



**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: 2021-B443 Sacubitril/Valsartan**

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

### Sacubitril/Valsartan

#### Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern

#### 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**

**Sacubitril/Valsartan**

**Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern**

**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:  Sacubitril/Valsartan C09DX04 Entresto®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Entresto ist angezeigt für die Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat.  Bisher zugelassenes Anwendungsgebiet: Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).
ACE-Hemmer	
<b>Benazepril</b> C09AA07 (Cibacen®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Essenzielle Hypertonie.</li> <li>– Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis.</li> </ul> (Siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).  <b><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b> <b><u>Essentielle Hypertonie, Kinder im Alter von 7 – 16 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 25 kg</u></b> <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 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.</i> <b><u>Herzinsuffizienz</u></b> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cibacen ist bei Kindern mit kongestiver Kardiomyopathie und progressiver Niereninsuffizienz nicht belegt worden.</i>  <b><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></b> <i>Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, soll Cibacen nicht angewendet werden bei: [...]</i> – <b>Kindern unter 7 Jahren</b> (siehe 4.2 Dosierung)  (FI Cibacen® 2019/11)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Quinapril C09AA06 (Accupro®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Essenzielle Hypertonie.</li> <li>– Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis.</li> </ul> <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 <b>keine Dosierungsempfehlungen</b> 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 <b>Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie</b> 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>Enalapril C09AA02 (Enalapril Abz®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung der Hypertonie</li> <li>– Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz</li> <li>– Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 35 %)</li> </ul> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von <b>Enalapril bei pädiatrischen Patienten mit Hypertonie</b> sind begrenzt (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 sowie 5.2). Bei Patienten, die Tabletten schlucken können, sollte die Dosis individuell dem Zustand des Patienten und der Blutdrucksenkung angepasst werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis &lt; 50 kg und 5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 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 &lt; 50 kg und von 40 mg/Tag für Patienten ≥ 50 kg nicht überschritten werden sollte (siehe Abschnitt 4.4). Enalapril wird nicht für Neugeborene und pädiatrische Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Zur Anwendung von **Enalapril bei Kindern über 6 Jahren mit Hypertonie** liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Zu den anderen Indikationen gibt es keine Daten. Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik liegen für Kinder ab 2 Monaten vor (siehe auch Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2). Enalapril wird für Kinder ausschließlich für die Indikation Hypertonie empfohlen. Enalapril wird nicht für Neugeborene und für pädiatrische Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

### Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

Bei **pädiatrischen Patienten über 6 Jahren mit Hypertonie** liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Enalaprilmaleat vor. In einer klinischen Studie mit 110 hypertonen pädiatrischen Patienten im Alter von 6-16 Jahren erhielten Patienten mit einem Gewicht  $\geq 20 \text{ kg}$  und einer glomerulären Filtrationsrate  $> 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und Patienten mit einem Gewicht  $< 50 \text{ kg}$  entweder 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Enalaprilmaleat pro Tag; Patienten mit einem Gewicht  $\geq 50 \text{ kg}$  erhielten entweder 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Enalaprilmaleat pro Tag. Die einmal tägliche Gabe von Enalaprilmaleat senkte den Mindestwert des Blutdrucks in Abhängigkeit von der Dosis. Die dosisabhängige Blutdrucksenkung von Enalaprilmaleat zeigte sich übereinstimmend in allen Subgruppen (Alter, Tanner-Stadium, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit). Allerdings scheinen die niedrigsten Dosierungen von 0,625 mg bzw. 1,25 mg – entsprechend durchschnittlich 0,02 mg/kg/Tag – keine gleichmäßige blutdrucksenkende Wirksamkeit zu haben. Die Maximaldosis, die untersucht wurde, war 0,58 mg/kg/Tag (bis zu 40 mg). Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern unterschied sich nicht von dem bei Erwachsenen.

### Pharmakokinetische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

Eine pharmakokinetische Studie mit verschiedenen Dosierungen wurde bei 40 hypertonen Mädchen und Jungen im Alter von 2 Monaten bis zu 16 Jahren durchgeführt, die oral 0,07-0,14 mg/kg Enalaprilmaleat/Tag erhielten. Insgesamt ergab diese Studie bezüglich der Pharmakokinetik von Enalaprilat keine größeren Unterschiede zwischen Kindern und den bekannten Daten von Erwachsenen. Die Daten weisen auf eine Vergrößerung der AUC (bei Normierung auf Dosen pro Körpergewicht) mit zunehmendem Alter hin; diese Vergrößerung der AUC ist jedoch nicht zu beobachten, wenn die Daten auf die Körperoberfläche normiert werden. Im steady state betrug die mittlere effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat 14 Stunden.

(FI Enalapril Abz<sup>®</sup> 2020/07)

Fosinopril  
C09AA09  
(Fosinorm<sup>®</sup>)

Hypertonie  
– Behandlung der Hypertonie  
Herzinsuffizienz  
– Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

### 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

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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.

### 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.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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  $\geq 10$  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 m<sup>2</sup>) 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.

### Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><i>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><b><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u></b>  <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 m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub>-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"> <li>– Behandlung der Hypertonie</li> <li>– Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz</li> </ul> <p><b><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b>  <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. [...]. Daher wird die <b>Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.</b></i></p> <p><b><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u></b>  <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 <b>mit Hypertonie</b> und einer glomerulären Filtrationsrate &gt; 30 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> 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 (Dynorm®)</p>	<p>Behandlung von Hypertonie Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz</p> <p><b><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b>  <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cilazapril wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. Deshalb kann <b>keine Dosisempfehlung</b> gegeben werden.</i></p> <p>(FI Dynorm® 2020/07)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

**Captopril**  
C09AA01  
(Captopril AbZ®)

- Behandlung der Hypertonie
- Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit Reduktion der systolischen ventrikulären Funktion, in Kombination mit Diuretika und, wenn erforderlich, mit Digitalis und Betablockern.

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

*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.*

(FI Captopril® 2019/07)

AT1-Antagonisten

**Valsartan**  
C09CA03  
(Valsartan Abz®)

Hypertonie

Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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).

Herzinsuffizienz

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).

**Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

**Hypertonie bei pädiatrischen Patienten** 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. [...]*

**Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörungen**

*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).*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz und nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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.**

Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche

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. [...]

(FI Valsartan Abz<sup>®</sup> 2021/05)

**Candesartan**  
C09CA06  
(Candesartan Abz)

- 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 ≤ 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).

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Hypertonie im Alter von 6 bis <18 Jahren:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4 mg einmal täglich [...]

Herzinsuffizienz

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.

Gegenanzeigen

[...] Kinder unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3). [...]

Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

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 [...]

(FI Candesartan AbZ<sup>®</sup> 2021/05)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

**Losartan**  
C09DA01  
(Losartan Abz®)

- 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, *insbesondere Husten*, 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.

### **Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

#### **6 Monate bis unter 6 Jahre**

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.

#### **6 Jahre bis 18 Jahre**

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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><i>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.</i></p> <p>(FI Losartan Abz<sup>®</sup> 2019/08)</p>
<p>Eprosartan C09CA02 (Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup>)</p>	<p>Eprosartan ist angezeigt zur Behandlung des essentiellen Bluthochdrucks</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u> Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wird <b>die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> 600 mg Filmtabletten nicht empfohlen.</b></p> <p>(FI Eprosartan-ratiopharm<sup>®</sup> 2020/08, Version 3)</p>
<p>Irbesartan C09CA04 (Irbesartan Hennig<sup>®</sup>)</p>	<p>Irbesartan Hennig<sup>®</sup> 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: <b>Kinder und Jugendliche</b></u> Die <b>Unbedenklichkeit und Wirksamkeit</b> von Irbesartan <b>bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.</b> [...]</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></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: <b>Kinder und Jugendliche</b></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<sup>®</sup> 2019/02)</p>
<p><b>Olmesartan</b> C09CA08 (Olmesartan-ratiopharm<sup>®</sup>)</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: <b>Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren</b></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</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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.

### Kinder unter 6 Jahren

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.

### Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche

Es ist nicht bekannt, ob die Wechselwirkungen bei Kindern denen der Erwachsenen ähnlich sind.

### Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

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.

### Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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. [...]

### Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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.

(FI Olmesartan-ratiopharm® 2021/10)

Telmisartan  
C09DA07  
(Telmisartan  
ratiopharm®)

### Hypertonie

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

### Kardiovaskuläre Prävention

Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Erwachsenen mit:

- manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung in der Vorgeschichte) oder
- Diabetes mellitus Typ 2 mit dokumentiertem Endorganschaden

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  Die <b>Sicherheit und Wirksamkeit</b> von Telmisartan <b>bei Kindern und Jugendlichen</b> unter 18 Jahren ist <b>nicht erwiesen</b>. [...]  (FI Telmisartan ratiopharm® 2020/09)</p>
<b>Betablocker</b>	
Carvedilol C07AG02 (Carvedilol-Teva®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Essentielle Hypertonie</li> <li>- Chronisch stabile Angina pectoris</li> <li>- Unterstützende Behandlung mittelschwerer bis schwerer stabiler chronischer Herzinsuffizienz</li> </ul> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  Die <b>Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit</b> von Carvedilol sind <b>nicht ausreichend</b>.  (FI Carvedilol-Teva® 2013/12)</p>
Nebivolol C07AB12 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung der essentiellen Hypertonie</li> <li>- Behandlung der stabilen leichten und mittelschweren chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren Patienten ≥ 70 Jahren</li> </ul> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  Die <b>Sicherheit und Wirksamkeit</b> von Nebilet <b>bei Kindern und Jugendlichen</b> unter 18 Jahren ist <b>nicht erwiesen</b>. Es liegen keine Daten vor. Deshalb wird die Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.  (FI Nebilet® 2018-10)</p>
Atenolol C07AB03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- funktionelle Herz-Kreislauf-Beschwerden (hyperkinetisches Herzsyndrom, hypertone Regulationsstörungen)</li> <li>- chronische stabile Angina pectoris oder instabile Angina pectoris (falls gleichzeitig Tachykardie oder Hypertonie bestehen)</li> <li>- supraventrikuläre Arrhythmien [...]</li> <li>- ventrikuläre Arrhythmien [...]</li> <li>- arterielle Hypertonie</li> </ul> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  Es gibt keine Erfahrung mit der Anwendung von Atenolol bei Kindern, daher sollte <b>Atenolol nicht bei Kindern angewendet</b> werden.  (FI Atenolol-ratiopharm® 2021/02)</p>
Bisoprolol C07AB07	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion, zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika sowie optional Herzglykosiden (weitere Informationen siehe 5.1).</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  <i>Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Bisoprolol bei Kindern vor und <b>die Anwendung</b> von Bisoprolol <b>wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.</b></i></p> <p>(FI Bisopropol-Ratiopharm® 2021/03)</p>
Metoprolol C07AB02 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>– arterielle Hypertonie</li> <li>– koronare Herzkrankheit</li> <li>– hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden)</li> <li>– tachykarde Herzrhythmusstörungen</li> <li>– Akutbehandlung des Herzinfarktes</li> <li>– [...]</li> </ul> <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"> <li>– arterielle Hypertonie</li> <li>– koronare Herzkrankheit</li> <li>– tachykarde Herzrhythmusstörungen</li> <li>– [...]</li> </ul> <p><i>[keine Angaben zu Kindern und Jugendlichen]</i>  (FI Propranolol-CT 2014/02)</p>
Sotalol C07AA07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lebensbedrohende symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen</li> <li>– Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen [...]</li> </ul> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  <i>Die <b>Sicherheit und Wirksamkeit</b> von Sotalol <b>bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.</b></i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  <i>Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sotalol bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht nachgewiesen.</i></p> <p>(FI Sotalol-ratiopharm® 2020/06)</p>
Digitalis	
<b>Digoxin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Manifeste chronische Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion).</li> </ul>



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C01AA05  
Lenoxin®

- Tachyarrhythmia absoluta bei chronischem Vorhofflimmern/Vorhofflattern.

### **Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche**

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  $\frac{1}{2} : \frac{1}{4} : \frac{1}{4}$  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. [...]

### **Dauer der Behandlung**

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)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Diuretika	
Hydrochlorothiazid C03AA03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Arterielle Hypertonie</li> <li>– Kardiale, hepatische und renale Ödeme</li> <li>– Adjuvante symptomatische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zusätzlich zu ACE-Hemmern</li> </ul> <p><u>Hinweis:</u>                      Insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz sollte zusätzlich auch die Anwendung von Digitalis erwogen werden.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>                      HCT AAA® 25 mg Tabletten werden <b>für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen</b>, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.</p> <p>(FI HCT AAA® 2020/11)</p>
Triamteren/ Hydrochlorothiazid C03EA01 Generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Arterielle Hypertonie</li> <li>– Kardiale, hepatogene oder nephrogen Ödeme</li> <li>– Chronische Herzinsuffizienz</li> </ul> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>                      Triamteren comp.-ratiopharm® wird <b>für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen</b>, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.</p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: <b>Kinder</b></u>                      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.</p> <p>(FI Triamteren comp.-ratiopharm® 2020/07)</p>
Chlortalidon C03BA04 (Hygroton®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertonie</li> <li>– Manifeste Herzinsuffizienz</li> <li>– [...]</li> </ul> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder</b></u>                      Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Hygroton bei Kindern nicht angewendet werden.</p> <p>(FI Hygroton® 2020/09)</p>
<b>Spironolacton</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ödeme und/oder Aszites bei Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperaldosteronismus einhergehen</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

C03DA01 generisch	<p><b><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b>  <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"> <li>– <i>Neugeborene: 1-2 mg/kg täglich, aufgeteilt in 1-2 Einzeldosen; bis zu 7 mg/kg täglich bei resistentem <b>Aszites</b>.</i></li> <li>– <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 <b>Aszites</b>.</i></li> <li>– <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 <b>Aszites</b>.</i></li> </ul> <p><b><u>Art und Dauer der Anwendung</u></b>  <i>Kindern sollte Spironolacton nicht länger als 30 Tage verabreicht werden.</i></p> <p>(FI Spironolacton-ratiopharm® 2020/07)</p>
Eplerenon C03DA04 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 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),</li> <li>– [...]</li> </ul> <p><b><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b>  <i>Die <b>Sicherheit und Wirksamkeit von Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen</b></i></p> <p><b><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u></b>  <i>Es wurden keine Untersuchungen zu Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz durchgeführt.</i></p> <p>(FI Eplerenon Abz® 2020/08)</p>
Torasemid C03CA04 generisch	<p>Essentielle Hypertonie          Behandlung und Vorbeugung des Wiederauftretens kardialer Ödeme und/oder Ergüsse aufgrund einer Herzinsuffizienz</p> <p><b><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></b>  <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Torasemid bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.</i></p> <p><b><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u></b>  <i>Da bisher keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, sollte Torasemid nicht angewendet werden bei:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Kindern unter 12 Jahren.</i></li> </ul> <p>(FI Torasemid AAA-Pharma 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Tabletten 2021/01)</p>
Piretanid	<p>Zur Ausscheidung von Ödemen, bei Herzinsuffizienz zur Herzentlastung, bei Ödemen infolge Erkrankung der Nieren oder der Leber.</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>C03CA03 Arelix®</p>	<p>Leichte bis mittelschwere Hypertonie; bei schwerer Hypertonie in Kombination mit anderen, nicht diuretisch wirkenden Antihypertonika.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  <i>Da für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, <b>darf Arelix bei dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden.</b></i></p> <p>(FI Arelix® 2020/01)</p>
<p>Xipamid C03BA10 generisch,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arterielle Hypertonie</li> <li>- Kardiale, renale und hepatogene Ödeme</li> </ul> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  <i>Bei Kindern sollte Xipamid nicht angewendet werden, da <b>die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen</b> wurde.</i></p> <p>(FI Xipamid-ratiopharm® 2020/07)</p>
<p><b>Furosemid</b> C03CA01 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ödeme infolge Erkrankungen des Herzens oder der Leber</li> <li>- Arterielle Hypertonie</li> </ul> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder</b></u>  <i>Kinder erhalten im Allgemeinen 1 (bis 2) mg Furosemid pro kg Körpergewicht und Tag, höchstens 40 mg Furosemid pro Tag.</i></p> <p><u>Nebenwirkungen</u>  <i>Bei übermäßiger Diurese können, insbesondere bei älteren Patienten und <b>Kindern</b>, Kreislaufbeschwerden (bis zum Kreislaufkollaps) auftreten, die sich vor allem als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen, Mundtrockenheit und Durst, Hypotonie und orthostatische Regulationsstörungen äußern.</i></p> <p>(FI Furosemid-ratiopharm® 20 mg Tabletten 2020/09)</p>
<p>Spirolacton + Furosemid C03EB01</p>	<p>Ödeme und Aszites, wenn zusätzlich Störungen des Elektrolythaushaltes durch Hyperaldosteronismus vorliegen und bisherige diuretische Therapiemaßnahmen nicht ausreichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ödeme und/oder Lungenstauung infolge Herzinsuffizienz</li> </ul> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: <b>Kinder und Jugendliche</b></u>  <i>Spiro comp.-ratiopharm® wird für die Anwendung <b>bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen</b>, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.</i></p> <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</u>  <i>Ausreichende Erfahrungen zur Anwendung von Spiro comp.-ratiopharm® bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.</i></p> <p>(FI Spiro comp.-ratiopharm® 2020/07)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Amilorid +  
Hydrochlorothiazid  
C03EA4

- Hypertonie
- kardial bedingte Ödeme

Gegenanzeigen

Aufgrund fehlender Therapieerfahrung sind **Kinder von einer Behandlung mit Amilorid comp.-ratiopharm® auszuschließen.**

(FI Amilorid comp.-ratiopharm® 2020/04)

### If-Kanal-Hemmer

Ivabradin  
C01EB17  
Ivabradin-Hennig®

Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz  $\geq 75$  Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).

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  $\geq 40$  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

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

*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: 2021-B-443 (Sacubitril/Valsartan)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 25. Januar 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche .....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews .....	6
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	37
Referenzen .....	40
Anhang .....	42



## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-converting enzyme inhibitor
AF	atrial fibrillation
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
BB	beta blocker
b.p.m.	beats per minute
BTC	Bridge to candidacy
BTT	Bridge to transplantation
CABG	Coronary artery bypass graft
CCB	calcium channel blockers
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHFS	Canadian Heart Failure Society
CRT-D	Cardiac resynchronization therapy with defibrillator
CRT-P	Cardiac resynchronization therapy pacemaker
DT	Destination therapy
ECRI	ECRI Guidelines Trust
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
HTN	hypertension
HR	Hazard Ratio

HR	heart rate
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LBBB	Left bundle branch block
LoE	Level of Evidence
LV	left ventricular
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mechanical circulatory support
MI	myocardial infarction
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
MV	Mitral valve
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PVI	Pulmonary vein isolation
QOL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SAVR	Surgical aortic valve replacement
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	sinus rhythm
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

für die Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat.

Hinweis: Die extrahierten Inhalte beziehen sich auf die Behandlung von Kindern und Erwachsenen. Es gibt keine spezifische Literatur zur Versorgung von Kindern.

## 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), MEDLINE (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.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.01.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1133 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 acht Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 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 [1].**

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Langfassung

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

## **1 Definition und Klassifikation**

### 1.2 Formen der chronischen Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz kann nach verschiedenen Kriterien differenziert werden:

- nach dem Ort des Auftretens: Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz oder globale Herzinsuffizienz;
- nach dem zeitlichen Verlauf: chronische Herzinsuffizienz (entwickelt sich über einen längeren Zeitraum) oder akute Herzinsuffizienz (tritt nach einem akuten Ereignis auf, z. B. nach massivem Herzinfarkt oder schweren Herzrhythmusstörungen);
- nach der Ursache der funktionellen Störung (siehe Tabelle 2):
  - verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion: Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektions-fraktion (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF),

- gestörte Füllung des Herzens bei erhaltener Pumpfunktion: Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF).

**Tabelle 2: Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter, geringgradig eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (nach [13])**

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF)	Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF)	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)
Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*	Symptome +/- Zeichen*
LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erhöhte natriuretische Peptide (BNP &gt; 35 pg/ml und/oder NT-proBNP &gt; 125 pg/ml)</li> <li>▪ echokardiografisch objektivierte strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels</li> </ul>	
* nicht zwingend bei frühen Stadien und bei Patienten unter Diuretika-Therapie		

Therapiestudien definieren Ein- und Ausschlusskriterien häufig anhand der in Tabelle 2 genannten Schwellenwerte für die LVEF. In der Folge basieren auch viele Empfehlungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz am Ausmaß der Einschränkung der Pumpfunktion. [...] Limitationen bei der Definition von HFmrEF und HFpEF ergeben sich daraus, dass bei bestimmten Patientengruppen (z. B. mit Vorhofflimmern) die Aussagekraft der natriuretischen Peptide eingeschränkt ist; zudem mangelt es an einer prospektiven Validierung echokardiografischer Kriterien.

### 1.5 Klassifikation der chronischen Herzinsuffizienz

Die Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedene Schweregrade ermöglicht es, die Prognose der Patienten ab-zuschätzen sowie die Behandlung und Verlaufskontrollen stadiengerecht zu wählen. [...]

**Tabelle 4: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz**

<b>NYHA I</b> (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA II</b> (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA III</b> (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA IV</b> (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

Die NYHA-Klassifikation geht auf Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA) zurück und ist heute das etablierte Klassifikationssystem zur Herzinsuffizienz. Die Zuordnung der Stadien orientiert sich ausschließlich an der Leistungsfähigkeit der Patienten (siehe Tabelle 4). Daher ist – je nach Therapieerfolg und Progression – ein mehrfacher Wechsel zwischen den Stadien möglich. Die Orientierung an der Symptomatik hat zur Folge, dass in der NYHA-Klassifikation unter einer asymptotischen Herzinsuffizienz (NYHA I) auch jene Patienten eingeordnet werden, die erst unter medikamentöser Therapie wieder symptomfrei werden. Weil sich die Aussagen der meisten klinischen Studien zur Herzinsuffizienz auf die NYHA-Stadien beziehen, ist dieses

Klassifikationssystem heute die Grundlage für den Großteil der Empfehlungen in Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz, so auch in der NVL Chronische Herzinsuffizienz.

## 6 Medikamentöse Therapie

### 6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-2</b> Die Indikation von Arzneistoffen, die den klinischen Zustand von Patienten mit Herzinsuffizienz negativ beeinflussen können, sollte kritisch geprüft werden. Dazu zählen z. B. Antiarrhythmika der Klassen I und III, Kalziumkanalblocker (außer Amlodipin, Felodipin) und nichtsteroidale Antiphlogistika.</p>	<p>↑</p>

## 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 <sup>1</sup>	indiziert	indiziert
	SGLT2-Inhibitoren		bei persistierender Symptomatik <sup>2</sup>	bei persistierender Symptomatik <sup>2</sup>	bei persistierender Symptomatik <sup>2</sup>
	Sacubitril/Valsartan		als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik <sup>2</sup>	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik <sup>2</sup>	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik <sup>2</sup>
	Ivabradin <sup>3</sup>		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 <sup>3</sup>			als Reservemittel (mit niedrigem Zielserspiegel)	als Reservemittel (mit niedrigem Zielserspiegel)
	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.

<sup>1</sup> bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betarezeptorenblockern

<sup>2</sup> trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblockern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten


<sup>3</sup> 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
<b>6-6</b> 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
<b>6-7</b> Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion, die ACE-Hemmer nicht tolerieren, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.	

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

### 6.2.1.3 Betarezeptorenblocker

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>6-9</b> 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
<b>6-10</b> Betarezeptorenblocker sollen konsequent wie folgt bis zur Zieldosis bzw. maximal tolerierten Dosis auftitriert werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beginnend mit einer geringen Startdosis;</li> <li>▪ in minimal zweiwöchentlichen Intervallen;</li> <li>▪ frequenzadaptiert (Ziel: Herzfrequenz 55-60/min);</li> <li>▪ symptomorientiert (Ziel: maximale Symptomkontrolle).</li> </ul>	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>6-11</b> 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
<b>6-12</b> Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind, sollen zusätzlich Mineralokortikoidrezeptorantagonisten empfohlen werden.	↑↑
<b>6-13</b> 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
<b>6-15</b> 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
<b>6-16</b> 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"><li>▪ mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder</li><li>▪ mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker)</li></ul> empfohlen werden. Über die Intensivierung der Therapie und die Wahl des Medikaments soll nach klinischen Gesichtspunkten (Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil, Erfahrung der Behandelnden) entschieden werden.	↑↑
<b>6-17</b> Wenn Patient*innen trotz Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder SGLT2-Inhibitoren symptomatisch bleiben, kann additiv auch der andere Wirkstoff/die andere Wirkstoffkombination angeboten werden.	↔
<b>6-18</b> Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung mit eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> sollte Sacubitril/Valsartan nicht empfohlen werden.	↓↓

## 6.2.3 Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen

### 6.2.3.1 Ivabradin

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

## 6.2.4 Weitere Medikamente

### 6.2.4.1 Digitalisglykoside

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>6-22</b> 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><b>6-23</b> Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung sollte die Erhaltungsdosis von Digoxin reduziert bzw. auf Digitoxin umgestellt werden.</p>	↑↑
<p><b>6-24</b> Patienten mit Herzinsuffizienz ohne weitere Indikation zur Blutgerinnungshemmung sollen keine Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhalten.</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 [6].

Management of chronic heart failure

Siehe auch: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2019 [7]: Management of chronic heart failure: scoping report

#### 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 [7]. 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 <sup>++</sup>	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2 <sup>++</sup>	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 <sup>+</sup>	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 <sup>-</sup>	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.

## 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  $\geq 75$  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 overtreatment which may cause dehydration or renal dysfunction.

## 5.8 DIGOXIN

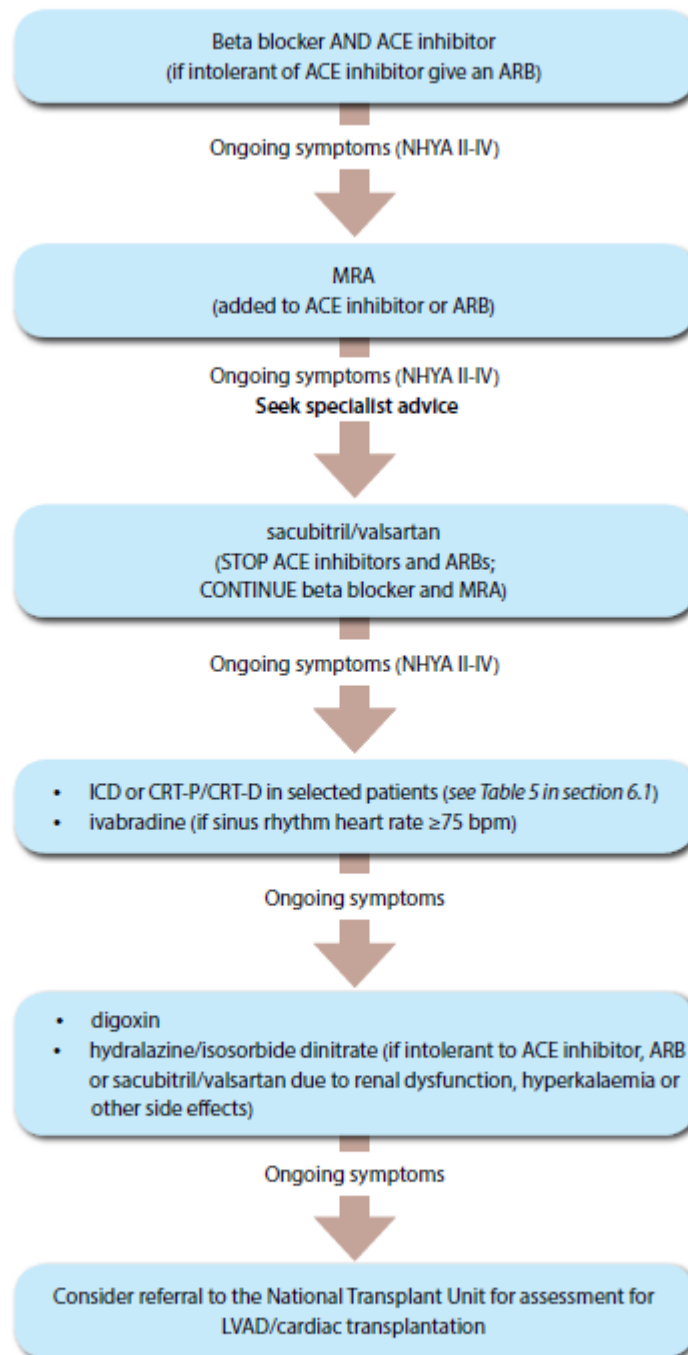
R Digoxin should be considered as an add-on therapy for patients with heart failure in sinus rhythm who are still symptomatic after optimum therapy.

✓ 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

v 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%)

**McDonagh TA et al., 2021 [4].**

*European Society of Cardiology (ESC)*

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

**Zielsetzung/Fragestellung**

to help health professionals manage people with heart failure (HF) according to the best available evidence.

**Methodik**

Es ist unklar, ob die Leitlinie die methodischen Anforderungen ausreichend erfüllt. Aufgrund limitierter Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Unklar, ob eine systematische Suche durchgeführt wurde;
- Wenig Angaben zu Konsensusprozessen und externen Begutachtungsverfahren;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

Recherche/Suchzeitraum:

- A structured literature search aiming to identify the best evidence available is crucial for the development of ESC Guidelines. Each recommendation in the Guidelines should be supported by credible and referenced evidence which has been fully assessed. A formal literature review must also be performed by the Task Force and only peer-reviewed published literature should be considered.
- Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management of a given condition according to ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee policy.

LoE

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC 2021



GoR

	Definition	Wording to use	
Classes of recommendations	<b>Class I</b>	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
	<b>Class II</b>	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	<b>Class IIa</b>	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	<b>Class IIb</b>	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	<b>Class III</b>	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

© ESC 2011

Sonstige methodische Hinweise

- Unklar, ob eine systematische Recherche durchgeführt wurde. Keine Angaben zu Datenbanken und zum Zeitpunkt der Suche.

**3 Definition, epidemiology and prognosis**

**3.2 Terminology**

3.2.1 Heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction

Traditionally, HF has been divided into distinct phenotypes based on the measurement of left ventricular ejection fraction (LVEF) (Table 3). [...] We have decided on the following classification of HF (Table 3):

**Table 3** Definition of heart failure with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction and preserved ejection fraction

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	
<b>CRITERIA</b>	<b>1</b>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	
	<b>2</b>	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% <sup>b</sup>	LVEF ≥50%
	<b>3</b>	–	–	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides <sup>c</sup>

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction.

<sup>a</sup>Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in optimally treated patients.

<sup>b</sup>For the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

<sup>c</sup>For the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.

3.2.4 Terminology related to the symptomatic severity of heart failure

The simplest terminology used to describe the severity of HF is the New York Heart Association (NYHA) functional classification (Table 4). However, this relies solely on symptoms and there are many other better prognostic indicators in HF. Importantly, patients with mild symptoms may still have a high risk of hospitalization and death. Predicting outcome is particularly important in advanced HF to guide selection of cardiac transplantation and device therapies. This will be covered in detail in the section on advanced HF.

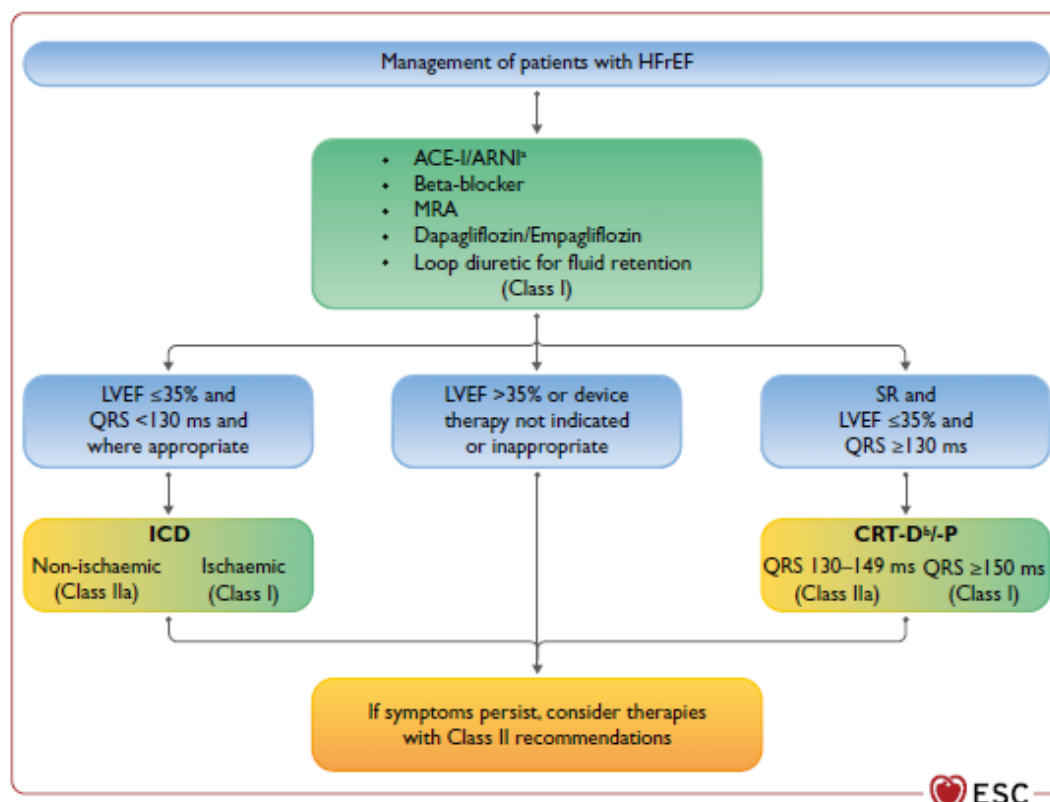
**Table 4** New York Heart Association functional classification based on severity of symptoms and physical activity

<b>Class I</b>	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
<b>Class II</b>	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
<b>Class III</b>	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity results undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
<b>Class IV</b>	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

© ESC 2021

## 5 Heart failure with reduced ejection fraction

### 5.2 Pharmacological treatments for patients with heart failure with reduced ejection fraction



**Figure 2** Therapeutic algorithm of Class I Therapy Indications for a patient with heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; HF rEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; QRS = Q, R, and S waves of an ECG; SR = sinus rhythm. \*As a replacement for ACE-I. <sup>5</sup>Where appropriate. Class I = green. Class IIa = Yellow.

### **5.3 Drugs recommended in all patients with heart failure with reduced ejection fraction**

#### Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF $\leq$ 40%)

An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.110-113 I A

A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.114-120 I A

An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.121,122 I A

Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.108,109 I A

Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.105 IB

### **5.4 Other drugs recommended or to be considered in selected patients with heart failure with reduced ejection fraction**

#### Other pharmacological treatments indicated in selected patients with NYHA class II–IV heart failure with reduced ejection fraction (LVEF $\leq$ 40%)

##### Loop diuretics

Diuretics are recommended in patients with HFrEF with signs and/or symptoms of congestion to alleviate HF symptoms, improve exercise capacity, and reduce HF hospitalizations.137 I C

##### ARB

An ARBc is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and CV death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I or ARNI (patients should also receive a beta-blocker and an MRA).138 I B

##### I<sub>f</sub>-channel inhibitor

Ivabradine should be considered in symptomatic patients with LVEF  $\leq$ 35%, in SR and a resting heart rate  $\geq$ 70 b.p.m. despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I/(or ARNI), and an MRA, to reduce the risk of HF hospitalization and CV death.139 IIa B

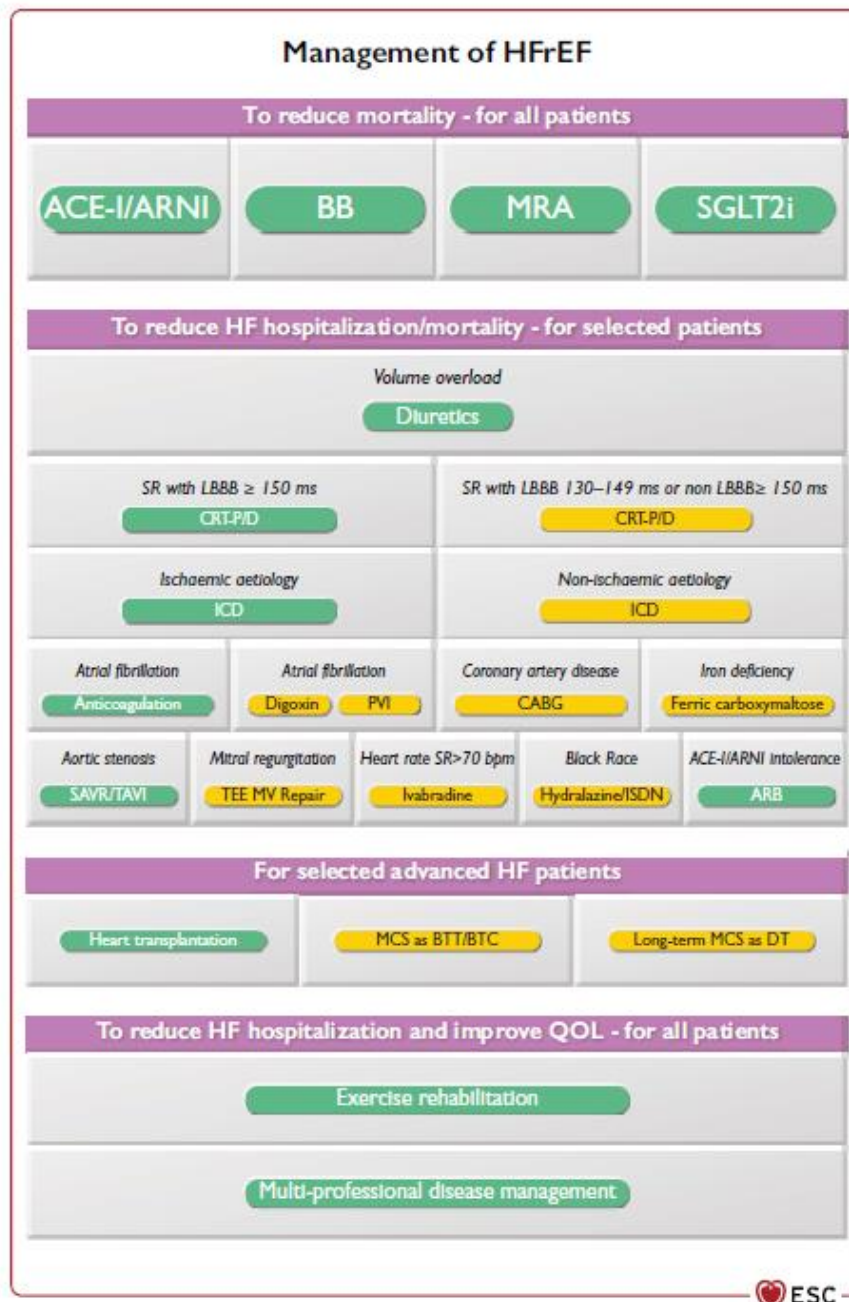
Ivabradine should be considered in symptomatic patients with LVEF  $\leq$  35%, in SR and a resting heart rate  $\geq$ 70 b.p.m. who are unable to tolerate or have contraindications for a beta-blocker to reduce the risk of HF hospitalization and CV death. Patients should also receive an ACE-I (or ARNI) and an MRA.140 IIa C

##### Soluble guanylate cyclase stimulator

Vericiguat may be considered in patients in NYHA class II-IV who have had worsening HF despite treatment with an ACE-I (or ARNI), a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of CV mortality or HF hospitalization.141 IIb B

##### Digoxin

Digoxin may be considered in patients with symptomatic HFrEF in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARNI), a betablocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF hospitalizations).144 IIb B



**Figure 3** Central illustration. Strategic phenotypic overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I= angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker; ARNI= angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB= beta-blocker; b.p.m.= beats per minute; BTC= bridge to candidacy; BTT= bridge to transplantation; CABG= coronary artery bypass graft; CRT-D= cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P= cardiac resynchronization therapy pacemaker; DT= destination therapy; HF= heart failure; HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction; ICD= implantable cardioverter-defibrillator; ISDN= isosorbide dinitrate; LBBB= left bundle branch block; MCS= mechanical circulatory support; MRA= mineralocorticoid receptor antagonist; MV= mitral valve; PVI= pulmonary vein isolation; QOL= quality of life; SAVR= surgical aortic valve replacement; SGLT2i= sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SR= sinus rhythm; TAVI= transcatheter aortic valve replacement; TEE= transcatheter edge to edge. Colour code for classes of recommendation: Green for Class of recommendation I; Yellow for Class of recommendation IIa (see Table 1 for further details on classes of recommendation). The Figure shows management options with Class I and IIa recommendations. See the specific Tables for those with Class IIb recommendations.

## 7 Heart failure with mildly reduced ejection fraction

### 7.3 Treatments for patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction

Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.<sup>137</sup> I C

An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>11</sup> IIb C

An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>245</sup> IIb C

A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>12,119</sup> IIb C

An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>246</sup> IIb C

Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>13,247</sup> IIb C

## 8 Heart failure with preserved ejection fraction

### 8.4 Treatment of heart failure with preserved ejection fraction

Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs.<sup>137</sup> I C

Referenzen siehe Anhang 1.

---

#### McDonald M et al., 2021 [5].

*Canadian Cardiovascular Society (CCS), Canadian Heart Failure Society (CHFS)*

CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

#### Zielsetzung/Fragestellung

to provide a reasonable and practical approach to care for specialists and allied health professionals obliged with the duty of bestowing optimal care to patients and families, and can be subject to change as scientific knowledge and technology advance and as practice patterns evolve.

#### Methodik

Es ist unklar, ob die Leitlinie die methodischen Anforderungen ausreichend erfüllt. Aufgrund limitierter Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium ohne Patientenvertreter;
- COI disclosure sind laut CCS Guidelines Development Procedures and Policies auf der Homepage, finanzielle Unabhängigkeit ist dargelegt;
- Unklar, ob systematische Suche durchgeführt wurde. Auswahl und Bewertung der Evidenz fand statt;
- Konsensusprozesse dargelegt, unklar, wie externe Begutachtungsverfahren stattfanden;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The primary panel working groups undertake a review of the literature and a critical appraisal of the evidence focusing predominantly on the results of randomized clinical trials and systematic reviews.

#### LoE

- GRADE

#### GoR

- ALL recommendations will begin with we recommend (where strength and quality are strong) and we suggest (where strength and quality of evidence is not strong). Version 2.7 April 2020 9 For strength of recommendations, we will use strong and weak as qualifiers. For quality of evidence, we will use the words very low, low, moderate, or high.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Unklar, ob systematischer Suche durchgeführt wurde. Keine Angaben zu Datenbanken und dem Zeitraum der Recherche.
- Beschreibung der Methodik in der LL sehr knapp, ausführliche Beschreibung in dem Dokument CCS Guidelines Development Procedures and Policies.

### **Empfehlungen**

#### **Standard Therapies**

1. We recommend that in the absence of contraindications, patients with HFrEF be treated with combination therapy including 1 evidence-based medication from each of the following categories:

- a. ARNI (or ACEI/ARB);
- b. b-blocker;
- c. MRA; and
- d. SGLT2 inhibitor. (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. High value is placed on prescribing a combination of individual therapies that reduce CV mortality and HFrEF in well conducted randomized controlled trials. Medications such as ARNI and SGLT2 inhibitor have clinical benefits in patients treated with ACEIs or ARBs, b-blockers, and MRAs as background therapy. The complementary mechanisms of action of these agents in patients with HFrEF provides further rationale for a multidrug approach. Preference is given to the use of pharmacotherapy in patients with established HFrEF regardless of symptom severity. The Committee acknowledges lack of evidence favouring one particular titration strategy for guideline directed medical therapy (GDMT) over another.

2. We recommend preferentially use of drugs at target doses that have been proven to be beneficial in clinical trials as optimal medical therapy. If these doses cannot be achieved, the maximally tolerated dose is acceptable (Table 2; Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

#### **ARNI**

3. We recommend that an ARNI be used in place of an ACEI or ARB, in patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with appropriate doses of GDMT to decrease CV death, HF hospitalizations, and symptoms (Strong Recommendation; High- Quality Evidence).

4. We recommend that patients admitted to hospital for acute decompensated HF with HFrEF should be switched to an ARNI, from an ACEI or ARB, when stabilized and before hospital discharge (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

5. We suggest that patients admitted to hospital with a new diagnosis of HFrEF should be treated with ARNI as first-line therapy, as an alternative to either an ACEI or ARB (Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendation place high value on evidence that supports the safety and efficacy of initiating ARNI therapy in hospitalized patients with or without previous RASi exposure.

#### **ACEIs and ARBs**

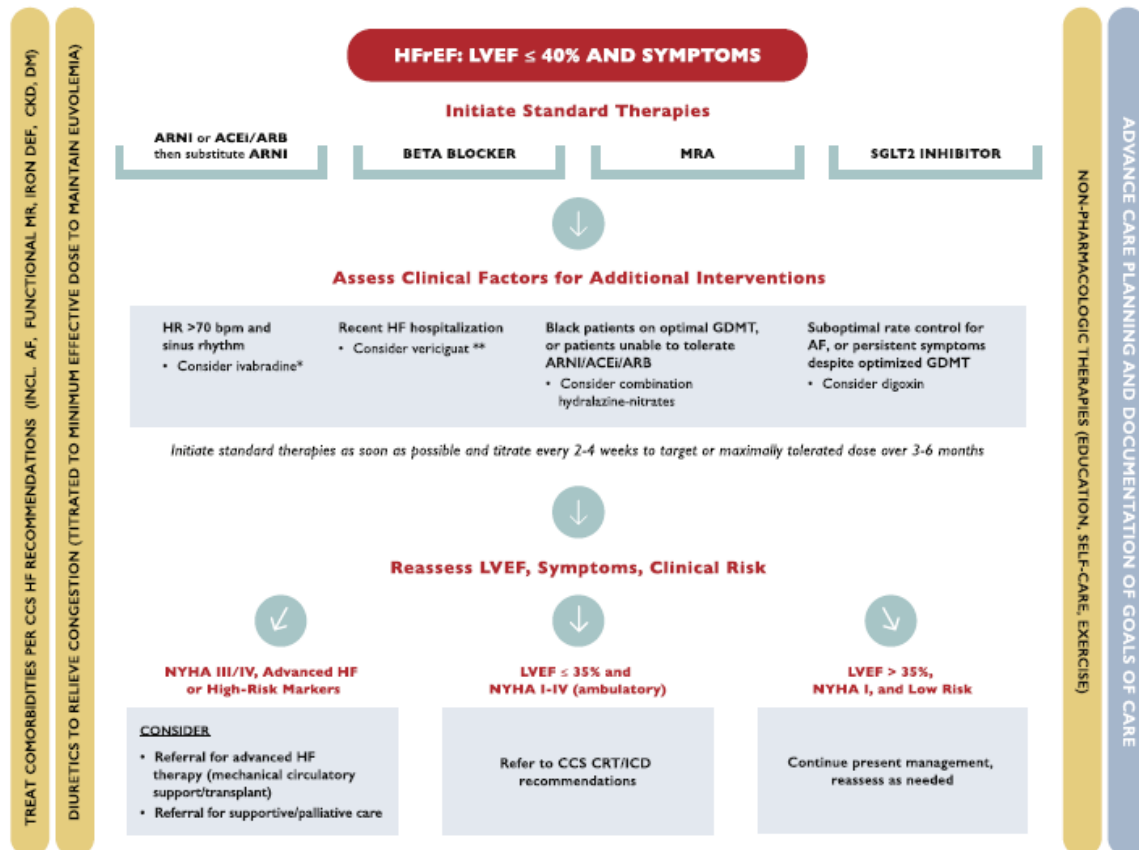
6. We recommend an ACEI or ARB in those with ACEI intolerance, in patients with acute MI with HF or an LVEF < 40% post-MI to be used as soon as safely possible post-MI (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

#### **b-Blockers**

7. We recommend that b-blockers be initiated as soon as possible after the diagnosis of HF, including during the index hospitalization, provided that the patient is hemodynamically stable. Clinicians should not wait until hospital discharge to start b-blocker treatment in stabilized patients (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

8. We recommend patients with NYHA class IV symptoms be stabilized before initiation of b-blocker treatment (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

9. We recommend that b-blockers be initiated in all patients with an LVEF < 40% with previous MI (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).



**Figure 1.** Simplified treatment algorithm for management of heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF). Standard therapies are applicable to most patients with HFrEF for reducing cardiovascular mortality and hospitalization for HF. Additional, pharmacologic therapies should be individualized on the basis of clinical factors as outlined in the text. Every attempt should be made to initiate and titrate therapies with the goal of medication optimization by 3-6 months after a diagnosis of HFrEF. Throughout the patient journey, nonpharmacologic therapies should be prescribed, along with judicious use of diuretics to maintain euvoemia. Evidence also supports interventions to treat important comorbidities including iron deficiency, atrial fibrillation (AF), and functional mitral regurgitation (MR) in selected patients. ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CCS, Canadian Cardiovascular Society; CKD, chronic kidney disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; DM, diabetes mellitus; GDMT, guideline-directed medical therapy; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; SGLT, sodium glucose transport. \* Health Canada has approved ivabradine for patients with HFrEF and heart rate (HR) ≥ 77 bpm in sinus rhythm. \*\* Vericiguat is not yet approved for use in Canada.

## MRAs

10. We recommend MRA treatment for patients with acute MI and LVEF ≤ 40%, and HF symptoms or diabetes, to reduce mortality, CV mortality, and hospitalization for CV events (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

## SGLT2 inhibitors

11. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as dapagliflozin or empagliflozin, be used in patients with HFrEF, with or without concomitant type 2 diabetes, to improve symptoms and quality of life and to reduce the risk of HF hospitalization and/or CV mortality (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

12. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin be used for treatment of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic CV disease to reduce the risk of HF hospitalization and death (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

13. We recommend an SGLT2 inhibitor, such as dapagliflozin, be used in patients with type 2 diabetes who are older than 50 years with additional risk factors for atherosclerotic CV



disease to reduce the risk of HF hospitalization (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

14. We recommend SGLT2 inhibitors such as canagliflozin or dapagliflozin be used in patients with albuminuric renal disease, with or without type 2 diabetes, to reduce the risk of HF hospitalization and progression of renal disease (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendations place weight on the results from large randomized, placebocontrolled trials that consistently showed a benefit of SGLT2 inhibitor treatment on HF prevention and treatment among patients with and without type 2 diabetes.

### **Sinus Node Inhibition**

15. We recommend that ivabradine be used for patients with HFrEF and symptoms despite treatment with GDMT, a resting heart rate  $\geq 70$  bpm, and sinus rhythm for the prevention of CV death and HF hospitalization (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

Values and preferences. High value is placed on reducing the risk of CV death and HFrEF when ivabradine is used as adjunctive therapy with standard HF medication treatments in a selected HFrEF population. Differing criteria for heart rate eligibility have been approved by various regulatory authorities ranging from 70-77 bpm, although the trial entry criteria was 70 bpm.

### **sGC stimulators**

16. We recommend that vericiguat, an oral sGC stimulator, be considered in addition to optimal HF therapies for HFrEF patients with worsening symptoms and HFrEF in the past 6 months, to reduce the risk of subsequent HF hospitalization (Conditional Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. This recommendation places value on the use of an additional medication to reduce the risk of HFrEF in a high-risk patient population that experiences high rates of hospitalization and mortality despite the relatively modest relative benefits observed in the VICTORIA trial.

A conditional recommendation is provided because vericiguat has not yet been approved for this indication in Canada.

### **Digoxin**

17. We suggest digoxin be considered in patients with HFrEF and atrial fibrillation, with poor control of ventricular rate and/or persistent symptoms despite optimally tolerated  $\beta$ -blocker therapy, or when  $\beta$ -blockers are not tolerated, in the setting of chronic HF, new onset HF, or HF hospitalization (Weak Recommendation; Low-Quality Evidence).

18. We suggest digoxin be considered in patients with HFrEF in sinus rhythm who continue to have moderate to severe symptoms despite appropriate doses of GDMT to relieve symptoms and reduce hospitalizations (Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendations place a high value on the understanding that the role of cardiac glycosides in patients with HFrEF remains controversial in light of evolving contemporary HF therapy.

---

**Yancy CW et al., 2017 [8].**

*American College of Cardiology, American Heart Association, Heart Failure Society of America. Developed in Collaboration with the American Academy of Family Physicians, American College of Chest Physicians, and International Society for Heart and Lung Transplantation*

ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America

**Zielsetzung /Fragestellung**

The scope of the focused update includes revision to the sections on biomarkers; new therapies indicated for stage C HF with reduced ejection fraction (HFrEF); updates on HF with preserved ejection fraction (HFpEF); new data on important comorbidities, including sleep apnea, anemia, and hypertension; and new insights into the prevention of HF.

**Methodik**

Es ist unklar, ob die Leitlinie die methodischen Anforderungen ausreichend erfüllt. Aufgrund limitierter Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Unklar, ob eine systematische Suche durchgeführt wurde; 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:

- To identify key data that influence guideline recommendations, the Task Force and members of the 2013 HF guideline writing committee reviewed clinical trials that were presented at the annual scientific meetings of the ACC, AHA, and European Society of Cardiology and other scientific meetings and that were published in peer-reviewed format from April 2013 through November 2016.
- 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

**Table 1.** Applying Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care\* (Updated August 2015)

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
<b>CLASS I (STRONG)</b> <span style="float: right;">Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is recommended</li> <li>■ Is indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>■ Should be performed/administered/other</li> <li>■ Comparative Effectiveness Phrases†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>○ Treatment A should be chosen over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<b>LEVEL A</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT</li> <li>■ Meta-analyses of high-quality RCTs</li> <li>■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies</li> </ul>
<b>CLASS IIa (MODERATE)</b> <span style="float: right;">Benefit &gt;&gt; Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is reasonable</li> <li>■ Can be useful/effective/beneficial</li> <li>■ Comparative Effectiveness Phrases†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<b>LEVEL B-R</b> <span style="float: right;">(Randomized)</span> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs</li> <li>■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs</li> </ul>
<b>CLASS IIb (WEAK)</b> <span style="float: right;">Benefit ≥ Risk</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ May/might be reasonable</li> <li>■ May/might be considered</li> <li>■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established</li> </ul>	<b>LEVEL B-NR</b> <span style="float: right;">(Nonrandomized)</span> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies</li> <li>■ Meta-analyses of such studies</li> </ul>
<b>CLASS III: No Benefit (MODERATE)</b> <span style="float: right;">Benefit = Risk</span> <i>(Generally, LOE A or B use only)</i> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Is not recommended</li> <li>■ Is not indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>■ Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<b>LEVEL C-LD</b> <span style="float: right;">(Limited Data)</span> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution</li> <li>■ Meta-analyses of such studies</li> <li>■ Physiological or mechanistic studies in human subjects</li> </ul>
<b>CLASS III: Harm (STRONG)</b> <span style="float: right;">Risk &gt; Benefit</span> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Potentially harmful</li> <li>■ Causes harm</li> <li>■ Associated with excess morbidity/mortality</li> <li>■ Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<b>LEVEL C-EO</b> <span style="float: right;">(Expert Opinion)</span> 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 I and IIa; 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; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

### Sonstige methodische Hinweise

- Unklar, ob eine systematische Suche durchgeführt wurde.

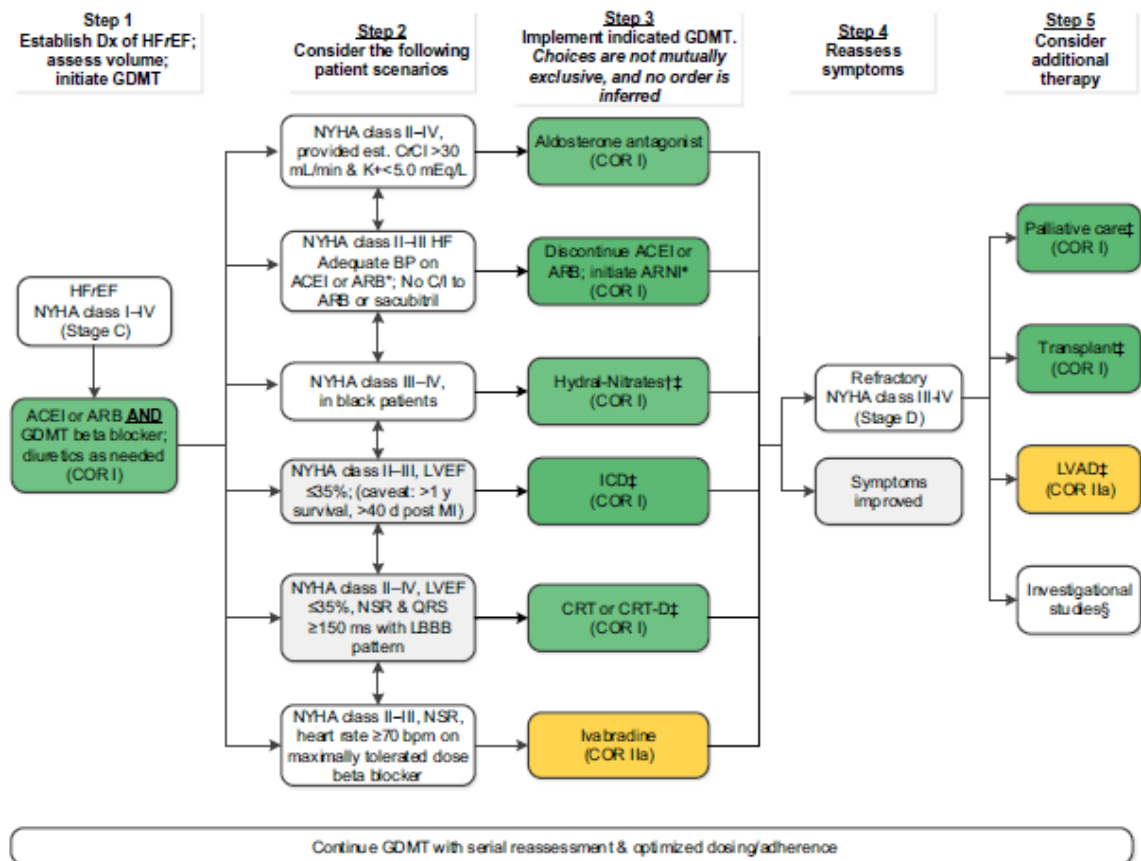
### Empfehlungen

#### 7 Treatment of Stages A to D

##### 7.3 Stage C

##### 7.3.2 Pharmacological Treatment for Stage C HF With Reduced Ejection Fraction: Recommendations.

See Figure 2 and Table 3



**Figure 2.** Treatment of HFrEF Stage C and D

Colors correspond to COR in Table 1. For all medical therapies, dosing should be optimized and serial assessment exercised.

\*See text for important treatment directions.

†Hydral-Nitrate green box: The combination of ISDN/HYD with ARNI has not been robustly tested. BP response should be carefully monitored.

‡See 2013 HF guideline (9).

§Participation in investigational studies is also appropriate for stage C, NYHA class II and III HF.

ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor-blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BP, blood pressure; bpm, beats per minute; CI, contraindication; COR, Class of Recommendation; CrCl, creatinine clearance; CRT-D, cardiac resynchronization therapy-device; Dx, diagnosis; GDMT, guideline-directed management and therapy; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; ISDN/HYD, isosorbide dinitrate hydral-nitrate; K<sup>+</sup>, potassium; LBBB, left bundle-branch block; LVAD, left ventricular assist device; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; NSR, normal sinus rhythm; and NYHA, New York Heart Association.

**Table 3. Drugs Commonly Used for HFrEF (Stage C HF)**

Drug	Initial Daily Dose(s)	Maximum Doses(s)	Mean Doses Achieved in Clinical Trials	References
<b>ACE inhibitors</b>				
Captopril	6.25 mg TID	50 mg TID	122.7 mg QD	(158)
Enalapril	2.5 mg BID	10–20 mg BID	16.6 mg QD	(129)
Fosinopril	5–10 mg QD	40 mg QD	N/A	—
Lisinopril	2.5–5 mg QD	20–40 mg QD	32.5–35.0 mg QD	(130)
Perindopril	2 mg QD	8–16 mg QD	N/A	—
Quinapril	5 mg BID	20 mg BID	N/A	—
Ramipril	1.25–2.5 mg QD	10 mg QD	N/A	—
Trandolapril	1 mg QD	4 mg QD	N/A	—
<b>ARBs</b>				
Candesartan	4–8 mg QD	32 mg QD	24 mg QD	(137)
Losartan	25–50 mg QD	50–150 mg QD	129 mg QD	(136)
Valsartan	20–40 mg BID	160 mg BID	254 mg QD	(134)
<b>ARNI</b>				
Sacubitril/valsartan	49/51 mg BID (sacubitril/valsartan) (therapy may be initiated at 24/26 mg BID)	97/103 mg BID (sacubitril/valsartan)	375 mg QD; target dose: 24/26 mg, 49/51 mg OR 97/103 mg BID	(138)
<b>I<sub>f</sub> channel inhibitor</b>				
Ivabradine	5 mg BID	7.5 mg BID	6.4 mg BID (at 28 d) 6.5 mg BID (at 1 y)	(155–157)
<b>Aldosterone antagonists</b>				
Spirolactone	12.5–25 mg QD	25 mg QD or BID	26 mg QD	(142)
Eplerenone	25 mg QD	50 mg QD	42.6 mg QD	(159)
<b>Beta blockers</b>				
Bisoprolol	1.25 mg QD	10 mg QD	8.6 mg QD	(160)
Carvedilol	3.125 mg BID	50 mg BID	37 mg QD	(161)
Carvedilol CR	10 mg QD	80 mg QD	N/A	—
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12.5–25 mg QD	200 mg QD	159 mg QD	(139)
<b>Isosorbide dinitrate and hydralazine</b>				
Fixed-dose combination	20 mg isosorbide dinitrate/ 37.5 mg hydralazine TID	40 mg isosorbide dinitrate/75 mg hydralazine TID	90 mg isosorbide dinitrate/ –175 mg hydralazine QD	(162)
Isosorbide dinitrate and hydralazine	20–30 mg isosorbide dinitrate/25–50 mg hydralazine TID or QD	40 mg isosorbide dinitrate TID with 100 mg hydralazine TID	N/A	(163)

Modified (Table 15) from the 2013 HF guideline (9).

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BID, twice daily; CR, controlled release; CR/XL, controlled release/extended release; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; N/A, not applicable; QD, once daily; and TID, 3 times daily.

### 7.3.2.10 Renin-Angiotensin System Inhibition With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE inhibitors) or Angiotensin Receptor Blocker (ARB) or angiotensin receptor–neprilysin inhibitor (ARNI): Recommendations

The clinical strategy of inhibition of the renin-angiotensin system with ACE inhibitors (Level of Evidence: A) (128–133), OR ARBs (Level of Evidence: A) (134–137), OR ARNI (Level of Evidence: B-R) (138) in conjunction with evidence-based beta blockers (9,139,140), and aldosterone antagonists in selected patients (141,142), is recommended for patients with chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality. (COR I)

The use of ACE inhibitors is beneficial for patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF to reduce morbidity and mortality (128–133,143). (Level of Evidence: A, COR I)

The use of ARBs to reduce morbidity and mortality is recommended in patients with prior or current symptoms of chronic HFrEF who are intolerant to ACE inhibitors because of cough or angioedema (134–137,145,146). (Level of Evidence: A, COR I)

In patients with chronic symptomatic HFrEF NYHA class II or III who tolerate an ACE inhibitor or ARB, replacement by an ARNI is recommended to further reduce morbidity and mortality (138). (Level of Evidence: B-R, COR I)

ARNI should not be administered concomitantly with ACE inhibitors or within 36 hours of the last dose of an ACE inhibitor (148,149). (Level of Evidence: B-R, COR III: Harm)

ARNI should not be administered to patients with a history of angioedema. (Level of Evidence: C-EO, COR III: Harm)

### 7.3.2.11 Ivabradine: Recommendation

Ivabradine can be beneficial to reduce HF hospitalization for patients with symptomatic (NYHA class II-III) stable chronic HFrEF (LVEF  $\leq 35\%$ ) who are receiving GDEM\*, including a beta blocker at maximum tolerated dose, and who are in sinus rhythm with a heart rate of 70 bpm or greater at rest (154–157). (Level of Evidence: B-R, COR IIa)

### 7.3.3 Pharmacological Treatment for Stage C HFpEF: Recommendations.

Diuretics should be used for relief of symptoms due to volume overload in patients with HFpEF. (Level of Evidence: C, COR I)

Management of AF according to published clinical practice guidelines in patients with HFpEF is reasonable to improve symptomatic HF. (Level of Evidence: C, COR IIa)

The use of beta-blocking agents, ACE inhibitors, and ARBs in patients with hypertension is reasonable to control blood pressure in patients with HFpEF. (Level of Evidence: C, COR IIa)

In appropriately selected patients with HFpEF (with EF  $\geq 45\%$ , elevated BNP levels or HF admission within 1 year, estimated glomerular filtration rate  $>30$  mL/min, creatinine  $<2.5$  mg/dL, potassium  $<5.0$  mEq/L), aldosterone receptor antagonists might be considered to decrease hospitalizations (83,166,167). (Level of Evidence: B-R, COR IIb)

The use of ARBs might be considered to decrease hospitalizations for patients with HFpEF (169). (Level of Evidence: B, COR IIb)

Referenzen siehe Anhang 2.

---

### **Ezekowitz JA et al., 2017 [3].**

*Canadian Cardiovascular Society (CCS)*

2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

to provide a reasonable and practical approach to care for specialists and allied health professionals obliged with the duty of bestowing optimal care to patients and families, and can be subject to change as scientific knowledge and technology advance and as practice patterns evolve.

#### **Methodik**

Es ist unklar, ob die Leitlinie die methodischen Anforderungen ausreichend erfüllt. Aufgrund limitierter Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium ohne Patientenvertreter;
- COI disclosure sind laut CCS Guidelines Development Procedures and Policies auf der Homepage, finanzielle Unabhängigkeit ist dargelegt;
- Unklar, ob systematische Suche durchgeführt wurde: Auswahl und Bewertung der Evidenz fand statt;
- Konsensusprozesse dargelegt, unklar, wie externe Begutachtungsverfahren stattfanden;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Unklar, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert ist.

Recherche/Suchzeitraum:

- The primary panel working groups undertake a review of the literature and a critical appraisal of the evidence focusing predominantly on the results of randomized clinical trials and systematic reviews.

LoE

- GRADE

GoR

- ALL recommendations will begin with we recommend (where strength and quality are strong) and we suggest (where strength and quality of evidence is not strong). Version 2.7 April 2020 9 For strength of recommendations, we will use strong and weak as qualifiers. For quality of evidence, we will use the words very low, low, moderate, or high.

Sonstige methodische Hinweise

- Unklar, ob systematischer Suche durchgeführt wurde. Keine Angaben zu Datenbanken und dem Zeitraum der Recherche.
- Beschreibung der Methodik in der LL sehr knapp, ausführliche Beschreibung in dem Dokument CCS Guidelines Development Procedures and Policies.

**2. Definitions of HF**

2.1. Ejection fraction terminology

This guideline uses the following terms:

- HF with preserved ejection fraction (HFpEF): LV ejection fraction (LVEF)  $\geq$  50%;
- HF with a mid-range ejection fraction (HFmEF): LVEF 41%-49%;
- HF with reduced ejection fraction (HFrEF): LVEF  $\leq$  40%.

2.2. Symptoms terminology

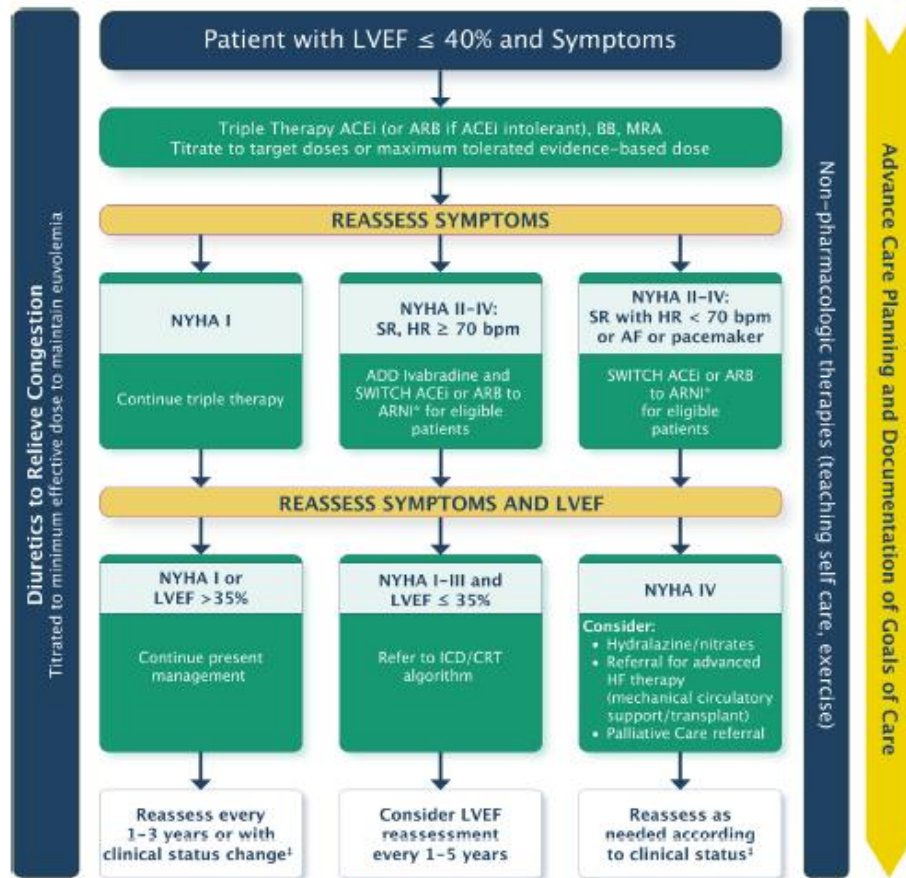
Symptoms are described using the New York Heart Association (NYHA) functional class I-IV (Table 1).

**Table 1.** New York Heart Association functional classification and other symptom descriptors

Class	Definition	Other descriptor
I	No symptoms	Asymptomatic
II	Symptoms with ordinary activity	Mild symptoms
III	Symptoms with less than ordinary activity	Moderate symptoms
IV	Symptoms at rest or with any minimal activity	Severe symptoms

Data from the Criteria Committee of the New York Heart Association.<sup>6</sup>

## 7. Treatment



**Figure 4.** Therapeutic approach to patients with symptoms of heart failure (HF) and a reduced ejection fraction. \*Sacubitril or valsartan. <sup>1</sup>Refer to Table 5. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF, atrial fibrillation; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB,  $\beta$ -blocker; bpm, beats per minute; CRT, cardiac resynchronization therapy; HR, heart rate; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; SR, sinus rhythm.

### 7.1. Chronic HF

26. We recommend that most patients with HFrEF be treated with triple therapy including an ACEi (or an ARB in those who are ACEi-intolerant), a  $\beta$ -blocker and an MRA unless specific contraindications exist (Strong Recommendation; Moderate- Quality Evidence).

Values and preferences. Preference is given to the use of pharmacotherapy in most patients with HFrEF across the spectrum of symptoms. There are limited clinical trial data to inform decision-making surrounding the use of MRAs as part of GDMT in those without symptoms of HF or high-risk features.

#### 7.1.1. HFrEF pharmacological treatment

##### 7.1.1.1. Pharmacologic therapy

##### 7.1.1.2. ACEi/ARB

28. We recommend an ACEi, or ARB in those with ACEi intolerance, in patients with acute MI with HF or an EF < 40% post-MI to be used as soon as safely possible post-MI and be continued indefinitely (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).



#### 7.1.1.3. b-Adrenergic receptor blocker (b-blocker)

29. We recommend NYHA class IV patients be stabilized before initiation of a b-blocker (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

30. We recommend that b-blockers be initiated as soon as possible after diagnosis of HF, including during the index hospitalization, provided that the patient is hemodynamically stable. Clinicians should not wait until hospital discharge to start a b-blocker in stabilized patients (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

31. We recommend that b-blockers be initiated in all patients with an LVEF < 40% with previous MI (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

#### 7.1.1.4. MRAs

32. We recommend an MRA for patients with acute MI with EF < 40% and HF or with acute MI and an EF < 30% alone in the presence of diabetes (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

#### 7.1.1.5. ARNI

33. We recommend that an ARNI be used in place of an ACEi or ARB, in patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with appropriate doses of GDMT to decrease cardiovascular death, HF hospitalizations, and symptoms (Strong Recommendation; High-Quality Evidence).

Values and preferences. This recommendation places high value on medications proven in large trials to reduce mortality, HF re-hospitalization, and symptoms. It also considers the health economic implications of new medications.

#### 7.1.1.6. Ivabradine

34. We recommend that ivabradine be considered in patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with appropriate doses of GDMT, with a resting heart rate > 70 beats per minute (bpm), in sinus rhythm, and a previous HF hospitalization within 12 months, for the prevention of cardiovascular death and HF hospitalization (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. High value is placed on the improvement of cardiovascular death and HF hospitalizations as adjunctive therapy to standard HF medication treatments in a selected HF population. The health economic implications are unknown. Differing criteria for heart rate eligibility have been approved by various regulatory authorities ranging from 70 to 77 bpm with the trial entry criteria of 70 bpm.

#### 7.1.1.8. Digoxin

37. We suggest digoxin be considered in patients with HFrEF in sinus rhythm who continue to have moderate to severe symptoms, despite appropriate doses of GDMT to relieve symptoms and reduce hospitalizations (Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendations place a high value on the understanding that the use of cardiac glycosides in HFrEF remains controversial in light of contemporary therapy, and digoxin had no effect on mortality, cardiovascular hospitalizations, exercise, or the primary end point in DIG-trial. Digoxin can cause atrial and ventricular arrhythmias particularly in the presence of hypokalemia or in the presence of worsening of renal function (with increased digoxin levels).

#### 7.1.1.13. Calcium channel blockers

44. We recommend against the routine use of calcium channel blockers (CCBs) in patients with HFrEF (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. Several RCTs have shown no benefits on, or worsening of, HF outcomes in patients treated with CCBs. Diltiazem, verapamil, nifedipine, and felodipine should be avoided. Amlodipine may be considered for other indications such as persistent hypertension or angina symptoms despite use of GDMT.

### **7.1.2. HFpEF pharmacological treatment**

46. We suggest candesartan be considered to reduce HF hospitalizations in patients with HFpEF (Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

48. We recommend loop diuretics be used to control symptoms of congestion and peripheral edema (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

49. We suggest that in individuals with HFpEF, serum potassium < 5.0mmol/L, and an eGFR > 30 mL/min, an MRA like spironolactone should be considered, with close surveillance of serum potassium and creatinine (Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences. These recommendations place a high value on the known etiologic factors for HFpEF and less on known outcome-modifying treatments which, unlike in HFrEF, are still limited.

The MRA recommendation is on the basis of post hoc geographic subgroup analyses of the TOPCAT trial conducted within North and South America mentioned previously.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2022)  
am 03.01.2022

#	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 Jan 2017 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.01.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

*Leclercq E et al., 2013. New CCG child filter [C]; angepasst durch Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss.*

#	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	Adolescent[mh] OR Child[mh] OR Infant[mh] OR Pediatrics[mh] OR infan*[tiab] OR newborn*[tiab] OR new-born*[tiab] OR perinat*[tiab] OR neonat*[tiab] OR baby*[tiab] OR babies[tiab] OR toddler*[tiab] OR minors*[tiab] OR boy[tiab] OR boys[tiab] OR boyfriend[tiab] OR boyhood[tiab] OR girl*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR child*[tiab] OR schoolchild*[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR juvenil*[tiab] OR youth*[tiab] OR teen*[tiab] OR under*age*[tiab] OR pubescen*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur*[tiab] OR preterm*[tiab]
4	(#1 OR #2) AND #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and

#	Suchfrage
	behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.01.2022

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 ("2017/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 04.01.2022**

- 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)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **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: 04.01.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>.
2. **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: 04.01.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/leitlinienreport/herzinsuffizienz-3aufl-vers3-llr.pdf>.
3. **Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al.** 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017;33(11):1342-1433.
4. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-3726.
5. **McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al.** CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2021;37(4):531-546.
6. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2016. [Zugriff: 04.01.2022]. (SIGN Publication; Band 147). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1083/sign147.pdf>.
7. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of chronic heart failure: scoping report [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 04.01.2022]. URL: [https://www.sign.ac.uk/media/1484/sign147\\_scoping\\_report.pdf](https://www.sign.ac.uk/media/1484/sign147_scoping_report.pdf).
8. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al.** 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017;23(8):628-651.

- 
- [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>
- [C] **Leclercq E, Leeflang MM, Van Dalen EC, Kremer LC.** Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr* 2013;162(3):629-634.

## Anhang

### Anhang 1: McDonagh TA et al., 2021. Referenzen

#### Referenzen

11. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27:2338\_2345.
12. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson A, Wikstrand J, Kotecha D, Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of doubleblind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39:26\_35.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1609\_1620.
105. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993\_1004.
108. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, B\_elohl\_avek J, Bhöm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Duk\_at A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995\_2008.
109. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPERORReduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413\_1424.
110. The CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 317:1349\_1351.
111. 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\_1456.
112. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. 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\_2318.
113. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. 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.
114. MERIT-HF Study Group. 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\_2007.
115. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349\_1355.
116. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651\_1658.
117. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295\_1302.
118. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. 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\_2199.
119. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole- Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215\_225.
120. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9\_13.
121. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. 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\_717.
122. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11\_21.
137. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82:149\_158.
141. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382:1883\_1893.
144. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525\_533.
245. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362:777\_781.
246. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370:1383\_1392.
247. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, Rouleau J, Pfeffer MA, Desai A, Lund LH, Kober L, Anand I, Sweitzer N, Linssen G, Merkely B, Luis Arango J, Vinereanu D, Chen CH, Senni M, Sibulo A, Boytsov S, Shi V, Rizkala A, Lefkowitz M, McMurray JJV. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020; 141:352\_361.

## *Anhang 2: Yancy CW et al., 2017. Referenzen*

### Referenzen:

9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: e147–239.
83. Cheng ML, Wang CH, Shiao MS, et al. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: diagnostic and prognostic value of metabolomics. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1509–20.
128. 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. *N Engl J Med* 1987; 316:1429–35.
129. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325:293–302.
130. 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; 100:2312–8.
131. 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.
132. 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.
133. Kober 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.
134. Cohn JN, Tognoni G, Investigators VHFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–75.

135. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893–906.
136. 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.
137. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362:759–66.
138. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993–1004.
139. 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.
140. 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.
141. Eschalier R, McMurray JJV, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1585–93.
142. 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.
143. 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.
144. Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB, et al. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20:532–6.
145. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–59.
146. Yusuf S, Teo K, Anderson C, 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.
148. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106:920–6.
149. Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17:103–11.
154. Bohm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of cardiovascular and noncardiovascular co-morbidities on outcomes and treatment effect of heart rate reduction with ivabradine in stable heart failure (from the SHIFT Trial). *Am J Cardiol* 2015; 116:1890–7.
155. 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.
156. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:1091–9.
157. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:807–16.
164. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–52.
165. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557–62.
166. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370:1383–92.
167. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015; 131:34–42.
169. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777–81.
170. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456–67.
171. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2015; 373:2314–24.

172. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1268–77.
173. Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361:2436–48.
174. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36:657–68.
176. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 368:1210–9.
191. Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103–16.
194. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: e147–239.
195. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2037–114.
196. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
197. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure and left ventricular ejection fraction  $>$  or  $=$  40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997; 80:207–9.
198. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2150–8.
199. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, et al. Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Circulation* 2011; 124:1811–8.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-443**

**Kontaktdaten**

Name alle beteiligten Fachgesellschaften: DGPK, DGTHG, DGKJ

Indikation gemäß Beratungsantrag: Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat.

*[Hinweis G-BA Geschäftsstelle: Bei allen Patienten muss eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund linksventrikulärer systolischer Dysfunktion vorliegen (NYHA-Klassifizierung II-IV, Ross-HF-Klassifizierung II-IV). Zusätzlich müssen die Patienten eine systemische linksventrikuläre EF  $\leq$  45 % oder Verkürzungsfraction  $\leq$  22,5 % aufweisen.]*

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?  
Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

**Behandlungsstandard laut AWMF Leitlinie 023/006 Überarbeitung von 10/2015, nicht aktualisiert:**

1. ACE- Hemmstoffe und Angiotensin-1-Rezeptorblocker: Cave erhöhtes Risiko der Niereninsuffizienz bei Säuglingen; verlässliche Dosisangaben im 1. Lebensjahr nur für Captopril
  - 1.1. Captopril: Start mit 0.15 mg/kg/d (max. 18.75 mg/d) in 3ED; Ziel 2-3 mg/kg/d (max 150mg/d) in 3ED
  - 1.2. Enalapril: Start 0.05 mg/kg/d (max 2.5mg/d) in 1-2ED; Ziel 0.5 mg/kg/d (max. 40mg/d) in (1-) 2ED
  - 1.3. Lisinopril: Start 0.05 mg/kg/d (max. 2.5mg/d) in 1ED; Ziel 0.5 mg/kg (max. 40-(80) mg/d) in 1ED
  - 1.4. Ramipril: Start 0.05 mg/kg/d (max 2.5mg/d) in 1ED; Ziel 0.5 mg/kg (max. 10 mg/d) in 1ED
  - 1.5. Candesartan: Start 0.05 mg/kg/d (max 4mg/d) in 1ED; Ziel 0.3 mg/kg (max. 16 mg/d) in 1ED
  - 1.6. Lorsatan: Start 0.2 mg/kg/d (max 12.5mg/d) in 1ED; Ziel 1 mg/kg (max. 50 mg/d) in 1ED
  - 1.7. Valsartan: Start 0.5 mg/kg/d (max 40mg/d) in 1ED; Ziel 3 mg/kg/d (max 320mg/d) in 2ED
2. Betarezeptorenblocker
  - 2.1 Metoprololsuccinat: Start 0.2 mg/kg/d (max 11.88mg/d) in 2ED; Ziel 2 mg/kg/d (max 190mg/d) in 2 ED
  - 2.2 Bisoprolol: Start 0.05 mg/kg/d (max 1.25mg/d) in 1ED; Ziel 0.4 mg/kg/d (max 20mg/d) in 1ED
  - 2.3 Propranolol: Start 0.5 mg/kg/d in 3 ED; Ziel 3 mg/kg/d in 3 ED
  - 2.4 Carvedilol: Start 0.1 mg/kg/d (max 6.25mg/d) in 2 ED; Ziel 1 mg/kg/d (max 50mg/d) in 2ED
- 3 Mineralokorticoidrezeptor Antagonisten
  - 3.1 Spironolacton: 0.5 mg/kg/d in 1ED (max 25mg/d)
  - 3.2 Eplerenon: ab 4.Lebensjahr 0.5mg/kg/d in 1ED (max. 25mg/d)
- 4 Diuretika
  - 4.1 Furosemid: 2mg/kg/d in 3-4ED (max. 60mg/d); niedrigste notwendige Dosis nur bei Stauungszeichen
  - 4.2 Torasemid: ab 1.Lebensjahr 0.1 mg/kg/d in 1ED; max. 5mg/d
  - 4.3 Hydrchlorothiazid: 1mg/kg/d in 1-2 ED; max. 25mg/d
- 5 Digoxin: Erhaltungsdosis 8-10 $\mu$ g/kg/d in 1-2ED, max. 25mg/d
- 6 If-Kanalblocker Ivabradin: ab 6.Lebensjahr Start 0.1mg/kg (max. 10mg/d) in 2ED; Ziel 0.3 mg/kg/d (max. 15mg/d in 2ED)
- 7 Calcium-Sensitizer Levosimendan: iv Bolus 6-12 $\mu$ g/kg, dann 0.1-0.2  $\mu$ g/kg/min für 24h iv

**Bemerkung 1:** Bei allen Therapien handelt es sich um off-label Therapien, die nicht durch positive Ergebnisse in Studien mit Kindern gestützt werden. Die aktuellste Anwendungsbeobachtung des US-amerikanischen ACTION Network zeigt folgende Trends (2011-2019):

1. ACE- Hemmstoffe und Angiotensin-1-Rezeptorblocker erhalten 64.6% der Kinder mit einem signifikanten Rückgang von 69.6% seit 2010

<b>Kontaktdaten</b>
<i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften: DGPK, DGTHG, DGKJ</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag: Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat.  <i>[Hinweis G-BA Geschäftsstelle: Bei allen Patienten muss eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund linksventrikulärer systolischer Dysfunktion vorliegen (NYHA-Klassifizierung II-IV, Ross-HF-Klassifizierung II-IV). Zusätzlich müssen die Patienten eine systemische linksventrikuläre EF <math>\leq</math> 45 % oder Verkürzungsfraktion <math>\leq</math> 22,5 % aufweisen.]</i>
<ol style="list-style-type: none"><li>2. <b>Betarezeptorenblocker erhalten 49.5% der Kinder mit einer signifikanten Zunahme von 36.8% seit 2010</b></li><li>3. <b>Mineralokortikoidrezeptor Antagonisten erhalten 37.8% der Kinder</b></li><li>4. <b>Diuretika erhalten 58.4% der Kinder (überwiegend Furosemid 94%). Die jüngsten Kinder erhalten unverändert die die meisten Diuretika Gaben.</b></li><li>5. <b>Digoxin erhalten 18.8% der Kinder mit einem signifikanten Rückgang seit 2010</b></li></ol> <p>1. Stidham J, Feingold B, Almond CS, et al. Establishing Baseline Metrics of Heart Failure Medication Use in Children: A Collaborative Effort from the ACTIDaSON Network. <i>Pediatric cardiology</i> 2021;42(2):315-23. doi: 10.1007/s00246-020-02485-x [published Online First: 2020/10/13]</p> <p><b>Bemerkung 2: Da in absehbarer Zeit nicht zu erwarten ist, dass Studien bei herzinsuffizienten Kindern mit linksventrikulärer Dysfunktion durchgeführt werden, halte ich es für vertretbar, dass in Anlehnung an die guten Studien bei Erwachsenen die o.g. Therapieempfehlungen für Kinder übernommen werden.</b></p> <p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Kinder mit angeborenen Herzfehlern (vor allem Säuglinge) haben trotz der hervorragenden operativen Möglichkeiten ein mehr als 100 fach höheres Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Vor allem Kinder mit komplexen Herzfehlern tragen ein Risiko von 63% daran zu versterben im Vgl. zu 11% ohne Herzinsuffizienz<sup>1</sup>. Kinder mit angeborenen Herzfehlern leiden meist <i>nicht</i> unter einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion. Aufgrund der grundsätzlich anderen Pathophysiologie können die Therapieempfehlungen für die linksventrikuläre Dysfunktion bei Erwachsenen hier <i>nicht</i> übernommen werden. Leider werden die in Deutschland entwickelten und evaluierten Möglichkeiten einer Therapie mit den Betablockern Propranolol<sup>2</sup> und Bisoprolol (mit Lisinopril und Sprironolaktone)<sup>3</sup> nur von wenigen Zentren angewendet. Neuste Daten zeigen, dass insbesondere Propranolol im Säuglingsalter die Regeneration von Kardiomyozyten fördert und damit eine kausale Therapie möglich macht<sup>4</sup>. Dabei steht mit dem Präparat Hemangiol® ein für das Säuglingsalter entwickelte und (bei Hämangiomen) Tausendfach verwendete Propranolol Präparat zur Verfügung, dass aus Kostengründen bei dieser „vitalen Indikation“ nicht angewendet werden kann.</p> <p>Die Evidenz für eine Anwendung von ACE-Hemmern im Säuglingsalter ist besonders schlecht<sup>5</sup> und durch erhöhte Risiken gekennzeichnet<sup>6</sup>.</p> <p>Zukünftig müssen hier Therapiestudien insbesondere bei Säuglingen, aber auch bei älteren Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt werden, da hier die meisten Kinder sterben ohne das verlässliche Therapieempfehlungen möglich sind.</p> <p>1. Gilljam T, Mandalenakis Z, Dellborg M, et al. Development of heart failure in young patients with congenital heart disease: a nation-wide cohort study. <i>Open heart</i> 2019;6(1):e000858. doi: 10.1136/openhrt-2018-000858 [published Online First: 2019/04/19]</p>

<b>Kontaktdaten</b>
<i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften: DGPK, DGTHG, DGKJ</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag: Behandlung der symptomatischen chronischen Herzinsuffizienz bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat.  <i>[Hinweis G-BA Geschäftsstelle: Bei allen Patienten muss eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund linksventrikulärer systolischer Dysfunktion vorliegen (NYHA-Klassifizierung II-IV, Ross-HF-Klassifizierung II-IV). Zusätzlich müssen die Patienten eine systemische linksventrikuläre EF ≤ 45 % oder Verkürzungsfraction ≤ 22,5 % aufweisen.]</i>
<ol style="list-style-type: none"><li>2. 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. Congestive heart failure in infants treated with propanol. <i>Int J Cardiol</i> 2001;79(2-3):167-73.</li><li>3. Recla S, Schmidt D, Logeswaran T, et al. Pediatric heart failure therapy: why <math>\beta</math>1-receptor blocker, tissue ACE-I and mineralocorticoid-receptor-blocker? <i>Translational pediatrics</i> 2019;8(2):127-32. doi: 10.21037/tp.2019.04.08 [published Online First: 2019/06/05]</li><li>4. Liu H, Zhang CH, Ammanamanchi N, et al. Control of cytokinesis by <math>\beta</math>-adrenergic receptors indicates an approach for regulating cardiomyocyte endowment. <i>Science translational medicine</i> 2019;11(513) doi: 10.1126/scitranslmed.aaw6419 [published Online First: 2019/10/11]</li><li>5. Hsu DT, Zak V, Mahony L, et al. Enalapril in infants with single ventricle: results of a multicenter randomized trial. <i>Circulation</i> 2010;122(4):333-40.</li><li>6. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H, et al. Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. <i>BMJ paediatrics open</i> 2019;3(1):e000365. doi: 10.1136/bmjpo-2018-000365 [published Online First: 2019/03/01]</li></ol>