

Das Chamäleon unter den Systemerkrankungen

Die Sarkoidose

Dr. med. Lukas Graf^a, Prof. Dr. med. Thomas Geiser^b^a Espace Lungen- und Schlafmedizin, Biel; ^b Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Bern

Die Sarkoidose ist eine multisystemische Erkrankung unklarer Ursache, die hauptsächlich die Lunge betrifft und mit der Bildung von nichtnekrotisierenden, epitheloidzelligen Granulomen einhergeht. Diese Übersicht soll die Sarkoidose als Multisystemerkrankung beleuchten, die diagnostischen Schritte aufzeigen und die häufig schwierige Frage nach der Therapieindikation und -gestaltung klären.

Hintergrund

Sarkoidose stammt vom griechischen «sarkoidés» und bedeutet «fleischartig»; der Name spiegelt den immunologischen Prozess der Granulombildung mit Gewebeerdichtung wider. Erstmals beschrieben wurde die Krankheit 1899 durch den norwegischen Dermatologen Caesar Boeck (daher auch Morbus Boeck), der dermale Knoten mit Epitheloidzellen und Riesenzellen beschrieb und das klinische Bild damals «multiples benignes Hautsarkom» nannte. Die Erkrankung tritt vordergründig im jungen Erwachsenenalter auf (20–39 Jahre) [1] und zeigt eine geographische Häufung mit einer unterschiedlichen Prävalenz von 10–20/100 000 Personen [2–4]. So sind Afro-Amerikaner signifikant häufiger und auch schwerer betroffen als Weiße, zudem gibt es eine Häufung bei Personen nordeuropäischer und westindischer Abstammung. In der Schweiz wurden ebenfalls lokoregionale Unterschiede festgestellt bei einer Lebenszeitprävalenz von 121/100 000 für die Diagnose einer Sarkoidose und einer durchschnittlichen Inzidenz von 7/100 000 Einwohnern [52].

In $\frac{2}{3}$ der Fälle findet sich eine spontane Remission, bei $\frac{1}{3}$ zeigt sich eine Persistenz oder gar Progredienz. Personen mit progressivem Krankheitsverlauf müssen monitortisiert und je nach Gesamtbild intensiv therapiert werden, um das Risiko irreversibler Organschädigungen zu reduzieren und die Prognose verbessern zu können. Diese ist prinzipiell gut mit geringer Mortalität (<5%). Die häufigste Todesursache sind respiratorisches Versagen bei fortgeschrittener pulmonaler Fibrose sowie eine schwergradige kardiale oder neurologische Beteiligung.

Pathophysiologie

Die Ursache der Sarkoidose ist nach wie vor ungeklärt. Im Vordergrund steht zurzeit eine multifaktorielle Ge-

nese, indem inhalative Noxen bei genetisch prädisponierten Empfängern zur Erkrankung führen. So werden Abgasen aus Holzfeuer, Baumpollen, anorganischen Partikeln, Insektiziden sowie Metall- und Baustäuben eine mögliche Triggerung des Immunsystems zur Bildung von Sarkoidosegranulomen zugeschrieben [5]. Bei den genetischen Faktoren spielen Antigene des «Major Histocompatibility Complex» (MHC) eine wichtige Rolle (HLA-DRB1 und -DBQ1) [6, 7]. Granulome sind Gebilde aus zentraler kompakter Ansammlung von Makrophagen und Epitheloidzellen, umgeben von Lymphozyten (Abb. 1). Nach Stimulierung von naiven T-Zellen durch antigenpräsentierende Zellen und Differenzierung in CD4⁺-Zellen erfolgt die Aktivierung von Makrophagen durch Sekretion von Mediatoren wie Tumornekrosefaktor(TNF)- α , Interleukin(IL)-2, IL-12, IL-17 und Interferon(INF)- γ , was die Granulombildung in die Wege leitet. In Abhängigkeit der inflammatorischen Umgebung können Granulome persistieren, sich zurückbilden oder aber durch Migration von Fibroblasten organisiert werden, was zu einer progressiven Gewebefibrosierung führen kann. Letztere Entwicklung wird insbesondere über eine Th2-prädominante T-Zell-Stimulierung postuliert (Abb. 2). Welche Faktoren schlussendlich entscheiden, ob der Entzündungsprozess transient und selbstlimitierend oder aber kontinuierlich und chronifizierend ist, sind nicht bekannt.

Klinik

Oft wird die Sarkoidose aufgrund eines Thoraxröntgenbildes als Zufallsbefund gefunden (Abb. 3). In Abhängigkeit von Art und Ausmass des Organbefalls kann die Symptomatik stark variieren. Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Nachtschweiss, Gewichtsverlust und Fieber sind häufig. Bei pulmonalem Befall liegt oft ein trockener Husten vor, thorakale Schmerzen, Leis-



Lukas Graf

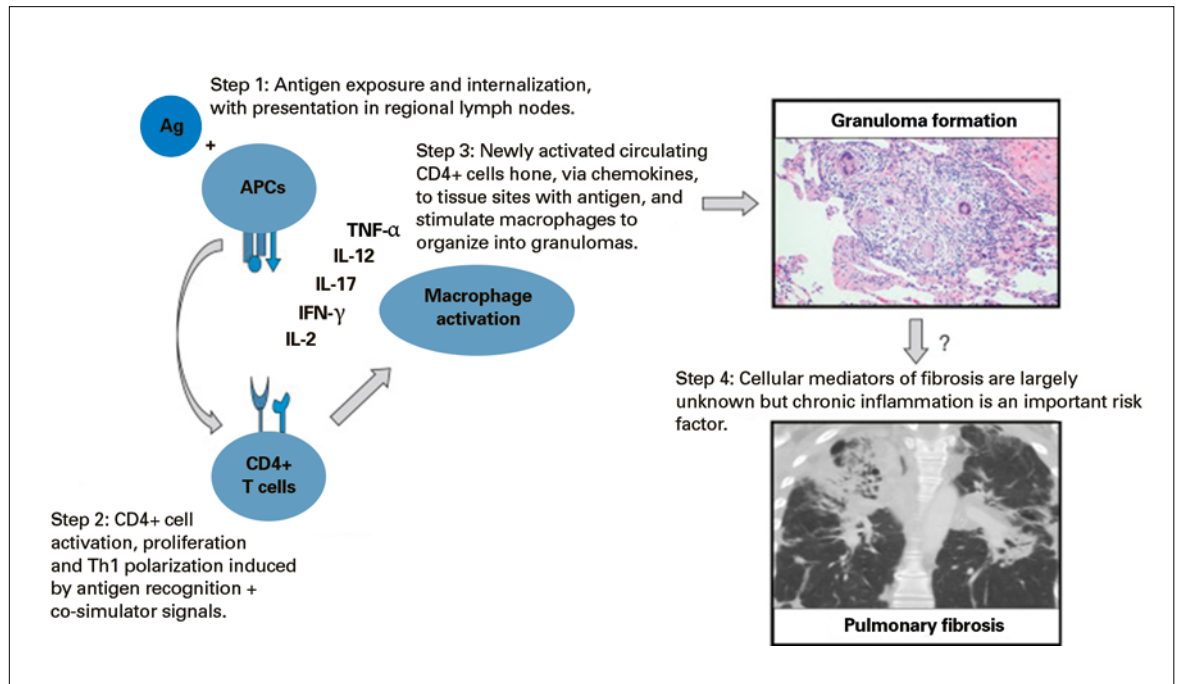


Abbildung 1: Immunozytologische Kaskade in der Pathogenese von sarkoidotischen Granulomen (aus: Patterson KC, Chen ES. The Pathogenesis of Pulmonary Sarcoidosis and Implications for Treatment. Chest. 2018;153(6):1432–42. © 2017 American College of Chest Physicians, published by Elsevier Inc. All rights reserved. <https://www.sciencedirect.com/journal/chest>. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

tungsintoleranz und Atemnot treten bei ausgeprägter bihilärer Lymphadenopathie, parenchymatöser Beteiligung oder pulmonaler Hypertonie auf. Beim Löfgren-Syndrom handelt es sich um eine akute Manifestation bestehend aus der Trias Arthralgien/Arthritiden, Erythema nodosum und bihilärer Lymphadenopathie, häufig begleitet von Fieber, die bei 9–34% der Patienten auftritt [8].

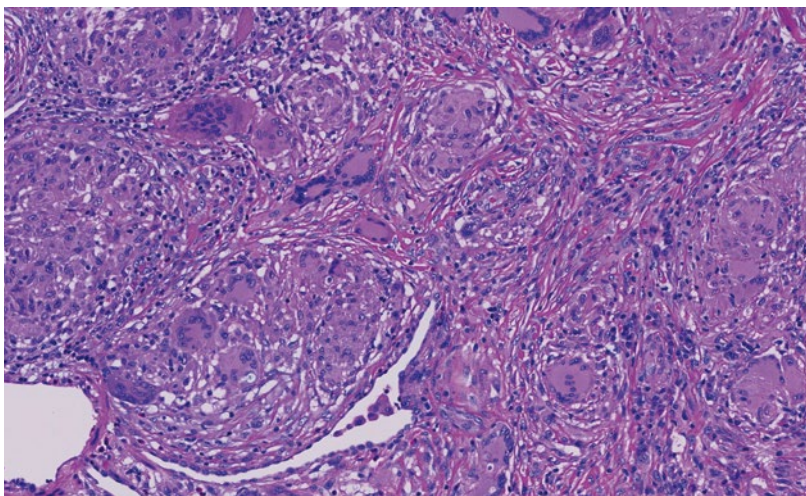


Abbildung 2: Nichtnekrotisierende Granulome in einer thorakoskopischen Wedge-Resektion aus der Lunge (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 200× Vergrößerung; mit freundlicher Zurverfügungstellung von PD Dr. med. S. Berezowska, Pathologisches Institut, Universität Bern).

Lungen

Die Lunge ist das am häufigsten betroffene Organ. Bei 90–95% der Patienten liegt eine Beteiligung der mediastinalen und/oder hilären Lymphknoten, des Lungparenchyms oder der vaskulären Strukturen vor. Gemäss der konventionell radiologischen Einteilung nach Scadding von 1961 [9] wird die pulmonale Beteiligung in fünf Stadien eingeteilt:

- Stadium 0: normaler konventioneller Thorax-Röntgenbefund;
- Stadium I: bihiläre Lymphadenopathie ohne parenchymatöse Lungenbeteiligung;
- Stadium II: bihiläre Lymphadenopathie mit parenchymatöser Beteiligung;
- Stadium III: alleinige parenchymatöse Beteiligung;
- Stadium IV: Zeichen des fibrotischen Umbaus mit Fibrose, Bronchiektasen, Hilusverziehung, Volumenminderung und Bullae.

Diese radiologische Einteilung gibt keine Auskunft über eine allfällige Funktionseinbusse, sondern ist prognostischer Natur (siehe «Diagnose»). Bei pulmonaler Parenchymbeteiligung liegt lungenfunktionell häufig eine restriktive Ventilationsstörung mit Einbusse der Diffusionskapazität vor. In 50% der Fälle finden sich aber auch eine obstruktive Ventilationsstörung und bronchiale Hyperreaktivität [10, 11]. Eine weitere potentielle Komplikation gerade bei Patienten im fibrotischen Stadium ist die pulmonale Hypertonie (6–23%),

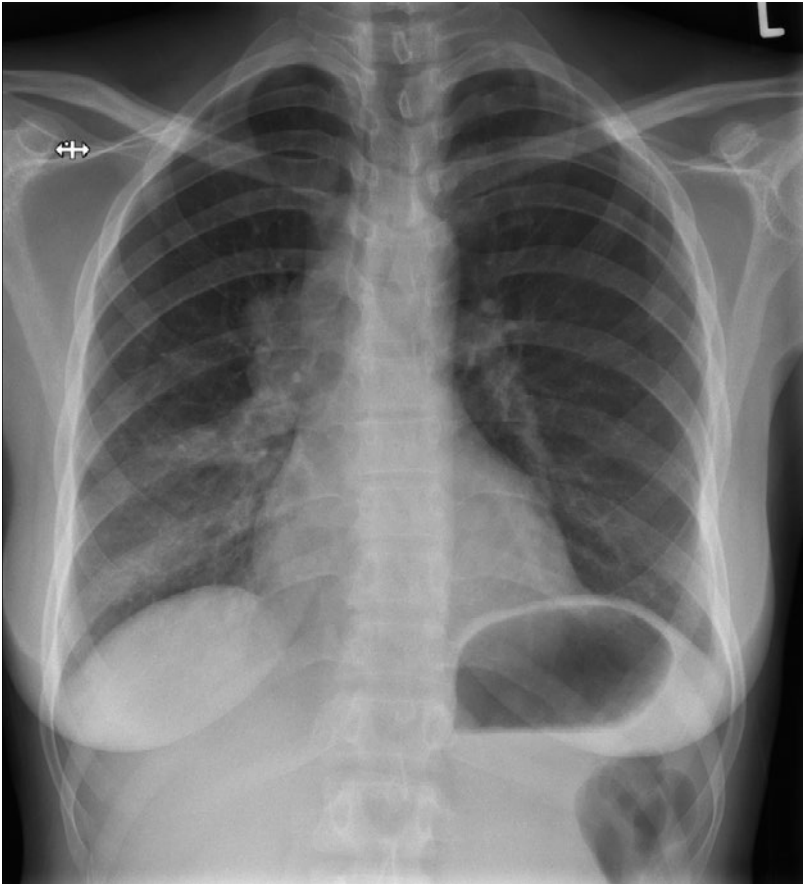


Abbildung 3: Thoraxröntgenbild einer Patientin mit pulmonaler Sarkoidose Stadium I.

sie kann jedoch auch ohne Fibrose, meist aufgrund von granulomatöser Infiltration der Lungenarteriolen, auftreten [12].

Haut

Die Haut ist ein häufiges Prädilektionsorgan (bis 35%). Die assoziierten Dermatosen sind sehr heterogen. Zwei typische Manifestationen sind der *Lupus pernio* und das *Erythema nodosum*. Ersterer betrifft vor allem Lippen, Nasen, Wangen und Ohren, zeichnet sich durch induzierte, teils ins subkutane Gewebe erodierende Hautmanifestation aus und ist mit schweren Verläufen der Sarkoidose vergesellschaftet. Das Erythema nodosum ist eine unspezifische Manifestation der Sarkoidose und tritt in 10% der Fälle auf, imponiert durch eine erhabene, gerötete und schmerzhafte Induration häufig der unteren Extremität aus und ist oft selbstlimitierend [8].

Augen

Nicht selten wird eine Sarkoidose primär durch eine okkuläre Pathologie diagnostiziert. Diese ist häufig (bis 25%). Jeder Augenabschnitt kann betroffen sein, am häufigsten tritt eine anteriore Uveitis auf [13].

Herz

In der älteren Literatur wird eine kardiale Beteiligung mit 2–5% angegeben, aufgrund verbesserter bildmorphologischer Diagnoseverfahren ist aber anzunehmen, dass bis zu 20% der Betroffenen eine kardiale Beteiligung aufweisen [14]. Eine kardiale Sarkoidose kann isoliert und ohne pulmonale Beteiligung auftreten. Die Mortalität ist mit bis zu 50% hoch und häufig durch Arrhythmien und Leitungsstörungen bedingt [14, 15].

Neurologische Beteiligung

Eine neurologische Beteiligung wird in 10% beschrieben, tritt häufig isoliert auf und kann sich durch Hirnnervenlähmungen, Kopfschmerzen, Ataxie, Schwäche und Krampfanfälle manifestieren [8].

Leber

Erhöhte Leberwerte treten in ca. 10% auf, selten werden schwere Hepatitiden, portale Hypertension mit Varizenblutung oder hepatopulmonale Syndrome beobachtet [8].

Hyperkalziämie und Nierenbeteiligung

Die Differentialdiagnose einer Hyperkalziämie schließt immer die Sarkoidose ein. Bei Sarkoidmakrophagen wurde eine erhöhte Aktivität des Enzyms Hydroxylase zur Bildung von Calcitriol gefunden. Calcitriol ist somit erhöht, was die Resorption von Kalzium fördert. Eine Serumhyperkalziämie tritt in 2–10% auf, eine Hyperkalziurie in bis zu 40%. Letztere kann zur Nephrokalzinose, Nephrolithiasis und Niereninsuffizienz führen [8].

Weitere

Weitere Manifestation können hämatologischer Natur mit Anämie und Leukopenie sein, eine ossäre/artikuläre Beteiligung oder auch gastrointestinale Manifestationen mit chronischen Magenschmerzen und intestinalen Beschwerden sind bekannt. Ausserdem beschrieben ist die Beteiligung der Speicheldrüsen (Heerfordt-Syndrom mit der Trias Parotitis, Facialisparesie und Uveitis) sowie der Reproduktionsorgane [16].

Diagnostik bei Verdacht auf Sarkoidose

Die Diagnose einer Sarkoidose kann herausfordernd sein und sollte nach Möglichkeit histologisch gesichert werden. Die Symptomatik und das klinische Bild sind oft unspezifisch und heterogen. Granulome sind unspezifische immunologische Formationen, die bei Weitem nicht pathognomonisch für eine Sarkoidose sind. Die Diagnose darf gestellt werden, wenn das klinische und radiologische Bild den histologischen Befund einer

nichtnekrotisierenden granulomatösen Entzündung stützen sowie alternative Diagnosen einer Granulombildung weitgehend ausgeschlossen werden können (Tab. 1) [16].

Bei klinischem Verdacht auf eine Sarkoidose ist als erster Schritt eine *thorakale Bildgebung* empfohlen, entweder zur Diagnoseerhärtung oder Beurteilung der thorakalen Manifestationen. Die konventionell radiologische Einteilung nach Scadding (siehe oben) ist für die eigentliche Diagnosestellung und den Therapieentscheid in den meisten Fällen unzureichend. Bei Patienten mit Stadium I besteht eine grosse Wahrscheinlichkeit einer spontanen Remission (80–90% in den ersten zwei Jahren), während im Stadium III weniger als 30% einen Spontanverlauf zeigen [9]. Auf eine Computertomographie (CT) des Thorax kann bei isolierter bilateraler Lymphadenopathie verzichtet werden; sie sollte aber durchgeführt werden, wenn eine parenchymatöse Beteiligung vermutet wird oder der Befund insgesamt atypisch für eine Sarkoidose ist.

Liegt anhand der klinischen und radiologischen Konstellation der Verdacht auf eine Sarkoidose vor, so sollte in den allermeisten Fällen eine *Biopsie* aus dem am einfachsten zugänglichen betroffenen Organ durchgeführt werden (Haut [Ausnahme: Erythma nodosum], periphere Lymphknoten, Konjunktiva, Lunge). Ausnahmen, in denen auf eine Gewebeprobe verzichtet werden kann, sind Fälle bei klinisch und radiologisch hohem Verdacht auf ein Löfgren- oder Heerfordt-Syndrom [16]. Bei Nachweis von nichtnekrotisierenden Granulomen aus einem extrathorakalen Organ kann auf eine Bronchoskopie mit Gewebeentnahme in der Regel verzichtet werden, sofern der thorakoradiologische Befund mit einer Sarkoidose vereinbar ist [20]. Bei nicht einfach zugänglichen extrathorakalen Organen, bei primär pulmonaler Manifestation oder Notwendigkeit einer Biopsie aus einem weiteren Organ, sollte

hingegen eine *Bronchoskopie* durchgeführt werden [21]. Hierbei steht die Punktion der mediastinalen und hilären Lymphknoten im Vordergrund. Mittels endobronchialen Ultraschalls (EBUS) kann die diagnostische Sicherheit gegenüber der konventionellen transbronchialen Nadelaspiration deutlich gesteigert werden (93 vs. 73%), womit auf eine Mediastinoskopie meist verzichtet werden kann [17]. Weiter sind routinemässig eine bronchoalveoläre Lavage (Frage nach lymphozytärer Alveolitis mit CD4/CD8-Quotienten >3,5) und eine Schleimhautbiopsie (min. 3 Proben von unterschiedlichen Lokalisationen) angezeigt [31]. Transbronchiale Biopsien sollten nach Möglichkeit nicht nur bei radiologischem Verdacht auf eine parenchymatöse Beteiligung zur Diagnosesicherung durchgeführt werden, entweder mittels Zange oder Kryobiopsie [31], sondern bei unklarer Situation auch bei computertomographisch normalem Parenchym. Entsprechende Untersuchungen haben gezeigt, dass auch bei radiologisch unauffälligem Befund Granulome in der transbronchialen Biopsie gefunden werden können [55]. Insgesamt erhöht die Kombination unterschiedlicher Techniken die diagnostische Trefferwahrscheinlichkeit bei vermuteter Sarkoidose.

Bei Nachweis einer pulmonalen Sarkoidose hat zur Beurteilung einer Funktionseinbusse eine *Lungenfunktionsprüfung* mit Bestimmung der dynamischen und statischen Lungenvolumina sowie der Diffusionskapazität zu erfolgen, auch dann, wenn nur eine isolierte bilaterale Lymphadenopathie vorliegt. Bei parenchymatösem Befall kann häufig eine restriktive Ventilationsstörung dokumentiert werden, in 50% der Fälle findet sich auch eine obstruktive Störung und bronchiale Hyperreaktivität [11]. Eine eingeschränkte Diffusionskapazität wird oft in Kombination mit interstitieller Beteiligung beobachtet, kann aber auch ein Zeichen einer assoziierten pulmonalen Hypertonie sein [18, 19]. Eine Spiroergometrie hilft bei der Entscheidung einer ventilatorischen Leistungslimitierung im Falle normaler lungenfunktioneller Werte, aber Angabe von respiratorischen Beschwerden.

Etablierte *serologische Tests* zur Diagnose einer Sarkoidose gibt es nicht. «Angiotensin Converting Enzyme» (ACE) wird von Epitheloidzellen produziert und ist in 60% bei Sarkoidose erhöht. Die Sensitivität (57%) und der negative prädiktive Wert (60%) sind aber zu tief, um die Bestimmung zur Diagnose einer Sarkoidose heranzuziehen; allenfalls kann ein erhöhter Wert den Verdacht auf eine Sarkoidose stützen [22]. Auch als Verlaufskontrolle ist das ACE nicht validiert, zumal es nicht mit der Krankheitsaktivität korreliert und sich unter Therapie unterschiedlich verhält [23–25]. Der lösliche IL2-Rezeptor ist aufgrund der CD4-Zell-Aktivie-

Tabelle 1: Differentialdiagnosen granulomatöser Erkrankungen.

Lunge	Tuberkulose, nichttuberkulöse Mykobakterien, endemische Pilzinfektion, Aspergillose, Histoplasmose, Pneumocystis-Infektion, Mykoplasmosen, Hypersensitivitätspneumonitis, Pneumokoniose, Arzneimittelreaktionen, chronische Aspiration, Wegener Granulomatose, Langerhanszell-Histiozytose, Hyogammaglobulinämie, «sarcoid like reaction» peritumoral, Lymphom
Lymphknoten	Tuberkulose, nichttuberkulöse Mykobakterien, Brucellose, Toxoplasmose, «sarcoid like reaction» peritumoral, Lymphom
Haut	Tuberkulose, nichttuberkulöse Mykobakterien, Pilzinfektion, Rheumaknoten, Fremdkörperreaktion
Leber	Tuberkulose, Brucellose, Schistosomiasis, primär biliäre Zirrhose, Morbus Crohn, Lymphom
Knochenmark	Tuberkulose, Histoplasmose, Mononukleose, Zytomegalievirus-Infekt, Lymphom, Arzneimittelreaktion

rung bei Sarkoidose erhöht [25], es konnte eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität und einer tendenziell extrathorakalen Manifestation gezeigt werden [30]. Allerdings hat sich dieser Parameter bislang nicht zur Diagnose, Beurteilung einer Therapieindikation oder als Verlaufsparemeter unter Therapie etablieren können [26]. Mehr Daten sind hier notwendig, um den Stellenwert in der Diagnostik, Beurteilung der Krankheitsaktivität und im Monitoring des Krankheitsverlaufes weiter zu definieren.

Kann die Diagnose anhand oben genannter Kriterien gestellt werden, sollte nach *extrathorakalen Organmanifestation* gesucht werden. Neben der körperlichen Untersuchung ist bei jedem Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) zur Suche einer Leitungsstörung durchzuführen, gegebenenfalls ergänzt mittels Holter-EKG. Auch wenn hier allfällige Veränderungen für eine Sarkoidose sehr unspezifisch sind, sollten bei Auffälligkeiten weitere Abklärungen in die Wege geleitet werden. Die Diagnose einer kardialen Beteiligung kann durch Anwendung von spezifischen Bildtechniken (Magnetresonanztomographie [MRT], Positronen-Emissionstomographie [PET]-CT) bestätigt werden, eine Endomyokardbiopsie ist in den meisten Fällen nicht notwendig [15, 28]. Weiter sollte eine ophthalmologische Beurteilung erfolgen, im Umkehrschluss ist bei jeder verdächtigen Augenentzündung an eine Sarkoidose zu denken und eine Röntgenuntersuchung des Thorax durchzuführen [29]. Im Labor sind Leber- und Nierenwerte, Serumkalzium und ein Differentialblutbild zu bestimmen, zudem sollte eine 24-Stunden-Urinsammlung

zur Quantifizierung der renalen Kalziumexkretion erfolgen. Bei auffälligem neurologischem Status ist eine MRT des Schädels und gegebenenfalls eine Liquorpunktion durchzuführen. Anhand des WASOG-Organ-Evaluationsinstruments («World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases») kann die Wahrscheinlichkeit einer Organbeteiligung je nach Befund abgeschätzt werden [32].

Sobald die Diagnose und die Organmanifestationen bekannt sind, wird sich die Frage nach der *Therapieindikation* stellen. Eine systemische Therapie ist immer dann indiziert, wenn eine schwere Organbeteiligung mit Gefahr eines Organversagens oder eines irreversiblen Organschadens besteht. Dies ist bei schwerem pulmonalem, kardialem, neurologischem und ophthalmologischem Befund der Fall. Bei anderen Manifestation ist die Indikation in Abhängigkeit der Ausprägung der Lungenbeteiligung sowie der Ausprägung und des Umfangs anderweitiger Organmanifestationen zu evaluieren. Eine systemische immunsupprimierende Therapie ist prinzipiell nicht indiziert bei pulmonalem Stadium I, Löfgren-Syndrom, einer leichten Hyperkalzurie, einer subklinischen Haut- oder Gelenkbeteiligung oder einer leichten Leberbeteiligung [8, 20].

Ein Schema zur Therapieindikationsstellung in Abhängigkeit der häufigsten Organmanifestationen ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Indikationsstellung einer Systemtherapie kann bei nicht eindeutiger Konstellation herausfordernd sein. Dies zum Beispiel bei pulmonaler Sarkoidose ohne lungenfunktionelle Einschränkung. Hier kann eine Spiro-

Tabelle 2: Indikation für Systemtherapie in Abhängigkeit des pulmonalen Stadiums sowie der extrathorakalen Organmanifestationen (Stadium I: bilhiläre Lymphadenopathie ohne parenchymatöse Lungenbeteiligung; Stadium II: bilhiläre Lymphadenopathie mit parenchymatöser Beteiligung; Stadium III: alleinige parenchymatöse Beteiligung; Stadium IV: Zeichen des fibrotischen Umbaus mit Fibrose, Bronchiektasen, Hilusverziehung, Volumenminderung und Bullae). Dabei dirigiert entweder der Lungenbefall oder das involvierte extrathorakale Organ den Therapieentscheid.

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Lunge	*	*	*	**
Augen***	*	*	*	**
Herz	*	*	*	*
ZNS	*	*	*	*
Haut	*	*	*	*
Hyperkalziämie****	*	*	*	*
Hyperkalzurie	*	*	*	*
Muskuloskelettal	*	*	*	*
Leber	*	*	*	*

■ Systemtherapie nicht indiziert

■ Systemtherapie evaluieren

■ Systemtherapie indiziert

* Systemtherapie (schwere Allgemeinsymptome, ventilatorische Leistungslimitierung)
 ** Systemtherapie nur bei nachgewiesener Krankheitsaktivität (anhand Biopsie oder PET-CT)
 *** Systemtherapie in Abhängigkeit des okulären Befundes
 **** Bei leichter Hyperkalziämie diätetische Massnahmen, lange Sonnenexposition vermeiden, genügend Flüssigkeitsaufnahme. Hydroxychloroquin oder systemische Steroide bei mittlerer oder schwerer Ausprägung.

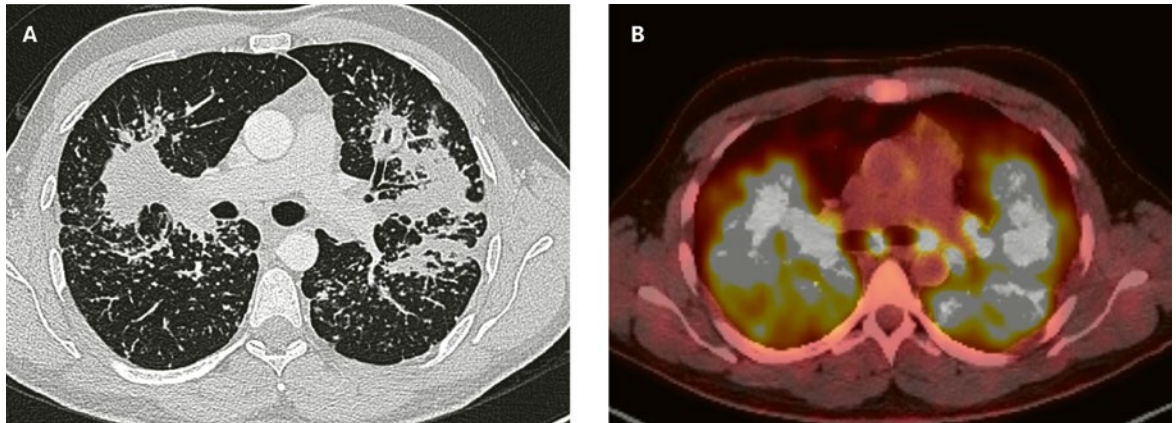


Abbildung 4: Computertomographie (CT) des Thorax (Axialschnitt, Lungenfenster): Patient mit Sarkoidose und Parenchymbeteiligung (A). Evaluation der Sarkoidoseaktivität mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT (B).

ergometrie zur Beurteilung einer ventilatorischen Leistungslimitierung hilfreich sein. Weiter ist beispielsweise bei fibrotischem Lungenstadium der Therapieeffekt im Voraus schwer abschätzbar, zumal oft nicht klar ist, ob noch granulomatöse Entzündung vorhanden ist, die auf eine Therapie ansprechen würde. Hier bietet sich die PET-CT zur Beurteilung der Entzündungsaktivität in der Lunge, aber auch in anderen Organen (insbesondere Herz) an (Abb. 4). Insgesamt gilt, dass eine Systemtherapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen gegenüber dem bestehenden Organbefall und dem Risiko einer Organschädigung sorgfältig abgewogen werden muss.

Therapie

Als primäre systemische Therapieoption werden orale Glukokortikoide (Prednison/Prednisolon) in einer initialen Dosierung von 20–40 mg/Tag über 1–3 Monate eingesetzt. Bei Ansprechen sollte die Dosierung über einen Zeitraum von 9–12 Monaten dann schrittweise auf 5–15 mg/Tag reduziert werden mit einer totalen Therapiedauer von 6–12 Monaten [33]. Eine Kalzium- oder Vitamin-D-Substitution unter Steroidtherapie sollte aufgrund des Risikos einer Hyperkalziämie nicht oder nur in ausgewählten Situationen erfolgen. Bei Nichtansprechen oder signifikanter Nebenwirkung sollte frühzeitig eine steroidsparende Therapie mit einem Antimetaboliten evaluiert werden. Hier stehen Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid und Mycophenolat-Mofetil zur Verfügung. Am meisten Daten liegen für Methotrexat und Azathioprin vor, wobei gut kontrollierte, vergleichende Studien fehlen. Die kombinierte Immunsuppression sollten hinsichtlich Beurteilung des Ansprechens mindestens für sechs Monate eingesetzt werden [33]. Methotrexat ist der am meisten

eingesetzte Antimetabolit, wobei insbesondere Bedenken bezüglich der potentiellen toxischen Wirkung auf die Lunge selber (Pneumonitis) bestehen. Das Medikament scheint aber im geeigneten Setting und mit adäquatem Monitoring relativ sicher zu sein [34–36]. Azathioprin wird ebenfalls erfolgreich eingesetzt, wobei die Daten nur auf kleinen Fallserien basieren und aufgrund des Nebenwirkungsspektrums nicht selten ein Therapieabbruch erfolgen muss [37]. Leflunomid hat sich als Ersatz für Methotrexat erfolgreich erwiesen oder kann auch in Kombination eingesetzt werden [38, 39]. Mycophenolat-Mofetil ist in der Behandlung der pulmonalen Sarkoidose effektiv [40, 41], darf auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt werden und weist in der Regel eine bessere Verträglichkeit als Azathioprin auf.

Wird ein Antimetabolit nicht toleriert oder bedarf ein fehlendes Ansprechen einer weiteren Therapieanpassung, so kann ein TNF α -Inhibitor zum Einsatz kommen [33]. Die besten Daten liegen für Infliximab und Adalimumab vor. Dabei konnte mit Infliximab bei pulmonaler Sarkoidose eine Verbesserung der Lungenfunktion dokumentiert werden. Eine PET-CT kann hilfreich sein, um das Therapieansprechen beurteilen zu können, sie wird jedoch nicht routinemässig eingesetzt und sollte ausgewählten Fällen vorbehalten sein. Vor Therapiebeginn ist immer eine latente Tuberkulose zu suchen und, falls nachgewiesen, zu behandeln. Die Evidenz der Therapieeffizienz ist für TNF α -Inhibitoren bei pulmonaler Sarkoidose insgesamt gering; gemäss Expertenmeinung sollten diese aber bei schweren refraktären Verläufen versuchsweise zum Einsatz kommen [42–49]).

Als weitere Therapieoptionen hat sich Rituximab in kleineren Fallserien als effektiv erwiesen [52, 53]. Zudem kann Hydroxychloroquin eingesetzt werden, dies

Korrespondenz:
Dr. med. Lukas Graf
Espace Lungen- und
Schlafmedizin
Bahnhofstrasse 54
CH-2502 Biel
lukas.graf[at]hin.ch

insbesondere bei kutaner Sarkoidose oder auch in ausgewählten Situationen mit chronisch pulmonaler Manifestation [50, 51].

Supportive Massnahmen (pulmonale Rehabilitation, Dauersauerstofftherapie, Vitamin- und Hormonsubstitution, Suche und Therapie anderweitiger Ursachen

einer Müdigkeit) sind in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums und der Symptomatik zu etablieren [53].

Eine Lungentransplantation kann bei fortgeschrittener Lungenbeteiligung (Stadium IV) erwogen werden, wobei die Krankheit im Transplantat rekurren kann [57].

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Sarkoidose ist eine Multiorganerkrankung unklarer Ursache mit insgesamt guter Prognose, kann jedoch bei schwerer Organbeteiligung oder therapierefraktärem Verlauf zu einer wesentlichen Morbidität und auch Mortalität beitragen.
- Die Diagnose setzt in den allermeisten Situationen eine Gewebeprobe voraus, zudem ist die Suche nach extrathorakalen Organmanifestationen notwendig.
- Die Therapieindikation richtet sich nach den involvierten Organen und dem Schweregrad der Beteiligung. Immer systemisch behandelt werden sollten eine pulmonale Beteiligung ab Stadium II sowie eine kardiale, neurologische oder schwere ophthalmologische Manifestation.
- Die primäre Therapie besteht in Kortikosteroiden (20–40 mg/Tag); die Therapie sollte über mindestens 12 Monate in ausschleichender Dosierung durchgeführt werden.
- Bei fehlendem oder ungenügendem Therapieansprechen oder Steroidintoleranz sollte eine steroidsparende Therapie mittels Azathioprin, Methotrexat, Leflunomid oder Mycophenolat-Mofetil erwogen werden. Weitere Therapiemöglichkeiten sind insbesondere TNF α -Inhibitoren.
- Aufgrund der endogenen Vitamin-D-Stimulation sollte unter Steroidtherapie nur in Ausnahme Kalzium oder Vitamin D substituiert werden. Stattdessen Durchführung von Osteodensitometrien und gegebenenfalls Bisphosphonatsubstitution bei längerdauernder Steroidtherapie.

Ausblick

Die Sarkoidose bleibt in der Diagnostik, der Indikationsstellung einer Systemtherapie wie auch in der Beurteilung des Therapieansprechens eine klinische Herausforderung. Neben der Anamnese, seriellen Lungenfunktionsuntersuchungen sowie der Thoraxradiologie hat sich die PET-CT in ausgewählten Situationen in der Beurteilung der Krankheitsaktivität wie auch des Therapieansprechens als sinnvoll erwiesen. Weitere Daten sind hier jedoch notwendig, um ihren Stellenwert und Einsatz besser definieren zu können. Die multidisziplinäre Beurteilung und Behandlung von Patienten mit therapierefraktären Verläufen oder Multiorganmanifestationen in dafür spezialisierten Zentren ist empfohlen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.