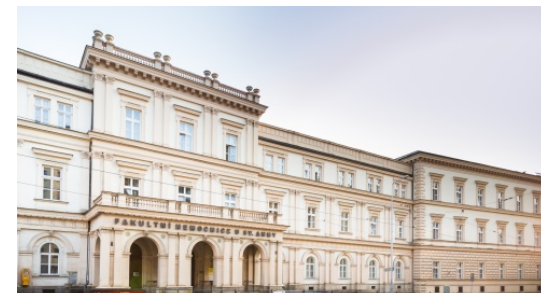


MYOKARDITIDY a ZÁNĚTLIVÉ KARDIOMYOPATIE

Jan Krejčí



Myokarditida / zánětlivá KMP

- **Myokarditida** je akutní či chronický zánět myokardu s řadou infekčních a neinfekčních příčin
- **Zánětlivá kardiomyopatie (ZKMP)** = myokarditida spojená s poruchou funkce myokardu

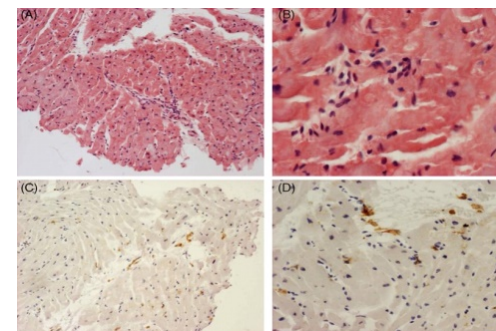


**MYOKARDITIDA JE NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINOU
VZNIKU DKMP !**

Dilatační kardiomyopatie (DKMP)

**Geneticky podmíněné formy
30%**

- Sarcomeric protein mutations (see HCM)
- Z-band
- Muscle LIM protein
- TCAP
- Cytoskeletal genes
- Dystrophin
- Desmin
- Metavinculin
- Sarcoglycan complex
- CRYAB
- Epicardin
- Nuclear membrane
- Lamin A/C
- Emerin
- Mildly dilated CM
- Intercalated disc protein mutations (see ARVC)
- Mitochondrial cytopathy



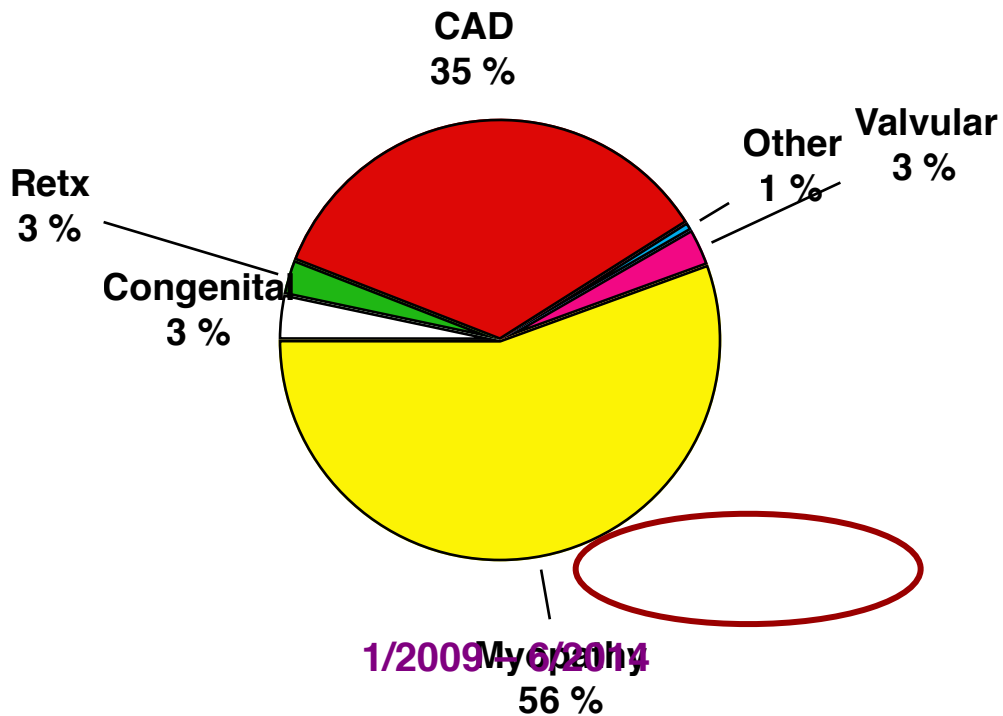
**Získané formy
70%**

- Myocarditis (infective/toxic/immune)
- Kawasaki disease
- Eosinophilic (Churg Strauss syndrome)
- Viral persistence
- Drugs
- Pregnancy
- Endocrine
- Nutritional — thiamine, carnitine, selenium, hypophosphataemia, hypocalcaemia
- Alcohol
- Tachycardiomyopathy



Myocarditis (infective/toxic/immune)

Adult Heart Transplants Diagnosis



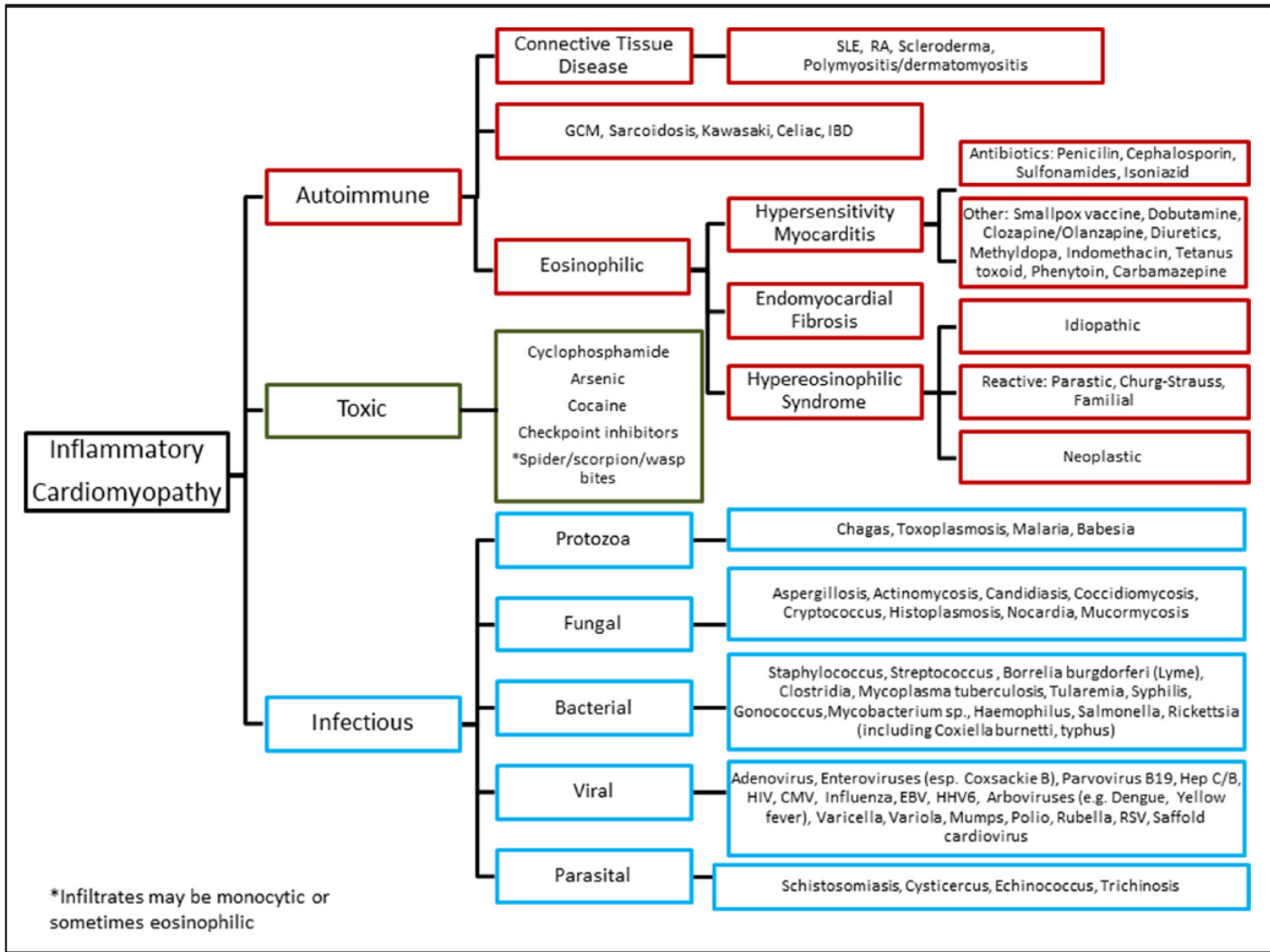
**DKMP JE NEJČASTĚJŠÍ DG. VEDOUCÍ
K SRDEČNÍ TRANSPLANTACI !**

Etiologie myokarditid

Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes

Barry H. Trachtenberg, Joshua M. Hare

Circ Res. 2017;121:803-818.

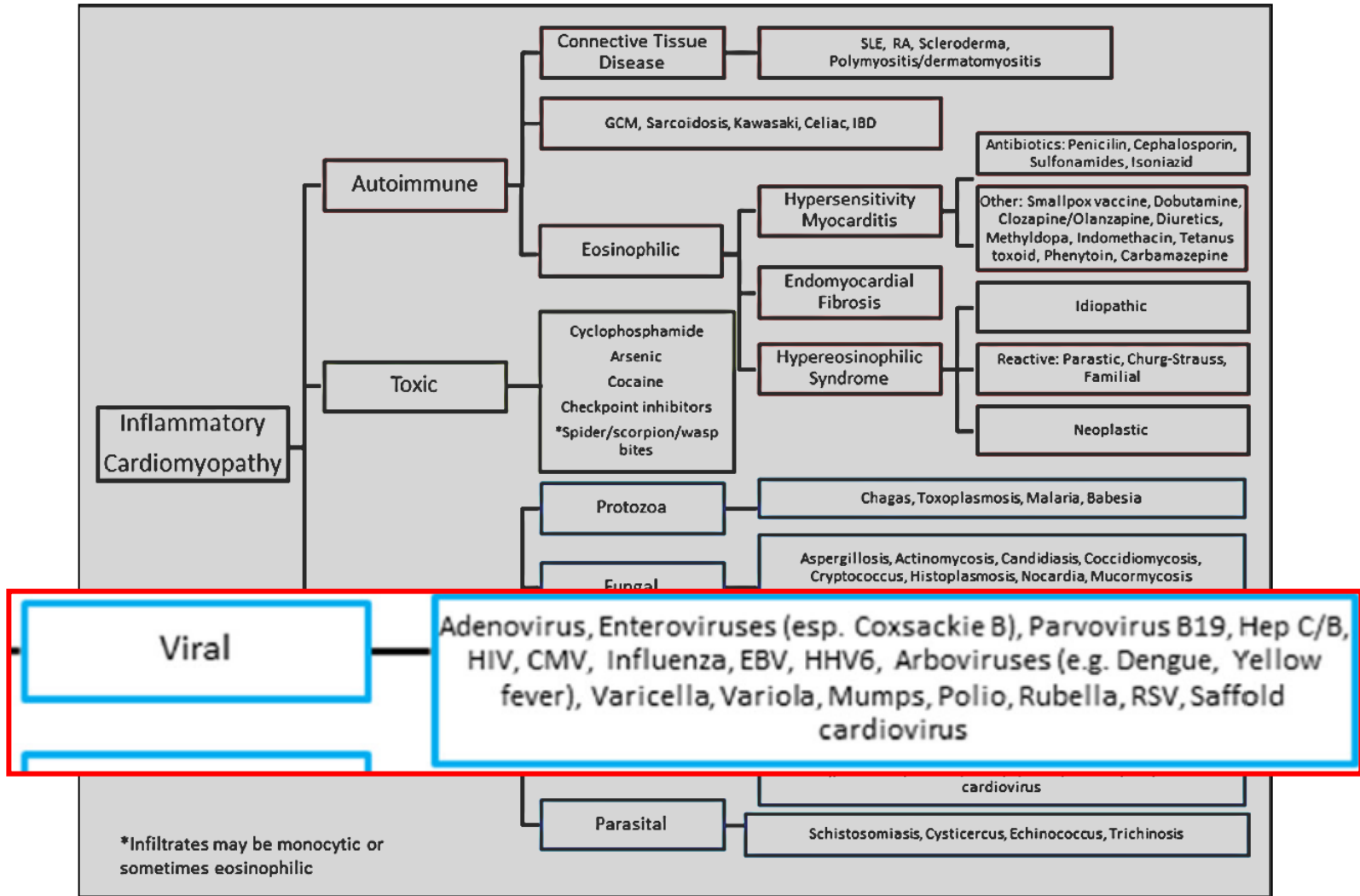


Etiologie myokarditid

Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes

Barry H. Trachtenberg, Joshua M. Hare

Circ Res. 2017;121:803-818.



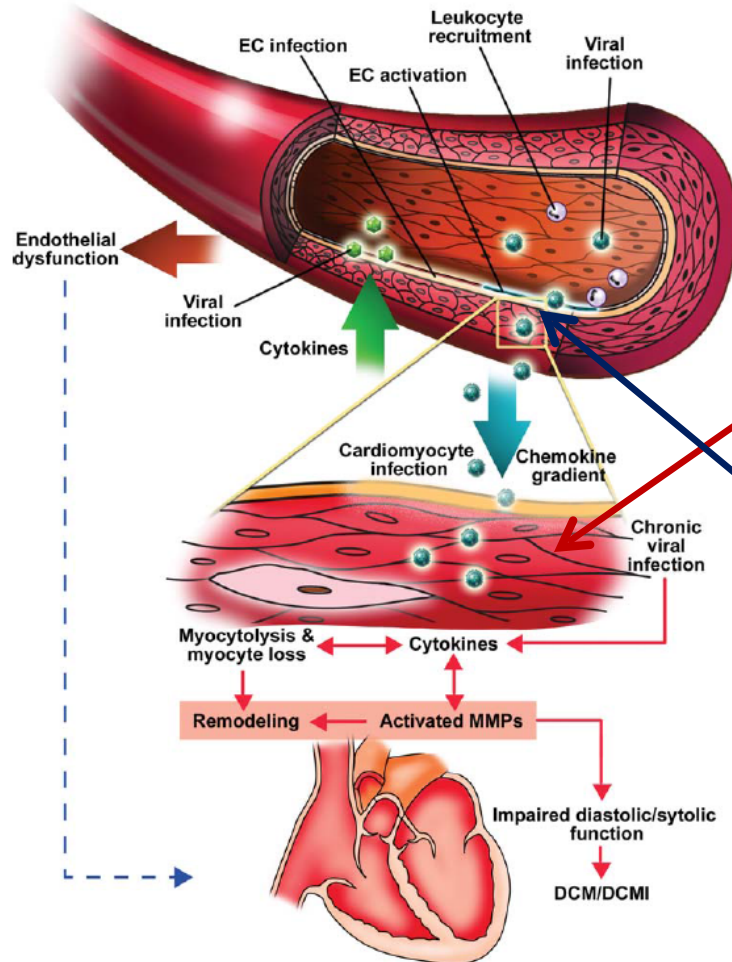
Jdou všechny myokarditidy stejnou patofyziologickou cestou?

The management of myocarditis

Heinz-Peter Schultheiss^{1,2*}, Uwe Kühl^{1,2}, and Leslie T. Cooper^{1,2}

ENTEROVIRY
3-fázový model s postižením myocytů vycházející z animálního modelu

PARVO B19
Odhadovaný 3-fázový model s postižením endoteliálních bb



Patogeneze enterovirové myokarditidy

Myocarditis

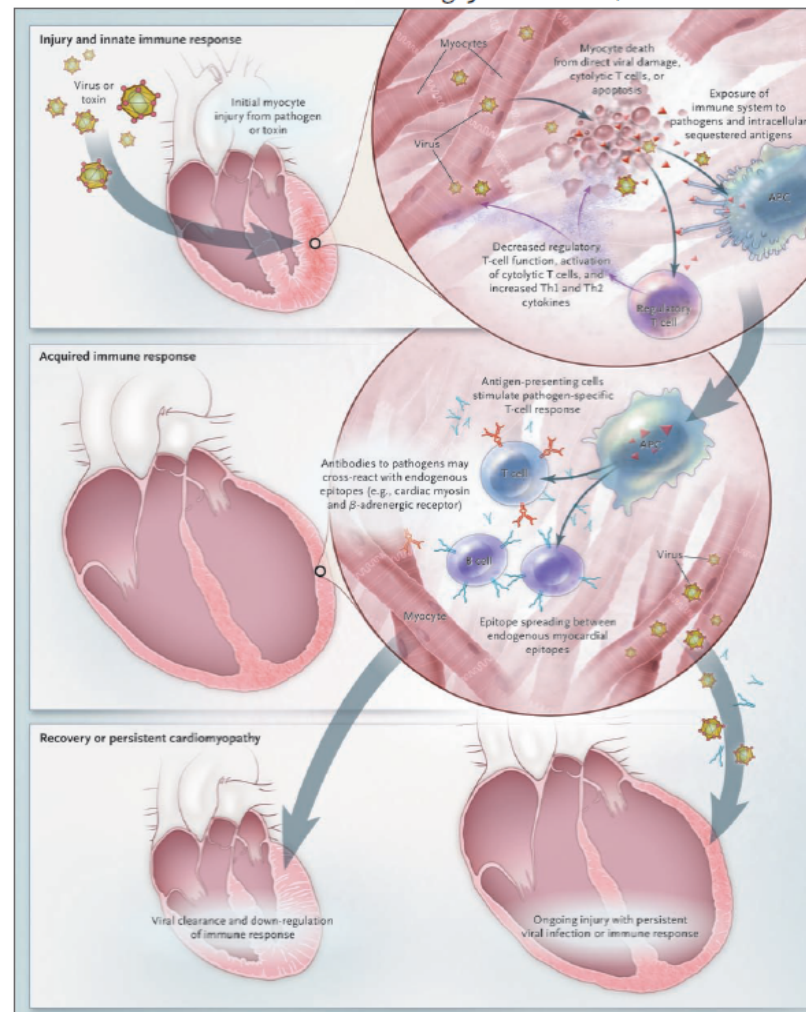
Leslie T. Cooper, Jr., M.D.

N Engl J Med 2009;360:1526-38.

1. FÁZE
přímé poškození myocytů virovou replikací a nespec. imunitní reakcí

2. FÁZE
poškození myokardu specifickou (auto)imunitní reakcí

3. FÁZE
Zhojení a restituce funkce
Vývoj dilatační kardiomyopatie



Jak stanovujeme dg myokarditidy?

- **Klinická diagnóza - za základě klinického vyšetření - zánět v myokardu není známý**
- **Využití neinvazivních dg metod - využití MRI**
 - podezření na přítomnost zánětu bez určení jeho typu
 - nelze určit virovou přítomnost v myokardu
- **Na základě bioptického nálezu - průkaz a specifikace zánětu, detekce a určení inf. agens**
 - **Histologicky podle Dallaských kritérií**
 - **Imunohistochemicky**
 - **PCR diagnostika**

Neinvazivní diagnostika

Myokarditidy a zánětlivé kardiomyopatie

J. Krejčí

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

1 + 1



0 + 2



Tab. 1. Diagnostická kritéria pro klinickou diagnostiku myokarditidy.

Diagnóza myokarditidy je pravděpodobná v přítomnosti jednoho z klinických příznaků a alespoň jednoho diagnostického kritéria; minimálně dvou diagnostických kritérií u asymptomatického jedince.

Klinické příznaky

- bolesti na hrudi
- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
- arytmičné příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(atrioventrikulární blokády, raménkové blokády, ST/T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená voltáž QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)

II. Znamky nekrózy myokardu

(elevace troponinů či CK-MB)

III. Funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření

(porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)

IV. Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření

(naplněna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časná a pozdní sycení myokardu gadoliniem)

Klinická diagnóza

Klinické příznaky

- bolesti na hrudi
- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
- arytmiické příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(atrioventrikulární blokády, raménkové blokády, ST/T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená voltáž QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)

II. Znamky nekrózy myokardu

(elevace troponinů či CK-MB)

III. Funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření

(porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)

IV. Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření

(naplněna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časná a pozdní sycení myokardu gadoliniem)

Klinická diagnóza

Klinické příznaky

- bolesti na hrudi
- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
- arytmičné příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(atrioventrikulární blokády, raménkové blokády, ST/T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená voltáž QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)

II. Znamky nekrózy myokardu

(elevace troponinů či CK-MB)

III. Funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření

(porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)

IV. Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření

(naplněna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časná a pozdní sycení myokardu gadoliniem)

Neinvazivní diagnostika - EKG

- **jednoduché a dostupné vyšetření**
- **Nespecifický obraz - přítomnost arytmií, změny PQ a ST-T úseku, prodloužení PQ intervalu či QRS komplexu, přítomnost Q kmitů...**
- přítomnost poruch rytmu svědčí pro určité typy postižení – u nemocných mladších 55 let s nejasnou etiologií atrioventrikulární blokády vyššího stupně, byla v 25% zjištěna obrovskobuněčná myokarditida či srdeční sarkoidóza
- denivelace ST úseků jsou difúzní a nesledují povodí koron. tepen – současná přítomnost perikarditidy
- **...ale nález může být normální...**

Klinická diagnóza

Klinické příznaky

- bolesti na hrudi
- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
- arytmičné příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(atrioventrikulární blokády, raménkové blokády, ST/T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená voltáž QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)

II. Znamky nekrózy myokardu

(elevace troponinů či CK-MB)

III. Funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření

(porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)

IV. Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření

(naplněna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časná a pozdní sycení myokardu gadoliniem)

Klinická diagnóza

Klinické příznaky

- bolesti na hrudi
- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
- arytmiické příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční zástava)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(atrioventrikulární blokády, AV blok 2. a 3. stupně, komorové arytmie, spínek, ventrikulární tachykardie)

II. Známky

(středně až těžká srdeční hypertrofie, dilatace levé komory, hypertrofie levé komory, hypertrofie pravé komory)

...ale pořád netušíme vůbec nic o přítomnosti zánětu v myokardu!

Charakteristika při MRI vyšetření

(včetně kontrastní pospoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časná a pozdní sycení myokardu gadoliniem)

Neinvazivní diagnostika - má smysl odebírat sérologii?

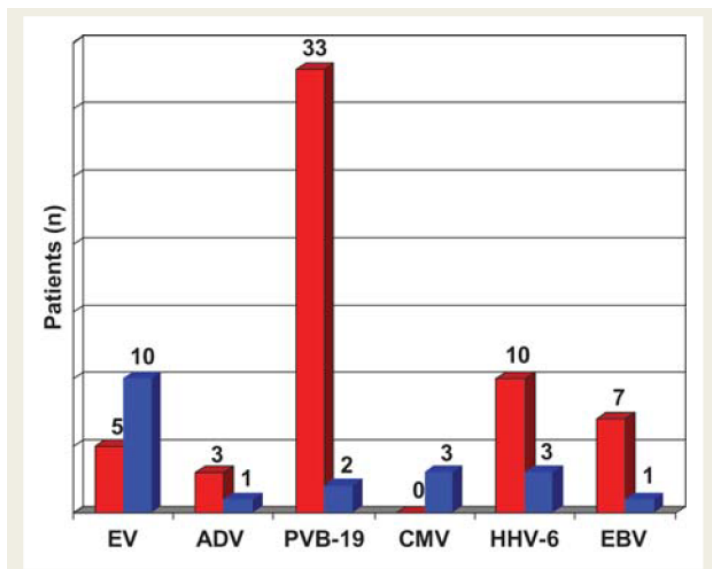
Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility?

Felix Mahfoud^{1*}, Barbara Gärtner², Michael Kindermann¹, Christian Ukena¹, Katharina Gadomski¹, Karin Klingel³, Reinhard Kandolf³, Michael Böhm¹, and Ingrid Kindermann¹



NE!

**Nebyla prokázána korelace bioptických
nálezů (červené sloupce)
s laboratorními výsledky (modré)**



Conclusions

For patients with suspected myocarditis, virus serology has no relevance for the diagnosis of myocardial infection. Endomyocardial biopsy remains the gold standard in the diagnostic of viral myocarditis.

Klinická diagnóza s využitím neinvazivních metod

Klinické příznaky

- bolesti na hrudi
- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
- arytmičné příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(atrioventrikulární blokády, raménkové blokády, ST/T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená voltáž QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)

II. Znamky nekrózy myokardu

(elevace troponinů či CK-MB)

III. Funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření

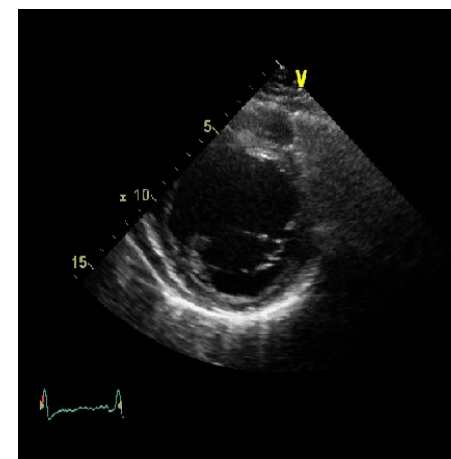
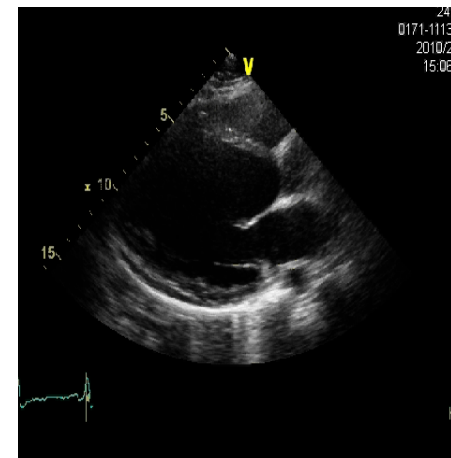
(porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)

IV. Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření

(naplněna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časná a pozdní sycení myokardu gadoliniem)

Neinvazivní diagnostika – ECHO srdce

- **jednoduché a dostupné vyšetření**
- **snížení systolické funkce LK (EF) – většinou difúzní porucha kinetiky, ale může být i regionální...**
- **ztluštění stěn s malou dutinou LK a diastol. poruchou v prvním stádiu, později dilatace srdečních oddílů s obrazem DKMP**
- **perikardiální výpotek**
- **...ale nález může být zcela normální...**



Neinvazivní diagnostika – ECHO srdce

- jednoduché a dostupné vyšetření

- snížení systolické funkce LK (EF)
většinou difúzní porucha
může být i regionální

- ztluštění

...ale pořád netušíme vůbec nic
o přítomnosti zánětu v myokardu!

- ztluštění stěny LV, později
s obrazem

- lokální výpotek

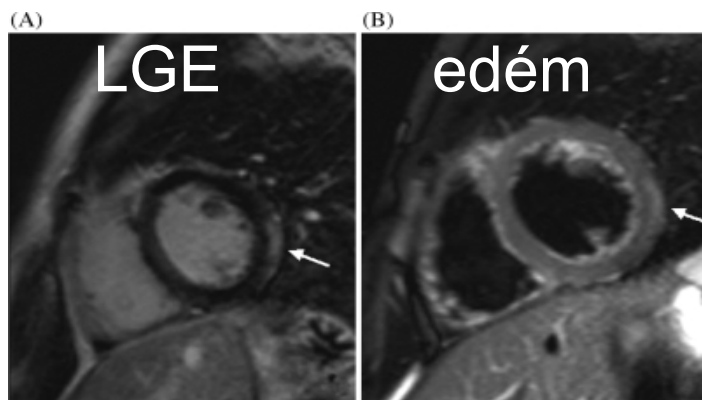
- ...ale nález může být zcela normální...

Klinická diagnóza s využitím neinvazivních metod

Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper

Matthias G. Friedrich, MD,* Udo Sechtem, MD,‡ Jeanette Schulz-Menger, MD,§
Godfred Holmvang, MD,|| Pauline Alakija, MD,† Leslie T. Cooper, MD,¶ James A. White, MD,#
Hassan Abdel-Aty, MD,§ Matthias Gutberlet, MD,** Sanjay Prasad, MD,††
Anthony Aletas, PhD,‡‡ Jean-Pierre Laissy, MD,§§ Ian Paterson, MD,|||
Neil G. Filipchuk, MD,* Andreas Kumar, MD,* Matthias Pauschinger, MD,¶¶
Peter Liu, MD,## for the *International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance
in Myocarditis*

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) has become the primary tool for noninvasive assessment of myocardial inflammation in patients with suspected myocarditis. The International Consensus Group on CMR Diagnosis of Myocarditis was founded in 2006 to achieve consensus among CMR experts and develop recommendations on the current state-of-the-art use of CMR for myocarditis. The recommendations include indications for CMR in patients with suspected myocarditis, CMR protocol standards, terminology for reporting CMR findings, and diagnostic CMR criteria for myocarditis (i.e., “Lake Louise Criteria”).



„Lake Louise Criteria“

- edém tkáně
- časně syčení
- pozdní syčení

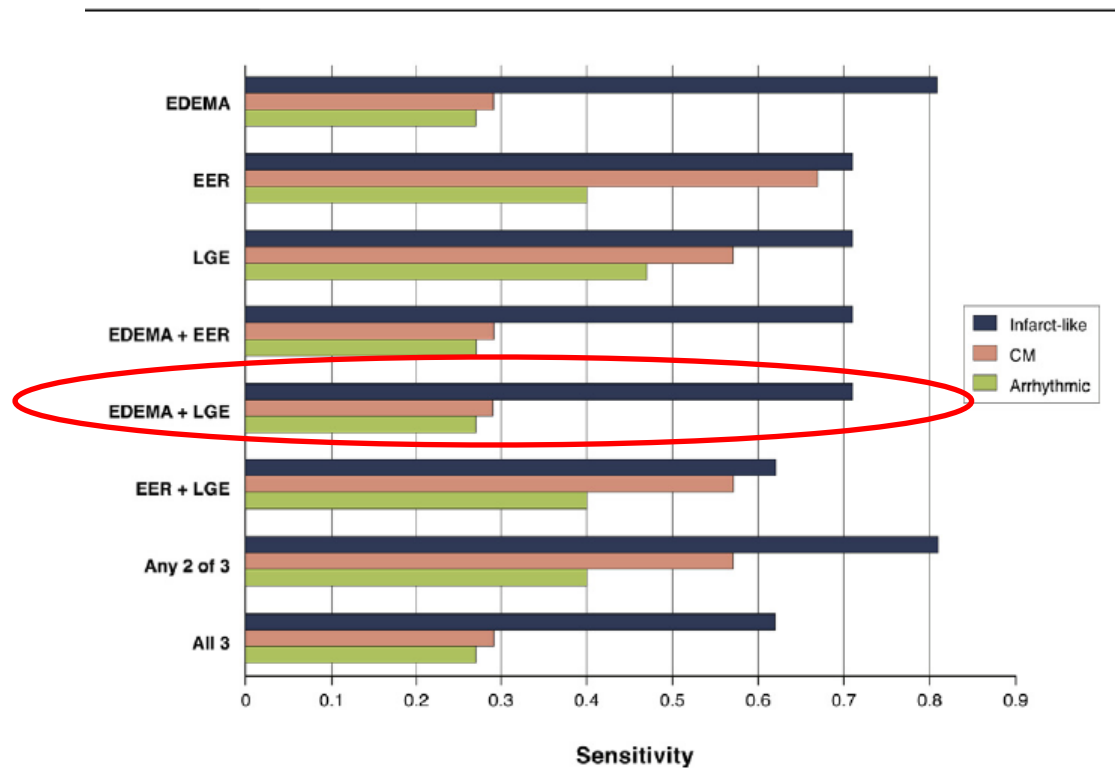
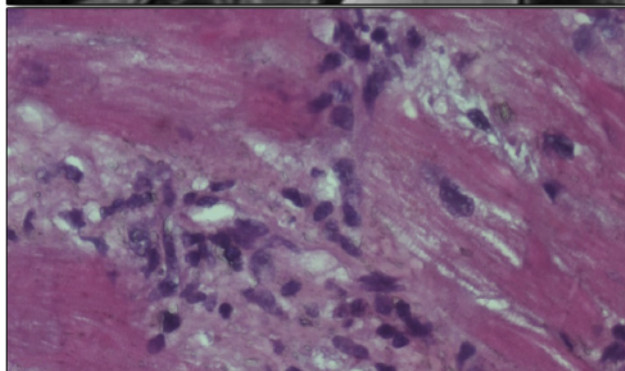
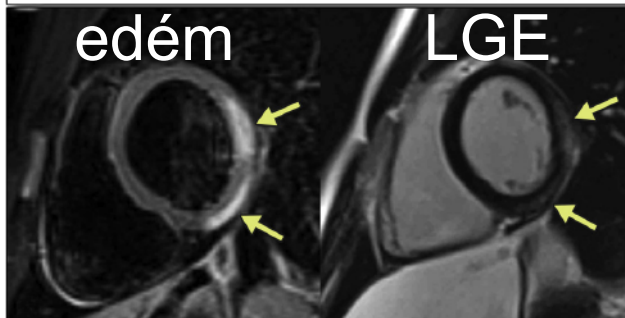
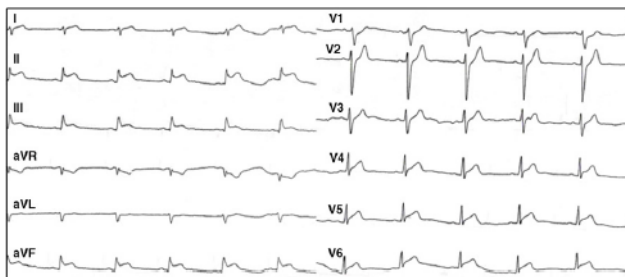
Při pozitivě alespoň 2 kritérií

- Senzitivita 67%
- Specificita 91%

Přítomnost dysfunkce LK či perikardiálního výpotku zvyšuje pravděpodobnost dg.

CMR Sensitivity Varies With Clinical Presentation and Extent of Cell Necrosis in Biopsy-Proven Acute Myocarditis

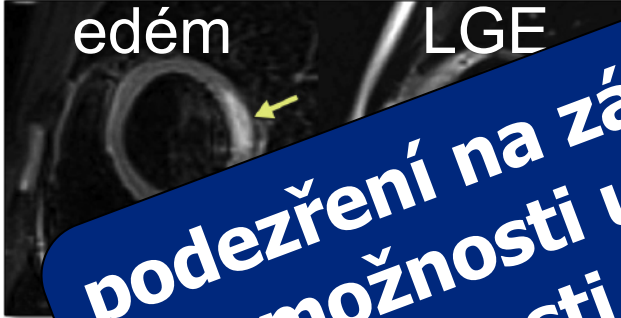
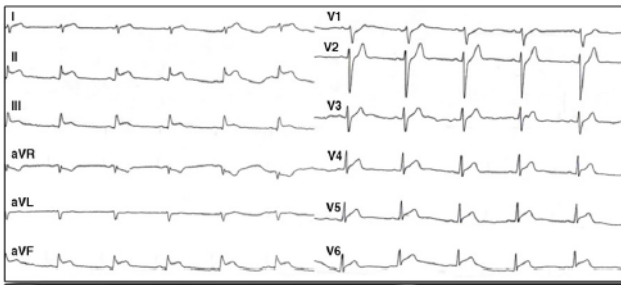
Marco Francone, MD, PhD,* Cristina Chimenti, MD, PhD,†† Nicola Galea, MD,*
Fernanda Scopelliti, PhD,§ Romina Verardo, PhD,§ Roberto Galea, MD,||
Iacopo Carbone, MD,* Carlo Catalano, MD,* Francesco Fedele, MD,† Andrea Frustaci, MD†§



- senzitivita MRI je nejvyšší pro akutní MC manifestující se bolestmi na hrudi
- nejnižší pro arytmiicky se manifestující MC

CMR Sensitivity Varies With Clinical Presentation and Extent of Cell Necrosis in Biopsy-Proven Acute Myocarditis

Marco Francone, MD, PhD,* Cristina Chimenti, MD, PhD,†† Nicola Galea, MD,*
Fernanda Scopelliti, PhD,§ Romina Verardo, PhD,§ Roberto Galea, MD,||
Iacopo Carbone, MD,* Carlo Catalano, MD,* Francesco Fedele, MD,† Andrea Frustaci, MD†§



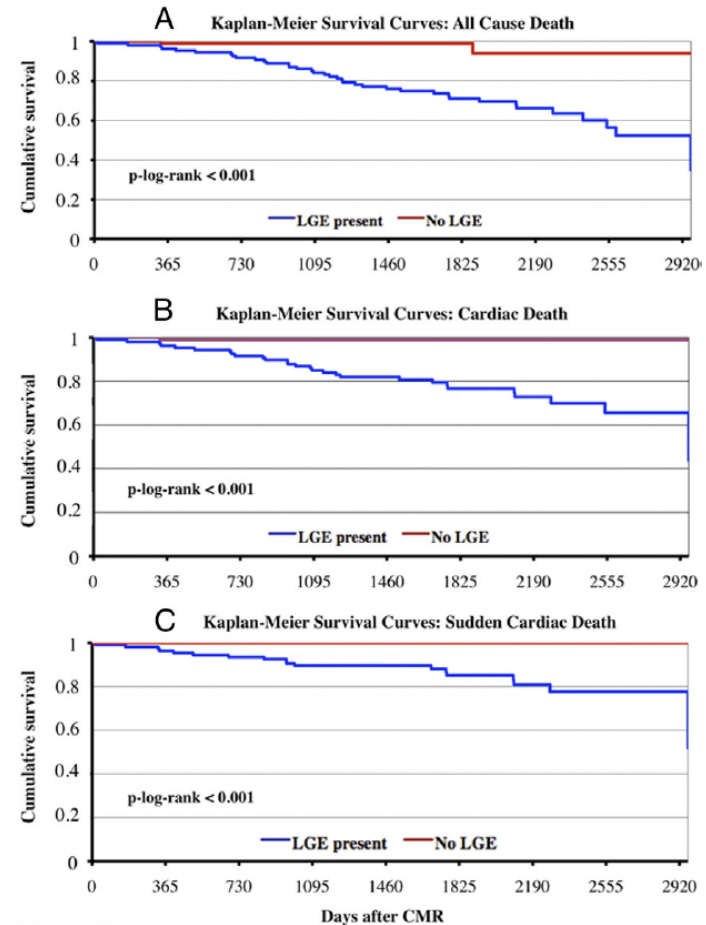
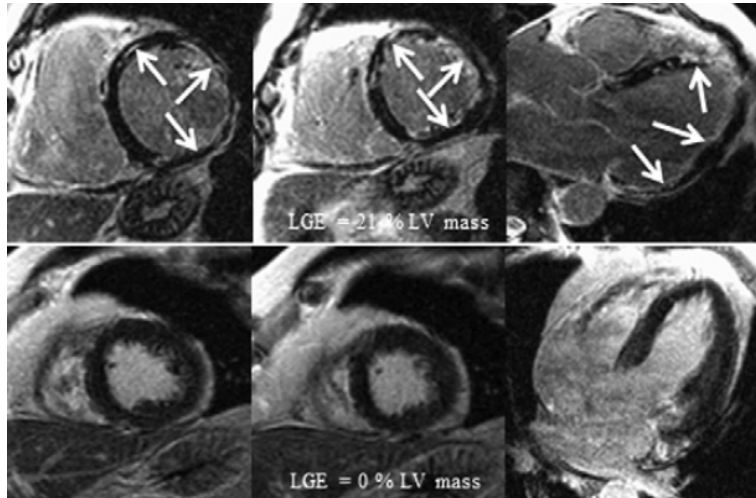
**podezření na zánět ano, ale nízká senzitivita
bez možnosti určení charakteru zánětu
bez možnosti průkazu etiol. agens v myokardu**

MRI a prognostická stratifikace

Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis

Predictors of Mortality and Incomplete Recovery

Stefan Grün, MD,* Julia Schumm, MD,* Simon Greulich, MD,* Anja Wagner, MD,†
Steffen Schneider, PhD,‡ Oliver Bruder, MD,‡ Eva-Maria Kispert, RN,* Stephan Hill, MD,*
Peter Ong, MD,* Karin Klingel, MD,§ Reinhardt Kandolf, MD,§ Udo Sechtem, MD,*
Heiko Mahrholdt, MD*



Results

We found a relevant long-term mortality in myocarditis patients (19.2% all cause, 15% cardiac, and 9.9% sudden cardiac death [SCD]). The presence of late gadolinium enhancement (LGE) yields a hazard ratio of 8.4 for all-cause mortality and 12.8 for cardiac mortality, independent of clinical symptoms. This is superior to param-

Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation



Expert Recommendations

Vanessa M. Ferreira, MD, DPHIL,^a Jeanette Schulz-Menger, MD,^b Godtfred Holmvang, MD,^c Christopher M. Kramer, MD,^d Iacopo Carbone, MD,^e Udo Sechtem, MD,^f Ingrid Kindermann, MD,^g Matthias Gutberlet, MD,^h Leslie T. Cooper, MD,ⁱ Peter Liu, MD,^j Matthias G. Friedrich, MD^{k,l,m}

JACC VOL. 72, NO. 24, 2018

DECEMBER 18, 2018:3158-76

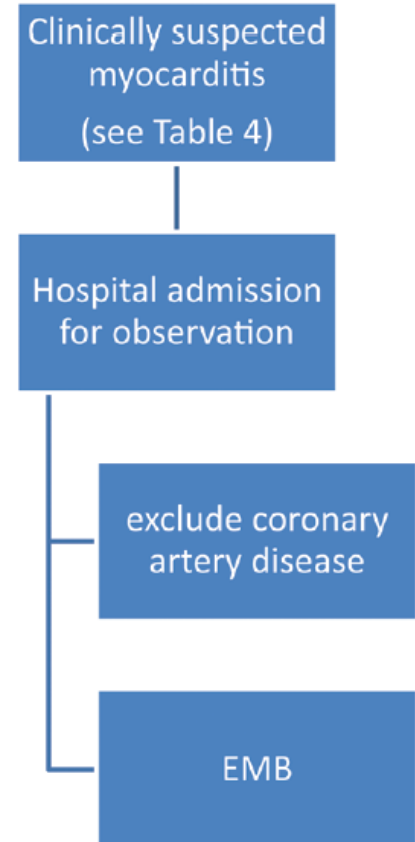
TABLE 3 Updated Recommendations of CMR Criteria of Myocardial Inflammation

Original Lake Louise Criteria I (Any 2 Out of 3)	Updated Lake Louise Criteria II (2 Out of 2)
Main criteria	
T2-weighted imaging Regional* high T2 SI <i>or</i> Global T2 SI ratio ≥ 2.0 † in T2W CMR images	T2-based imaging Regional* high T2 SI <i>or</i> Global T2 SI ratio ≥ 2.0 † in T2W CMR images <i>or</i> Regional or global increase of myocardial T2 relaxation time†
Early gadolinium enhancement SI ratio myocardium/skeletal muscle (EGE ratio) of ≥ 4.0 † in EGE images	T1-based imaging Regional or global increase of native myocardial T1 relaxation time or ECV†† <i>or</i> Areas with high SI in a nonischemic distribution pattern in LGE images
Late gadolinium enhancement Areas with high SI in a nonischemic distribution pattern in LGE images	
Supportive criteria	
Pericardial effusion in cine CMR images	Pericardial effusion in cine CMR images <i>or</i> High signal intensity of the pericardium in LGE images, T1-mapping or T2-mapping <i>or</i> T1 mapping or T2 mapping
Systolic LV wall motion abnormality in cine CMR images	Systolic LV wall motion abnormality in cine CMR images

† T1 - edema (intra or extra-cellular), hyperemia/capillary leak, necrosis, fibrosis
EGE - hyperemia, capillary leak
LGE - necrosis, fibrosis, (extracellular acute edema)
† ECV - edema (extracellular), hyperemia/capillary leak, necrosis, fibrosis

- **definitivní dg. vyžaduje histologický resp. imunohistochemický průkaz zánětu srdečního svalu**
- **za zlatý standard v diagnostice myokarditid je pokládána EMB**

Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

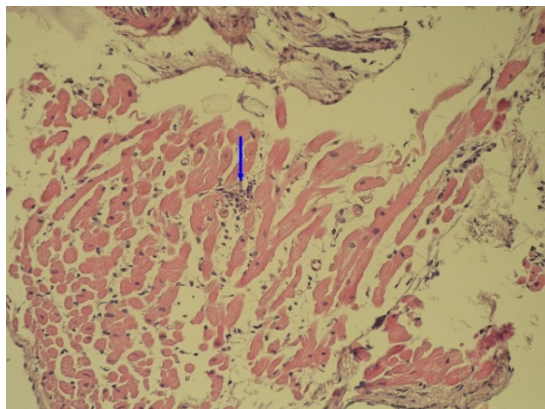


Recommendation

10. All patients with clinically suspected myocarditis should be considered for selective coronary angiography and EMB.

11. Tissue obtained from EMB should be analysed using histology, immunohistochemistry, and viral PCR (on heart tissue and a blood sample).

Histologická kritéria



Myocarditis

A histopathologic definition and classification

H. Thomas Aretz, M.D., Department of Pathology, Lahey Clinic Medical Center, Burlington, Massachusetts, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Margaret E. Billingham, M.D., Department of Pathology, Stanford University Medical Center, Palo Alto, California

William D. Edwards, M.D., Department of Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Stephen M. Factor, M.D., Department of Pathology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

John T. Fallon, M.D., Ph.D., Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

John J. Fenoglio, Jr., M.D., Department of Pathology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York

Eckhardt G. J. Olsen, M.D., Department of Histopathology, National Heart Hospital, and Cardiothoracic Institute, London, England

Frederick J. Schoen, M.D., Ph.D., Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Am J Cardiovasc Pathol. 1987 Jan;1(1):3-14

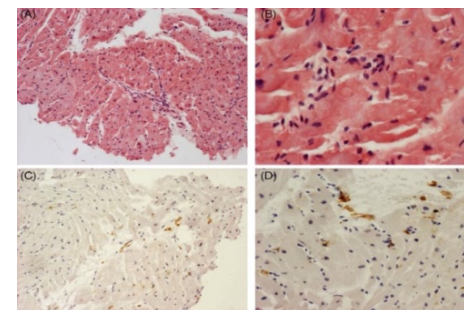
- **Zánětlivý infiltrát s nekrózou myocytů - myokarditida**
- **Zánětlivý infiltrát bez poškození myocytů - hraniční myokarditida**
- **Nepřítomnost zánětlivé infiltrace - nejde o myokarditidu**
- **Kontrolní EMB: perzistující, hojící se, vyhojená (s / bez fibrózy)**

nízká senzitivita (jen 10% nemocných v MTT potvrzeno jako myokarditida)

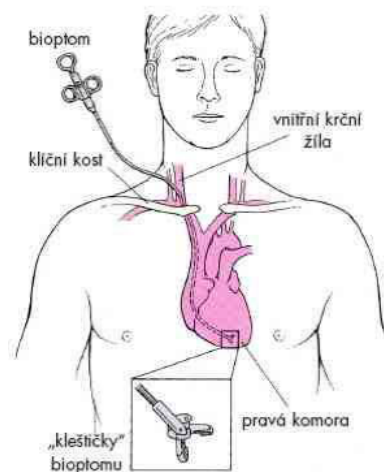
Imunohistologická kritéria

Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

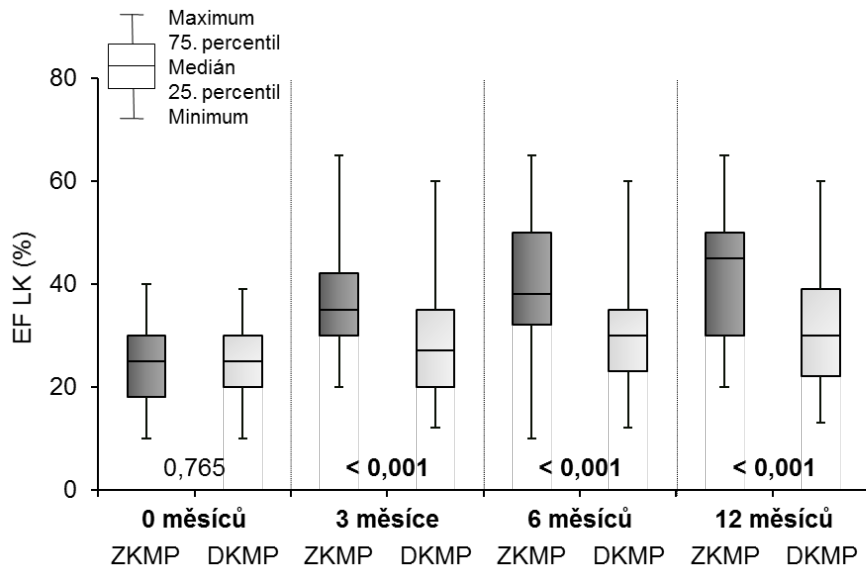
Alida L. P. Caforio^{1†*}, Sabine Pankuweit^{2†}, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Helö⁸, Stephane Heymans⁹, Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Ales Linhart¹², Bernhard Maisch², William McKenna¹³, Jens Mogensen¹⁴, Yigal M. Pinto¹⁵, Arsen Ristic¹⁶, Heinz-Peter Schultheiss¹⁷, Hubert Seggewiss¹⁸, Luigi Tavazzi¹⁹, Gaetano Thiene⁴, Ali Yilmaz²⁰, Philippe Charron²¹, and Perry M. Elliott¹³



- **> 7 CD3+ /mm²**
a současně
- **> 14 LCA+ /mm²**
a současně
- **< 4 CD68+ /mm²**

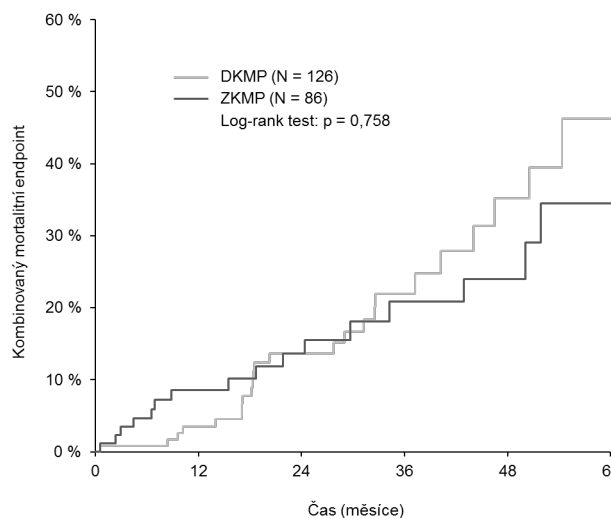


Vliv přítomnosti zánětu v myokardu na vývoj EF LK a prognózu



Ve skupině se zánětem (ZKMP) došlo k většímu zlepšení EF LK než ve skupině bez zánětu (DKMP)

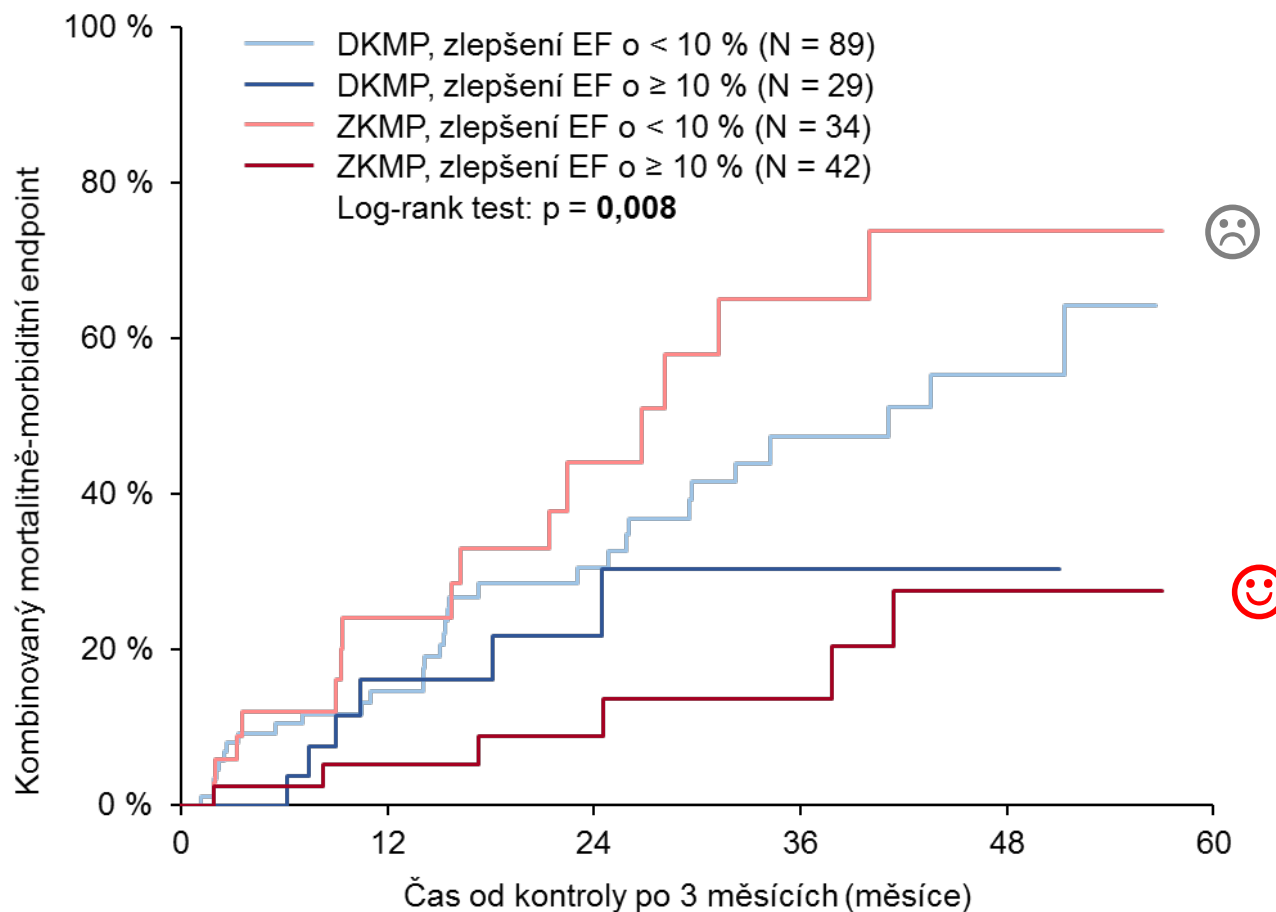
ale hlediska prognózy se obě skupiny (ZKMP a DKMP) nelišily!



Výskyt kombinovaného mortalitního endpointu (95% IS)

	DKMP (N = 126)
6 měsíců	0,8% (0,0%; 2,3%)
1 rok	3,5% (0,1%; 6,8%)
2 roky	13,6% (6,6%; 20,5%)
3 roky	21,9% (12,5%; 31,3%)
4 roky	35,2% (20,9%; 49,4%)
5 let	46,2% (27,6%; 64,9%)
	ZKMP (N = 86)
6 měsíců	4,7% (0,2%; 9,1%)
1 rok	8,5% (2,5%; 14,6%)
2 roky	13,6% (5,6%; 21,6%)
3 roky	20,8% (10,0%; 31,6%)
4 roky	24,0% (12,0%; 36,0%)
5 let	34,5% (17,5%; 51,6%)

Vliv přítomnosti zánětu v myokardu a časné změny EF LK na prognózu

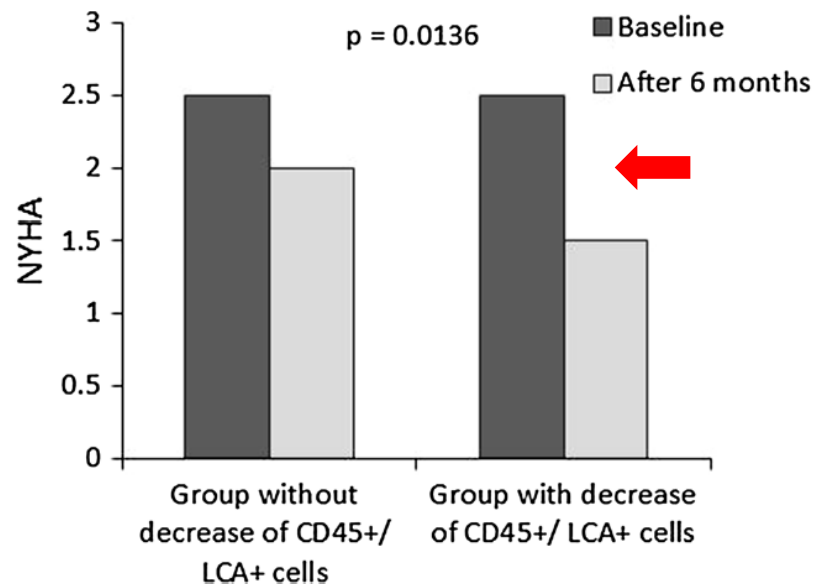
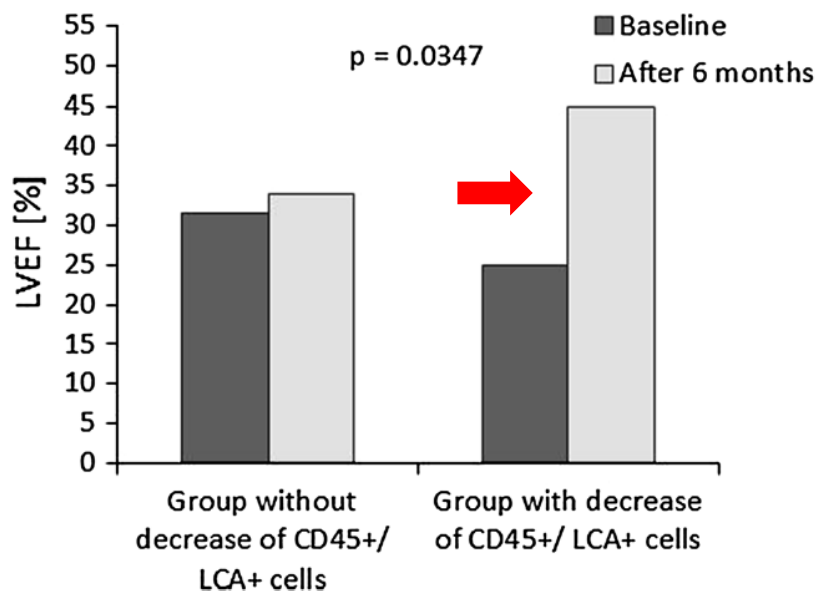


Skupina ZKMP s časným zlepšením EF LK měla nejlepší prognózu
 Skupina ZKMP bez časného zlepšení EF LK měla nejhorší prognózu

Změny v EMB a další vývoj onem.

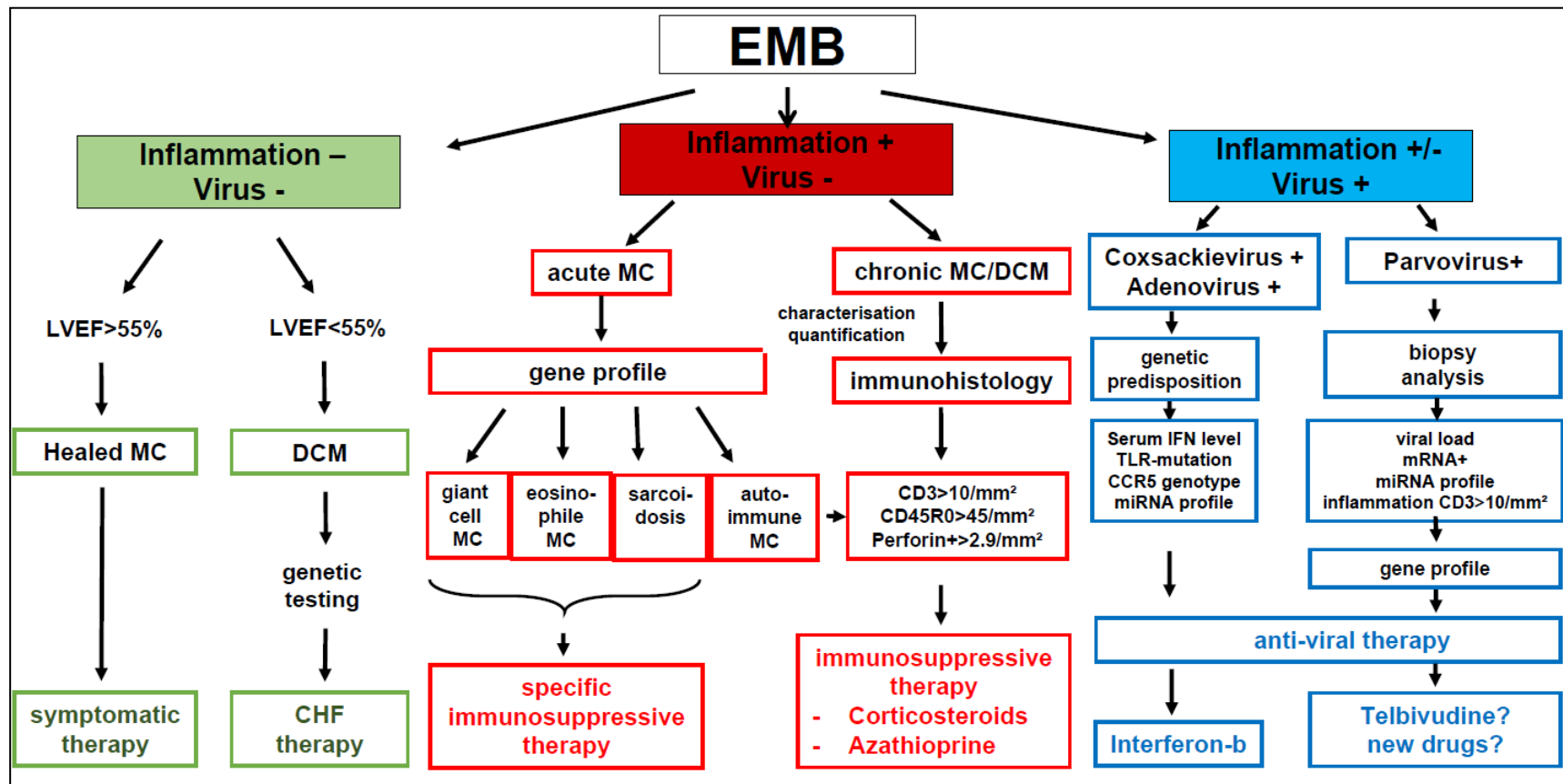
Correlations of the changes in bioptic findings
with echocardiographic, clinical and laboratory parameters
in patients with inflammatory cardiomyopathy

Jan Krejci · Petr Hude · Hana Poloczková ·
Vita Zampachová · Radka Štepanová ·
Tomas Freiburger · Eva Němcová · Lenka Špinarová

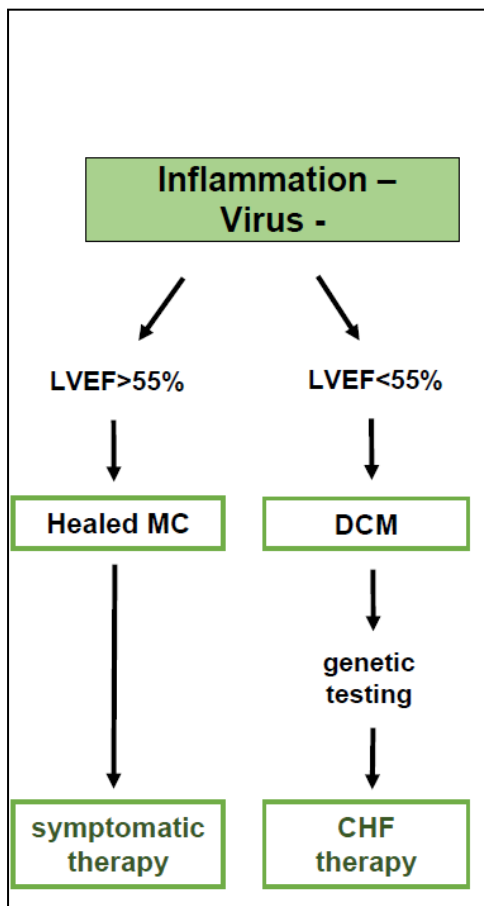


- **Skupina s ústupem zánětlivé infiltrace v kontrolní EMB měla výraznější zlepšení EF LK a třídy NYHA**

Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?



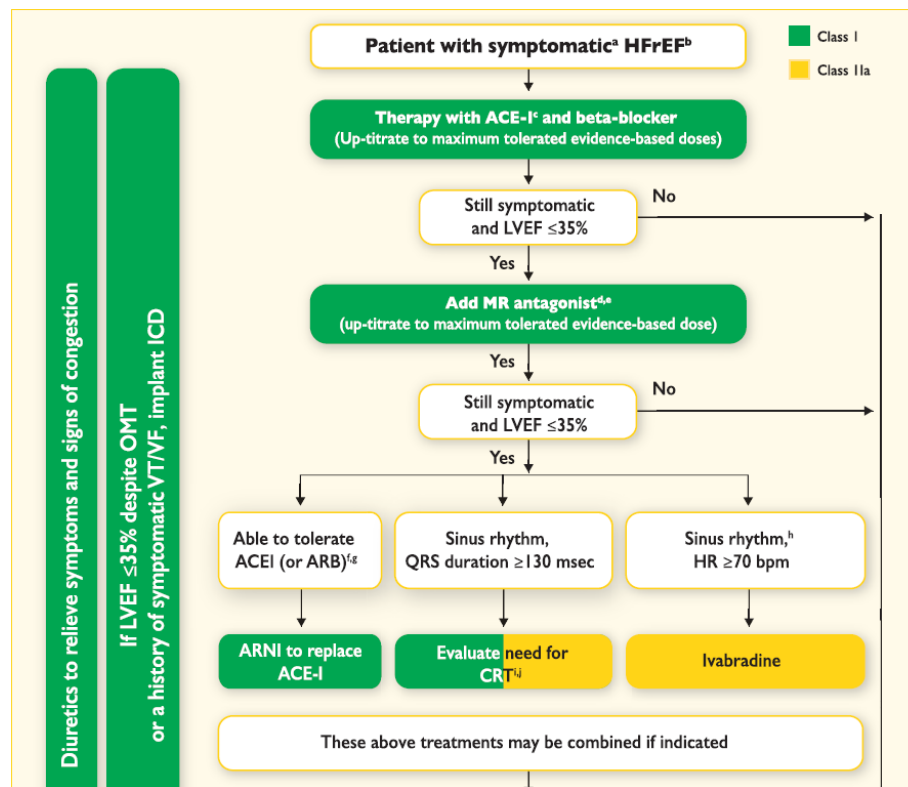
Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?



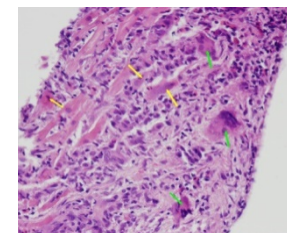
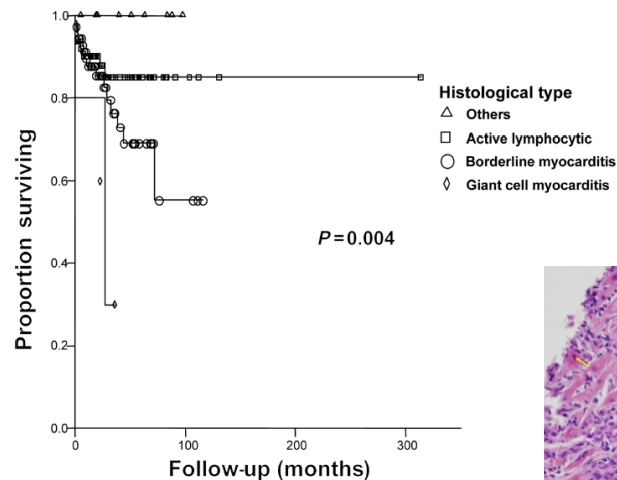
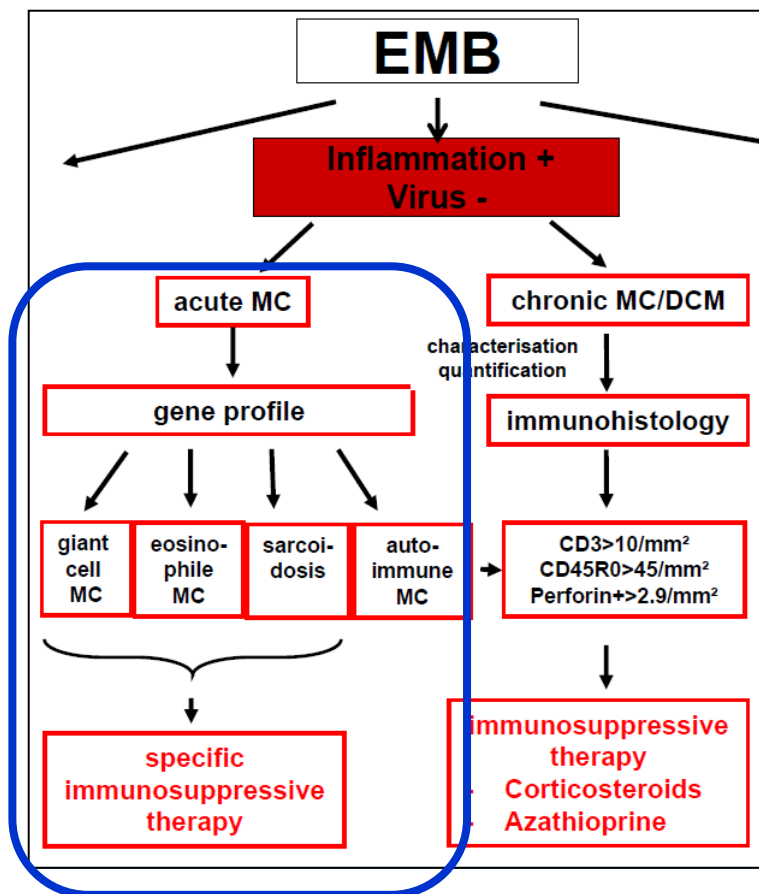
2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

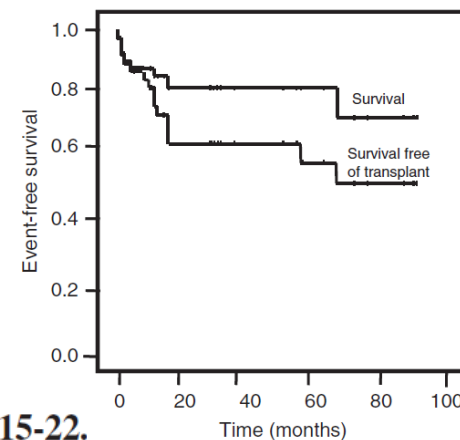
Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC



Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?



Eur Heart J 2007;28:1326–1333.



Circ Heart Fail. 2013;6:15-22.

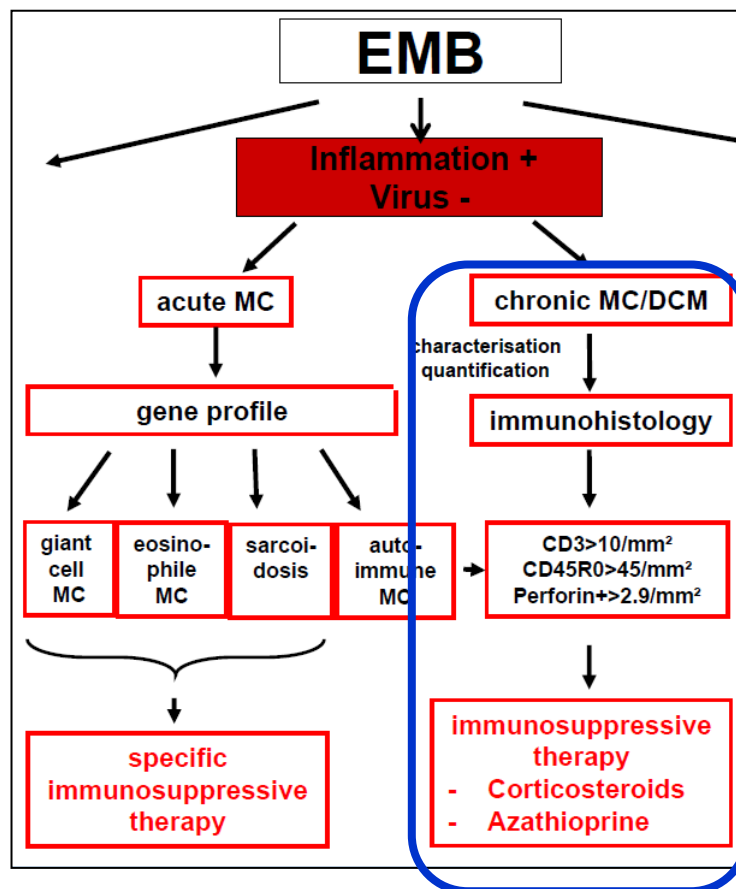
Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

Alida L. P. Caforio^{1†*}, Sabine Pankuweit^{2†}, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Heliö⁸, Stephane Heymans⁹, Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Ales Linhart¹², Bernhard Maisch², William McKenna¹³, Jens Mogensen¹⁴, Yigal M. Pinto¹⁵, Arsen Ristic¹⁶, Heinz-Peter Schultheiss¹⁷, Hubert Seggewiss¹⁸, Luigi Tavazzi¹⁹, Gaetano Thiene⁴, Ali Yilmaz²⁰, Philippe Charron²¹, and Perry M. Elliott¹³

Recommendations

21. Immunosuppression should be started only after ruling out active infection on EMB by PCR.
22. Based on experience with non-cardiac autoimmune disease, the task group recommends consideration of immunosuppression in proven autoimmune (e.g. infection-negative) forms of myocarditis, with no contraindications to immunosuppression, including giant cell myocarditis, cardiac sarcoidosis, and myocarditis associated with known extra-cardiac autoimmune disease.^{10,99}
23. Steroid therapy is indicated in cardiac sarcoidosis in the presence of ventricular dysfunction and/or arrhythmia and in some forms of infection-negative eosinophilic or toxic myocarditis with heart failure and/or arrhythmia.
24. Immunosuppression may be considered, on an individual basis, in infection-negative lymphocytic myocarditis refractory to standard therapy in patients with no contraindications to immunosuppression.

Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?



Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

Alida L. P. Caforio^{1*}, Sabine Pankuweit^{2†}, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Heliö⁸, Stephane Heymans⁹, Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Ales Linhart¹², Bernhard Maisch², William McKenna¹³, Jens Mogensen¹⁴, Yigal M. Pinto¹⁵, Arsen Ristic¹⁶, Heinz-Peter Schultheiss¹⁷, Hubert Seggewiss¹⁸, Luigi Tavazzi¹⁹, Gaetano Thiene⁴, Ali Yilmaz²⁰, Philippe Charron²¹, and Perry M. Elliott¹³

Recommendations

21. Immunosuppression should be started only after ruling out active infection on EMB by PCR.
22. Based on experience with non-cardiac autoimmune disease, the task group recommends consideration of immunosuppression in proven autoimmune (e.g. infection-negative) forms of myocarditis, with no contraindications to immunosuppression, including giant cell myocarditis, cardiac sarcoidosis, and myocarditis associated with known extra-cardiac autoimmune disease.^{10,99}
23. Steroid therapy is indicated in cardiac sarcoidosis in the presence of ventricular dysfunction and/or arrhythmia and in some forms of infection-negative eosinophilic or toxic myocarditis with heart failure and/or arrhythmia.
24. Immunosuppression may be considered, on an individual basis, in infection-negative lymphocytic myocarditis refractory to standard therapy in patients with no contraindications to immunosuppression.

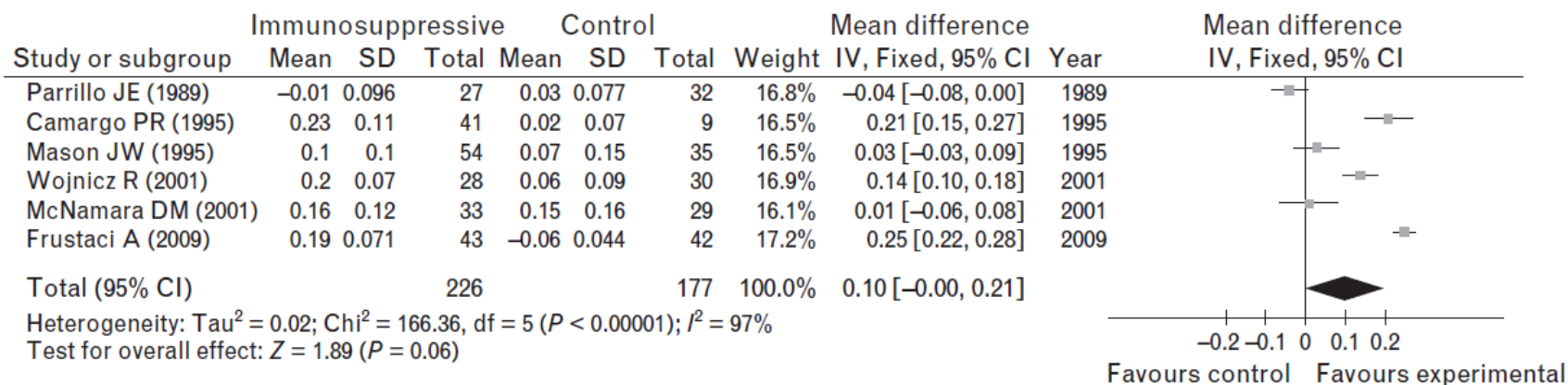
Lymfocytární myokarditida

Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials

Cong Lu^a, Fang Qin^a, Yafei Yan^a, Tong Liu^a, Jing Li^b and Hang Chen^a

- 9 studií (celkem 342 nemocných léčených IS a 267 léčených HF-th)

Vývoj LVEF

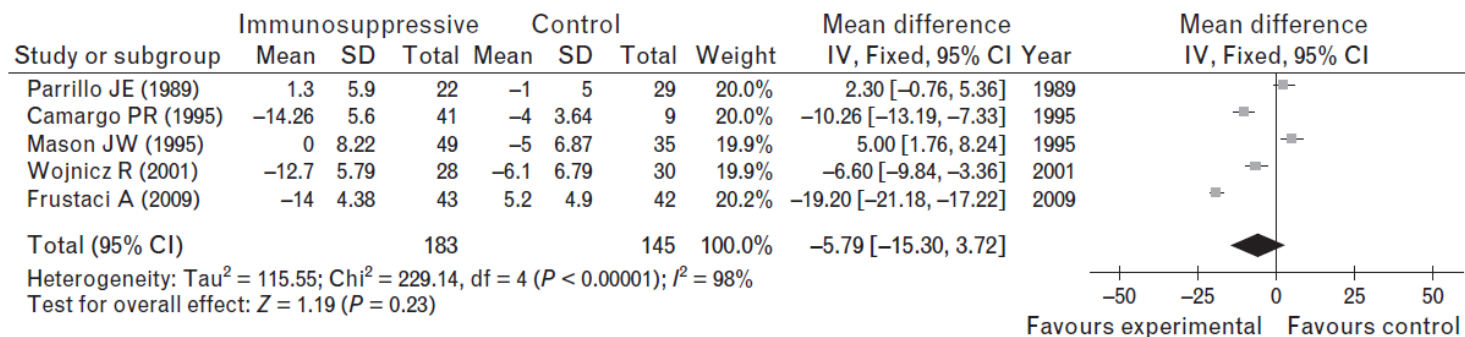


Immunosuppressive treatment versus conventional treatment on the outcome of long-term left ventricular ejection fraction (LVEF).

Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials

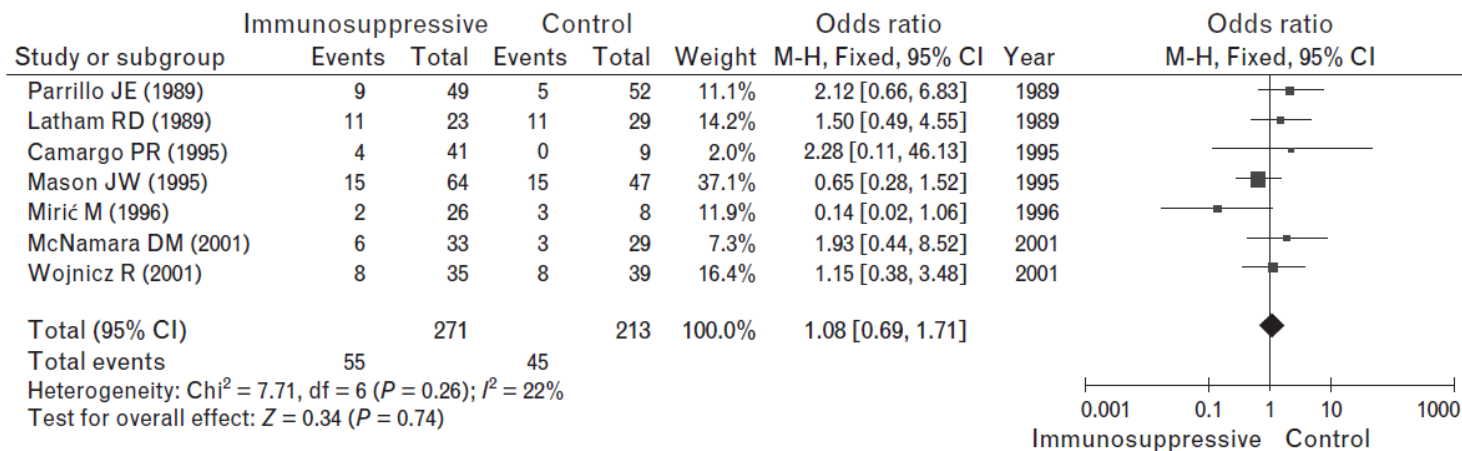
Cong Lu^a, Fang Qin^a, Yafei Yan^a, Tong Liu^a, Jing Li^b and Hang Chen^a

Vývoj LVEDD



Immunosuppressive treatment versus conventional treatment on the outcome of long-term left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD).

Prognóza



Immunosuppressive treatment versus conventional treatment on the outcome of rate of death or transplantation. Size of squares corresponds to the

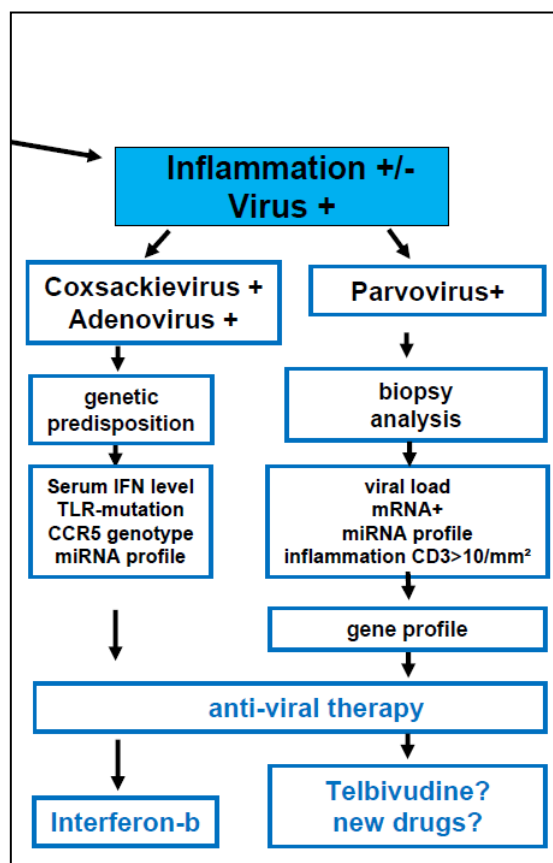
Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials

Cong Lu^a, Fang Qin^a, Yafei Yan^a, Tong Liu^a, Jing Li^b and Hang Chen^a

Závěry práce:

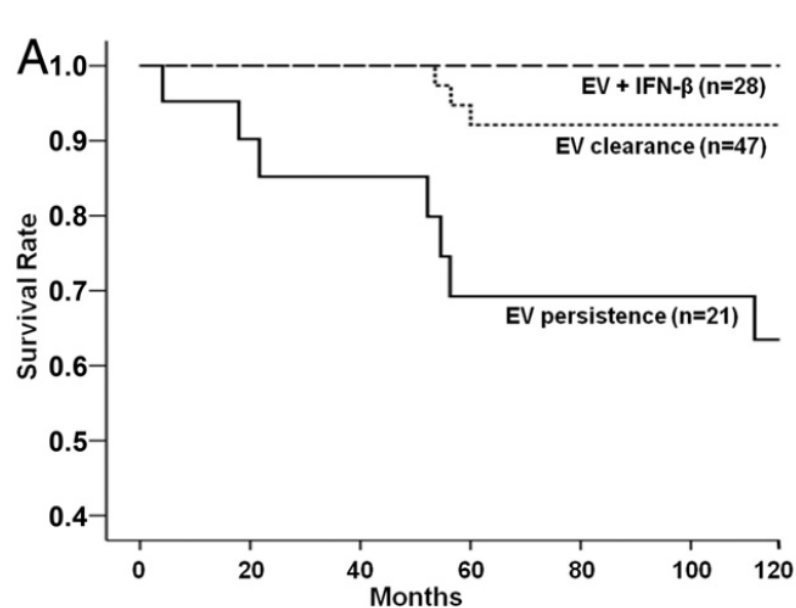
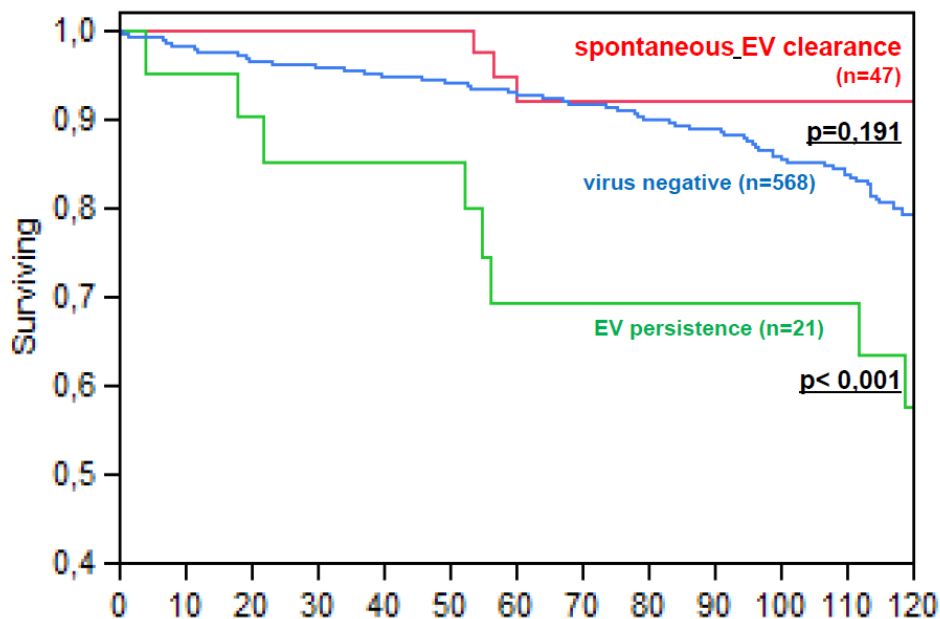
- **imunopresivní léčba nemá vliv na mortalitu či nutnost srdeční transplantace**
- **naopak má příznivý efekt na zlepšení systolické funkce a geometrii LK**
- **může být zvažována jako doplněk konvenční léčby, pokud tato není efektivní**

Jaké jsou terapeutické možnosti založené na výsledku EMB?



Protivirová léčba

Interferon-Beta Improves Survival in Enterovirus-Associated Cardiomyopathy



Protivirová léčba

Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy

Heinz-Peter Schultheiss^{1,2} · Cornelia Piper³ · Olaf Sowade⁴ · Finn Waagstein⁵ · Joachim-Friedrich Kapp⁴ · Karl Wegscheider⁶ · Georg Groetzbach⁴ · Matthias Pauschinger^{1,7} · Felicitas Escher^{1,2} · Eloisa Arbustini⁸ · Harald Siedentop⁴ · Uwe Kuehl^{1,2}

Response variable	Treatment effect	
	Odds ratio IFN- β -1b vs. Placebo (adjusted for strata)	<i>p</i> (two-sided)
Overall response (virus elimination, primary)	2.33	0.0487
NYHA improvement		
Week 0–12	3.19	0.013
Week 0–24	2.08	0.073

- **IFN- β -1b vede ke snížení virové nálože**
- **Má pozitivní efekt na kvalitu života a NYHA klasifikaci**
- **Nemá vliv na vývoj LVEF**

Protivirová léčba

- **Neexistuje evidence o obecném profitu protivirové léčby**
- **IFN- β -1b vede ke snížení virové nálože zejména u enterovirů, jeho efekt u nejčastěji se vyskytujících PVB19 je velmi sporný**
- **Jde o „off-label“ indikaci**

Léčba myokarditid / ZKMP

Recommendations

14. Patients with a life-threatening presentation should be sent to specialized units with capability for haemodynamic monitoring, cardiac catheterization, and expertise in EMB.
15. In patients with haemodynamic instability, a mechanical cardio-pulmonary assist device may be needed as a bridge to recovery or to heart transplantation.
16. Cardiac transplantation should be deferred in the acute phase, because recovery may occur, but can be considered for haemodynamically unstable myocarditis patients, including those with giant cell myocarditis, if optimal pharmacological support and mechanical assistance cannot stabilize the patient.

17. Management of ventricular dysfunction should be in line with current ESC guidelines on heart failure.

18. ICD implantation should be deferred until resolution of the acute episode.

19. Arrhythmia management outside the acute phase should be in line with current ESC guidelines on arrhythmia and device implantation.

Léčba arytmií u myokarditid

2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)

Anti-arrhythmic therapy should be considered in patients with symptomatic non-sustained or sustained VT during the acute phase of myocarditis.	IIa	C
The implant of an ICD or pacemaker in patients with inflammatory heart diseases should be considered after resolution of the acute episode.	IIa	C
A wearable defibrillator should be considered for bridging until full recovery or ICD implantation in patients after inflammatory heart diseases with residual severe LV dysfunction and/or ventricular electrical instability.	IIa	C

ICD implantation may be considered earlier in patients with giant cell myocarditis or sarcoidosis who had haemodynamically compromising sustained VA or aborted cardiac arrest, due to adverse prognosis of these conditions, if survival >1 year with good functional status can be expected.	IIb	C
--	------------	----------

Přístrojová léčba arytmií by měla být indikována až po odeznění akutní fáze myokarditidy

Léčba arytmií u myokarditid

Shocks after implantable cardioverter-defibrillator implantation in idiopathic cardiomyopathy patients: a myocardial biopsy study

Erdal Safak^{1,2} · Giuseppe D'Ancona^{1,2} · Heinz-Peter Schultheiss³ · Uwe Kühl³ · Stephan Kische^{1,2} · Hilmi Kaplan^{1,2} · Hüseyin Ince^{1,2} · Jasmin Ortak^{1,2}

	No shock	Appropriate shock	<i>p</i> value
N	170	70	
Age in years	55 ± 13.9	55 ± 11.9	0.9
Impl-LVEF (%)	29.3 ± 11.5	31.8 ± 12.8	0.1
LVEF FU (%)	41 ± 14.9	36.9 ± 14.9	0.06
Impl-LVDD (mm)	66.6 ± 10.0	67.6 ± 13.7	0.5
LVDD-FU (mm)	60.5 ± 10.0	65.4 ± 14.6	0.02
Impl-sysPAP (mmHg)	36.2 ± 11.7	35.1 ± 10.2	0.6
SysPAP-FU (mmHg)	35.6 ± 14.3	38.6 ± 11.9	0.2
Impl-LAD (mm)	45.4 ± 7.5	46.8 ± 7.2	0.2
EMB fibrosis	51.7%	69.6%	0.1
EMB inflammation	59.4%	44.1%	0.08
EMB viral	60.7%	50.6%	0.7
EMB viral myocarditis	39.4%	35.5%	0.6
EMB autoimmune myocarditis	32.5%	31.8%	0.9
EMB viral DCM	31.0%	36.4%	0.6

Léčba arytmií u myokarditid

Shocks after implantable cardioverter-defibrillator implantation in idiopathic cardiomyopathy patients: a myocardial biopsy study

Erdal Safak^{1,2} · Giuseppe D'Ancona^{1,2} · Heinz-Peter Schultheiss³ · Uwe Kühl³ ·
Stephan Kische^{1,2} · Hilmi Kaplan^{1,2} · Hüseyin Ince^{1,2} · Jasmin Ortak^{1,2}

Table 3 Determinants of adequate and inappropriate shock

	OR	<i>p</i> value	95% CI
Determinants appropriate shock			
Inflammation	0.4	0.04	0.1–0.9
Secondary prophylaxis	3.4	0.009	1.3–8.8
Rate of LVEF% improvement	0.98	0.4	0.94–1.02
Follow-up LVDD	1.0	0.7	0.96–1.05
Determinants inappropriate shock			
Age	0.94	0.003	0.90–0.98
QRS	0.99	0.3	0.97–1.01
Fibrosis	0.8	0.8	0.1–4.6
Viral DCM	3.5	0.1	0.6–18.4
Secondary prophylaxis	2.1	0.2	0.6–7.4

Přítomnosti myokarditidy snižuje riziko adekvátního výboje ICD.

Závěry

- **Diagnostika myokarditid/zánětlivých kardiomyopatií není ani dnes jednoduchá a vyžaduje komplexní armamentárium diagnostických metod.**
- **V této oblasti existuje jen velmi málo dat z klinických studií, takže léčba vychází často z konsensu expertů.**
- **Nicméně stanovení správné dg je podstatné pro režimová opatření a také pro načasování dalších léčebných kroků (ICD, CRT, HTx).**

Závěry

- **U některých podtypů myokarditid je relativně slušná evidence o významu specifické léčby (GCM, srd. sarkoidóza, EoM, AiM).**
- **Existuje řada teoretických konceptů, podle kterých by specifická terapie mohla být užitečná i u jiných běžnějších typů myokarditid, ale evidence je rozporuplná či chybí.**



Děkuji za pozornost!