

FORTBILDUNG

Myokarditis

Aktuelles zu Ätiologie, Diagnose, Management und Therapie

Diagnosestellung und Behandlung der Myokarditis bleiben schwierig, da einerseits Ursachen und klinische Präsentation heterogen sind, andererseits therapeutische Ansätze nur in einzelnen Fällen einen Erfolg versprechen. Ziel dieser Übersicht ist die komprimierte Darstellung des aktuellen Wissensstands zur Ätiologie, Diagnostik, Management, und Therapie.

Diagnostic et traitement de la myocardite restent difficiles, car d'une part les causes et la présentation clinique est hétérogène, d'autre part les approches thérapeutiques promettent un succès seulement dans des cas particuliers. Le but de cet aperçu est la présentation comprimée de l'état actuel des connaissances sur l'étiologie, le diagnostic, la gestion et le traitement de la myocardite.

Definition

Grundsätzlich wird unterschieden zwischen dem Begriff Myokarditis und entzündlicher Herzerkrankung, wobei der erste Begriff eine histologische Diagnose und der zweite Begriff eine Myokarditis mit begleitender kardialer Funktionsstörung beschreibt:

Myokarditis (WHO/ISFC): entzündliche Herzerkrankung, welche durch histologische, immunologische, und immunhistochemische Kriterien definiert ist.

- Die Dallas-Kriterien erfordern den histologischen Nachweis von entzündlichen Infiltraten und Zeichen der Herzmuskelzell-Degeneration und/oder -Nekrose nicht ischämischer Genese.
- Die immunhistochemischen Kriterien erfordern, dass das Infiltrat der Entzündungszellen ≥ 14 Leukozyten, < 4 Monozyten und ≥ 7 CD3 positiven T-Lymphozyten/mm² enthält.

Entzündliche Herzerkrankung (WHO/IFSC) ist definiert als Myokarditis mit begleitender kardialer Dysfunktion im Sinne einer dila-



Prof. Dr. med. Roger Hullin
Lausanne

tativen Kardiomyopathie bei Ausschluss einer ischämischen oder hypertensiven / valvulären Genese. Grundsätzlich werden die entzündlichen Herzerkrankungen in 3 Kategorien eingeteilt: infektiös bedingt, immunvermittelt, und toxisch verursacht (Tab. 1).

Ätiologie

Oft bleibt die Ätiologie einer Myokarditis unklar. Neuere molekularbiologische Untersuchungsmethoden (reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion) legen nahe, dass in Nord-Amerika und Europa überwiegend virale Infektionen ursächlich für Myokarditiden sind. Dies sind insbesondere Adenovirus, Enteroviren, Influenza-Viren, humanes Herpesvirus 6, Epstein-Barr Virus, Cytomegalievirus, Hepatitis C Virus, und Parvo B19 Virus. Diagnostisch relevant ist der direkte Nachweis des viralen Genoms im Myokard, serologische Untersuchungen sind nicht weiterführend aufgrund der hohen Prävalenz zirkulierender IgG Antikörper gegen kardiogene Viren in der allgemeinen Bevölkerung (1). Selten sind idiopathisch granulomatöse, lymphozytäre und die Riesenzell-Myokarditiden, wobei zur Diagnosesicherung der negative Nachweis eines viralen Genoms oder von infektiösen Pathogenen gefordert ist. Sehr selten werden Myokarditiden bei Autoimmun-Erkrankungen mit über-

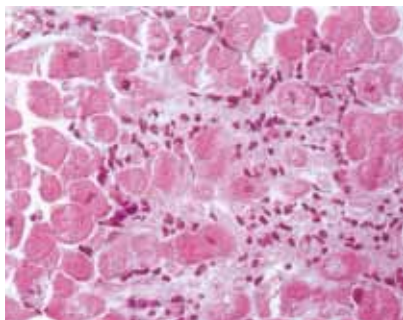


Abb. 1a: Fokale Virus-induzierte Myokarditis mit überwiegend lymphozytärem Infiltrat

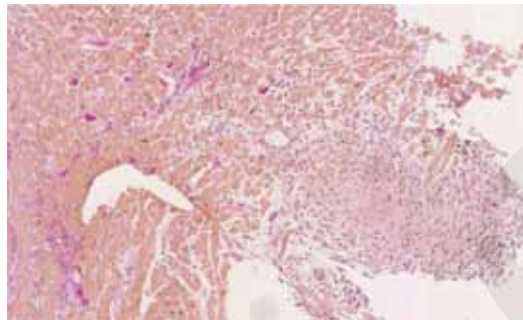


Abb. 1b: Läsion bei kardialer Manifestation einer systemischen Sarkoidose

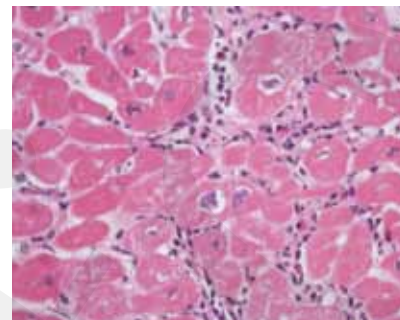


Abb. 1c: Läsion bei kardialer Manifestation eines Churg-Strauss-Syndroms

wiegend extrakardialer Manifestation beobachtet, beispielhaft sind Sarkoidose (Abb. 1b), hypereosinophiles Syndrom (Abb. 1c), Sklerodermie und systemischer Lupus erythematoses. Verschlechterung der kardialen Funktion kann auch durch eine autoreaktive Myokarditis bedingt sein, welche durch Kreuz-reaktive T-Zellen oder Autoantikörper vermittelt wird, und familiär gehäuft auftritt.

Klinische Präsentation der Myokarditis

Das klinische Bild der Myokarditis ist häufig unspezifisch und reicht von allgemeinen Beschwerden (Erschöpfung, Dyspnoe), thorakalem Druckgefühl, Palpitationen mit oft transienten EKG Veränderungen, bis hin zum lebensbedrohlichen kardiogenen Schock und ventrikulären Tachykardien. Der klinische Verlauf kann variieren von akut, sub-akut bis chronisch. Grundsätzlich ist für die Diagnose Myokarditis der Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung, einer arteriellen Hypertension, sowie anderer extra-kardialer Systemerkrankungen erforderlich. Dies kann im Einzelfall durchaus problematisch sein, besonders wenn derartige Erkrankungen bereits vorhanden sind und ebenfalls für eine Verschlechterung des klinischen Gesamtbildes verantwortlich sein könnten.

Diagnostische Tests (FIRST-LINE)

Diagnostisch wegweisend ist vor allem die Endomyokardbiopsie, wobei das kardiale MRI vor allem bei akuten Verläufen zu wertvollen Informationen beiträgt, insbesondere wenn die Lake Louis Kriterien erfüllt sind (Tab. 2). Beide Untersuchungen sollten in Zentren durchgeführt werden, welche Endomyokardbiopsien und kardiales MRI routinemässig durchführen. Trotz der herausragenden Bedeutung dieser beiden Untersuchungsmethoden sind das EKG und die Echokardiographie nach wie vor wesentlich für die initiale Diagnose und den weiteren Verlauf (2). Im Einzelnen:

1. EKG

Die Ableitung eines 12-Kanal Elektrokardiogramms ist bei klinischem Verdacht auf eine Myokarditis empfohlen.

In der Regel sind Veränderungen unspezifisch, jedoch sind ST-Streckenhebungen häufig konkav, diffus und ohne reziproke Spiegelungen. AV-Block wird bei Borreliose, Sarkoidose oder Riesenzell-Myokarditis beobachtet. Verbreiterung des QRS-Komplexes ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

2. Echokardiographie

Alle Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose einer Myokarditis sollten eine transthorakale Echokardiographie erhalten.

TAB. 1 Kategorien der entzündlichen Herzerkrankungen: infektiös bedingt, immun-vermittelt, und toxisch	
Infektiös bedingte Myokarditis*	Bakterien: (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Corynebakterium, Haemophilus influenzae, Mycobakterium, Mykoplasma) Spirochäten: Borreliose, Leptospiren Mykosen: Aspergillus, Candida, Histoplasma, Nocardia Protozoen: Trypanosoma cruzii, Toxoplasma gondii Parasiten: Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus Rickettsien: Coxiella burnetii Viren: RNS-Viren: Coxsackie (A,B), Influenza (A,B), RSV, Masern, Mumps, Hepatitis C, HIV-1 DNS Viren: Adenovirus, Parvo B19, CMV, HHV-6, EBV, Varizella, Herpes simplex
Immun-vermittelte Myokarditis*	Allergene (zum Beispiel: Impfstoffe, verschiedene Medikamente) Alloantigene (nach Herztransplantation) Autoantigene (Virus-negative lymphozytäre oder Riesenzell-Myokarditis, oder i.R. von Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, u.a.)
Toxische Myokarditis*	Medikamente: Kokain, Anthrazyline, Cyclophosphamid, Ethanol, Lithium, u.a. Schwermetalle: Blei, Eisen, Kupfer Hormone: Phäochromozytom, Beri-Beri Andere: Bestrahlung, elektrischer Schock
* nicht vollständig	

TAB. 2 Diagnostische Kriterien im kardialen MRI	
1. Regionale oder globale Zunahme der Stärke des myokardialen Ödems (T2-Signal)	
2. Globale Zunahme des Verhältnisses frühes myokardiales Late Gadolinium Enhancement/Skelettmuskel in T1 gewichteten Aufnahmen	
3. ≥ 1 Läsion mit nicht-Ischämie-typischem Verteilungsmuster im Late Gadolinium Enhancement	
Bei Nachweis von 2 Kriterien ist eine Myokarditis wahrscheinlich und eine Kontroll-Untersuchung in 1–2 Wochen empfohlen. Der Nachweis von LV Dysfunktion oder Perikarderguss verstärkt die Verdachtsdiagnose einer Myokarditis.	

Bei hämodynamischer Verschlechterung ist eine Wiederholung der Echokardiographie empfohlen.

Spezifische Veränderungen werden nicht gefunden, jedoch können nicht-entzündliche Ursachen wie Klappenpathologien, Perikardergüsse, linksventrikuläre Pumpfunktion und Ventrikelgrösse beurteilt und gegebenenfalls verfolgt werden.

3. Nuklearmedizinische Untersuchungen

Nuklearmedizinische Untersuchungen sind aufgrund niedriger Spezifität als Routine-Untersuchung nicht empfohlen (2), können jedoch in Einzelfällen wie zum Beispiel der kardialen Sarkoidose in der Diagnostik und zur Kontrolle des therapeutischen Erfolgs helfen.

4. Kardiales MRI

Bei klinisch stabilen Patienten kann ein kardiales MRI vorausgehend zu einer Endomyokardbiopsie durchgeführt werden. Zur Diagnosestellung sollten die Lake Louis Kriterien angewendet werden, welche auf einem internationalen Konsens aufbauen. Trotz guter Korrelation zwischen kardialem MRI und Endomyokardbiopsie bei Troponin-positiven Patienten, sollte das kardiale MRI bei lebensbedrohlicher Situation die Durchführung einer Endomyokardbiopsie nicht verzögern.

5. Biomarker

Troponin, Blutsenkung, und CRP sollten bei allen Patienten mit Verdacht auf Myokarditis bestimmt werden. Die routinemässige Untersuchung von Virus-Serologien ist nicht empfohlen (2). Entzündungszeichen (CRP, Blutsenkung) sind bei Myokarditis oft erhöht, jedoch unspezifisch. Gleiches gilt für andere Biomarker, wobei jedoch Normwerte eine Myokarditis nicht ausschliessen.

Diagnostische Tests (SECOND-LINE)

Bei klinischem Verdacht auf eine Myokarditis, basierend auf dem Vorhandensein von 1 klinischen Symptom in Kombination mit 1 diagnostischen Kriterium oder bei asymptomatischen Patienten mit 2 diagnostischen Kriterien (Tab. 3), sollte eine Koronarangiographie und eine Endomyokardbiopsie durchgeführt werden (Abb. 2) (2).

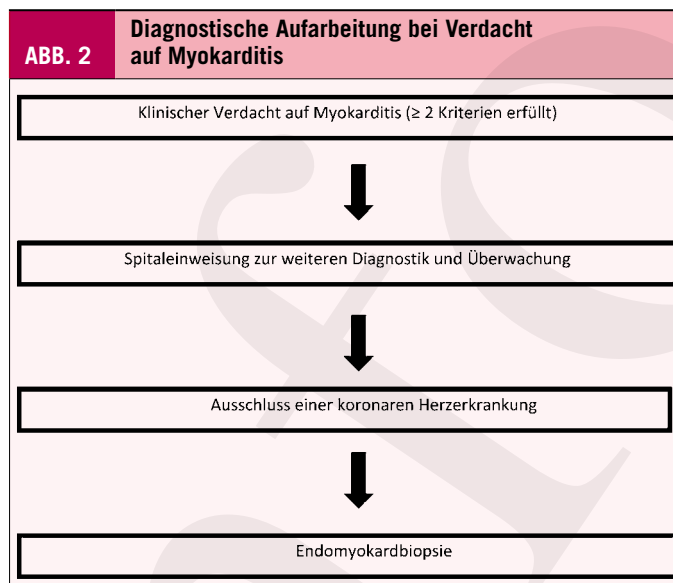
Entsprechend den Empfehlungen der AHA und der ESC gilt dies insbesondere für lebensbedrohliche Zustände, welche eine zugrundeliegende Myokarditis vermuten lassen (3). Dies ist begründet durch den Umstand, dass die histologische Diagnose der Myokarditis eine zugrundeliegende Ätiologie identifizieren kann, welche spezifisch behandelbar ist (eosinophile Myokarditis, Riesenzell-Myokarditis, Sarkoidose, etc.). Zudem ist die Komplikationsrate dieses Eingriffs in erfahrenen Händen sehr niedrig (0–0.8%) (4).

Es ist empfohlen, dass >3 etwa 1–2 mm grosse Biopsien zur histologischen Analyse sowie weitere Biopsien zur immunhistochemischen Aufarbeitung und zur molekularbiologischen Diagnostik entnommen werden. Die Wiederholung der Biopsie zur Beurteilung des therapeutischen Erfolgs oder bei Verdacht auf Sampling-Error kann erwogen werden.

Klinisches Management

Allgemeines

Klinischer Verlauf und Prognose der entzündlichen Herzerkrankung sind wesentlich von Ätiologie und Schweregrad der Erkrankung abhängig. In der Regel heilen etwa 50% aller Myokarditiden nach 2–4 Wochen aus, 25% der betroffenen Patienten entwickeln



TAB. 3 Kriterien für einen Myokarditis-Verdacht

Klinische Präsentation:	Thorakale Schmerzen; Dyspnoe bei Belastung oder in Ruhe; Herzinsuffizienz-Zeichen; Palpitationen; rhythmogene Synkope unklarer Ursache; kardiogener Schock
Diagnostische Kriterien:	EKG: neu aufgetretene EKG Veränderungen mit AV-Block, Schenkelblock, diffusen ST-Streckenveränderungen, Herzrhythmusstörungen, QRS-Verbreiterung
	Biomarker für Kardiomyozyten-Nekrose: erhöhte TnT/TnI Werte Funktionelle und strukturelle Auffälligkeiten im kardialen Imaging (Echokardiographie, Koronarographie, kardiales MRI)
	Gewebsauffälligkeiten im kardialen MRI (T1/T2 Signal)
	Klinischer Verdacht auf Myokarditis bei Erfüllung ≥ 1 Kriterium klinische Präsentation + ≥ 1 diagnostisches Kriterium bei Abwesenheit einer KHK mit >50% Stenose. Bei asymptomatischen Patienten sollten ≥ 2 diagnostische Kriterien erfüllt sein

eine dilatative Kardiomyopathie, bei 12–25 % verschlechtert sich der Zustand akut, sie entwickeln eine terminale Herzinsuffizienz oder sterben. Das Auftreten einer biventrikulären Herzinsuffizienz ist dabei ein relevanter Prädiktor für Tod oder Herztransplantation (5).

Behandlung

Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien liegen nicht vor, so dass die Behandlung entsprechend dem Konsensus der ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases erfolgt (2). Im Einzelnen:

Hämodynamisch instabile Patienten: das Management dieser Patienten sollte den entsprechenden ESC Guidelines folgen, und gegebenenfalls den Einsatz einer extrakorporellen Membranoxygenierung (ECMO) einschliessen.

Hämodynamisch stabile Patienten: Spitaleinweisung und Beobachtung sind empfohlen bis zur definitiven Diagnosestellung, da auch bei normaler linksventrikulärer Pumpfunktion jederzeit fulminante Verläufe mit kardiopulmonaler Instabilität möglich sind. Bei linksventrikulärer Dysfunktion ist eine auf die ESC Guidelines basierte Behandlung mit Diuretika, ACE-Hemmern, Beta-Blockern und deren Kombination empfohlen. Es bleibt unklar, wie und wann diese Medikamente bei Normalisierung der Herzfunktion abgesetzt werden können.

Die Indikation für die Implantation eines Defibrillators ist kontrovers, insbesondere da akute Myokarditiden ausheilen können. Das Ende der akuten Phase einer Myokarditis sollte daher vor einem entsprechenden Entscheid abgewartet werden; das vorübergehende Tragen einer Lifevest ist eine veritable Option.

Nach wie vor gibt es bei viralen Myokarditiden keine geprüfte antivirale Behandlung, wobei Acyclovir, Valacyclovir, und Gancyclovir bei Herpes-Infektionen erwogen werden können. Präliminäre Daten zeigen bei Enterovirus-basierten Myokarditiden eine Verbesserung der NYHA Klasse und der 10-Jahres-Lebenserwartung durch Interferon- β Behandlung.

Immunsuppression mit Kortikosteroiden, Azathioprin, und Cyclosporin A wurde in einzelnen Studien eingesetzt zur Behandlung von Virus-negativer Antikörper-vermittelter autoreaktiver Myokarditis sowie bei Riesenzell-Myokarditis. Die Studienlage bleibt allerdings kontrovers, da im Myocarditis Treatment Trial lediglich ein neutraler Effekt dieser Medikamente nachgewiesen wurde (6); hingegen konnte eine Single-Center Studie (TIMIC) einen positiven Effekt aufzeigen (7).

Grundsätzlich ist eine langfristige Nachverfolgung von Myokarditis-Patienten mit klinischer Untersuchung, EKG und Echokardiographie empfohlen.

Prof. Dr. med. Roger Hullin

Department Medizin, Kardiologie
 CHUV, Universität Lausanne
 Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
 roger.hullin@chuv.ch

Literatur:

1. Dennert R, Crijns HJ, Heymanns S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008; 29:2073-82.
2. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur Heart J* 2013; 34:2636-48.
3. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1914-31.
4. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010; 122:900-9.
5. Caforio AL, Calabrese AF, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28:1326-33.
6. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy in myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333:269-75.
7. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009; 30:1995-2002.

Take-Home Message

- ◆ Der klinische Verlauf und die Pgnose der entzündlichen Herzerkrankung sind wesentlich von Ätiologie und Schweregrad abhängig
- ◆ In der Regel heilen etwa 50% aller Myokarditiden nach 2–4 Wochen aus. 25% entwickeln eine dilatative Kardiomyopathie, bei 12–25% der betroffenen Patienten verschlechtert sich der Zustand akut, sie entwickeln eine terminale Herzinsuffizienz oder sterben
- ◆ Die Behandlung erfolgt nach dem Konsensus der ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Disease, da multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien nicht vorliegen

Messages à retenir

- ◆ L'évolution clinique et le pronostic de la maladie cardiaque inflammatoire dépendent largement de l'étiologie et de la gravité
- ◆ En règle générale, environ 50% de la myocardite guérissent après 2–4 semaines. 25% des patients développent une cardiomyopathie dilatée, chez 12–25% des patients l'état s'aggrave de façon aiguë, ils développent une insuffisance cardiaque terminale ou meurent
- ◆ Le traitement est basé sur le consensus de l'ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Disease car des essais multizentriques, contrôlés randomisés ne sont pas disponibles