

Lunge am häufigsten befallen

Diagnostik und Therapie der Sarkoidose

Die Sarkoidose (Morbus Boeck) ist eine systemische inflammatorische Erkrankung, die meist die Lunge betrifft, sich aber auch in anderen Organen ausbreiten kann. Diese entzündliche Erkrankung ist oft eine differenzialdiagnostische Herausforderung: Die genaue Ursache der Sarkoidose ist immer noch unbekannt, und es existiert keine spezifische Therapie. Auch fehlen valide Marker zur Diagnostik und Aktivitätsbestimmung. Als Erstlinientherapie gelten weiterhin Kortikosteroide.

Eva Lücke

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Erkrankung, bei der sich bestimmte knötchenförmige Gewebeneubildungen (Granulome) in einem Organ nachweisen lassen (vgl. *Kasten 1*). Eine spezifische Infektion als Ursache, vor allem eine Tuberkulose, sollte man sicher ausschließen können. Granulome können bei verschiedenen Erkrankungen auftreten (vgl. *Kasten 2*). Auch Medikamente (Zytokine wie IFN- α , - γ und - β , Anti-TNF-Therapien, Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Anti-CTLA-4 [CTLA: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein] und Anti-PD-L1-Antikörper [PD-L1: programmed cell death 1 ligand 1], antiretrovirale Therapien, BRAF-Inhibitoren u. a.) können eine granulomatöse Reaktion auslösen (1).

Unterschiedliche Verläufe

Die Sarkoidose kann sich als akute Verlaufsform (Löfgren-Syndrom) mit bihilärer Lymphadenopathie, Arthritis und Erythema nodosum zeigen. Auch gibt es chronische bis subchronische Verläufe. Vergleichsweise selten ist das Heerfordt-Syndrom (u. a. mit Fieber, Xerostomie, Uveitis anterior, Parotitis, Fazialisparese). Sarkoidose kann praktisch jedes Organ betreffen.

Die Erkrankung ist in ihrem klinischen Verlauf nicht vorhersehbar. Typischerweise ist die Lunge mit 89 bis 99 Prozent (1) am häufigsten betroffen (vgl. *Abbildung 1*). Klinisch präsentiert sich ein pulmonaler Befall unter anderem mit Husten und Luftnot. In der Lungenfunktion können sich sowohl eine Restriktion als auch eine eingeschränkte Diffusionskapazität zeigen. Man unterscheidet 5 röntgenologische Typen mit unterschiedlicher Prognose (*Tabelle*), wobei es sich hier nicht um chronologisch aufeinanderfolgende Stadien handelt. Trotz intensiver Forschung ist die Ätiologie der Sarkoidose bis heute unbekannt, was unter anderem der Diversität der Krankheitsformen, den multiplen möglichen Organbeteiligungen und den individuell verschiedenen Krankheitsaktivitäten und -verläufen geschuldet ist. Die Neuerkrankungsrate verläuft unterschiedlich und hängt von Geschlecht, Alter und ethnischer Zugehörigkeit ab (2). In der afroamerikanischen Bevölkerung ist die Inzidenz am höchsten (3, 4), in Asien am geringsten (6, 7). In Schweden hat zirka ein Drittel der Patienten die akute Verlaufsform des Löfgren-Syndroms, bei

MERKSÄTZE

- ▶ Die Sarkoidose ist eine entzündliche Erkrankung unbekannter Ursache, die durch Granulombildung in betroffenen Organen gekennzeichnet ist.
- ▶ Die Patienten leiden häufig an Husten, Atemnot, Brustschmerzen und ausgeprägter Müdigkeit.
- ▶ Die Therapie hängt vom betroffenen Organ, von der Schwere und der Aktivität ab.
- ▶ Der Mangel an kausal wirksamen Therapieoptionen und das Fehlen valider Prädiktoren tragen dazu bei, dass die Sarkoidose eine schwer zu behandelnde Krankheit ist.



Abbildung: CT-Thorax: Darstellung einer Sarkoidose (Röntgentyp 2) mit mediastinaler Lymphknotenvergrößerung und Parenchyminfiltration (© E. Lücke)

Kasten 1:

Kasuistik: Luftnot, Gewichtsverlust und Husten

Ein 39-jähriger Patient stellt sich mit zunehmender Belastungsdyspnoe und einem ungewollten Gewichtsverlust von 12 kg vor. Zudem ist ein unproduktiver Reizhusten feststellbar. An Vorerkrankungen liegt seit der Kindheit ein allergisches Asthma vor, das medikamentös gut behandelt wird. Bei der Mutter des Patienten ist eine Sarkoidose (Röntgentyp 4) bekannt. Lungenfunktionell zeigt sich bei ihm eine leichte Restriktion mit eingeschränkter Diffusionskapazität. Im Röntgenthorax sieht man eine bihiläre Lymphadenopathie. Die Thorax-CT zeigt eine Sarkoidose (Abbildung). Zur Befundsicherung erfolgen eine Bronchoskopie und eine Punktion der mediastinalen Lymphknoten. Sowohl dort als auch im Lungenparenchym kann eine nicht nekrotisierende, epitheloidzellige granulomatöse Entzündung gesichert werden. Zudem zeigt sich eine lymphozytäre Alveolitis. Eine Erregerasservierung gelingt nicht, auch der QuantiFERON®-Test ist negativ. Zur Umfelddiagnostik erfolgen eine transthorakale Echokardiografie und ein Langzeit-EKG mit unauffälligem Befund, ausserdem eine Abdomensonografie, eine augenärztliche Vorstellung und eine umfassende Labor- und Urindiagnostik zum Ausschluss einer renalen oder hepatischen Mitbeteiligung. Bei Krankheitslast und eingeschränkter Diffusionskapazität wird die Therapie mit 40 mg Prednisolon per os 1-mal täglich eingeleitet und kann nach 6 Monaten ausgeschlichen werden. Der Patient ist nachfolgend beschwerdefrei und stellt sich halbjährlich zur Kontrolle vor.

asiatischen und schwarzafrikanischen Patienten kommt diese eher nicht vor (8). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 40 bis 55 Jahren, Männer erkranken etwas früher (mit 30 bis 50 Jahren), Frauen eher später (mit 50 bis 60 Jahren) (5, 7). Die globale Mortalität der Sarkoidose liegt bei 9 bis 14 Fällen pro 1000 Personenjahre, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 93 bis 95 Prozent (9–11). Studien zeigen, dass das Sarkoidoserisiko bei bestimmten Expositionen erhöht ist (diverse Umweltfaktoren wie Schimmelbelastung oder Insektizide) (12). 2016 kamen Esteves et al. (13) in einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass die Sarkoidose mit Infektionen assoziiert ist. Hier spielen Propionibacterium acnes, Mykobakterien, Borrelien und humanes Herpesvirus 8 eine Rolle. Keinen Zusammenhang gab es mit Rickettsien, Chlamydia pneumoniae und Epstein-Barr-Virus. Man nimmt also an, dass bestimmte Umweltfaktoren (u. a. mikrobielle Bioaerosole, anorganische Materialien u. Ä.) ein Trigger für Inflammation bei genetisch prädisponierten Personen sind und es zu einer gesteigerten Immunantwort der Th1-Helferzellen kommt.

Die Haut ist mit 16 bis 32 Prozent (1) das von Sarkoidose am zweithäufigsten befallene Organ, was sich unter anderem durch Papeln, Knötchen, Erythema nodosum und Lupus pernio zeigt. Ein Leberbefall (12–20%) (1) kann sich durch abdominelle Schmerzen und erhöhte Leberwerte äussern. Eine Mitbeteiligung der Augen wird in 5 bis 23 Prozent der Fälle (1) beobachtet. Seltener ist das Nervensystem beteiligt (3–9%) (1). Die neurologische Manifestation kann vielfältig sein und reicht von Fatigue, Kopfschmerzen und Schwindel bis zu Seh- und Hörverlusten, (Fazialis-)Paresen und Trigemineusneuralgie.

Eine Herzbeteiligung ist selten (2–5%) (1), aber klinisch bedeutend, da es zu Reizleitungsstörungen und Arrhythmien,

Kardiomyopathien und Synkopen kommen kann. Eine kardiale Sarkoidose ist zudem die zweithäufigste mit dieser entzündlichen Erkrankung assoziierte Todesursache (16). Zur kardialen Beteiligung veröffentlichten Skowasch et al. (15) einen praktikablen Diagnostikalgorithmus. Hier sollten ein 12-Kanal- und ein Langzeit-EKG sowie eine transthorakale Echokardiografie (u. a. regionale Kinetikstörungen und Aneurysmata) erfolgen. Zeigt das EKG Auffälligkeiten wie einen Schenkelblock, abnormale Q-Wellen und einen Atrioventrikular-(AV-)Block 2. oder 3. Grades, besteht der Verdacht auf eine kardiale Beteiligung. Typischer Befund für eine kardiale Sarkoidose in der Magnetresonanztomografie (MRT) ist hier vor allem das sogenannte «late enhancement», also ein verändertes Aussehen des Herzmuskels in der MRT. Bei unauffälliger kardialer MRT beziehungsweise FDG-PET (Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomografie-Computertomografie) ist eine kardiale Sarkoidose unwahrscheinlich.

Bei der Diagnostik der Sarkoidose sind die detaillierte Anamnese und die klinische Untersuchung zentral. Als weitere wichtige Kontrollen gelten der Lungenfunktionstest (mit Messung der Diffusionskapazität), gegebenenfalls die Spiroergometrie, der Röntgenthorax, falls nötig die CT und die Oberbauchsonografie. Auch die augenärztliche Untersuchung ist obligat. Bestätigt wird die Verdachtsdiagnose durch Gewebebiopsien. Die Bronchoskopie nimmt dabei eine zentrale Rolle ein. Gewebeproben lassen sich endoskopisch durch verschiedene Methoden gewinnen: mittels Schleimhautbiopsie, transbronchialer Zangenbiopsie oder Kryobiopsie zur Gewinnung von Lungenparenchym sowie mittels endobronchialen Ultraschalls mit Feinnadelpunktion von mediastinalen Lymphknoten. In seltenen Fällen kann auch die chirurgische Lungenbiopsie nötig werden.

Eine diagnostische Mediastinoskopie ist bei den aktuellen endoskopischen Verfahren mittlerweile vergleichsweise selten, kann aber durchaus bedeutsam sein. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) ist eine minimalinvasive Methode. In der Differenzialzytologie sieht man häufig eine lymphozytäre Alveolitis mit erhöhtem CD4/CD8-T-Zell-Quotienten. So konnten Ziegenhagen et al. (17) zeigen, dass dieser Quotient beim Löfgren-Syndrom und bei einem progredienten Krank-

Kasten 2:

Differenzialdiagnosen granulomatöser Erkrankungen

Tuberkulose

- ▲ nicht tuberkulöse («atypische») Mykobakteriose
- ▲ exogen allergische Alveolitis
- ▲ «Sarcoid like lesions»
- ▲ Berylliose
- ▲ Morbus Crohn
- ▲ granulomatöse Polyangiitis
- ▲ Fremdkörperreaktionen
- ▲ Churg-Strauss-Syndrom
- ▲ Pilzinfektionen
- ▲ Exposition gegenüber Metallen (z. B. Aluminium)
- ▲ medikamentenassoziiert

heitsgeschehen höher ist als bei einem stabilen Verlauf. Die BAL-Zelldifferenzierung ist jedoch nicht spezifisch für eine Sarkoidose.

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität existieren 2 Parameter: ACE (angiotensin-converting enzyme) und löslicher Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R). Diese Parameter sind jedoch unspezifisch, können bei vielen Patienten erhöht sein und dienen nicht der Diagnosestellung. Diese Faktoren haben in der Verlaufskontrolle beziehungsweise zur Aktivitätsbestimmung einen gewissen Stellenwert. Man sollte regelmäßig weitere Laborwerte kontrollieren, um mögliche Organbeteiligungen frühzeitig zu diagnostizieren. Kardiale Marker und Leberwerte spielen hier ebenso eine Rolle wie Elektrolyte und Retentionsparameter, um eine renale Beteiligung zu erkennen. Wichtig ist, eine Hyperkalzämie und -urie auszuschließen. Theoretisch kann es in allen Organen zu irreversiblen Schädigungen kommen.

Man unterscheidet auch den Schweregrad der Erkrankung und deren Aktivität. Die Schwere ist durch Symptome der jeweiligen Organdysfunktion gekennzeichnet. Diese können irreversibel oder persistierend – mit und ohne Aktivität – sein (18). Der Schweregrad der pulmonalen Sarkoidose reicht von zufällig entdeckten radiologischen Anomalien bei asymptomatischen Patienten bis zum therapieresistenten Endorganschaden. Prinzipiell hängt die Therapie der Sarkoidose vom betroffenen Organ, von der Schwere und der Aktivität ab (18).

Diagnose allein reicht nicht zur Therapieeinleitung

Obligate Behandlungsindikationen sind vor allem Organmanifestationen wie die kardiale Sarkoidose, die Neurosarkoidose, die Hyperkalzämie und die Nephrokalzinose. Auch eine sarkoidosebedingte, deutlich reduzierte Lebensqualität kann eine Therapie indizieren (1). Systemische Kortikosteroide kommen in der Erstlinienbehandlung zur Anwendung.

Die Dosierung beträgt 0,5 bis 0,75 mg/kg Körpergewicht für 4 Wochen, danach folgt eine Reduktion in 10-mg-Schritten pro Monat. Toleriert der Patient eine Dosisreduktion wegen seiner Beschwerden nicht, kann die Therapiedauer auch 6 bis 12 Monate betragen.

Lässt sich die Kortikosteroiddosis dauerhaft nicht auf < 10 mg/Tag reduzieren oder treten inakzeptable Nebenwirkungen auf, sollte der behandelnde Arzt Immunsuppressiva wie Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid oder Mycophenolat-Mofetil einsetzen (19). Bei Therapieansprechen sollte man das Kortikosteroid ausschleichen – zugunsten der Monotherapie mit einem Alternativpräparat. ▲

Dr. med. Eva Lücke

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische

Fakultät

Klinik für Pneumologie

D-39120 Magdeburg

Interessenlage: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in «doctors today» 6/2021. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin.

Literatur:

1. Grunewald J et al.: Sarcoidosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):45.
2. Judson MA et al.: The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2012;29(2):119-127.
3. Baughman RP et al.: Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(8):1244-1252.
4. Cozier YC et al.: Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. Chest. 2011;139(1):144-150.
5. Arkema EV et al.: Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. Eur Respir J. 2016;48(6):1690-1699.
6. Morimoto T et al.: Epidemiology of sarcoidosis in Japan. Eur Respir J. 2008;31(2):372-379.
7. Yoon HY et al.: Prevalence and incidence of sarcoidosis in Korea: a nationwide population-based study. Respir Res. 2018;19(1):158.
8. Grunewald J, Eklund A: Lofgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(4):307-312.
9. Gribbin J et al.: Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Thorax. 2006;61(11):980-985.
10. Park JE et al.: Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003-2015: A nationwide population-based study. Respir Med. 2018;144S:528-534.
11. Rossides M et al.: Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. Eur Respir J. 2018;51(2):1701815.
12. Newman LS et al.: A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(12):1324-1330.
13. Esteves T et al.: Is there any association between sarcoidosis and infectious agents? A systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2016;16(1):165.
14. Kirsten D: Sarkoidose: aktuelle Diagnostik und Therapie. Dtsch Med Wochenschr. 2013;138(11):537-541.
15. Skowasch D et al.: Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose: Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung (DGK). Pneumologie. 2020;74(1):24-34.
16. Kandolin R et al.: Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4(3):303-309.
17. Ziegenhagen MW et al.: Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. Eur Respir J. 2003;21(3):407-413.
18. Spagnolo P et al.: Pulmonary sarcoidosis. Lancet Respir Med. 2018;6(5):389-402.
19. Baughman RP et al.: Treatment of sarcoidosis. Clin Chest Med. 2008;29(3):533-548,ix-x.

Tabelle:

Röntgentypen der Sarkoidose

Röntgentyp	Röntgenologische Charakteristika	Prognose
0	keine sichtbaren Veränderungen	./.
1	bihiläre Lymphadenopathie	Remission in vielen Fällen
2	bihiläre Lymphadenopathie und Parenchyminfiltrationen	Remission möglich
3	Parenchyminfiltration ohne hiläre Lymphknotenvergrößerung im Röntgenbild	Remission in seltenen Fällen
4	fortgeschrittene Fibrose mit Honigwabern, Bronchiektasen, Bullae und Zysten	Dauerhafter Organschaden

modifiziert nach (14)