auf das Körpergewicht und Körperoberfläche) als Erwachsene.

(FI Lenoxin® 2019/09)

Digitoxin
C01AA0
Generisch

- manifeste chronische Herzinsuffizienz (auf Grund systolischer Dysfunktion)
- Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern [...]

Dosierung und Art der Anwendung:

In der Pädiatrie wird als anfängliche Sättigungsdosis insgesamt etwa das Zehnfache der täglichen Erhaltungsdosis verabreicht [...]

(FI Digimerck 2020/09)

Diuretika

Hydrochlorothiazid
C03AA03
generisch

- Arterielle Hypertonie
- Kardiale, hepatische und renale Ödeme
- Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern

Hinweis:

Insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz sollte zusätzlich auch die Anwendung von Digitalis erwogen werden.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

HCT AAA® 25 mg Tabletten werden für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI HCT AAA® 2020/11)
Triamteren/ Hydrochlorothiazid C03EA01 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypertonie - Kardiale, hepatogene oder nephrogen Ödeme - Chronische Herzinsuffizienz <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Triamteren comp.-ratiopharm® wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.</i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder</u> <i>Über die Sicherheit der Anwendung von Triamteren comp.-ratiopharm® bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Sie sind daher von einer Behandlung mit Triamteren comp.-ratiopharm® auszuschließen.</i></p> <p>(FI Triamteren comp.-ratiopharm® 2020/07)</p>
Chlortalidon C03BA04 (Hygroton®)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertonie - Manifeste Herzinsuffizienz - [...] <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder</u> <i>Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Hygroton bei Kindern nicht angewendet werden.</i></p> <p>(FI Hygroton® 2020/09)</p>
Spironolacton C03DA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist Spironolacton-ratiopharm® für die Anwendung bei Säuglingen ungeeignet. Es stehen keine kontrollierten klinischen Studien zur Dosierung bei Neugeborenen und Kindern zur Verfügung. In medizinischen Leitlinien werden folgende Dosierungen empfohlen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Neugeborene: 1-2 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1-2 Einzeldosen; bis zu 7 mg/kg täglich bei resistentem Aszites.</i> - <i>Kinder ab 1 Monat bis 12 Jahre: 1-3 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1-2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich bei resistentem Aszites.</i> - <i>Jugendliche von 12 bis 18 Jahren: 50-100 mg täglich, aufgeteilt in 1-2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich (maximal 400 mg täglich) bei resistentem Aszites.</i> <p><u>Art und Dauer der Anwendung</u> <i>Kindern sollte Spironolacton nicht länger als 30 Tage verabreicht werden.</i></p> <p>(FI Spironolacton-ratiopharm® 2020/07)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Eplerenon C03DA04 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – zusätzlich zu einer Standardtherapie, die Betablocker einschließt, zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF ≤ 40 %) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt (MI), – [...] <p><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen</p> <p><i>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</i> Es wurden keine Untersuchungen zu Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz durchgeführt.</p> <p>(FI Eplerenon Abz® 2020/08)</p>
<p>Torasemid C03CA04 generisch</p>	<p>Essentielle Hypertonie Behandlung und Vorbeugung des Wiederauftretens kardialer Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz</p> <p><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Torasemid bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.</p> <p><i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</i> Da bisher keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, sollte Torasemid nicht angewendet werden bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kindern unter 12 Jahren. <p>(FI Torasemid AAA-Pharma 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Tabletten 2021/01)</p>
<p>Piretanid C03CA03 Arelix®</p>	<p>Zur Ausscheidung von Ödemen, bei Herzinsuffizienz zur Herzentlastung, bei Ödemen infolge Erkrankung der Nieren oder der Leber. Leichte bis mittelschwere Hypertonie; bei schwerer Hypertonie in Kombination mit anderen, nicht diuretisch wirkenden Antihypertonika.</p> <p><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> Da für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, darf Arelix bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden.</p> <p>(FI Arelix® 2020/01)</p>
<p>Xipamid C03BA10 generisch,</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Arterielle Hypertonie – Kardiale, renale und hepatogene Ödeme <p><i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</i> Bei Kindern sollte Xipamid nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen wurde.</p> <p>(FI Xipamid-ratiopharm® 2020/07)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Furosemid C03CA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber – Arterielle Hypertonie <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder</u> Kinder erhalten im Allgemeinen 1 (bis 2) mg Furosemid pro kg Körpergewicht und Tag, höchstens 40 mg Furosemid pro Tag.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u> Bei übermäßiger Diurese können, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, Kreislaufbeschwerden (bis zum Kreislaufkollaps) auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen äußern.</p> <p>(FI Furosemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten 2020/09)</p>
Spironolacton + Furosemid C03EB01	Ödeme und Aszites, wenn zusätzlich Störungen des Elektrolythaushaltes durch Hyperaldosteronismus vorliegen und bisherige diuretische Therapiemaßnahmen nicht ausreichen: <ul style="list-style-type: none"> – Ödeme und/oder Lungenstauung infolge Herzinsuffizienz <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Spiro comp.-ratiopharm® wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u> Ausreichende Erfahrungen zur Anwendung von Spiro comp.-ratiopharm® bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.</p> <p>(FI Spiro comp.-ratiopharm® 2020/07)</p>
Amilorid + Hydrochlorothiazid C03EA4	<ul style="list-style-type: none"> – Hypertonie – kardial bedingte Ödeme <p><u>Gegenanzeigen</u> Aufgrund fehlender Therapieerfahrung sind Kinder von einer Behandlung mit Amilorid comp.-ratiopharm® auszuschließen.</p> <p>(FI Amilorid comp.-ratiopharm® 2020/04)</p>
If-Kanal-Hemmer	
Ivabradin C01EB17 Ivabradin-Hennig®	<p><u>Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz</u> Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die **Sicherheit und Wirksamkeit von Ivabradin** für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren **ist nicht erwiesen**. [...]

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie wurde bei 116 Kindern und Jugendlichen (17 von ihnen waren 6 – < 12 Monate alt, 36 waren 1 – < 3 Jahre alt und 63 waren 3 – < 18 Jahre alt) mit chronischer Herzinsuffizienz und dilatativer Kardiomyopathie (DCM) zusätzlich zu einer optimalen Basistherapie durchgeführt. [...] Bei 69,9 % der Patienten in der Ivabradin-Gruppe wurde während der Titrationsperiode von 2 bis 8 Wochen eine Herzfrequenzreduktion von 20 %, ohne Auftreten einer Bradykardie, erreicht im Vergleich zu 12,2 % in der Placebo-Gruppe (odds ratio: E = 17,24, 95 % CI [5,91; 50,30]). Die mittleren Ivabradin-Dosen, die zu einer 20%igen Herzfrequenzreduktion führten, waren $0,13 \pm 0,04$ mg/kg zweimal täglich, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg zweimal täglich und $4,1 \pm 2,2$ mg zweimal täglich in der Alterssubgruppe der 1 – < 3jährigen, 3 – < 18jäh- rigen < 40 kg bzw. der 3 – < 18jährigen ≥ 40 kg.

Die mittlere LVEF stieg von 31,8 % auf 45,3 % im 12. Monat in der Ivabradin-Gruppe versus 35,4 % auf 42,3 % in der Placebo-Gruppe an. Die NYHA Klasse wurde bei 37,7 % der Ivabradin-Patienten versus 25,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe verbessert. Diese Verbesserungen waren statistisch nicht signifikant.

Das Sicherheitsprofil über ein Jahr war ähnlich dem, welches bei erwachsenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beschrieben wurde.

Die Langzeiteffekte von Ivabradin auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung sowie die Langzeit-Wirksamkeit der Therapie mit Ivabradin in der Kindheit zur Reduzierung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ivabradin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der Angina pectoris gewährt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ivabradin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen bei Kindern im Alter von 0 bis < 6 Monaten für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz gewährt.

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ivabradin bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz im Alter zwischen 6 Monaten und < 18 Jahren ähnelt der Pharmakokinetik, welche bei Erwachsenen beschrieben wird, wenn ein Titrationsschema ausgehend von Alter und Gewicht angewendet wird.

(FI Ivabradin-Hennig® 2018-02)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-256z (Enalapril)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen.....	25

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-converting enzyme inhibitor
AHA	American Heart Association
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ARNI	angiotensin receptor–neprilysin inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHFS	Canadian Heart Failure Society
COR	Class of recommendation
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HF	Heart failure
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Heart Failure with preserved Ejection Fraction,
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HFSA	Heart Failure Society of America
HR	Hazard Ratio
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahre.

Hinweis: Es konnten keine aktuellen Leitlinien identifiziert werden, die sich ausschließlich bzw. in welchen Empfehlungen sich explizit auf Patientinnen und Patienten bis 18 Jahre beziehen.

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 03.01.2022 durchgeführt, die folgenden am 09.08.2022 und 28.09.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1805 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Alabed S et al., 2020 [1].

Beta-blockers for congestive heart failure in children.

Fragestellung

Our objective was to summarise the evidence from randomised controlled trials (RCT) on the effectiveness and safety of betablockers in children with congestive heart failure.

Methodik

Population:

- Säuglinge und Kleinkinder ab 28 Tage bis 23 Monate sowie Kinder bis 18 J. mit Herzinsuffizienz

Intervention:

- Betablocker Mono- oder Kombinationstherapie

Komparator:

- Placebo oder Standardtherapie (z.B. Diuretika, Digoxin, ACE-Hemmer)

Endpunkte:

- Primär: Mortalität oder Transfer zu Herztransplantation, Verbesserung der Symptomatik (z.B. gemessen im NYHA oder Ross Score), unerwünschte Ereignisse

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in Cochrane Library, Medline, Embase und Lilacs, Nov. 2015, keine Sprachrestriktionen

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB 1

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs, davon 2 nur als Abstracts verfügbar; N=432

Charakteristika der Population:

- Heterogene Studienpopulationen: Durchschnittsalter in der Spanne von 1,2 bis 63,7 Monate; verschiedene zugrundeliegende Herzerkrankungen (VSD, kongenitale Herzfehler, dilatative Kardiomyopathie)

Qualität der Studien:

- Mit Ausnahme einer Studie bei allen Studien hohes oder unklares RoB

Studienergebnisse:

- Mortalität oder Herztransplantation: keine signifikanten Unterschiede (3 RCTs)
- Verbesserung der Herzinsuffizienz: Verbesserung in 4 RCTs, keine Änderung in 1 RCT (keine Metaanalyse durchgeführt)

- Unerwünschte Wirkungen: keine signifikanten Unterschiede bzw. keine schwerwiegenden Ereignisse berichtet mit Ausnahme von einem Ereignis in einer Studie (AV-Block)

Anmerkung/Fazit der Autoren

“There was not enough evidence to support or discourage the use of beta-blockers in children, or to propose a paediatric dosing scheme. However, the existing sparse data suggest that children with congestive heart failure might benefit from treatment with beta-blockers.”

Kommentare zum Review

Recherche >5 Jahre alt

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

**Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
2019 [2].**

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Langfassung, 3. Auflage, Version 3, 09.2021

Siehe auch: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2021 Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische Herzinsuffizienz, Leitlinienrreport, 3. Auflage, Version 3. [3]

Zielsetzung/Fragestellung

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz soll die sektorenübergreifende Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbessern. Die Empfehlungen betreffen daher sowohl die Versorgung im gesamten ambulanten Bereich, als auch in Teilaspekten des stationären Bereichs (Behandlung der akuten Dekompensation, invasive Therapien). Außerdem definiert die NVL die Übergänge zwischen primärärztlicher und spezialfachärztlicher Versorgung sowie zwischen ambulanter und stationärer Versorgung.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium besteht;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Überarbeitung 3. Auflage: Eine systematische Datenbankrecherche wurde am 26. April 2018 durchgeführt: Cochrane Library, IQWiG, AHQR, NICE.
- Überarbeitung 2. Auflage: Die strukturierte Leitlinienrecherche zum Thema Chronische Herzinsuffizienz wurde im Juni 2017 durchgeführt. Weitere systematische Recherchen wurden in Medline via Pubmed und Cochrane Library zwischen Januar 2016 und Juni 2017 durchgeführt.

LoE

- Die Evidenzgraduierung („Level of Evidence“) der einzelnen Quellen folgte dem Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM 2011, www.cebm.net). Die methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten wurde mithilfe des AMSTAR-Tools bewertet; die methodische Bewertung von Primärstudien erfolgte adaptiert nach den SIGN-Checklisten sowie gegen Ende des Aktualisierungsprozesses nach den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“

GoR

- Bei starken Empfehlungen (soll) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung sicher. Starke Empfehlungen drücken aus, dass die wünschenswerten Folgen mit hoher Wahrscheinlichkeit mögliche unerwünschte Effekte in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte überwiegen.
- Bei abgeschwächten Empfehlungen (sollte) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung weniger sicher.
- Bei offenen Empfehlungen (kann) sind sich die Leitlinienautoren nicht sicher. Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus.

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [7,8]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	Soll	↑↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	Sollte	↑↑
D	Offene Empfehlung	Kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	Sollte nicht	↓↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	Soll nicht	↓↓↓

Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensstärke	
starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Sonstige methodische Hinweise

Eine Definition bzw. Begrenzung hinsichtlich des Alters ist in den dargestellten Empfehlungen nicht ersichtlich. Es liegen keine expliziten Empfehlungen für Patienten und Patientinnen unter 18 Jahren vor.

6 Medikamentöse Therapie

6.2 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)

Tabelle 18: Medikamentöse Stufentherapie nach NYHA-Klassen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF

		NYHA I (asymptomatische LV-Dysfunktion)	NYHA II	NYHA III	NYHA IV (möglichst in enger Kooperation mit Kardiologen)
prognoseverbessernd	ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
	Angiotensinrezeptorblocker (ARB)	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz
	Betarezeptorenblocker	nach Myokardinfarkt oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten		indiziert ¹	indiziert	indiziert
	SGLT2-Inhibitoren		bei persistierender Symptomatik ²	bei persistierender Symptomatik ²	bei persistierender Symptomatik ²
	Sacubitril/Valsartan		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik ²
	Ivabradin ³		bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$	bei Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder additiv bei Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$
symptomverbessernd	Diuretika		bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
	Digitalisglykoside ³			als Reservemittel (mit niedrigem Zielseniumspiegel)	als Reservemittel (mit niedrigem Zielseniumspiegel)
bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem Vorhofflimmern					

Diese Übersicht dient der grundsätzlichen Orientierung. Einschränkungen der Indikationen und Empfehlungen für Subgruppen sind in den Kapiteln zu den jeweiligen Medikamenten aufgeführt.

¹ bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/ARB und Betarezeptorenblockern

² trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblockern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten

³ nur bei stabilem Sinusrhythmus

6.2.1 Empfohlene Basismedikation

6.2.1.1 ACE-Hemmer

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-5 Allen symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen reduzierten Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer empfohlen werden.	↑↑



Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-6 ACE-Hemmer sollten in zweiwöchentlichen Intervallen konsequent bis zur höchsten in Studien ermittelten Zieldosis oder, falls diese nicht erreicht werden kann, bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert werden.	↑

6.2.1.2 Angiotensinrezeptorblocker (ARB)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-7 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion, die ACE-Hemmer nicht tolerieren, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-8 Asymptomatischen Patienten (NYHA I), die ACE-Hemmer nicht tolerieren, können alternativ Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.	↔

6.2.1.3 Betarezeptorenblocker

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-9 Allen klinisch stabilen* symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit nachgewiesener Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und Fehlen von Kontraindikationen sollen Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat) empfohlen werden, Patienten über 70 Jahren alternativ auch Nebivolol. <small>*1-2 Wochen konstantes Körpergewicht unter Diuretikatherapie, keine Zeichen einer Dekompensation</small>	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-10 Betarezeptorenblocker sollen konsequent wie folgt bis zur Zieldosis bzw. maximal tolerierten Dosis auftitriert werden: <ul style="list-style-type: none">▪ beginnend mit einer geringen Startdosis;▪ in minimal zweiwöchentlichen Intervallen;▪ frequenzadaptiert (Ziel: Herzfrequenz 55-60/min);▪ symptomorientiert (Ziel: maximale Symptomkontrolle).	↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-11 Bei Patienten, deren Herzinsuffizienz sich akut verschlechtert (Übergang NYHA III-IV), sollten Betarezeptorenblocker möglichst beibehalten werden.	↑

6.2.1.4 Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-12 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind, sollen zusätzlich Mineralokortikoidrezeptorantagonisten empfohlen werden.	
Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-13 Auch Patienten mit Diabetes mellitus, eingeschränkter Nierenfunktion oder grenzwertiger Hyperkaliämie sollten Mineralokortikoidrezeptorantagonisten erhalten, wenn Nutzen und Schaden kritisch abgewogen werden.	

6.2.1.5 Diuretika

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-15 Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die Zeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, sollen Diuretika empfohlen werden.	

6.2.2 Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik unter Basistherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-16 Patient*innen mit HFREF, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, soll im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder ▪ mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker) empfohlen werden. <p>Über die Intensivierung der Therapie und die Wahl des Medikaments soll nach klinischen Gesichtspunkten (Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil, Erfahrung der Behandelnden) entschieden werden.</p>	
Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-17 Wenn Patient*innen trotz Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder SGLT2-Inhibitoren symptomatisch bleiben, kann additiv auch der andere Wirkstoff/die andere Wirkstoffkombination angeboten werden.	
Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-18 Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² sollte Sacubitril/Valsartan nicht empfohlen werden.	

6.2.3 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen

6.2.3.1 Ivabradin

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-19 Symptomatischen Patienten sollte zusätzlich Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LVEF \leq 35%; ▪ stabiler Sinusrhythmus; ▪ Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; ▪ Ruheherzfrequenz \geq 75/min trotz Zieldosis bzw. maximal tolerierter Betarezeptorenblocker-Dosis. 	<p>↑↑</p>
<p>6-20 Symptomatischen Patienten mit Betarezeptorenblocker-Intoleranz oder -Kontraindikationen sollte Ivabradin empfohlen werden, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LVEF \leq 35%; ▪ stabiler Sinusrhythmus; ▪ Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern) und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten; ▪ Ruheherzfrequenz \geq 75/min. 	<p>↑↑</p>
<p>6-21 Unter Therapie mit Ivabradin soll der Herzrhythmus regelmäßig kontrolliert werden. Liegt kein stabiler Sinusrhythmus vor, soll die Therapie beendet werden.</p>	<p>↑↑↑</p>

6.2.4 Weitere Medikamente

6.2.4.1 Digitalisglykoside

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-22 Patienten im Sinusrhythmus, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern (bzw. Angiotensinrezeptorblockern), Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch bleiben, können nach Zielplasmakonzentration dosierte Digitalisglykoside empfohlen werden.</p>	<p>↔</p>
<p>6-23 Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung sollte die Erhaltungsdosis von Digoxin reduziert bzw. auf Digitoxin umgestellt werden.</p>	<p>↑↑</p>
<p>6-24 Patienten mit Herzinsuffizienz ohne weitere Indikation zur Blutgerinnungshemmung sollen keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten.</p>	<p>↓↓↓</p>

6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-25 Wenn bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden.	
6-26 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Zeichen einer Flüssigkeitsretention sollen symptomorientiert Diuretika empfohlen werden.	

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016 [5,6].

Management of chronic heart failure: scoping report (Update der LL von 2016)

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this guideline is to improve the care of patients with heart failure (HF). This guideline provides recommendations, based on current evidence, for best practice in the management of patients with HF. In particular it focuses on the management of patients with stable HF rather than on in-hospital management of an episode of acute decompensation of HF (acute HF).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: This guideline was first issued in 2016 and revalidated in 2019. Details can be found in the scoping report [6]. It will be considered again for review in 2023. The review history, and any updates to the guideline in the interim period, are noted in the review report.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2006–2014. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.

LoE

LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 ⁺⁺	High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GoR

RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD-PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Sonstige methodische Hinweise

Eine Definition bzw. Begrenzung hinsichtlich des Alters ist in den dargestellten Empfehlungen nicht ersichtlich. Im Rahmen des PICO-Schemas der für die Leitlinie präspezifizierten Fragestellungen werden jedoch erwachsene Patienten als Zielpopulation definiert. In der Leitlinie liegen keine expliziten Empfehlungen für Patienten und Patientinnen unter 18 Jahren vor.

Definitions

- Heart failure can be defined on the basis of left ventricular ejection fraction (LVEF) as heart failure with reduced ejection fraction (HF-REF) or heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF). Heart failure with reduced ejection fraction (also referred to as HF with systolic dysfunction) is defined as the presence of signs and symptoms of HF with a left ventricular ejection fraction of <40% (although the cut-off level varies from ≤35% to ≤40% or ≤45%).
- This guideline will focus on the management of HF-REF. The term HF-REF will be used throughout in preference to other terms such as systolic dysfunction or reduced systolic function to refer to patients with heart failure and an ejection fraction of ≤40%, the upper limit for inclusion into the trials underpinning the guideline.

Empfehlungen

5 Pharmacological therapies

5.1 BETA BLOCKERS

R: All patients with heart failure with reduced ejection fraction, NYHA class II-IV, should be started on beta blocker therapy as soon as their condition is stable.

✓ Bisoprolol, carvedilol or nebivolol should be the first choice of beta blocker for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction.

✓ If beta blockers are contraindicated consider using ivabradine (see section 5.6).

5.2 ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

R: Patients with heart failure with reduced ejection fraction of all NYHA functional classes, should be given angiotensin-converting enzyme inhibitors.

5.3 ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS

R Patients with heart failure with reduced ejection fraction, NYHA class II-IV, who are intolerant of angiotensin-converting enzyme inhibitors should be given an angiotensin receptor blocker.

R An angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor should be considered in patients with heart failure with reduced ejection fraction NYHA class II-IV, who are unable to tolerate a mineralocorticoid receptor antagonist.

5.4 MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS

R Patients with heart failure with reduced ejection fraction who have ongoing symptoms of heart failure, NYHA class II-IV, LVEF $\leq 35\%$, despite optimal treatment, should be given mineralocorticoid receptor antagonists unless contraindicated by the presence of renal impairment (chronic kidney disease stage $\geq 4-5$) and/or elevated serum potassium concentration ($K^+ > 5.0$ mmol/l).

✓ Eplerenone can be substituted for spironolactone in patients who develop gynaecomastia.

5.5 ANGIOTENSIN RECEPTOR/NEPRILYSIN INHIBITORS

R Patients with heart failure with reduced ejection fraction who have ongoing symptoms of heart failure, NYHA class II-III, LVEF $\leq 40\%$ despite optimal treatment should be given sacubitril/valsartan instead of their ACE inhibitor or ARB, unless contraindicated. It may be considered in patients with NYHA class IV symptoms. If the patient is already on an ACE inhibitor, the ACE inhibitor should be stopped for 36 hours before initiating sacubitril/valsartan to minimise the risk of angioedema.

✓ Patients should be seen by a heart failure specialist with access to a multidisciplinary heart failure team before starting treatment with sacubitril/valsartan.

5.6 IVABRADINE

R Patients with a diagnosis of heart failure with reduced ejection fraction of NYHA class II-IV, LVEF $\leq 35\%$, who have had a previous hospital admission for heart failure in the preceding 12 months but have stabilised on standard therapy for at least four weeks should be given ivabradine. Patients must have a sinus rhythm heart rate ≥ 75 beats/minute despite maximum tolerated dose of beta blockers.

✓ Specialist advice should be sought before initiating ivabradine.

5.7 DIURETICS/ LOOP DIURETICS

R Patients with heart failure and clinical signs or symptoms of fluid overload or congestion should be considered for diuretic therapy.

√ The dose of diuretic should be individualised to reduce fluid retention without overtreating which may cause dehydration or renal dysfunction.

5.8 DIGOXIN

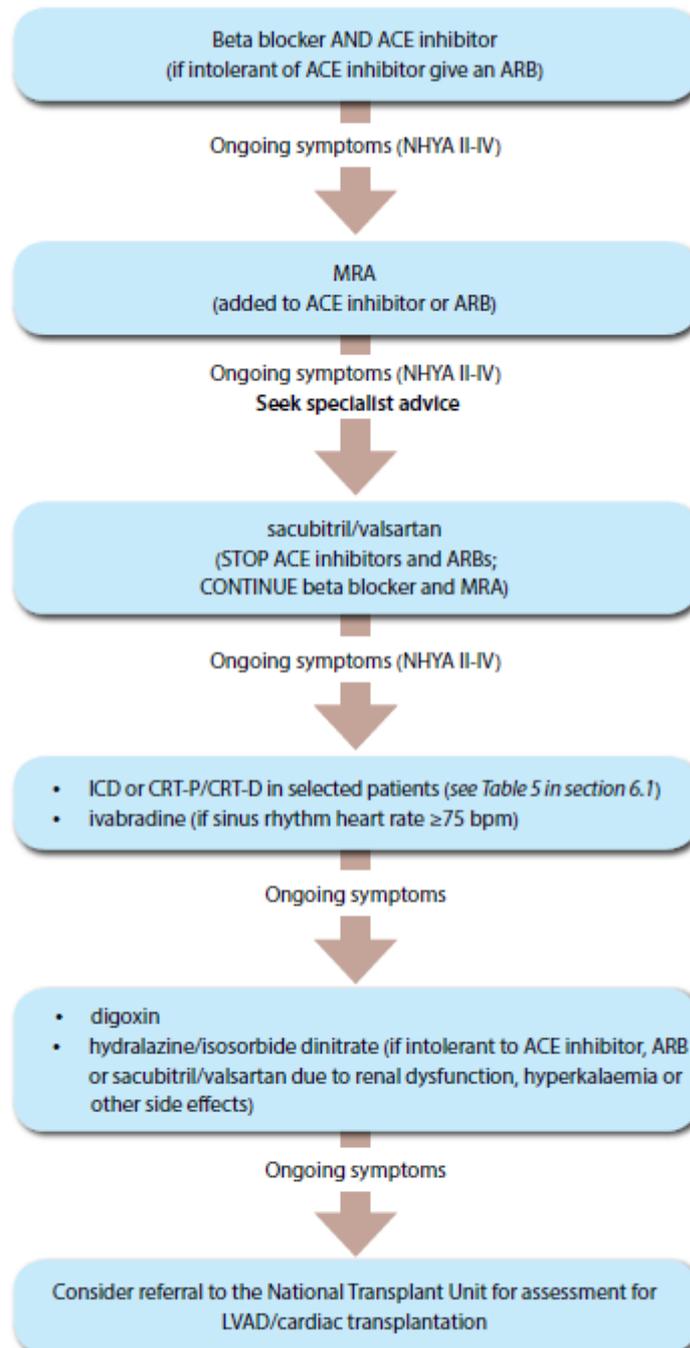
R Digoxin should be considered as an add-on therapy for patients with heart failure in sinus rhythm who are still symptomatic after optimum therapy.

√ If excessive bradycardia occurs with concurrent beta blockade and digoxin therapy, digoxin should be stopped.

5.10 SUMMARY OF THE USE OF MAJOR DRUG CLASSES FOR TREATMENT OF HEART FAILURE

√ The safety and efficacy of combining an ACE inhibitor, an ARB and MRA is uncertain and the use of these three drugs together is not recommended.

Figure 2: Algorithm for pharmacotherapy and device therapy in patients with HF-REF, NYHA class II-IV



Other therapies to consider:
Intravenous iron (ferric carboxymaltose) if haemoglobin 9.5 to 13.5 mg/dl and iron deficiency (defined as ferritin <100 microgram/l or <300 microgram/l if TSAT <20%)

Heidenreich PA et al., 2022 [4].

American College of Cardiology, American Heart Association, Heart Failure Society of America

2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

Zielsetzung /Fragestellung

The 2022 guideline is intended to provide patient-centric recommendations for clinicians to prevent, diagnose, and manage patients with heart failure.

The purpose of the “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure” (2022 HF guideline) is to provide an update and to consolidate the “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure” for adults and the “2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure” into a new document.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (Supplement);
- systematische Literaturrecherche durchgeführt; Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- An initial extensive evidence review, which included literature derived from research involving human subjects, published in English, and indexed in MEDLINE (through PubMed), EMBASE, the Cochrane Collaboration, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other selected databases relevant to this guideline, was conducted from May 2020 to December 2020. [...] Additional relevant studies, published through September 2021 during the guideline writing process, were also considered by the writing committee and added to the evidence tables when appropriate.
- Methodology Manual and Policies From the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines: Literature searching includes the following online databases: MEDLINE/PubMed; Cardiosource Clinical Trials Database and Cochrane Library.

LoE/GoR

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS 1 (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Is recommended • Is indicated/useful/effective/beneficial • Should be performed/administered/other • Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> – Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B – Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> • High-quality evidence‡ from more than 1 RCT • Meta-analyses of high-quality RCTs • One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS 2a (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Is reasonable • Can be useful/effective/beneficial • Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> – Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B – It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> • Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs • Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS 2b (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • May/might be reasonable • May/might be considered • Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well-established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> • Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies • Meta-analyses of such studies
CLASS 3: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk (Generally, LOE A or B use only) Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Is not recommended • Is not indicated/useful/effective/beneficial • Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> • Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution • Meta-analyses of such studies • Physiological or mechanistic studies in human subjects
Class 3: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> • Potentially harmful • Causes harm • Associated with excess morbidity/mortality • Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-E0 (Expert Opinion) <ul style="list-style-type: none"> • Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.
* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).
† For comparative-effectiveness recommendations (COR 1 and 2a; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.
‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely-used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.
COR indicates Class of Recommendation; E0, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Sonstige methodische Hinweise

Eine Definition bzw. Begrenzung hinsichtlich des Alters ist in den dargestellten Empfehlungen nicht ersichtlich. Die vorangegangene LL "2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure" benannte in der Zielsetzung explizit erwachsene Patienten und Patientinnen. In der Leitlinie liegen keine expliziten Empfehlungen für Patienten und Patientinnen unter 18 Jahren vor.

Empfehlungen

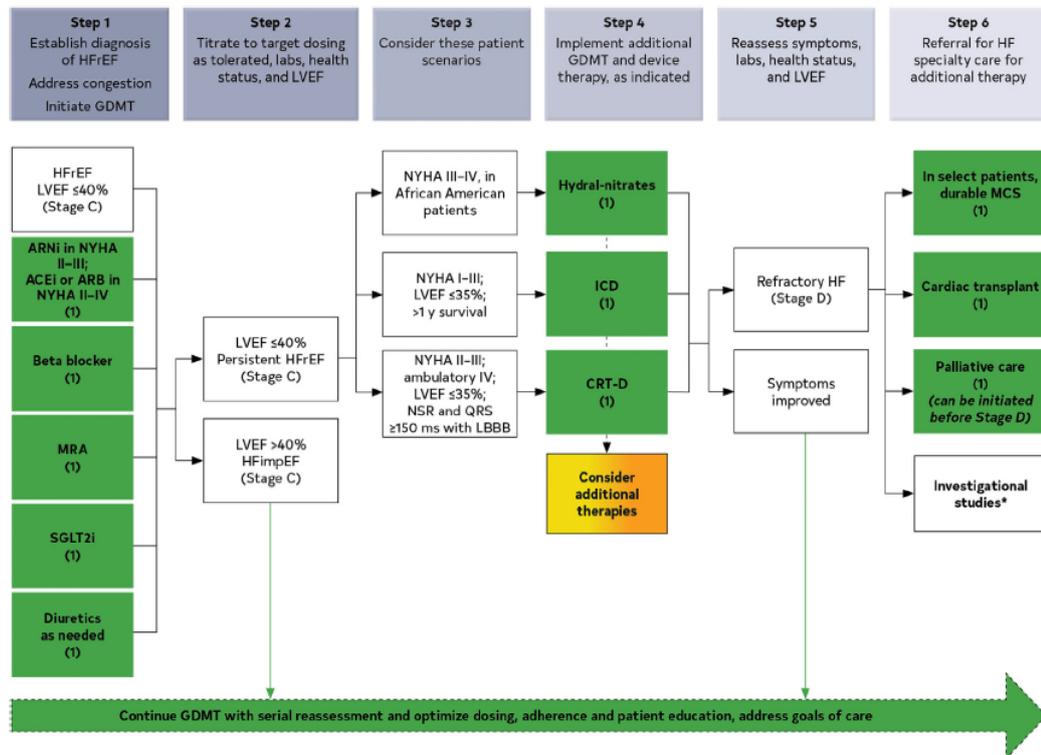


Figure 6. Treatment of HFrEF Stages C and D

Colors correspond to COR in Table 2. Treatment recommendations for patients with HFrEF are displayed. Step 1 medications may be started simultaneously at initial (low) doses recommended for HFrEF. Alternatively, these medications may be started sequentially, with sequence guided by clinical or other factors, without need to achieve target dosing before initiating next medication. Medication doses should be increased to target as tolerated. ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNi, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; COR, Class of Recommendation; CRT, cardiac resynchronization therapy; GDMT, guideline-directed medical therapy; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; hydral-nitrates, hydralazine and isosorbide dinitrate; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LBBB, left bundle branch block; MCS, mechanical circulatory support; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NSR, normal sinus rhythm; NYHA, New York Heart Association; and SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *Participation in investigational studies is appropriate for stage C, NYHA class II and III HF.

Table 14. Drugs Commonly Used for HFrEF (Stage C HF)

Drug	Initial Daily Dose(s)	Target Doses(s)	Mean Doses Achieved in Clinical Trials	References
ACEi				
Captopril	6.25 mg 3 times daily	50 mg 3 times daily	122.7 mg total daily	(19)
Enalapril	2.5 mg twice daily	10–20 mg twice daily	16.6 mg total daily	(3)
Fosinopril	5–10 mg once daily	40 mg once daily	NA	...
Lisinopril	2.5–5 mg once daily	20–40 mg once daily	32.5–35.0 mg total daily	(17)
Perindopril	2 mg once daily	8–16 mg once daily	NA	...
Quinapril	5 mg twice daily	20 mg twice daily	NA	...
Ramipril	1.25–2.5 mg once daily	10 mg once daily	NA	...
Trandolapril	1 mg once daily	4 mg once daily	NA	...
ARB				
Candesartan	4–8 mg once daily	32 mg once daily	24 mg total daily	(20)
Losartan	25–50 mg once daily	50–150 mg once daily	129 mg total daily	(18)
Valsartan	20–40 mg once daily	160 mg twice daily	254 mg total daily	(21)
ARNi				
Sacubitril-valsartan	49 mg sacubitril and 51 mg valsartan twice daily (therapy may be initiated at 24 mg sacubitril and 26 mg valsartan twice daily)	97 mg sacubitril and 103 mg valsartan twice daily	182 mg sacubitril and 193 mg valsartan total daily	(22)
Beta blockers				
Bisoprolol	1.25 mg once daily	10 mg once daily	8.6 mg total daily	(1)
Carvedilol	3.125 mg twice daily	25–50 mg twice daily	37 mg total daily	(23)
Carvedilol CR	10 mg once daily	80 mg once daily	NA	...
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5–25 mg once daily	200 mg once daily	159 mg total daily	(11)
Mineralocorticoid receptor antagonists				
Spirolactone	12.5–25 mg once daily	25–50 mg once daily	26 mg total daily	(6)
Eplerenone	25 mg once daily	50 mg once daily	42.6 mg total daily	(13)
SGLT2i				
Dapagliflozin	10 mg once daily	10 mg once daily	9.8 mg total daily	(8)
Empagliflozin	10 mg once daily	10 mg once daily	NR	(9)
Isosorbide dinitrate and hydralazine				
Fixed dose combination	20 mg isosorbide dinitrate and 37.5 mg hydralazine 3 times daily	40 mg isosorbide dinitrate and 75 mg hydralazine 3 times daily	90 mg isosorbide dinitrate and ~175 mg hydralazine total daily	(10)
Isosorbide dinitrate and hydralazine	20–30 mg isosorbide dinitrate and 25–50 mg hydralazine 3–4 times daily	120 mg isosorbide dinitrate total daily in divided doses and 300 mg hydralazine total daily in divided doses	NA	(24)
I_f Channel inhibitor				
Ivabradine	5 mg twice daily	7.5 mg twice daily	12.8 total daily	(25-27)
Soluble guanylate cyclase stimulator				
Vericiguat	2.5 mg once daily	10 mg once daily	9.2 mg total daily	(28)
Digoxin	0.125–0.25 mg/d (modified according to monogram)	Individualized variable dose to achieve serum digoxin concentration 0.5–<0.9 ng/mL	NA	(29,30)

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CR, controlled release; CR/XL, controlled release/extended release; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; NA, not applicable; NR, not reported; and SGLT2i, sodium glucose cotransporter 2 inhibitor.

7.3.1 Renin-Angiotensin System Inhibition With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE inhibitors) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) or angiotensin receptor–neprilysin inhibitor (ARNi):

In patients with HFrEF and NYHA class II to III symptoms, the use of ARNi is recommended to reduce morbidity and mortality (COR 1, LoE: A)

In patients with previous or current symptoms of chronic HFrEF, the use of ACEi is beneficial to reduce morbidity and mortality when the use of ARNi is not feasible (COR 1, LoE: A)

In patients with previous or current symptoms of chronic HFrEF who are intolerant to ACEi because of cough or angioedema and when the use of ARNi is not feasible, the use of ARB is recommended to reduce morbidity and mortality (COR 1, LoE: A)

In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACEi or ARB, replacement by an ARNi is recommended to further reduce morbidity and mortality (COR 1, LoE: B-R)

Referenzen:

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
2. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998-1007.
3. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-48.
4. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1077-84.
5. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e102272.
6. Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
7. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-18.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
10. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821-8.
11. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
12. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-6.
13. Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB, Stone ER, Simmons WH, Brown NJ. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:532-6.
14. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
15. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both [published correction appears in *N Engl J Med*. 2004;350:203]. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
16. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8.
17. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
18. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.

7.3.2 Beta-Blockers

In patients with HFrEF, with current or previous symptoms, use of 1 of the 3 beta blockers proven to reduce mortality (e.g., bisoprolol, carvedilol, sustained-release metoprolol succinate) is recommended to reduce mortality and hospitalizations (COR 1, LoE: A)

Referenzen:

1. Cardiac Insufficiency Authors. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
2. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
3. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.

7.3.3 Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs). Recommendations for Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs)

In patients with HFrEF and NYHA class II to IV symptoms, an MRA (spironolactone or eplerenone) is recommended to reduce morbidity and mortality, if eGFR is >30 mL/min/1.73 m² and serum potassium is <5.0 mEq/L. Careful monitoring of potassium, renal function, and diuretic dosing should be performed at initiation and closely monitored thereafter to minimize risk of hyperkalemia and renal insufficiency (COR 1, LoE: A)

Referenzen:

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709-17.
2. Pitt B, Remme W, Zannad F. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
3. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11-21.

7.3.5. Hydralazine and Isosorbide Dinitrate. Recommendations for Hydralazine and Isosorbide Dinitrate.

For patients self-identified as African American with NYHA class III-IV HFrEF who are receiving optimal medical therapy, the combination of hydralazine and isosorbide dinitrate is recommended to improve symptoms and reduce morbidity and mortality (COR 1, LoE: A)

Referenzen:

1. Carson P, Ziesche S, Johnson G, et al. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. J Card Fail 1999;5:178-87.
2. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:2049-57.

7.3.9.1. Management of Stage C HF: Ivabradine.

For patients with symptomatic (NYHA class II to III) stable chronic HFrEF (LVEF ≤35%) who are receiving GDMT, including a beta blocker at maximum tolerated dose, and who are in sinus rhythm with a heart rate of ≥70 bpm at rest, ivabradine can be beneficial to reduce HF hospitalizations and cardiovascular death (COR 2a, LoE: B-R)

Referenzen:

1. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-85.
2. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J 2012;33:2813-20.

7.3.9.2. Pharmacological Treatment for Stage C HFrEF: Digoxin

In patients with symptomatic HFrEF despite GDMT (or who are unable to tolerate GDMT), digoxin might be considered to decrease hospitalizations for HF (COR 2a, LoE: B-R)

Referenzen:

1. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525-33.
2. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J 2006;27:178-86.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2023) am 28.09.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
2	((cardiac OR heart OR myocardial) AND (failure* OR decompensat* OR insufficien*)):ti
3	("heart failure"):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Sep 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 28.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023

Konsentierter Standardfilter für die Suche nach Population Kinder in PubMed, Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 13.05.2022

#	Suchfrage
1	heart failure[mh]
2	((cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti] AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti] OR insufficien*[ti])) OR heart failure[tiab])
3	adolesc*[tiab] OR babies[tiab] OR baby*[tiab] OR boy[tiab] OR boyhood*[tiab] OR boys[tiab] OR child*[tiab] OR girl[tiab] OR girlhood*[tiab] OR girls[tiab] OR infan*[tiab] OR juvenile*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR minors*[tiab] OR neonat*[tiab] OR new-born[tiab] OR newborn*[tiab] OR NICU[tiab] OR NICUs[tiab] OR paediat*[tiab] OR pediat*[tiab] OR perinat*[tiab] OR PICU[tiab] OR PICUs[tiab] OR postmatur*[tiab] OR postmenarch*[tiab] OR post menarch*[tiab] OR postnat*[tiab] OR postneonat*[tiab] OR preadolesc*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR prematur*[tiab] OR prepuberty*[tiab] OR prepubescen*[tiab] OR preschool*[tiab] OR preterm*[tiab] OR puberty[tiab] OR pubescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR toddler*[tiab] OR under-age[tiab] OR under-aged[tiab] OR underag*[tiab] OR young*[tiab] OR youth*[tiab] OR adolescent[mh] OR child[mh] OR infant[mh] OR young adult[mh] OR puberty[mh] OR pediatrics[mh]
4	(#1 OR #2) AND #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR

#	Suchfrage
	((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	(#5) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	heart failure[mh]
2	((cardiac[ti] OR heart[ti] OR myocardial[ti]) AND (failure*[ti] OR decompensat*[ti] OR insufficien*[ti])) OR heart failure[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.10.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y.** Beta-blockers for congestive heart failure in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(7):Cd007037. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007037.pub4>.
2. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische Herzinsuffizienz, Langfassung, 3. Auflage, Version 3 [online]. AWMF-Registernummer nvl-006. 09.2021. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2019. [Zugriff: 02.10.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>.
3. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische Herzinsuffizienz, Leitlinienreport, 3. Auflage, Version 3 [online]. AWMF-Registernummer nvl-006. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2021. [Zugriff: 02.10.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/leitlinienreport/herzinsuffizienz-3aufl-vers3-llr.pdf>.
4. **Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al.** 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Card Fail 2022;28(5):e1-e167.
5. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2016. [Zugriff: 02.10.2023]. (SIGN Publication; Band 147). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1083/sign147.pdf>.
6. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure: scoping report [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 02.10.2023]. URL: https://www.sign.ac.uk/media/1484/sign147_scoping_report.pdf.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Abteilung Fachberatung Medizin

Zusatzdokument zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2023-B-256z (Enalapril)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Ergebnisse.....	4
2.1 Leitlinien.....	4
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
HTX	Mechanische Kreislaufersatzverfahren und Herztransplantation
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association

1 Indikation

Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahre.

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Ergebnisse

2.1 Leitlinien

C. Rickers et al., 2015

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie

Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Die Leitlinie ist zum Zeitpunkt der Erstellung der Evidenzsynopse bereits abgelaufen und kann daher nicht im Rahmen der Evidenzsynopse dargestellt werden. Aufgrund limitierter Evidenz zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen wird die LL außerhalb der Synopse zur Information zur Verfügung gestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium sowie Elternvertretung betroffener Patienten und Patientinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit sind dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz sind nicht dargestellt (S2k-LL);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Die Leitlinie ist seit 10/2020 abgelaufen und damit nicht mehr gültig. Sie befindet sich aktuell in Überarbeitung.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angaben

LoE

- Keine Angaben

GoR

- Keine Angaben

Sonstige methodische Hinweise

- Leitlinie seit >5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zurzeit überarbeitet

- Unübersichtliche Abgrenzung zwischen konsentierten Empfehlungen und Hintegrundtext

Empfehlungen

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 Erwachsenendaten nur eingeschränkt möglich ist, sollte auf eine gesunde Lebensweise geachtet werden.⁴ Zur Vermeidung einer Kachexie ist eine ausreichende Kalorienzufuhr notwendig.

Referenzen:

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.
59. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *Jama* 2009;301:1439-50.
60. Budts W, Borjesson M, Chessa M, et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *European heart journal* 2013;34:3669-74.
61. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *European journal of preventive cardiology* 2012;19:1034-65.

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}

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:
 - Arzneistoffe, die im Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem das Angiotensinkonvertierungsenzym hemmen, wie ACE-Hemmstoffe (z.B. Captopril und Enalapril) und Angiotensin-1-Rezeptorblocker (z.B. Losartan).⁶⁶⁻⁶⁸
 - b) Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, 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

[...]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 de höchsten Evidenzgrad beruht

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

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.

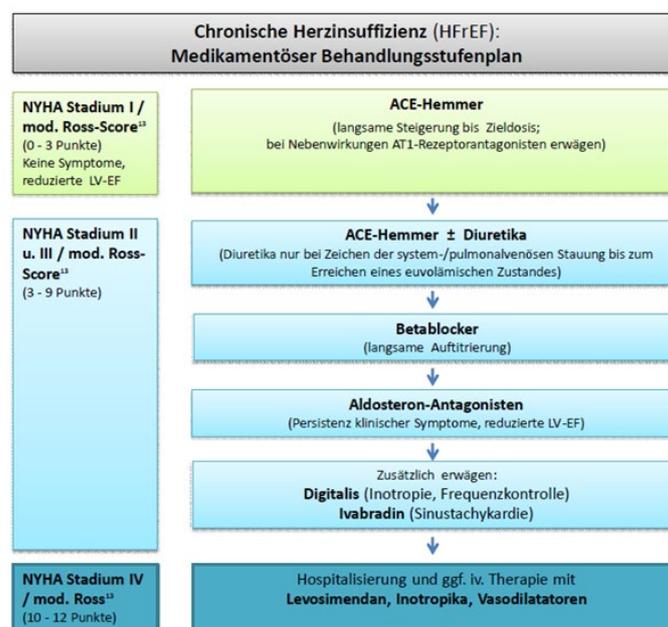


Abb. 1: Flusschema der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

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 Hypertonieanfängsdosis 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	Spirolacton**	FG, NG, SG, 1-18 Jahre	0,5 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 25 mg/d Keine Angaben		Cave: Hyperkaliämie
	Eplerenon**	FG, NG, SG, 1-3 Jahre 4-18 Jahre	0,5 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 25 mg/d		Cave: Hyperkaliämie Geringe Erfahrungen bei pädi. 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 Euvolumie Reduktion bei Beginn / Steigerung des ACE-Hemmer, AT1RB, Betarezeptoren- blocker oder Mineralokorticoidrezeptor- 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	In USA FDA Zulassung ab 2 Monate.
	Hydrochlorothiazid	FG, NG, SG, 1-8 Jahre	1 mg/kg/d in 1-2 ED bzw. max. 25 mg/d		
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/ Kardiostimulanz	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

Referenzen:

- 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.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013;128:1810-52
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. The New England journal of medicine 1987;316:1429-35.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. The New England journal of medicine 1991;325:293-302.
- Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. Journal of the American College of Cardiology 2002;40:1414-21.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patient with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine 1999;341:709-17.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. The New England journal of medicine 2011;364:11-21.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European heart journal 2005;26:215-25.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002;106:2194-9.
- Miyamoto SD, Stauffer BL, Nakano S, et al. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. European heart journal 2014;35:33-41.
- Digitalis Investigation G. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The New England journal of medicine 1997;336:525-33.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. The New England journal of medicine 1991;325:1468-75.

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.

Referenz:

80. Proposed Labeling Vasotec® Tablet January 2012

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/018998s076lbl.pdf.

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}

Referenzen:

13. Laer S, Mir TS, Behn F, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *American heart journal* 2002;143:916-22.

81. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *Jama* 2007;298:1171-9.

82. Highlights of Prescribing Information Coreg® (carvedilol) tablets April 2008
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020297s029lbl.pdf.

83. Froebel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Laer S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009:CD007037.

84. British National Formulary (BNF) for Children. Joint Formulary. Published jointly by BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society (March 2015).

85. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (W/ International Trade Names Index) Taschenbuch – 1. Oktober 2014 von Carol K. Taketomo.

Mineralocorticoidrezeptorantagonisten

Mineralocorticoidrezeptorantagonisten werden entsprechend der Prognoseverbessernden 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. Lebensstag 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 euvolämischen 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

Referenz:

86. Hydrochlorothiazide package insert, TABLETS HYDRODIURIL® (HYDROCHLOROTHIAZIDE) 1998, <http://hypertensionmeds.com/packageinserts/hydrodiuril.pdf>.

Herzwirksame Glykoside

Digoxin besitzt eine Zulassung ab dem 1. Lebensjahr. 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

Referenz:

5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-52.

Levosimendan und Ivabradin

Für den Calciumsensitizer Levosimendan und den IF-Kanalinhistor 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.

Referenz:

87. Paediatric Investigation Plan EMA/203739/2013 for ivabradine (hydrochloride) (Procoralan) (EMA-000628-PIP01-09-M04) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500143714.pdf.

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}

Referenzen:

80. Proposed Labeling Vasotec® Tablet January 2012

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/018998s076lbl.pdf.

81. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *Jama* 2007;298:1171-9.

84. British National Formulary (BNF) for Children. Joint Formulary. Published jointly by BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society (March 2015).

85. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (W/ International Trade Names Index) Taschenbuch – 1. Oktober 2014 von Carol K. Taketomo

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}

Referenzen:

13. Laer S, Mir TS, Behn F, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. American heart journal 2002;143:916-22.

82. Highlights of Prescribing Information Coreg® (carvedilol) tablets April 2008
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020297s029lbl.pdf.

83. Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Laer S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. The Cochrane database of systematic reviews 2009:CD007037.

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 Auswurffraktion 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 Risisikoabwägung zwischen Thrombembolie, Blutungsrisiko und Lebensqualität erfolgen

Referenzen:

87. Paediatric Investigation Plan EMA/203739/2013 for ivabradine (hydrochloride) (Procoralan) (EMA-000628-PIP01-09-M04) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500143714.pdf.

88. Arola A, Tuominen J, Ruuskanen O, Jokinen E. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: prognostic indicators and outcome. *Pediatrics* 1998;101:369-76.

89. Choi SH, Jeong SI, Yang JH, et al. A single-center experience with intracardiac thrombosis in children with dilated cardiomyopathy. *Pediatric cardiology* 2010;31:264-9.

90. Gunthard J, Stocker F, Bolz D, et al. Dilated cardiomyopathy and thrombo-embolism. *European journal of pediatrics* 1997;156:3-6.

91. Hsu DT, Addonizio LJ, Hordof AJ, Gersony WM. Acute pulmonary embolism in pediatric patients awaiting heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;17:1621-5.

92. John JB, Cron SG, Kung GC, Mott AR. Intracardiac thrombi in pediatric patients: presentation profiles and clinical outcomes. *Pediatric cardiology* 2007;28:213-20.

93. Law YM, Sharma S, Feingold B, Fuller B, Devine WA, Webber SA. Clinically significant thrombosis in pediatric heart transplant recipients during their waiting period. *Pediatric cardiology* 2013;34:334-40.

94. McCrindle BW, Karamlou T, Wong H, et al. Presentation, management and outcomes of thrombosis for children with cardiomyopathy. *The Canadian journal of cardiology* 2006;22:685- 90.

95. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e737S-801S.

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 Orientierung 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 schmalen QRS Komplex, die sich einer Schrittmacherimplantation oder einem Wechsel unterziehen müssen und bei denen erwartet wird, dass >40 % der Ventrikelaktionen 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).

Referenzen:

99. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). European heart journal 2013;34:2281-329.

100. Janousek J, Ruschewski W, Paul T. 21 B Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen - Indikation zur ICD Therapie. Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 23.03.2010. www.kinderkardiologie.org.

101. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society 2014;11:e102-65.

102. Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E, Soumis F, Megelas M, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. Pediatric cardiology 1979;80;1:123-31.

5.6.2 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)

Die Indikationen zu einer ICD-Therapie werden in separaten bereits erschienenen Leitlinie 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

Referenz:

78. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. The Canadian journal of cardiology 2013;29:1535-52.

Referenzen

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK). Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter; S2k-Leitlinie, Langfassung Version [online]. AWMF-Registernummer 023-006. Berlin: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. [Zugriff: 02.10.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-006>.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-256-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	12. Oktober 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern ab Geburt bis < 18 Jahre
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Auf Nachfrage wurde die Fragestellung durch den G-BA spezifiziert: Gegenstand ist die chronische Herzinsuffizienz bzw. chronische Linksherzinsuffizienz.</p> <p>Die Ursachen der chronischen Linksherzinsuffizienz sind im Kindes- und Jugendalter vielschichtiger als bei Erwachsenen. Als Ursache kommen infrage: <i>strukturelle Herzerkrankungen mit Volumenbelastung</i> durch Links-Recht-Shunt (z. B. Ventrikelseptumdefekt, offener Ductus arteriosus) oder Klappeninsuffizienzen (z. B. Aorteninsuffizienz), oder <i>strukturelle Herzerkrankungen mit Druckbelastung</i> durch Linksherzobstruktion (z. B. kritische Aortenstenose) bzw. Rechtsherzobstruktion (z. B. kritische Pulmonalstenose). Neben komplexen angeborenen Herzfehlern (z. B. funktionell univentrikuläres Herz) sind auch Herzerkrankungen wie Kardiomyopathien, Herzmuskelbeteiligung bei angeborenen Störungen der Muskelfunktion und Myokarditis Ursache einer chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter (1;2).</p> <p>Aufgrund der Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes und der unterschiedlichen Ätiologie ist die Entwicklung therapeutischer Strategien bei Kindern schwieriger als bei Erwachsenen. Es fehlt auch die Evidenz für den Einsatz einzelner Arzneimittel, die bei Erwachsenen zur Therapie der Herzinsuffizienz zugelassen sind. Die Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie für pädiatrische Herzinsuffizienz in Artikeln und Leitlinien werden aus Studien an Erwachsenen extrapoliert (1-3). Es fehlen valide Daten zur Evidenz und deshalb kam und kommt es nicht zur Zulassung dieser Wirkstoffe in der Indikation Herzinsuffizienz für diese Altersgruppe. Trotzdem werden die Medikamente bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz regelmäßig eingesetzt. Leider kommt es trotz aller verfügbaren Behandlungen nicht selten zu einer Progression bis hin zum terminalen Herzversagen (Tod bzw. Herztransplantation).</p> <p>Die Therapieoptionen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen stammen nahezu alle aus Analogieschlüssen von Studien bei Erwachsenen. So</p>

werden im Kindesalter bei chronischer Herzinsuffizienz Medikamente eingesetzt, die den peripheren Widerstand senken, damit das geschwächte Herz eine bessere Auswurfleistung hat. An erster Stelle werden Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren) eingesetzt. Obwohl weit verbreitet, ist die Therapie mit ACE-Inhibitoren durch keine randomisierte, kontrollierte Studie validiert, die ein längeres Überleben bei Kindern und Jugendlichen mit symptomatischer Herzinsuffizienz durch die Therapie aufzeigt (1;2;4). Die deutsche Leitlinie (1) wird aktuell überarbeitet.

Die Reihenfolge der Arzneistoffklassen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern ist den Empfehlungen bei Erwachsenen ähnlich (1):

1. ACE-Hemmstoffe: First-Line-Therapie, langsame Steigerung bis Zieldosis; bei Nebenwirkungen Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten erwägen;
2. Betarezeptorblocker: langsame Auftitrierung;
3. Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten: bei Persistenz klinischer Symptome und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (1;2;5).

Bei Salz- und Wasserretention kommen zudem Diuretika zum Einsatz.

Der ACE-Hemmer **Captopril** ist zugelassen zur Therapie der arteriellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz und zur Behandlung einer diabetischen Nephropathie mit Makroproteinurie bei Typ-1-Diabetikern (6). Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Captopril bei Kindern und Jugendlichen sind nicht vollständig ermittelt. Deshalb sollte die Anwendung von Captopril bei Kindern und Jugendlichen unter sorgfältiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Die Anfangsdosis von Captopril beträgt ca. 0,3 mg/kg Körpergewicht. Bei Patienten, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind, wie Kinder mit Niereninsuffizienz, Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge, die eine geringere Nierenfunktion als ältere Kinder und Erwachsener aufweisen, sollte die Anfangsdosis nur 0,15 mg/kg Körpergewicht betragen. Im Allgemeinen wird Captopril Kindern dreimal täglich verabreicht; Dosis und Dosierungsintervall sollten jedoch individuell an das Ansprechen des Patienten angepasst werden (6).

Enalapril ist bei Erwachsenen zugelassen zur Therapie der arteriellen Hypertonie und der symptomatischen Herzinsuffizienz (7). Enalapril ist bei pädiatrischen Patienten über sechs Jahren mit arterieller Hypertonie zugelassen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und 5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht \geq 50 kg. Enalapril wird einmal täglich angewendet. Die Dosierung sollte gemäß den Erfordernissen des Patienten angepasst werden, wobei ein Maximum von 20 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und von 40 mg/Tag für Patienten \geq 50 kg nicht überschritten werden sollte.

Eine Studie mit verschiedenen Dosierungen von Enalapril (oral 0,07–0,14 mg/kg Körpergewicht pro Tag) beschreibt bei 40 hypertonen Mädchen und Jungen im Alter von zwei Monaten bis zu 16 Jahren die Pharmakokinetik (7). Insgesamt ergab diese Studie bezüglich der Pharmakokinetik von Enalaprilat (der aktiven Form von Enalapril) keine größeren Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. Die Beziehung zwischen der aus Erwachsenenstudien extrapolierten Dosis und der Pharmakokinetik wurde kürzlich extensiv untersucht, auch im Rahmen einer geplanten PUMA-Zulassung (8-10). Die Kinder erhielten acht Wochen lang Enalapril in einer orodispersiblen Darreichungsform (Minitabletten) gemäß einem altersangepassten Dosierungsschema. Das primäre Ziel war die Beschreibung der Pharmakokinetik von Enalapril und seines aktiven Metaboliten Enalaprilat (10). Von 102 Patienten wurden 89 Patienten (n = 26 mit dilatativer Kardiomyopathie; n = 63 mit angeborenem Herzfehler) in die Studie eingeschlossen und die Kinetik von Enalapril und Enalaprilat bestimmt. Die verwendeten Dosierungsschemas schienen gut vertragen zu werden und führten zu keinen signifikanten arzneimittelbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Analyse der Pharmakokinetik

und das Fehlen schwerwiegender Nebenwirkungen die Anwendung von Enalapril mit der untersuchten Minitablette rechtfertigen. Allerdings wurde die Wirksamkeit von Enalapril hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte leider nicht untersucht.

Die akuten hämodynamischen Wirkungen von ACE-Hemmern auf Links-Rechts-Shunts wurden in drei Studien mit acht bis zwölf Kindern untersucht (2). Sechs Beobachtungsstudien mit 12 bis 63 Patienten berichten über positive Wirkungen von ACE-Hemmern auf Gewichtszunahme, Atemfrequenz und Überlebensrate nach ein und zwei Jahren, wenn der Wirkstoff zusätzlich zur konventionellen Therapie verabreicht wird (2). In einer großen randomisierten, kontrollierten Studie mit 230 Säuglingen mit Single-Ventrikel besserte die Gabe von Enalapril (Zieldosis 0,4 mg/kg Körpergewicht pro Tag) gegenüber Placebo zwar das somatische Wachstum, aber die Ventrikelfunktion oder der Schweregrad der Herzinsuffizienz änderten sich nicht (11). Die Therapie mit Enalapril war aber recht sicher (12). So unterschied sich die Inzidenz von Hyperkaliämie und Neutropenie nicht zwischen den Gruppen. Eine Nierenfunktionsstörung trat bei 3 % der Enalapril-Gruppe und bei keinem der Placebo-Patienten auf, war aber statistisch nicht signifikant. In beiden Gruppen wurden häufig schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet, und es gab keinen Unterschied in der Häufigkeit von Herztransplantationen oder Todesfällen zwischen den Gruppen.

In einer webbasierten Umfrage zur medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, an der 100 Ärztinnen und Ärzte aus 100 Krankenhäusern in 27 europäischen Ländern teilnahmen, gaben alle Teilnehmer an, ACE-Hemmer zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei dilatativer Kardiomyopathie verschrieben zu haben (100 %) (13). Bei angeborenen Herzfehlern waren es 97 % und bei univentrikulärer Hämodynamik 87 %. Bei Neugeborenen setzten 26 % der Befragten ACE-Hemmer ein. Captopril wurde am häufigsten bei Neugeborenen eingesetzt (73 %), aber auch bei Säuglingen und Kleinkinder (66 %), während Enalapril bei Kindern (56 %) und Jugendlichen (58 %) dominierte (13). Die angegebenen Anfangs- und Erhaltungsdosen schwankten stark. Damit sind ACE-Hemmer, eingesetzt ohne Zulassung (off-label), eine entscheidende Therapieoption bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (Tabelle 1). Dabei ist eine Kombinationstherapie mit anderen Wirkstoffen nicht selten.

Tabelle 1: In der Leitlinie empfohlene Dosierungen von ACE-Inhibitoren bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz (1)

Wirkstoff	Alter	Start-Dosis (mg/kg pro Tag)	Ziel-Dosis (mg/kg pro Tag)	Einzeldosis pro Tag
Captopril	0–1 Jahre	0,15	2–3	3
	1–18 Jahre	0,15; max. 18,75 mg	2–3; max. 150 mg	3
Enalapril	> 4 Wochen	0,05	0,5	1–2
	1–18 Jahre	0,05; max. 2,5 mg	0,5; max. 40 mg	1–2

Angiotensin 1-Rezeptorantagonisten wie Candesartan, Losartan und Valsartan werden zwar als Ersatz für ACE-Hemmstoffe (z. B. bei unerwünschten Nebenwirkungen) in der Indikation Herzinsuffizienz in den pädiatrischen Leitlinien empfohlen, die Dosisempfehlungen sind aber nicht durch Studien mit Kindern belegt, sondern aus Daten bei Erwachsenen extrapoliert (1;3). Einzig für Valsartan gibt es eine Phase-2-Studie, aber in der Indikation hypertrophe Kardiomyopathie (14). Neben ACE-Inhibitoren werden Betablocker zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern eingesetzt.

Metoprolol (Beloc-Zok®) ist unter anderem zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der Hypertonie, der chronisch stabilen koronaren Herzkrankheit und der schnellen Formen der

Herzrhythmusstörungen, sowie bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren zur Behandlung der arteriellen Hypertonie (15). Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern ab sechs Jahren beträgt einmal täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht.

Bisoprolol (Bisoprolol-AbZ 2,5 mg Tabletten) ist zugelassen zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, der stabilen chronischen Angina pectoris und der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika (16). Für Kinder und Jugendliche gibt es wegen fehlender Daten keine Zulassung. Aber es wird in mehreren kinder-kardiologischen Zentren in Deutschland als Betablocker der Wahl eingesetzt.

Carvedilol (Carvedilol-ratiopharm® 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg Filmtabletten) ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, der chronisch stabilen Angina pectoris und als zusätzliche Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer stabiler Herzinsuffizienz (17). Bei Kindern und Jugendlichen gibt es laut Fachinformation keine Erfahrungen.

Ein Cochrane-Review aus dem Jahre 2020 bewertete die Wirkung von Betablockern bei Kindern mit chronischer Herzinsuffizienz und kam zu dem Schluss, dass die eingeschlossenen Studien keinen signifikanten Unterschied in der Sterblichkeit oder Notwendigkeit einer Herztransplantation zwischen der Betablocker- und der Kontrollgruppe zeigten (18). Insgesamt wurden sieben Studien mit 420 Teilnehmern betrachtet, vier davon sehr klein mit jeweils 20 bis 30 Kindern und zwei größere Studien mit jeweils 80 Kindern. Sie zeigten eine Verbesserung der dekompensierten Herzinsuffizienz unter Betablockertherapie. Eine größere Studie untersucht randomisiert gegen Placebo mit einem kombinierten Endpunkt bezüglich der Herzinsuffizienz (19). Bei der Mehrheit der Teilnehmer (59 %) war die der Herzinsuffizienz durch eine dilatative Kardiomyopathie bedingt; bei 27 % handelte es sich um einen angeborenen Herzfehler mit einem systemischen Ventrikel, der kein linker Ventrikel war; und bei 14 % handelte es sich um einen angeborenen Herzfehler mit einem dysfunktionalen systemischen linken Ventrikel. Carvedilol (Carvedilol n = 106 (0,2 oder 0,4 mg/kg pro Tag vs. Placebo n = 54) zeigte keine klinische Verbesserung der Herzinsuffizienzparameter bei den Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter: 1,8 bis 3,6 Jahre in den unterschiedlichen Gruppen).

Mit Betablockern wurden keine signifikanten unerwünschten Ereignisse berichtet, abgesehen von einer Episode eines kompletten Herzblocks. Eine Metaanalyse der Daten zur linksventrikulären Ejektionsfraktion und Verkürzungsfraktion zeigte eine sehr geringe Verbesserung mit Betablockern. Die Charakteristika der Patienten aus vier weiteren prospektiv randomisiert kontrollierten Studien sind sehr unterschiedlich: Carvedilol bei Kardiomyopathien (n = 40) (20), Carvedilol bei linksventrikulärer Dysfunktion vor Herztransplantation (n = 14) (21), Propranolol bei Säuglingen mit Links-Rechts-Shunt-Defekten (n = 10) (22), Bisoprolol bei Kindern mit operierter Fallot-Tetralogie (n = 13) (23).

Aber sieben Beobachtungsstudien zeigten ausnahmslos eine Verbesserung der klinischen Scores und Echoparameter (insgesamt 199 Patienten aus sieben Studien mit sechs bis 53 Patienten) (2). Die Studienpopulation war homogener (fünf Studien mit dilatativer Kardiomyopathie und eine mit kardialer Beteiligung bei Muskeldystrophie Duchenne). Die siebte Studie betraf Patienten mit univentrikulärem Herzen (2).

Somit fehlt für Betablocker wie für ACE-Inhibitoren die notwendige valide Evidenz, um Betablocker bei Kindern mit dekompensierter Herzinsuffizienz zu empfehlen oder gar davon abzuraten. Es können auch keine validen Dosisempfehlungen gegeben werden. Die spärlichen verfügbaren Daten deuteten jedoch darauf hin, dass Kinder mit kongestiver Herzinsuffizienz davon profitieren könnten.

Während Carvedilol in den USA beliebt ist, wird in Deutschland in den Kinderherzzentren oft Bisoprolol oder Metoprolol verwendet (Tabelle 2).

Tabelle 2: In der Leitlinie empfohlenen Dosierungen für Betablocker bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz (1)

Wirkstoff	Alter	Start-Dosis (mg/kg pro Tag)	Ziel-Dosis (mg/kg pro Tag)	Einzel-dosis pro Tag
Metoprolol	0–1 Jahre	0,2	2	2
	1–18 Jahre	0,25	2	2
Bisoprolol	> 4 Wochen	0,05	0,4	1
	1–18 Jahre	0,05; max. 1,25 mg	0,4; max. 20 mg	1

Neben Betablockern und ACE-Inhibitoren werden zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen in den Leitlinien auch Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten empfohlen (1;2) (Tabelle 3).

Spirolacton ist zugelassen zur Behandlung des primären Hyperaldosteronismus, sofern nicht eine Operation angezeigt ist und zur Behandlung von Ödemen und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen (24). Es gibt für Kinder und Jugendliche keine klinischen Studiendaten, aber in der Fachinformation werden folgende Dosierungen aus Leitlinien angegeben:

- Neugeborene: 1–2 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 7 mg/kg täglich bei resistentem Aszites;
- Kinder ab 1 Monat bis 12 Jahre: 1–3 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich bei resistentem Aszites;
- Jugendliche von 12 bis 18 Jahren: 50–100 mg täglich, aufgeteilt in 1–2 Einzeldosen; bis zu 9 mg/kg täglich (maximal 400 mg täglich) bei resistentem Aszites (24).

Für Spirolacton gibt es nur kleine Beobachtungsstudien aus dem letzten Jahrhundert, aber keine prospektive Studie mit klar definierten Endpunkten zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit; damit ist die Datenlage sehr begrenzt (2).

Eplerenon ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt und zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie bei Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität (25). Für Eplerenon werden in der Fachinformation Daten bei Kindern mit arterieller Hypertonie berichtet (25). In einer zehnwöchigen Studie an vier bis 16 Jahre alten Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie (n = 304) bewirkte Eplerenon in Dosen (25 mg täglich bis 100 mg täglich) entsprechend der Dosierung bei Erwachsenen keine effektive Blutdrucksenkung. In dieser Studie sowie in einer Sicherheitsstudie über ein Jahr wurde bei 149 Kindern und Jugendlichen (Altersbereich: fünf bis 17 Jahre) ein Sicherheitsprofil erhoben, das vergleichbar mit dem von Erwachsenen war (25).

Ein populationspharmakokinetisches Modell für die Eplerenon-Konzentrationen aus zwei Studien an 51 pädiatrischen Probanden mit Hypertonie im Alter von vier bis 16 Jahren ergab, dass das Körpergewicht einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Verteilungsvolumen von Eplerenon hat, nicht jedoch auf dessen Clearance (25).

Tabelle 3: In der Leitlinie empfohlenen Dosierungen von Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz (1)

Wirkstoff	Alter	Start-Dosis (mg/kg pro Tag)	Ziel-Dosis (mg/kg pro Tag)	Einzel-dosis pro Tag
Spironolacton	0–18 Jahre	0,5; max. 25mg	0,5; max. 25 mg	1
Eplerenon	4–18 Jahre	0,5; max. 25 mg	0,5; max. 25 mg	1

Furosemid wird vorwiegend bei akuter Überwässerung, oft nur passager, eingesetzt.

Furosemid (Furosemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten) ist zugelassen zur Behandlung von Ödemen infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber, Ödemen infolge Erkrankungen der Nieren, bei Ödemen infolge Verbrennungen und bei Arterieller Hypertonie (26). Die Dosierung sollte individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Kinder erhalten im Allgemeinen 1–2 mg/kg Furosemid und Tag, höchstens 40 mg Furosemid pro Tag (26).

Da die Studienlage bei Kindern und Jugendlichen hinsichtlich des validen Endpunkts terminales Herzversagen (Tod oder Herztransplantation) in den oben genannten Studien nicht erreicht werden konnten, wurde für weitere Studien alternative Studiendesigns entwickelt. Zum einen wurde ein alternativer Endpunkt im Sinne eines patientenrelevanten symptomorientierten Scores verwendet und zum anderen nicht gegen Placebo getestet, sondern die Wirksamkeit einer Kombination von Sacubitril mit Valsartan gegen Enalapril geprüft (27).

Für den Score mit einem globalen Rangendpunkt (global rank primary endpoint) werden die Patienten in die fünf Kategorien basierend auf klinischen Ereignissen wie Tod, dringende Herztransplantation, mechanische Lebenserhaltung mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), Verschlechterung der Herzinsuffizienz nach der NYHA/Ross-Klassifizierung und von Patienten berichteten Ergebnissen eingeteilt. Zu den vom Patienten gemeldeten Ergebnissen für den primären Endpunkt gehören der Patient Global Impression of Severity (PGIS) und das Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL, Untergruppe der Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit) (27;28).

Anhand der Bewertung mit der erreichten Punktzahl konnte in der PANORAMA-HF-Studie gezeigt werden, dass die Kombination von Sacubitril und Valsartan bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter systemischer linksventrikulärer systolischer Funktion der Behandlung mit Enalapril leicht überlegen war (28;29). Zudem wurde anders als in früheren pädiatrischen Studien zur Behandlung der Herzinsuffizienz eine relativ homogene pädiatrische Population rekrutiert. Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel, einem einzigen Ventrikel und Patienten mit restriktiver oder hypertrophischer Kardiomyopathie wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieses Studienansatzes führten dann zur Zulassung für Kinder und Jugendliche ab einem Jahr.

Die Kombination **Sacubitril/Valsartan** (Entresto® Filmpillen) ist unter anderem zugelassen bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion (29). Die Dosierung erfolgt in einem Titrationsschema (Tabelle 4).

In der Zulassungsstudie (PANORAMA-HF) wurden in einer multinationalen, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie 375 pädiatrische Patienten im Alter von einem Monat bis unter 18 Jahren mit Herzinsuffizienz aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion (LVEF \leq 45 % oder Verkürzungsfraktion \leq 22,5 %) im Vergleich von Sacubitril/Valsartan mit Enalapril über 52 Wochen untersucht. Vor der Studienteilnahme wurden die Patienten in der Regel mit ACE-

Hemmern/Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten (93 %), Betablockern (70 %), Aldosteron-antagonisten (70 %) und Diuretika (84 %) behandelt.

Im Vergleich zum Ausgangswert änderten sich in der Woche 52 folgende Parameter (Sacubitril/Valsartan vs Enalapril):

- NYHA/ROSS-Funktionsklassen: verbessert bei 37,7 % vs. 34,0 %; unverändert bei 50,6 % vs. 56,6 %; verschlechtert bei 11,7 % vs. 9,4 %.
- PGIS-Scores: verbessert bei 35,5 % vs 34,8 %; unverändert bei 48,0 % vs 47,5 %; verschlechtert bei 16,5 % vs 17,7 %.

Insgesamt ist die Wirksamkeit statistisch gezeigt, aber der Therapieeffekt scheint nicht groß zu sein. Die Odds-Ratio anhand des primären "Global Rank"-Endpunkts beträgt 0,907 (0,72–1,14).

Tabelle 4: Empfohlene Dosistitration von Sacubitril/Valsartan für Kinder und Jugendliche ab einem Jahr (29)

Körpergewicht	Halbe Anfangsdosis*	Anfangsdosis	Zwischendosis	Zieldosis
Zweimal täglich zu verabreichen				
< 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
> 40 – < 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg
> 50 kg	24 mg/26 mg	49 mg/51 mg	72 mg/78 mg	97 mg/103 mg

* Die Hälfte der Anfangsdosis wird empfohlen für Patienten, die keinen ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) eingenommen oder niedrige Dosierungen dieser Arzneimittel angewendet haben, Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 60 ml/ min/1,73 m²) und Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (siehe spezielle Patientengruppen).

[#] 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg und 3,1 mg/kg bezieht sich jeweils auf die Gesamtmenge ist von Sacubitril und Valsartan und ist als Granulat zu verabreichen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen erfolgt derzeit bei mangelnder Evidenzlage und fehlender Zulassung. Es ist wichtig zu unterscheiden, welche Grundkrankheit die Herzinsuffizienz verursacht hat (angeborene Herzfehler, unzureichender Erfolg einer operativen Korrektur, dilatative oder restriktive Kardiomyopathie, Herzmuskelbeteiligung bei genetischen Muskelerkrankungen und Stoffwechseldefekten, Myokarditis). Leider ist es auch dem Pediatric Heart Network in den USA bisher nicht gelungen, ausreichend große, homogene Patientengruppen in klinische Studien einzubeziehen, die konsistente Schlussfolgerungen zulassen. Deswegen ist die medikamentöse Behandlung als Extrapolation von Ergebnissen der Studien an Erwachsenen bei Kindern und Jugendlichen als Off-label-Anwendung leider als Standard anzusehen. In kaum einer anderen Subspezialität der Kinder- und Jugendmedizin, vielleicht mit Ausnahme der Neonatologie, werden so viele Pharmaka außerhalb der Zulassung eingesetzt wie in der Kinderkardiologie.

Ein Beispiel wie neue Wirkstoffe bei Kindern mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden, ist **Dapaglifozin**, ein oral zu applizierendes Antidiabetikum zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, das bei

Kinder und Jugendliche zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ab einem Alter von zehn Jahren und bei erwachsenen Patienten unter anderem auch zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz zugelassen ist (30).

In einer monozentrischen Studie mit 38 pädiatrischen Herzinsuffizienzpatienten im medianen Alter von 12,2 Jahre (Interquartilbereich 6,2–17,5) wurde über den Einsatz von Dapagliflozin zusätzlich zur üblichen medikamentösen Standardtherapie (Sacubitril/Valsartan, Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten und Schleifendiuretikum) berichtet (31). Die meisten Patienten hatten eine dilatative Kardiomyopathie (68,4 %) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 40 % oder weniger (65,8 %). Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin betrug für die gesamte Kohorte 130 Tage (IQR 76–332). Der Surrogatparameter BNP sank im Mittel von 222 auf 166 pg/ml ($p = 0,04$) bei der letzten klinischen Nachuntersuchung, also keine eindrucksvolle Wirkung. Die Klassifikation der Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) verbesserte sich bei 5/38 (13,2 %), verschlechterte sich bei 5/38 (13,2 %) und blieb bei 28/38 (73,6 %) unverändert. In einer Untergruppe von 16 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die Dapagliflozin im Median 313 Tage lang erhielten (IQR 191–414), stieg die mittlere linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) signifikant von 32 auf 37,2 % ($p = 0,006$). Als mögliches Sicherheitsrisiko wurde eine symptomatische Harnwegsinfektion bei sechs von 38 Patienten (15,8 %) beschrieben. Die Daten wurden retrospektiv analysiert und anonymisiert, damit auf die Notwendigkeit einer Einwilligung nach Aufklärung verzichtet werden konnte (31).

In einer Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Pulmonale Hypertonie“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) wurde die dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von Medikamenten zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie und deren Erstattung bei Kindern gefordert, ohne dass valide Studien bei Kindern vorliegen (32). Dieser Umstand betont die schwierige Datenbasis bei Medikamentenanwendungen für Kinder und Jugendliche in der Kinderkardiologie.

Referenzliste:

1. Rickers C, Lärer S, Diller GP et al.: S2k-Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-006l_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 6. Oktober 2023). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, AWMF-Register-Nr. 023/006. Stand: Oktober 2015 (nicht mehr gültig; zurzeit in Überarbeitung).
2. Schmaltz AA: Chronic congestive heart failure in infancy and childhood: new aspects of diagnosis and treatment. *Klin Padiatr* 2015; 227: 3-9.
3. Weisert M, Su JA, Menteeer J, Shaddy RE, Kantor PF: Drug Treatment of Heart Failure in Children: Gaps and Opportunities. *Paediatr Drugs*. 2022; 24: 121-136.
4. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A et al.: Children's Heart Failure Study Group: Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 1535-1552.
5. Masarone D, Valente F, Rubino M et al. Pediatric heart failure: A practical guide to diagnosis and management. *Pediatr Neonatol* 2017; 58: 303-312.
6. AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Captopril AbZ 12,5 mg Tabletten“. Stand: Juli 2019.

7. AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Enalapril-CT 5 mg/10 mg/20 mg Tabletten“. Stand Juli 2020.
8. Smeets NJL, Schreuder MF, Dalinghaus M et al.: Pharmacology of enalapril in children: a review. *Drug Discov Today* 2020; 15: 1957-1970.
9. Faisal M, Cawello W, Laeer S: LENA Consortium: Clinical pharmacokinetics of enalapril and enalaprilat in pediatric patients – a systematic review. *Front Pediatr* 2021; 9: 611322.
10. Laeer S, Cawello W, Burckhardt BB et al.: Enalapril and enalaprilat pharmacokinetics in children with heart failure due to dilated cardiomyopathy and congestive heart failure after administration of an orodispersible enalapril minitab (LENA-Studies). *Pharmaceutics* 2022; 14: 1163.
11. Hsu DT, Zak V, Mahony L et al.: Enalapril in infants with single ventricle. Results of a multicenter randomized trial. *Circulation* 2010; 122: 333-340.
12. Mathur K, Hsu DT, Lamour JM, Aydin SI: Safety of enalapril in infants: data from the Pediatric Heart Network Infant Single Ventricle Trial. *J Pediatr* 2020; 227: 218-223.
13. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H et al. Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3: e000365.
14. Ho CY, Day SM, Axelsson A et al. Valsartan in early-stage hypertrophic cardiomyopathy: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2021; 27: 1818-1824.
15. RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.: Fachinformation „Beloc-Zok®“. Stand: Oktober 2020.
16. AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation „Bisoprolol-AbZ 2,5 mg Tabletten“. Stand: Juni 2022.
17. Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Carvedilol-ratiopharm® 6,25 mg/12,5 mg/25 mg Tabletten“. Stand: Mai 2014.
18. Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y: Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; Issue 7: CD007037.
19. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT et al.: Carvedilol for children and adolescents with heart failure -a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1171-1179.
20. Huang M, Zhang X, Chen S et al.: The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 680-685.
21. Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C et al.: Delisting of infants and children from heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2034-2038.
22. Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Hilgers R et al.: Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease. The CHF-PRO- INFANT Trial. *Int J Cardiol* 2001; 79: 167-173.
23. Norozi K, Bahlmann J, Raab B et al.: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of beta-blockade in patients who have undergone surgical correction of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2007; 17: 372-379.
24. Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Spironolacton-ratiopharm® Tabletten“. Stand: Januar 2022.
25. Ratiopharm GmbH: Fachinformation „Eplerenon-ratiopharm® 25 mg, 50 mg Filmtabletten“. Stand: August 2020.
26. Ratiopharm GmbH: Fachinformation Furosemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten. Stand September 2020.
27. Shaddy R, Canter C, Halnon N et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study). *Am Heart J* 2017; 193: 23-34.

28. Shaddy R, Burch M, Kantor PF et al. Baseline Characteristics of Pediatric Patients With Heart Failure Due to Systemic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the PANORAMA-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2023; 16: e009816.
29. Novartis Europharm Limited: Fachinformation Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln“. Stand: Juni 2023.
30. AstraZeneca AB: Fachinformation Forxiga® 5 mg und 10 mg Filmtabletten“. Stand: Februar 2023.
31. Newland DM, Law YM, Albers EL et al. Early Clinical Experience with Dapagliflozin in Children with Heart Failure. *Pediatr Cardiol* 2023; 44: 146-152.
32. Hansmann G, Apitz C, Humpl T et al. Dringende Notwendigkeit des Off-label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck). Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK). *Monatsschr Kinderheilkd* 2020; 168: 733-738.