

Kardiomyopathie bei einem 22-Jährigen mit langjährigem Methamphetaminkonsum

Methamphetamine und deren Derivate sind nach Cannabis die am häufigsten konsumierten illegalen Drogen weltweit. Ihre sympathomimetischen Effekte führen zu einer Reihe von kardiovaskulären Komplikationen, unter anderem zu einer Kardiomyopathie.

Anamnese

Ein 22-jähriger männlicher Patient wurde bei Erstmanifestation einer hydro-pisch dekompensierten Herzinsuffizienz in unserer Heart Failure Unit vorgestellt. Es bestanden keine relevanten Begleiterkrankungen. Das zuweisende Krankenhaus hatte bereits eine kontinuierliche inotrope Kreislaufunterstützung mit Dobutamin initiiert. Hierunter bestand eine stabile Hämodynamik, Klassifikation 3 nach INTERMACS („interagency registry for mechanically assisted circulatory support“ [INTERMACS 3]).

Der Patient berichtete über Dyspnoe und Schwäche seit 4 Wochen, zudem klagte er über einen seit 3 Wochen bestehenden trockenen Husten. Der Patient gab an, seit dem 15. Lebensjahr regelmäßig Cannabis und Alkohol sowie in den letzten Wochen täglich und auch bis zur Aufnahme in die zuweisende Klinik Methamphetamine zu konsumieren. Die Familienanamnese ergab keine Hinweise auf eine familiäre Disposition für plötzlichen Herztod oder hereditäre Herzerkrankungen.

Diagnostik

Klinische Untersuchung

Der Patient wies eine Herzinsuffizienz im New-York-Heart-Association(NYHA)-Stadium IV mit einem Blutdruck von 80/50 mm Hg unter kontinuierlicher Dobutaminstimulation (12 µg/kg pro min) auf. Es bestanden symmetrische Un-

terschenkelödeme und eine rückläufige Urinausscheidung. Der Patient präsentiert sich psychomotorisch agitiert und desorientiert im Sinne eines Entzugs-syndroms.

Elektrokardiogramm

Das *Elektrokardiogramm (EKG) in Ruhe* zeigte einen normofrequenten Sinusrhythmus mit terminaler T-Negativierung über der Hinterwand und den linkspräkordialen Ableitungen. Die QTc-Zeit war mit 479 ms verlängert (■ **Abb. 1**). Ein verlängertes QTc-Intervall ist die häufigste EKG-Veränderung bei diesen Patienten und kann in jedem dritten Fall nachgewiesen werden [5].

Laboranalyse

Laborchemisch zeigten sich eine Hyponatriämie (122 mmol/l, Normbereich: 135–146 mmol/l), erhöhte Retentionspa-

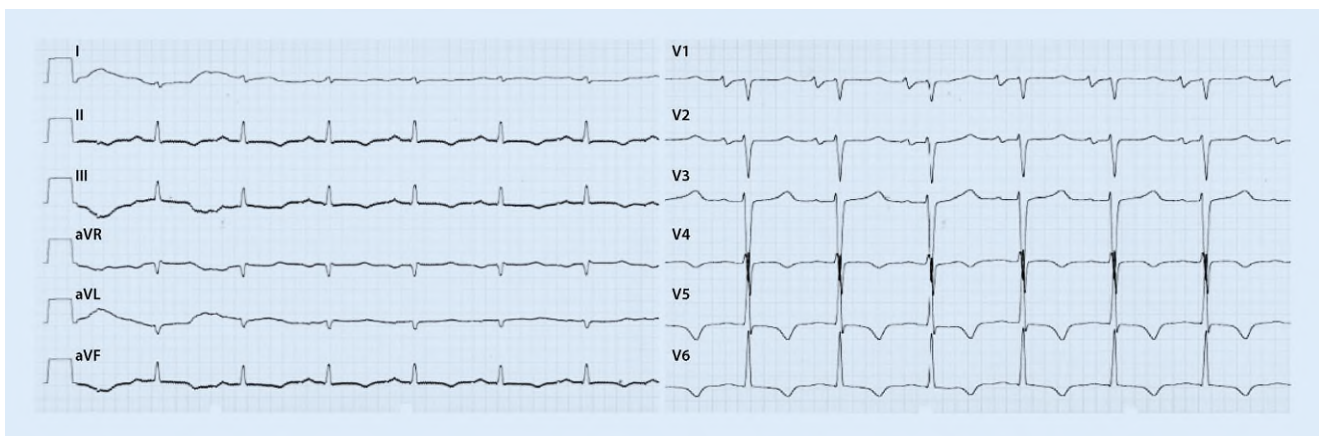


Abb. 1 ▲ Elektrokardiogramm mit terminalen T-Negativierungen in II, III, aVF und V₄–V₆. Ein verlängertes QTc-Intervall ist ein typischer Befund und findet sich bei jedem dritten Patienten

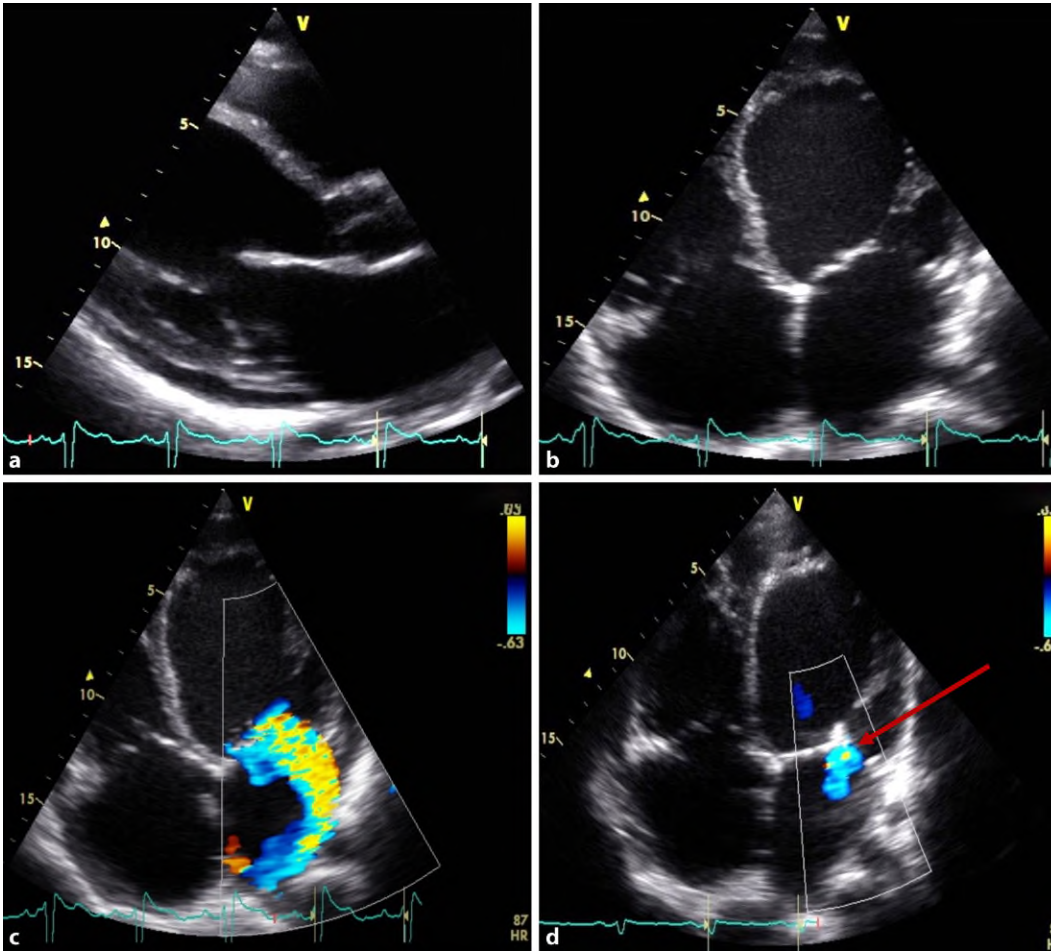


Abb. 2 ◀ Echokardiographisches Bild einer dilatativen Kardiomyopathie. Mitralklappeninsuffizienz vor und nach endovaskulärer Mitralklappenrekonstruktion mit MitraClip®-Device (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA; roter Pfeil). a parasternale lange Achse, b apikaler 4-Kammerblick, c Farbduplexsonographischer Nachweis des Mitralklappeninsuffizienzjets im apikalen 4-Kammerblick, d MitraClip®-Device in loco typico mit Reduktion der Klappeninsuffizienz im apikalen 4-Kammerblick

rameter (Kreatinin 2,41 mg/dl, Normbereich: 0,6–1,2 mg/dl; Harnstoff 160 mg/dl, Normbereich: < 45 mg/dl), ein erhöhtes Gesamtbilirubin (2,0 mg/dl, Normbereich: < 1,0 mg/dl) sowie erhöhtes N-terminales Propeptid des „brain natriuretic peptide“ (NT-proBNP; 11.165 ng/l, Normbereich: < 125 ng/l). Die Befunde passten insgesamt zu einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz mit Vorliegen von Endorganschäden (Stauungshepatopathie, kardiorenales Syndrom). Es bestand eine Entzündungskonstellation (Leukozyten 18,52/nl, Normbereich: 4–10/nl; C-reaktives Protein 11,6 mg/l, Normbereich: < 5 mg/l), die klinisch am ehesten einer Stauungspneumonie zuzuschreiben war. Die Urinanalyse war positiv für Methamphetamine.

Röntgenuntersuchung des Thorax

Radiologisch zeigte sich eine deutlich vergrößerte Herzsilhouette mit einem

Herz-Thorax-Quotienten von 0,69. Neben zentralen pulmonalvenösen Stauungszeichen mit Pleuraergüssen beidseits kam eine Verdichtung des rechten Unterfelds im Sinne von Infiltraten zur Darstellung.

Echokardiographie

Echokardiographisch zeigten sich eine biventrikulär hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) von 15 % und ausgeprägter Dilatation aller Herzhöhlen, eine hochgradige sekundäre Mitralklappeninsuffizienz bei Anulusdilatation und eine mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (▣ Abb. 2). Nebenbefundlich wurde der Nachweis einer konzentrischen Perikardergusslamelle ohne hämodynamische Relevanz erbracht.

Herzkatheter

Eine stenosierende koronare Herzerkrankung konnte mittels *Koronarangiographie* ausgeschlossen werden. Die *histologische Begutachtung* linksventrikulärer Biopsate ergab eine interstitielle Fibrosierung ohne Nachweis einer floriden Myokarditis. In der *Rechtsherzkatheterdiagnostik* zeigten sich ein reduzierter Herzindex von 1,15 l/min pro m² und eine gemischt venöse Sauerstoffsättigung (S_vO₂) von 27 %. Die Drücke im kleinen Kreislauf waren deutlich erhöht (systolischer pulmonalarterieller Druck 44 mm Hg; Messungen unter Stimulation mit Dobutamin 12 µg/kg pro min).

Diagnose

- **Wahrscheinlich durch Methamphetaminkonsum bedingte dilatative Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter**

Pumpfunktion, hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz

Therapie und Verlauf

Unter katecholaminerger Kreislaufunterstützung mit Dobutamin, forcierter Diurese und Trinkmengenrestriktion konnte eine Negativbilanzierung erzielt werden. Die vorliegende Stauungspneumonie wurde antibiotisch initial mit Ampicillin/Sulbactam behandelt, bei fehlendem Ansprechen wurde im Verlauf auf Piperacillin/Tazobactam eskaliert. Trotz optimiertem Volumenstatus konnte der Patient über 4 Wochen hinweg bei ausgeprägter Hypotonie nicht von den Inotropika entwöhnt werden.

Bei jedoch kompensierter Hämodynamik unter Inotropika (INTERMACS 3) wurde im vorliegenden Fall auf eine mechanische Kreislaufunterstützung verzichtet, da die wissenschaftliche Evidenz hierzu sehr begrenzt ist und diese Verfahren trotz der zunehmenden Erfahrung mit signifikanten Risiken verbunden sind, die auch die Langzeitprognose mitbestimmen. Laut Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) kann bei Patienten wie im vorliegenden Fall mit hochgradiger sekundärer Mitralklappeninsuffizienz ohne operativen Revaskularisierungsbedarf, mit erhöhter Komorbidität (EF <30%) und bestehender Symptomatik trotz Ausschöpfung der medikamentösen Therapie eine MitraClip®-Implantation (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) erwogen werden, die über die Reduktion der Volumenbelastung zu einer Entlastung des insuffizienten linken Ventrikels führen und so zu einer verbesserten Endorganperfusion beitragen kann. Der Verzicht auf eine mechanische Kreislaufunterstützung sowie die Indikationsstellung zur endovaskulären Mitralklappenrekonstruktion wurden gemäß dem Konsensuspapier der DGK und DGTHG in einer gemeinsamen interdisziplinären Konferenz von Kardiologen und Herzchirurgen (Herzteam) festgelegt [1].

D. M. Schwab · H. A. Katus · P. W. Raake

Kardiomyopathie bei einem 22-Jährigen mit langjährigem Methamphetaminkonsum

Zusammenfassung

Es wird über den Fall einer Kardiomyopathie bei einem 22-jährigen Patienten mit langjährigem Methamphetaminkonsum berichtet. Echokardiographisch zeigte sich eine dilatative Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion und hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz. Durch Inotropika und Implantation zweier MitraClips® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) konnte eine hämodynamische Stabilisierung erreicht werden. Die zunehmende

Verbreitung des Methamphetaminkonsums sollte Anlass geben, in Fällen mit unklarer Kardiomyopathie bei jungen Patienten eine gezielte Anamnese und gegebenenfalls Urinanalyse durchzuführen.

Schlüsselwörter

Systolische Herzinsuffizienz · Mitralklappeninsuffizienz · Substanzgebrauchsstörungen · Dobutamin · Inotropika

Cardiomyopathy in a 22-year-old man with a long history of methamphetamine abuse

Abstract

This article presents the case of a 22-year-old male patient with cardiomyopathy associated with a long history of methamphetamine abuse. Echocardiography revealed a dilated cardiomyopathy with highly reduced systolic pump function and severe mitral valve regurgitation. Inotropic treatment and MitraClip® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) implantation resulted in enhancement of hemodynamics. The rising prevalence of

methamphetamine abuse should give reason to raise awareness for the diagnostic work-up and patient history particularly in cases of unexplained cardiomyopathy in young patients.

Keywords

Heart failure, systolic · Mitral valve insufficiency · Substance-related disorders · Dobutamine · Cardiotonic agents

Zur Evaluation einer MitraClip®-Implantation führten wir eine transösophageale Echokardiographie durch, welche die technische Machbarkeit bestätigte. Nach erfolgreicher 2-facher MitraClip®-Implantation konnte bei dem Patienten eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz von Grad IV auf Grad I erzielt werden (■ **Abb. 2c, d**), hiernach gelang schließlich eine anhaltende Entwöhnung von der inotropen Kreislaufunterstützung. Der Patient konnte auf die leitliniengerechte Pharmakotherapie der systolischen Herzinsuffizienz eingestellt werden, um das Risiko einer herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung und eines vorzeitigen Tods weiter zu senken. Die Therapie bestand im vorliegenden Fall in der Gabe eines Betablockers, Angiotensin-converting-enzyme-Hemmers, Aldosteronantagonisten und Diuretikums in der vom

Patienten tolerierten Dosis. Bei depressiver Verhaltensstörung wurde der Patient begleitend psychiatrisch und psychosomatisch betreut.

Gemäß Beschluss unserer interdisziplinären Herztransplantationskonferenz kam aufgrund des stattgehabten Substanzkonsums eine Listung zur Herztransplantation bzw. Versorgung mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem („ventricular assist device“ [VAD]) erst nach nachgewiesener Drogenabstinenz von 6 Monaten infrage. Bei hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer (LV) Pumpfunktion wurde dem Patienten die Versorgung mit einem tragbaren Defibrillator (LifeVest®, ZOLL, Pittsburgh, PA, USA) zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztods empfohlen, dies wurde jedoch unter Inkaufnahme der damit verbunden Risiken abgelehnt. Nach Rücksprache mit dem

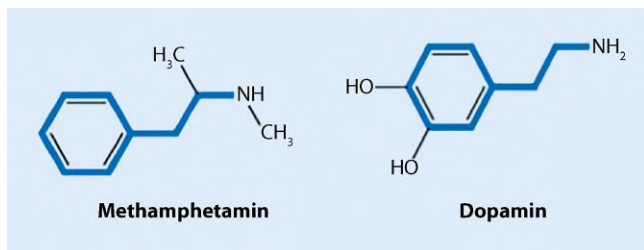


Abb. 3 ◀ Strukturformeln

Patienten wurde eine ambulante psychiatrische Mitbetreuung eingeleitet. Eine Entwöhnungstherapie ist im Anschluss an die kardiologische Rehabilitationsmaßnahme geplant.

In der ambulanten 1-Monats-Kontrolle zeigte sich ein klinisch verbesserter Verlauf mit guter körperlicher Belastbarkeit (NYHA-Stadium I). Im 6-min-Gehtest wurde eine Gehstrecke von 504 m erreicht, als Hinweis auf eine erhaltene funktionelle Kapazität bei submaximaler Belastung. Echokardiographisch zeigte sich ein gutes Ergebnis nach Mitralklappenrekonstruktion mit verbliebener leichtgradiger Restinsuffizienz. Bezüglich der Kontraktilität konnte bei weiterhin hochgradig eingeschränkter biventrikulärer Pumpfunktion (LVEF 15%) keine Verbesserung festgestellt werden. Das NT-proBNP war mit 4398 ng/l erhöht, im Vergleich zum Vorwert jedoch deutlich rückläufig. Der Patient wurde zur erneuten Kontrolle nach 2 Monaten inklusive Evaluation der primärprophylaktischen Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators einbestellt.

Diskussion

Methamphetamine und deren Derivate sind nach Cannabis die am häufigsten konsumierten illegalen Drogen weltweit; im Jahr 2016 gab es 37 Mio. Konsumenten [8]. Der Konsum erfolgt überwiegend durch Rauchen oder Schnupfen, seltener durch i.v.-Injektion oder orale Einnahme. Durch ihre strukturelle Ähnlichkeit zu Katecholaminen (▣ **Abb. 3**) vermitteln Methamphetamine ihre sympathomimetischen Effekte indirekt, indem sie im synaptischen Spalt die Konzentration von monoaminergen Neurotransmittern, vornehmlich Dopamin, erhöhen [2].

Die exzessive und unkontrollierte Stimulation α - und β -adrenerger Rezeptoren führt zu zahlreichen kardiovaskulären Komplikationen, die größtenteils die erhöhte Mortalität von Methamphetaminkonsumenten bedingen [5]. Neben einer malignen Hypertonie treten transiente Koronarspasmen auf, die zu akuten Myokardinfarkten und malignen Herzrhythmusstörungen führen können. In den USA ist der Methamphetaminkonsum nach der arteriellen Hypertonie der am weitesten verbreitete Risikofaktor für die Entwicklung einer Aortendissektion. Ferner fungieren Methamphetamine als Substrat für den Serotonintransporter und können darüber eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) mit Rechtsherzversagen verursachen. Diese zunehmend häufige Ursache wird in der Praxis nicht selten übersehen und bei vielen jüngeren Patienten als „idiopathische“ PAH fehldiagnostiziert.

Auch wenn der hier vorgestellte Fall naturgemäß keine sichere Kausalattribution zulässt, so erscheint in Zusammenschau aller Befunde (Anamnese, Urinanalyse, kardialer Phänotyp, Histologie) die methamphetaminassoziierte Kardiomyopathie als die wahrscheinlichste Diagnose.

Methamphetaminassoziierte Kardiomyopathie

In den USA wurde 1979 erstmals der Zusammenhang zwischen dem Konsum zentral wirksamer Amine wie Methamphetamin und dem Auftreten einer

substanziellen LV-Dysfunktion im Sinne einer methamphetaminassoziierten Kardiomyopathie (MAC) beschrieben [6]. In der Literatur werden drei Phänotypen skizziert [5]: das Bild einer dilatativen Kardiomyopathie (■ Abb. 2; häufigster Befund), einer hypertrophen Kardiomyopathie und einer stressinduzierten oder Takotsubo-Kardiomyopathie. Die pathophysiologischen Mechanismen sind noch wenig verstanden, aber sehr wahrscheinlich multifaktorieller Natur [3]. Diskutiert werden

- ein Katecholaminexzess mit konsekutivem koronarem Vasospasmus,
- oxidativer Stress mit Zunahme reaktiver Sauerstoffspezies,
- eine mitochondriale Schädigung mit Veränderung des myokardialen Metabolismus sowie
- direkte toxische Effekte durch die Substanz selbst, insbesondere bei repetitivem Konsum.

Das Zusammenspiel modifizierender Faktoren, beispielsweise des Applikationswegs, genetischer Polymorphismen (CYP2D6) und des Begleitkonsums weiterer Substanzen, scheint die Vulnerabilität für die Entwicklung einer MAC zu beeinflussen. Histologisch zeigen sich mit einer ventrikulären Hypertrophie und interstitiellen Fibrosierung – wie im vorliegenden Fall – eher unspezifische Veränderungen.

Nach einzelnen kleineren Fallstudien scheint die MAC zumindest partiell reversibel zu sein [7]. Eine Voraussetzung ist, dass der Substanzkonsum eingestellt wird. Das Ausmaß der myokardialen Fibrose – als Marker eines irreversiblen ventrikulären Umbaus – korreliert mit der Dauer des Substanzabusus und ist ein Prädiktor für die Erholung der Pumpfunktion. Dies lässt sich qualifiziert mithilfe der kardialen Magnetresonanztomographie untersuchen [4]. In der 1-Monats-Kontrolle war bei unse-

rem Patienten keine Erholung der LV-Funktion zu verzeichnen, was die Bedeutung der myokardialen Fibrosierung als prognostischer Marker unterstreicht. Wegweisend für die Diagnose einer MAC sind neben den klassischen kardiologischen Untersuchungsverfahren zum Ausschluss sekundärer Ursachen die Verknüpfung von Anamnese und Urinanalyse sowie die Kenntnis dieser Krankheitsentität.

Fazit für die Praxis

- Bei jüngeren Patienten mit vermeintlich idiopathischer Kardiomyopathie ist ein Substanzkonsum eine relevante Ursache (3 % der Fälle).
- Eine gezielte Anamnese und gegebenenfalls ein Drogenscreening im Urin sollten die Diagnostik im Alltag ergänzen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. M. Schwab
Klinik für Kardiologie,
Angiologie und Pneumologie,
Innere Medizin III,
Medizinische Klinik,
Universitätsklinikum
Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410,
69120 Heidelberg,
Deutschland
dominicmathias.schwab@
med.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D.M. Schwab, H.A. Katus und P.W. Raake geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al (2018) 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Rev Esp Cardiol 71:67–73
2. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL et al (2007) New insights into the mechanism of action of amphetamines. Annu Rev Pharmacol Toxicol 47:681–698

3. Kaye S, Mcketin R (2005) Cardiotoxicity associated with methamphetamine use and signs of cardiovascular pathology among methamphetamine users. National Drug and Alcohol Research Centre, Sydney
4. Lopez JE, Yeo K, Caputo G et al (2009) Recovery of methamphetamine associated cardiomyopathy predicted by late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 11:46
5. Paratz ED, Cunningham NJ, Macisaac AI (2016) The cardiac complications of methamphetamines. Heart Lung Circ 25:325–332
6. Rajs J, Falconer B (1979) Cardiac lesions in intravenous drug addicts. Forensic Sci Int 13:193–209
7. Schurer S, Klingel K, Sandri M et al (2017) Clinical characteristics, histopathological features, and clinical outcome of methamphetamine-associated cardiomyopathy. JACC Heart Fail 5:435–445
8. Unodc (2017) World drug report