

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson

www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Autoimmunität bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie

Udi Nussinovitch, Yehuda Shoenfeld

1 Einleitung

Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie werden von einigen Forschern als die akute und chronische Form derselben Erkrankung angesehen. Die berichtete Prävalenz der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie liegt in den USA bei 36 Fällen je 100 000 Einwohnern. Die jährliche Inzidenzrate der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie beträgt laut Berichten 5 bis 8 neue Fälle je 100 000 Einwohner. In den meisten Fällen idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie manifestiert sich das klinische Bild erstmals zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Die dilatative Kardiomyopathie ist eine der Hauptursachen für Herztransplantationen bei jungen Erwachsenen. Einige Patienten mit Myokarditis entwickeln in der Folge eine dilatative Kardiomyopathie, während andere sich ohne chronische Komplikationen vollständig erholen.

Die Myokarditis ist eine erworbene entzündliche Erkrankung, die das Herzmuskelgewebe betrifft. Obwohl die Myokarditis weitgehend mit viralen Infekten assoziiert ist, sind einige Fälle idiopathisch, während es bei anderen eindeutige Hinweise auf eine autoimmune Pathophysiologie gibt. Weshalb bestimmte Personen anfälliger für autoimmun-bedingte Herzerkrankungen sind als andere, ist nicht bekannt. Mit einem Verhältnis von 1,2–2 : 1 bzw. 2,5 : 1 erkranken Männer häufiger als Frauen an autoimmun-bedingter Myokarditis bzw. idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie. Die Autoimmunität wird von genetischen, immunologischen und hormonellen Faktoren sowie von Umweltfaktoren beeinflusst. Eine Schädigung des Myokards (durch Infektion, Ischämie, Entzündung, Toxine oder andere kardiotoxische Faktoren) kann eine Autoantigenexposition und nachfolgend eine Autoimmunreaktion auslösen, die eine Myokarditis oder dilatative Kardiomyopathie verursacht. Bei einigen Fällen von Myokarditis bzw. dilatativer Kardiomyopathie kann jedoch kein spezifischer Auslöser festgestellt werden.

2 Fachärztliche Diagnostik

Klinisch kann sich eine Myokarditis asymptomatisch darstellen oder mit Symptomen wie Thoraxschmerzen, Palpitationen, EKG-Veränderungen, Synkopen, Arrhythmien und in manchen Fällen auch plötzlichem Tod einhergehen. Eine frühe Diagnose kann aufgrund der oft unspezifischen Anzeichen und Symptome äußerst schwierig sein (Tabelle 1). Die dilatative Kardiomyopathie manifestiert sich klinisch meist als symptomatische Herzinsuffizienz. Bevor die Diagnose einer autoimmun-bedingten Myokarditis bzw. dilatativen Kardiomyopathie bestätigt wird, kann ein Nachweis der Autoimmunität erforderlich sein. Der Nachweis für eine autoimmun-bedingte Myokarditis bzw. dilatative Kardiomyopathie kann zum Beispiel ein mononukleäres Zellinfiltrat mit abnormem humanen Leukozytenantigen (HLA), das Vorhandensein zirkulierender, gegen das Herz gerichteter Autoantikörper oder autoreaktiver Lymphozyten bei Patienten und nicht betroffenen Familienmitgliedern sowie ein In-situ-Nachweis von autoreaktiven Lymphozyten und/oder Autoantikörpern in kardialen Gewebe sein.

Tabelle 1. Anzeichen und Symptome einer Myokarditis oder dilatativen Kardiomyopathie.

- Bei einigen Patienten vorbestehende Erkrankung der oberen Atemwege oder kürzlich vorangegangener viraler Infekt (bei Myokarditis)
- Einige Fälle von Myokarditis sind subklinisch
- Asymptomatische Kardiomegalie
- Symptomatische Links- und Rechts Herzinsuffizienz
- Körperliche Untersuchungsergebnisse, die auf eine Herzinsuffizienz hinweisen
- Thoraxschmerzen bei Belastung oder in Ruhe
- Dyspnoe bei Belastung oder in Ruhe
- Müdigkeit
- Palpitationen und Arrhythmien (sowohl ventrikulär als auch supraventrikulär)
- Eindrückbares peripheres Ödem
- Systemische und Lungenembolien
- Synkope
- Erhöhte Konzentrationen von Myokardenzymen im Serum (bei Myokarditis)
- Elektrokardiographische Veränderungen
- Plötzlicher Tod

3 Anforderungen an den Hausarzt

Eine Diagnose sollte im Anfangsstadium der Erkrankung gestellt werden, um mögliche Komplikationen frühzeitig erkennen, kontrollieren und behandeln zu können. Derzeit hat die Differenzierung zwischen autoimmun-bedingten Formen der Myokarditis bzw. der dilatativen Kardiomyopathie von nicht autoimmun-bedingten Erkrankungen nur begrenzte praktische Auswirkungen. Dennoch glauben wir, dass in Zukunft für nachweislich autoimmun-bedingte Fälle spezifische immunmodulatorische Therapien zur Verfügung stehen werden. Für die Diagnose einer autoimmun-bedingten dilatativen Kardiomyopathie können klinische und echokardiographische Befunde sowie Laborbefunde erforderlich sein (Tabelle 2). Bevor auf eine autoimmune Pathophysiologie geschlossen wird, sollten unbedingt andere mögliche Ursachen für eine Herzmuskelentzündung oder Kardiomyopathie ausgeschlossen werden. Da in einigen Fällen eine familiäre Häufung zu beobachten ist, sollte der Arzt feststellen, ob andere Familienmitglieder betroffen waren oder derzeit betroffen sind. Klinische Verläufe mit Exazerbation und Remission können zusätzlich auf eine Autoimmunität hindeuten. Circa 50–80 % der Fälle von dilatativer Kardiomyopathie bleiben trotz umfassender Untersuchungen idiopathisch.

Bei der klinischen Untersuchung können Anzeichen einer Herzinsuffizienz einschließlich Stauungsleber, Hepatomegalie, Ödeme der unteren Gliedmaßen, Jugularvenenstauung, Lungenödem, etc. gefunden werden. Der dritte und vierte Herzton ist bei dilatativer Kardiomyopathie häufig hörbar. Bei Patienten mit Perimyokarditis ist eventuell ein Perikardreiben zu hören. Ein Röntgen-Thorax kann Aufschluss über eine mögliche Kardiomegalie oder Lungenstauung geben.

EKG-Veränderungen einschließlich ST-T-Strecken-Veränderungen, Q-Zacken, atrioventrikulären Leitungsstörungen, Schenkelblock, supraventrikulären Arrhythmien und gelegentlich Niedervoltage sind unter Umständen nicht spezifisch (Abb. 1).

Eine Echokardiographie zeigt eventuell eine Herzdilatation und schlechte systolische Funktion. Für die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie müssen die echokardiographischen Kriterien (Tabelle 2) unbedingt erfüllt sein.

Bei Fällen von Myokarditis sollte versucht werden, durch klinische Untersuchungen einen Auslöser ausfindig zu machen, zum Beispiel durch Isolation eines kardiomyopathischen viralen Erregers oder Identifikation einer Serokonversion gegen einen bekannten kardialen Krankheitserreger.

Für die Diagnosestellung einer Myokarditis kann die Überweisung in eine medizinische Einrichtung zur Durchführung einer kardialen Biopsie notwendig sein, um zelluläre Infiltration und Nekrose der Kardiomyozyten nachzuweisen.

Das Nichtvorhandensein einer angiografisch bedeutsamen koronaren Herzkrankheit kann ebenfalls zum Ausschluss einer ischämischen Pathophysiologie beitragen.

Eine fulminante Myokarditis und andere dekompensierte Erkrankungen sollten in Spezialkliniken behandelt werden.

Tabelle 2. Diagnostische Kriterien für eine autoimmun-bedingte dilatative Kardiomyopathie.

Klinische Kriterien für die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie (alle Kriterien müssen erfüllt sein).

1. Ejektionsfraktion < 45 % und/oder Verkürzungsfraktion < 25 %
2. Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) > 112 % als in Relation zu Alter und Körperoberfläche zu erwarten ist. Cutoff des LVEDD > 117 % bevorzugt bei familiärem Auftreten
3. Folgendes ist auszuschließen: Blutdruck > 160/100 mmHg, intravaskuläre Obstruktion des Lumens der Hauptkoronararterie über 50 %, Alkoholkonsum von > 80 g/Tag bei Männern bzw. > 40 g/Tag bei Frauen, persistierende supraventrikuläre Tachyarrhythmie, systemische Erkrankung, Perikarditis, kongenitale Herzerkrankung und Cor pulmonale

Vorgeschlagene Laborkriterien für autoimmun-bedingte dilatative Kardiomyopathie (für die Diagnose muss mindestens ein Kriterium erfüllt sein)

1. Nachweisbares mononukleäres Zellinfiltrat mit abnormer Präsentation von humanen Leukozytenantigenen (HLA)
2. Zirkulierende, gegen das Herz gerichtete Autoantikörper oder autoreaktive Lymphozyten bei Patienten und nicht betroffenen Familienmitgliedern
3. In-situ-Nachweis von autoreaktiven Lymphozyten und/oder Autoantikörpern in kardialem Gewebe
4. Induktion der Erkrankung bei Tieren nach Transfusion von Serum, Antikörpern oder Lymphozyten des Patienten
5. Nachweisliche klinische oder echokardiographische Verbesserung nach Immunadsorption oder immunsuppressiver Therapie

Zusätzliche Hinweise auf autoimmun-bedingte dilatative Kardiomyopathie, nicht als Kriterien zu betrachten

1. Klinischer Verlauf mit Exazerbationen und Remissionen
2. Positiver HLA-DR4-Wert
3. Familiäre Häufung von Autoimmunerkrankungen und/oder familiäre Vorgeschichte von dilatativer Kardiomyopathie (zwei oder mehr betroffene Personen oder plötzlicher Herztod eines Verwandten ersten Grades unter 35 Jahren)

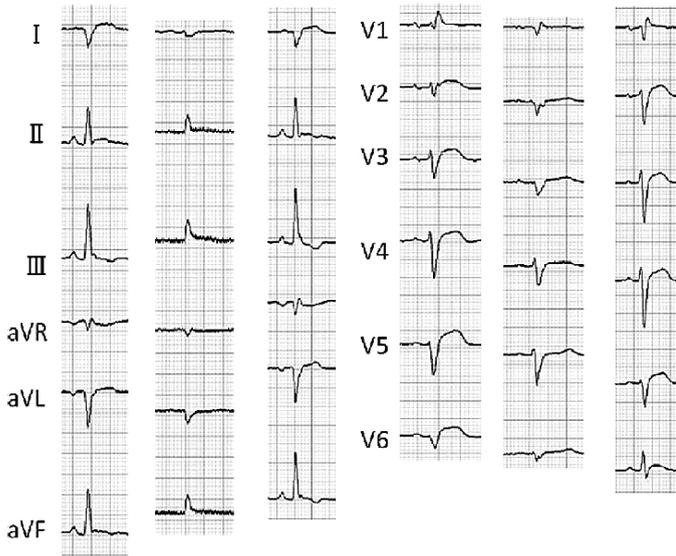


Abbildung 1. Elektrokardiogramm bei Aufnahme, während der akuten Phase und der Erholungsphase der Myokarditis (Fallstudie). Bei Aufnahme waren konvexe ST-Streckenhebungen in den präkordialen Ableitungen zu sehen. In der akuten Phase war die elektrische Spannung aller Ableitungen reduziert, danach zeigte sich das EKG jedoch wieder wie beim vorherigen Befund. (Mit Genehmigung übernommen aus Yuya Matsue, Leon Kumasaka, Wataru Nagahori, et al. 2010. A case of fulminant myocarditis with three recurrences and recoveries. *Int Heart J* 51: 218–219.)

4 Verlauf

Klinische Beobachtungen

Der behandelnde Arzt sollte die klinische Leistung des Patienten beobachten und mittels Langzeit-EKG überprüfen, ob eine Verschlechterung der Kontraktilität vorliegt, ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien besteht oder elektrokardiographische arrhythmogene Marker zu finden sind. Das Auftreten spezifischer zirkulierender, gegen das Herz gerichteter Autoantikörper (wie z. B. anti- β 1-adrenerge Rezeptorantikörper) kann auch mit Arrhythmien und schlechter Prognose assoziiert sein.

Prognose

Bei der Mehrheit der Patienten mit Myokarditis verbessert sich der klinische Zustand und sie überleben. Bei ca. 25 % der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie stabilisiert sich der Zustand oder er bessert sich spontan. Hat sich eine

dilatative Kardiomyopathie entwickelt, kann die Prognose jedoch ungünstig sein, insbesondere bei älteren Patienten. Als definitive Therapie kann eine Herztransplantation angeboten werden.

Blutuntersuchungen

Um Embolien vorzubeugen, sollte die Wirksamkeit der Antikoagulation durch regelmäßige INR-Messungen überwacht werden. Serologische Tests auf infektiöse Erreger (meist viral) können dabei helfen, einen infektiösen Auslöser zu diagnostizieren. Außerdem können serologische Tests auf gegen das Herz gerichtete Autoantikörper weitere Hinweise auf Autoimmunität liefern. Ob Veränderungen der Titer von gegen das Herz gerichteten Autoantikörpern während der Nachsorge Auswirkungen auf die Prognose haben, muss noch erforscht werden.

5 Therapie

In der akuten Phase einer Myokarditis sollte körperliche Belastung vermieden werden. Bei Fällen von kontraktiver Dysfunktion sollte eine adäquate Therapie der Herzinsuffizienz initiiert werden (z. B. Kochsalzreduktion, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blocker, Diuretika, Betablocker und Digitalisglykoside). Patienten sollten die Exposition gegenüber kardiotoxischen Substanzen und Alkohol vermeiden. In Fällen von Vorhofflimmern, schwerer ventrikulärer Dysfunktion und Vorgeschichte von Thromboembolien sollte Warfarin eingenommen werden. Die medikamentöse Behandlung von Herzrhythmusstörungen hat zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt und in einigen Fällen Arrhythmien ausgelöst oder verschlimmert. Daher raten Ärzte in der Regel von deren Gebrauch zur Vorbeugung von Arrhythmien ab. Bei einer schweren Herzinsuffizienz können letztlich ein linksventrikuläres Unterstützungssystem oder eine Herztransplantation notwendig sein. Einige Patienten benötigen einen implantierbaren Defibrillator, um wiederkehrende ventrikuläre Arrhythmien zu kontrollieren. Eine kardiale Resynchronisationstherapie kann bei Herzinsuffizienz und intraventrikulären Leitungsstörungen hilfreich sein.

Spezifische und nicht spezifische immunmodulatorische Therapien sind mögliche zukünftige Behandlungsstrategien bei autoimmun-bedingter Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie. Solche therapeutischen Ansätze umfassen Immunsuppression, Immunadsorption, intravenöse Immunglobuline, Zytokinverändernde Therapie, Immunisierung gegen Autoantigene oder die Behandlung mit anderen spezifischen Peptiden, die eine spezifische Immunreaktion modulieren. Die meisten dieser therapeutischen Ansätze sind jedoch noch experimentell und theoretisch. Die Wirksamkeit von unspezifischer Immunsuppression ist unklar.

6 Diagnostische Tests

Bei einer Myokarditis zeigt die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) eventuell eine diffuse fleckförmige mittmyokardiale und epikardiale späte Gadolinium-Anreicherung („late enhancement“) ohne subendokardiale Beteiligung.

Für eine immunologische Evaluierung ist unter Umständen eine Myokardbiopsie erforderlich, um zu bestimmen, ob kardiale Ablagerungen von autoreaktiven Lymphozyten und/oder Autoantikörpern vorhanden sind. Zusätzlich sollten zirkulierende, gegen das Herz gerichtete Autoantikörper bestimmt werden. Eine Autoimmunität kann auch durch die Induktion einer Herzkrankheit bei Labortieren nach Transfusion von Serum, Antikörpern oder Lymphozyten des Patienten festgestellt werden.

7 Testmethoden (Vorteile, Einschränkungen)

Die definitive Diagnose einer autoimmun-bedingten Myokarditis bzw. dilatativen Kardiomyopathie ist hauptsächlich durch die Notwendigkeit invasiver Prozeduren wie z. B. Endomyokardbiopsie erschwert. Für den Nachweis von gegen das Herz gerichteten Autoantikörpern stehen mehrere Verfahren zur Verfügung (z. B. ELISA, Immunoassays, Oberflächenplasmonresonanzspektroskopie und funktionelle Assays), wobei es derzeit keinen Goldstandard gibt. Außerdem bestehen keine strengen Kriterien bezüglich der Definition von abnormen Autoantikörper-Titern. Daher sollte sich die Forschung künftig auf die Standardisierung von Labortests zum Nachweis von Autoimmunmarkern konzentrieren. Durch eine solche Standardisierung könnten Autoimmunerkrankungen früher diagnostiziert und früher mit einer gezielten Therapie behandelt werden.

Literatur

- [1] Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Autoimmune dilated cardiomyopathy. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, eds. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa (NJ), USA: Humana Press, 2008: 367–72.
- [2] Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Anti-troponin autoantibodies and the cardiovascular system. *Heart* 2010; 96: 1518–24.
- [3] Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Autoimmunity and heart diseases: pathogenesis and diagnostic criteria. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57: 95–104.
- [4] Levin MJ, Hoebcke J. Cross-talk between anti-beta1-adrenoceptor antibodies in dilated cardiomyopathy and Chagas' heart disease. *Autoimmunity* 2008; 41: 429–33.
- [5] Jane-wit D, Altuntas CZ, Johnson JM et al. Beta 1-adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 2007; 116: 399–410.

Abkürzungen

Kardio-MRT, kardiale Magnetresonanztomografie.