



**Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz**

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

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 28.10.2015

**1 Geltungsbereich**

Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter

**2 Definition – Klassifikation – Basisinformation**

**2.1 Definition**

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

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

**2.2 Terminologie bezogen auf die LV – Auswurffraktion (EF)**

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

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

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

**2.3 Ätiologie**

Ursachen für die Herzinsuffizienz sind:

A) Strukturelle Herzerkrankungen:

Volumenbelastung

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

#### Druckbelastung

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

#### Komplexe angeborene Herzfehler

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

#### B) funktionelle Herzerkrankung

- Primäre und sekundäre Kardiomyopathien
- Entzündliche Herzerkrankungen

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

### 2.4 Epidemiologie

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

### 3 Leitsymptome – Klassifikation

Die Leitsymptome der Herzinsuffizienz weisen im Kindesalter altersspezifische Besonderheiten auf.

**Tabelle 1:** Wegweisende Symptome für die Diagnose bei Kindern.

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

Folgende klinische Befunde charakterisieren die Herzinsuffizienz bei Kindern:

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

Entsprechend des Schweregrads der Symptome wird die Herzinsuffizienz bei Erwachsenen gemäß der NYHA Klassifikation in die Klassen I-IV eingeteilt.<sup>5,10</sup> Diese Klassifikation ist unzureichend bei Säuglingen und Kindern, so dass verschiedene Modifikationen entwickelt wurden. Die Klassifikation von Ross<sup>11</sup> wurde 1987 eingeführt und hat in den darauffolgenden Jahren weitere Modifikationen durch unterschiedliche Autoren erfahren.<sup>12-14</sup> Die Klassifikation von Læer et al.<sup>13</sup> beurteilt den Schweregrad der Herzinsuffizienz von Kindern in vier verschiedenen Altersgruppen bezüglich fünf verschiedener Symptome bzw. Befunde mit einem Punktesystem (Tab. 2). Diese Klassifikation hat wegen ihrer Praktikabilität und der guten Aussagekraft eine weite Verbreitung erfahren.

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

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

Einteilung des Schweregrades:

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

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

## 4 Diagnostik

### 4.1. Zielsetzung

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

### 4.2. Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie stellt einen unverzichtbaren Teil der Primärdiagnostik der systolischen oder diastolischen Herzinsuffizienz dar. Sie sollte unverzüglich durchgeführt werden, um einen möglichen strukturellen Herzfehler auszuschließen und um die Ausprägung der (Pump)funktionseinschränkung zu beurteilen. Wiederholte Echokardiographien sind sinnvoll zur Verlaufskontrolle, u.a. zur Einschätzung von Therapieeffekten<sup>15-17</sup> oder bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Kardiomyopathie (z.B. neuromuskulär, metabolisch oder nach Anthrazyklin-Therapie).<sup>18-20</sup>

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

#### Basisuntersuchung:

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

#### Zusätzliche Untersuchungen:

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

### 4.3 EKG

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

### 4.4 Langzeit-EKG

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

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

### 4.5 Röntgen- Thorax

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

### 4.6 Magnetresonanztomographie (MRT)

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

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

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

#### 4.7 Computertomographie (CT)

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

#### 4.8 Laboruntersuchungen/Biomarker

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

**Tabelle 4:** Laborparameter bei Herzinsuffizienz

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

#### Kardiale Biomarker

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

#### 4.9 Belastungstests

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

##### 4.9.1 Spiroergometrie

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

Spezifische Indikationen für eine spiroergometrischen Untersuchung sind:

1. Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit
2. die Evaluation der vermeintlich asymptomatischen Herzinsuffizienz,

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

Die Belastung kann entweder auf dem Laufband oder fahrradergometrisch erfolgen. Beide Verfahren haben spezifische Vor- und Nachteile.<sup>53</sup> Für beide Belastungsformen sind differenzierte Empfehlungen publiziert worden<sup>54</sup> und Belastungsprotokolle für Kinder und Jugendliche verfügbar.\*<sup>1</sup>

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

#### Erforderliche Messwerte:

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

#### Fakultative Messwerte:

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

#### **4.9.2 6-Minuten Gehstest**

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

#### **4.10 Herzkatheteruntersuchung**

Die Diagnose Herzinsuffizienz alleine stellt keine Indikation zur Herzkatheteruntersuchung dar. Eine diagnostische oder interventionelle Herzkatheteruntersuchung kann bei herzinsuffizienten Patienten mit angeborenen Herzfehlern und mit Kardiomyopathie indiziert sein, wenn die nicht-invasive Diagnostik nicht ausreichend ist<sup>58</sup> oder eine Katheterintervention geplant ist.

---

\*<sup>1</sup> [http://www.kompetenznetz-ahf.de/fileadmin/documents/Klinische\\_Studien/Belastungsuntersuchung\\_Anleitung\\_final\\_20070821\\_komprimiert.pdf](http://www.kompetenznetz-ahf.de/fileadmin/documents/Klinische_Studien/Belastungsuntersuchung_Anleitung_final_20070821_komprimiert.pdf)

\*<sup>2</sup> [http://www.kinderkardiologie.org/Dokumente/dgpk\\_AGBelastung\\_Positionspapier\\_6MGT.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/Dokumente/dgpk_AGBelastung_Positionspapier_6MGT.pdf)

Indikationen bei Herzinsuffizienz sind:

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

#### **4.11 Entbehrliche Diagnostik**

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

#### **4.12 Differenzialdiagnose**

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

#### **4.13 Durchführung der Diagnostik**

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

## **5 Therapie**

### **5.1 Allgemeines**

#### **5.1.1 Lebensstiländerungen und sportliche Betätigung**

Regelmäßige körperliche Aktivität (symptom-limitiert) wird empfohlen.<sup>59</sup> 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.<sup>60,61</sup> Insbesondere bei erworbenen Herzerkrankungen ist die Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren entscheidend. Obwohl die Mehrzahl der kindlichen Herzinsuffizienzfälle nicht in diese Kategorie fällt und entsprechend die Extrapolation von Erwachsenenendaten nur eingeschränkt möglich ist, sollte auf eine gesunde Lebensweise geachtet werden.<sup>4</sup> Zur Vermeidung einer Kachexie ist eine ausreichende Kalorienzufuhr notwendig.

#### **5.1.2 Impfungen**

Bei Kindern mit einer hämodynamisch signifikanten Herzinsuffizienz sollen zusätzlich zum regulären Impfprogramm folgende Impfungen entsprechend der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut<sup>62</sup> durchgeführt werden:

- Die RSV-Immunglobulin-Prophylaxe ist in den Monaten Oktober bis April im ersten Lebensjahr (hohes Risiko) indiziert und kann im 2. Lebensjahr (mittleres Risiko) fortgeführt werden (siehe Leitlinie RSV- Infektion)
- Die Gripeschutzimpfung soll ab einem Alter von 6 Monaten jährlich durchgeführt werden.



- Nach Abschluss der Pneumokokken-Säuglingsimpfung (Konjugatimpfstoff) ist ab dem Alter von 2 Jahren eine Immunisierung mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff zu empfehlen.
- Komplettierung der Lebend-Impfungen bei Evaluation vor einer Herztransplantation

## 5.2 Medikamentöse Therapie

### 5.2.1 Medikamentöse Therapie bei strukturell normalem Herzen

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter folgt im Grundsatz den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene mit Herzinsuffizienz,<sup>4,5</sup> weil eine systematische Arzneimittelentwicklung für Kinder entsprechend den entwicklungspharmakologischen und entwicklungsphysiologischen Besonderheiten in den USA seit 1997<sup>63</sup> und in Europa erst seit 2007<sup>64</sup> besteht. In den letzten Jahren ist die Zahl der Indikationen im pädiatrischen Bereich bei den zugelassenen Arzneimitteln zwar gestiegen und es konnten bei den etablierten Arzneimitteln Informationslücken für Kinder geschlossen werden<sup>65</sup>, dennoch hat sich die Therapie der Herzinsuffizienz nicht grundlegend geändert. Folgende Erkenntnisse, die den Therapieprinzipien bei Kindern zugrunde liegen sind:

1. Arzneistoffe, die das neurohumorale System antagonisieren, führen zu einem Überlebensvorteil bei Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion. Das gilt für
  - a) Arzneistoffe, die im Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem das Angiotensinkonvertierungs-enzym hemmen, wie ACE-Hemmstoffe (z.B. Captopril und Enalapril) und Angiotensin-1-Rezeptorblocker (z.B. Losartan).<sup>66-68</sup>
  - b) Mineralokorticoidrezeptorantagonisten, die die Aldosteronwirkung antagonisieren (wie z.B. Spironolacton, Eplerenon).<sup>69,70</sup>
  - c) Arzneistoffe, die den Sympathikus blockieren, d.h. Betarezeptorblocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (z.B. Metoprololsuccinat, Bisoprolol, Carvedilol).<sup>71-74</sup> Eine Behandlung mit spezifischen Beta-1-Rezeptorenblockern (z.B. Bisoprolol, Metoprolol) könnte gegenüber den unspezifischen Betablockern (z.B. Propranolol, Carvedilol) vorteilhaft sein.<sup>75</sup>
2. Diuretika verbessern die klinische Symptomatik bei Herzinsuffizienz mit Congestion, die Verbesserung einer Prognose wurde nicht untersucht.<sup>4</sup> 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.<sup>76</sup>
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.<sup>77</sup>

Entsprechend den Ergebnissen ausreichend großer, randomisierter Erwachsenenstudien verbessern die drei neurohumoralen Antagonisten (ACE-Hemmstoffe/Angiotensin-1-Rezeptorblocker,<sup>66-68</sup> Betarezeptorblocker<sup>71-74</sup> und Mineralocorticoidrezeptorantagonisten<sup>69,70</sup> die Prognose der Herzinsuffizienz und ihr Einsatz sollte für jeden Patienten geprüft werden.

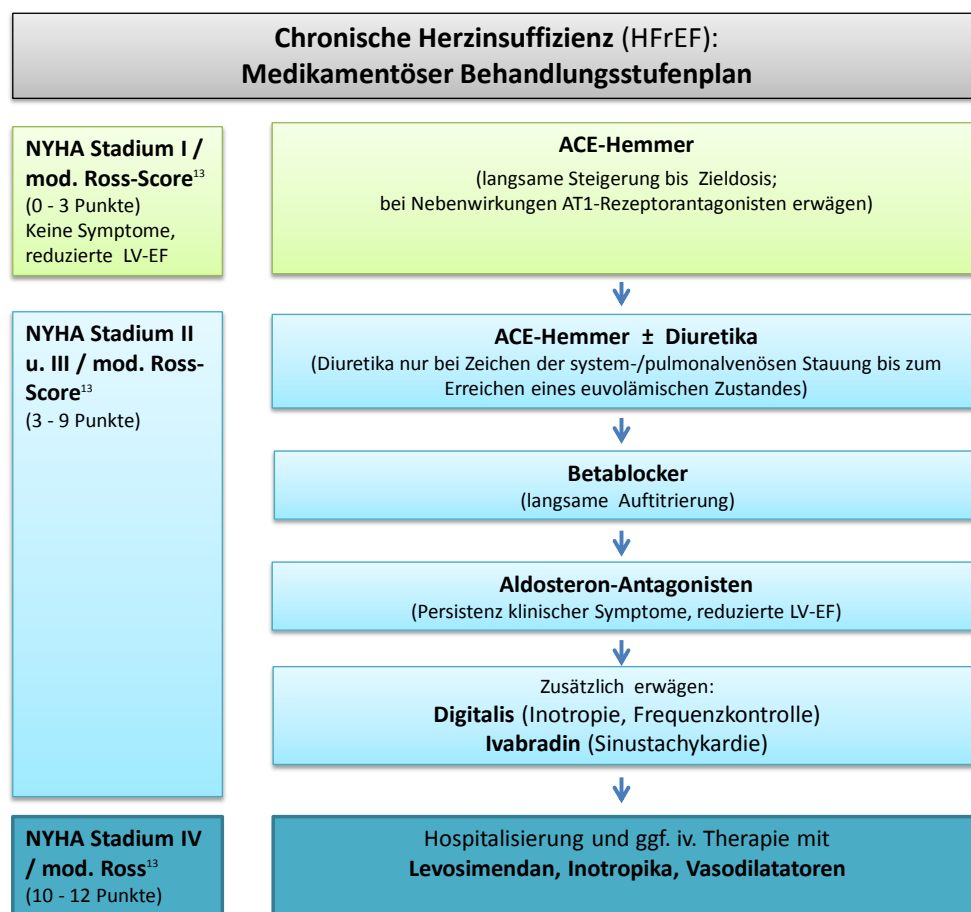
Kürzlich gaben die Canadian Cardiovascular Society und die International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) aktualisierte Empfehlungen zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern heraus.<sup>78,79</sup> Diese lehnen sich ebenfalls im Grundsatz an die US-amerikanische und europäische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

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

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

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

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



**Abb. 1:** Flussschema der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

Zu beachten ist, dass Betarezeptorblocker nur bei hämodynamisch stabilen Patienten eingesetzt werden sollen. Unter einer Therapie mit Mineralocorticoidrezeptorantagonisten, die möglichst nur bei Nieren gesunden Patienten eingesetzt werden, sollen Serumelektrolytwerte und Nierenfunktion überwacht werden.<sup>4,76</sup> 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
<b>ACE-Hemmstoffe</b>	<b>Captopril*</b>	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
	<b>Enalapril*</b>	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
	<b>Lisinopril*</b>	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
	<b>Ramipril*</b>	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
<b>AT1-Rezeptor- antagonisten</b>	<b>Candesartan*</b>	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
	<b>Losartan*</b>	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.
	<b>Valsartan*</b>	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.
<b>Betarezeptoren- blocker</b>	<b>Metoprololsuccinat*</b>	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 $\beta$ 1-Rezeptorblocker
	<b>Bisoprolol*</b>	FG, NG SG, 1-18 Jahre	Keine Angaben 0,05 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 1,25 mg/d	0,4 mg/kg in 1 ED bzw. max. 20 mg/d	Spezifischer $\beta$ 1-Rezeptorblocker
	<b>Propranolol*</b>	FG, NG, SG, 1 – 6 Jahre 6-18 Jahre	0,5 mg/kg/d in 3 ED Keine Angaben	3 mg/kg/d in 3 ED	Unspezifischer Betablocker Hypoglykämiegefahr!

	<b>Carvedilol*</b>	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
<b>Mineralokorticoi- rezeptorantagonist</b>	<b>Spironolacton**</b>	FG, NG, SG, 1-18 Jahre	0,5 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 25 mg/d		Cave: Hyperkaliämie
	<b>Eplerenon**</b>	FG, NG, SG, 1-3 Jahre 4-18 Jahre	Keine Angaben 0,5 mg/kg/d in 1 ED bzw. max. 25 mg/d		Cave: Hyperkaliämie Geringe Erfahrungen bei päd. Patienten
<b>Diuretika</b>	<b>Furosemid</b>	FG NG, SG, 1-18 Jahre	0.5 mg/kg/d in 1 ED 2 mg/kg/d in 3 – 4 ED bzw. max. 60 mg/d	Niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anstreben! Steigern nach klin Notwendigkeit	Nur bei system- oder pulmonalvenösen Stauung bis zum Erreichen einer Euvolämie Reduktion bei Beginn / Steigerung des ACE-Hemmer, AT1RB, Betarezeptoren- blocker oder Mineralokorticiodreceptor- antagonisten. FG Gefahr der Entwicklung einer Nephrokalzinose.
	<b>Torasemid</b>	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	
	<b>Hydrochlorothiazid</b>	FG, NG, SG, 1-8 Jahre	1 mg/kg/d in 1-2 ED bzw. max. 25 mg/d		In USA FDA Zulassung ab 2 Monate.
<b>Herzwirksame Glykoside</b>	<b>Digoxin</b>	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
<b>If-Kanalblocker</b>	<b>Ivabradin*</b>	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
<b>Calcium-Sensitizer/ Kardiostimulanz</b>	<b>Levosimendan</b>		Initial i.v. Bolus: 6 – 12 mcg/kg dann Infusion 0,1 – 0,2 mcg/kg/min für 24 h	Intervalltherapie, nach individuellem Bedarf	Intravenöse Intervalltherapie bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA III/IV).

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

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

\*\* Start- gleich Zieldosis

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

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

#### **ACE-Hemmstoffe bei Kindern mit Herzinsuffizienz**

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

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

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

#### **Angiotensinrezeptorantagonisten (AT1-Blocker)**

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

#### **Betarezeptorblocker**

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

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

Carvedilol weist altersabhängige pharmakokinetische Unterschiede auf, denen in den Wirksamkeitsstudien nicht Rechnung getragen wurde.<sup>13,82,83</sup> 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.<sup>84,85</sup>

### **Mineralocorticoidrezeptorantagonisten**

Mineralocorticoidrezeptorantagonisten werden entsprechend der Prognose-verbessernden Wirkung bei Erwachsenen auch bei Kindern mit HI in reduzierter Dosierung (0,5 bis 1 mg/kg/die) eingesetzt. Es ist als kaliumsparendes Diuretikum in der Pädiatrie zur Therapie von Ödemen bei sekundärem Hyperaldosteronismus ab dem 1. Lebensstag zugelassen. Bei Spironolacton liegt die Dosierungsempfehlung für die Therapie der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen bei nur 25% bis 50% der Dosierungsempfehlung<sup>4</sup> 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 Arzneistoffen<sup>4</sup> zum Erreichen eines eurolämischen Zustands beim Patienten mit Flüssigkeitsretention. Furosemid ist ab dem Säuglingsalter zugelassen, Torasemid besitzt keine Empfehlungseinschränkung zwischen dem 12. und 17. Lebensjahr. Hydrochlorothiazid besitzt eine Zulassung der FDA zur Behandlung von Ödemen ab dem Säuglingsalter. Säuglinge von 2 bis 6 Monaten erhalten 1-3 mg/kg pro Tag. Ab dem Alter von 6 Monaten werden 1 bis 2 mg/kg pro Tag empfohlen. Unterhalb von 2 Jahren sollen 37,5 mg, bis 12 Jahren 100 mg und bis 17 Jahre sollen 200 mg pro Tag nicht überschritten werden. Die Tagesdosis kann in 1 bis 2 Dosen aufgeteilt werden.<sup>86</sup>

### **Herzwirksame Glykoside**

Digoxin besitzt eine Zulassung ab dem 1. Lebensstag. 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 von 0.5 to 0.9 ng/mL liegen.<sup>5</sup>

### **Levosimendan und Ivabradin**

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

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

## **5.3 Medikamentöse Therapie bei angeborenen Herzfehlern**

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

Die Ursachen der Insuffizienz einer Fontanzirkulation können mannigfaltig sein. Erst nach exakter Ursachensuche soll eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Bei unselektierten Fontan-Patienten hat die Therapie mit ACE-Hemmern keinen Effekt gezeigt.<sup>80,81</sup> 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.<sup>84,85</sup>

### 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).<sup>13,82,83</sup>

### 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.<sup>88-94</sup> Das Ausmaß der linksventrikulären systolischen Dysfunktion (Ejektionsfraktion <25 %, Verkürzungsfraktion <15 %) scheint ein Risikofaktor für Thrombembolien darzustellen, obwohl in den verfügbaren kleinen Studien meist keine statistisch signifikanten Unterschiede der linksventrikulären Auswurfraction zwischen Kindern mit und ohne thrombembolische Ereignisse belegt werden konnte.

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

Empfehlung (Expertenkonsens):

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

### 5.5 Antiarrhythmika

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

### 5.6 Nicht medikamentöse Therapie

#### 5.6.1 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

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

Vorhandene pädiatrische Daten stammen aus drei größeren retrospektiven Studien<sup>96-98</sup> und einer limitierten Anzahl kleinerer Publikationen und beschreiben eine ähnliche CRT Effektivität wie bei



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

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

**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  $\leq 35$  %, Sinusrhythmus, verbreitertem QRS Komplex ( $\geq 150$  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  $\leq 35$  %, 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  $\leq 35$  %, Ventrikeldilatation, sowie einem kompletten Rechtsschenkelblockbild (spontan oder stimuliert) mit einer QRS Dauer  $\geq 150$  ms.
3. Symptomatische und asymptomatische Patienten (NYHA Klasse I – IV) mit einer Systemventrikel-EF  $\leq 35$  %, intrinsisch schmalem 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  $\leq 35$  %, Ventrikeldilatation und einem breiten QRS Komplex ( $\geq 150$  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  $\geq 150$  ms, die sich einer chirurgischen Behandlung der Regurgitation unterziehen (unabhängig von der EF).

### **5.6.2 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)**

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

### **5.6.3 Mechanische Kreislaufersatzverfahren und Herztransplantation (HTX)**

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

## 6 Prognose

Eine Herzinsuffizienz basierend auf einer myokardialen Dysfunktion ist eine progressive Erkrankung. In Anlehnung an die Stadieneinteilung der AHA<sup>5</sup> wurde 2014 von der ISHLT eine Modifikation für Kinder vorgenommen<sup>58,78</sup>. Dies ermöglicht eine Kategorisierung des individuellen Patienten.

**Tabelle 6:** Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz

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

## 7 Nachsorge

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

In Abhängigkeit vom Verlauf sind dabei zu kontrollieren:

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

## 8 Prävention

entfällt

## 9 Literatur

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

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.
6. Masutani S, Saiki H, Kurishima C, Ishido H, Tamura M, Senzaki H. Heart failure with preserved ejection fraction in children: hormonal imbalance between aldosterone and brain natriuretic peptide. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2013;77:2375-82.
7. Nakagawa M. Clinical characteristics of heart failure with preserved ejection fraction in children. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2013;77:2249-50.
8. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ, et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clinic proceedings* 1993;68:1143-50.
9. Sommers C, Nagel BH, Neudorf U, Schmaltz AA. [Congestive heart failure in childhood. An epidemiologic study]. *Herz* 2005;30:652-62.
10. 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 journal of heart failure* 2012;14:803-69.
11. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, Hannon DW, Kaplan S. Return of plasma norepinephrine to normal after resolution of congestive heart failure in congenital heart disease. *The American journal of cardiology* 1987;60:1411-3.
12. Connolly D, Rutkowski M, Auslender M, Artman M. The New York University Pediatric Heart Failure Index: a new method of quantifying chronic heart failure severity in children. *The Journal of pediatrics* 2001;138:644-8.
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.
14. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatric cardiology* 2012;33:1295-300.
15. McMahan CJ, Nagueh SF, Eapen RS, et al. Echocardiographic predictors of adverse clinical events in children with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. *Heart* 2004;90:908-15.
16. Weintraub RG, Nugent AW, Davis A, King I, Bharucha T, Daubeney PE. Presentation, echocardiographic findings and long-term outcomes in children with familial dilated cardiomyopathy. *Prog Pediatr Cardiol* 2011;31:119-22.
17. Yeoh T, Hayward C, Benson V, et al. A randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in early familial dilated cardiomyopathy. *Heart, lung & circulation* 2011;20:566-73.
18. Friedberg MK, Mertens L. Tissue velocities, strain, and strain rate for echocardiographic assessment of ventricular function in congenital heart disease. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2009;10:585-93.
19. Mercer-Rosa L, Parnell A, Forfia PR, Yang W, Goldmuntz E, Kawut SM. Tricuspid annular plane systolic excursion in the assessment of right ventricular function in children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2013;26:1322-9.
20. Toro-Salazar OH, Gillan E, O'Loughlin MT, et al. Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy. *Circulation Cardiovascular imaging* 2013;6:873-80.
21. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;83:667-72.

22. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2008;21:922-34.
23. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2005;18:1440-63.
24. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2010;23:685-713; quiz 86-8.
25. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, et al. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of Z-score values. *Neonatology* 2011;100:85-92.
26. Weismann CG, Bamdad MC, Abraham S, Ghiroli S, Dziura J, Hellenbrand WE. Normal pediatric data for isovolumic acceleration at the lateral tricuspid valve annulus-a heart rate - dependent measure of right ventricular contractility. *Echocardiography* 2015;32:541-7.
27. Patel DR, Cui W, Gambetta K, Roberson DA. A comparison of Tei index versus systolic to diastolic ratio to detect left ventricular dysfunction in pediatric patients. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009;22:152-8.
28. Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2014;27:549-60, e3.
29. Petko C, Hansen JH, Scheewe J, Rickers C, Kramer HH. Comparison of longitudinal myocardial deformation and dyssynchrony in children with left and right ventricular morphology after the Fontan operation using two-dimensional speckle tracking. *Congenital heart disease* 2012;7:16-23.
30. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2010;11:176-83.
31. Paraskevaidis IA, Adamopoulos S, Tsiapras D, Karatzas D, Kremastinos DT. Prognostic usefulness of echocardiographic dobutamine in younger (14 to 25 years) and older (40 to 55 years) patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 2004;93:251-5.
32. Roche SL, Vogel M, Pitkanen O, et al. Isovolumic acceleration at rest and during exercise in children normal values for the left ventricle and first noninvasive demonstration of exercise-induced force-frequency relationships. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:1100-7.
33. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, et al. Guidelines for therapy of chronic heart failure - Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. *Z Kardiol* 2005;94:488-509.
34. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects

- and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *The American journal of cardiology* 2002;90:29-34.
35. Grun S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59:1604-15.
  36. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:1407-24.
  37. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *European heart journal* 2006;27:2879-88.
  38. Sarikouch S, Boethig D, Peters B, et al. Poorer right ventricular systolic function and exercise capacity in women after repair of tetralogy of fallot: a sex comparison of standard deviation scores based on sex-specific reference values in healthy control subjects. *Circulation Cardiovascular imaging* 2013;6:924-33.
  39. Sarikouch S, Koerperich H, Boethig D, et al. Reference values for atrial size and function in children and young adults by cardiac MR: a study of the German competence network congenital heart defects. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2011;33:1028-39.
  40. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:1475-87.
  41. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, et al. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovascular imaging* 2014;7:667-75.
  42. Debl K, Djavidani B, Buchner S, et al. Quantification of left-to-right shunting in adult congenital heart disease: phase-contrast cine MRI compared with invasive oximetry. *The British journal of radiology* 2009;82:386-91.
  43. Hundley WG, Li HF, Lange RA, et al. Assessment of left-to-right intracardiac shunting by velocity-encoded, phase-difference magnetic resonance imaging. A comparison with oximetric and indicator dilution techniques. *Circulation* 1995;91:2955-60.
  44. Ebberts T, Wigstrom L, Bolger AF, Engvall J, Karlsson M. Estimation of relative cardiovascular pressures using time-resolved three-dimensional phase contrast MRI. *Magnetic resonance in medicine* 2001;45:872-9.
  45. Oshinski JN, Parks WJ, Markou CP, et al. Improved measurement of pressure gradients in aortic coarctation by magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28:1818-26.
  46. Hundley WG, Li HF, Willard JE, et al. Magnetic resonance imaging assessment of the severity of mitral regurgitation. Comparison with invasive techniques. *Circulation* 1995;92:1151-8.
  47. Kutty S, Whitehead KK, Natarajan S, Harris MA, Wernovsky G, Fogel MA. Qualitative echocardiographic assessment of aortic valve regurgitation with quantitative cardiac magnetic resonance: a comparative study. *Pediatric cardiology* 2009;30:971-7.
  48. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *The New England journal of medicine* 2008;359:2324-36.
  49. Dillman JR, Hernandez RJ. Role of CT in the evaluation of congenital cardiovascular disease in children. *AJR American journal of roentgenology* 2009;192:1219-31.
  50. Ihlenburg S, Rompel O, Rueffer A, et al. Dual source computed tomography in patients with congenital heart disease. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2014;62:203-10.
  51. Nir A, Lindinger A, Rauh M, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatric cardiology* 2009;30:3-8.
  52. Giardini A, Fenton M, Andrews RE, Derrick G, Burch M. Peak oxygen uptake correlates with survival without clinical deterioration in ambulatory children with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:1713-8.

53. Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K. Klinische Kinderkardiologie. Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler. 2001 (München).
54. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, et al. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation* 2006;113:1905-20.
55. Dubowy KO, Baden W, Bernitzki S, Peters B. A practical and transferable new protocol for treadmill testing of children and adults. *Cardiology in the young* 2008;18:615-23.
56. Geiger R, Strasak A, Tremel B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *The Journal of pediatrics* 2007;150:395-9, 9 e1-2.
57. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Archives of disease in childhood* 2008;93:464-8.
58. Kirklin JK, Kirk R, Dipachand A, Rosenthal D. ISHLT Guidelines for the Care of Pediatric Heart Failure. ISHLT Monograph Series.
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.
62. Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut / Stand: 25.08.2014 (Nummer 134).
63. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Public Law 105-115. 105th Congress.
64. REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.
65. Afentaki A. Arzneimittel für Kinder und „Off-Label-Use“ 5 Jahre nach Inkrafttreten der EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006. *Bundesgesundheitsblatt* 57 (2014) 1111–1119.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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. *The New England journal of medicine* 1999;341:709-17.
70. 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.
71. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
72. 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.

73. 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.
74. 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.
75. Miyamoto SD, Stauffer BL, Nakano S, et al. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. *European heart journal* 2014;35:33-41.
76. 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.
77. 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.
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.
79. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2014;33:888-909.
80. Proposed Labeling Vasotec® Tablet January 2012  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/018998s076lbl.pdf](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.
82. Highlights of Prescribing Information Coreg® (carvedilol) tablets April 2008  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020297s029lbl.pdf](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.
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.
86. Hydrochlorothiazide package insert, TABLETS HYDRODIURIL® (HYDROCHLOROTHIAZIDE) 1998,  
<http://hypertensionmeds.com/packageinserts/hydrodiuril.pdf>.
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](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.
96. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:2277-83.
97. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, et al. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2009;20:58-65.
98. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, et al. Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart* 2009;95:1165-71.
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](http://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, Choguette A. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatric cardiology* 1979/80;1:123-31.