

Therapie bei Perikarditis

Colchicin bei kompliziertem Verlauf sinnvoll

Die Diagnose Perikarditis ist mit der Magnetresonanztomografie (MRT) heute präzise zu stellen. Auch die medikamentöse Therapie hat sich in den letzten Jahren verändert. Sie besteht aus ASS oder NSAID, bei kompliziertem Verlauf in Kombination mit Colchicin.

ARZNEIMITTELBRIEF

Bei akuter Perikarditis wird zwei bis vier Wochen lang hoch dosiert mit Azetylsalizylsäure (ASS) oder einem nicht steroidal Antiphlogistikum (NSAID) behandelt. Bei kompliziertem Verlauf wird die Kombination mit Colchicin empfohlen, ebenso bei persistierenden oder rezidivierenden Perikarditiden. Diese Off-label-Therapie muss gut und eng überwacht werden, weil Colchicin eine geringe therapeutische Breite hat und ausserdem mit vielen Arzneistoffen interagiert. Die primäre Behandlung der Perikarditis mit einem Glukokortikosteroid gilt nur noch als Alternative bei Unverträglichkeit von ASS beziehungsweise NSAID und darf selbst dann nur niedrig oder mittelhoch dosiert werden.

Klinische Symptome

Bei einer Perikarditis ist der zweiblättrige Herzbeutel entzündet mit oder ohne Beteiligung des Myokards, mit oder ohne Pleuritis. Die Patienten klagen meist über einen sehr unangenehmen, oft atemabhängigen Thoraxschmerz und über

Abgeschlagenheit. Im Sitzen und beim Vornüberbeugen können sich die Schmerzen bessern. Etwa die Hälfte der Patienten leidet an Kurzatmigkeit, unproduktivem Husten und Palpitationen. Häufig gehen den Brustschmerzen grip-pale Beschwerden und eine erhöhte Körpertemperatur voraus. Spezifische Laborbefunde gibt es nicht. Die allgemeinen Entzündungszeichen im Blut sind oft diskret und auch die «Herzenzyme» nur dann erhöht, wenn das Myokard mit entzündet ist (Perimyokarditis). Es gibt Schätzungen, wonach Perikarditiden für bis zu 5 Prozent aller Notfallkonsultationen im Krankenhaus wegen Brustschmerzen verantwortlich sind.

Diagnose

Die Diagnose Perikarditis ist, wenn kein Perikarderguss vorliegt, zunächst klinisch zu stellen. Selten gelingt es, das charakteristische, oft nur passagere Perikardreiben zu auskultieren. Meistens besteht die Konstellation Brustschmerz und EKG-Veränderungen (ST-Hebungen, T-Inversionen in vielen Ableitungen) wie bei einem akuten Koronarsyndrom. Ein Perikarderguss ist bei weniger als der Hälfte der Patienten zu erwarten; daher sind auch die echokardiografischen Befunde meist uncharakteristisch. Mit der MRT steht jedoch heute ein sehr gutes diagnostisches Verfahren zur Verfügung. Sie ist der Goldstandard für die Diagnose Perikarditis (1). Neben den entzündlichen Flüssigkeitsansammlungen und Verdickungen des Perikards können auch sehr kleine Ergüsse oder eine Mitbeteiligung des Myokards dargestellt werden. Die Klärung der Ursachen einer Perikarditis verläuft oft unbefriedigend («idiopathische Perikarditis»). Wahrscheinlich ist die Perikarditis häufig durch Virusinfektionen ausgelöst (s. *Tabelle 1*). Serologische Untersuchungen als Suchtest auf Viren sind allerdings viel zu unspezifisch, teuer und ergeben ausserhalb von klinischer Forschung keinen Sinn. Eine definitive Diagnose könnte nur durch den Virusnachweis (PCR oder In-situ-Hybridisierung) in einem Perikarderguss oder durch Perikardbiopsien gestellt werden (2). Diagnostische Perikardbiopsien beziehungsweise -punktionen sind jedoch riskant und die Ergüsse meist steril. Daher sollten diese Massnahmen auf Patienten mit kompliziertem Verlauf beschränkt bleiben.

Rezidive und Chronifizierung

Neben exsudativen Perikardergüssen wird die akute Perikarditis durch Rezidive und Chronifizierung kompliziert. Von einer rezidivierenden Perikarditis spricht man, wenn nach einem symptomfreien Intervall die Beschwerden erneut

Merksätze

- ❖ Die Magnetresonanztomografie ist der Goldstandard für die Diagnose Perikarditis.
- ❖ 70 Prozent der akuten Perikarditiden sprechen gut auf eine anti-entzündliche Basistherapie an.
- ❖ Die anti-entzündliche Therapie mit ASS oder NSAID muss über die Schmerzfreiheit hinaus weitergeführt werden, da sonst komplizierte Verläufe häufiger sind.
- ❖ Sowohl bei akuten als auch bei rezidivierenden Verläufen ist eine Kombinationstherapie mit hoch dosierter ASS beziehungsweise NSAID plus Colchicin wirksam.

Tabelle 1:

Formen und geschätzte Inzidenz von Perikarditiden*

Formen	Ursachen
idiopathisch (häufig)	Der Auslöser kann nicht geklärt werden.
infektive Perikarditis (häufig)	Viren (30–50%): Coxsackie A9 und B1–4, Echo 8, Mumps, EBV, CMV, Varicella, Rubella, HIV, Parvo B19 Bakterien (5–10%): Pneumo-, Meningo-, Gonokokken, Haemophilus, Treponema pallidum, Borrelien, Chlamydien, Mykobakterien, Pilze (sehr selten, besonders immunsupprimierte Patienten): Histoplasmose, Aspergillose, Blastomykose, Candida Parasiten (sehr selten): Echinococcus, Toxoplasma
(para)neoplastische Perikarditis (selten)	Perikard-Mesotheliom, Herztumoren Metastasen (besonders Lungen- und Mammakarzinome, Lymphome)
Autoimmun-Perikarditis (selten)	Dressler-Syndrom oder «Pericardial Injury Syndrome» nach Myokardinfarkt, Herzoperation oder Thoraxtrauma Perikarditis bei Autoimmunerkrankungen (SLE, RA, SS, Sjögren, familiäres Mittelmeerfieber, TRAPS)
metabolische Perikarditis (sehr selten)	Urämie, Myxödem, sehr selten Cholesterin-Perikarditis
Strahlenschäden und Chemotherapeutika (sehr selten)	Doxorubicin, Daunorubicin
arzneimittelinduziert (sehr selten)	Procainamid, Hydralazin, INH, Phenytoin, Penicilline (Hypersensitivität mit Eosinophilie)

*nach (2, 3)

aufzutreten. Abzugrenzen hiervon ist die persistierende Perikarditis («incessant»), die unmittelbar nach Absetzen der anti-entzündlichen Therapie wieder auftritt. Besonders unangenehm ist die chronische Perikarditis, die länger als drei Monate anhält.

Die Rezidivrate nach dem Perikarditis-Erstereignis beträgt nach der Literatur rund 30 Prozent und erhöht sich nach einem ersten Rezidiv auf 50 Prozent. Ein Teil dieser Rezidive dürfte analog der Myokarditis auf einem Autoimmunprozess beruhen, ein weiterer Teil auf Persistenz des Virus. Auch eine inkonsequente und zu kurze anti-entzündliche Therapie wird für Rezidive verantwortlich gemacht (3). Schwere rezidivierende und chronische Verlaufsformen, die zur restriktiven Perikarditis oder zum sogenannten Panzerherz führen, sind selten, aber häufig invalidisierend.

Therapie

Ist die Diagnose gestellt, muss mit einer anti-entzündlichen Therapie begonnen und diese konsequent durchgeführt werden, um Komplikationen, Rezidiven und chronischen Verläufen vorzubeugen. 70 Prozent der akuten Perikarditiden sprechen gut auf eine solche anti-entzündliche Basistherapie an.

Sie besteht aus hoch dosierter ASS (bis zu 4 g/Tag) oder einem NSAID (s. Tabelle 2). Die anti-entzündliche Therapie muss über die Schmerzfreiheit hinaus weitergeführt werden, da sonst komplizierte Verläufe häufiger sind. Die Dosis sollte daher erst nach 7 bis 14 Tagen beziehungsweise nach Normalisierung der Entzündungsparameter schrittweise reduziert werden. Bei unkompliziertem Krankheitsverlauf kann die Therapie ambulant erfolgen unter engmaschiger Kontrolle von Labor-, Echokardiografie- und EKG-Befunden.

Risikopatienten sollten stationär behandelt werden. Als Risiken gelten: anhaltendes Fieber > 38 °C, perakuter Verlauf, grösserer Perikarderguss oder fehlende Besserung unter ASS beziehungsweise NSAID (2).

Sowohl bei akuten als auch bei rezidivierenden Verläufen ist eine Kombinationstherapie mit hoch dosierter ASS beziehungsweise NSAID plus Colchicin wirksam. Diese Erkenntnis basiert im Wesentlichen auf zwei Studien aus dem Jahr 2005. In der COPE-Studie wurde Colchicin an 120 Patienten mit akuter Perikarditis getestet (4) und in der CORE-Studie an 84 Patienten mit rezidivierender Perikarditis (5). Ein systematischer Review aus dem Jahr 2010 (3) kam, basierend auf sieben Studien mit insgesamt 451 Patienten, zu dem Schluss, dass die Zugabe von Colchicin zur Standardtherapie (ASS oder NSAID) signifikant seltener zu einem Therapieversagen (OR: 0,23; 95%-Konfidenzintervall = KI: 0,11–0,49; $p < 0,001$) führt und zu weniger Rezidiven (OR: 0,39; KI: 0,20–0,77; $p = 0,007$). Eine Einschränkung bestand jedoch: Die Daten, die diesen Empfehlungen zugrunde lagen, kamen ganz überwiegend aus nur einem Zentrum (Turin), was die Möglichkeit eines Bias einschliesst.

Colchicin tauchte in der Perikarditisbehandlung erstmals 1987 auf und hat in den vergangenen Jahren einen höheren Stellenwert erlangt (2, 3, 6). Colchicin wird schnell resorbiert (Spitzenspiegel nach 0,5 bis 2 h). Die Halbwertszeit wird durch seinen enterohepatischen Kreislauf verlängert. Trotzdem ist in aller Regel eine zweimalige Gabe pro Tag erforderlich. Aufgrund der Pharmakokinetik (aktive enterale Resorption über Glykoprotein P, Metabolismus über CYP3A4 und renale Exkretion) ist die Bioverfügbarkeit interindividuell sehr unterschiedlich. Das erklärt die mitunter starken Unterschiede bei der Wirkung und Verträglichkeit. Die

Tabelle 2:

Empfehlungen für die medikamentöse Therapie der akuten und rezidivierenden Perikarditis*

Wirkstoff	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Therapiedauer	Überwachung
ASS	2000–4000 mg/Tag, verteilt auf drei Einnahmen	wie Initialdosis, ggf. nach 1–2 Wochen reduzieren		Blutbild, CRP, Nierenfunktion, Transaminasen, Echokardiografie, EKG
Ibuprofen	1200–1800 mg/Tag, verteilt auf drei Einnahmen			
Colchicin	2 × 1 mg für 1–2 Tage	0,5–1,0 mg/Tag, verteilt auf zwei Einnahmen	akute Perikarditis: 3 Monate; chronische Perikarditis: 6–12 Monate	

Colchicintagesdosen bei speziellen Gruppen:

Kinder ≤ 5 Jahre 0,5 mg/Tag; > 5 Jahre 1–1,5 mg/Tag

Patienten > 70 Jahre: Dosisreduktion um 50%

Niereninsuffizienz: Kreatininclearance 35–49 ml/min: 0,5–0,6 mg 1-mal/Tag; 10–34 ml/min: 0,5–0,6 mg alle 2 bis 3 Tage; < 10 ml/min: kontraindiziert

fortgeschrittene Leberinsuffizienz: kontraindiziert.

*nach (6, 7, 8)

Colchicindosierung muss daher oft angepasst werden (s. Tabelle 2). Bei ausreichender Dosierung lindert Colchicin oft bereits innerhalb von 12 bis 24 Stunden die thorakalen Schmerzen bei Perikarditis. Bei richtiger Anwendung und sorgsamem Kontrollen (Blutbild) kann mit Colchicin auch länger behandelt werden (7). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen treten bei 10 bis 15 Prozent der Patienten auf, ein Anstieg der Transaminasen oder Alopezie bei 1 bis 10 Prozent. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind überwiegend dosisabhängig und bessern sich nach Reduktion der Dosis (6). Andere UAW, wie Agranulozytose, aplastische Anämie oder Myotoxizität, sind sehr selten (< 1%), müssen jedoch bekannt sein und überwacht werden. Über Spätschäden nach Colchicintherapie ist kaum etwas bekannt.

Die Empfehlungen, eine akute Perikarditis zusätzlich mit Colchicin zu behandeln, werden nun durch eine im «New England Journal of Medicine» publizierte randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie bekräftigt (8). Diese mit dem Akronym ICAP abgekürzte Studie wurde zwar ebenfalls unter der Leitung der Turiner Arbeitsgruppe durchgeführt, allerdings multizentrisch an fünf Kliniken in Norditalien. Von 2005 bis 2010 wurden Patienten mit einer Perikarditis-Erstepisode (idiopathisch, viral, nach kardialem Trauma oder bei Kollagenose) in die Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden unter anderem tuberkulöse, neoplastische und purulente Perikarditiden sowie Patienten mit Lebererkrankungen oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz, ausserdem Schwangere, Stillende und prämenopausale Frauen, die nicht verhüten wollten. Die Hälfte der Patienten erhielt drei Monate lang Colchicin oral (0,5 mg 2-mal täglich bei > 70 kg und 0,5 mg 1-mal täglich bei geringerem Körpergewicht) und die andere Hälfte Plazebo. Die Basistherapie

bestand für alle Patienten aus 800 mg ASS oder 600 mg Ibuprofen alle 8 Stunden 7 bis 10 Tage lang. Danach wurden die NSAID über drei bis vier Wochen langsam reduziert. Alle Patienten erhielten einen Protonenpumpenhemmer. Bei ASS- oder Ibuprofen-Unverträglichkeit oder Ulkusanamnese wurde alternativ zwei Wochen lang täglich Prednisolon gegeben (0,2–0,5 mg/kg).

Von 280 gescreenten Patienten wurden 240 eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 52 Jahre, 60 Prozent waren Männer. Bei 77 Prozent war die Genese der Perikarditis idiopathisch und bei 20 Prozent posttraumatisch. Ein Perikardreiben wurde bei weniger als einem Drittel der Patienten auskultiert, zwei Drittel hatten einen Perikarderguss. Etwa 75 Prozent der Patienten wurden mit ASS, 17 Prozent mit Ibuprofen und 7 Prozent mit Prednisolon behandelt. Die Adhärenz zur Studienmedikation ist mit 95 Prozent angegeben (durch Zählen der verbrauchten Tabletten). Während der medianen Nachbeobachtung von 22 Monaten gab es in der Colchicingruppe gegenüber Plazebo signifikant weniger anhaltende oder rezidivierende Verläufe (primärer Studienendpunkt: 16,7% vs. 37,5%; p < 0,001). Daneben nahmen die Beschwerden unter Colchicin innerhalb von drei Tagen auch häufiger ab (80,8 vs. 60%; p = 0,001), und Hospitalisierungen (5 vs. 14,2%) und Herztamponaden (0 vs. 2,5%) waren seltener.

Die Verträglichkeit von Colchicin war insgesamt akzeptabel. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) waren nicht häufiger als unter ASS oder Ibuprofen allein (11,7 vs. 10,0%; p = 0,84). Es überwogen gastrointestinale UAW: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und -krämpfe. Bei 8,3 Prozent in der Plazebo- und bei 11,3 Prozent in der Colchicingruppe musste die Medikation deshalb abgesetzt werden, ganz überwiegend aufgrund ärztlicher Entscheidung.

Die Therapie mit Prednisolon war in einer multivariaten Analyse der ICAP-Studie ein unabhängiger Prädiktor für Rezidive (OR: 4,17). Auch in dem erwähnten systematischen Review ergab sich, dass unter Behandlung mit Glukokortikosteroiden ein erhöhtes Risiko für Rezidive und komplizierte Verläufe besteht (OR: 7,50), insbesondere bei hohen Dosierungen (3). Daher sollten Glukokortikosteroide nur noch bei nachweislich nicht infektiösen Formen (z.B. Autoimmun-Perikarditis) eingesetzt werden.

Neben der systemischen Therapie der Perikarditis kann bei Komplikationen auch eine lokale Behandlung notwendig werden, zum Beispiel bei hartnäckigen oder rezidivierenden Perikardergüssen eine intraperikardiale Instillation von Glukokortikosteroiden oder Antibiotika. Eine Perikardiozentese wird in dieser Situation nicht nur aus therapeutischen, sondern auch aus diagnostischen Erwägungen empfohlen. Bei häufigen Rezidiven kann auch eine Perikardfensterung oder eine perkutane Ballon-Perikardiotomie erforderlich sein. Bei erfolgloser medikamentöser Therapie, grossem persistierendem Perikarderguss und Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion besteht noch die Option einer chirurgischen Perikardektomie. Diese sollte dann möglichst vollständig erfolgen (viszerales und parietales Perikardblatt), ist aber eine äusserst riskante Operation.

Anmerkung der Redaktion ARS MEDICI: In der Schweiz sind derzeit keine Arzneimittel mit Colchicin im Handel, sie können aus Deutschland importiert werden. ❖

Literatur:

1. Achenbach S et al.: http://leitlinien.dgk.org/files/2012_Konsensusempfehlung_Herzbildgebung_Computertomographie_Magnetresonanztomographie_MRT_CT.pdf
2. Maisch B et al.: Eur Heart J 2004; 25: 587.
3. Lotrionte M et al.: Am Heart J 2010; 160: 662.
4. Imazio M et al.: (COPE = COLchicine for acute PERicarditis), Circulation 2005; 112: 2012.
5. Imazio M et al.: (CORE = COLchicine for REcurrent pericarditis), Arch Intern Med 2005; 165: 1987.
6. Imazio M et al.: Eur Heart J 2009; 30: 532.
7. Seferovi PM et al.: Heart Fail Rev 2013; 18: 255.
8. Imazio M et al.: (ICAP = Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis), N Engl J Med 2013; 369: 1522.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief» Nr. 11, November 2013. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber D. von Herrath und W. Thimme.