

Prognostische Bedeutung volumenbasierter quantitativer ^{18}F -FDG-PET/CT-Biomarker bei pulmonaler Sarkoidose

Dr. med. Guangyu Shao,* M.Sc. Bernhard Kaiser,* Dr. med. Michael Gabriel,† Dr. med. Bernd Lamprecht,* und Dr. med. David Lang, PhD*

Hintergrund: Die Sarkoidose ist eine multisystemische granulomatöse Erkrankung mit sehr unterschiedlichen Erscheinungsformen und Verläufen, was die klinische Behandlung erschwert. In dieser Studie wurde der prognostische Wert von Biomarkern bewertet, die aus der ^{18}F -FDG-PET/CT-Bildgebung abgeleitet wurden.

Patienten und Methoden: Aus einem institutionellen Register wurden 75 Sarkoidose-Patienten ausgewählt, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt worden war. Es wurde ein zusammengesetzter Endpunkt für das Fortschreiten der Erkrankung definiert, der entweder eine Abnahme der FVC um $> 5\%$, der DLCO um $> 10\%$, eine Verschlechterung der radiologischen Befunde, eine Zunahme der klinischen Symptome oder den Tod umfasste. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde nach Auftreten nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und insgesamt bewertet. Das MV der thorakalen und extrathorakalen Läsionen, die der Sarkoidose zugeschrieben wurden, wurde unter Verwendung eines SUV-Schwellenwerts von 2,5 berechnet. Für diese Regionen wurde auch der SUV_{max} bestimmt.

Ergebnisse: Von 75 Patienten erfüllten 45 Patienten die Kriterien für eine Progression, während 30 Patienten in Remission blieben. Die Ausgangswerte für das $\text{MV}_{\text{thoracisch}}$ ($P = 0,002$) und das $\text{MV}_{\text{whole-body}}$ ($P < 0,001$) waren bei Patienten, die später eine Progression zeigten, höher, während bei den SUV_{max} -Werten für den gesamten Körper oder für einzelne Organe keine signifikanten Unterschiede beobachtet wurden. Der optimale Schwellenwert für das $\text{MV}_{\text{thoracisch}}$ zur Prognose des Gesamtkrankheitsverlaufs wurde auf 150 cm^3 festgelegt, was in der univariaten Analyse zu einem OR von 1,9 führte ($\text{MV}_{\text{thoracisch}} > 150$ vs. $< 150\text{ cm}^3$; $95\% \text{ KI: } 1,00\text{--}3,49$; $P = 0,049$). Für

$\text{MV}_{\text{Gesamtkörper}}$ wurde der optimale Cutoff-Wert ebenfalls auf 150 cm^3 festgelegt, mit einer OR von 2,06 ($\text{MV}_{\text{Gesamtkörper}} > 150$ vs. $< 150\text{ cm}^3$; $95\% \text{ KI: } 1,08\text{--}3,95$; $P = 0,029$). Weder der Gesamt-SUVmax noch der organspezifische SUVmax zeigten signifikante Zusammenhänge mit dem Krankheitsverlauf.

Schlussfolgerungen: Volumenbasierte Biomarker, die aus der ^{18}F -FDG-PET/CT abgeleitet wurden, standen im Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf bei pulmonaler Sarkoidose, während der SUV_{max} keine prognostische Bedeutung zeigte.

Schlüsselwörter: Sarkoidose, ^{18}F -FDG-PET-CT, Biomarker, Entzündung, metabolisches Volumen

(Clin Nucl Med 2026;51:91–98)

S Die Sarkoidose ist eine multisystemische Erkrankung, die durch granulomatöse Entzündungen gekennzeichnet ist. Mehrere Organe können betroffen sein, wobei die Lunge und die intrathorakalen Lymphknoten

die vorherrschenden Orte der Krankheitsmanifestation.¹ Das klinische Spektrum der Sarkoidose weist eine ausgeprägte Variabilität auf und reicht von einer spontanen Remission bis hin zu fortschreitendem Organversagen, selbst bei Patienten, die sich in Behandlung befinden.² Ebenso unterscheiden sich die Verläufe bei pulmonaler Beteiligung von Patient zu Patient erheblich. Während bei einigen Patienten die Erkrankung selbstlimitierend verläuft oder sie hervorragend auf eine Kortikosteroidtherapie ansprechen, besteht bei anderen das Risiko eines Rückfalls und eines Fortschreitens der Erkrankung hin zu einer Lungenfibrose, was zu Atemversagen führt.³ In diesen Fällen werden häufig Zweit- oder Drittlinienbehandlungen wie Methotrexat, Azathioprin oder Infliximab eingesetzt, was ebenfalls zu therapiebedingten unerwünschten Ereignissen führt.⁴ Diese Heterogenität in der Krankheitsmanifestation und im Ansprechen auf die Behandlung unterstreicht den Bedarf an prognostischen Biomarkern, die als Orientierungshilfe bei der anfänglichen klinischen Entscheidungsfindung dienen. Derzeit sind jedoch nichtinvasive und leicht verfügbare Biomarker für die Prognose der pulmonalen Sarkoidose nach wie vor begrenzt, was eine individualisierte Behandlung erschwert.⁵

^{18}F -FDG-PET/CT, das in der Onkologie weithin anerkannt ist, Die Bildgebung hat sich in jüngster Zeit als wertvolles Instrument bei der Behandlung der Sarkoidose etabliert. Die ^{18}F -FDG-Aufnahme in betroffenen Geweben wird durch aktivierte Leukozyten vermittelt, die den Glukosetransporter-1 exprimieren, wodurch das Ausmaß der Organbeteiligung sichtbar gemacht und die Krankheitsaktivität beurteilt werden kann.^{6–8} Die American Thoracic Society empfiehlt diese Bildgebungsmethode ausdrücklich zur Erkennung einer Herzbeteiligung.⁹ Bei der pulmonalen Sarkoidose verbessert die ^{18}F -FDG-PET/CT die diagnostische Genauigkeit, indem sie Entzündungsherde für eine gezielte transbronchiale Biopsie lokalisiert.⁷ Darüber hinaus spielt sie eine wichtige Rolle bei der Überwachung des Krankheitsverlaufs und der Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung, insbesondere in schweren Fällen.¹⁰ Zu den aus der ^{18}F -FDG-PET/CT gewonnenen metabolischen Biomarkern umfassen Standardized-Uptake-Value-Parameter (SUV) wie SUV_{max} oder SUV_{mean} sowie volumetrische Messungen wie das metabolische Tumormetaboliten (MTV) oder die gesamte glykolytische Aktivität (TGA). Diese Biomarker sind weithin für ihre prognostische Bedeutung bei verschiedenen Arten von Malignomen anerkannt, darunter Lymphome, Brustkrebs, Lungenkrebs sowie Kopf-Hals-Krebs.^{11–14} Beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs wurde das MTV als starker Prädiktor für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren identifiziert.¹⁵ Bemerkenswert ist, dass das MTV in der Mehrheit dieser Studien SUV-basierte Messungen wie SUV_{max} und SUV_{mean} .^{12–17} Dies lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass die MTV die gesamte Tumormetaboliten genauer abbildet, während SUV_{max} lediglich die maximale Traceraufnahme in einem Voxel widerspiegelt und daher anfälliger für Schwankungen ist.^{17–19}

Die Evidenz hinsichtlich des Nutzens von ^{18}F -FDG-PET/CT-zur Vorhersage klinischer Ergebnisse bei Sarkoidose sind nach wie vor begrenzt. Frühere Studien haben gezeigt, dass der SUV_{max} nach der Behandlung einen signifikanten Rückgang aufweist und mit Verbesserungen bei Lungenfunktionstests (PFT) assoziiert ist, was seine potenzielle Rolle als

Zur Veröffentlichung eingegangen am 21. Juni 2025; angenommen am 10. Oktober 2025.

Aus der *Abteilung für Innere Medizin 4 – Pneumologie, Kepler

Universitätsklinikum, Johannes-Kepler-Universität, Linz, Österreich; und

†Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Kepler-Universitätsklinikum, Linz, Österreich.

Interessenkonflikte und Finanzierungsquellen: keine angegeben. Korrespondenzadresse:

Dr. med. Guangyu Shao, Abteilung für Pneumologie,

Kepler-Universitätsklinikum, Krankenhausstraße 9, 4020 Linz, Österreich. E-

Mail: guangyu.shao@kepleruniklinikum.at.

Copyright © 2025 Die Autor(en). Veröffentlicht von Wolters Kluwer Health, Inc. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND) verbreitet wird, wonach das Herunterladen und Weitergeben des Werks unter der Voraussetzung einer ordnungsgemäßen Quellenangabe gestattet ist. Das Werk darf ohne Genehmigung der Zeitschrift in keiner Weise verändert oder kommerziell genutzt werden.

DOI: 10.1097/RLU.00000000000006212

Surrogatmarker für das Ansprechen auf die Behandlung.^{20–23} Darüber hinaus deuten weitere Befunde darauf hin, dass ein hoher SUV_{max}-Wert bei Patienten mit schwerer Sarkoidose mit einem Rückfall nach Absetzen der Infliximab-Therapie assoziiert ist.^{24,25} Vor kurzem stellten Adams und Kollegen eine neuartige Methode zur volumetrischen Quantifizierung der Lungenentzündung bei Sarkoidose vor, bei der der prozentuale Anteil hoher SUV-Werte im Lungenparenchym gemessen wird. Ihre Ergebnisse zeigten, dass dieser volumenbasierte Ansatz im Vergleich zu SUV_{max} eine bessere Korrelation mit Lungenfunktionstests (PFTs) und Serummarkern der Krankheitsaktivität, wie z. B. ACE, aufwies.²⁶ Diese Studie konzentrierte sich jedoch ausschließlich auf das Lungenparenchym, schloss andere sarkoidose-assoziierte Läsionen aus und bewertete nicht die prognostischen Implikationen ihrer Messung.

In dieser Analyse wollten wir die prognostische Bedeutung volumenbasierter Biomarker bewerten, die die gesamte metabolische Aktivität sowohl thorakaler als auch extrathorakaler sarkoidose-assoziiierter Läsionen widerspiegeln, und ihren prognostischen Wert mit dem von SUV_{max} vergleichen.

PATIENTEN UND METHODEN

Allgemeine Informationen und Patientenauswahl

Die vorliegende retrospektive Analyse basierte auf Daten aus einem institutionellen Sarkoidose-Register eines tertiären Überweisungszentrums. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission genehmigt (EC-Nummer: 1148/2019). Sie entsprach zudem den STROBE-Leitlinien (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) für die Berichterstattung über Beobachtungsstudien.²⁷ Um für die Aufnahme in die Studie in Frage zu kommen, mussten die Teilnehmer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung unterzogen worden sein, wobei ein Zeitrahmen von bis zu 3 Monaten vor oder nach der histologischen oder klinischen Diagnose einer Sarkoidose zulässig war. Alle Untersuchungen und Interventionen wurden im klinischen Routinebetrieb gemäß institutionellen und internationalen Richtlinien durchgeführt. Aufgrund des vollständig retrospektiven, nicht-interventionellen Studiendesigns wurde von der Ethikkommission auf die Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung verzichtet.

Protokoll zur Bildaufnahme und Analyse

¹⁸Die F-FDG-PET/CT-Untersuchung wurde gemäß den diagnostischen Anforderungen durchgeführt, unabhängig von der vorliegenden Studie. Alle Scans wurden mit einem Siemens Biograph 40 Truepoint PET/CT-Scanner (Siemens Medical Solutions) durchgeführt. Vor der Bildgebung mussten die Patienten mindestens 6 Stunden fasten, und der Blutzuckerspiegel wurde gemessen, um Werte unter 150 mg/dl sicherzustellen. ¹⁸F-FDG wurde intravenös in einer Dosis von 3,7 MBq/kg verabreicht.

Sechzig Minuten vor der Bildgebung wurden sequenzielle, überlappende Emissionsscans von Hals, Brustkorb, Bauch und Becken aufgenommen. Die PET-Bildgebung erfolgte im 3D-Modus mit einer Aufnahmedauer von 3 Minuten pro Liegeposition unter Verwendung desselben axialen Sichtfelds wie beim CT-Scan. Die Bildrekonstruktion erfolgte unter Verwendung eines iterativen OSEM-Algorithmus (Ordered Subset Expectation Maximization) auf einer 168×168-Pixel-Matrix (AW-OSEM, 2 Iterationen, 8 Teilmengen), gefolgt von einer Nachrekonstruktionsfilterung mit einem Gauß-Filter bei 5,0 mm Halbwertsbreite. Bei allen Patienten wurden dämpfungs-korrigierte Bilder ohne intravenöse Kontrastmittel aufgenommen. Die PET/CT-Untersuchungen wurden unabhängig voneinander von einem Facharzt für Nuklearmedizin und einem Radiologen ausgewertet. Die SUV-Werte wurden in anatomischen Regionen, bei denen ein Verdacht auf eine Sarkoidose bestand, mithilfe der Software syngo.via (Siemens Healthineers) quantifiziert. Dieselbe

Software wurde zur Durchführung einer halbautomatischen Segmentierung der Volumina von Interesse verwendet, wobei ein SUV-Schwellenwert von

2,5. Bei Bedarf wurden manuelle Anpassungen vorgenommen, um eine präzise Abgrenzung der Läsionsränder sicherzustellen. MV_{thoracic} wurde definiert als die Summe aller hypermetabolischen Bereiche, einschließlich der thorakalen Lymphknoten und des Lungenparenchyms mit pathologischer Aufnahme von ¹⁸F-FDG. MV_{whole-body} wurde berechnet als die Summe der hypermetabolischen Läsionen, die der Sarkoidose sowohl in thorakalen als auch in extrathorakalen Regionen zugeschrieben wurden.

Lungenfunktionstests

Zur Beurteilung der forcierten Vitalkapazität (FVC, 1/% des Sollwerts), des forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde (FEV₁, % des Sollwerts), FEV₁/FVC-Verhältnis sowie die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid [DLCO, Ein-Atemzug-Methode, mmol/(min × kPa)/% des Sollwerts) zu bestimmen. Die Normalwerte für die Spirometrie basierten auf den GLI-2012-Gleichungen, diejenigen für die Körperplethysmographie und die Diffusionskapazität auf den ERS/ECRS-Regressionen von 1993.

Laboruntersuchungen

Zur Analyse der Blutproben wurde ein Sysmex XN-3000 Hämatologie-Analysegerät (Sysmex Europe GmbH) für das Blutbild und ein Cobas 8000 Modular-Analysegerät (Roche Diagnostics International AG) für C-reaktives Protein (CRP), Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE) und Laktatdehydrogenase (LDH) verwendet. Zur Blutgasanalyse wurde Kapillarblut aus dem Ohr läppchen nach Arterialisierung mittels topischer Anwendung von Novinamid und Nicoboxil entnommen. Nach der Punktion mit einer sterilen Lanzette wurde das Blut in heparinisierte Kapillarröhrchen aufgefangen. Die Proben wurden mit einem ABL90 FLEX Plus (Radiometer Medical ApS) analysiert.

Bronchoalveoläre Lavage

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) wurde auf der Grundlage der klinischen Indikation und in Übereinstimmung mit den einschlägigen Leitlinien durchgeführt.^{28,29} Während des Eingriffs wurden unter Sedierung und Analgesie insgesamt 100 ml 0,9-prozentige Kochsalzlösung mittels flexibler Bronchoskopie instilliert und wieder entnommen. Die Stelle der bronchoalveolären Lavage wurde anhand der Krankheitsaktivität und des Ausmaßes der radiologischen Auffälligkeiten im CT bestimmt, von denen angenommen wurde, dass sie durch Sarkoidose verursacht wurden. Die BAL-Proben wurden aus 100 µl BAL-Flüssigkeit auf einer Tharmac Cellspin I-Zytocentrifuge (Tharmac GmbH) bei 700 Umdrehungen pro Minute für 5 Minuten aufbereitet, gefolgt von einer Wright-Giemsa-Färbung. Die Zellzählungen wurden manuell unter 400-facher Vergrößerung durchgeführt. Die Zellfraktionen wurden als Prozentsätze der Gesamtzellzahl angegeben, wobei Epithelzellen und Erythrozyten ausgeschlossen wurden. Bei Proben mit einer Lymphozytenfraktion von mehr als 15 % wurde eine weitere Analyse der Lymphozyten-Subpopulationen durchgeführt.

Statistik

Alle statistischen Analysen wurden mit R (Version 4.3.3) durchgeführt. Die deskriptiven Analysen umfassten die Berechnung von Mittelwerten, Standardfehlern und Anteilen. Je nach den jeweiligen Hypothesen und der Normalverteilung der Daten wurden sowohl parametrische als auch nichtparametrische statistische Tests verwendet. Zu diesen Tests gehörten der t-Test, der Mann-Whitney-U-Test, der Spearman-Rangkorrelationstest, der χ^2 -Test und der exakte Fisher-Test. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurde ein zusammengesetzter Endpunkt definiert, der eine Abnahme der FVC > 5 %, eine Abnahme der DLCO > 10 %, eine Verschlechterung der klinischen Symptome, einen Krankenhausaufenthalt,

und Tod. Da in dieser Studie kein vordefinierter Nachbeobachtungsplan vorlag, wurde der Progressionsstatus nach 1 Jahr, nach 2 Jahren sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum bis zur letzten verfügbaren Neubewertung beurteilt. Patienten, für die keine Informationen zum Progressionsstatus vorlagen, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Besuchs mit vollständigen Daten zensiert. So konnte beispielsweise der 2-Jahres-Progressionsstatus eines progressionsfreien Patienten mit einer Beobachtungsdauer von 16 Monaten nicht bestimmt werden. Zur Vorbereitung der multivariaten Analyse wurden kontinuierliche Variablen wie Alter, LDH, Monozyten, $MV_{thoracic}$ und $MV_{whole-body}$ dichotomisiert. Diese Dichotomisierung erfolgte bivariat auf der Grundlage der spezifischen metrischen Variable und der binären Variable für das allgemeine Fortschreiten. Ziel war es, einen Cutoff-Wert mit hoher Selektivität zu ermitteln. Zur Ermittlung des optimalen Cutoff-Punkts wurde das CUTPOINT-R-Paket in R verwendet. Variablen, die signifikant mit der Progression assoziiert waren, wurden mithilfe logistischer Regressionsmodelle identifiziert. Die in der Analyse dargestellten Odds Ratios geben die Wahrscheinlichkeit einer Progression zum definierten Zeitpunkt an. Zur Veranschaulichung der Unterschiede in der Progression zwischen den definierten MV -Untergruppen wurden Kaplan-Meier-Kurven verwendet. In diesem Fall visualisierten die Kaplan-Meier-Kurven den Anteil der progressionsfreien Patienten zu jedem Zeitpunkt. Unter Verwendung des Log-Rank-Tests für Unterschiede zwischen den Gruppen wurde ein p -Wert unter 0,05 als signifikant angesehen.

ERGEBNISSE

Von den 75 Patienten, die in die vorliegende Analyse einbezogen wurden, hatten 67 eine histopathologisch bestätigte Diagnose einer Sarkoidose, während

8 Patienten auf der Grundlage bildgebender und klinischer Befunde gemäß den ATS/ERS/WASOG-Kriterien diagnostiziert wurden.⁹ Zum Zeitpunkt der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung befanden sich 4 Patienten bereits in einer krankheitsspezifischen medikamentösen Behandlung und 71 waren behandlungsnaiv, von denen 57 während der Nachbeobachtungszeit eine Behandlung erhielten. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug

30 Monate. Auf der Grundlage des definierten zusammengesetzten Progressionsendpunkts wurde die Kohorte in zwei Untergruppen unterteilt: 45 Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt eine Krankheitsprogression auftrat, und 30 Patienten, die entweder unter Behandlung oder ohne Therapie eine stabile Erkrankung aufwiesen. Diese Untergruppen wurden weiter nach Beobachtungszeiträumen von 1 Jahr, 2 Jahren und insgesamt kategorisiert. Innerhalb des ersten Jahres wurden 2 Patienten aufgrund fehlender Nachbeobachtungsdaten zensiert, und bis zum Ende des zweiten Jahres wurden insgesamt 14 Patienten zensiert. Die Details zur Patientenverteilung in den Untergruppen sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

Die Ausgangsmerkmale, darunter Lungenfunktionstests, Bronchoalveolärlavage-Analyse, Parameter des peripheren Blutes, Blutgasanalyse (BGA) und metabolische PET/CT-Befunde, sind in Tabelle 1 für alle Patienten sowie getrennt für die Kohorten mit fortschreitendem Krankheitsverlauf und stabilem Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von 1 Jahr, 2 Jahren und insgesamt dargestellt

Beobachtungszeiträume. Sowohl $MV_{Ganzkörper}$ als auch MV_{Thorax} waren in der Progressions-Untergruppe über alle definierten Zeiträume hinweg signifikant höher. Im Gegensatz dazu zeigten die SUV_{max} -Werte der jeweiligen Körperkompartimente, einschließlich der betroffenen Lymphknoten, des Lungenparenchyms und der extrathorakalen Läsionen, keine derartigen Unterschiede. Ebenso zeigten die Messgrößen für das Ausmaß und die Verteilung der Organbeteiligung in unserer Analyse keinen signifikanten Zusammenhang mit den klinischen Ergebnissen. Bemerkenswert ist, dass Lungenfunktionstests wie TLC%, FVC% und FEV1% in der Progressions-Untergruppe während des gesamten Beobachtungszeitraums signifikant niedriger waren, jedoch alle innerhalb der in der klinischen Praxis verwendeten Normalbereiche lagen. Der mittlere alveolär-arterielle Sauerstoffgradient ($AaDO_2$) war bei den Progressoren während des gesamten Zeitraums und des 2-Jahres-Zeitraums signifikant höher. Wie erwartet war die kumulative Steroidbehandlungsdauer in allen Progressions-Untergruppen signifikant länger. Fünf Patienten in der Progressions-Untergruppe verstarben, doch alle Todesfälle traten nach den ersten 2 Jahren der Beobachtung auf und standen nicht in direktem Zusammenhang mit der Sarkoidose.

Der optimale Cutoff-Wert sowohl für das $MV_{thoracic}$ als auch für das $MV_{whole-body}$ wurde auf 150 cm^3 festgelegt, was für die Vorhersage einer Progression während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums eine Sensitivität von 67 % bzw. 71 % ergab. Wie in Tabelle 2 zusammengefasst, wurden in der univariaten Analyse keine signifikanten Prädiktoren für eine Progression nach einem Jahr gefunden. Ein erhöhter $AaDO_2$ war jedoch signifikant mit einer Progression nach 2 Jahren assoziiert. Über den gesamten Beobachtungszeitraum waren höhere Werte für $MV_{Ganzkörper}$ und $AaDO_2$ sowie niedrigere Werte für FVC und FEV1 (% des Sollwerts) signifikant mit der Krankheitsprogression verbunden. In der multivariaten Analyse, die ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt ist, wurden keine signifikanten Prädiktoren für das Fortschreiten der Erkrankung nach einem Jahr identifiziert, während erhöhte Werte für $MV_{whole-body}$ und $AaDO_2$ über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg unabhängig mit dem Fortschreiten assoziiert blieben. Bei Verwendung des MV -Schwellenwerts von 150 cm^3 betrug die Dauer der Kortikosteroidtherapie 33,0 Wochen (IQR: 54; Mittelwert: $41,8 \pm 55,7$) bei Patienten mit $MV_{thoracic} < 150 \text{ cm}^3$ und

60,0 Wochen (IQR: 65; Mittelwert: $73,0 \pm 62,3$) bei den Patienten mit $MV_{thoracic} \geq 150 \text{ cm}^3$ ($P = 0,008$). Abbildung 2 zeigt zwei repräsentative Fälle mit hohem und niedrigem $MV_{thoracic}$, die eine 82- bzw. 34-wöchige Kortikosteroidtherapie erhielten.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) unterschied sich

signifikant in Abhängigkeit von den definierten Cutoff-Werten für das thorakale ($P = 0,42$) und das gesamte Körper-MV ($P = 0,023$), wie in

Abbildung 3 dargestellt, was darauf hindeutet, dass ein niedrigerer MV-Wert mit einem längeren PFS assoziiert ist.

DISKUSSION

Unseres Wissens ist dies die erste Studie, die die prognostische Bedeutung von volumenbasierten aus ^{18}F -FDG-PET/CT abgeleiteten Biomarkern bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose untersucht. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass das metabolische Volumen zu Studienbeginn von

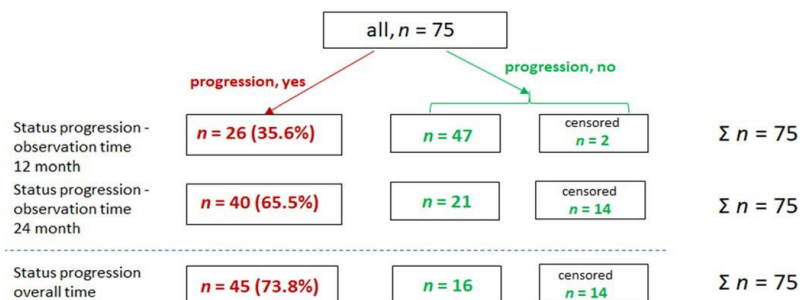


ABBILDUNG 1. Ableitung der Studienkohorten.

TABELLE 1. Klinische Merkmale von ¹⁸F-FDG-PET/CT-Patienten mit Sarkoidose

	Status Progression Gesamtzeit				Statusprogression 1 Jahr			Statusprogression 2 Jahre		
	Gesamt	Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein	
n = 45	n = 30	n = 26	n = 47	n = 40	n = 21					
n = 75	60,00 %	40,00 %	P	35,60 %	64,40 %	P	65,50 %	34,50 %	P	
Laborparameter										
Hämoglobin (x10 ⁹ /l)	13,7 (2,4)	13,9 (2,0)	13,5 (2,9)	0,875	13,5 (2,3)	13,8 (2,5)	0,275	13,8 (2,0)	13,1 (3,3)	0,698
Anzahl der weißen Blutkörperchen (x10 ⁹ /l)	6,7 (2,0)	6,8 (2,2)	6,7 (2,0)	0,897	6,7 (1,8)	6,7 (2,2)	0,822	6,8 (2,3)	6,8 (2,0)	0,826
Neutrophilenzahl (x10 ⁹ /l)	5,4 (8,3)	6,1 (10,6)	4,5 (1,5)	0,943	7,1 (13,9)	4,6 (1,8)	0,991	6,3 (11,3)	4,7 (1,6)	0,684
Eosinophilenzahl (x10 ⁹ /l)	0,3 (0,2)	0,3 (0,3)	0,2 (0,2)	0,144	0,2 (0,2)	0,3 (0,3)	0,699	0,3 (0,3)	0,2 (0,2)	0,183
Lymphozyten (x10 ⁹ /l)	1,5 (0,5)	1,4 (0,6)	1,5 (0,5)	0,189	1,6 (0,6)	1,4 (0,4)	0,542	1,5 (0,6)	1,5 (0,5)	0,594
CRP (mg/dl)	0,8 (1,5)	0,9 (1,8)	0,6 (0,8)	0,085	0,8 (1,3)	0,8 (1,6)	0,782	1,0 (1,9)	0,5 (0,6)	0,101
GFR (ml/min/1,73 m²)	90,5 (16,5)	90,8 (18,5)	90,1 (13,3)	0,982	93,1 (18,7)	89,9 (14,9)	0,463	91,1 (18,8)	91,1 (12,4)	0,937
Kalzium (mmol/l)	2,3 (0,3)	2,3 (0,4)	2,3 (0,1)	0,876	2,2 (0,3)	2,4 (0,3)	0,258	2,3 (0,3)	2,4 (0,3)	0,292
LDH (U/l)	190,6 (63,9)	187,7 (43,5)	196,1 (90,6)	0,545	189,3 (44,8)	193,4 (74,8)	0,605	186,7 (43,6)	208,2 (81,4)	0,439
ACE (U/l)	43,7 (33,3)	47,6 (38,9)	38,9 (24,7)	0,665	50,8 (38,7)	38,7 (29,6)	0,33	49,1 (41,0)	36,4 (23,6)	0,533
BAL-Lymphozytenanteil (%)	21,0 (20,4)	23,4 (21,5)	17,9 (18,8)	0,414	27,9 (23,4)	17,5 (18,2)	0,124	25,1 (22,5)	19,9 (20,8)	0,596
Parameter der Lungenfunktionstests										
TLC % des Sollwerts	101,5 (14,2)	98,8 (14,6)	105,6 (12,7)	0,04	101,3 (14,6)	100,7 (13,5)	0,673	100,1 (14,7)	100,0 (13,6)	0,998
FVC % des Sollwerts	94,0 (16,9)	90,2 (18,7)	99,7 (12,2)	0,016	94,3 (14,5)	93,2 (18,4)	0,954	91,4 (18,8)	92,9 (15,9)	0,849
FEV 1 Sek. % des Sollwerts	84,3 (19,6)	80,7 (21,6)	90,9 (14,2)	0,021	82,8 (20,7)	85,4 (19,3)	0,687	81,5 (22,5)	86,4 (17,1)	0,416
FEV/FVC (%)	75,9 (7,5)	76,1 (6,8)	75,6 (8,6)	0,978	76,0 (6,5)	76,0 (8,2)	0,995	75,7 (6,3)	77,3 (9,3)	0,28
DLCO – Einzelatmung % des Sollwerts	82,1 (17,9)	82,7 (19,7)	81,4 (15,5)	0,719	84,3 (19,9)	80,7 (17,1)	0,579	82,9 (19,7)	79,9 (18,3)	0,521
KCO (mmol/min/kPa/L) % des Sollwerts	88,3 (21,1)	92,2 (19,8)	82,8 (21,9)	0,084	92,2 (21,6)	86,8 (21,0)	0,438	91,7 (20,5)	84,0 (24,7)	0,35
PaO ₂ (mm Hg)	80,9 (10,5)	79,3 (11,2)	83,4 (8,9)	0,065	80,4 (12,5)	81,3 (9,4)	0,618	78,3 (11,5)	84,3 (8,3)	0,012
AaDO ₂ (mm Hg)	23,6 (10,1)	25,7 (10,9)	20,5 (8,0)	0,025	24,3 (10,6)	23,0 (10,1)	0,553	26,8 (11,0)	18,8 (7,4)	0,003
SpO ₂ (%)	96,5 (2,0)	96,2 (2,3)	96,9 (1,5)	0,098	96,4 (2,6)	96,1 (1,6)	0,928	96,1 (2,4)	97,0 (1,0)	0,122
⁽¹⁸⁾ F-FDG-PET/CT-Parameter										
SUVmax absolut	15,5 (9,5)	16,9 (10,1)	14,4 (7,9)	0,436	17,0 (9,3)	15,7 (9,2)	0,58	17,1 (10,5)	14,4 (8,2)	0,476
SUVmax pulmonal	8,3 (5,2)	9,3 (6,0)	6,4 (2,3)	0,234	9,1 (6,6)	7,8 (4,1)	0,934	8,9 (5,6)	7,2 (5,7)	0,257
SUVmax extrathorakal	10,9 (8,7)	11,4 (9,5)	10,2 (7,6)	0,458	11,3 (11,0)	10,9 (7,5)	0,849	11,4 (9,7)	12,7 (8,3)	0,504
SUVmax der Lymphknoten	15,5 (9,5)	16,6 (10,3)	13,8 (8,1)	0,306	17,0 (9,4)	15,2 (9,5)	0,37	16,9 (10,7)	13,9 (8,1)	0,397
Extrathorakale Manifestationen: 0 = keine, 1 = nur Lymphknoten, 2 = nur Organbefall	—	—	—	0,379	—	—	0,627	—	—	0,867
Grad 0, n (%)	27 (36,0)	17 (37,8)	10 (33,3)	—	11 (42,3)	15 (31,9)	—	16 (40,0)	8 (38,1)	—
Klasse 1, n (%)	27 (36,0)	18 (40,0)	9 (30,0)	—	8 (30,8)	19 (40,4)	—	15 (37,5)	7 (33,3)	—
Klasse 2, n (%)	21 (28,0)	10 (22,2)	11 (36,7)	—	7 (26,9)	13 (27,7)	—	9 (22,5)	6 (28,6)	—
Extrathorakale Manifestationen: 0 = keine, 1 = Lymphknoten und/oder Organbefall	—	—	—	0,694	—	—	0,375	—	—	0,885
Grad 0, n (%)	27 (36,0)	17 (37,8)	10 (33,3)	—	11 (42,3)	15 (31,9)	—	16 (40,0)	8 (38,1)	—
Klasse 1, n (%)	48 (64,0)	28 (62,2)	20 (66,7)	—	15 (57,7)	32 (68,1)	—	24 (60,0)	13 (61,9)	—
MV _{thoracic} (cm ³)	194,4 (177,8)	245,8 (204,9)	117,3 (81,4)	0,002	237,9 (182,9)	177,3 (173,5)	0,071	248,9 (212,1)	137,8 (117,0)	0,04
MV-Gesamtkörper (cm ³)	231,4 (193,8)	290,7 (214,5)	142,5 (11,1)	< 0,001	288,1 (187,0)	208,5 (193,1)	0,022	290,8 (213,6)	188,8 (174,4)	0,047

Die Werte sind als Zahlen (%) und Mittelwert ± Standardabweichungen dargestellt. Signifikante P-Werte ($P < 0,05$) sind fett hervorgehoben.
AaDO₂ bezeichnet den alveolär-arteriellen Sauerstoffgradienten; ACE, Angiotensin-Converting-Enzym; CRP, C-reaktives Protein; DLCO, Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; FEV-1, forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; FVC, forcierte Vitalkapazität; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; KCO, Transferkoeffizient von Kohlenmonoxid; LDH, Laktatdehydrogenase; MV, metabolisches Volumen; PaO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; SpO₂, periphere Sauerstoffsättigung; STD bezeichnet die Standardabweichung; SUV, standardisierter Aufnahmewert; TLC, Gesamtlungenkapazität.

TABELLE 2. Univariate und multivariate Analyse

MV-Analyse – (abhängige Variable: Progression) Unabhängige Variablen		Univariate						Multivariate						
		Progression insgesamt; n = 75 (45 Progression)		Progression 1 Jahr; n = 73 (26 Progressionen)		Progression 2 Jahre; n = 61 (40 mit Progression)		Gesamtzeit bis zum Fortschreiten; n = 75 (45 Fortschritte)		Progression 1 Jahr; n = 73 (26 Progression)		Progression 2 Jahre; n = 61 (40 Progressionen)		
		n	Odds Ratio (95 % KI)	P	Odds Ratio (95 % KI)	P	Odds Ratio (95 % KI)	P	Odds Ratio (95 % KI)	P	Odds Ratio (95 % KI)	P	Odds Ratio (95 % KI)	P
Geschlecht	75	1,28	0,445	0,78	0,528	1,21	0,567	—	—	—	—	—	—	—
Männer vs. Frauen		(0,68–2,38)		(0,36–1,70)		(0,63–2,32)								
Alter	75	1,12	0,731	1,18	0,705	1,26	0,540	—	—	—	—	—	—	—
> 40 vs < 40 Jahre		(0,58–2,18)		(0,50–2,81)		(0,60–2,65)								
MVthoracic	75	1,90	0,049	1,72	0,204	1,71	0,115	—	—	—	—	—	—	—
≥ 150 vs. < 150 cm³		(1,00–3,49)		(0,75–3,95)		(0,89–3,32)								
MV Ganzkörper	75	2,06	0,029	2,21	0,089	1,84	0,085	1,93	0,049	—	—	—	—	—
≥ 150 vs. < 150 cm³		(1,08–3,95)		(0,89–5,51)		(0,92–3,70)		(1,00–3,71)						
ILC%	74	1,67	0,095	1,00	0,998	1,09	0,798	—	—	—	—	—	—	—
< 95 vs. ≥ 95		(0,92–3,04)		(0,45–2,21)		(0,58–2,05)								
FVC%	75	1,83	0,047	1,03	0,935	0,999	0,998	—	—	—	—	—	—	—
< 90 vs. ≥ 90		(1,01–3,30)		(0,47–2,28)		(0,54–1,86)								
FEV1%	75	2,23	0,008	1,54	0,272	1,69	0,097	—	—	—	—	—	—	—
< 80 vs. ≥ 80		(1,23–4,05)		(0,71–3,33)		(0,91–3,15)								
PO2	74	1,96	0,062	1,47	0,383	1,83	1,830	—	—	—	—	—	—	—
< 85 vs. ≥ 85 mm Hg		(0,97–3,99)		(0,62–3,50)		(0,84–3,98)								
AaDO2	75	2,76	0,002	2,12	0,063	2,74	0,003	2,64	0,003	—	—	2,74	0,003	
≥ 26 vs. < 26 mm Hg		(1,46–5,22)		(0,96–4,67)		(1,40–5,36)		(1,39–5,03)				(1,40–5,36)		

Univariate und multivariate Analyse der unabhängigen Variablen im Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf nach 1 Jahr, 2 Jahren und insgesamt. Die Ergebnisse werden als Odds Ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt; signifikante P-Werte ($P < 0,05$) sind fett hervorgehoben.

AaDO2 bezeichnet den arterio-alveolären Sauerstoffgradienten; FEV1%, prozentuales forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; FVC%, prozentuale forcierte Vitalkapazität; OR, Odds Ratio; PO2R, Sauerstoffpartialdruck.

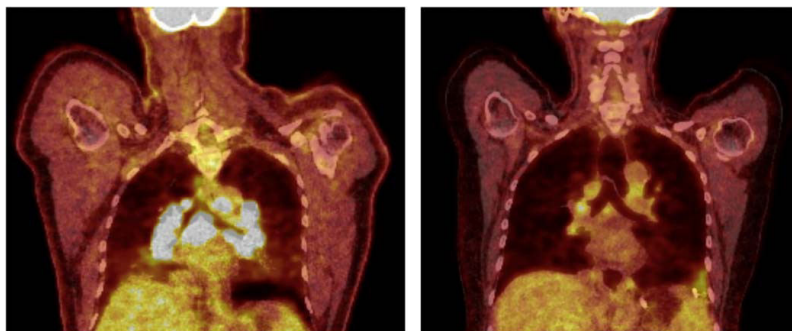


ABBILDUNG 2. ^{18}F -FDG-PET/CT-Aufnahmen von zwei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose, die zu Beginn der Studie deutlich unterschiedliche $\text{MV}_{\text{thoracic}}$ -Werte aufweisen. Der Patient auf der linken Seite mit einem hohen $\text{MV}_{\text{thoracic}}$ von 160 cm^3 erhielt 82 Wochen lang eine Kortikosteroidbehandlung, während der Patient auf der rechten Seite mit einem niedrigen $\text{MV}_{\text{thoracic}}$ von 41 cm^3 34 Wochen lang behandelt wurde.

betroffene Läsionen im Thorax sowie im gesamten Körper stehen bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose in Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf, während der allgemeine oder organspezifische SUV_{max} keine solchen prognostischen Eigenschaften aufweist.

Abgesehen von seiner etablierten Rolle in der Onkologie, ^{18}F -FDG-PET/CT hat sich in jüngster Zeit als wertvolles Instrument zur Diagnose und Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung bei Sarkoidose etabliert.⁷ Frühere Studien haben gezeigt, dass metabolische Biomarker, die mittels ^{18}F -FDG-PET/CT gewonnen werden, mit Lungenfunktionstests korrelieren und ein Wiederauftreten der Erkrankung nach der Behandlung vorhersagen können.^{20–25} Adams et al.²⁶ führten eine neuartige Methode zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität durch Messung der

Prozentsatz des Lungenparenchyms mit erhöhtem SUV, der im Vergleich zum SUV_{max} eine stärkere Korrelation mit den Lungenfunktionstests (PFTs) aufwies. Allerdings wurde in ihrer Studie weder die Gesamtkrankheitsaktivität untersucht noch die prognostische Bedeutung dieser Messungen bewertet. In der vorliegenden Analyse haben wir die gesamte Stoffwechselaktivität aller sarkoidose-assoziierten Läsionen quantifiziert. Wir gehen davon aus, dass unser Ansatz zur volumetrischen Quantifizierung der Entzündung ein umfassenderes Bild der Gesamtkrankheitsaktivität bei Sarkoidose liefert. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Adams et al.²⁶ zeigten sowohl $\text{MV}_{\text{thoracic}}$ als auch $\text{MV}_{\text{whole-body}}$ einen signifikanten prognostischen Wert, während dies bei SUV_{max} nicht der Fall war.

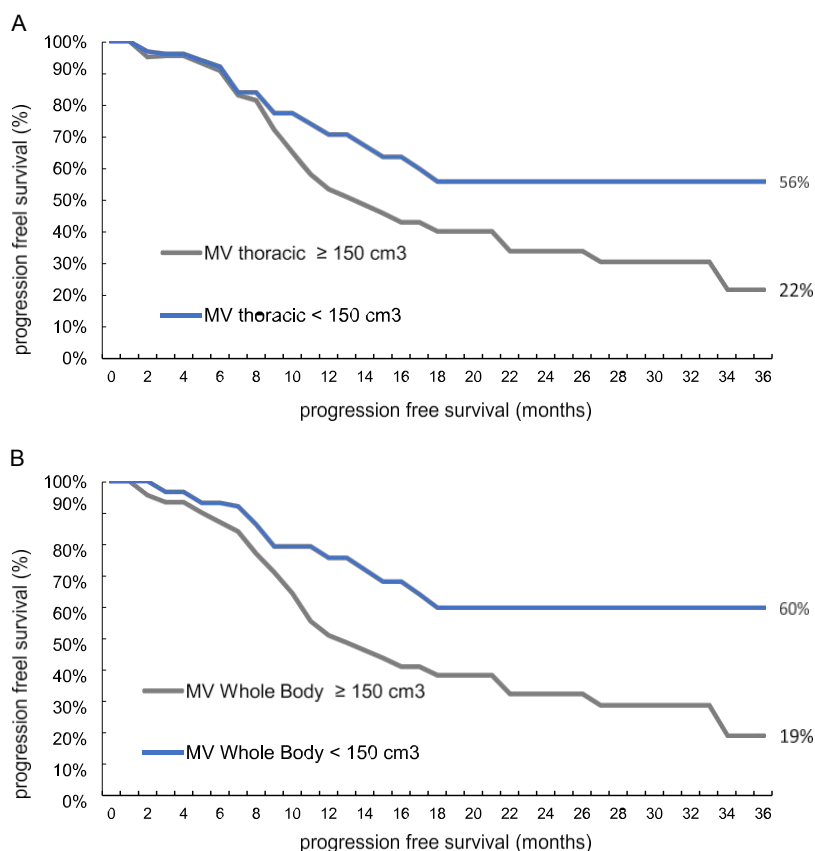


ABBILDUNG 3. Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (PFS) entsprechend den Cutoff-Werten für die MV des Brustkorbs (A) und die Ganzkörper-MV (B).

In der Untergruppe mit Gesamtprogression waren TLC%, FVC% und FEV1% im Vergleich zur Untergruppe mit Verbesserung oder stabilem Verlauf signifikant niedriger, was darauf hindeutet, dass eine verminderte Lungenfunktion in gewissem Maße mit schlechteren klinischen Ergebnissen assoziiert ist. Die Mittelwerte der meisten Lungenfunktionsbiomarker lagen jedoch in beiden Gruppen innerhalb der Normalbereiche, was die in der Literatur diskutierte umstrittene prognostische Rolle der Lungenfunktion bei der pulmonalen Sarkoidose unterstreicht: Während einige Studien darauf hindeuten, dass eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion zu Beginn der Erkrankung mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, legen andere nahe, dass die Lungenfunktionstests oft normal sind und nicht zuverlässig mit der Krankheitsaktivität korrelieren.^{30–32} In unserer Studie hatten die Lungenfunktionstestwerte in den multivariaten Analysen keine prognostische Signifikanz, während der $MV_{\text{whole-body}}$ ein signifikanter Prädiktor blieb, was darauf hindeutet, dass metabolische Biomarker einen zuverlässigeren prognostischen Wert haben könnten. Interessanterweise überlappten sich die Kaplan-Meier-Kurven in den ersten Monaten weitgehend, was wahrscheinlich auf den anfänglichen Behandlungseffekt zurückzuführen ist. Nach dem typischen 6-monatigen Therapieverlauf zeigten sich nach diesem Zeitraum, als die Behandlung entweder ausgeschlichen oder beendet wurde, Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Untergruppen.

Darüber hinaus zeigte AaDO₂ in beiden Analysen prognostische Bedeutung, was auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einem gestörten Gasaustausch und ungünstigen Krankheitsverläufen hindeutet. Frühere Studien haben berichtet, dass ein erhöhter AaDO₂-Wert während Belastungstests mit einem schwereren Verlauf der Sarkoidose assoziiert ist und einen zeitlichen Rückgang der Lungenfunktion vorhersagen kann.^{33,34} Im Gegensatz zu diesen Befunden zeigte die DLCO in unserer Studie jedoch keine signifikanten Zusammenhänge. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den prognostischen Wert von Gasaustausch- und PFT-Biomarkern bei pulmonaler Sarkoidose besser zu bewerten.

Obwohl zahlreiche Studien den klinischen Nutzen des MTV bei malignen Erkrankungen belegen, gibt es derzeit keine allgemeinen Empfehlungen für dessen Messung.¹⁸ Ebenso wenig besteht ein Konsens hinsichtlich der Messung der metabolischen Belastung bei Sarkoidose. Unsere Analyse gehört zu den ersten, die die prognostische Bedeutung volumenbasierter und ¹⁸F-FDG-PET/CT-Biomarker bei Sarkoidose untersucht. Für die halbautomatische Segmentierung von Sarkoidose-assoziierten Läsionen verwendeten wir eine zuvor in onkologischen Studien beschriebene schwellenwertbasierte Methode und wandten einen absoluten SUV-Schwellenwert von 2,5 an. Dieser Schwellenwert ist in der Literatur weithin anerkannt und für seinen prognostischen Wert hinsichtlich des Überlebens bei Lungenkrebs bekannt.^{18,35,36}

Die Behandlung der Sarkoidose stellt aufgrund ihres heterogenen klinischen Verlaufs, einschließlich der Schwankungen im Ansprechen auf die Therapie und des Rückfallrisikos, nach wie vor eine Herausforderung dar. Unsere aus ¹⁸F-FDG-PET/CT abgeleiteten Biomarker bieten darüber hinaus eine nicht-invasive und leicht zugängliche Methode zur Unterstützung der Risikostratifizierung bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose. Diese Informationen könnten in die klinische Entscheidungsfindung einfließen, sowohl hinsichtlich der Indikation zur Einleitung einer Behandlung, der Behandlungsdauer als auch des frühzeitigen Einsatzes von Methotrexat oder Kombinationstherapien, die eine geringere Steroidbelastung ermöglichen.³⁷ Zudem sollten bei Patienten mit einem höheren MV kürzere Nachsorgeintervalle in Betracht gezogen werden.

Die vorliegende Studie weist neben bemerkenswerten Stärken auch einige Einschränkungen auf. Das monozentrische und retrospektive Studiendesign kann zu Verzerrungen führen und die Verallgemeinerbarkeit einschränken; zudem wurde aufgrund des registerbasierten Ansatzes keine formale Berechnung der Stichprobengröße durchgeführt. Darüber hinaus waren die Nachbeobachtungsintervalle nicht standardisiert, was möglicherweise zu Schwankungen bei der Ergebnisbewertung geführt hat. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass wir die Herzeteiligung nicht beurteilen konnten, von der bekannt ist, dass sie

prognostische Relevanz bei Sarkoidose, da die Patienten nicht routinemäßig anhand spezieller kardialer Protokolle untersucht wurden. Da dieses Register zudem retrospektiv nur Patienten umfasste, bei denen eine ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung durchgeführt wurde, könnte ein Selektionsbias zugunsten von Patienten mit schwererer Erkrankung vorliegen. Allerdings stellt die ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung jedoch den Behandlungsstandard für die überwiegende Mehrheit der Sarkoidosefälle an unserem Zentrum dar, was das Ausmaß dieses Verzerrungseffekts wahrscheinlich begrenzt. Trotz dieser Einschränkungen sind wir der Ansicht, dass unsere Analyse klinische Realitätsszenarien bei der Behandlung der Sarkoidose widerspiegelt. Unsere Studie umfasste eine relativ große Anzahl von überwiegend therapie-naïven Patienten, meist mit histologisch nachgewiesener Sarkoidose, was eine Stärke unserer Daten darstellt. Darüber hinaus ist die Definition des Krankheitsverlaufs bei Sarkoidose aufgrund fehlender standardisierter Empfehlungen oder allgemein anerkannter Kriterien eine Herausforderung.³⁸ Um dem Rechnung zu tragen, haben wir einen zusammengesetzten Endpunkt definiert, um eine umfassendere Charakterisierung des Krankheitsverlaufs zu ermöglichen. Diese Herausforderungen unterstreichen die Notwendigkeit weiterer multizentrischer und prospektiver Studien, um diese Ergebnisse zu validieren und das Verständnis sowie die Entwicklung von ¹⁸F-FDG-PET/CT-Biomarkern in der Behandlung der Sarkoidose voranzutreiben.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluss, dass volumenbasierte Messungen des thorakalen und extrathorakalen Befundes mit dem Krankheitsverlauf bei pulmonaler Sarkoidose assoziiert waren, während der SUV_{max} keine prognostische Bedeutung aufwies. MV_{thoracic} und $MV_{\text{whole-body}}$ könnten als potenzielle Biomarker dienen, um klinische Ergebnisse vorherzusagen und Behandlungsentscheidungen zu lenken. Es sind jedoch weitere Studien mit prospektivem Design, größerer Stichprobengröße, definierten Einschlusskriterien und Nachbeobachtung erforderlich, um den klinischen Nutzen solcher Biomarker genauer zu untersuchen.

DANK

Die Autoren danken Bernhard Kaiser, MSc, zertifizierter Statistiker, für seine Unterstützung und Anleitung bei der statistischen Analyse.

LITERATUR

1. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarkoidose. *Nat Rev Dis Primer England*. 2019;5:45.
2. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Herausforderungen der Sarkoidose und ihrer Behandlung. *N Engl J Med United States*. 2021;385: 1018–1032.
3. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS-Leitlinien zur klinischen Praxis bei der Behandlung von Sarkoidose. *Eur Respir J England*. 2021;58:2004079.
4. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R et al. Pulmonale Sarkoidose. *Lancet Respir Med*. 2018;6:389–402.
5. Kraaijvanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, et al. Biomarker in der Diagnose und Prognose der Sarkoidose: aktuelle Anwendung und Zukunftsaussichten. *Front Immunol*. 2020;11:1443.
6. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. FDG-Aufnahme und Expression von Glukosetransporter-Subtypen in experimentellen Tumor- und Entzündungsmodellen. *J Nucl Med*. 2001;42:1551–1555.
7. Keijsers RGM, Grutters JC. Bei welchen Patienten mit Sarkoidose ist eine FDG-PET/CT indiziert? *J Clin Med*. 2020;9:890.
8. Keijsers RGM, van den Heuvel DAF, Grutters JC. Bildgebung der Entzündungsaktivität bei Sarkoidose. *Eur Respir J England*. 2013;41:743–751.
9. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC et al. Diagnose und Erkennung der Sarkoidose. Eine offizielle klinische Praxisleitlinie der American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201:e26–e51.
10. Sterniste G, Hackner K, Moazedi-Fürst F, et al. Positionspapier der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und der Österreichischen Gesellschaft für

- Pneumologie zur Diagnose und Behandlung der Sarkoidose 2024. *Wien Klin Wochenschr Austria*. 2024;136:669–687.
11. Schöder H, Moskowitz C. Metabolisches Tumorumvolumen bei Lymphomen: Hype oder Hoffnung? *J Clin Oncol – Offizielles Journal der American Society of Clinical Onc*. 2016;34:3591–3594.
 12. Marinelli B, Espinet-Col C, Ulaner GA, et al. Prognostischer Wert von FDG-PET/CT-basierten metabolischen Tumorumvolumina bei Patientinnen mit metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs. *Am J Nucl Med Mol Imaging, USA*. 2016;6:120–127.
 13. Salavati A, Duan F, Snyder BS, et al. Optimale volumetrische FDG-PET/CT-Parameter für die Risikostatifizierung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs: Ergebnisse der ACRIN 6668/RTOG 0235-Studie. *Eur J Nucl Med Mol Imaging Deutschland*. 2017;44:1969–1983.
 14. Pak K, Cheon GJ, Nam H-Y, et al. Prognostischer Wert des metabolischen Tumorumvolumens und der Gesamtglykolyse der Läsionen bei Kopf-Hals-Krebs: eine systematische Übersicht und Metaanalyse. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med United States*. 2014;55:884–890.
 15. Lang D, Ritzberger L, Rambousek V, et al. Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs: Metabolische Biomarker zu Studienbeginn sagen den Behandlungserfolg voraus. *Cancers Basel*. 2021;13:6096.
 16. Zhang H, Wroblewski K, Appelbaum D, et al. Unabhängiger prognostischer Wert der metabolischen Tumormasse des gesamten Körpers mittels FDG-PET bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs. *Int J Comput Assist Radiol Surg Germany*. 2013;8:181–191.
 17. Huang M, Zou Y, Wang W, et al. Die Rolle der Baseline-(18)F-FDG-PET/CT für die Überlebensprognose bei NSCLC-Patienten unter Immuntherapie: eine systematische Übersicht und Metaanalyse. *Ther Adv Med Oncol England*. 2024;16: 17588359241293364.
 18. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, et al. Aktuelle Methoden zur Bestimmung des metabolischen Tumorumvolumens in der Positronen-Emissions-Tomographie: Welche ist besser? *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52:5–15.
 19. Rahim MK, Kim SE, So H, et al. Aktuelle Trends bei der Interpretation von PET-Bildern unter Verwendung volumetrischer und texturbasierter Quantifizierungsmethoden in der nuklearmedizinischen Onkologie. *Nucl Med Mol Imaging Deutschland*. 2014;48:1–15.
 20. Keijsers RG, Verzijlbergen EJ, van den Bosch JM et al. 18F-FDG-PET als Prädiktor für die Lungenfunktion bei Sarkoidose. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011;28:123–129.
 21. Donnelly R, McCarthy C, Murphy DJ, et al. Meta-Analyse von [(18)F]FDG-PET/CT bei pulmonaler Sarkoidose. *Eur Radiol Germany*. 2024;35:2235–2236.
 22. Chen H, Jin R, Wang Y, et al. Der Nutzen der (18)F-FDG-PET/CT zur Überwachung des Ansprechens und zur Prognosevorhersage nach einer Glukokortikoidtherapie bei Sarkoidose. *BioMed Res Int United States*. 2018;2018:1823710.
 23. Yakar A, Yakar F, Sezer M, et al. Einsatz von PET-CT zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit Sarkoidose. *Wien Klin Wochenschr Österreich*. 2015;127:274–282.
 24. Vorselaars ADM, Verwoerd A, van Moorsel CHM, et al. Vorhersage eines Rückfalls nach Absetzen der Infliximab-Therapie bei schwerer Sarkoidose. *Eur Respir J England*. 2014;43:602–609.
 25. Schimmelpennink MC, Vorselaars ADM, Veltkamp M, et al. Quantifizierung der pulmonalen Krankheitsaktivität bei Sarkoidose mittels (18)F-FDG-PET/CT: SUVmax versus Gesamtglykolyse der Lungen. *EJNMMI Res*. 2019;9:54.
 26. Adams H, van Rooij R, van Moorsel CHM, et al. Volumetrische FDG-PET-Analyse der globalen Lungenentzündung: ein neues Instrument für die Präzisionsmedizin bei pulmonaler Sarkoidose? *Sarcoidosis. Vasc Diffuse Lung Dis*. 2018;35:44–54.
 27. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Die STROBE-Erklärung (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology): Leitlinien für die Berichterstattung über Beobachtungs- und Studien. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344–349.
 28. Meyer KC. Der klinische Nutzen der bronchoalveolären Lavage bei interstiellen Lungenerkrankungen – ist sie wirklich nützlich? *Expert Rev Respir Med England*. 2014;8:133–135.
 29. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. Eine offizielle klinische Praxisleitlinie der American Thoracic Society: Der klinische Nutzen der zellulären Analyse der bronchoalveolären Lavage bei interstiellen Lungenerkrankungen. *Am J Respir Crit Care Med United States*. 2012;185:1004–1014.
 30. Yao Q, Ji Q, Zhou Y. Lungenfunktion bei pulmonaler Sarkoidose. *J Clin Med Switzerland*. 2023;12:6701.
 31. Obi ON. Pulmonale Sarkoidose: jenseits von Restriktion und forcierter Vitalkapazität. *Ann Am Thorac Soc United States*. 2023;20: 24–26.
 32. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, et al. Klinische Stellungnahme der BTS zur pulmonalen Sarkoidose. *Thorax England*. 2021; 76:4–20.
 33. Lopes AJ, Menezes SLS, Dias CM, et al. Variablen der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung als Prädiktoren für das Langzeitergebnis bei thorakaler Sarkoidose. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol Brasilien*. 2012;45:256–263.
 34. Eklund A, Broman L, Broman M, et al. V/Q-Verhältnis und alveolärer Gasaustausch bei pulmonaler Sarkoidose. *Eur Respir J England*. 1989; 2:135–144.
 35. Paulino AC, Johnstone PAS. FDG-PET in der Strahlentherapie-Behandlungsplanung: Pandoras Büchse? *Int J Radiat Oncol Biol Phys USA*. 2004;59:4–5.
 36. Lin Y, Lin W-Y, Kao C-H, et al. Prognostischer Wert des präoperativen metabolischen Tumorumvolumens im PET-CT für die Vorhersage des krankheitsfreien Überlebens bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs im Stadium I. *Anticancer Res Griechenland*. 2012;32:5087–5091.
 37. Kahlmann V, Janssen Bonás M, Moor CC et al. Erstlinienbehandlung der pulmonalen Sarkoidose mit Prednison oder em Methotrexat. *N Engl J Med, USA*. 2025;393:231–242.
 38. Baughman RP, Judson MA. Rezidive der Sarkoidose: Was sind sie und können wir vorhersagen, wer davon betroffen sein wird? *Eur Respir J England*. 2014;43:337–339.