Original Article

Neth Heart J (2025) 33:55–64
https://doi.org/10.1007/s12471-024-01925-0

Screening for cardiac sarcoidosis: diagnostic approach and long-term follow-up in a tertiary centre

Nikki van der Velde · Anne Poleij · Mattie J. Lenzen · Ricardo P. J. Budde · Tessa Brabander · Jelle R. Miedema · Arend F. L. Schinkel · Michelle Michels · Alexander Hirsch

Accepted: 6 December 2024 / Published online: 9 January 2025
© The Author(s) 2025

Abstract
Background Cardiac sarcoidosis (CS) is associated with poor prognosis, making early diagnosis and treatment important. This study evaluated the results of a diagnostic approach in patients with known sarcoidosis and suspected cardiac involvement in a tertiary centre and their long-term outcomes.
Methods We included 180 patients with sarcoidosis and a clinical suspicion of CS. In addition to an electrocardiogram (ECG)/transthoracic echocardiogram (TTE), cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) and positron emission tomography (PET) were performed in 66% and 37% of the patients, respectively. The diagnosis of CS was based on the Heart Rhythm Society criteria. Follow-up was performed, and a composite endpoint of sustained ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, aborted sudden cardiac death, heart failure hospitalisation, heart transplantation or cardiac death was used for the survival analysis.
Results Symptoms were present in 87% of the patients, and ECG/TTE abnormalities were found in 92/180 patients (51%). Using CMR and/or PET, 31/92 patients (34%) were diagnosed with CS. In 15 patients, an alternative diagnosis was found. CS was diagnosed in 11/88 patients (13%) without ECG/TTE abnormalities. During a median follow-up time of 4.4 years (interquartile range: 2.3–6.8), 11 composite endpoints occurred, more frequently in CS patients than in sarcoidosis patients without cardiac involvement ($p<0.001$). Patients with ECG/TTE abnormalities at baseline had worse outcomes than those without abnormalities ($p=0.019$).
Conclusion CS was diagnosed in 23% of the referred sarcoidosis patients. ECG/TTE were of limited diagnostic value for screening for CS but seemed to have important prognostic value as patients with normal ECG/TTE results who did meet the diagnostic CS criteria had a very good prognosis. CMR/PET provided a good diagnostic yield and identified other cardiac diseases.

Keywords Cardiac sarcoidosis · Cardiovascular magnetic resonance imaging · Positron emission tomography · Diagnostic approach

Supplementary Information The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s12471-024-01925-0) contains supplementary material, which is available to authorized users.

N. van der Velde · A. Poleij · M. J. Lenzen · R. P. J. Budde · A. F. L. Schinkel · M. Michels · A. Hirsch (✉)
Department of Cardiology, Thorax Centre, Cardiovascular Institute, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands
a.hirsch@erasmusmc.nl

N. van der Velde · R. P. J. Budde · T. Brabander · A. Hirsch
Department of Radiology and Nuclear Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

J. R. Miedema
Department of Respiratory Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

Introduction

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown origin that is characterised by the presence of non-caseating granulomas in various organs including the heart [1, 2]. Symptomatic cardiac involvement occurs in 5% of patients with sarcoidosis, although autopsy studies have shown a prevalence of up to 25% [3–8]. The clinical presentation of cardiac sarcoidosis (CS) varies from an asymptomatic course to overt heart failure (HF) and sudden cardiac death (SCD), and is associated with poor prognosis [9–11].

Therefore, early diagnosis and treatment are important [12–16].

The diagnosis of CS is established by histological diagnosis through an invasive endomyocardial biopsy (EMB) with inherent risks and limited diagnostic yield due to sampling error because of the patchy involvement of the disease [17, 18]. Current guidelines aim to diagnose CS without the necessity of a positive EMB and are based on clinical and diagnostic criteria recommended by experts and limited scientific data [10, 11]. As a result, advanced non-invasive imaging modalities such as cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) and ^{18}F-fluorodeoxyglucose (^{18}F-FDG) positron emission tomography (PET) have been incorporated into these diagnostic guidelines [10, 19, 20]. Although previous research with advanced non-invasive imaging modalities reported similar prevalences of CS as autopsy studies and the sensitivity and specificity of each of these modalities for accurately diagnosing CS have been determined, the most optimal diagnostic approach is still not fully defined [17, 18, 21]. Furthermore, long-term follow-up data of CS patients are limited.

Therefore, the first aim of this study was to evaluate the frequency of CS, and the strengths and limitations of a daily used diagnostic approach for CS in a tertiary centre [10]. Secondly, the long-term outcomes of CS patients based on this diagnostic approach were assessed.

Methods

Study population

For this single-centre, observational, retrospective study, we included sarcoidosis patients with confirmed extra-cardiac granulomatous inflammation on extra-cardiac biopsy in accordance with the American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders statement [22] and those with a clinical suspicion of CS who were referred to the outpatient clinic of the cardiology department of the Erasmus Medical Centre in Rotterdam, the Netherlands, from January 2008 through December 2018. Patients were eligible for inclusion if at least an electrocardiogram (ECG) and transthoracic echocardiogram (TTE) were available. According to the Institutional Review Board of the Erasmus Medical Centre, this study did not meet the requirements of a study that is subject to the Medical Research Involving Human Subjects Acts (MEC 2018-1055).

Clinical assessment

Data on medical history, symptoms, physical examination, ECG and TTE were obtained from the patients' electronic chart. In case of clinical suspicion of CS, additional tests were performed at the discretion of the treating physician. Diagnostic tests that had already been conducted elsewhere were not routinely repeated. CMR scans that consisted of at least balanced steady-state free precession cine imaging and late gadolinium enhancement (LGE) imaging, and ^{18}F-FDG PET scans that were performed to determine cardiac involvement were assessed or reassessed by our expert radiologists/cardiologists (see Table S1 in Electronic Supplementary Material) and included for analysis [23–25]. Afterwards, each case was screened by 2 authors (NvdV and AH) for the diagnosis of CS based on the Heart Rhythm Society (HRS) criteria [10].

Outcome measures

Follow-up data were collected until November 2020, which included information on death, hospitalisation for HF, aborted SCD, pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator (ICD) implantation, ventricular arrhythmia and heart transplantation. HF was defined as: (1) presence of clinical signs of congestion (including dyspnoea, fatigue, and oedema) requiring diuretics in an outpatient setting or (2) episode of decompensation requiring hospital admission. Aborted SCD was defined as resuscitation after cardiac arrest or appropriate ICD shock. Ventricular arrhythmia was defined as: (1) sustained ventricular tachycardia (VT) lasting ≥ 30 s, (2) ventricular fibrillation or (3) non-sustained VT ≥3 beats with frequency ≥ 120 beats per min < 30 s. Clinical data were retrieved from our hospital patient records, and mortality data were retrieved from the civil service population registry.

Statistical analysis

All continuous data were tested for normality before analysis using the Kolmogorov-Smirnov test and are expressed as mean ± standard deviation or median (in-

What's new?

- The presence of cardiac symptoms was insufficient to differentiate between sarcoidosis patients with and those without cardiac involvement.
- Patients with a normal electrocardiogram and transthoracic echocardiogram were not exempt from cardiac sarcoidosis (CS), although their prognosis during follow-up was good.
- Cardiovascular magnetic resonance imaging had a good diagnostic yield in the evaluation of suspected CS.
- The prevalence of CS was similar as that reported in other cohort and autopsy studies, even though advanced non-invasive imaging was not standardly performed in each patient.

terquartile range; IQR), as appropriate. Categorical variables are presented as number (%).

Continuous variables were compared using the Student's *t*-test or Mann-Whitney U test, and categorical data were compared using the Pearson's chi-squared test. Kaplan-Meier survival analysis was performed to estimate the cumulative survival for the composite endpoint of sustained VT, ventricular fibrillation, aborted SCD, HF hospitalisation, heart transplantation or cardiac death. To identify independent predictors of the prognosis of these patients, variables were tested in Cox proportional hazard models. First, univariate analysis was performed. Next, a multivariate model (Model 1) was developed using forward stepwise selection (entry $p = 0.05$) using all baseline characteristics except for CMR and ^{18}F-FDG PET parameters. Finally, Model 1 was further adjusted by adding CMR parameters (Model 2) to verify the predictive value of CMR in relation to outcome. Because CMR was only performed in a subset of patients, no model was created that included all parameters. Due to the low number of patients with ^{18}F-FDG PET and events, no multivariate model could be created with these parameters.

All analyses were two-tailed, and $p < 0.05$ was regarded as statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS (version 25; IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

A total of 188 consecutive patients with sarcoidosis and clinical suspicion of CS were eligible for this study. Baseline cardiac analysis including ECG and TTE was performed in 180 patients (Fig. 1). Based on the HRS criteria, CS was diagnosed in 42 patients (23%). Baseline patient characteristics stratified by the presence of CS are summarised in Tab. 1. Mean age was 51 ± 11 years, 48% of the patients were male, and most were diagnosed with sarcoidosis stage I or II.

Diagnostic approach

Figure 1 illustrates how CS was diagnosed. The first step of our diagnostic approach was the assessment of ECG and TTE. Symptoms were not included in the diagnostic algorithm as they frequently occurred in both patients with and without CS (79% vs 89%; $p = 0.08$; Tab. 1). ECG and/or TTE abnormalities were found in 92/180 patients (51%). Details on these abnormalities are shown in Tab. 2. Despite the low absolute numbers of abnormalities, significant differences were found between both groups. ECG and Holter registration showed that CS patients were more likely to have high-degree atrioventricular block, as well as premature ventricular complexes compared with sarcoidosis patients without cardiac involvement. In addition, reduced left and right ventricular ejection fractions and regional wall motion abnormalities on TTE were more common in CS patients. Taken together, ECG and/or TTE abnormalities seemed to be non-specific for CS as they were also present in almost half of the patients without cardiac involvement (61/138; 44%).

The opposite was also true: a normal ECG and TTE did not exclude patients from having CS as 11 of the 88 patients (13%) without ECG/TTE abnormalities were eventually diagnosed with CS. Most of these patients were referred for further analysis to the cardiologist based on clinical suspicion of cardiac involvement (i.e. symptoms such as angina pectoris, dyspnoea and dizziness) or cardiac arrhythmias (i.e. frequent premature ventricular complexes on Holter registration or during cardiac stress test or atrial and ventricular arrhythmias during hospitalisation).

Additional testing using CMR and/or ^{18}F-FDG PET was performed in 133/180 patients (74%). The test results are shown in Tab. 2 and Fig. 1. CMR confirmed that reduced systolic function and regional wall abnormalities occurred more frequently in CS patients. LGE and ^{18}F-FDG uptake consistent with CS were also found in these patients (Fig. 2). Advanced non-invasive imaging examinations were also performed in 95/138 patients (69%) without CS, whereby CMR led to an alternative diagnosis (i.e. myocardial infarction or other cardiomyopathies) in 18% of the patients. In 4 CS patients, no additional imaging was performed, and the diagnosis was based on positive EMBs, slow VT in patients with dilated cardiomyopathy and restrictive cardiomyopathy for which other causes had been excluded.

Long-term outcomes

Long-term outcomes are depicted in Fig. 1. A total of 11 composite endpoint events occurred during a median follow-up time of 4.4 years (IQR: 2.3–6.8). CS patients were more likely to experience cardiac-related events than patients without cardiac involvement (log-rank $p < 0.001$; Fig. 3a and see Table S2 in Electronic Supplementary Material). In addition, patients with ECG/TTE abnormalities at baseline had worse outcomes than those without these abnormalities (log-rank $p = 0.019$; Fig. 3b). Especially patients with a normal ECG/TTE had a very good prognosis.

Univariate analysis demonstrated significant associations between the composite endpoint and the presence of left bundle branch block and left ventricular ejection fraction < 45% (Tab. 3). This table also shows the results of various multivariate analyses. In Model 1, which included baseline characteristics, ECG and TTE variables, only left ventricular ejection fraction < 45% on TTE was associated with the composite endpoint. Model 2, for which LGE was added to the multivariate model, showed only LGE consistent with CS on CMR was associated with the composite endpoint.

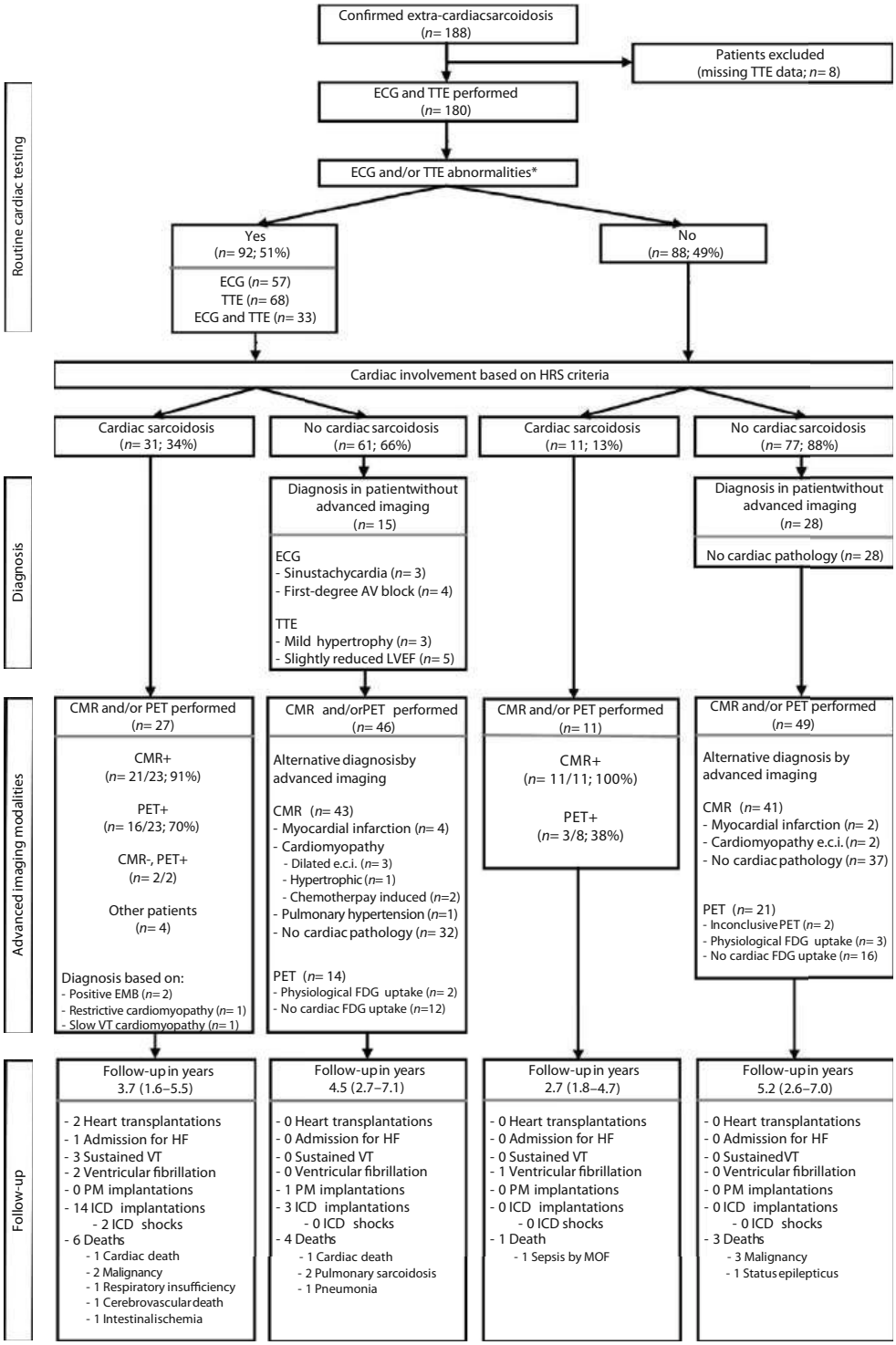

Fig. 1 Patient selection, diagnostic approach and median follow-up (interquartile range). *TTE* transthoracic echocardiogram, *ECG* electrocardiogram, *HRS* Heart Rhythm Society, *AV block* atrioventricular block, *LVEF* left ventricular ejection fraction, *CMR* cardiovascular magnetic resonance imaging, *PET* positron emission tomography, *EMB* endomyocardial biopsy, *VT* ventricular tachycardia, *FDG* fluorodeoxyglucose, *HF* heart failure, *PM* pacemaker, *ICD* implantable cardioverter-defibrillator, *MOF* multi-organ failure

Discussion

The aims of this study were to evaluate the diagnostic approach for CS in a tertiary centre and to assess the long-term outcomes of these patients. The main findings were as follows: (1) cardiac symptoms were found to be insufficient to distinguish between cardiac involvement or not, (2) an ECG and TTE without abnormalities made the diagnosis of CS unlikely but could not completely rule out cardiac involvement, (3) advanced non-invasive imaging contributed to the diagnostic yield of the diagnostic approach, and (4) in CS patients without ECG/TTE abnormalities at baseline had a good prognosis during follow-up.

Given the low sensitivity of an invasive EMB and the lack of a gold standard test to diagnose CS, expert opinion-based guidelines have been developed in which advanced non-invasive imaging modalities play

Table 1 Baseline characteristics of patients stratified by diagnosis of cardiac sarcoidosis based on Heart Rhythm Society criteria

Variable			No cardiac sarcoidosis ($n = 138$)	Cardiac sarcoidosis ($n = 42$)	*P*-value
Age, years			50 ± 12	52 ± 9	0.38
Male gender			65 (47)	21 (50)	0.74
BMI, kg/m^2[a]			28 (25–32)	25 (22–29)	0.02
History					
	Heart failure		6 (4)	9 (21)	0.002
	Myocardial infarction		4 (3)	0 (0)	0.57
Therapy					
	Steroids		55 (40)	23 (55)	0.09
	Other		59 (43)	18 (43)	0.99
Reason for referral (one or more)					
	Cardiac symptoms		109 (79)	26 (62)	0.03
	Cardiomyopathy		2 (1)	9 (21)	< 0.001
	ECG abnormalities		21 (15)	12 (29)	0.05
	LGE-positive		2 (1)	1 (2)	0.78
	PET-positive		3 (2)	4 (10)	0.05
	Other reason		28 (20)	17 (40)	0.01
Symptoms at referral (one or more)					
	Any symptoms		123 (89)	33 (79)	0.08
		Palpitations	56 (46)	15 (46)	0.99
		Angina pectoris	54 (44)	9 (27)	0.08
		Dyspnoea	71 (58)	19 (58)	0.99
		Near syncope	27 (22)	6 (18)	0.64
		Syncope	10 (8)	2 (6)	1.00
		Other	36 (29)	15 (46)	0.08
NYHA classification					
	I		60 (44)	18 (43)	0.94
	II		58 (42)	14 (33)	0.31
	III		19 (14)	7 (17)	0.64
	IV		1 (1)	3 (7)	0.04
Sarcoidosis					
	Disease duration before presentation at cardiology outpatient clinic, years		3 (1–8)	1 (0–6)	0.02
	Sarcoidosis Scadding stage				
		0	14 (10)	2 (5)	0.37
		I	51 (37)	14 (33)	0.67
		II	57 (41)	21 (50)	0.32
		III	11 (8)	2 (5)	0.74
		IV	5 (4)	3 (7)	0.39
Organ involvement					
	Pulmonary		104 (75)	35 (83)	0.28
	Eyes		27 (20)	6 (14)	0.44
	Skin		31 (23)	6 (14)	0.25
	Lymph nodes		107 (78)	37 (88)	0.13
	Other		41 (30)	17 (41)	0.19
Diagnostic tests (other than ECG and TTE)					
	Holter registration		88 (64)	31 (74)	0.23
	CMR		84 (61)	34 (81)	0.02
	^{18}F-FDG PET		35 (25)	31 (74)	< 0.001
	Endomyocardial biopsy		2 (1)	9 (21)	< 0.001

^{18}F-FDG ^{18}F-fluorodeoxyglucose, *ECG* electrocardiogram, *LGE* late gadolinium enhancement, *PET* positron emission tomography, *NYHA* New York Heart Association, *TTE* transthoracic echocardiogram, *CMR* cardiovascular magnetic resonance imaging
Data are mean ± standard deviation, *n* (%) or median (interquartile range)
[a]Body mass index (*BMI*) was measured in 148/180 patients

Table 2 Results of diagnostic tests in patients stratified by diagnosis of cardiac sarcoidosis based on Heart Rhythm Society criteria

Diagnostic test result			No cardiac sarcoidosis (n = 138)	Cardiac sarcoidosis (n = 42)	P-value
Electrocardiogram			(n = 138)	(n = 42)	
AV block present					
		1st or 2nd degree Mobitz type I	11 (8)	3 (7)	0.03
		2nd degree Mobitz type II or 3rd degree	0 (0)	3 (7)	0.03
	Left bundle branch block		4 (3)	3 (7)	0.36
	Right bundle branch block		9 (7)	8 (19)	0.03
	Premature ventricular complex		8 (6)	10 (24)	0.002
	Atrial fibrillation		2 (1)	3 (7)	0.08
	Sinus tachycardia		16 (12)	1 (2)	0.13
Holter registration			(n = 88)	(n = 31)	
	AV block present				
		1st or 2nd degree Mobitz type I	2 (2)	0 (0)	1.00
		2nd degree Mobitz type II or 3rd degree	0 (0)	1 (2)	1.00
	Percentage premature ventricular complex[a]		1 (0–1)	1 (0–2)	0.02
	Non-sustained ventricular tachycardia		10 (11)	8 (26)	0.08
Transthoracic echocardiogram			(n = 138)	(n = 42)	
	LV ejection fraction				
		Normal (> 55%)	110 (80)	19 (45)	< 0.001
		Slightly less (45–55%)	18 (13)	8 (19)	0.33
		Moderate (35–45%)	7 (5)	6 (14)	0.08
		Severely depressed (< 35%)	3 (2)	9 (21)	< 0.001
	LV regional wall motion abnormalities		16 (12)	11 (26)	0.02
	LV hypertrophy		10 (7)	2 (5)	0.74
	TAPSE < 16 mm		4 (3)	7 (17)	0.004
	Valvular dysfunction present		108 (78)	35 (83)	0.48
		≥ Moderate aortic valve insufficiency	3 (3)	0 (0)	1.00
		≥ Moderate aortic valve stenosis	1 (1)	0 (0)	1.00
		≥ Moderate mitral valve insufficiency	3 (3)	5 (14)	0.02
		≥ Moderate pulmonary valve insufficiency	1 (1)	0 (0)	1.00
		≥ Moderate tricuspid valve insufficiency	3 (3)	2 (6)	0.60
Cardiovascular magnetic resonance			(n = 84)	(n = 34)	
	Normal LV function (LV ejection fraction > 50%)		65 (77)	16 (47)	0.001
	Volumetry[b]				
		LV end-diastolic volume, ml	152 (128–195)	175 (144–208)	0.07
		LV end-systolic volume, ml	71 (56–89)	87 (67–134)	0.01
		LV stroke volume, ml	79 (66–97)	78 (62–85)	0.23
		LV ejection fraction, %	54 (51–59)	49 (30–56)	0.004
		LV mass, g	91 ± 29	95 ± 25	0.49
		RV end-diastolic volume, ml	146 (117–191)	160 (128–218)	0.18
		RV end-systolic volume, ml	71 (54–96)	86 (56–125)	0.07
		RV stroke volume, ml	77 (63–98)	76 (61–86)	0.28
		RV ejection fraction, %	53 (47–59)	47 (37–59)	0.02
	Regional wall motion abnormalities[c]				
		LV regional wall motion abnormalities	16 (19)	12 (36)	0.05
		RV regional wall motion abnormalities	2 (2)	5 (15)	0.02
	Late gadolinium enhancement				
		Pattern strongly consistent with CS	0 (0)	21 (62)	< 0.001
		Pattern likely consistent with CS	0 (0)	7 (21)	< 0.001
		Pattern not likely consistent with CS	12 (14)	0 (0)	0.018
		No late gadolinium enhancement	72 (86)	6 (18)	< 0.001

Table 2 (Continued)

Diagnostic test result			No cardiac sarcoidosis ($n = 138$)	Cardiac sarcoidosis ($n = 42$)	*P*-value
^{18}F-FDG positron emission tomography			($n = 35$)	($n = 31$)	
		Uptake strongly consistent with CS	0 (0)	12 (39)	< 0.001
		Uptake possibly consistent with CS	0 (0)	7 (23)	0.003
		Physiological uptake	5 (14)	1 (3)	0.20
		Inconclusive	2 (6)	2 (6)	1.00
		No uptake	28 (80)	9 (29)	< 0.001
Endomyocardial biopsy			($n = 2$)	($n = 9$)	
	Positive for sarcoidosis		0 (0)	2 (22)	1.00

AV block atrioventricular block, *TAPSE* tricuspid annular plane systolic excursion, *CS* cardiac sarcoidosis, *^{18}F-FDG* ^{18}F-fluorodeoxyglucose
Data are *n* (%), median (interquartile range) or mean ± standard deviation
[a]Percentage of premature ventricular complexes was measured in 50/84 patients and 24/34 patients, respectively
[b]Left ventricular (*LV*) volumes were measured in 83/84 patients and 33/34 patients, respectively, LV mass was measured in 83/84 patients and 32/34 patients, respectively, and right ventricular (*RV*) volumes were measured in 83/84 patients and 32/34 patients, respectively
[c]Wall abnormalities were measured in 83/84 patients and 33/34 patients, respectively

an important role [17, 18, 26]. Although several studies have attempted to determine the optimal diagnostic approach for CS, this is still not fully defined. According to the study by Kouranos et al., the initial step of an approach can be based on the presence or absence of cardiac symptoms and/or ECG abnormalities [18]. One of the main reasons for referring sarcoidosis patients for cardiac analysis in the current cohort was the presence of cardiac symptoms. However, our study showed that the presence of cardiac symptoms was not sufficient to distinguish between patients with and those without cardiac involvement. Despite previous studies showing lower sensitivity and specificity of ECG [18, 21], our approach started with the assessment of ECG/TTE abnormalities. In the majority of our patients (88%) without ECG/TTE abnormalities, cardiac involvement could be excluded using the HRS criteria. However, a normal ECG/TTE could not completely rule out cardiac involvement; advanced non-invasive imaging still established cardiac involvement in 13% of these patients. However, follow-up showed these patients had an overall good prognosis as only 1 of them developed sepsis with multi-organ failure and death as a result.

To assess cardiac involvement of sarcoidosis with greater certainty, biomarkers and advanced non-invasive imaging modalities with higher sensitivity and specificity can be incorporated into the diagnostic approach [10, 18, 21, 26–28]. For example, different studies showed that elevated *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels were associated with a higher risk of cardiac involvement and troponin levels were correlated with disease activity, with a normalisation of these levels after treatment with corticosteroids. It has also been described that troponin and NT-proBNP levels can predict long-term outcomes. For example, troponin is associated with fatal arrhythmias, and NT-proBNP is a predictor of heart failure [21, 29]. Therefore, these biomarkers may contribute to increased diagnostic accuracy of the further diagnostic approach. Unfortunately, in our retrospective study, biomarker data were not available in a sufficient number of patients. Furthermore, it is known from the literature that CMR is a useful modality in the assessment of CS due to its ability to characterise the myocardium (i.e. oedema, LGE) in a non-invasive manner. As a result, multiple studies have been able to demonstrate similar prevalences of CS by CMR as by autopsy [4, 6, 10, 17, 18, 21]. Our study showed a prevalence rate of 23%, which was achieved in a selected patient population without the standard performance of CMR/^{18}F-FDG PET in each patient. However, clinically silent CS can be missed by applying this approach and may have introduced bias. Therefore, the sensitivity and specificity of both advanced imaging modalities were not calculated. It is likely that if CMR and ^{18}F-FDG PET had been performed in every patient, the incidence of (possible) CS could have been slightly higher.

CMR can also contribute to establishing alternative diagnoses if CS can be excluded. In recent years, research has also shown that CMR can contribute to determining the prognosis of CS and deciding whether and when to start therapy (i.e. immunosuppressive therapy or preventive therapy with an ICD in patients with LGE with a higher risk of sustained VT) [17]. In addition, Vita et al. demonstrated that the diagnostic value of determining CS increased when CMR and ^{18}F-FDG PET results were combined and that this was also of importance for treatment [26]. Although CMR/^{18}F-FDG PET has many possibilities to optimise the diagnostic approach of CS, the availability, costs and expertise needed should be taken into account. Performing advanced cardiac imaging in every patient with extra-cardiac sarcoidosis will be demanding. We still recommend the pulmonary physician screens sarcoidosis patients for cardiac symptoms and refers them to the cardiologist if needed. Based on the clinical presentation and ECG/TTE/biomarkers results, the cardiologist will decide with greater certainty whether further additional testing using advanced cardiac imaging are necessary.

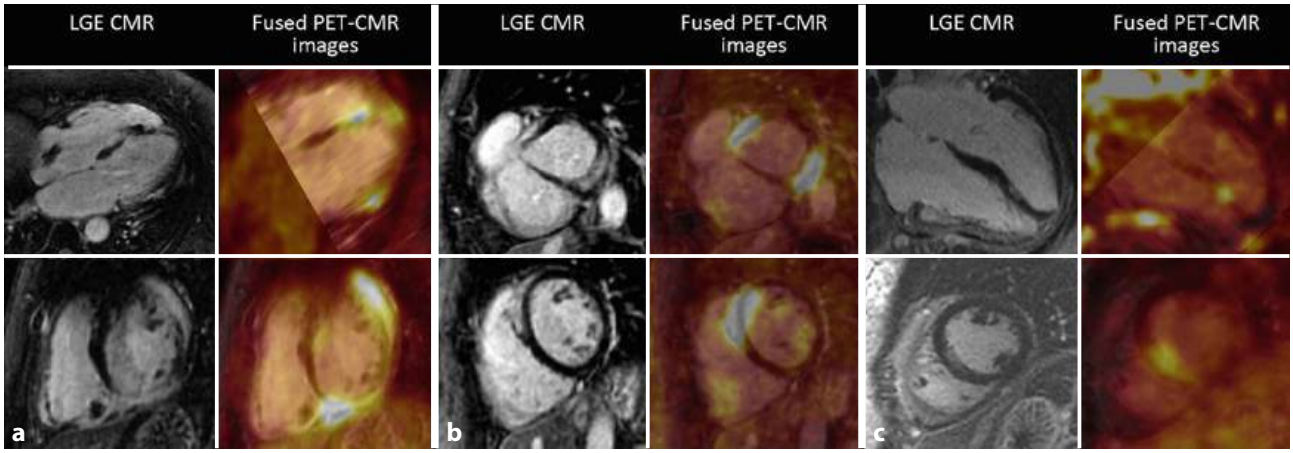

Fig. 2 Examples of late gadolinium enhancement (LGE) images and ^{18}F-fluorodeoxyglucose (^{18}F-FDG) positron emission tomography (PET) images with myocardial uptake in 3 patients diagnosed with cardiac sarcoidosis. **a** Extensive mid-myocardial LGE and ^{18}F-FDG uptake inferior and epicardial to mid-wall LGE apicoseptal in 4-chamber view. Transmural LGE basal anterolateral and inferior with involvement of right ventricle in short-axis view. **b** Mid-myocardial LGE basal inferolateral corresponding to location of ^{18}F-FDG uptake on PET scan. **c** Focal to subendocardial LGE midventricular septum corresponding to location of ^{18}F-FDG uptake on PET scan in short-axis and 4-chamber views. *CMR* cardiovascular magnetic resonance imaging

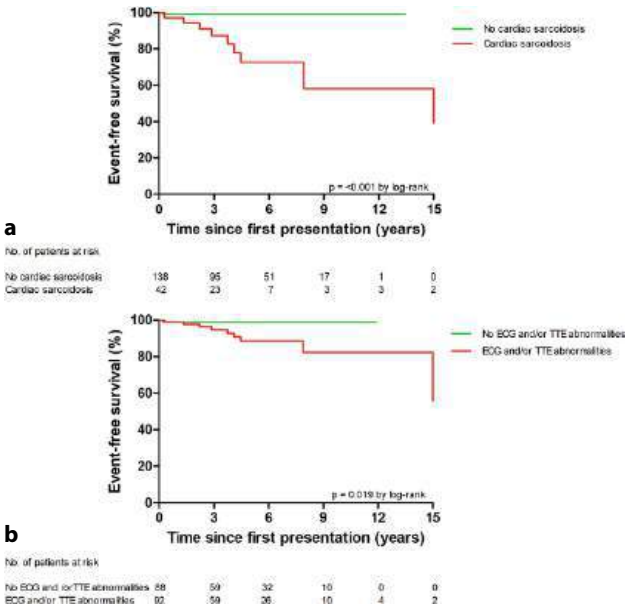

Fig. 3 Kaplan-Meier survival analyses showing composite endpoint of sustained ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, aborted sudden cardiac death, heart failure hospitalization, heart transplantation or cardiac death. **a** Cardiac-related events in patients with and without cardiac sarcoidosis, **b** Cardiac-related events in patients with and without electrocardiogram (*ECG*) and/or transthoracic echocardiogram (*TTE*) abnormalities

Based on our study, we recommend performing CMR in sarcoidosis patients (with confirmed extracardiac granulomatous inflammation on biopsy) who have a high clinical suspicion of CS [29]. CS patients are then monitored by the cardiologist over time, with or without repeated advanced imaging. For patients with normal ECG, TTE, biomarkers and CMR, it is unknown whether and when non-invasive imaging should be repeated. Our recommendation should be applied in case of symptoms, ECG changes or flare-ups of extra-cardiac sarcoidosis. However, we have not investigated this in our current study. No standard routine screening intervals are currently recommended [30]. To validate the findings of this observational single-centre study in a broader, multicentre context, a prospective study should be performed. It is of added value if future studies with a larger population and longer follow-up duration can confirm the findings of a good prognosis in sarcoidosis patients with a normal ECG and TTE. The role of cardiac biomarkers such as NT-proBNP and troponin should be further studied to determine whether they can be used as gatekeeper for additional testing. This may make it easier to decide whether additional imaging is necessary and whether patients can be safely discharged from the cardiology outpatient clinic.

Study limitations

Some potential limitations of our study can be mentioned. This study is sensitive to selection bias, not only because patients were referred to this tertiary hospital—which is also acknowledged as an national and international sarcoidosis expert centre—but also because patients were only included if there was a clinical suspicion of CS based on symptoms or ECG abnormalities. However, as shown herein, symptoms were not a good parameter to discriminate between cardiac involvement or not. Moreover, advanced cardiac imaging with CMR and/or ^{18}F-FDG PET was not standardly performed in each patient but only at the discretion of the treating physician. It is likely that if CMR and ^{18}F-FDG PET were performed in every patient, the incidence of CS was slightly higher. In addition, our study was a single-centre study with

Table 3 Univariate and multivariate analysis for composite endpoint of sustained ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, aborted sudden cardiac death, heart failure hospitalization, heart transplantation or cardiac death

Variable	Univariate analysis ($n=180$)			Multivariate analysis—Model 1 ($n=180$)[a]			Multivariate analysis—Model 2 ($n=118$)[b]		
	HR	*95% CI*	*P-value*	*HR*	*95% CI*	*P-value*	*HR*	*95% CI*	*P-value*
Age at presentation	1.0	1.0–1.1	0.55	–	–	–			
Male sex	1.0	0.3–3.7	1.00	–	–	–			
NYHA class III or IV	1.3	0.3–6.4	0.74	–	–	–			
Cardiac symptoms	0.5	0.1–2.0	0.36						
Other symptoms	1.2	0.2–6.7	0.82						
Heart failure	5.8	1.4–23.6	0.01						
Presence of any atrioventricular block	0.04	0.0–2597.1	0.58	–	–	–			
Left bundle branch block	7.6	1.7–34.2	0.01	–	–	–			
Right bundle branch block	1.2	0.2–9.7	0.85	–	–	–			
Moderate and severely depressed LV ejection fraction (<45%) on TTE	16.6	3.4–79.8	<0.001	9.7	1.8–53.6	0.01	7.3	0.8–69.6	0.09
Regional wall motion abnormalities on TTE	1.7	0.4–8.3	0.50	–	–	–			
Positive LGE consistent with cardiac sarcoidosis	22.8	2.7–195.6	0.004	N/A			10.7	1.1–103.2	0.04
^{18}F-FDG uptake consistent with cardiac sarcoidosis	8.6	1.0–76.7	0.06	N/A			N/A		

^{18}F-FDG ^{18}F-fluorodeoxyglucose, *HR* hazard ratio, *CI* confidence interval, *NYHA* New York Heart Association, *LV* left ventricular, *TTE* transthoracic echocardiogram, *LGE* late gadolinium enhancement, *CMR* cardiovascular magnetic resonance imaging, *PET* positron emission tomography, *N/A* not applicable
[a]Model 1 (forward conditional) included all patients without CMR or ^{18}F-FDG PET variables
[b]For Model 2, LGE was added to Model 1

a relatively small sample size, especially a low number of patients with CS.

Conclusion

Of the patients with sarcoidosis referred for cardiac evaluation to our tertiary centre, 23% were diagnosed with CS. Cardiac symptoms and ECG and/or TTE abnormalities were of limited value for CS screening. However, by adding CMR/^{18}F-FDG PET as advanced non-invasive imaging to our diagnostic approach, a higher diagnostic yield was obtained and other cardiac diseases could be diagnosed in patients without CS. Follow-up showed a good prognosis in CS patients without ECG/TTE abnormalities at baseline.

Conflict of interest R.P. J. Budde reports speaker fees and honoraria for advisory board participation from Bayer. Institutional support was paid to the Erasmus Medical Centre in Rotterdam by Siemens and HeartFlow. J.R. Miedema has received consultancy and speaker fees from Boehringer-Ingelheim and speaker fees from Roche and Novartis. M. Michels has received a research grant, consultancy fees, and speaker fees from Bristol Meyer Squibb, consultancy fees from Cytokinetics, and speaker fee from Sanofi-Genzyme. She also serves as an editor of the *Netherlands Heart Journal*. A. Hirsch has received a research grant and consultancy fees from GE Healthcare and speaker fees from GE Healthcare, Bristol Meyer Squibb and Bayer. He also serves as an editor of the *Netherlands Heart Journal*, is a member of the medical advisory board of Medis Medical Imaging Systems and was the MRI corelab supervisor of Cardialysis BV until 2022. N. van der Velde, A. Poleij, M.J. Lenzen, T. Brabander and A.F.L. Schinkel declare that they have no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, et al. Epidemiology of Sarcoidosis 1946–2013: A Population-Based Study. Mayo Clin Proc. 2016;91:183–8.
2. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. Am J Epid. 1997;145:234–41.
3. Dubrey SW, Falk RH. Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis. Prog Cardiovasc Dis. 2010;52:336–46.
4. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. Circulation. 1978;58:1204–11.
5. Iwai K, Tachibana T, Takemura T, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. Pathol Int. 1993;43:372–6.
6. Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E, et al. Prevalence of cardiac sarcoidosis in white population: a case-control study: Proposal for a novel risk index based on commonly available tests. Medicine. 2016;95:e4518.

7. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. Am J Resp Crit Care Med. 2001;164:1885–9.
8. Lynch JP, Hwang J, Bradfield J, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35:372–90.
9. Slart RGA, Lancellotti P, Hyafil F, et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. Eur Heart J. 2017;18:1073–89.
10. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Arrhythmias Associated With Cardiac Sarcoidosis. Heart Rhythm. 2014;11:1304–23.
11. Błaut-Jurkowska J, Kaźnica-Wiatr M, Knap K, et al. Cardiac sarcoidosis—management and prognosis. 2017.
12. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. Am J Card. 2001;88:1006–10.
13. Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. Heart. 2016;102:184.
14. Sekiguchi M, Hiroe M, Take M, Hirosawa K. Clinical and Histopathological Profile of Sarcoidosis of the Heart and Acute Idiopathic Myocarditis Concepts through a study employing endomyocardial biopsy II. Myocarditis: Symposium on Secondary Myocardial Disease. Jap Circ J. 1980;44:264–73.
15. Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. Am Heart J. 2009;157:9–21.
16. Kopriva P, Griva M, Tüdös Z. Management of cardiac sarcoidosis—A practical guide. Cor Vasa. 2018;60:e155–e64.
17. Hulten E, Aslam S, Osborne M, et al. Cardiac sarcoidosis—state of the art review. Cardiovasc Diag Ther. 2016;6:50–63.
18. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, et al. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. Jacc: Cardiovasc Imaging. 2017;10:1437–47.
19. Hiraga H, Iwai K. Guidelines for diagnosis of cardiac sarcoidosis: study report on diffuse pulmonary disease (in Japanese). Tokyo: The Japanese Ministry of Health and Welfare; 1993.
20. Diagnostic standard and guidelines for sarcoidosis. Jpn J Sarcoidosis Granulomatous Disord. 2007;27:89–102.
21. Darlington P, Gabrielsen A, Cederlund K, et al. Diagnostic approach for cardiac involvement in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2019;36:11–7.
22. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999;16:149–73.
23. Simpson R, Bromage D, Dancy L, et al. 6 Comparing echocardiography and cardiac magnetic resonance measures of ejection fraction: implications for HFMRF research. Heart. 2018;104(5):A3.
24. Wagholikar KB, Fischer CM, Goodson A, et al. Extraction of Ejection Fraction from Echocardiography Notes for Constructing a Cohort of Patients having Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF). J Med Syst. 2018;42:209.
25. Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, et al. Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort. J Cardiovasc Magn Res. 2017;19:18.
26. Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, et al. Complementary Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Cardiac Sarcoidosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2018;11:e7030.
27. Flamée L, Symons R, Degtiarova G, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in patients with biopsy-proven systemic sarcoidosis. Eur Radiol. 2020;30:3702–10.
28. Kiko T, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. A Multiple Biomarker Approach in Patients with Cardiac Sarcoidosis. Int Heart J. 2018;59:996–1001.
29. Pour-Ghaz I, Kayali S, Abutineh I, et al. Cardiac Sarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Hearts. 2021;2:234–50.
30. Mathijssen H, Tjoeng TWH, Keijsers RGM, et al. The usefulness of repeated CMR and FDG PET/CT in the diagnosis of patients with initial possible cardiac sarcoidosis. Ejnmmi Res. 2021;11:129.

Übersetzt von Englisch nach Deutsch - www.onlinedoctranslator.com

Neth Heart J (2025) 33:55–64 https://doi.org/10.1007/s12471-024-01925-0

Screening auf kardiale Sarkoidose: diagnostisches Vorgehen und Langzeitnachsorge in einem tertiären Zentrum

Nikki van der Velde · Anne Poleij · Mattie J. Lenzen · Ricardo PJ Budde · Tessa Brabander · Jelle R. Miedema · Arend FL Schinkel · Michelle Michels · Alexander Hirsch

Angenommen: 6. Dezember 2024 / Online veröffentlicht: 9. Januar 2025 © Die Autoren 2025

Abstrakt

Hintergrund Kardiale Sarkoidose (CS) ist assoziiert Aufgrund der schlechten Prognose sind eine frühzeitige Diagnose und Behandlung wichtig. Diese Studie untersuchte die Ergebnisse eines diagnostischen Vorgehens bei Patienten mit bekannter Sarkoidose und Verdacht auf kardiale Beteiligung in einem spezialisierten Zentrum sowie deren Langzeitergebnisse.

*Methoden*Wir schlossen 180 Patienten mit Sarkoidose und klinischem Verdacht auf kardiogene Sarkoidose (CS) ein. Zusätzlich zu einem Elektrokardiogramm (EKG) bzw. einer transthorakalen Echokardiographie (TTE) wurden bei 66 % bzw. 37 % der Patienten eine kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) bzw. eine Positronenemissionstomographie (PET) durchgeführt. Die Diagnose der CS erfolgte gemäß den Kriterien der Heart Rhythm Society. Es wurde eine Nachbeobachtung durchgeführt, und ein kombinierter Endpunkt aus anhaltender ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, überlebtem plötzlichem Herztod, stationärer Aufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz, Herztransplantation oder Herztod wurde für die Überlebensanalyse verwendet.

*Ergebnisse*Symptome traten bei 87 % der Patienten auf, und EKG-/TTE-Auffälligkeiten wurden bei 92 von 180 Patienten (51 %) festgestellt. Mittels CMR und/oder PET wurde bei 31 von 92 Patienten (34 %) eine kardiale Sarkoidose (CS) diagnostiziert. Bei 15 Patienten wurde eine alternative Diagnose gestellt. Eine CS wurde bei 11 von 88 Patienten (13 %) ohne EKG-/TTE-Auffälligkeiten diagnostiziert. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,4 Jahren (Interquartilsabstand: 2,3–6,8) traten 11 kombinierte Endpunkte auf, häufiger bei CS-Patienten als bei Sarkoidose-Patienten ohne kardiale Beteiligung.P< 0,001). Patienten mit EKG-/TTE-Anomalien zu Studienbeginn wiesen schlechtere Ergebnisse auf als Patienten ohne Anomalien (P=0,019).

*Abschluss*Bei 23 % der überwiesenen Sarkoidose-Patienten wurde eine kardiale Sarkoidose (CS) diagnostiziert. EKG und TTE hatten nur begrenzten diagnostischen Wert für das Screening auf CS, schienen aber eine wichtige prognostische Bedeutung zu haben, da Patienten mit unauffälligem EKG und TTE, die die diagnostischen Kriterien für CS erfüllten, eine sehr gute Prognose aufwiesen. CMR/PET lieferten eine gute diagnostische Ausbeute und identifizierten weitere Herzerkrankungen.

SchlüsselwörterKardiale Sarkoidose · Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie · Positronenemissionstomographie · Diagnostisches Vorgehen

Ergänzende Angaben Die Online-Version dieses Artikels (https://doi.org/10.1007/s12471-024-01925-0) enthält ergänzendes Material, das autorisierten Benutzern zur Verfügung steht.

N. van der Velde · A. Poleij · MJ Lenzen · RPJ Budde · AFL Schinkel · M. Michels · A. Hirsch (-) Abteilung für Kardiologie, Thoraxzentrum, Herz-Kreislauf-Institut, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Niederlande

a.hirsch@erasmusmc.nl

N. van der Velde · RPJ Budde · T. Brabander · A. Hirsch, Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Niederlande

JR Miedema
Abteilung für Pneumologie, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Niederlande

Einführung

Sarkoidose ist eine systemische Entzündungskrankheit unbekannter Ursache, die durch das Vorhandensein nicht-verkäsender Granulome in verschiedenen Organen, einschließlich des Herzens, gekennzeichnet ist.1,2Eine symptomatische Herzbeteiligung tritt bei 5 % der Patienten mit Sarkoidose auf, obwohl Autopsiestudien eine Prävalenz von bis zu 25 % gezeigt haben.3–8Das klinische Bild der kardialen Sarkoidose (CS) reicht von einem asymptomatischen Verlauf bis hin zu manifester Herzinsuffizienz (HI) und plötzlichem Herztod (SCD) und ist mit einer schlechten Prognose verbunden.9–11].

Daher sind Früherkennung und Behandlung wichtig.12–16].

Die Diagnose des CS wird histologisch mittels einer invasiven endomyokardialen Biopsie (EMB) gestellt, die aufgrund der fleckenförmigen Beteiligung des betroffenen Gewebes mit gewissen Risiken und einer begrenzten diagnostischen Ausbeute aufgrund von Probenahmefehlern verbunden ist.17,18Die aktuellen Leitlinien zielen darauf ab, CS ohne die Notwendigkeit einer positiven Endomyokardbiopsie zu diagnostizieren und basieren auf klinischen und diagnostischen Kriterien, die von Experten empfohlen werden, sowie auf begrenzten wissenschaftlichen Daten.10,11Infolgedessen wurden fortschrittliche, nicht-invasive Bildgebungsverfahren wie die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) und$_{18}$F-Fluordesoxyglukose ($_{18}$Die Positronenemissionstomographie (PET) mit F-FDG wurde in diese diagnostischen Leitlinien aufgenommen.10,19,20Obwohl frühere Untersuchungen mit fortgeschrittenen nicht-invasiven Bildgebungsverfahren ähnliche Prävalenzen von CS wie Autopsiestudien berichteten und die Sensitivität und Spezifität jedes dieser Verfahren für die genaue Diagnose von CS bestimmt wurden, ist der optimale diagnostische Ansatz noch nicht vollständig definiert.17,18, 21Darüber hinaus sind Langzeit-Follow-up-Daten von CS-Patienten begrenzt.

Das erste Ziel dieser Studie war daher die Bewertung der Häufigkeit von CS sowie der Stärken und Schwächen eines täglich angewandten diagnostischen Ansatzes für CS in einem tertiären Zentrum.10Zweitens wurden die Langzeitergebnisse von CS-Patienten auf der Grundlage dieses diagnostischen Ansatzes bewertet.

Methoden

Studienpopulation

Für diese monozentrische, beobachtende, retrospektive Studie schlossen wir Sarkoidose-Patienten mit bestätigter extrakardialer granulomatöser Entzündung in einer extrakardialen Biopsie gemäß der Erklärung der American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders ein.22] und solche mit klinischem Verdacht auf kardiogenes Schock, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2018 in die kardiologische Ambulanz des Erasmus Medical Centre in Rotterdam, Niederlande, überwiesen wurden. Einschlusskriterium war das Vorliegen mindestens eines Elektrokardiogramms (EKG) und einer transthorakalen Echokardiographie (TTE). Laut Ethikkommission des Erasmus Medical Centre erfüllte diese Studie nicht die Anforderungen des niederländischen Gesetzes über medizinische Forschung am Menschen (MEC 2018-1055).

Klinische Beurteilung

Daten zu Anamnese, Symptomen, körperlicher Untersuchung, EKG und TTE wurden aus der elektronischen Patientenakte entnommen. Bei klinischem Verdacht auf CS wurden nach Ermessen des Arztes weitere Untersuchungen durchgeführt. der behandelnde Arzt. Bereits andernorts durchgeführte diagnostische Tests wurden nicht routinemäßig wiederholt. CMR-Scans, die mindestens aus Cine-Bildgebung im Balanced Steady-State Free Precession-Verfahren und Late Gadolinium Enhancement (LGE)-Bildgebung bestanden, und $_{18}$F-FDG-PET-Scans, die zur Bestimmung der kardialen Beteiligung durchgeführt wurden, wurden von unseren erfahrenen Radiologen/Kardiologen beurteilt bzw. erneut beurteilt (siehe Tabelle S1 im elektronischen Zusatzmaterial) und in die Analyse einbezogen [23–25Anschließend wurde jeder Fall von zwei Autoren (NvdV und AH) anhand der Kriterien der Heart Rhythm Society (HRS) auf die Diagnose einer kardiogenen Sklerose (CS) hin untersucht.10].

Ergebnismessungen

Die Nachbeobachtungsdaten wurden bis November 2020 erhoben und umfassten Informationen zu Tod, Krankenhausaufenthalten aufgrund von Herzinsuffizienz, überlebtem plötzlichem Herztod, Implantation eines Herzschrittmachers oder implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD), ventrikulären Arrhythmien und Herztransplantationen. Herzinsuffizienz wurde definiert als: (1) Vorliegen klinischer Anzeichen einer Stauung (einschließlich Dyspnoe, Müdigkeit und Ödemen), die eine ambulante Diuretikatherapie erforderlich machten, oder (2) eine Dekompensationsepisode, die eine stationäre Aufnahme notwendig machte. Ein überlebter plötzlicher Herztod wurde definiert als Reanimation nach einem Herzstillstand oder adäquater ICD-Schock. Ventrikuläre Arrhythmien wurden definiert als: (1) anhaltende ventrikuläre Tachykardie (VT) von [Dauer einfügen].≥30 s, (2) Kammerflimmern oder (3) nicht anhaltende VT≥3 Schwebungen mit Frequenz≥120 Schläge pro Minute < 30 s. Klinische Daten wurden aus unseren Krankenhauspatientenakten entnommen, Mortalitätsdaten wurden aus dem Bevölkerungsregister des öffentlichen Dienstes entnommen.

Statistische Analyse

Alle kontinuierlichen Daten wurden vor der Analyse mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft und werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (in-) angegeben.

Was ist neu?

- Das Vorhandensein von Herzsymptomen reichte nicht aus, um zwischen Sarkoidose-Patienten mit und ohne Herzbeteiligung zu unterscheiden.
- Patienten mit einem normalen Elektrokardiogramm und einer normalen transthorakalen Echokardiographie waren nicht vor einer kardialen Sarkoidose (CS) gefeit, obwohl ihre Prognose im Verlauf der Nachbeobachtung gut war.
- Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie wies eine gute diagnostische Ausbeute bei der Beurteilung von Verdachtsfällen auf CS auf.
- Die Prävalenz des CS war ähnlich wie in anderen Kohorten- und Autopsiestudien berichtet, obwohl bei den Patienten keine standardmäßige, fortgeschrittene nicht-invasive Bildgebung durchgeführt wurde.

Interquartilsabstand (IQR), falls zutreffend. Kategoriale Variablen werden als Anzahl (%) dargestellt.

Kontinuierliche Variablen wurden mittels Student's t-Test verglichen. *T*Der t-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test und der Pearson-Chi-Quadrat-Test wurden zur Analyse kategorialer Daten herangezogen. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse diente der Schätzung des kumulativen Überlebens für den kombinierten Endpunkt aus anhaltender ventrikulärer Tachykardie (VT), Kammerflimmern, abgebrochenem plötzlichem Herztod (SCD), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Herztransplantation oder Herztod. Um unabhängige Prädiktoren für die Prognose dieser Patienten zu identifizieren, wurden Variablen in Cox-Regressionsmodellen mit proportionalen Risiken getestet. Zunächst erfolgte eine univariate Analyse. Anschließend wurde ein multivariates Modell (Modell 1) mittels schrittweiser Vorwärtsselektion (Einschlusskriterium: n = 0,05) entwickelt. *P*=0,05) unter Verwendung aller Ausgangsmerkmale außer CMR und ^{18}F-FDG-PET-Parameter. Abschließend wurde Modell 1 durch Hinzufügen von CMR-Parametern (Modell 2) weiter angepasst, um den prädiktiven Wert der CMR in Bezug auf den Behandlungserfolg zu überprüfen. Da die CMR nur bei einer Teilgruppe der Patienten durchgeführt wurde, konnte kein Modell erstellt werden, das alle Parameter umfasste. Aufgrund der geringen Patientenzahl mit ^{18}F-FDG PET und Ereignisse, mit diesen Parametern konnte kein multivariates Modell erstellt werden.

Alle Analysen waren zweiseitig, und *P*<Ein p-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS (Version 25; IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt 188 aufeinanderfolgende Patienten mit Sarkoidose und klinischem Verdacht auf kardiales Syndrom (CS) waren für diese Studie geeignet. Bei 180 Patienten wurde eine kardiale Basisuntersuchung einschließlich EKG und TTE durchgeführt (Abb. 1).1Anhand der HRS-Kriterien wurde bei 42 Patienten (23 %) ein CS diagnostiziert. Die Ausgangsmerkmale der Patienten, stratifiziert nach dem Vorliegen eines CS, sind in Tabelle 1 zusammengefasst.1Das Durchschnittsalter betrug 51 ± 11 Jahre, 48 % der Patienten waren männlich, und bei den meisten wurde eine Sarkoidose im Stadium I oder II diagnostiziert.

Diagnostisches Vorgehen

Figur1veranschaulicht, wie CS diagnostiziert wurde. Der erste Schritt unseres diagnostischen Vorgehens war die Beurteilung von EKG und TTE. Symptome wurden nicht in den Diagnosealgorithmus einbezogen, da sie häufig sowohl bei Patienten mit als auch ohne CS auftraten (79 % bzw. 89 %; *P*= 0,08; Tab.1Bei 92 von 180 Patienten (51 %) wurden EKG- und/oder TTE-Anomalien festgestellt. Einzelheiten zu diesen Anomalien sind in Tabelle 1 dargestellt.2Trotz der geringen absoluten Anzahl an Auffälligkeiten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. EKG und Langzeit-EKG ergaben, dass Patienten mit kardialer Sarkoidose häufiger einen AV-Block hohen Grades sowie ventrikuläre Extrasystolen aufwiesen als Patienten mit Sarkoidose ohne kardiale Beteiligung. Zusätzlich zeigten sich reduzierte links- und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktionen und regionale Wandbewegungsstörungen in der transthorakalen Echokardiographie (TTE). Sie traten häufiger bei Patienten mit kardiogenem Schock auf. Insgesamt scheinen EKG- und/oder TTE-Anomalien nicht spezifisch für kardiogenen Schock zu sein, da sie auch bei fast der Hälfte der Patienten ohne kardiale Beteiligung (61/138; 44 %) auftraten.

Das Gegenteil war ebenfalls der Fall: Ein normales EKG und eine unauffällige TTE schlossen eine kardiale Sklerose nicht aus, da bei 11 der 88 Patienten (13 %) ohne EKG-/TTE-Auffälligkeiten schließlich eine kardiale Sklerose diagnostiziert wurde. Die meisten dieser Patienten wurden aufgrund des klinischen Verdachts auf eine kardiale Beteiligung (z. B. Symptome wie Angina pectoris, Dyspnoe und Schwindel) oder auf Herzrhythmusstörungen (z. B. häufige ventrikuläre Extrasystolen im Langzeit-EKG oder während eines Belastungs-EKGs oder Vorhof- und Kammerarrhythmien während des Krankenhausaufenthalts) zur weiteren Abklärung an einen Kardiologen überwiesen.

Zusätzliche Tests mittels CMR und/oder ^{18}Bei 133 von 180 Patienten (74 %) wurde eine F-FDG-PET-Untersuchung durchgeführt. Die Testergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.2und Abb.1Die CMR bestätigte, dass eine reduzierte systolische Funktion und regionale Wandveränderungen bei CS-Patienten häufiger auftraten. LGE und ^{18} Bei diesen Patienten wurde auch eine F-FDG-Aufnahme festgestellt, die mit CS übereinstimmte (Abb.2Bei 95 von 138 Patienten (69 %) ohne CS wurden zudem weiterführende nicht-invasive Bildgebungsverfahren durchgeführt. Die CMR führte bei 18 % dieser Patienten zu einer alternativen Diagnose (z. B. Myokardinfarkt oder andere Kardiomyopathien). Bei vier Patienten mit CS wurde keine zusätzliche Bildgebung durchgeführt; die Diagnose basierte auf positiven Endomyokardbiopsien (EMB), langsamer ventrikulärer Tachykardie (VT) bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und restriktiver Kardiomyopathie, für die andere Ursachen ausgeschlossen worden waren.

Langzeitergebnisse

Die Langzeitergebnisse sind in Abb. dargestellt.1Insgesamt traten 11 kombinierte Endpunktereignisse während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,4 Jahren (IQR: 2,3–6,8) auf. Patienten mit kardialer Beteiligung hatten ein höheres Risiko für kardiale Ereignisse als Patienten ohne kardiale Beteiligung (Log-Rank-Test). *P*<0,001; Abb.3a und siehe Tabelle S2 im elektronischen Zusatzmaterial). Darüber hinaus wiesen Patienten mit EKG-/TTE-Anomalien zu Studienbeginn schlechtere Ergebnisse auf als Patienten ohne diese Anomalien (Log-Rank-Test). *P*=0,019; Abb.3b) Vor allem Patienten mit einem normalen EKG/TTE hatten eine sehr gute Prognose.

Die univariate Analyse ergab signifikante Zusammenhänge zwischen dem kombinierten Endpunkt und dem Vorliegen eines Linksschenkelblocks sowie einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 45 % (Tab.).3Diese Tabelle zeigt auch die Ergebnisse verschiedener multivariater Analysen. In Modell 1, das Ausgangsmerkmale sowie EKG- und TTE-Variablen umfasste, war lediglich eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 45 % im TTE mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert. Modell 2, in dem LGE in das multivariate Modell aufgenommen wurde, zeigte, dass nur LGE, das mit einem CS im CMR vereinbar war, mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert war.

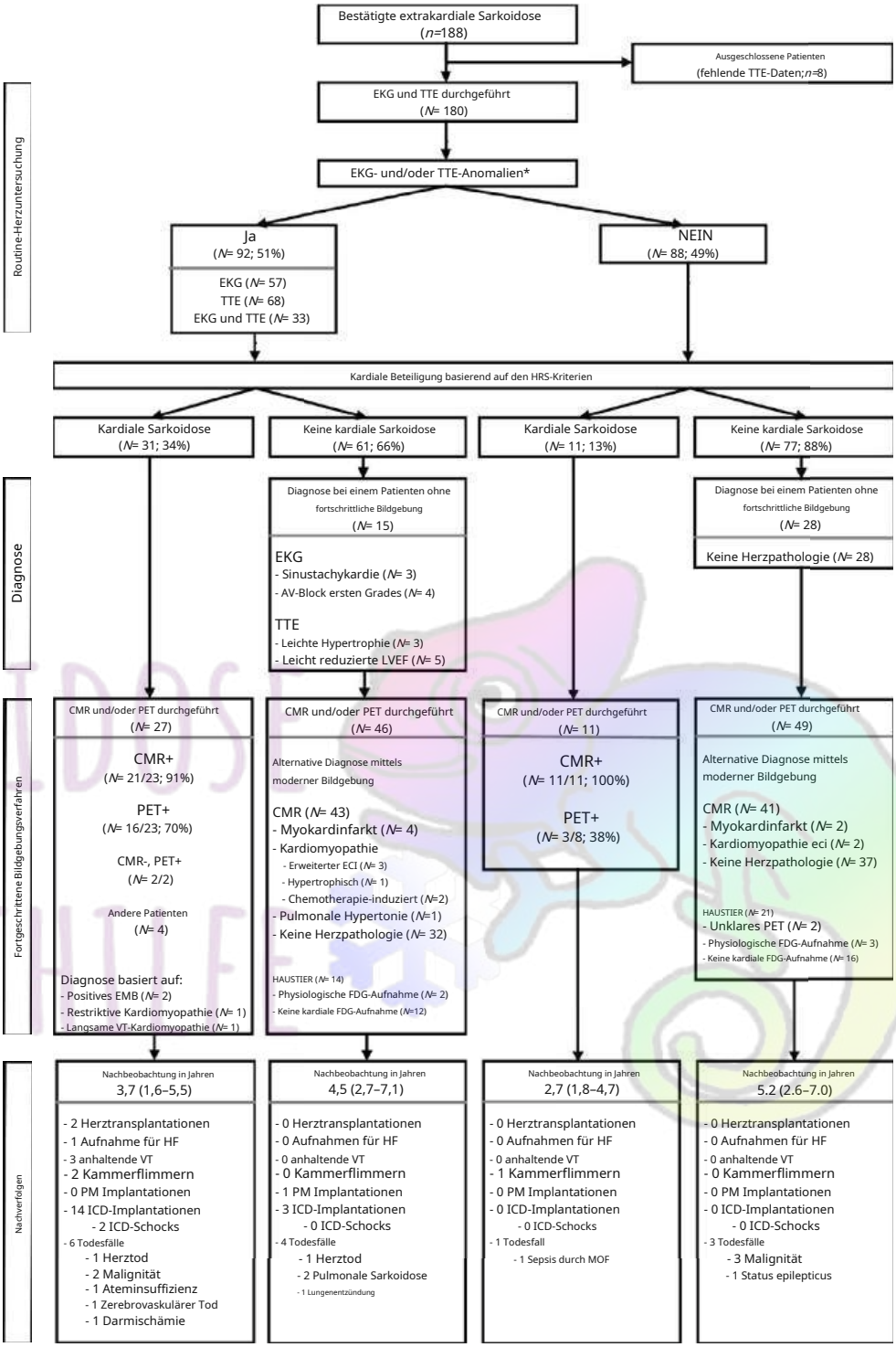

Abb. 1 Geduldig Auswahl-tion, diagnostisches Vorgehen und mediane Nachbeobachtungszeit (Interquartilsabstand). *TTE* transthorakal Echokardiogramm, *EKG* Elektrokardiogramm, *HRS* Herzrhythmusgesellschaft *AV-Block* AV-Block *LVEF* linker Ventrikel Auswurffraktion *CMR* kardiovaskuläre Magnet-Netz Resonanzbildgebung, *HAUSTIER* Positronen-Emissions-Tomographie, *EMB* Endomy-Okardialbiopsie, *VT* ventrikuläre Tachykardie *FDG* Fluorodeoxyglucose, *HF* Herzinsuffizienz, *PM* Schrittmacher, *ICD* implantierbar Cardio-Verter-Defibrillator *MOF* Multiorganversagen

Diskussion

Ziel dieser Studie war die Evaluation des diagnostischen Vorgehens bei kardialem Schock in einem spezialisierten Zentrum sowie die Beurteilung der Langzeitergebnisse dieser Patienten. Die wichtigsten Ergebnisse waren: (1) Kardiale Symptome reichten nicht aus, um zwischen einer kardialen Beteiligung und deren Fehlen zu unterscheiden; (2) ein unauffälliges EKG und eine unauffällige transthorakale Echokardiographie (TTE) machten die Diagnose eines kardialen Schocks unwahrscheinlich. Eine kardiale Beteiligung konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden, (3) fortgeschrittene nichtinvasive Bildgebungsverfahren trugen zur diagnostischen Ausbeute des diagnostischen Ansatzes bei, und (4) CS-Patienten ohne EKG/TTE-Anomalien zu Beginn hatten eine gute Prognose während der Nachbeobachtung.

Angesichts der geringen Sensitivität einer invasiven Endomyokardbiopsie und des Fehlens eines Goldstandardtests zur Diagnose des Cushing-Syndroms wurden auf Expertenmeinungen basierende Leitlinien entwickelt, in denen fortgeschrittene nicht-invasive Bildgebungsverfahren eine Rolle spielen.

Tabelle 1 Ausgangsmerkmale der Patienten, stratifiziert nach der Diagnose einer kardialen Sarkoidose gemäß den Kriterien der Heart Rhythm Society

Variable			Keine kardiale Sarkoidose (*N*=138)	Kardiale Sarkoidose (*N*=42)	*P*-Wert
Alter (Jahre)			50 ± 12	52 ± 9	0,38
Männliches Geschlecht			65 (47)	21 (50)	0,74
BMI, kg/m2a			28 (25–32)	25 (22–29)	0,02
Geschichte					
	Herzinsuffizienz		6 (4)	9 (21)	0,002
	Myokardinfarkt		4 (3)	0 (0)	0,57
Therapie					
	Steroide		55 (40)	23 (55)	0,09
	Andere		59 (43)	18 (43)	0,99
Überweisungsgrund (einer oder mehrere)					
	Herzsymptome		109 (79)	26 (62)	0,03
	Kardiomyopathie		2 (1)	9 (21)	< 0,001
	EKG-Anomalien		21 (15)	12 (29)	0,05
	LGE-positiv		2 (1)	1 (2)	0,78
	PET-positiv		3 (2)	4 (10)	0,05
	Anderer Grund		28 (20)	17 (40)	0,01
Symptome bei Überweisung (eines oder mehrere)					
	Irgendwelche Symptome		123 (89)	33 (79)	0,08
		Herzklopfen	56 (46)	15 (46)	0,99
		Angina pectoris	54 (44)	9 (27)	0,08
		Atemnot	71 (58)	19 (58)	0,99
		Beinahe-Synkope	27 (22)	6 (18)	0,64
		Synkope	10 (8)	2 (6)	1,00
		Andere	36 (29)	15 (46)	0,08
NYHA-Klassifikation					
	ICH		60 (44)	18 (43)	0,94
	II		58 (42)	14 (33)	0,31
	III		19 (14)	7 (17)	0,64
	IV		1 (1)	3 (7)	0,04
Sarkoidose					
	Krankheitsdauer vor Vorstellung in der kardiologischen Ambulanz, Jahre		3 (1–8)	1 (0–6)	0,02
	Sarkoidose im Scadding-Stadium				
		0	14 (10)	2 (5)	0,37
		ICH	51 (37)	14 (33)	0,67
		II	57 (41)	21 (50)	0,32
		III	11 (8)	2 (5)	0,74
		IV	5 (4)	3 (7)	0,39
Organbeteiligung					
	Lunge		104 (75)	35 (83)	0,28
	Augen		27 (20)	6 (14)	0,44
	Haut		31 (23)	6 (14)	0,25
	Lymphknoten		107 (78)	37 (88)	0,13
	Andere		41 (30)	17 (41)	0,19
Diagnostische Tests (außer EKG und TTE)					
	Holter-Registrierung		88 (64)	31 (74)	0,23
	CMR		84 (61)	34 (81)	0,02
	18F-FDG PET		35 (25)	31 (74)	< 0,001
	Endomyokardbiopsie		2 (1)	9 (21)	< 0,001

18F-FDG 18F-Fluordesoxyglukose, *EKG* Elektrokardiogramm, *LGE* späte Gadoliniumanreicherung, *HAUSTIER* Positronen-Emissions-Tomographie, *NYHA* New Yorker Herzvereinigung *TTE* transthorakale Echokardiographie, *CMR* Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Daten als Mittelwert ± Standardabweichung, *N* (%) oder Median (Interquartilsabstand)

a Körpermasseindex (*BMI*) wurde bei 148 von 180 Patienten gemessen.

Tabelle 2 Ergebnisse von diagnostischen Tests bei Patienten, stratifiziert nach der Diagnose einer kardialen Sarkoidose gemäß den Kriterien der Heart Rhythm Society.

Ergebnis des Diagnosetests			Keine kardiale Sarkoidose (*N*=138)	Kardiale Sarkoidose (*N*=42)	*P*-Wert
Elektrokardiogramm			(*N*=138)	(*N*=42)	
AV-Block vorhanden					
		Mobitz Typ I, Grad 1 oder 2.	11 (8)	3 (7)	0,03
		Mobitz Typ II 2. Grades oder Mobitz Typ 3. Grades	0 (0)	3 (7)	0,03
	Linker Bündelastblock		4 (3)	3 (7)	0,36
	Rechter Bündelzweigblock		9 (7)	8 (19)	0,03
	Ventrikulärer Extrasystole		8 (6)	10 (24)	0,002
	Vorhofflimmern		2 (1)	3 (7)	0,08
	Sinustachykardie		16 (12)	1 (2)	0,13
Holter-Registrierung			(*N*=88)	(*N*=31)	
	AV-Block vorhanden				
		Mobitz Typ I, Grad 1 oder 2.	2 (2)	0 (0)	1,00
		Mobitz Typ II 2. Grades oder Mobitz Typ 3. Grades	0 (0)	1 (2)	1,00
	Prozentualer Anteil vorzeitiger ventrikulärer Komplexe[A]		1 (0–1)	1 (0–2)	0,02
	Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie		10 (11)	8 (26)	0,08
Transthorakale Echokardiographie			(*N*=138)	(*N*=42)	
	LV-Ejektionsfraktion				
		Normal (> 55 %)	110 (80)	19 (45)	< 0,001
		Etwas weniger (45–55 %)	18 (13)	8 (19)	0,33
		Mäßig (35–45 %)	7 (5)	6 (14)	0,08
		Schwer depressiv (< 35 %)	3 (2)	9 (21)	< 0,001
	regionale Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels		16 (12)	11 (26)	0,02
	LV-Hypertrophie		10 (7)	2 (5)	0,74
	Gewinde < 16 mm		4 (3)	7 (17)	0,004
	Klappenfunktionsstörung vorhanden		108 (78)	35 (83)	0,48
		≥Mäßige Aortenklappeninsuffizienz	3 (3)	0 (0)	1,00
		≥Mäßige Aortenklappenstenose	1 (1)	0 (0)	1,00
		≥Mäßige Mitralklappeninsuffizienz	3 (3)	5 (14)	0,02
		≥Mäßige Pulmonalklappeninsuffizienz	1 (1)	0 (0)	1,00
		≥Mäßige Trikuspidalklappeninsuffizienz	3 (3)	2 (6)	0,60
Kardiovaskuläre Magnetresonanz			(*N*=84)	(*N*=34)	
	Normale LV-Funktion (LV-Ejektionsfraktion > 50 %)		65 (77)	16 (47)	0,001
	Volumetrie[B]				
		linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, ml	152 (128–195)	175 (144–208)	0,07
		linksventrikuläres endsystolisches Volumen, ml	71 (56–89)	87 (67–134)	0,01
		LV-Schlagvolumen, ml	79 (66–97)	78 (62–85)	0,23
		LV-Ejektionsfraktion, %	54 (51–59)	49 (30–56)	0,004
		LV-Masse, g	91 ± 29	95 ± 25	0,49
		RV enddiastolisches Volumen, ml	146 (117–191)	160 (128–218)	0,18
		RV endsystolisches Volumen, ml	71 (54–96)	86 (56–125)	0,07
		RV-Schlagvolumen, ml	77 (63–98)	76 (61–86)	0,28
		RV-Ejektionsfraktion, %	53 (47–59)	47 (37–59)	0,02
	Regionale Wandbewegungsstörungen[C]				
		regionale Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels	16 (19)	12 (36)	0,05
		Regionale Wandbewegungsanomalien des rechten Ventrikels	2 (2)	5 (15)	0,02
	Späte Gadoliniumanreicherung				
		Das Muster stimmt stark mit CS überein.	0 (0)	21 (62)	< 0,001
		Das Muster stimmt wahrscheinlich mit CS überein.	0 (0)	7 (21)	< 0,001
		Das Muster stimmt wahrscheinlich nicht mit CS überein.	12 (14)	0 (0)	0,018
		Keine späte Gadoliniumanreicherung	72 (86)	6 (18)	< 0,001

Tabelle 2(Fortsetzung)

Ergebnis des Diagnosetests			Keine kardiale Sarkoidose (*N*=138)	Kardiale Sarkoidose (*N*=42)	*P*-Wert
18F-FDG-Positronenemissionstomographie			(*N*=35)	(*N*=31)	
		Die Aufnahme stimmt weitgehend mit CS überein.	0 (0)	12 (39)	< 0,001
		Die Aufnahme ist möglicherweise mit CS vereinbar.	0 (0)	7 (23)	0,003
		Physiologische Aufnahme	5 (14)	1 (3)	0,20
		Unschlüssig	2 (6)	2 (6)	1,00
		Keine Aufnahme	28 (80)	9 (29)	< 0,001
Endomyokardbiopsie			(*N*=2)	(*N*=9)	
	Positiv auf Sarkoidose getestet		0 (0)	2 (22)	1,00

*AV-Block*AV-Block *TAPSE*Systolische Exkursion des Trikuspidalklappenrings *CS*kardiale Sarkoidose, *18F-FDG*18F-Fluordesoxyglukose-Daten sind *N*(%), Median (Interquartilsabstand) oder Mittelwert ± Standardabweichung

ADer Prozentsatz vorzeitiger ventrikulärer Komplexe wurde bei 50 von 84 Patienten bzw. 24 von 34 Patienten gemessen.

BLinker Ventrikel (*LV*) Volumina wurden bei 83/84 Patienten bzw. 33/34 Patienten gemessen, die LV-Masse wurde bei 83/84 Patienten bzw. 32/34 Patienten gemessen und die rechtsventrikuläre (*Wohnmobil*Die Volumina wurden bei 83 von 84 Patienten bzw. 32 von 34 Patienten gemessen.

CWandanomalien wurden bei 83 von 84 Patienten bzw. 33 von 34 Patienten gemessen.

eine wichtige Rolle [17,18,26Obwohl mehrere Studien versucht haben, den optimalen diagnostischen Ansatz für CS zu ermitteln, ist dieser noch nicht vollständig definiert. Laut der Studie von Kouranos et al. kann der erste Schritt eines solchen Ansatzes auf dem Vorhandensein oder Fehlen von kardialen Symptomen und/oder EKG-Anomalien basieren.18Einer der Hauptgründe für die Überweisung von Sarkoidose-Patienten zur kardiologischen Untersuchung in der vorliegenden Kohorte war das Vorliegen von Herzsymptomen. Unsere Studie zeigte jedoch, dass das Vorliegen von Herzsymptomen nicht ausreichte, um zwischen Patienten mit und ohne Herzbeteiligung zu unterscheiden. Trotz früherer Studien, die eine geringere Sensitivität und Spezifität des EKGs belegten [18,21Unser Vorgehen begann mit der Beurteilung von EKG-/TTE-Auffälligkeiten. Bei der Mehrheit unserer Patienten (88 %) ohne EKG-/TTE-Auffälligkeiten konnte eine kardiale Beteiligung anhand der HRS-Kriterien ausgeschlossen werden. Ein unauffälliges EKG/TTE schloss eine kardiale Beteiligung jedoch nicht vollständig aus; weiterführende nichtinvasive Bildgebung bestätigte bei 13 % dieser Patienten eine kardiale Beteiligung. Die Nachbeobachtung zeigte jedoch, dass diese Patienten insgesamt eine gute Prognose hatten, da nur einer von ihnen eine Sepsis mit Multiorganversagen und anschließendem Tod entwickelte.

Um die kardiale Beteiligung bei Sarkoidose mit größerer Sicherheit beurteilen zu können, können Biomarker und fortgeschrittene nicht-invasive Bildgebungsverfahren mit höherer Sensitivität und Spezifität in den diagnostischen Ansatz einbezogen werden.10,18,21,26–28 Beispielsweise zeigten verschiedene Studien, dass erhöhte *N*Erhöhte NT-proBNP-Werte (terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid) korrelierten mit einem höheren Risiko für kardiale Beteiligung, während die Troponinwerte mit der Krankheitsaktivität korrelierten und sich nach einer Behandlung mit Kortikosteroiden normalisierten. Es wurde auch beschrieben, dass Troponin- und NT-proBNP-Werte Langzeitprognosen ermöglichen. Beispielsweise ist Troponin mit tödlichen Arrhythmien assoziiert, und NT-proBNP ist ein Prädiktor für Herzinsuffizienz.21,29Daher können diese Biomarker zu einer erhöhten diagnostischen Genauigkeit des weiteren diagnostischen Vorgehens beitragen. Leider konnten wir in unserer retrospektiven Studie keine signifikanten Unterschiede feststellen.

In dieser Studie lagen Biomarkerdaten nicht für eine ausreichende Anzahl von Patienten vor. Darüber hinaus ist aus der Literatur bekannt, dass die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) aufgrund ihrer Fähigkeit, das Myokard (z. B. Ödem, LGE) nicht-invasiv zu charakterisieren, eine nützliche Methode zur Beurteilung des kardiogenen Schocks (CS) darstellt. Daher konnten mehrere Studien mittels CMR eine ähnliche Prävalenz des CS wie bei der Autopsie nachweisen.4,6,10,17,18,21Unsere Studie ergab eine Prävalenzrate von 23 %, die in einer ausgewählten Patientenpopulation ohne die standardmäßige Durchführung einer kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) erreicht wurde.18Bei jedem Patienten wurde eine F-FDG-PET durchgeführt. Allerdings kann eine klinisch stumme CS durch diese Vorgehensweise übersehen werden und möglicherweise zu Verzerrungen geführt haben. Daher wurden Sensitivität und Spezifität beider Bildgebungsverfahren nicht berechnet. Es ist wahrscheinlich, dass bei Anwendung von CMR und18 Bei allen Patienten wurde eine F-FDG-PET durchgeführt, die Inzidenz eines (möglichen) CS könnte etwas höher gewesen sein.

Die Kardio-MRT kann auch zur Aufstellung alternativer Diagnosen beitragen, wenn ein kardiogenes Syndrom ausgeschlossen werden kann. In den letzten Jahren hat die Forschung zudem gezeigt, dass die Kardio-MRT zur Bestimmung der Prognose des kardiogenen Syndroms beitragen und die Entscheidung erleichtern kann, ob und wann eine Therapie begonnen werden soll (z. B. eine immunsuppressive Therapie oder eine präventive Therapie mit einem ICD bei Patienten mit LGE und einem höheren Risiko für anhaltende VT).17Darüber hinaus zeigten Vita et al., dass der diagnostische Wert der Bestimmung des CS zunahm, wenn CMR und 18Die Ergebnisse der F-FDG-PET-Untersuchung wurden zusammengeführt, und dies war auch für die Behandlung von Bedeutung.26Obwohl CMR/18Die F-FDG-PET bietet zahlreiche Möglichkeiten zur Optimierung der Diagnostik der kardialen Sarkoidose. Verfügbarkeit, Kosten und der erforderliche Fachkenntnisstand müssen dabei berücksichtigt werden. Die Durchführung einer erweiterten kardialen Bildgebung bei jedem Patienten mit extrakardialer Sarkoidose ist aufwändig. Wir empfehlen weiterhin, dass der Pneumologe Sarkoidose-Patienten auf kardiale Symptome untersucht und sie gegebenenfalls an den Kardiologen überweist. Anhand des klinischen Bildes und der Ergebnisse von EKG, TTE und Biomarkern kann der Kardiologe mit größerer Sicherheit entscheiden, ob weitere Untersuchungen mittels erweiterter kardialer Bildgebung erforderlich sind.

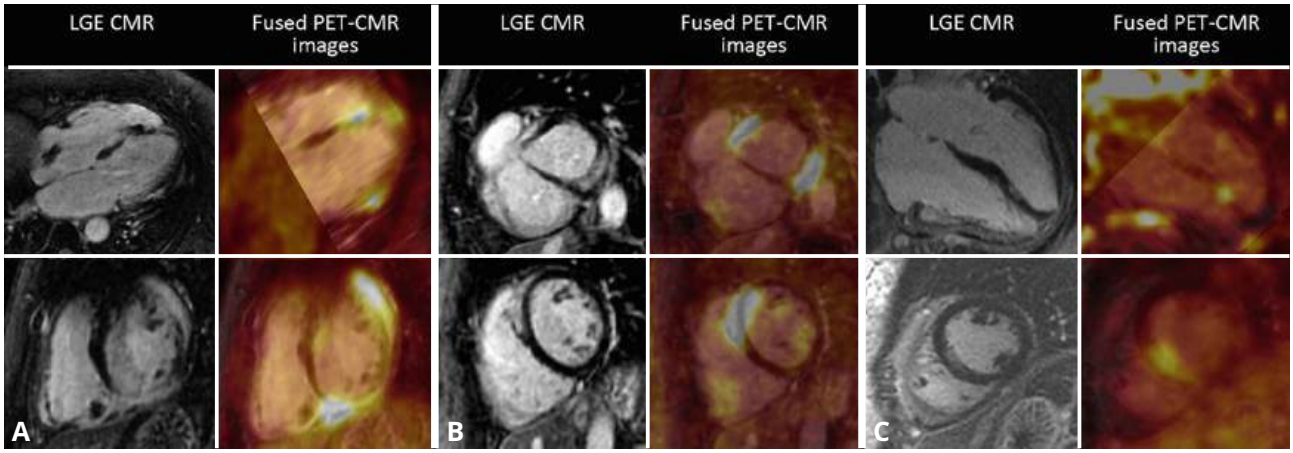

Abb. 2 Beispiele für Late-Gadolinium-Enhancement-Bilder (LGE) und ^{18}F-Fluordesoxyglukose (^{18}F-FDG) Positronenemissionstomographie (PET)-Bilder mit myokardialer Aufnahme bei 3 Patienten mit der Diagnose kardiale Sarkoidose.**A**Ausgedehnte LGE im mittleren Myokard und ^{18}F-FDG-Aufnahme inferior und epikardial bis medialwandig, LGE apikoseptal in der Vierkammeransicht. Transmurales LGE basal anterolateral und inferior mit Beteiligung der rechten Seite. Ventrikel in Kurzachsenansicht.**B**Mittleres myokardiales LGE basal inferolateral entsprechend der Lage von ^{18}F-FDG-Aufnahme im PET-Scan.**C**Fokale bis subendokardiale LGE im mittleren Ventrikelseptum entsprechend der Lage von ^{18}F-FDG-Aufnahme im PET-Scan in Kurzachsen- und 4-Kammer-Ansichten.*CMR*kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

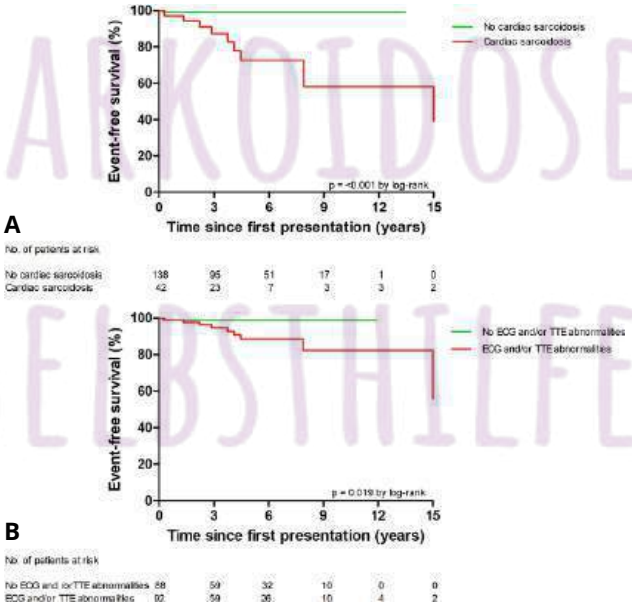

Abb. 3 Kaplan-Meier-Überlebensanalysen zeigen den kombinierten Endpunkt aus anhaltender ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, abgebrochenem plötzlichem Herztod, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, Herztransplantation oder Herztod.**A**Herzbezogene Ereignisse bei Patienten mit und ohne kardiale Sarkoidose, **B**Herzbezogene Ereignisse bei Patienten mit und ohne Elektrokardiogramm (*EKG*) und/oder transthorakale Echokardiographie (*TTE*) Anomalien

Basierend auf unserer Studie empfehlen wir die Durchführung einer CMR bei Sarkoidose-Patienten (mit bestätigter extrakardialer granulomatöser Entzündung in der Biopsie), bei denen ein hoher klinischer Verdacht auf CS besteht.[29]Patienten mit kardialem Schock werden anschließend vom Kardiologen im Verlauf der Zeit überwacht, gegebenenfalls mit wiederholten bildgebenden Verfahren. Bei Patienten mit unauffälligem EKG, TTE, Biomarkern und CMR ist unklar, ob und wann nicht-invasive Bildgebungsverfahren eingesetzt werden.

Die Untersuchung sollte wiederholt werden. Unsere Empfehlung sollte bei Symptomen, EKG-Veränderungen oder akuten Verschlimmerungen einer extrakardialen Sarkoidose befolgt werden. Dies haben wir in unserer aktuellen Studie jedoch nicht untersucht. Derzeit werden keine standardisierten Screening-Intervalle empfohlen.[30]Um die Ergebnisse dieser monozentrischen Beobachtungsstudie in einem breiteren, multizentrischen Kontext zu validieren, sollte eine prospektive Studie durchgeführt werden. Zukünftige Studien mit einer größeren Patientenzahl und längerer Nachbeobachtungsdauer wären von zusätzlichem Wert, wenn sie die Ergebnisse einer günstigen Prognose bei Sarkoidose-Patienten mit normalem EKG und TTE bestätigen könnten. Die Rolle von kardialen Biomarkern wie NT-proBNP und Troponin sollte weiter untersucht werden, um festzustellen, ob sie als Entscheidungskriterium für weiterführende Untersuchungen dienen können. Dies könnte die Entscheidung erleichtern, ob zusätzliche Bildgebung erforderlich ist und ob Patienten sicher aus der kardiologischen Ambulanz entlassen werden können.

Einschränkungen der Studie

Einige potenzielle Einschränkungen unserer Studie können erwähnt werden. Die Studie ist anfällig für Selektionsbias, nicht nur weil die Patienten an dieses tertiäre Krankenhaus – das national und international als Expertenzentrum für Sarkoidose anerkannt ist – überwiesen wurden, sondern auch weil Patienten nur dann eingeschlossen wurden, wenn aufgrund von Symptomen oder EKG-Anomalien ein klinischer Verdacht auf kardiale Sarkoidose bestand. Wie hier gezeigt, waren Symptome jedoch kein geeigneter Parameter, um zwischen kardialer Beteiligung und Nicht-Beteiligung zu unterscheiden. Darüber hinaus ist eine fortgeschrittene kardiale Bildgebung mittels CMR und/oder ^{18}Eine F-FDG-PET-Untersuchung wurde nicht standardmäßig bei jedem Patienten durchgeführt, sondern nur nach Ermessen des behandelnden Arztes. Es ist wahrscheinlich, dass bei einer CMR-Untersuchung und ^{18}Bei allen Patienten wurde eine F-FDG-PET-Untersuchung durchgeführt, wobei die Inzidenz des CS etwas höher war. Darüber hinaus handelte es sich bei unserer Studie um eine monozentrische Studie.

Tabelle 3 Univariate und multivariate Analyse des kombinierten Endpunkts aus anhaltender ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, abgebrochenem plötzlichem Herztod, Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz, Herztransplantation oder Herztod

Variable	Univariate Analyse (*N*=180)			Multivariate Analyse – Modell 1 (*N*=180)[A]			Multivariate Analyse – Modell 2 (*N*=118)[B]		
	Personalwesen	*95%-KI*	*P-Wert*	*Personalwesen*	*95%-KI*	*P-Wert*	*Personalwesen*	*95%-KI*	*P-Wert*
Alter bei der Präsentation	1.0	1.0–1.1	0,55	–	–	–			
Männliches Geschlecht	1.0	0,3–3,7	1,00	–	–	–			
NYHA-Klasse III oder IV	1.3	0,3–6,4	0,74	–	–	–			
Herzsymptome	0,5	0,1–2,0	0,36						
Weitere Symptome	1.2	0,2–6,7	0,82						
Herzinsuffizienz	5.8	1,4–23,6	0,01						
Vorliegen eines AV-Blocks	0,04	0,0–2597,1	0,58	–	–	–			
Linker Bündelastblock	7.6	1,7–34,2	0,01	–	–	–			
Rechter Bündelzweigblock	1.2	0,2–9,7	0,85	–	–	–			
Mäßig bis stark eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (< 45 %) in der TTE	16.6	3,4–79,8	< 0,001	9,7	1,8–53,6	0,01	7.3	0,8–69,6	0,09
Regionale Wandbewegungsstörungen in der TTE	1.7	0,4–8,3	0,50	–	–	–			
Positiver LGE-Befund, vereinbar mit kardialer Sarkoidose	22,8	2,7–195,6	0,004	N / A			10.7	1.1–103.2	0,04
^{18}F-FDG-Aufnahme vereinbar mit kardialer Sarkoidose	8.6	1,0–76,7	0,06	N / A			N / A		

^{18}F-FDG ^{18}F-Fluordesoxyglukose, *Personalwesen* Gefahrenverhältnis *CI* Konfidenzintervall *NYHA* New Yorker Herzvereinigung *LV* linker Ventrikel, *TTE* transthorakale Echokardiographie, *LGE* späte Gadoliniumanreicherung, *CMR* Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, *HAUSTIER* Positronen-Emissions-Tomographie, *N / A* nicht zutreffend

[A] Modell 1 (vorwärtsbedingt) umfasste alle Patienten ohne CMR oder ^{18}F-FDG PET-Variablen

[B] Für Modell 2 wurde LGE zu Modell 1 hinzugefügt.

eine relativ kleine Stichprobengröße, insbesondere eine geringe Anzahl von Patienten mit CS.

Abschluss

Von den Patienten mit Sarkoidose, die zur kardiologischen Abklärung in unser spezialisiertes Zentrum überwiesen wurden, erhielten 23 % die Diagnose CS. Kardiale Symptome sowie EKG- und/oder TTE-Auffälligkeiten waren für das CS-Screening nur von begrenztem Wert. Durch die zusätzliche Anwendung von CMR/^{18}Durch den Einsatz der F-FDG-PET als fortschrittliche, nicht-invasive Bildgebung in unserem diagnostischen Ansatz wurde eine höhere diagnostische Ausbeute erzielt, und es konnten auch andere Herzerkrankungen bei Patienten ohne kardiogene Sklerose diagnostiziert werden. Die Nachbeobachtung zeigte eine gute Prognose bei Patienten mit kardiogener Sklerose ohne EKG-/TTE-Auffälligkeiten zu Beginn der Behandlung.

Interessenkonflikt RPJ Budde gibt an, Honorare für Vorträge und die Teilnahme an Beiräten von Bayer erhalten zu haben. Institutionelle Unterstützung wurde dem Erasmus Medical Centre in Rotterdam von Siemens und HeartFlow gewährt. JR Miedema erhielt Beratungs- und Vortragshonorare von Boehringer-Ingelheim sowie Vortragshonorare von Roche und Novartis. M. Michels erhielt Forschungsgelder, Beratungs- und Vortragshonorare von Bristol-Myers Squibb, Beratungshonorare von Cytokinetics und ein Vortragshonorar von Sanofi-Genzyme. Sie ist außerdem Herausgeberin der Zeitschrift „…". *Niederländisches Herzjournal* A. Hirsch erhielt Forschungsgelder und Beratungshonorare von GE Healthcare sowie Honorare für Vorträge von GE Healthcare, Bristol-Myers Squibb und Bayer. Er ist außerdem als Herausgeber tätig. *Niederländisches Herzjournal*, ist Mitglied des medizinischen Beirats von Medis Medical Imaging Systems und war bis 2022 Leiter des MRI-Kernlabors von Cardialysis BV. N. van der Velde, A. Poleij, MJ Lenzen, T. Brabander und AFL Schinkel erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Offener Zugang Dieser Artikel ist unter der Creative Commons Attribution 4.0 International Lizenz lizenziert. Diese Lizenz erlaubt die Nutzung, Weitergabe, Bearbeitung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium und Format, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle angemessen nennen, einen Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitstellen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder und sonstigen Inhalte Dritter in diesem Artikel unterliegen der Creative-Commons-Lizenz des Artikels, sofern in der Quellenangabe nichts anderes vermerkt ist. Sollten Inhalte nicht unter die Creative-Commons-Lizenz des Artikels fallen und Ihre beabsichtigte Nutzung nicht durch gesetzliche Bestimmungen erlaubt sein oder die erlaubte Nutzung überschreiten, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen. Eine Kopie dieser Lizenz finden Sie unter [Link einfügen]. http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ Die

Referenzen

1. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, et al. Epidemiologie der Sarkoidose 1946–2013: Eine bevölkerungsbasierte Studie. Mayo Clin Proc. 2016;91:183–8.
2. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Rassenunterschiede in der Inzidenz von Sarkoidose: Eine 5-Jahres-Studie in einer Krankenversicherungsorganisation. Am J Epid. 1997;145:234–41.
3. Dubrey SW, Falk RH. Diagnose und Management der kardialen Sarkoidose. Prog Cardiovasc Dis. 2010;52:336–46.
4. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Kardiale Sarkoidose: Eine klinisch-pathologische Studie an 84 nicht selektierten Patienten mit systemischer Sarkoidose. Circulation. 1978;58:1204–11.
5. Iwai K, Tachibana T, Takemura T, et al. Pathologische Studien an Autopsien von Sarkoidosefällen. I. Epidemiologische Merkmale von 320 Fällen in Japan. Pathol Int. 1993;43:372–6.
6. Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E, et al. Prävalenz der kardialen Sarkoidose in der weißen Bevölkerung: eine Fall-Kontroll-Studie: Vorschlag für einen neuen Risikoindex auf Basis gängiger Tests. Medicine. 2016;95:e4518.

7. Baughman RP, Teirstein AS, JudsonMA, et al. Klinische Merkmale von Patienten in einer Fallkontrollstudie zur Sarkoidose. AmJ RespCritCareMed. 2001;164:1885–9.
8. Lynch JP, Hwang J, Bradfield J, et al. Kardiale Beteiligung bei Sarkoidose: sich entwickelnde Konzepte in Diagnose und Therapie. SeminRespir CritCareMed. 2014;35:372–90.
9. Slart RGA, Lancellotti P, Hyafil F, et al. Gemeinsame Stellungnahme der Komitees für Kardiovaskuläre Erkrankungen und Entzündungen & Infektionen der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Europäischen Gesellschaft für Kardiovaskuläre Bildgebung und der Amerikanischen Gesellschaft für Nuklearkardiologie zu bildgebenden Verfahren bei kardialer Sarkoidose. Eur Heart J. 2017;18:1073–89.
10. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS-Expertenkonsensstatement zur Diagnose und Behandlung von Arrhythmien im Zusammenhang mit kardialer Sarkoidose. Heart Rhythm. 2014;11:1304–23.
11. Błaut-Jurkowska J, Kaźnica-Wiatr M, Knap K, et al. Herzsarkoidose – Behandlung und Prognose. 2017.
12. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostische Determinanten des Langzeitüberlebens japanischer Patienten mit kardialer Sarkoidose unter Prednisontherapie. Am J Card. 2001;88:1006–10.
13. Kusano KF, Satomi K. Diagnose und Behandlung der kardialen Sarkoidose. Heart. 2016;102:184.
14. Sekiguchi M, Hiroe M, Take M, Hirosawa K. Klinisches und histopathologisches Profil der Sarkoidose des Herzens und der akuten idiopathischen Myokarditis: Konzepte einer Studie mittels endomyokardialer Biopsie II. Myokarditis: Symposium über sekundäre Myokarderkrankungen. Jap Circ J. 1980;44:264–73.
15. Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Kardiale Sarkoidose. AmHeart J. 2009;157:9–21.
16. Kopriva P, Griva M, Tüdös Z. Management der Herzsarkoidose – Ein praktischer Leitfaden. Cor Vasa. 2018;60:e155–e64.
17. Hulten E, Aslam S, Osborne M, et al. Kardiale Sarkoidose – Übersicht über den aktuellen Stand der Forschung. Cardiovasc Diag Ther. 2016;6:50–63.
18. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, et al. Komplementäre Rolle der CMR zum konventionellen Screening in der Diagnose und Prognose der kardialen Sarkoidose. JACC: Cardiovasc Imaging. 2017;10:1437–47.
19. Hiraga H, Iwai K. Leitlinien zur Diagnose der kardialen Sarkoidose: Studienbericht über diffuse pulmonale Erkrankung (in (Japanisch). Tokio: Japanisches Ministerium für Gesundheit und Soziales; 1993.
20. Diagnostische Standards und Leitlinien für Sarkoidose. Jpn J Sarcoidosis Granulomatous Disord. 2007;27:89–102.
21. Darlington P, Gabrielsen A, Cederlund K, et al. Diagnostisches Vorgehen bei kardialer Beteiligung im Rahmen einer Sarkoidose. Sarcoidosis VascDiffuseLungDis. 2019;36:11–7.
22. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. Stellungnahme der ATS/ERS/WASOG zur Sarkoidose. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999;16:149–73.
23. Simpson R, Bromage D, Dancy L, et al. 6 Vergleich von echokardiographischen und kardialen Magnetresonanztomographie-Messungen der Ejektionsfraktion: Implikationen für die HFMRF-Forschung. Heart. 2018;104(5):A3.
24. Wagholikar KB, Fischer CM, Goodson A, et al. Extraktion der Ejektionsfraktion aus echokardiographischen Befunden zur Erstellung einer Kohorte von Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF). J Med Syst. 2018;42:209.
25. Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, et al. Referenzbereiche für die Herzstruktur und -funktion mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie (CMR) bei Kaukasiern aus der UK Biobank-Populationskohorte. J Cardiovasc Magn Res. 2017;19:18.
26. Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, et al. Komplementärer Wert der kardialen Magnetresonanztomographie und der Positronenemissionstomographie/Computertomographie bei der Beurteilung der kardialen Sarkoidose. Circ Cardiovasc Imaging. 2018;11:e7030.
27. Flamée L, Symons R, Degtiarova G, et al. Prognostischer Wert der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie bei Patienten mit bioptisch gesicherter systemischer Sarkoidose. Eur Radiol. 2020;30:3702–10.
28. Kiko T, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Ein Ansatz mit mehreren Biomarkern bei Patienten mit kardialer Sarkoidose. Int Heart J. 2018;59:996–1001.
29. Pour-Ghaz I, Kayali S, Abutineh I, et al. Kardiale Sarkoidose: Pathophysiologie, Diagnose und Management. Hearts. 2021;2:234–50.
30. Mathijssen H, Tjoeng TWH, Keijsers RGM, et al. Der Nutzen wiederholter CMR- und FDG-PET/CT-Untersuchungen bei der Diagnose von Patienten mit initialem Verdacht auf kardiale Sarkoidose. Ejnmmi Res. 2021;11:129.