

Herzinsuffizienz im Kindesalter, Stand der Kenntnisse, Aussichten und Behandlung

Stefano di Bernardo, Tatiana Boulos, Yvan Mivelaz, Nicole Sekarski, Lausanne
Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Einführung

Die Herzinsuffizienz definiert sich als klinische Situation, bei der Herz und Kreislauf nicht in der Lage sind, durch einen genügenden Blutfluss die Grundfunktionen der peripheren Organe aufrecht zu erhalten. Hauptsächliche Ursache einer Herzinsuffizienz sind beim Erwachsenen die koronare Herzkrankheit und die daraus entstehende Myokarddysfunktion. Beim Kind ist diese Situation ausserordentlich, die Ursachen einer Herzinsuffizienz sind vielfältig und reichen von Herzmissbildungen bis zu angeborenen oder erworbenen Kardiomyopathien.

Das Verständnis der Regulationsmechanismen des Schlagvolumens umfasst mehrere Stufen: Herzphysiologie, neuro-hormonale Regulation des Schlagvolumens, zelluläre und molekuläre Mechanismen, Genetik und Immunologie. Die vorliegende Übersicht über die heutigen Kenntnisse konzentriert sich vor allem darauf, die neuro-hormonalen Faktoren zu erläutern, die es erlauben, die neuen therapeutischen Ansätze der Herzinsuffizienz zu erklären.

Regulationsmechanismen^{1), 2)}

Physiologie

Vom mechanischen Standpunkt aus gesehen, wird das Schlagvolumen bedingt durch: Vorlast, als Ausdruck von venöser, Vorhofs- und Ventrikelcompliance; Nachlast, die den arteriellen Widerstand widerspiegelt; Vorhofs- und Myokardkontraktilität, Herzfrequenz und in mindererem Mass von einem eventuellen Sinusrhythmus.

Neuro-hormonale Regulation (Abb. 1)

Die Aufrechterhaltung des Schlagvolumens ist ein komplexer Vorgang, der über mehrere neuro-hormonale Bahnen abläuft. Arteriell und venös System sowie Herzkammern verfügen über Rezeptoren, die auf Wandbewegungen und -druck

empfindlich sind. Tritt ein Abfall dieser Parameter ein, löst dies eine Reihe von Kompensationsmechanismen aus. Diese führen zu einer Aktivierung des sympathischen Systems, der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse und zur Stimulation des Hypothalamus, was eine Vasopressinsekretion auslöst. Es kommt zu einer Steigerung der Herzfrequenz und Myokardkontraktilität, zu Wasser- und Salzretention mit Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens sowie zu einer Vasokonstriktion der renalen und peripheren Gefässe. Diese Adaptationsmechanismen sind akut sehr wirkungsvoll, bedeuten bei chronischer Aktivierung hingegen einen grossen energetischen und metabolischen Aufwand, der in einem Teufelskreis endet. Diese Phänomene bewirken eine Erhöhung der Nachlast des Herzens und eine Umbildung des Myokardes, damit eine Verschlechterung der systolischen und diastolischen Myokardfunktion. Das Myokardgewebe ist dabei einem ständigen Stress unterworfen, der seinerseits die Sekretion eines Peptides bewirkt, das natriuretische Peptid (Brain natriuretic peptide oder BNP). Letzteres hat eine vasodilatatorische und diuretische Wirkung.*

Zelluläre und molekuläre Mechanismen³⁾

Zahlreiche Forschergruppen haben sich in den letzten Jahren um ein besseres Verständnis dieser Mechanismen bemüht. Die Funktionsfähigkeit der Myokardzellen hängt entscheidend vom Kalzium ab. Sein Zufluss aus dem endoplasmatischen Retikulum ins Zytosol erlaubt die Aktin-Troponin-Bindung und damit die Kontraktion; die Wiederaufnahme ins endoplasmatische Retikulum ist ein aktiver Vorgang, er beendet die Kontraktion. Zahlreiche Proteine sind an diesen Mechanismen beteiligt: Die Proteine des Troponinkomplexes (Troponin, Troponin I, C, T, Aktin, Titin), Myosin, der spannungsabhängige Ca^{++} -Kanal, der Ryanodinrezeptor, die Ca^{++} /ATPase-Pumpen und die Na^{+}/Ca^{++} -Kanäle. Bis heute wurden verschiedene Störungen im Bereiche dieser Proteine als genetische Ursache von hypertrophen oder dilatativen Herzmuskelerkrankungen identifiziert. Dieselben Proteine sind bei gewissen Formen von Herzinsuffizienz beeinträchtigt oder ungenügend exprimiert, was die Funktionsstörung der Myokardzelle noch verstärkt.

* NB: Der BNP-Blutspiegel oder die Messung seiner inaktiven Form (NTproBNP) im Blut erlauben eine Aussage über das Ausmass der Herzinsuffizienz bei einem gegebenen Patienten.

myosin, Troponin I, C, T, Aktin, Titin), Myosin, der spannungsabhängige Ca^{++} -Kanal, der Ryanodinrezeptor, die Ca^{++} /ATPase-Pumpen und die Na^{+}/Ca^{++} -Kanäle. Bis heute wurden verschiedene Störungen im Bereiche dieser Proteine als genetische Ursache von hypertrophen oder dilatativen Herzmuskelerkrankungen identifiziert. Dieselben Proteine sind bei gewissen Formen von Herzinsuffizienz beeinträchtigt oder ungenügend exprimiert, was die Funktionsstörung der Myokardzelle noch verstärkt.

Behandlung der Herzinsuffizienz (Tabelle 1)

Es muss daran erinnert werden, dass es nur wenige kontrollierte randomisierte Studien zur Behandlung der Herzinsuffizienz im Kindesalter gibt. Die meisten hier angeführten Grundlagen sind Schlussfolgerungen aus Erwachsenenstudien.

Diuretika

Angesichts der klinischen Besserung bei Behandlungsbeginn wurde ihr Einsatz nie in Frage gestellt. Je nach gewünschter diuretischer Wirkung wird man ein Furosemid oder ein Thiazid (Hydrochlorothiazid) geben. Alleine verwendet, führen sie langfristig jedoch zu einer Verschlimmerung des neuro-hormonalen Teufelskreises und zu einer vermehrten Stimulation des Renin-Angiotensin- und des sympathischen Systems. Sie sollen immer gemeinsam mit einem Aldosteron- oder Konversionsenzym-Hemmer oder einem Betablocker verwendet werden.

Spironolaktone sind Diuretika mit schwachem harntreibendem Potential, hingegen haben mehrere Studien eine signifikante neuro-hormonale Wirkung nachgewiesen, durch Blockierung des durch die Herzinsuffizienz induzierten Hyperaldosteronismus; beim Erwachsenen hat dies eine verminderte Morbidität und Mortalität zur Folge⁴⁾.

Herzglykoside

Digoxin wurde während Jahrzehnten als Medikament erster Wahl bei Herzinsuffizienz im Erwachsenen- und im Kindesalter eingesetzt. In vielen kontrollierten, randomisierten Studien gehört es weiterhin zur Standardbehandlung. Sein Wirkungsmechanismus besteht in einer Blockade der Na^{+}/K^{+} /ATPase-Pumpe; durch den $Na^{+}/$

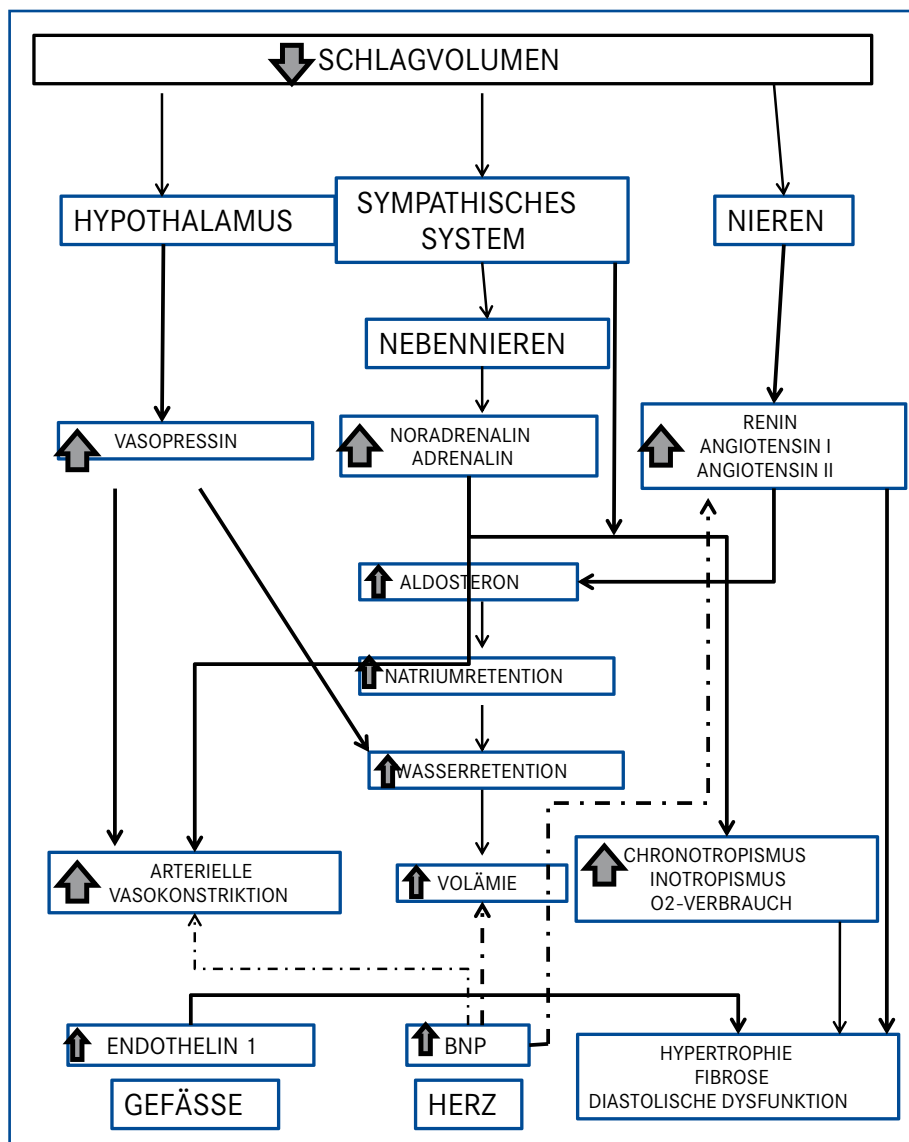


Abbildung 1: Die Abnahme des Schlagvolumens löst im Zentralnervensystem durch Stimulierung des sympathischen Systems und des Hypothalamus eine Kettenreaktion aus. Das sympathische System wirkt direkt auf Herz, periphere Gefäße und Nebennieren ein, mit Steigerung der Adrenalin- und Noradrenalinproduktion. Die Vasopressinsekretion vervollständigt diese Wirkungen durch eine direkte vasokonstriktorische und antidiuretische Wirkung. Die verminderte Nierendurchblutung aktiviert das Renin-Angiotensin I-Angiotensin II-System mit direkter Einwirkung auf das Herz, Vasokonstriktion, Stimulierung von Vasopressin- und Aldosteronproduktion, was wiederum zur Flüssigkeitsretention führt. Die arterielle Vasokonstriktion wird durch Endothelin 1 moduliert, das auch einen Myokardeffekt hat. Die einzige Gegenregulation ergibt sich aus der Produktion durch die Herzkammern von natriuretischem Peptid (BNP), das eine direkt gefäßerweiternde, diuretische und Renin-hemmende Wirkung hat.

Ca⁺⁺-Austausch wird das Einströmen von Kalzium ins Zytoplasma begünstigt. Beim Erwachsenen ist der Einsatz von Digoxin umstritten, auf Grund von Studienresultaten, die bei Behandlung mit dieser Substanz eine erhöhte Mortalität nachgewiesen haben. Heute empfehlen viele Autoren, schwach zu dosieren und tiefere Blutspiegel anzustreben als in der Vergangenheit.

Damit kann langfristig ein potentiell günstiges Resultat und eine neuro-hormonale Wirkung, im Sinne einer Senkung der sympathischen und der Renin-Angiotensin-Aktivität, nachgewiesen werden⁵. Im Kindesalter verbleibt die Anwendung von Digoxin weiterhin bedeutsam, obwohl weder eine klinische noch labormässige Evidenz für eine positive Wirkung bei Herzinsuffizienz

ohne Störung der systolischen Funktion besteht.

Konversionsenzym-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker

Diese Medikamentenklasse wurde beim Erwachsenen und beim Kind mit renalem arteriellem Hochdruck ausgiebig untersucht, einige pädiatrische Studien weisen eine Wirkung beim herzinsuffizienten Kind nach. Die Resultate beim herzinsuffizienten Kind sind denjenigen beim Erwachsenen vergleichbar; es wird eine Senkung von Vor- und Nachlast, eine Verbesserung der systolischen Funktion, die Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems und eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs des Myokardes nachgewiesen⁶. Kurz- und mittelfristig haben diese Patienten eine geringere Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne diese Behandlung. Der Vorteil der Angiotensin-Rezeptor-Blocker im Vergleich zu den Konversionsenzym-Hemmern ist in der Pädiatrie unklar, mit Ausnahme von gewissen Nebenwirkungen der Konversionsenzym-Hemmer, wie persistierender Husten.

Betablocker

Das bessere Verständnis der Adaptationsmechanismen, die zu einer Verminderung der Auswurfraction führen und der dadurch bedingten systemischen Auswirkungen, haben es erlaubt, Betablocker bei Patienten mit Herzinsuffizienz einzusetzen. Ursprünglich war diese Medikamentenklasse bei diesen Patienten wegen der negativ inotropen und chronotropen Wirkung kontraindiziert. Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien beim Erwachsenen haben jedoch gezeigt, dass die Anwendung bei dieser Indikation nutzbringend ist, mit einer bemerkenswerten neuro-hormonalen Wirkung. Generell bieten die Betablocker einen Schutz gegen Rhythmusstörungen, verbessern die koronare Durchblutung, haben einen antioxidativen Effekt auf das Myokard, vermindern den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels, vermindern die Nachlast und verringern das «Remodeling» des Myokardes (progressives Phänomen als Folge einer chronischen adrenergen Stimulierung mit Hypertrophie, Apoptose und Verdrängung von Herzmuskel durch fibrotisches Gewebe). Die Wirksamkeit der neuesten Betablocker-Generationen, die alpha- und betablockierende Wirkung assoziieren (z. B.

Typ	Aktive Substanz	Dosierung	Wirkung	Nebenwirkungen
Diuretikum	Furosemid	1 mg/kg 1–4x/d	Vermehrte Salzausscheidung Vermehrte Wasserausscheidung	Hyponatriämie Hypokaliämie Hypokalzämie
	Hydrochlorothiazid	1 mg/kg 2x/d		
	Spironolacton	1 mg/kg 2x/d	Blockiert Hyperaldosteronismus	Hyperkaliämie
Herzglykoside	Digoxin	5 mcg/kg 2x/d	Steigert Kontraktilität Langfristig: Vermindert sympathische Stimulation	Rhythmusstörungen Erbrechen
Konversionsenzym-Hemmer	Captopril	0.1–0.5 mg/kg 3x/d	Blockiert Renin-Angiotensin-System	Blutdruckabfall
Angiotensin-Rezeptor-Blocker	Enalapril	0.1–0.5 mg/kg 1x/d	Verringert Nachlast Verringert Vorlast Steigert Kontraktilität	Akute Niereninsuffizienz Hyperkaliämie
	Losartan	0.5–1.0 mg/kg 1x/d	Verringert O ₂ -Verbrauch	
Betablocker	Propranolol	0.2–1 mg/kg 3x/d	Antiarrhythmikum Blockiert sympathisches System	Blutdruckabfall Bradykardie Raynaud-Phänomen
	Metoprolol	0.5–1 mg/kg 2x/d	Erhöht koronare Durchblutung Antioxydative Wirkung auf Myocard	
	Carvedilol	0.1–0.4 mg/kg 1–2x/d	Verringert O ₂ -Verbrauch Verringert Nachlast	
Rekombinantes natriuretisches Peptid	Nesiritid	0.01–0.03 mcg/kg/Min. (iv)	Vermehrte Wasserausscheidung Verringert Nachlast Verringert Vorlast Verringert Stimulation von Renin-Angiotensin	Blutdruckabfall Akute Niereninsuffizienz
Kalzium-Sensitizer	Levosimendan	0.1–0.2 mcg/kg/Min. (iv)	Steigerung von Kontraktilität und Relaxation Verringert O ₂ -Verbrauch Verringert Nachlast Verringert Vorlast Verringert sympathische Stimulation Verringert Stimulation von Renin-Angiotensin	Blutdruckabfall

Tabelle 1: Zusammenfassung der verschiedenen, derzeit beim herzinsuffizienten Kind verwendeten Behandlungsformen, mit üblicher Dosierung, Wirkung und Nebenwirkungen.

Carvedilol), wurde beim Erwachsenen bewiesen, mit einer Abnahme von Mortalität und Anzahl an Spitalwiederaufnahmen⁷⁾. Eine multizentrische pädiatrische Studie zum Vergleich der Wirkung von Carvedilol gegenüber Placebo wurde 2007 publiziert⁸⁾. Leider konnte die günstige Wirkung beim Kind nicht bestätigt werden, da die berücksichtigte pädiatrische Population zu heterogen, die Aussagekraft der Studie damit zu schwach war, um endgültige Schlüsse ziehen zu können. Eine Cochrane Metaanalyse erlaubte ebenfalls keine Schlussfolgerungen bezüglich dieser Behandlung.

Neue Behandlungswege

Zurzeit können die meisten neuen Moleküle nur parenteral verabreicht werden. Sie eröffnen aber neue Perspektiven für die Betreuung und Behandlung von herzinsuffizienten Patienten. Wie dies jedoch häufig der Fall ist, weisen diese neuen Generationen von Medikamenten hohe Kosten auf.

Nesiritid, ein rekombinantes natriuretisches Peptid

Wie bereits erwähnt, wird das natriuretische Peptid durch das Myokard sezerniert, als Gegenregulation der verschiedenen neuro-hormonalen Regulationsmechanismen des Herzminutenvolumens. Auch in diesem Fall führt das rekombinante natriuretische Peptid, durch eine diuretische und direkt vasodilatatorische Wirkung, zu einem Abfall von Vor- und Nachlast und zu einer signifikant verminderten Stimulation der Renin-Angiotensin-Achse. Es wird als Dauerinfusion in variablen Dosen von 0.01 und 0.03 µg/kg/Min. über 24–72 Stunden verabreicht.

In mehreren Serien von erwachsenen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz wurde durch die intermittierende Behandlung mit Nesiritid eine klinische Besserung erreicht. Leider hat eine breit angelegte randomisierte Studie bei denselben Patienten keinen Vorteil gegenüber der Standardbehandlung aufgezeigt. Beim Kind hingegen hat eine gemischte Studie, bestehend aus

einer Fallserie und einem prospektiven Teil, eine Besserung der systolischen Funktion, eine Senkung des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel und eine Senkung des Aldosteron-Plasmaspiegels nachgewiesen⁹⁾.

In unserer Erfahrung hat Nesiritid eine ausgeprägt diuretische Wirkung, die es erlaubt, Situationen zu stabilisieren, in denen sich das Blutvolumen ungünstig auswirkt, und dies mit wenig Natriumverlust. Die Anwendungsbereiche beschränken sich im Kindesalter auf spezielle Fälle von schwerer Herzinsuffizienz sowie zur Stabilisierung vor einer endgültigeren Behandlung, wie Herzchirurgie oder Transplantation.

Kalzium-Sensitizer: Levosimendan

Das Molekül Levosimendan zeichnet sich durch verschiedenartige Wirkungen aus, die wichtigste erfolgt intramyozytär. Es erleichtert die Bindung zwischen Troponin-komplex und Ca⁺⁺, begünstigt so die Myokardkontraktilität ohne Erhöhung des

zytoplasmatischen Ca^{++} und folglich ohne zusätzlichen energetischen Aufwand. Andererseits wirkt es in der Peripherie auf die ATP-abhängigen K^{+} -Kanäle und hat damit eine vasodilatatorische Wirkung. Beim Erwachsenen und beim Kind wurde eine Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktion nachgewiesen, sowie eine Senkung von Vor- und Nachlast. Ein weiterer Vorteil von Levosimendan ist die verzögerte Ausscheidung des aktiven Metaboliten, was den Myokardeffekt über mehrere Tage nach Verabreichung aufrechterhält. Levosimendan wird als Dauerinfusion (mit oder ohne Startbolus) in einer Dosis von $0.1 \mu\text{g/kg/Min.}$ verabreicht, die auf $0.2 \mu\text{g/kg/Min.}$ erhöht werden kann.

Zur Behandlung im Erwachsenenalter besteht eine bereits relativ ausgiebige Literatur, die den Vorteil von Levosimendan gegenüber Dobutamin bei der Betreuung von Patienten nach Herzchirurgie oder bei Herzversagen aufzeigt, mit langfristig positiven Ergebnissen bezüglich Morbidität und Mortalität¹⁰⁾. Für das Kindesalter gibt es derzeit noch keine kontrollierte randomisierte Studie, aber mehrere Fallserien, die vergleichbare Resultate beschreiben.

Auf Grund unserer Erfahrung handelt es sich um ein Medikament mit wenig Nebenwirkungen, das bei schwerer Herzinsuffizienz erlaubt, die Herzfunktion zu stabilisieren und zu verbessern und die Aminosäuren zu reduzieren. Die Wirkung bleibt über Tage, ja Wochen erhalten.

Schlussfolgerung

Die heutigen Kenntnisse der komplexen Regulationsmechanismen, die bei einer Herzinsuffizienz in Gang gesetzt werden, erlauben es, direkt auf die Regulationsmechanismen des Schlagvolumens einzuwirken und damit die Herz- und Gefäßfunktion möglichst lange zu erhalten und zu verbessern. Die moderne Behandlung der Herzinsuffizienz kombiniert verschiedene Kategorien von Medikamenten, um über verschiedene Ansatzpunkte gleichzeitig einzuwirken. Um die Behandlung so gezielt wie möglich zu gestalten, kann die Kombination der Medikamente in Abhängigkeit der Ätiologie der Herzinsuffizienz variieren.

Diese Kenntnisse eröffnen neue und wahrscheinlich wirksamere Perspektiven als die

bisher zur Behandlung von Herzinsuffizienzpatienten verwendeten Mittel. Es ist möglich, dass in den nächsten Jahren die Evidenz der Vorteile dieser neuen Behandlungsmöglichkeiten bei pädiatrischen Patienten zunehmen wird, falls die Mittel für kontrollierte Studien bereitgestellt werden.

Referenzen

- 1) Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol* 2001 Nov; 21(6): 661–72.
- 2) Di Bernardo S, Boulos T, Sekarski N. Nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque chez l'enfant. *Rev Med Suisse* 2008; 4: 61–66.
- 3) Knollmann BC, Roden DM. A genetic framework for improving arrhythmia therapy. *Nature* 2008 Feb 21; 451(7181): 929–36.
- 4) 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 Sep 2; 341(10): 709–17.
- 5) Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2007 Jul 15; 100(2): 280–4.
- 6) Lewis AB, Chabot M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 1993 Jan; 14(1): 9–12.
- 7) 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 (COPERNICUS) 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 Oct 22; 106(17): 2194–9.
- 8) Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, Ross RD, Pahl E, Blume ED, Dodd DA, Rosenthal DN, Burr J, LaSalle B, Holubkov R, Lukas MA, Tani LY; Pediatric Carvedilol Study Group. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 Sep 12; 298(10): 1171–9.
- 9) Jefferies JL, Price JF, Denfield SW, Chang AC, Dreyer WJ, McMahon CJ, Grenier MA, Clunie SK, Thomas A, Moffett BS, Wann TS, Smith EO, Towbin JA. Safety and efficacy of nesiritide in pediatric heart failure. *J Card Fail* 2007 Sep; 13(7): 541–8.
- 10) De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiade M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006 Aug; 27(16): 1908–20.

Korrespondenzadresse

Dr S. Di Bernardo
Médecin Associé, MER
Département médico-chirurgical de pédiatrie
Cardiologie pédiatrique
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne-CHUV
stefano.di-bernardo@chuv.ch