

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Spezifische Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie und viralen Herzerkrankungen

Kühl U, Schultheiss HP

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2011; 18

(1-2), 16-23

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Spezifische Therapie der inflammatorischen Kardiomyopathie und viralen Herzerkrankungen

U. Kühl, H.-P. Schultheiss

Kurzfassung: Entzündliche Kardiomyopathien haben ein vielfältiges Ursachenspektrum. Erst die Biopsiediagnostik ermöglicht es, die zugrundeliegenden spezifischen Pathomechanismen exakt zu erfassen und die Basis für neue Behandlungsstrategien mit günstiger Beeinflussung der Erkrankungsverläufe zu schaffen. Obwohl die bisherigen Studien zeigen, dass entzündlich oder viral induzierte chronische Kardiomyopathien prinzipiell von solch spezifischen Behandlungsansätzen profitieren können, müssen die optimalen Behandlungszeitpunkte und Behandlungsstrategien durch weitere randomisierte Untersuchungen an größeren, exakt charakterisierten Patientengruppen verifiziert werden, bevor allgemein geltende Behandlungsempfehlungen gegeben werden können.

Schlüsselwörter: Myokarditis, inflammatorische Kardiomyopathie, Virusinfektion, dilatative Kardiomyopathie, Immunsuppression, Interferon

Abstract: Specific Therapy of Inflammatory Cardiomyopathy and Viral Heart Disease.

Inflammatory cardiomyopathy is an acute or chronic cardiac muscle disease caused by a myocardial infiltration of immunocompetent cells following any kind of cardiac injury. Acute myocarditis is often a result of a viral infection that produces myocardial necrosis and triggers an immune response aiming at the elimination of the infectious agent. Chronic myocardial injury may furthermore develop by postinfectious

immune or autoimmune processes or be associated with systemic autoimmune diseases which, in the long run, are responsible for persistent or progressive ventricular dysfunction, arrhythmias and cardiac complaints. If the underlying infectious or immune-mediated causes of the disease are carefully defined by clinical and biopsy-based tools, specific immunosuppressive and antiviral treatment options, in addition to basic symptomatic therapy, may improve prognosis in a number of patients with acute and chronic inflammatory and infectious heart diseases. **J Kardiol 2011; 18: 16–23.**

Key words: myocarditis, inflammatory cardiomyopathy, virus-induced dilated cardiomyopathy, immunosuppression, interferon

Abkürzungen

ADV = Adenovirus

B19V = Parvovirus B19 (Erythrovirus Genotyp 1)

DCM = dilatative Kardiomyopathie

DCMI = entzündliche Kardiomyopathie

EV = Enterovirus

HCV = Hepatitisvirus C

IFN = Interferon

IU = internationale Einheiten

LV-EF = linksventrikuläre Auswurfraction

LV-EDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

LV-ESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

■ Einleitung

Entzündliche Kardiomyopathien (DCMI) sind definitionsgemäß akut oder chronisch verlaufende entzündliche Erkrankungen des Herzmuskels mit eingeschränkter Myokardfunktion [1]. Das Spektrum der Ursachen ist sehr vielfältig und beinhaltet sowohl infektiöse als auch nicht-infektiöse Gründe (Tab. 1). Bei den akuten nicht-ischämischen entzündlichen Kardiomyopathien lösen in der Regel infektiöse Erreger eine myokardiale Entzündung mit konsekutiver linksventrikulärer Funktionsstörung aus. In den westlichen Industrieländern sind dies insbesondere Viren, in Entwicklungsländern oftmals auch Bakterien, Protozoen oder Pilze. Infektiös und nicht-infektiös getriggerte Myokardprozesse liegen auch den chronisch-entzündlichen Myokarderkrankungen zugrunde. Gelingt es dem Immunsystem, möglicherweise auf dem Boden einer genetischen Prädisposition, durch eine unzureichende Aktivierung, nicht, den infektiösen Erreger rasch zu eliminieren, entwickelt sich eine chronische Infektion, die mit oder ohne Begleitentzündung ablaufen kann [2, 3]. Klingt die Entzündungsreaktion dagegen nach erfolgreicher Elimination

Tabelle 1: Ätiologie der humanen infektiösen und nicht-infektiösen entzündlichen Kardiomyopathie.

Virusinfektionen

Adenoviren, Enteroviren (Coxsackie A/B, Echo), Cytomegalievirus, Erythroviren, Herpesviren, Influenza A/B, HIV, Hepatitisvirus C, Poliovirus, Varizellen-Zoster, Arboviren, Mischinfektionen

Bakterien

Mykobakterien, Chlamydien, Streptokokken, Mycoplasmen, Legionellen, Salmonellen, Rickettsien, Corynebakterien, Borrelien

Pilze

Aspergillus, Candida, Cryptokokkus, Histoplasmodien

Parasiten

Schistosomiasis, Larva migrans

Protozoen

Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Trichinen, Echinokokken

(Auto-)Immunaktivierung

Postinfektiös, Grippeimpfung, SLE, Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, Churg-Strauss-Syndrom, Wegner'sche Granulomatose, Takayasu Arteriitis, entzündliche Darmerkrankungen, Riesenzellmyokarditis

Allergisch/hypersensitiv

Penicillin, Trizyklische Antidepressiva, Clozapine, Antirheumatika, Sulfonamide, Cephalosporine

Toxine

Anthracycline, Katecholamine, Zytokine, Kokain, Alkohol, Chemotherapie

Physikalische Noxen

Arsen, Lithium, Bestrahlung, Hypothermie, Hitzschlag

Eingelangt am 23.11.2010; angenommen am 26.12.2010.

Aus der Medizinischen Klinik II, Kardiologie und Pneumologie, Berlin

Korrespondenzadresse: Dr. med. Uwe Kühl, Medizinische Klinik II, Kardiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, D-12200 Berlin, Hindenburgdamm 30; E-Mail: uwe.kuehl@charite.de

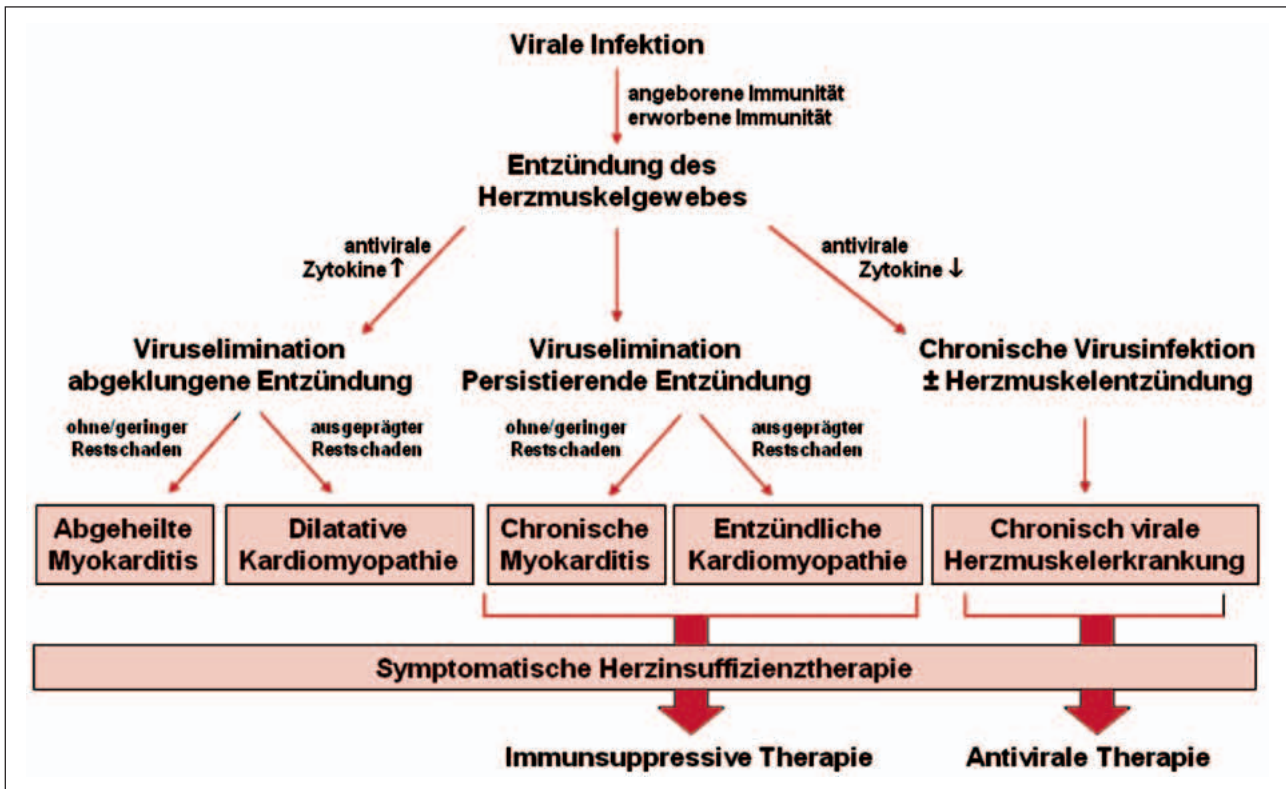


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Entwicklung der viral-entzündlichen und post-infektiösen Kardiomyopathien.

der auslösenden Noxe nicht spontan ab, liegt eine chronisch-entzündliche Kardiomyopathie vor [4]. Neben diesen post-infektiösen Entzündungsprozessen können auch zelluläre oder humorale Begleitentzündungen bei Systemerkrankungen das Herzmuskelgewebe langfristig schädigen [5].

Für die therapeutischen Überlegungen ist entscheidend, dass ein positiver Behandlungseffekt nur dann zu erwarten ist, wenn spezifische und damit behandelbare Ursachen vorliegen (Virus, Entzündung, Autoantikörper) und das Myokard noch ein regeneratives Potenzial besitzt [6]. Liegen wie bei der post-infektiösen oder post-entzündlichen DCM bereits irreversible Myokardschäden ohne eine spezifische Interventionsmöglichkeit vor, kann die Entwicklung oder Progression der Herzinsuffizienz nur durch eine rechtzeitige und leitliniengerecht optimierte symptomatische Therapie verhindert oder zumindest verzögert werden.

■ Diagnostik

Entzündliche Kardiomyopathien werden überwiegend durch virale Infektionen ausgelöst. Mit Ausnahme der Borreliose, bei der in ca. 8 % eine kardiale Beteiligung angenommen wird, sind nicht-virale Infektionen in westlichen Ländern von untergeordneter Bedeutung [6]. 10–15 % der virusassoziierten Myokarditiden beruhen auf Enterovirusinfektionen. Neben diesen werden in geographisch unterschiedlichen Häufigkeiten Adenoviren, Herpesviren, Erythroviren, Cytomegalieviren, HIV und Hepatitisviren molekularbiologisch nachgewiesen. In ca. 30 % der Virusinfektionen liegen Mehrfachinfektionen des Myokards vor [2]. Bedeutung für die Klinik besitzen neben akuten und chronischen Virusinfektionen post-infektiös und im Rahmen systemischer Erkrankungen

auftretende Entzündungsprozesse, die das Myokard langfristig schädigen können [7–9]. Oftmals sind die primär zur Myokardschädigung führenden Prozesse in den späteren Krankheitsstadien diagnostisch nicht mehr fassbar und werden dann als ätiologisch unklar („idiopathisch“) eingestuft.

Eine auf klinischen Untersuchungen beruhende, die Symptomatik und den Erkrankungsverlauf berücksichtigende Diagnostik kann das Ausmaß strukturbedingter Myokardveränderungen erfassen. Die Prognose der Erkrankung lässt sich aus dem Schweregrad der Herzinsuffizienz für spezifische Krankheitsbilder aber nicht abschätzen, da die Mortalitätsraten für die Subgruppen mit Entzündung oder Viruspersistenz ungleich höher sind als bei der „idiopathischen“ DCM. Die aus klinischen Untersuchungen abgeleiteten Behandlungsindikationen können nur symptomatisch und nicht ursachenbezogen erfolgen, da sich die pathophysiologischen Prozesse erworbener Kardiomyopathien auf zellulärer Ebene abspielen. Nur direkte Untersuchungen des Myokardgewebes können zwischen infektiösen, nicht-infektiösen sowie post-entzündlichen oder post-viralen Erkrankungsursachen differenzieren und damit die Basis für die Planung differenzieller Behandlungsstrategien schaffen.

Eine inkomplette Diagnostik kann nur ein unvollständiges Bild der vorliegenden Erkrankung liefern und birgt zudem die Gefahr, dass eine nur auf einzelnen Untersuchungsverfahren basierende Therapieentscheidung Patienten eher schadet als nutzt [10].

Eine aussagekräftige Diagnostik beruht somit immer auf mehreren Komponenten, die neben morphologischen Informationen zur Gewebestruktur qualitative und quantitative Aus-

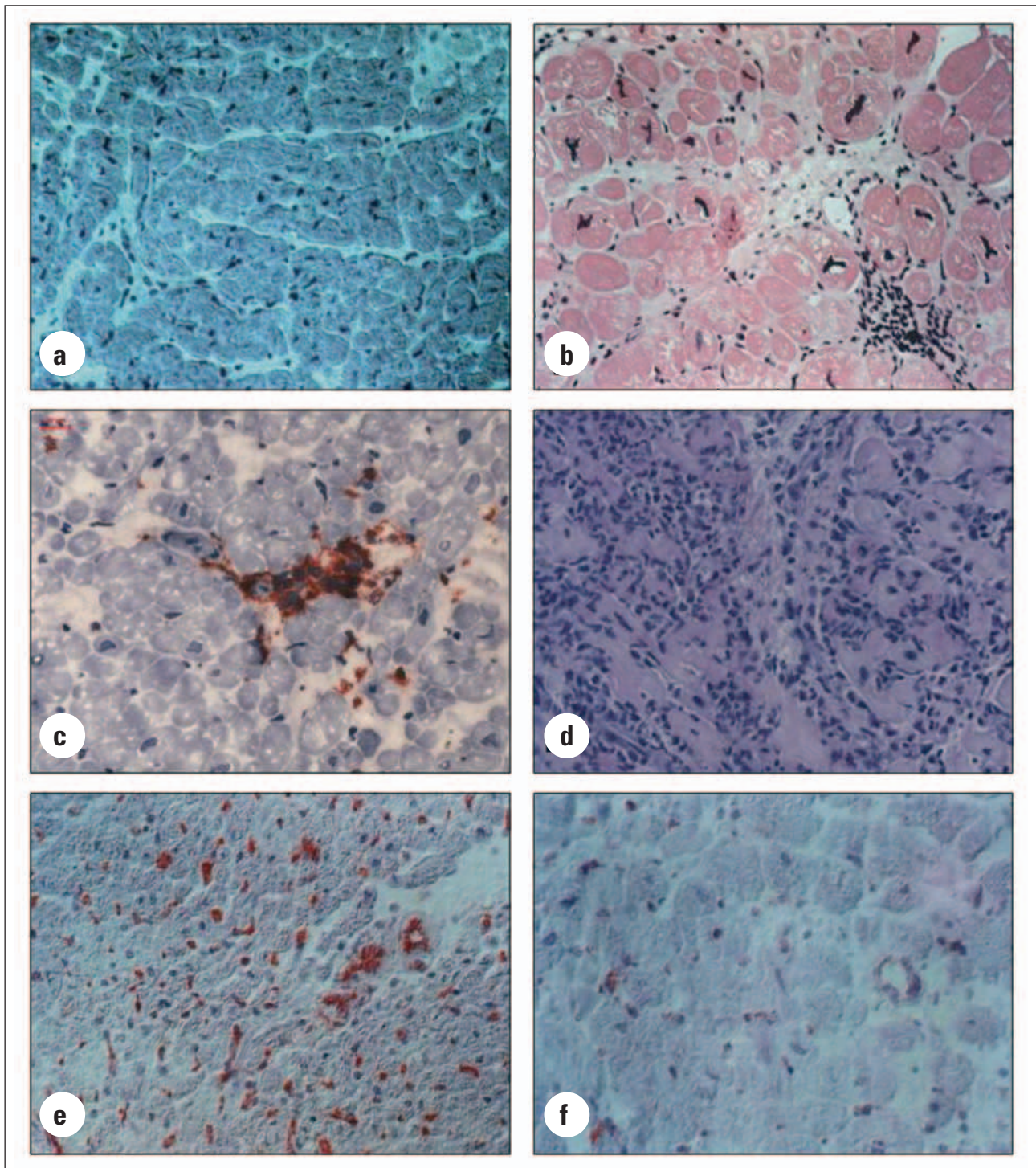


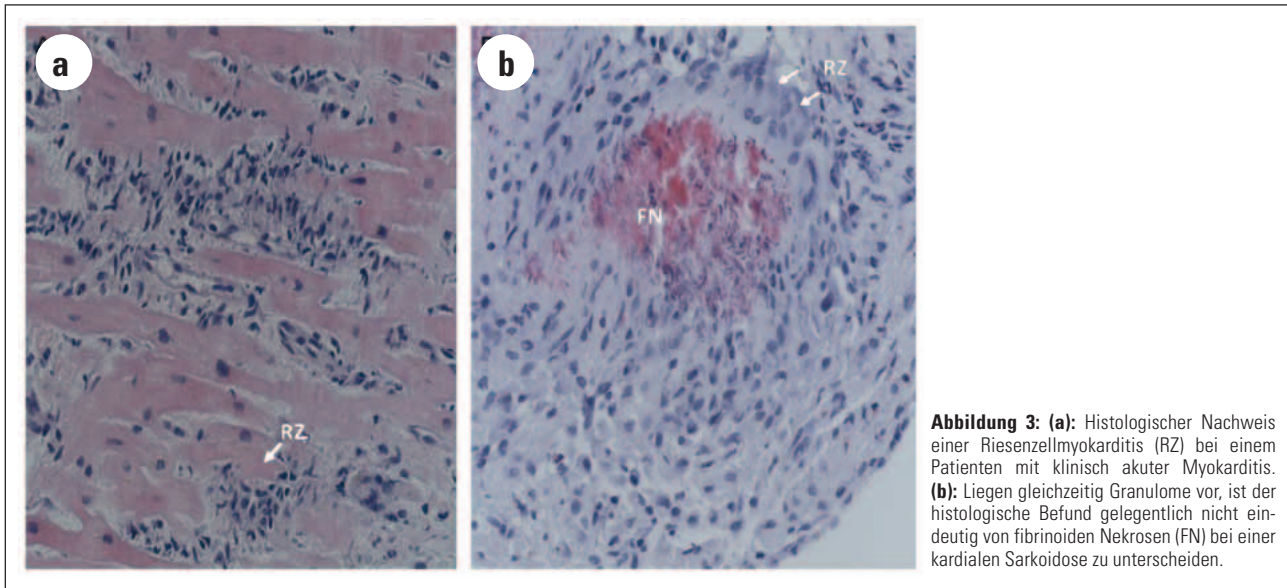
Abbildung 2: (a): Normales Myokard; (b): fokales Infiltrat ohne eindeutige Myokardzelluntergänge (Borderline-Myokarditis); (c): gering ausgeprägte akute Myokarditis mit kleinem fokalem Lymphozytäreninfiltrat und Untergang einzelner Myozyten; (d): diffuse lymphozytäre Infiltration mit einigen Plasmazellen und Eosinophilen; (e, f): die Expression von Zelladhäsionsmolekülen wie dem CD54/ICAM-1 ist im nicht-entzündeten Myokardgewebe nur gering ausgeprägt; (f): mit zunehmender Entzündung steigt die CD54-Expression im Gewebe deutlich an; (e) belegt eine myokardiale Entzündung auch in den Fällen, in denen gering ausgeprägte zelluläre Infiltrate durch die Färbung nicht erfasst wurden.

sagen zum Ausmaß und der Aktivität vorliegender Entzündungs- und Infektionsprozesse erlauben [9].

Diagnostik der Infektionserreger

Im Rahmen der molekularbiologischen Erregerdiagnostik können heutzutage mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) alle relevanten Infektionserreger (Abb. 1) sensitiv erfasst werden. Die qualitative Virusdiagnostik wird durch die quan-

titative Bestimmung der Viruslast mittels Realtime-PCR und nachfolgende Sequenzierung der erhaltenen Genprodukte zur Virus-Subtypenbestimmung und Qualitätskontrolle ergänzt [11]. Die Beurteilung des viralen Replikationsstatus und parallele Untersuchungen der Blutkompartimente (periphere Zellen, Plasma, Serum) erlauben es zusätzlich, zwischen akuten und latenten Infektionen bzw. einer noch aktivierten Erregerreplikation zu unterscheiden. Da die verschiedenen



Viren, ja selbst unterschiedliche Virussubtypen, verschieden auf die in der Klinik verfügbaren Therapeutika ansprechen und durch die Behandlung teilweise nicht komplett eliminiert, sondern nur in ihrer fortlaufenden Replikation blockiert werden, sind diese Informationen für differenzielle Therapieentscheidungen notwendig.

Gewebe- und Entzündungsdiagnostik

Bei den akut-entzündlichen Krankheitsverläufen finden sich in den histologisch und immunhistologisch untersuchten Präparaten häufig fokale oder diffuse Zellinfiltrate aus Lymphozyten und Makrophagen, seltener auch Eosinophile oder Riesenzellen (Abb. 2 und 3a). Im Gegensatz zur Borderline-Myokarditis (Abb. 2b) liegen bei der aktiven lymphozytären Myokarditis entzündungszellassoziierte akute Myokardzelluntergänge (Nekrosen) vor (Abb. 2c, d). Die Infiltrationsdichte der Entzündungszellen ist in der histologischen Dallas-Klassifikation der Myokarditis zahlenmäßig allerdings nicht exakt festgelegt, obwohl das Ausmaß der Entzündung den Erkrankungsverlauf sowohl akut wie auch langfristig beeinflusst [12–15]. Lockere Fibrosen und kleine Narben können bereits frühzeitig vorliegen. Aufgrund der im frühen Erkrankungsstadium oft fokalen und manchmal auch nur diskret vorhandenen Infiltrate und Gewebeveränderungen (Nekrosen), müssen viele Schnitte aus zahlreichen Biopsieproben begutachtet werden, um die Diagnose einer aktiven Myokarditis zu sichern. Wesentlich seltener als lymphozytäre Myokarditiden sind die Riesenzellmyokarditis (Abb. 3a), die idiopathische eosinophile Myokarditis, Entzündungsprozesse bei granulomatösen Erkrankungen wie der Sarkoidose (Abb. 3b) und allergische medikamenteninduzierte Myokarditiden, die zusammen weniger als 10 % der akut-entzündlichen Erkrankungen ausmachen.

■ Akute, rasch progrediente entzündliche Kardiomyopathie

Die akuten Myokarditisformen sind durch eine auf die alleinige medikamentöse Herzinsuffizienzmedikation meist nur unzureichend ansprechende und oft rasch progrediente Herz-

insuffizienz mit hoher Mortalität charakterisiert. Der Erkrankungsverlauf hängt dabei, auch langfristig, vom Ausmaß der Entzündungsreaktion, dem vorherrschenden Entzündungszelltyp und den durch Infektion und Entzündung bereits verursachten Myokardschäden ab.

Die Frühmortalitäten der fulminanten, intensivpflichtigen lymphozytären Myokarditis liegt in den ersten 4 Wochen bei über 40 % [13]. Ebenso weisen auch die Spontanverläufe der unbehandelten Riesenzell- und eosinophilen Myokarditiden mit 4-Jahres-Überlebensraten von 11 % bzw. < 20 % eine schlechte Prognose auf [16, 17]. Die granulomatös-nekrotisierende Myokarditis verläuft unerkannt und unbehandelt meist letal. Die nicht-fulminante aktive Myokarditis ist langfristig insbesondere dann mit einer erheblichen Mortalität belastet, wenn bereits frühzeitig eine schwere Herzinsuffizienz vorliegt. So betrug die 4-Jahres-Überlebensrate in der US-amerikanischen Myokarditisstudie 44 %, in anderen Untersuchungen wurde in einem 3–10-jährigen Beobachtungszeitraum eine 25–56%igen Mortalität durch progrediente Herzinsuffizienz oder plötzlichen Herztod berichtet [8, 15, 18, 19]. Dabei stellen neben der Schwere der LV- und RV-Funktionseinschränkung auch persistierende Virusinfektionen und der Nachweis von Autoantikörpern eigenständige prognostisch ungünstige Verlaufsprädiktoren dar [7, 10, 18]. Langfristig kann die Prognose dieser Erkrankungen nur günstig beeinflusst werden, wenn es gelingt, durch eine frühzeitige Diagnostik spezifisch behandelbare Patientengruppen zu identifizieren.

■ Chronisch-entzündliche Kardiomyopathie

Entzündliche zelluläre Infiltrate treten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und dem Bild einer DCM in ca. 35 %, bei systemischen Erkrankungen in 10–20 % auf. Im Gegensatz zu den aktiven Myokarditiden finden sich hier überwiegend diffuse Entzündungszellinfiltrate ohne akute Myokardzelluntergänge [12]. Die Entzündungszellzahlen liegen in diesen Geweben deutlich niedriger als bei den akuten Krankheitsbildern und sind in den histologischen Anfärbun-

gen oftmals kaum erkennbar. Diese müssen deshalb durch sensitive immunhistologische Untersuchungsverfahren ergänzt werden, wobei insbesondere die verstärkte Expression von Zelladhäsionsmolekülen den Nachweis einer kardialen Entzündung erleichtert, wenn die zelluläre Infiltration nur gering ausgeprägt ist [6, 20, 21]. Eine Hypertrophie der Kardiomyozyten sowie interstitielle Fibrosen und Narben weisen in diesen Geweben auf den schon länger bestehenden myokardialen Schädigungsprozess und den im Erkrankungsverlauf entstandenen Myokardverlust (Narben/Ersatzfibrosen) hin. Histologisch ergibt sich das Bild einer entzündlichen Kardiomyopathie.

■ Behandlung der entzündlichen Kardiomyopathien

Die Entscheidung zur Behandlung der entzündlichen Kardiomyopathien richtet sich nach Ausschluss nicht-myokardialer Krankheitsursachen vornehmlich nach den Ergebnissen der myokardbiopsischen Diagnostik. Berücksichtigt werden müssen aber auch der bisherige Erkrankungsverlauf und die aktuelle klinische Symptomatik des individuellen Patienten. Grundlage jeder spezifischen Therapie ist die Behandlung der akuten Herzinsuffizienz oder ausgeprägter Rhythmusstörungen die – unabhängig von der auslösenden Ursache – zunächst symptomatisch nach den allgemeinen evidenzbasierten Richtlinien erfolgt [22].

Akute Verläufe

Die akute Myokardentzündung entsteht durch die gegen die auslösenden Noxen gerichtete primäre Immunantwort und besitzt somit zunächst einen kardioprotektiven Charakter. Sie zielt auf eine rasche Elimination der auslösenden Ursache, z. B. einer Virusinfektion, ab, noch bevor gravierende und möglicherweise irreversible Myokardschäden entstanden sind. Wird eine antientzündliche Therapie vor der vollständigen Viruselimination durchgeführt, besteht ein nicht unerhebliches Risiko, eine Viruspersistenz und langfristig einen progredienten Erkrankungsverlauf zu induzieren [10]. Wenngleich es theoretisch vorteilhaft erscheint, eine das Myokard schädigende Infektion oder, unmittelbar nach der vollständigen Elimination eines infektiösen Erregers, eine Entzündungsreaktion so früh wie möglich durch eine gezielte Behandlung zu eliminieren, liegen nicht zuletzt aufgrund der hohen Spontanheilungsrate z. Z. keine randomisierten Daten vor, die einen Behandlungsvorteil frühzeitig behandelter viraler oder lymphozytärer Myokarditiden belegen [8, 23]. Viele antivirale Medikamente, wie etwa Interferon, aktivieren im Rahmen ihrer immunmodulierenden Wirkung zudem zunächst das zelluläre Immunsystem und verstärken die Entzündungsreaktion. Sie wurden deshalb bei akuten Erkrankungsprozessen bisher nicht eingesetzt.

Ein beträchtlicher Anteil der akuten viral-entzündlichen Herzmuskelerkrankungen heilt nach spontaner Viruselimination und rückläufiger Entzündung unter der Behandlung mit ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika innerhalb weniger Wochen oder Monate spontan ab. Deshalb ist bei stabilisierbaren Patienten ein zunächst abwartendes Vorgehen gerechtfertigt. Indikationen zur Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung oder eines permanenten Schritt-

machers bzw. automatischen Defibrillators (ICDs) sollten deshalb zurückhaltend gestellt und erst bei Persistenz der Symptomatik durchgeführt werden.

Entwickeln sich trotz optimaler medikamentöser Behandlung dagegen eine rasch progrediente Pumpfunktionsstörung oder intractable Arrhythmien bei einem spezifischen Entzündungsbefund, ist eine rasche und wenn möglich ätiologisch gerichtete Behandlung erforderlich. Bei den lymphozytären Infiltrationen, die aus den zuvor genannten Gründen nicht antientzündlich behandelt werden, bieten implantierbare Assist-Systeme die Möglichkeit, die kritische Phase zu überbrücken („bridge to recovery“). Zu den behandelbaren und eine umgehende Behandlung erfordernden Erkrankungen gehören die Riesenzell- und eosinophile Myokarditis sowie die akute Herzinsuffizienz bei nekrotisierender Myokarditis, die in der Regel gut auf eine frühzeitige immunsuppressive Behandlung ansprechen, unbehandelt aber mit einer sehr hohen Mortalität behaftet sind. Wenngleich die genannten Krankheitsbilder wesentlich seltener als die lymphozytäre Myokarditis sind und nur etwa 10 % der akuten Myokarditiden ausmachen, ist in Anbetracht der oft raschen Progredienz und sehr ernsten Prognose eine rasche Therapieeinleitung unmittelbar nach Vorliegen der myokardbiopsischen Diagnostik vordringlich [16]. Wird zu spät mit der Behandlung begonnen, bleiben aufgrund der sich rasch entwickelnden irreversiblen Myokardschäden häufig nur noch die Möglichkeit der mechanischen Kreislaufunterstützung oder – als *Ultima Ratio* – die akute Herztransplantation.

■ Spezifische Behandlungsregime

Eine absolute Indikation zur Immunsuppression besteht bei therapierefraktärer Herzinsuffizienz, wenn eine Riesenzellmyokarditis, eine eosinophile Myokarditis oder eine nekrotisierende Myokarditis histologisch gesichert wurden. Für die akute **Riesenzellmyokarditis** ist ein aggressives Therapie-regime erforderlich [16]. Da die Erkrankung individuelle Unterschiede in ihrem Schweregrad und der Rezidivhäufigkeit aufweist, ist das Behandlungsschema aber nicht auf alle Patienten gleichermaßen anwendbar.

Bei fulminanten Verläufen werden anti-CD3-Antikörper (OKT-3: 5 mg/Tag intravenös) an den ersten 7 Behandlungstagen, Cyclosporin (Talspiegel 150 µg) und Kortison gegeben (Tab. 2) [16]. Die Gabe von 10 mg/kg KG Prednisolon in den ersten 3 Tagen vermeidet hypotensive Reaktion auf die i.v.-Antikörpergabe. In der Folgezeit wird das Kortison in 2-wöchigen Abständen um jeweils 10 mg bis auf eine Erhaltungsdosis von 5–10 mg/die schrittweise reduziert. Die Behandlung wird unter Beibehaltung des Cyclosporins (Talspiegel 100 µg) mindestens 12 Monaten durchgeführt [16].

Eine langsame Verbesserung der LV-Funktion setzt nach ca. 1 Woche ein. Bei zu rascher Reduktion beobachtet man oftmals einen erneuten Abfall der Pumpfunktion mit Anstieg des pro-BNP und des Troponins. In diesen Fällen sollte die Kortisondosis erneut erhöht und in der Folgezeit dann langsamer reduziert werden. Ein vollständiges Absetzen der Immunsuppression gelingt häufig nicht. Rezidive kündigen sich bei noch unveränderter LV-Funktion durch einen unerwarte-

Tabelle 2: Immunsuppression bei akuter Riesenzellmyokarditis

OKT-3-Antikörper	5 mg/die über 7 Tage
Cyclosporin	angestrebter Talspiegel: 100–150 µg
Methylprednisolon	10 mg/kg KG (3 Tage) 1 mg/kg KG (2–4 Wochen) Reduktion um 10 mg/2 Wochen bis auf 10 mg/die (Behandlungsdauer mindestens 12 Monate)
Pantozol®	20 mg/die
Calcimagon D3 Kautabletten®	1x1/die

Tabelle 3: Immunsuppression bei chronisch entzündlichen Kardiomyopathien (Behandlungsdauer 6 Monate)

Methylprednisolon	1 mg/kg KG (2–4 Wochen) Reduktion um 10 mg/2 Wochen bis auf 10 mg/die
Azathioprin	100–150 mg/die
Pantozol®	20 mg/die
Calcimagon D3 Kautabletten®	1x1/die

ten Anstieg des Troponin T und des proBNPs sowie eine nachfolgende Abnahme der LV-Funktion an. In derartigen Fällen ist u. U. eine lebenslange Immunsuppression mit Cyclosporin (Talspiegel 100 µg) und niedrig dosiertem Kortison (5–10 mg/die) erforderlich.

Weniger fulminant verlaufende Riesenzellmyokarditiden können ohne OKT-3-Gabe mit einer Kombination aus Cyclosporin und Kortison behandelt werden. Treten Medikamentennebenwirkungen auf, kann die Dosis der Medikamente durch eine additive Gabe von Azathioprin (100–150 mg/die), gelegentlich auch durch einen Wechsel auf 15 mg/Woche Metotrexat (MTX) + 5 mg/Woche Folsäure reduziert werden (Tab. 2).

Die Behandlung der **eosinophilen Myokarditis** folgt, wie auch die Therapie der chronisch-lymphozytären Myokarditis und der Autoimmunmyokarditiden (s. u.), nach einem weit weniger intensiven Behandlungsschema, wobei die initiale Kortisondosis von 1 mg/kg KG nach den ersten 4 Wochen in 14-tägigen Abständen um jeweils 10 mg bis auf eine Erhaltungsdosis von ca. 10 mg reduziert wird und diese niedrige Dosis zum Therapieende nach 6 Monaten ausschleichend abgesetzt wird (Tab. 3). Die Therapiedauer sollte minimal 3, besser 6 Monate betragen und bei ausgeprägter myokardialer Entzündung auch länger durchgeführt werden. Liegt eine Bluteosinophilie vor, was nicht bei allen Patienten zum Zeitpunkt der einsetzenden Herzinsuffizienz der Fall ist, normalisiert sich das periphere Blutbild innerhalb von 24–48 Stunden. In seltenen Fällen benötigen Patienten mit Rezidiven eine niedrigdosierte Kortison-Dauertherapie.

Fulminant verlaufende **granulomatöse Myokarditiden** werden meist erst *post mortem* erkannt. Andere granulomatöse Erkrankungen mit myokardialer Beteiligung, wie die Sarkoidose oder die rheumatoide Arthritis, sprechen relativ gut auf die Immunsuppression an, bedürfen aber oft einer längeren Behandlungsdauer (Sarkoidose 12 Monate) [24].

Bleibt aufgrund eines verbliebenen irreversiblen Myokardschadens eine vollständige Erholung der Myokardfunktion nach myokardbiopsisch gesichertem Abklingen der Entzündung aus, ist eine Fortsetzung der symptomatischen Herzinsuffizienzmedikation bei diesen Patienten mit post-viraler bzw. post-entzündlicher Kardiomyopathie langfristig notwendig. Klinisch entsprechen diese postspezifischen Kardiomyopathien einer „idiopathischen“ dilatativen Kardiomyopathie.

■ Chronisch entzündliche Kardiomyopathien

Bei längerer Entzündungspersistenz (> 6 Monate) sprechen chronische postinfektiös oder autoimmun getriggerte Entzündungsprozesse gut auf eine 6-monatige Immunsuppression mit Kortison und Azathioprin an, sofern eine Viruspersistenz myokardbiopsisch ausgeschlossen wurde [10, 23, 25–27].

In 2 randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass immunsuppressiv behandelte Patienten einen signifikanten Behandlungsvorteil gegenüber den rein symptomatisch behandelten Patienten erfahren [26, 28].

Insbesondere die TIMIC-Studie belegt den positiven Effekt, der bei chronisch kranken Patienten erreicht werden kann und zeigt zudem den myokardschädigenden Einfluss einer persistierenden Entzündung auf [27].

Behandelt wurden Patienten mit einer chronisch-aktiven Myokarditis und eingeschränkter LV-Funktion (LV-EF < 45 %), die trotz symptomatischer Herzinsuffizienzmedikation länger als 6 Monate die Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz aufwiesen. Eine vorliegende Virusinfektion wurde vor Behandlungsbeginn molekularbiologisch ausgeschlossen. Die randomisierten Patienten der Verumgruppe erhielten 1 mg/kg Prednison täglich für 4 Wochen sowie anschließend 0,33 mg/kg täglich über 5 Monate. Zusätzlich wurde Azathioprin (2 mg/kg tägl.) über den gesamten 6-monatigen Behandlungszeitraum verabreicht. Nach 6 Monaten zeigten die Patienten der Verumgruppe (n = 43) eine signifikante Verbesserung der Pumpfunktion mit einem mittleren Anstieg der LV-EF von $20,5 \pm 6,7$ % auf $45,6 \pm 9,6$ %. In der Placebogruppe (n = 42) fiel die LV-EF von $27,5 \pm 5,6$ % auf $21,3 \pm 5,3$ % ab. Parallel hierzu normalisierte sich die enddiastolische Ventrikelgröße (LVEDD) von $68,4 \pm 7,0$ auf $54,4 \pm 7,4$ mm, während der enddiastolische Durchmesser in der Placebogruppe im gleichen Zeitraum von $68,8 \pm 7,5$ auf $74,0 \pm 7,6$ mm zunahm (p jeweils < 0,001). 49 % der Verumgruppe, jedoch keiner der Placebogruppe verbesserte sich entsprechend in der NYHA-Klassifikation. Nach Beendigung der Studie mussten 5 der 42 Placebopatients (12 %) wegen einer Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik stationär behandelt werden. Innerhalb der nächsten 10–72 Monate verstarben 2 Patienten, 2 weitere wurden transplantiert. In der Verumgruppe traten im Verlauf keine derartigen Ereignisse auf.

Wesentlich ist aber, wie eine vorausgegangene Untersuchung der gleichen Autoren gezeigt hat, dass ein derart günstiger Verlauf nur bei virusnegativen Patienten eintritt [10]. In dieser Therapiestudie wurden 41 von 120 DCM-Patienten bei Entzündungsnachweis zunächst ohne Kenntnis des Virusstatus mit Kortison/Azathioprin behandelt. Nur 21 der Patienten

Tabelle 4: Interferon- β -Behandlung von Patienten mit chronisch-viraler Herzmuskelerkrankung mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 36 Monaten (EV: n = 24, ADV: n = 9, Parvovirus B19: n = 55). Die kombinierten Daten aus den 3 Pilotstudien (n = 88) zeigen, dass sich unter einer 6-monatigen Behandlung mit Interferon- β klinisch **(a)** und hämodynamisch **(b)** nur Patienten verbessern, bei denen durch die immunmodulierende Therapie eine komplette Viruselimination oder eine Reduktion der Viruslast (Woche 24: DNA-Kopienzahl < 80 % des Ausgangswertes) erreicht werden kann.

a)	Baseline	IFN- β	p
NYHA	2,4	1,8	< 0,0001

b)	Virusverlauf	Viruselimination + Reduktion der Viruslast (n = 57)			Viruspersistenz ohne Viruslastreduktion (n = 31)		
	Biopsiezeitpunkt	Woche 0	Woche 24	p	Woche 0	Woche 24	p
	LV-EF (%)	49,5 $\pm$ 16,3	56,7 $\pm$ 15,3	< 0,001	49,6 $\pm$ 14,9	49,8 $\pm$ 14,6	0,87

hatten sich nach 12 Monaten signifikant verbessert (LVEF-Anstieg von 25,7 $\pm$ 4,1 % auf 47,1 $\pm$ 4,4 %), 20 Patienten wiesen hingegen keine klinische Verbesserung auf, 5 Patienten verstarben und 3 weitere Patienten mussten innerhalb eines Jahres transplantiert werden. Die retrospektiv durchgeführte Virusdiagnostik ergab bei 17 der 20 Non-Responder (85 %) eine myokardiale Virusinfektion. Bei den unter Therapie verbesserten Patienten war nur in 14 % ein Virusnachweis (schließlich HCV) möglich.

■ Immunadsorption

Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Verlaufsstudien belegen, dass auch die humorale Autoimmunität für die Pathogenese und Prognose der entzündlichen Kardiomyopathien eine wesentliche Bedeutung besitzt [29–34]. Unter der Vorstellung, dass die Entfernung von Autoantikörpern den klinischen Verlauf günstig beeinflusst, wurden durch die in den ersten Immunadsorptionsstudien in Monatsabständen durchgeführten Behandlungszyklen Antikörper inkl. der herzreaktiven kardiodepressiven Autoantikörper der IgG-Klasse (insbesondere IgG 3) entfernt. Zur Vermeidung von Infektionen wurden nach Behandlungsende die adsorbierten Immunglobuline durch Gabe von 0,5 mg/kg KG polyklonales IgG ersetzt. Eine Verbesserung der LV-Funktion trat bei ca. 60 % der behandelten Patienten ein [35]. Spätere Untersuchungen zeigten, dass auch ein einmaliger Behandlungszyklus ausreicht, um einen anhaltend günstigen Effekt zu erzielen. Aktuell läuft eine europaweite, randomisierte Behandlungsstudie mit der Frage, welche Patientengruppen von dieser neuen Behandlungsstrategie am ehesten profitieren.

■ Behandlung der viralen Herzmuskel-erkrankung

Die am längsten bekannten kardiotropen Viren sind sicherlich die Enteroviren und hier vor allem das Coxsackievirus [6, 36, 37]. Spätere Arbeiten zeigten, dass auch Adenoviren, Erythroviren, Herpesviren und zahlreiche andere Erreger bei Patienten mit akuter Myokarditis und DCMI nachweisbar sind [38–40]. In seltenen Fällen kann auch das HI-Virus allein für eine akute Herzinsuffizienz verantwortlich sein. Allerdings bestehen bei diesen Patienten mit HIV-Infektion oft Koinfektionen wie z. B. mit Cytomegalievirus bzw. Toxoplasma gondii, die ebenfalls eine akute Myokarditis auslösen können [41].

Die Prognose der viralen (entzündlichen) Kardiomyopathie wird durch eine Viruspersistenz ungünstig beeinflusst [7, 10, 18]. Andererseits ist der Verlauf der viralen Herzmuskelerkrankung für bestimmte Virustypen eng mit dem spontanen Verlauf der Virusinfektion assoziiert, da die spontane Viruselimination mit einer klinischen Verbesserung einhergeht, während diese bei Patienten, die eine Viruspersistenz entwickeln, ausbleibt [2].

■ Antivirale Therapie

Bisher wurden nur wenige antivirale Behandlungsstudien durchgeführt. Entero- und Adenovirusinfektionen sprechen gut auf Interferon- β (IFN- β) an. Das Behandlungsschema bei der chronisch-viralen Kardiomyopathie erfolgte dabei in enger Anlehnung an die bei Multipler Sklerose gemachten Erfahrungen. Durch eine langsame Steigerung der IFN- β -Dosis werden die medikamententypischen grippeartigen Nebenwirkungen (Kopf-/Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, Schüttelfrost) deutlich reduziert. In den seltenen Fällen mit stärkeren Beschwerden können diese durch Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika weitgehend unterdrückt werden. In wöchentlichen Abständen wird die jeden 2. Tag subkutan applizierte IFN- β -Dosis von anfangs 2×10^6 IU über 4×10^6 IU auf $6\text{--}8 \times 10^6$ IU IFN- β gesteigert und insgesamt über 24 Wochen fortgeführt. Die symptomatische Herzinsuffizienztherapie wird unverändert beibehalten.

In einer ersten offenen Behandlungsstudie führte die 6-monatige Behandlung Entero- und Adenovirus-positiver Patienten zu einer vollständigen Viruselimination und Abklingen der virusassoziierten myokardialen Entzündungsreaktion [42]. Parallel hierzu konnte eine signifikante klinische und hämodynamische Verbesserung bei 2/3 der behandelten Patienten erreicht werden. Die Effektivität der antiviralen Therapie trat unabhängig von der Erkrankungsdauer ein, wobei insbesondere Patienten mit höhergradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktionsstörung (EF < 45 %) von der Behandlung profitierten. Die Ergebnisse der offenen Pilotstudien (Tab. 4) wurden durch eine erste europaweite placebokontrollierte Behandlungsstudie (BICC-Trail), in der neben EV- und ADV- auch Parvovirus-B19-positive Patienten mit längerer Erkrankungsdauer eingeschlossen wurden, bestätigt [43]. Das neben einer signifikanten Viruselimination bzw. Lastreduktion eine signifikante klinische Verbesserung auch auftrat, wenn die Parvoviren nicht vollständig eliminiert wurden,

zeigt, dass nicht alle Virusinfektionen auf eine Interferon- β -Behandlung gleich gut ansprechen und neben der Immunmodulation durch das Interferon weitere Pathomechanismen günstig beeinflusst werden [43].

Erste Informationen hierzu kommen aus einer weiteren, kürzlich veröffentlichten Pilotstudie [44]. Es ist schon länger bekannt, dass Erythroviren, zu denen auch das Parvovirus B19 gehört, keine Kardiomyozyten, sondern das Gefäßendothel infizieren und der Parvovirusnachweis bei diesen Patienten, die häufig eine normale oder nur leicht eingeschränkte Pumpfunktionsstörung aufweisen, mit einer endothelialen Dysfunktion, vermehrter Vasospastik und entsprechenden Beschwerden wie Angina pectoris und Dyspnoe assoziiert ist [45–49]. Interferon- β wirkt nicht nur immunmodulatorisch, sondern kann auch die Replikation verschiedener Viren in humanen Kardiomyozyten und Endothelzellen hemmen [44, 50]. Die vorliegenden Daten erster behandelter Patienten zeigen, dass sich unter der Interferonbehandlung die endotheliale Dysfunktion bei gleichzeitigem Abklingen der pektanginösen Beschwerdesymptomatik normalisiert und dieser positive Behandlungseffekt über 12 Monate erhalten bleibt, während sich die unbehandelten Patienten nicht verbessern [44]. Es ist momentan nicht bekannt, ob dieser positive Behandlungseffekt auf beide Erythrovirus-Subtypen, die zu den häufigsten nachgewiesenen Infektionen des Myokards gehören, zutrifft und ob die Viruslast bzw. der Replikationsstatus der Parvoviren den Behandlungseffekt beeinflussen [11, 46, 51].

■ Interessenkonflikt

Diese Arbeit wurde unterstützt durch die German Research Foundation (DFG), Transregional Collaborative Research Centre „Inflammatory Cardiomyopathy – Molecular Pathogenesis and Therapy“ (SFB TR 19 04).

Literatur:

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270–6.
- Kühl U, Pauschinger M, Seeborg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 1965–70.
- Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart* 1997; 78: 539–43.
- D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001; 85: 499–504.
- Brehm M, Rellacke P, Strauer BE. Inflammatory cardiac diseases by primary extracardiac diseases. *Internist (Berl)* 2008; 49: 27–33.
- Liu PP, Schultheiss HP. Myocarditis. In: Braunwald WE (ed). *Heart Disease*. W.B. Saunders, Philadelphia, 2008, 8th ed; 1775–92.
- Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1326–33.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 269–75.
- Kühl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis: diagnosis, aetiology and management. *Drugs* 2009; 69: 1287–302.
- Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003; 107: 857–63.
- Kühl U, Lassner D, Pauschinger M, et al. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy. *J Med Virol* 2008; 80: 1243–51.
- Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987; 18: 619–24.
- McCarthy RE, 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690–5.
- Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 639–48.
- Mangnani JW, Suk Danik HJ, Dec GW, DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: A long-term retrospective analysis of the histopathological, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 2006; 151: 463–70.
- Cooper L, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of Immunosuppression for Giant Cell Myocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1535–9.
- Cooper LT, Jr., Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis – natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1860–6.
- Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 2582–9.
- Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, et al. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circ J* 2002; 66: 133–44.
- Kühl U, Noutsias M, Seeborg B, Schultheiss HP. Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996; 75: 295–300.
- Noutsias M, Pauschinger M, Ostermann K, et al. Digital image analysis system for the quantification of infiltrates and cell adhesion molecules in inflammatory cardiomyopathy. *Med Sci Monit* 2002; 8: MT59–71.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154–e235.
- Stanton C, Mookadam F, Cha S, et al. Greater symptom duration predicts response to immunomodulatory therapy in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 128: 38–41.
- Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 322–9.
- Kühl U, Strauer BE, Schultheiss HP. Methylprednisolone in chronic myocarditis. *Postgrad Med J* 1994; 70: S35–42.
- Wojnicz R, Nowalany-Kozielecka E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39–45.
- 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.
- Frustaci A. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008; Abstract.
- Caforio AL, Mahon NG, Baig MK, et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation* 2007; 115: 76–83.
- Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 411–7.
- Jahns R, Boivin V, Schwarzbach V, Ertl G, Lohse MJ. Pathological autoantibodies in cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2008; 41: 454–61.
- Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. Antibodies to ADP-ATP carrier – an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy – impair cardiac function. *Circulation* 1990; 81: 959–69.
- Staudt A, Böhm M, Knebel F, et al. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106: 2448–53.
- Warraich RS, Noutsias M, Kazak I, et al. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates. *Am Heart J* 2002; 143: 1076–84.
- Staudt A, Dorr M, Staudt Y, et al. Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy: results from protein A immunoadsorption. *Am Heart J* 2005; 150: 729–36.
- Baughman KL, Hruban RH. Treatment of Myocarditis. In: Braunwald WE (ed). *A Comparison to Braunwald's Heart Disease*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1996; 243–53.
- Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 1999; 99: 889–95.
- Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 466–72.
- Pauschinger M, Bowles NE, Fuentes-Garcia FJ, et al. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 1348–54.
- Schwenkgerdt KO, Ni J, Denfield SW, et al. Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction. *Circulation* 1997; 96: 3549–54.
- Haas GJ. Etiology, evaluation, and management of acute myocarditis. *Cardiol Rev* 2001; 9: 88–95.
- Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiomyotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2793–8.
- Schultheiss HP, Piper C, Sowade K, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Circulation* 2008; Abstract 3322.
- Schmidt-Lucke C, Spillmann F, Bock T, et al. Interferon-beta modulates endothelial damage in patients with cardiac persistence of parvovirus B19. *J Infectious Dis* 2010; 201: 936–45.
- Bock CT, Klingel K, Aberle S, et al. Human Parvovirus B19: A new emerging pathogen of inflammatory cardiomyopathy. *J Vet Med B* 2005; 52: 340–3.
- Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1248–9.
- Kühl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 945–50.
- Vallbracht KB, Schwimmbeck PL, Kühl U, Rauch U, Seeborg B, Schultheiss HP. Differential aspects of endothelial function of the coronary microcirculation considering myocardial virus persistence, endothelial activation, and myocardial leukocyte infiltrates. *Circulation* 2005; 111: 1784–91.
- Yilmaz A, Mahroldt H, Athanasiadis A, et al. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart* 2008; 94: 1456–63.
- Kandolf R, Canu A, Hofschneider PH. Coxsackie B3 virus can replicate in cultured human foetal heart cells and is inhibited by interferon. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 167–81.
- Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887–93.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)