

Myokarditiden

Durchfall und Thoraxschmerzen in Zeiten der Pandemie

Dr. med. Johann Stuby^a, PD Dr. med. Matthias Eberhard^{b,c}, KD Dr. med. Thomas Herren^d

^a Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren; ^b Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsspital Zürich, Zürich;

^c Radiologie, Spital Interlaken; Spitäler fmi AG, Unterseen; ^d Kardiologie, Spital Limmattal, Schlieren

Hintergrund

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels mit heterogener Ätiologie. Eine Auslösung durch Bakterien der Gattung *Salmonella* ist selten und wurde bisher nur vereinzelt beschrieben. Neben dem SARS-CoV-2 («severe acute respiratory syndrome coronavirus 2») scheinen auch die dagegen entwickelten Boten-Ribonukleinsäure-(mRNA-) Impfstoffe eine Herzmuskelentzündung auslösen zu können [1].

Fallbericht

Anamnese

Ein 23-jähriger Patient stellte sich mit Diarrhoe und Thoraxschmerzen auf der Notfallstation vor. Er gab an, etwa zehnmal täglich wässrigen Stuhlgang abzusetzen und selbst Fieber bis 38,4 °C gemessen zu haben. Die Diarrhoe war fünf Tage zuvor auf einer Reise nach Portugal aufgetreten, wo der Patient unter anderem Meeresfrüchte und Eierspeisen verzehrt hatte. Seine Schwester und seine Partnerin waren ebenfalls erkrankt. Vier Tage darauf waren akut stechende Thoraxschmerzen mit Ausstrahlung in den linken Arm dazugekommen, die nicht belastungs- jedoch atemabhängig waren. Der Patient hatte 13 Tage vor Eintritt die erste Dosis eines mRNA-Impfstoffs gegen die Coronavirus-Krankheit-19 (COVID-19) (mRNA-1273, Moderna) erhalten. Es waren keine kardiovaskulären Risikofaktoren und keine relevanten Vorerkrankungen bekannt.

Status

Bei Spitaleintritt wurden ein Blutdruck von 135/86 mm Hg, eine Herzfrequenz von 85/min und eine native Sauerstoffsättigung

von 95% gemessen. Die Körpertemperatur betrug 37,4 °C. Die Herztöne waren rein und rhythmisch, es fielen keine Herzgeräusche und insbesondere kein Perikardreiben auf. Das Abdomen war bei regelrechten Darmgeräuschen diffus druckdolent, aber nicht peritonitisch.

Befunde

In der Laboranalyse fanden sich neben einer Leukozytose von 14,4 G/l (Norm 4–9,8 G/l) mit Neutrophilie eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) auf 54 mg/l (Norm <5 mg/l), des High-sensitivity-(hs-)Troponins T auf 1785 ng/l (Norm <4 ng/l) und der Kreatin-

kinase (CK) auf 1926 U/l (Norm <190 U/l). In der Stuhlbakteriologie konnte molekularbiologisch und kulturell *Salmonella enteritidis* nachgewiesen werden, die *Salmonella-enteritidis*-H-Antikörper im Serum waren positiv. Blutkulturen wurden nicht abgenommen. Die SARS-CoV-2-Nukleocapsid-Antikörper zeigten sich in der serologischen Differenzierung negativ.

Im Elektrokardiogramm (EKG) waren bei normokardem Sinusrhythmus diffuse, konkave ST-Hebungen sowie diskret gesenkte PQ-Strecken sichtbar. In der transthorakalen Echokardiographie (TTE) lag eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF; 35–40%)

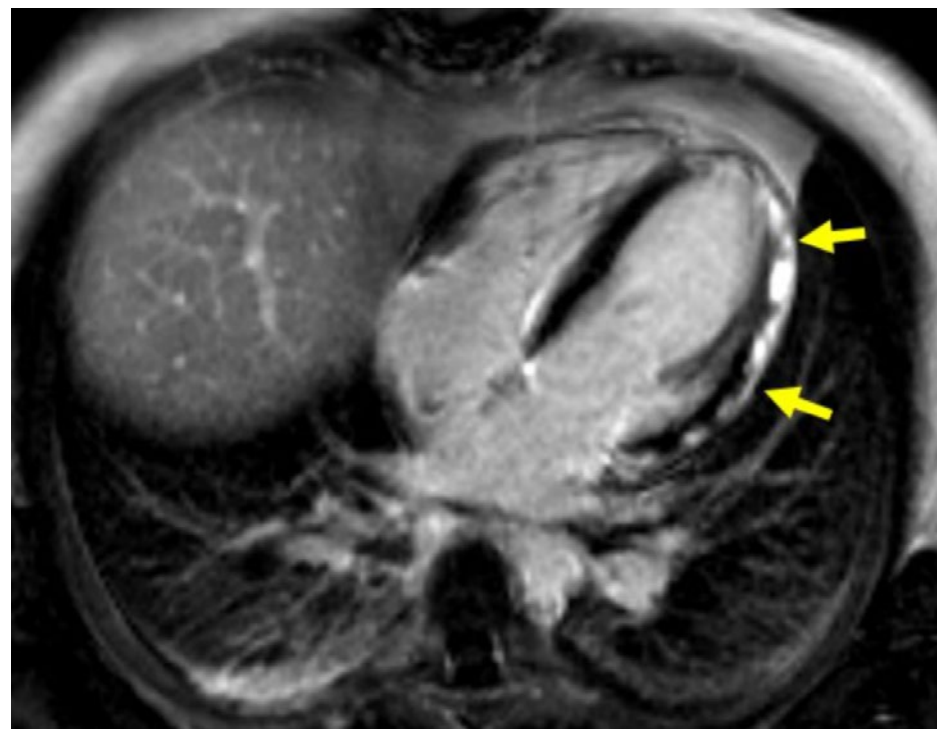


Abbildung 1: Initiale Magnetresonanztomographie-Aufnahme des Herzes (Vier-Kammer-Blick) mit multifokalem, subepikardialen «late gadolinium enhancement» (Pfeile) des Myokards der linksventrikulären Lateralwand basal, midventrikulär und apikal sowie des Apex.

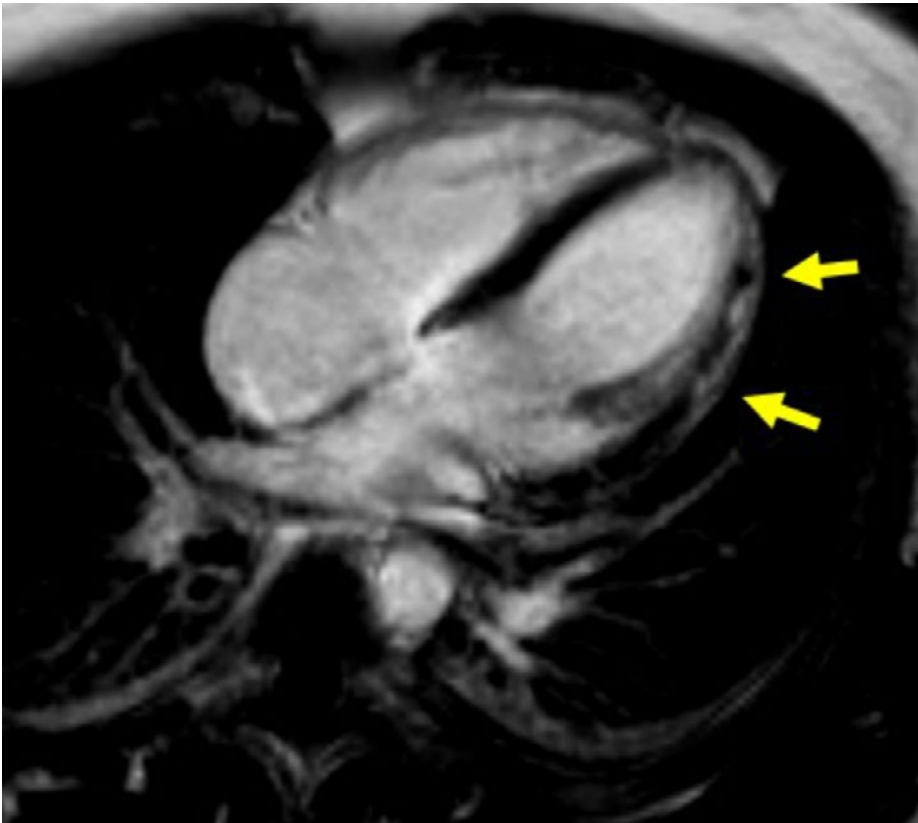


Abbildung 2: Magnetresonanztomographie-Aufnahme des Herzes im Verlauf nach drei Monaten (Vier-Kammer-Blick) mit deutlich regredientem subepikardialen «late gadolinium enhancement» des Myokards sowie postentzündlichen, multifokalen, subepikardialen Fibrosen (Pfeile) des linksventrikulären Myokards ohne Ödem.

bei Akinesie des Apex lateral bis midventrikulär und generalisierter Hypokinesie der übrigen Wandabschnitte vor. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzes bestätigte schliesslich die ausgeprägte akute Perimyokarditis mit geringem Perikarderguss (Abb. 1) ohne Nachweis einer belastungsinduzierten Ischämie.

Therapie und Verlauf

Der «case definition» der «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) [1] folgend stellten wir die Verdachtsdiagnose einer akuten Perimyokarditis und etablierten eine Therapie mit Ramipril und Bisoprolol sowie analgetisch mit Ibuprofen und Pantoprazol. Die Diarrhoe wurde mit intravenöser Flüssigkeit und Elektrolytsubstitutionen behandelt. Aufgrund des erhöhten Risikos für Herzrhythmusstörungen wurde der Patient zunächst auf die Intensivstation aufgenommen, wobei die kontinuierliche Monitorüberwachung über drei Tage unauffällig ausfiel und keine klinischen Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz auftraten. Die kardialen Biomarker erreichten am zweiten Tag der Hospitalisation ihren Höhepunkt (hs-Troponin T maximal 3269 ng/l, CK maximal 2597 U/l) und nahmen dann zusammen mit den Thoraxschmerzen und der Diarrhoe zunehmend ab. In der EKG- und TTE-Kontrolle

vor Austritt waren die diffusen ST-Hebungen deutlich regredient, auch die LVEF normalisierte sich (60%) und es waren keine regionalen Wandbewegungsstörungen mehr sichtbar. Wir konnten den Patienten nach sechstägiger Hospitalisation mit residuellen Thoraxbeschwerden nach Hause entlassen.

In der Verlaufskontrolle nach drei Monaten war der Patient beschwerdefrei und die späten Gadolinium-Anreicherungen im MRT deutlich regredient. Es waren jedoch noch postentzündliche, multifokale, subepikardiale Fibrosen des linksventrikulären Myokards ohne Ödem nachweisbar (Abb. 2). Bei seit drei Monaten normalisierter LVEF schlichen wir die Herzinsuffizienztherapie aus [2]. In einer Verlaufs-Echokardiographie drei Monate nach Stopp der Medikation war die LVEF weiterhin normal.

Diskussion

Im dargestellten Fall wies der Patient eine akute Perimyokarditis bei gleichzeitig bestehender Salmonellen-Enteritis und kürzlich durchgeführter (erster) COVID-19-Impfung auf. Neben der extraintestinalen Manifestation des Salmonelleninfekts ist auch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung als Auslöser der Herzkrankung denkbar, weswegen eine Meldung

an die Swissmedic erfolgte. Die Charakteristika der infektiösen und impfinduzierten Myokarditis sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die negativen SARS-CoV-2-Nukleocapsid-Antikörper im Serum sprachen gegen eine vorgängige, klinisch inapparente COVID-19-Infektion als möglichen Trigger der Perimyokarditis und waren mit einer Impfreaktion kompatibel.

Die Ätiologie der Myokarditis ist heterogen [3]. Meist sind Viren ursächlich, wobei vor allem Coxsackie-Viren und Adenoviren, aber auch Parvovirus B19, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus und SARS-CoV-2 zu nennen sind [3, 4]. Eine Myokarditis kann jedoch auch eine extraintestinale Manifestation einer Salmonellen-Infektion sein, wobei sie als Folge einer enteritischen Salmonellose (nicht typhöse Salmonellose [NTS]) bisher nur vereinzelt beschrieben wurde [5–16]. Diese äussert sich typischerweise mit abdominalen Symptomen (wie Diarrhoe, Emesis, Bauchschmerzen), daneben sind aber auch verschiedene extraintestinale Manifestationen wie Osteomyelitis, Endokarditis, Aortitis und Meningitis möglich [17]. Meist sind immunkompromittierte Personen von einer NTS-Myokarditis betroffen. Wie in unserem Fallbeispiel beschrieben, können aber auch junge bis anhin gesunde Menschen daran erkranken [16]. Ursächlich ist in vielen Fällen *Salmonella enteritidis* nachweisbar [18]. Die Therapie der Myokarditis basiert auf einer optimalen Herzinsuffizienztherapie (primär Angiotensin-converting-Enzyme-[ACE-]Hemmer und Betablocker, gegebenenfalls Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Natrium-glucose-linked-transporter-2-[SGLT-2-] Hemmer). Gemäss Tiermodell kann sie durch die Gabe von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) aggravierend, zudem kann die Kongestion zunehmen [19, 20]. Aufgrund der schmerzhaften Perikarditis unseres Patienten entschieden wir uns dennoch für eine Therapie mit NSAR. Daneben muss bei schwerem Verlauf einer NTS eine antibiotische Therapie, beispielsweise mit Ciprofloxacin oder Ceftriaxon, evaluiert werden [21, 22]. Wir verzichteten in unserem Fall auf eine Antibiotikatherapie, da der Patient kein septisches Zustandsbild aufwies. Die Ergebnisse der Stuhl bakteriologie trafen – da in einem externen Labor analysiert – erst nach mehreren Tagen ein, als sich der Zustand des Patienten (Klinik, Entzündungsparameter, kardiale Biomarker, LVEF) bereits deutlich gebessert hatte.

Seit dem Beginn der COVID-19-Pandemie wurden vermehrt Fälle von Perimyokarditiden nach der Gabe von SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffen gemeldet, häufiger nach Verwendung des Impfstoffs mRNA-1273 (Moderna)

Tabelle 1: Vergleich zwischen infektiöser Myokarditis durch nicht typhöse Salmonellen versus Vakzin-Myokarditis [18, 22, 28–30]

	Infektiöse Myokarditis (NTS)	Vakzin-Myokarditis (mRNA-Impfstoffe)
Inzidenz	Unbekannt	<ul style="list-style-type: none"> • 0,3–11 Fälle/10⁵ Geimpfte; am häufigsten in der Altersgruppe 16–29 Jahre; vor allem nach der 2. Dosis • 5× häufiger nach mRNA-1273 im Vergleich zu BNT162b2
Geschlechterverhältnis (m:w)	3:1	3:1
Durchschnittsalter (in Jahren)	44	26
Pathophysiologie (hypothetisch)	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunität durch «molecular mimicry»: Bakteriämie → Toll-like-Rezeptoren der Kardiomyozyten erkennen bakterielles Antigen → Aktivierung des (un-)spezifischen Immunsystems • Toxinwirkung • Einfluss des Mikrobioms (<i>Bacteroides</i> spp. exprimieren eine β-Galaktosidase mit hoher Ähnlichkeit zu Myosin → chronische Stimulation von T-Helfer-Zellen) 	<ul style="list-style-type: none"> • «Molecular mimicry» zwischen Spike-Protein des SARS-CoV-2 und myokardialen Antigenen → Bildung von Autoantikörpern • Erkennung der mRNA als Antigen mit (unkontrollierter) Aktivierung des (un-) spezifischen Immunsystems • Hormonelle Einflüsse
Mortalität	20–30%	1%
Anteil der Patienten unter Immunsuppressiva (Steroide)	Bis zu 70% (Cave: Publikationsbias)	Nein
Akutkomplikationen	Ventrikelruptur (2%), Perikardtamponade (häufig bei gleichzeitiger Perikarditis)	Kardiogener Schock (1–5%)
Risiko der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie	Unbekannt	Unbekannt; rasche Erholung in 90% der Fälle
Therapie	Optimale Herzinsuffizienztherapie, Antibiotika (Ceftriaxon oder Chinolon); kein kompetitiver Sport für 3–6 Monate	Exspektativ; optimale Herzinsuffizienztherapie; kein kompetitiver Sport für 3–6 Monate
NTS: nicht typhöse Salmonellose; mRNA: Boten-Ribonukleinsäure; mRNA-1273: SARS-CoV-2-Impfstoff Moderna; BNT162b2: SARS-CoV-2-Impfstoff Comirnaty.		

im Vergleich zu BNT162b2 (Pfizer BioNTech). Ein kausaler Zusammenhang erscheint möglich. Es handelt sich meist um junge, vorgängig gesunde Männer, die typischerweise ein bis fünf Tage nach der zweiten Impfdosis starke Thoraxschmerzen, gelegentlich auch Dyspnoe und Palpitationen entwickeln [23, 24]. Die Meldung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen der COVID-19-Impfungen ist wichtig, sollte aber das Vertrauen in die Impfung während der aktuellen Pandemie nicht schmälern. Das Risiko seltener Impfreaktionen ist wesentlich tiefer als der gut etablierte Nutzen der Vakzine in der Infektionsprävention und Eindämmung der Pandemie [1, 25]. Die Myokarditis tritt zudem 100× häufiger nach COVID-19 auf als nach der entsprechenden mRNA-Impfung [26, 27].

Der im Fallbeispiel beschriebene Patient wurde von unserer Seite für eine zweite Impfung, vorzugsweise mit dem BNT162b2-Impfstoff von Pfizer BioNTech, freigegeben.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Perimyokarditis ist eine seltene extraintestinale Manifestation einer nicht typhösen Salmonelleninfektion. Daran sollte bei Personen mit Diarrhoe und Thoraxschmerzen gedacht werden, da schwerwiegende Komplikationen (Perikardtamponade, Ventrikelruptur, Herzrhythmusstörungen) die Folge sein können.
- Neben der Klinik sind kardiale Biomarker, Elektrokardiogramm, transthorakale Echokardiographie und die Herz-Magnetresonanztomographie bei der Diagnosestellung von Bedeutung.
- Die Perimyokarditis wird gehäuft mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen in Verbindung gebracht. Bei Verdacht auf eine unerwünschte Impfreaktion ist die Meldung an die Swissmedic ein wichtiges Instrument.

Korrespondenz

Dr. med. Johann Stuby
Institut für Anästhesiologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
johannstuby[at]jaol.com

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Verdankung

Die Autoren danken Dr. med. Marc Gerhard, Facharzt für Kardiologie, Spital Limmattal, für die kompetente und sorgfältige Durchführung der Echokardiographien.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2022.09074>.



Dr. med. Johann Stuby
Medizinische Klinik, Spital Limmattal,
Schlieren