

Neue Einblicke in eine seltene Krankheit

## Peripartum Kardiomyopathie

Die Peripartum Kardiomyopathie ist eine seltene Herzmuskel-erkrankung, welche sich gegen Ende der Schwangerschaft oder in den ersten Monaten nach der Geburt als Herzinsuffizienz manifestiert und mit einer ernsten Prognose einhergeht. Kardiotoxische Prolactin-Spaltprodukte spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung. Die Hemmung von Prolactin durch Bromocriptin gilt deshalb als neuer, vielversprechender Therapieansatz.

**La cardiomyopathie du péripartum (CMPP) est une maladie du muscle cardiaque rare, qui se manifeste vers la fin de la grossesse ou dans les premiers mois après la naissance comme insuffisance cardiaque et est associée à un pronostic grave. Les produits cardiotoxiques de clivage de la prolactine jouent un rôle essentiel dans la pathogénèse de cette maladie. L'inhibition de la prolactine par la bromocriptine est donc considérée comme nouvelle approche thérapeutique prometteuse.**

Die Entwicklung einer Herzinsuffizienz in der peripartalen Periode wurde bereits im 19. Jahrhundert beschrieben. In den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde das Krankheitsbild erstmals auf eine eigentliche schwangerschafts-assoziierte Kardiomyopathie zurückgeführt. Aufgrund des typischen zeitlichen Zusammenhangs zur Geburt, wurde schliesslich 1971 der Begriff der "Peripartum Kardiomyopathie" (PPCM) geprägt.

### Definition

Die PPCM ist eine Ausschlussdiagnose bei Patientinnen mit schwangerschafts-assoziiierter Herzinsuffizienz, nachdem andere Ursachen für eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurden. In den letzten Jahren haben sich die in Tabelle 1 aufgeführten diagnostischen Kriterien etabliert. Da allerdings sowohl das angegebene Zeitintervall wie auch der Grenzwert der systolischen Pumpfunktion als arbiträr zu betrachten sind, hat die Arbeitsgruppe Peripartum Kardiomyopathie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in ihrem kürzlich veröffentlichten Positionspapier folgende Definition gewählt:

**Die PPCM ist eine idiopathische Kardiomyopathie, welche sich mit Herzinsuffizienz infolge einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion gegen Ende der Schwangerschaft oder in**



PD Dr. med. Otmar Pfister  
Basel

den Monaten nach der Geburt manifestiert. Der linke Ventrikel muss nicht dilatiert sein aber die Ejektionsfraktion ist praktisch immer unter 45% [1].

### Epidemiologie und Aetiologie

Die Epidemiologie der PPCM ist wenig erforscht. Die diesbezügliche Literatur beschränkt sich auf wenige Fallsammlungen von einzelnen Institutionen. Flächendeckende, multizentrische Register fehlen. Aufgrund der verfügbaren Daten ist allerdings von einer stark unterschiedlichen Inzidenz der Erkrankung in verschiedenen Ethnien und Teilen der Welt auszugehen. Entsprechend wird die Inzidenz in den USA auf ca. 1/3000, in Südafrika auf 1/1000 und in Haiti auf 1/300 Gebärende geschätzt [1].

Verschiedene Faktoren scheinen das Risiko für eine PPCM zu begünstigen (Tabelle 2). Dazu gehören das Alter der Mutter, die

**TAB. 1** Diagnostische Kriterien der Peripartum Kardiomyopathie

- ▶ Herzinsuffizienz gegen Ende der Schwangerschaft oder während den ersten fünf Monaten nach der Geburt
- ▶ Ausschluss anderer Ursachen für Herzinsuffizienz
- ▶ Fehlen einer Herzkrankheit bis zum letzten Schwangerschaftsmonat
- ▶ Reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (< 45%) in der Echokardiografie

**TAB. 2** Risikofaktoren für Peripartum Kardiomyopathie

- ▶ Alter > 30 Jahre
- ▶ Arterielle Hypertonie (chronisch, schwangerschafts-assoziiert, i.R. einer Präeklampsie, postpartum)
- ▶ Mehrlingsschwangerschaften
- ▶ Afrikanische Herkunft
- ▶ Kokainkonsum
- ▶ Positive Familienanamnese für PPCM

arterielle Hypertonie, Mehrlingsschwangerschaften und die afrikanische Herkunft. Das mittlere Alter der an PPCM erkrankten Patientinnen in den USA lag zwischen 27-30 Jahren, wovon >60% der Patientinnen über 30 Jahre alt waren [2]. Eine manifeste arterielle Hypertonie, sei sie chronisch, schwangerschafts-assoziiert oder im Rahmen einer Präeklampsie wurde bei Patientinnen mit PPCM dreimal häufiger dokumentiert als in übrigen Schwangerschaften. Obwohl die PPCM formal zu den erworbenen, also nicht genetischen Formen der dilatativen Kardiomyopathien gezählt wird, haben einige Studien eine familiäre Häufung der Erkrankung aufgezeigt. Insbesondere wurde eine Mutation im Bereich des Troponin C – kodierenden Gens bei einer Familie mit gehäuftem Auftreten von PPCM beschrieben. Es ist deshalb anzunehmen, dass zumindest ein Teil der Patientinnen eine genetische Prädisposition zur Entwicklung einer PPCM mitbringt [3].

### Pathophysiologie: Zentrale Rolle von kardiotoxischen Prolactin-Spaltprodukten

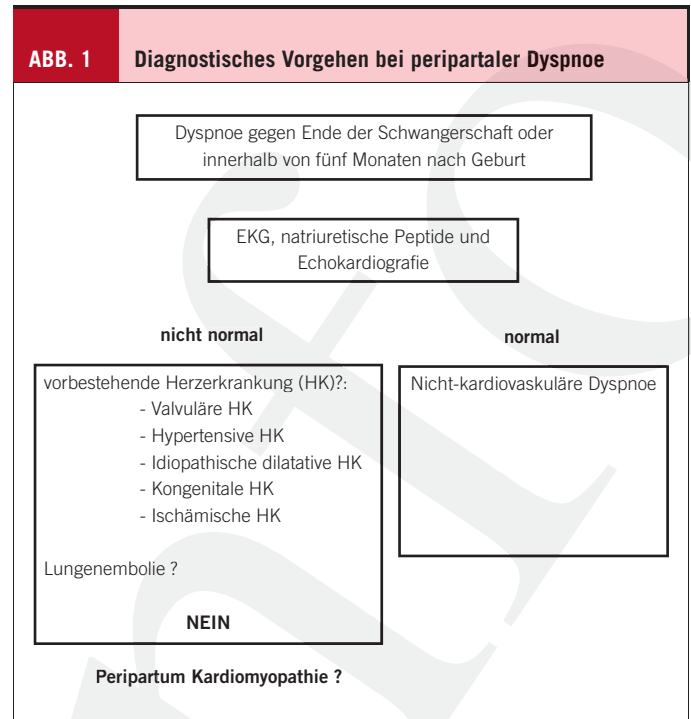
Kürzlich konnten anhand eines PPCM Maus-Modells neue, wegweisende Erkenntnisse über die Pathophysiologie der PPCM gewonnen werden [4]. Dabei wurde gezeigt, dass vermehrter oxidativer Stress, welcher im letzten Trimester der Schwangerschaft physiologischerweise vorkommt, die Bildung eines kardiotoxischen Prolactin-Spaltproduktes (16 kDa Prolactin) fördert. Dieses 16 kDa Prolactin schädigt die Endothelien und Kapillaren im Herzmuskel und hemmt die Kardiomyozytenfunktion. Dies führt letztendlich zur Ausbildung einer Kardiomyopathie. Durch die Hemmung der Prolactin-Produktion mittels Bromocriptin konnte in diesem Mausmodell die Entwicklung einer PPCM verhindert werden. Diese im Labor gewonnenen Erkenntnisse konnten erfolgreich in die Klinik übertragen werden. So konnte etwa der therapeutische Nutzen von Bromocriptin in einer kleinen randomisierten Pilotstudie am Menschen bestätigt werden [5].

Da ein Grossteil der PPCM Patientinnen erhöhte Titer von Autoantikörper gegen myokardiale Proteine aufweisen, dürfte auch eine gesteigerte Autoimmunantwort eine Rolle in der Pathogenese der PPCM spielen. Ob diese Autoimmunreaktion kausal mit der Krankheitsentstehung in Verbindung steht, oder ob sie nicht vielmehr eine sekundäre Reaktion auf einen bereits vorhandenen myokardialen Prozess darstellt, ist derzeit noch unklar.

### Klinische Präsentation und Diagnose

Eine PPCM präsentiert sich klinisch in der Regel mit Symptomen der Herzinsuffizienz. Dabei reicht das Spektrum von der leichten Anstrengungsdyspnoe bis zum intubationspflichtigen Lungenödem. Die meisten Patientinnen präsentieren sich mit höhergradiger Dyspnoe (NYHA III-IV), Orthopnoe oder paroxysmal nächtlicher Dyspnoe. Auch können Husten, Thoraxschmerzen und Palpitationen oder unspezifische Beschwerden wie vermehrte Müdigkeit und abdominales Druckgefühl bestehen. Häufig wird diesen Symptomen zu wenig Beachtung geschenkt, da sie im Rahmen der Schwangerschaft oder als Abgeschlagenheit nach der Geburt gedeutet werden.

In der grossen Mehrzahl (80%) entwickeln sich die Symptome innerhalb der ersten vier Monate nach Geburt. Nur in einer Minderheit (10%) treten die Beschwerden während des letzten Schwangerschaftsmonats auf [1]. Dies im Gegensatz zu Schwangeren mit bereits vorbestehender Herzkrankheit (bsp. valvuläre Herzkrank-



heit, dilatative Kardiomyopathie), wo die Herzinsuffizienzsymptome viel früher, in der Regel im zweiten Trimester mit dem Einsetzen der Hypervolämie-bedingten Veränderungen der Hämodynamik zu Tage treten. In seltenen Fällen kann ein thromboembolisches Ereignis als Erstmanifestation einer PPCM auftreten. Thromboembolische Ereignisse sind bei der PPCM häufiger als bei anderen Kardiomyopathien, da bei der PPCM zusätzlich zur reduzierten Pumpfunktion eine Hyperkoaguabilität im Rahmen der Schwangerschaft besteht.

Wie bereits oben erwähnt gilt die PPCM als Ausschlussdiagnose. Deshalb sollten unbedingt andere Aetiologien der Herzinsuffizienz und nicht-kardiale Ursachen einer Dyspnoe ausgeschlossen werden. Bei entsprechender Symptomatik im sensiblen Zeitfenster vor oder nach einer Geburt muss aber unbedingt an die Möglichkeit einer PPCM gedacht werden. Eine Bestimmung des B-type natriuretischen Peptids (BNP) kann als erste Diagnostik wegweisend sein. BNP Werte verändern sich nicht massgeblich während oder unmittelbar nach einer Schwangerschaft. Hingegen sind BNP Werte bei Patientinnen mit PPCM deutlich erhöht [6]. Das EKG zeigt häufig eine Sinustachykardie mit unspezifischen ST-Strecken Veränderungen. Radiologisch lässt sich möglicherweise eine Kardiomegalie und pulmonal-venöse Kongestion mit oder ohne Pleuraergüsse dokumentieren. Die Echokardiografie sichert schlussendlich die Diagnose. Dabei findet sich typischerweise eine mittelschwer bis schwer reduzierte systolische Pumpfunktion bei mehr oder minder ausgeprägter Dilatation des linken Ventrikels. Eine Hypertrophie besteht nicht. Das Diagnostische Vorgehen bei Patientinnen mit peripartaler Dyspnoe ist in Abbildung 1 dargestellt.

### Therapie und Prognose

Patientinnen welche bereits geboren haben werden mit einer Standard Herzinsuffizienztherapie, bestehend aus ACE-Hemmer, Betablocker, Aldosteron Antagonisten und Diuretika behandelt. Bei einer Krankheitsmanifestation während der Schwangerschaft sind

ACE-Hemmer wegen toxischer Effekte auf die foetalen Nieren kontraindiziert. Stattdessen kann eine Kombination mit Hydralazin und langwirksamen Nitraten sicher zur Nachlastsenkung eingesetzt werden. Ebenso sollten Aldosteron Antagonisten wegen ihrer antiandrogenen Wirkung nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden. Bei klinisch stabilem Verlauf besteht kein Anlass für eine frühzeitige Entbindung bei Schwangeren mit PPCM. Kommt es allerdings zur unkontrollierten, progredienten Herzinsuffizienz oder hämodynamischen Instabilität muss eine Notfall Entbindung erfolgen. Aufgrund der erhöhten Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen bei PPCM sollte insbesondere bei Diagnose während der Schwangerschaft oder innerhalb der ersten zwei Monaten nach Geburt eine Antikoagulation etabliert werden bis sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf  $> 35\%$  gebessert hat [2]. Da Marcoumar während der Schwangerschaft kontraindiziert ist, sollte in dieser Zeit unfractioniertes oder niedermolekulares Heparin eingesetzt werden.

Die Hemmung der Prolactin Produktion durch Bromocriptin gilt als neuer krankheitsspezifischer Therapieansatz bei der PPCM. Die Gabe von Bromocriptin, zusätzlich zur Standard Herzinsuffizienztherapie, führte in einer kleinen randomisierten Pilotstudie zu einer eindrucklichen Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion und Prognose [5]. Aufgrund der aktuellen Studienlage kann die Therapie mit Bromocriptin aber noch nicht als Standardtherapie empfohlen werden und sollte deshalb nur in ausgewählten Fällen eingesetzt werden. Eine derzeit laufende multizentrische Studie wird hoffentlich in den kommenden Jahren den definitiven Stellenwert von Bromocriptin in der PPCM Therapie klären.

Aufgrund der zentralen Rolle von Prolactin-Spaltprodukten in der Pathophysiologie der PPCM wird neu von der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft generell vom Stillen abgeraten [1]. In den USA sieht man dies nicht so eng und erlaubt das Stillen bei klinisch stabilen Frauen [2].

Die Prognose einer PPCM ist insgesamt ernst. Unter Therapie ist eine Normalisierung der linksventrikulären Pumpfunktion in  $> 50\%$  der Fälle zu erwarten. Diese tritt meist innerhalb der ersten sechs Monate ein [2]. Die Gesamtmortalität wird auf ca. 20-30% geschätzt. Bei ca. 5-10% der Patientinnen hilft nur noch eine Herztransplantation. Eine weitere Schwangerschaft kann zu einem erneuten Einbruch der Herzfunktion führen, deshalb wird Patientinnen mit chronisch reduzierter Pumpfunktion nach PPCM von einer erneuten Schwangerschaft abgeraten [1]. Bei Patientinnen mit normalisierter Pumpfunktion ist eine erneute Schwangerschaft unter entsprechender kardiologischer Kontrolle möglich.

**PD Dr. med. Otmar Pfister**

Oberarzt, Leiter Herzinsuffizienz-/Transplantation Abteilung Kardiologie  
 Universitätsspital Petersgraben 4, 4031 Basel  
 opfister@uhbs.ch

**Take-Home Message**

- ◆ Die PPCM ist eine seltene Kardiomyopathie mit einer ernsten Prognose
- ◆ Die PPCM manifestiert sich mit Herzinsuffizienz gegen Ende der Schwangerschaft oder innerhalb von fünf Monaten nach Geburt
- ◆ Diagnostisch ist eine linksventrikuläre Dysfunktion (LVEF  $< 45\%$ ), welche nicht durch eine vorbestehende Herzkrankheit erklärt ist
- ◆ Neben einer konventionellen Herzinsuffizienztherapie gilt Bromocriptin als neuer krankheitsspezifischer Therapieansatz
- ◆ Patientinnen mit chronisch reduzierter Pumpfunktion nach PPCM ist von einer erneuten Schwangerschaft abzuraten

**Message à retenir**

- ◆ La CMPP est une cardiomyopathie rare avec un pronostic grave
- ◆ La CMPP présente une insuffisance cardiaque vers la fin de la grossesse ou dans les cinq mois après la naissance
- ◆ Le diagnostic est une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG  $< 45\%$ ), qui n'est pas expliquée par une maladie cardiaque préexistante
- ◆ En plus de de la thérapie conventionnelle de l'insuffisance cardiaque la bromocriptine est considérée comme une nouvelle approche de thérapie spécifique de la maladie
- ◆ Les patientes ayant une fonction de pompage réduite chronique après la cardiomyopathie du péripartum sont conseillées d'éviter de devenir enceinte à nouveau

**Literatur:**

1. Sliwa, K., et al., Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail, 2010. 12(8): p. 767-78.
2. Elkayam, U., Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. J Am Coll Cardiol, 2011. 58(7): p. 659-70.
3. Anderson, J.L. and B.D. Horne, Birthing the genetics of peripartum cardiomyopathy. Circulation, 2010. 121(20): p. 2157-9.
4. Hilfiker-Kleiner, D., et al., A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell, 2007. 128(3): p. 589-600.
5. Sliwa, K., et al., Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. Circulation, 2010. 121(13): p. 1465-73.
6. Forster, O., et al., Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail, 2008. 10(9): p. 861-8.