

REVIEW ARTIKEL

Umfassende Versorgung von Patienten mit Sarkoidose

Originalartikel von

M Catharina C. Moor¹, Vivienne Kahlmann¹, Daniel A. Culver² und Marlies S. Wijsenbeek^{1,*}

¹ Abteilung für Atemwegsmedizin, Erasmus Medical Center Rotterdam, 3015 GD Rotterdam, Niederlande; c.moor@erasmusmc.nl (C.C.M.); v.kahlmann@erasmusmc.nl (V.K.)

² Abteilung für Lungenheilkunde, Institut für Atemwegserkrankungen, Cleveland Clinic, Cleveland, OH 44195, USA; CUL-VERD@ccf.org

* Korrespondenz: m.wijsenbeek-lourens@erasmusmc.nl

Eingegangen: 31. Dezember 2019; Angenommen: 29. Januar 2020; Veröffentlicht: 1. Februar 2020

Zusammenfassung: Sarkoidose ist eine multisystemische granulomatöse Erkrankung, die mit einer erheblichen Morbidität und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Die Behandlung zielt darauf ab, die Organfunktion wiederherzustellen, die Symptombelastung zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern. Aufgrund der Heterogenität und des variablen Krankheitsverlaufs ist ein umfassender, multidisziplinärer Behandlungsansatz erforderlich. Eine umfassende Behandlung umfasst nicht nur pharmakologische Interventionen, sondern auch unterstützende Maßnahmen zur Linderung der Symptome und zur Verbesserung der Lebensqualität. Der Zweck dieser Übersicht ist es, die neuesten Erkenntnisse zu verschiedenen Aspekten der Behandlung zusammenzufassen und einen strukturierten Ansatz für das Management der Sarkoidose vorzuschlagen.

Schlüsselwörter: Sarkoidose; Lebensqualität; umfassende Versorgung; ganzheitliches Management

1. Einleitung

Sarkoidose ist eine multisystemische granulomatöse Erkrankung unbekannter Ursache, die fast jedes Organ befallen kann. In den letzten zehn Jahren haben wir mehr Erkenntnisse über die Dysregulation des Immunsystems gewonnen, von der angenommen wird, dass sie eine wichtige Rolle in der Ätiologie der Sarkoidose spielt [1]. Patienten können eine Vielzahl von organspezifischen Symptomen wie Husten und Dyspnoe oder nicht-organische Manifestationen wie Müdigkeit, Depressionen und verminderte Belastbarkeit aufweisen [1]. Bei etwa 60 Prozent der Patienten tritt innerhalb von 10 Jahren nach der Diagnose spontan oder nach einer Behandlung eine Remission ein [2]. Bei etwa 10–40 % der Patienten verläuft die Sarkoidose chronisch und progressiv. Die Mortalität liegt bei etwa 1–5 % und ist bei afroamerikanischen Patienten und älteren Patienten höher [3]. Im Allgemeinen führt die Sarkoidose zu einer erheblichen wirtschaftlichen Belastung und gesellschaftlichen Auswirkungen, hauptsächlich aufgrund von Krankenhausaufenthalten, Medikamentenkosten und Arbeitsunfähigkeit [3,4]. Für einzelne Patienten führt eine hohe Symptombelastung oft zu psychischen Problemen und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität (QoL) [5].

Die derzeitige pharmakologische Behandlung der Sarkoidose ist in der Regel immunsuppressiv und zielt darauf ab, die granulomatöse Entzündung zu verringern [2]. Insgesamt zielt die Behandlung darauf ab, die Organfunktion wiederherzustellen, die Symptombelastung zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern [6]. Pharmakologische Interventionen sind nicht kurativ, und bei einer Untergruppe von Patienten können die Symptome oder das Fortschreiten der Erkrankung bestehen bleiben [2]. Für Patienten mit Sarkoidose ist ein umfassender Behandlungsansatz erforderlich, insbesondere aufgrund der Heterogenität der Symptome und der Organbeteiligung sowie des variablen Krankheitsverlaufs (Abbildung 1) [7]. Diese Übersicht wurde aus der Perspektive eines Lungenfacharztes verfasst, da in vielen Krankenhäusern der Lungenfacharzt die zentrale Koordinierungsstelle für die Behandlung ist. Wir möchten jedoch die Bedeutung einer multidisziplinären Behandlung betonen, da bei der Mehrheit der Patienten eine extrapulmonale Erkrankung vorliegt.

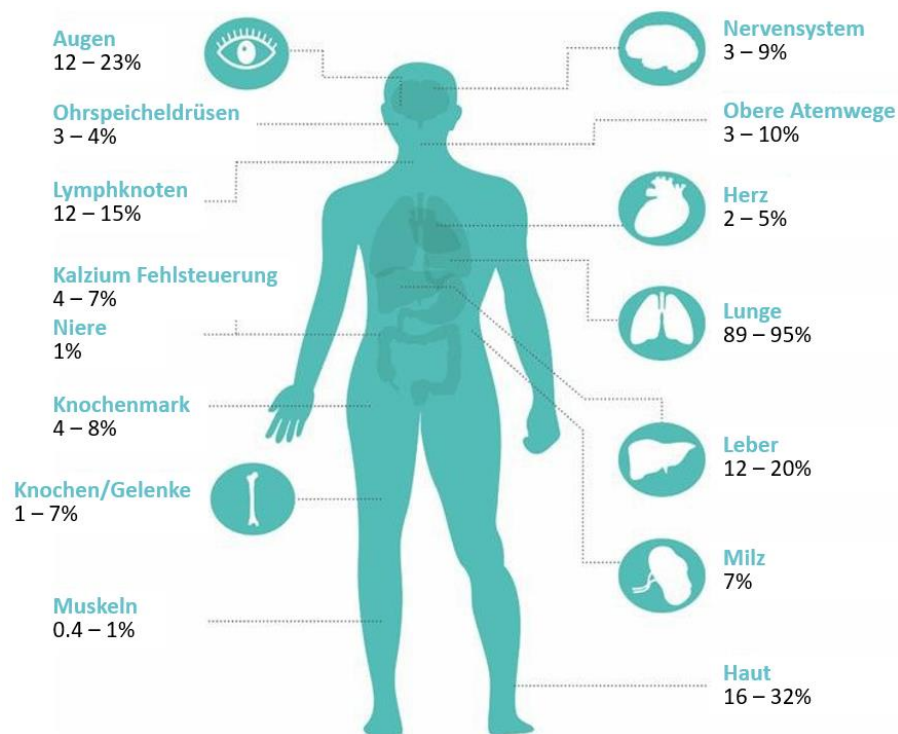


Abbildung 1. Organbeteiligung bei Sarkoidose. Die Organbeteiligung wird gemäß dem ACCESS- Organbewertungsinstrument klassifiziert [8]. Die Prävalenzdaten stammen aus den Referenzen [1,9].

Das Ziel dieser Übersicht ist es, die neuesten Erkenntnisse zu verschiedenen Aspekten der Behandlung von Sarkoidose zusammenzufassen und das „ABCDE-Modell für Sarkoidose“ vorzuschlagen, das eine Anpassung der Version für interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) darstellt [10,11].

2. ABCDE-Modell

Die Bedeutung einer umfassenden Versorgung bei Sarkoidose ist allgemein anerkannt [12,13]. Hier beschreiben wir das ABCDE-Modell, das zur Strukturierung einer umfassenden Sarkoidose-Behandlung verwendet werden kann, um die Lebensqualität und die Ergebnisse für Patienten zu verbessern (Abbildung 2). Dieses Modell umfasst die folgenden Komponenten: die Beurteilung der Symptome und Bedürfnisse des Patienten, die Unterstützung der Patienten durch Betreuung und Aufklärung, die Behandlung von Beschwerden und Begleiterkrankungen, die krankheitsmodifizierende Behandlung und die Einbeziehung von Spezialisten für extrapulmonale Erkrankungen. Da die Krankheitsaktivität, die Organbeteiligung und die Präferenzen der Patienten im Verlauf der Erkrankung variieren können, ist eine regelmäßige Neubewertung unerlässlich. Das ABCDE-Modell kann Ärzten bei der Erstuntersuchung und Nachsorge von Patienten mit Sarkoidose als Leitfaden dienen. Die verschiedenen Komponenten des Modells werden in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

2.1 Beurteilung (Assess)

Bei allen Sarkoidose-Patienten sollte die Organbeteiligung im Rahmen der Diagnostik und während der Nachsorge sorgfältig beurteilt werden. Der Grad der Organschädigung und die Krankheitsaktivität sind oft schwer zu quantifizieren, da es keine Goldstandards gibt und die Symptome häufig unspezifisch sind [3,14,15]. Die angegebenen Prozentsätze der Organbeteiligung variieren stark, je nachdem, ob nur klinisch manifeste Organbeteiligungen oder auch asymptomatische Organbeteiligungen berücksichtigt werden. Beispielsweise weisen 2 % bis 5 % der Patienten eine symptomatische Herzbeteiligung auf, aber die Häufigkeit klinisch nicht manifester Beteiligungen ist viel höher (wahrscheinlich bis zu 25 %) [9].

Darüber hinaus variiert die Organbeteiligung bei verschiedenen ethnischen Gruppen erheblich. Bei einzelnen Patienten kann sich die Anzahl der betroffenen Organe im Laufe der Zeit ändern, weshalb regelmäßig diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden müssen, insbesondere wenn Patienten neue Symptome äußern [1,16]. Die Häufigkeit, mit der verschiedene Organsysteme bei Sarkoidose betroffen sind, ist in Abbildung 1 zusammengefasst [1,9]. Folglich können Patienten ohne offensichtliche Organbeteiligung dennoch eine hohe Symptombelastung aufweisen [13]. Daher schlagen Drent et al. vier verschiedene Bereiche vor, die bei der vollständigen Untersuchung eines Patienten bewertet werden sollten; nicht nur die Schwere, das Ausmaß und die Aktivität der Erkrankung, sondern auch die Auswirkungen der Erkrankung [13]. In einer kürzlich durchgeführten Umfrage mit über 1000 Teilnehmern gaben 95 % der Patienten sarkoidose-bedingte Symptome an, und die selbst berichtete Symptombelastung durch Sarkoidose war hoch [17]. Aufgrund dieser hohen Symptombelastung, der ungewissen Aussichten und manchmal auch der sozialen Isolation und Arbeitsunfähigkeit hat die Sarkoidose enorme Auswirkungen auf das Leben der Patienten [3,13,18]. In einer Umfrage der niederländischen Regierung gaben mehr als 60 % der Sarkoidose-Patienten (n=150) betrachteten ihren allgemeinen Gesundheitszustand als mäßig bis schwer beeinträchtigt. Nur 7 % gaben an, dass ihre Gesundheitsprobleme keinen Einfluss auf ihr soziales Leben hätten [19]. Darüber hinaus waren fast 50 % der Patienten in einer aktuellen Studie (n = 755) aufgrund ihrer Sarkoidose teilweise oder vollständig arbeitsunfähig, was die erheblichen Auswirkungen der Sarkoidose auf das tägliche Leben unterstreicht [18]. Eine Auswertung des schwedischen nationalen Registers von 3347 Sarkoidose-Patienten im Alter von 25 bis 59 Jahren ergab im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen ein um 8 % geringeres Einkommen und 26 verlorene Arbeitstage im Jahr der Diagnose [20]. In einem US-Register (n = 2318) gaben 44 % der Befragten an, dass sich die Erkrankung erheblich auf die Finanzen ihres Haushalts auswirkte, und 31 % mussten nach der Diagnose Sarkoidose ihren Arbeitsplatz aufgeben [4].

ABCDE der Sarkoidose - Versorgung

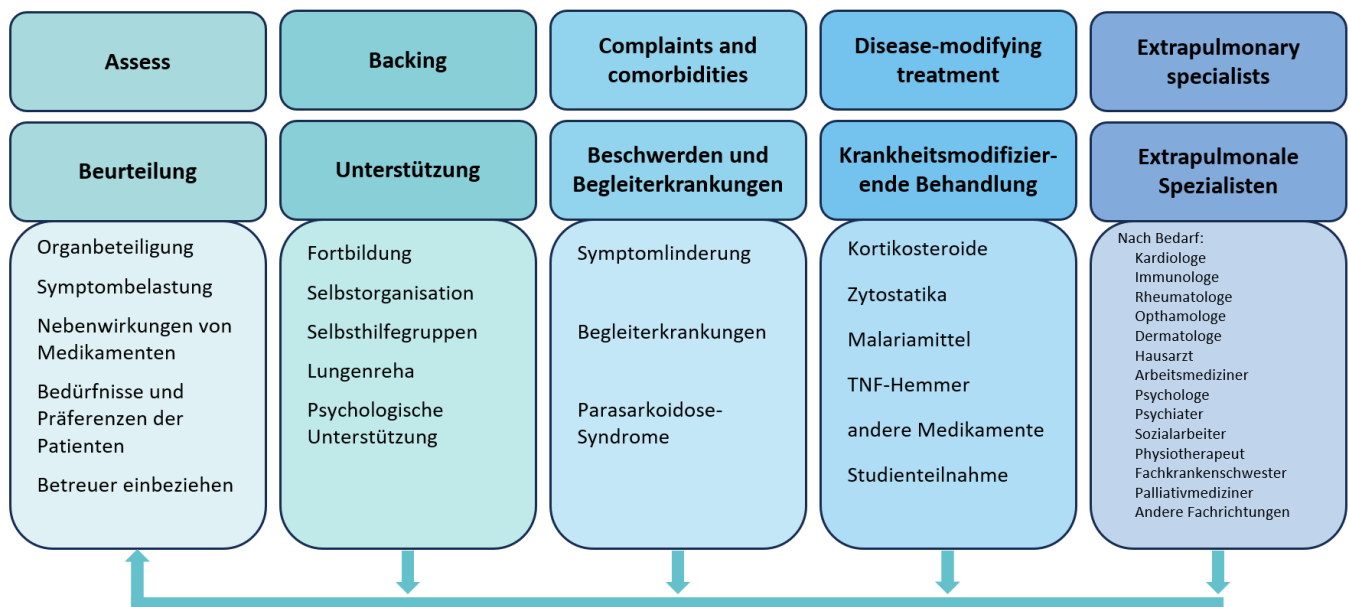


Abbildung 2. Strukturierter Ansatz für eine umfassende Behandlung bei Sarkoidose. Die Pfeile zeigen, dass die Symptome, Bedürfnisse und die Behandlung jedes einzelnen Patienten regelmäßig neu bewertet werden sollten. TNF = Tumornekrosefaktor.

Insgesamt haben Sarkoidose-Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine beeinträchtigte Lebensqualität [5]. Mehrere Studien haben den Zusammenhang zwischen Symptomen und Lebensqualität bei Sarkoidose untersucht. Symptome, die für die Lebensqualität prädiktiv sind, sind Depressionen, Angstzustände, Müdigkeit, verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, SFN-bezogene Symptome, Dyspnoe, Schmerzen und Arthralgie [15,21-26]. Interessanterweise leiden auch die Partner von Sarkoidose-Patienten

im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen unter einer verminderten Lebensqualität [21]. Darüber hinaus neigen Partner zu erhöhten Angstzuständen und psychischen Belastungen [27]. Sowohl Patienten als auch ihre Partner gaben an, dass es mehr Unterstützung für Partner von Sarkoidose-Patienten geben sollte [27].

Die Lebensqualität kann definiert werden als „die Wahrnehmung einer Person hinsichtlich ihrer Position im Leben“ und wird durch die Werte, Überzeugungen, Kultur, körperliche Gesundheit sowie den sozialen und psychologischen Zustand einer Person beeinflusst [28]. Die Lebensqualität kann mit Hilfe von patientenberichteten Ergebnissen (PROMs) gemessen werden. PROMs sind Instrumente, die „selbstberichtete Informationen über den Gesundheitszustand eines Patienten ohne Eingreifen eines Gesundheitsdienstleisters sammeln“ [29]. PROMs können entweder generisch (auf die gesamte Bevölkerung anwendbar), krankheitsspezifisch (für eine bestimmte Krankheit entwickelt oder validiert) oder domänenspezifisch (zur Beurteilung der Schwere oder Belastung durch ein bestimmtes Symptom oder Organ) sein. Derzeit wird eine Vielzahl von PROMs für Sarkoidose verwendet [30,31]. Eine Reihe dieser Instrumente, wie der King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ), der Sarcoidosis Health Questionnaire (SHQ), das Sarcoidosis Assessment Tool (SAT) und die Fatigue Assessment Scale (FAS), wurden speziell entwickelt, um die Lebensqualität und die Symptombelastung bei Sarkoidose zu messen [31–34]. Obwohl PROMs hauptsächlich in klinischen Studien verwendet werden, könnten gut validierte PROMs auch in der klinischen Praxis zur Bewertung der Behandlungswirkung und der longitudinalen Veränderungen der Symptome und der Lebensqualität eingesetzt werden [31,35]. Bei anderen chronischen Erkrankungen ist der Einsatz von PROMs in der regulären Versorgung mit einer verbesserten Kommunikation und gemeinsamen Entscheidungsfindung, der Erkennung unerkannter Probleme, einer höheren Patientenzufriedenheit und einer verbesserten Lebensqualität verbunden [36,37]. Zukünftige Forschungsarbeiten könnten bestätigen, ob dies auch bei Sarkoidose der Fall ist.

Bei der Beurteilung von Sarkoidose-Patienten sollten andere Faktoren mit potenziell negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität nicht außer Acht gelassen werden. Beispielsweise können Medikamente gegen Sarkoidose zu schwächenden Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Diabetes, Osteoporose und psychischen Problemen führen [38–40]. Einer Studie zufolge hatten Patienten mit höheren kumulativen Prednisolon-Dosen eine signifikant geringere Lebensqualität, wenn man die Schwere der Erkrankung berücksichtigt [4,39]. Darüber hinaus führen medikamentenbedingte Ereignisse zu einer erheblichen Anzahl von Krankenhausaufenthalten bei Patienten mit Sarkoidose [41]. Daher sollten die (Nach-)Vorteile einer Therapieaufnahme und -fortsetzung bei jedem Klinikbesuch vom Gesundheitsdienstleister und vom Patienten abgewogen werden. Obwohl zunehmend anerkannt wird, dass die Perspektive der Patienten für die Optimierung individuell zugeschnittener Behandlungen wichtig ist [17,27,42], gibt es nur wenige Veröffentlichungen zu den (unerfüllten) Bedürfnissen und Präferenzen von Patienten mit Sarkoidose.

Kürzlich ergab eine internationale Umfrage, dass Sarkoidose-Patienten die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit im Alltag als die wichtigsten Behandlungsergebnisse betrachteten [7]. Bluttests und Lungenfunktionstests wurden als die am wenigsten wichtigen Ergebnisse angesehen [7]. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zum derzeitigen Fokus der meisten Kliniker auf physiologischen Ergebnismaßen [5,15,17,30]. In einer Reihe von Studien berichteten Patienten über den Bedarf an besseren Informationen über Sarkoidose und gemeinsame Entscheidungsfindung [19,27]. Da sich die Behandlungsziele zwischen den Patienten offensichtlich unterscheiden können, besteht der erste Schritt bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung darin, die Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten zu ermitteln. Während des Krankheitsverlaufs sollten Patienten in ihren Behandlungsplan und in die regelmäßige Bewertung des Nutzens und der Risiken einer (pharmakologischen) Behandlung einbezogen werden [12,16,19]. Die Einbeziehung der Patienten als Partner in die Versorgung könnte zu einer besseren Lebensqualität und einer besseren Einhaltung der Behandlung führen [43,44]. Eine multidisziplinäre Behandlung und ein verbesserter Zugang zu Sarkoidose-Spezialisten und Fachzentren für Sarkoidose sind weitere wichtige Bedürfnisse der Patienten. Allerdings muss eingeräumt werden, dass nicht alle Sarkoidose-Patienten eine tertiäre Versorgung benötigen [7,27].

2.2 Unterstützung (Backing)

In den letzten Jahren wurden mehrere Unterstützungsmaßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität von Sarkoidose-Patienten vorgeschlagen. Bessere Informationen und Aufklärung sind für eine optimale Versorgung von Sarkoidose-Patienten von entscheidender Bedeutung [13,18,27,45,46]. Selbst im heutigen Internetzeitalter geben Patienten an, dass sie online nicht genügend zuverlässige Informationen über ihre Krankheit finden können [19,27]. Darüber hinaus können die Komplexität und Heterogenität der Sarkoidose die Kommunikation und den Wissenstransfer zwischen Gesundheitsdienstleistern und Patienten erschweren [13]. Derzeit fühlen sich Patienten und ihre Partner aufgrund mangelnder Kenntnisse bei Gesundheitsdienstleistern und in der Öffentlichkeit oft missverstanden [13,27]. Daher sollte das Bewusstsein in der Gesellschaft und bei den relevanten Gesundheitsdienstleistern geschärft werden. Patientenvertretungsgruppen könnten eine wichtige Rolle bei der Bereitstellung verständlicher Informationen und Aufklärung spielen, indem sie Informationsveranstaltungen und Aufklärungskampagnen organisieren [47]. Obwohl Selbsthilfegruppen offensichtliche Vorteile haben können, wurden ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität bei Sarkoidose noch nie untersucht.

Die Unterstützung beim Selbstmanagement ist eine der Hauptsäulen des Modells zur Behandlung chronischer Erkrankungen, das entwickelt wurde, um die Versorgung von Patienten mit chronischen Erkrankungen zu verbessern [48]. Viele Aspekte der Behandlung chronischer Erkrankungen können nur von den Patienten selbst bewältigt werden. Selbstmanagementstrategien decken alle Bereiche der Erkrankung ab und umfassen beispielsweise Verhaltensänderungen, Medikamenteneinnahme, Bewegung, Ernährungsstrategien und die Überwachung der Erkrankung zu Hause [49,50]. Um die für das Selbstmanagement erforderlichen Fähigkeiten zu erwerben, müssen Patienten und Angehörige von ihren Gesundheitsdienstleistern angemessen geschult und unterstützt werden [1]. Der Einsatz neuartiger E-Health-Lösungen zur Verbesserung des Selbstmanagements hat in letzter Zeit bei Sarkoidose auf Interesse gestoßen [45,51]. Die Selbstüberwachung von Symptomen, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Aktivität und Lungenfunktion zu Hause hat sich als machbar erwiesen und wird von Patienten mit Sarkoidose sehr geschätzt [51,52]. Ein umfassendes Programm zur Überwachung zu Hause kann Patienten mehr Einblicke in ihren Krankheitsverlauf verschaffen und sie dadurch stärken und die Kommunikation mit Gesundheitsdienstleistern verbessern. In einer aktuellen Studie erlaubte die Überwachung der Lungenfunktion zu Hause eine frühzeitigere Erkennung der Auswirkungen einer Steroidbehandlung, was darauf hindeutet, dass eine vom Patienten selbst verwaltete Steroiddosierung möglich sein könnte [52].

Während die Aktivitätsmessung zu Hause möglicherweise dazu beitragen könnte, die Bewegung zu fördern [51,53–55], könnten betreute Trainingsprogramme oder multidisziplinäre Lungenrehabilitationen vorteilhaftere Auswirkungen haben [13]. Aktuelle Erkenntnisse deuten darauf hin, dass ein strukturiertes, betreutes Trainingsprogramm die Symptome, die Lebensqualität, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Muskelkraft bei Patienten mit Sarkoidose in verschiedenen Stadien verbessern kann [56–61]. Obwohl diese Studien vielversprechende Ergebnisse zeigten, gibt es bis heute keine evidenzbasierten Leitlinien. In einer Umfrage unter internationalen Sarkoidose-Experten hielt die überwiegende Mehrheit der Befragten körperliches Training bei Sarkoidose für wertvoll und würde es als Standardbehandlung empfehlen [56]. Lungenbeteiligung, Müdigkeit und verminderte Belastbarkeit sind die Hauptindikationen für eine Physiotherapie bei Sarkoidose [56]. Die Langzeitwirkungen der Physiotherapie sowie die optimale Dauer und der optimale Inhalt von Trainingsprogrammen bei Sarkoidose wurden bisher nicht untersucht und müssen weiter erforscht werden. Darüber hinaus variieren die Kostenerstattung und die Entfernung zu geeigneten Trainingsprogrammen zwischen den Regionen und Ländern und können den Zugang zu Physiotherapie für Sarkoidose-Patienten einschränken [56]. Telerehabilitation könnte möglicherweise eine Lösung für Patienten sein, die in ländlichen Gebieten leben, da Entfernungen online überbrückt werden können. Eine Studie zur Bewertung der Durchführbarkeit und Wirkung eines Telerehabilitationsprogramms bei Sarkoidose ist derzeit im Gange (NCT03914027).

Die Mehrheit der Patienten wünscht sich einen besseren Zugang zu psychologischer Unterstützung [7,27]. In der klinischen Praxis werden Patienten zur weiteren Beratung und Behandlung an einen Psychologen oder Psychiater überwiesen, wenn dies angezeigt ist, obwohl einige Befürworter eine standardisierte psychologische Beurteilung befürworten [62]. Die kognitive Verhaltenstherapie wurde als vielversprechende Methode zur psychologischen Unterstützung vorgeschlagen; diese Therapie könnte möglicherweise die Bewältigungsstrategien der Patienten verbessern und dadurch Stress, Angstzustände und

Depressionen reduzieren [13,23]. Bislang wurde in einer Studie der Einfluss einer achtsamkeitsbasierten Bewegungstherapie auf körperliche und psychische Symptome bei Sarkoidose untersucht. Obwohl es sich um ein modifiziertes Training handelte, das nur aus einem 45-minütigen Workshop bestand, nahmen die Symptome nach der Sitzung deutlich ab [63]. Derzeit läuft eine randomisierte kontrollierte Studie zur Bewertung des Einflusses einer achtsamkeitsbasierten kognitiven Verhaltenstherapie im Internet auf Lebensqualität, Müdigkeit, Stress und Angstzustände [64].

2.3 Beschwerden und Begleiterkrankungen (Complaints and Comorbidities)

Die Linderung der Symptome ist ein wichtiger Aspekt der Sarkoidose-Behandlung. Dyspnoe gehört zu den häufigsten Symptomen der Sarkoidose und ist eine wichtige Indikation für eine Behandlung [12]. Dyspnoe ist oft multifaktoriell und kann durch eine pulmonale, muskuloskeletale oder kardiale Beteiligung der Sarkoidose oder durch Dekonditionierung verursacht werden. Andere Ursachen für Dyspnoe wie Infektionen oder pulmonale Hypertonie sollten ebenfalls untersucht werden [12]. Zu den nicht-pharmakologischen Behandlungsoptionen gehören körperliches Training, multidisziplinäre pulmonale Rehabilitation und möglicherweise kognitive Verhaltenstherapie [58–60,63] (Tabelle 1).

Tabelle 1. Übersicht über pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten für häufige Sarkoidose-Symptome. Viele dieser Empfehlungen sind Expertenmeinungen oder basieren auf kleinen Studien.

Symptom	Pharmakologische Behandlung	Pharmakologische Behandlung
Dyspnoe	Regelmäßige krankheitsmodifizierende Behandlung	Körperliches Training, pulmonale Rehabilitation [58–60] Kognitive Verhaltenstherapie [63]
	Andere Ursachen behandeln Zusätzliche Sauerstoffzufuhr (bei Hypoxämie)	
Husten	Regelmäßige krankheitsmodifizierende Behandlung	Multimodale Sprachtherapie [70]
	Behandlung anderer Ursachen Inhalative Kortikosteroide *	
Fatigue	Begleiterkrankungen Neurostimulanzien: Armodafinil, (Dex)Methylphenidat [72,73] TNF-Hemmer-Behandlung [74]	Reversible Ursachen, z.B. obstruktive Schlafapnoe, Adipositas, Depressionen Körperliches Training oder pulmonale Rehabilitation [57–60] Psychosoziale Beratung [13] Kognitive Verhaltenstherapie [63]
		Kognitive Verhaltenstherapie [63] Lungenrehabilitation [58] Psychologische Beratung [46]
Depression und Angstzustände	Antidepressiva [13] ** Anxiolytika	
Small Fiber -Neuropathie (SFN)	Antidepressiva Antikonvulsiva Topische Anästhetika Opioide [46]	Achtsamkeitsbasierte Therapie [46]
	Intravenöses Immunglobulin [75,76] TNF-Hemmer-Behandlung [76]	
Kognitive Beeinträchtigung	TNF-Hemmer-Behandlung [74]	

* frühere Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse. ** Sollte nur nach einer angemessenen psychiatrischen Untersuchung begonnen werden. TNF = Tumornekrosefaktor.

Bis zu 53 % der Sarkoidose-Patienten leiden unter Husten [65]. Patienten mit Sarkoidose haben eine signifikant höhere Hustenhäufigkeit als die Normalbevölkerung [66]. Auch wenn Husten oft Teil der Erkrankung ist, sollten andere Ursachen wie Reflux oder postnasaler Tropf immer ausgeschlossen werden. Eine Studie zeigte, dass inhalative Kortikosteroide bei der Verringerung von Husten bei Sarkoidose wirksam sein können, aber zwei andere kleine Studien zeigten keine Wirkung von inhalativen Kortikosteroiden auf Husten bei Sarkoidose [67–69]. Daher sollten inhalative Kortikosteroide nicht routinemäßig verabreicht werden, es sei denn, eine Studie belegt ihre Wirksamkeit [70]. In den aktuellen CHEST-Leitlinien wird für Patienten mit ILD und refraktärem Husten eine Sprachtherapie empfohlen, jedoch wurde diese Therapie bei Sarkoidose nicht speziell untersucht [70]. Die Inhalation von vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) schien in einer kleinen offenen klinischen Phase-II-Studie den Husten bei Sarkoidose zu reduzieren, wurde jedoch nie in einer randomisierten Studie untersucht [71]. Weitere Studien zur Antitussivumtherapie bei Sarkoidose sind dringend erforderlich.

Zu den nicht-organischen Manifestationen oder Parasarkoidose-Syndromen gehören Symptome wie Müdigkeit, Depressionen, Angstzustände, Schmerzen, SFN und kognitive Beeinträchtigungen [46]. Da die meisten dieser Symptome miteinander in Zusammenhang stehen, kann es schwierig sein, einen Teufelskreis zu vermeiden. Müdigkeit ist eines der häufigsten (bis zu 90 % der Patienten) und belastendsten Symptome für Patienten mit Sarkoidose [17,27]. Müdigkeit ist ein komplexes, multifaktorielles Problem [13]. Symptome wie Schlafstörungen, psychische Probleme, kognitive Beeinträchtigungen, verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und Muskelkraft stehen alle im Zusammenhang mit Müdigkeit [77–81]. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen und die Einnahme von Medikamenten zur Müdigkeit beitragen. Es wurde bereits gezeigt, dass Patienten mit einer Beteiligung mehrerer Organe und einer höheren Anzahl von Begleiterkrankungen ein erhöhtes Maß an Müdigkeit aufweisen [78]. Begleiterkrankungen, die mit Müdigkeit in Verbindung stehen, sind Schlafapnoe, pulmonale Hypertonie, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen und Adipositas [78]. Müdigkeit ist oft ein chronisches Problem, das trotz der Behandlung der Sarkoidose bestehen bleibt oder sich verschlimmert. Die Forschung nach besseren pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten für Sarkoidose-assoziierte Müdigkeit ist rar. Zwei kleine randomisierte Studien haben gezeigt, dass Neurostimulanzien (Armodafinil und Methylphenidat) das Potenzial haben, Sarkoidose-assoziierte Müdigkeit zu reduzieren [72,73]. Eine Reihe weiterer relativ kleiner oder retrospektiver Studien zeigte die Vorteile von körperlichem Training und kognitiver Verhaltenstherapie bei Müdigkeit bei Sarkoidose [57–60,63]. Größere Studien zur Erforschung der Ätiologie und besserer Behandlungsmöglichkeiten für Sarkoidose-assoziierte Müdigkeit sind unerlässlich, um die Symptombelastung und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Neben Müdigkeit wurden in einer aktuellen europäischen Umfrage von der überwiegenden Mehrheit der Patienten (86 %) SFN-bezogene Symptome angegeben [17]. SFN ist schwer zu diagnostizieren und zu behandeln [13]. Patienten können eine Vielzahl von Symptomen aufweisen, leiden jedoch häufig unter neuropathischen Schmerzen oder autonomen Dysfunktionen [76]. SFN wird in der Regel mit Antikonvulsiva, Antidepressiva, topischen Anästhetika oder Opioiden behandelt [46]. Diese Standardbehandlungsoptionen sind jedoch oft nicht wirksam [13]. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass intravenös verabreichtes Immunglobulin (IVIG) und Tumornekrosefaktor (TNF)-Hemmer bei der Linderung von SFN-bezogenen Symptomen wirksam sein könnten [75,76]. Darüber hinaus zeigte der Erythropoetin-Agonist Cibenitid (ARA290) in einer klinischen Phase-2b-Studie vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Nervenfaserverdichtung in der Hornhaut [82]. Bei den von den Patienten berichteten Ergebnissen wurden keine statistischen Unterschiede festgestellt, was wahrscheinlich auf das Studiendesign zurückzuführen ist [82].

Andere häufige nicht-organische Manifestationen der Sarkoidose sind psychische Probleme. Frühere Studien berichteten über Angstzustände bei bis zu 33 % der Patienten und depressive Symptome bei bis zu 66 % der Patienten [46,83]. In einer Studie, in der ein umfassendes diagnostisches Interview verwendet wurde, blieb die Prävalenz schwerer depressiver Störungen mit 25 % auffallend hoch [62]. Die meisten anderen Studien verwendeten Fragebögen, um depressive Symptome zu erfassen [5,84,85]. Patienten mit Depressionen oder Angstzuständen neigen zu einer höheren Symptombelastung und einer anderen Wahrnehmung der Schwere der Erkrankung [83]. Eine pulmonale Rehabilitation kann sich positiv auf das psychische Wohlbefinden auswirken [58]. Auch die kognitive Verhaltenstherapie hat das Potenzial, Stress, Angstzustände und Depressionen bei Sarkoidose zu verbessern [63]. Darüber hinaus könnte nach einer entsprechenden psychiatrischen Untersuchung eine regelmäßige medikamentöse Therapie gegen Depressionen und Angstzustände (Antidepressiva und Anxiolytika) angeboten werden [63].

Kognitive Probleme, darunter Gedächtnisverlust, Konzentrationsschwierigkeiten und Beeinträchtigungen des Kurzzeitgedächtnisses, werden von mehr als 50 % der Sarkoidose-Patienten berichtet [17,81]. Derzeit wird davon ausgegangen, dass die Ursache für kognitive Störungen multifaktoriell ist und möglicherweise mit chronischen Entzündungen zusammenhängt. Derzeit stehen keine überzeugenden Therapien oder Interventionen zur Verfügung. Eine Beobachtungsstudie deutet darauf hin, dass die Behandlung mit TNF-Hemmern einen positiven Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten haben kann, gemessen anhand des Cognitive Failure Questionnaire (CFQ) [74]. Darüber hinaus kann die Behandlung der Begleitsymptome ebenfalls zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen führen.

Komorbiditäten können ebenfalls einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität haben und treten bei Patienten mit Sarkoidose häufiger auf als in der Normalbevölkerung [41,86,87]. Eine höhere Anzahl von Komorbiditäten ist mit häufigeren Krankenhausaufenthalten und einer höheren Sterblichkeitsrate

verbunden [87,88]. Die Entwicklung neuer Komorbiditäten, die entweder mit der Steroidbehandlung oder mit der Sarkoidose selbst zusammenhängen, nach der Diagnose einer Sarkoidose ist unabhängig und stark mit einer Reihe von negativen Folgen verbunden, darunter eine schlechtere Lebensqualität, ein erhöhtes Risiko für Krankenhausaufenthalte und finanzielle Auswirkungen [4]. Eine Studie zeigte, dass mehr als die Hälfte der Sarkoidose-Patienten mehr als eine Komorbidität aufweisen, wobei arterielle Hypertonie, Schilddrüsenerkrankungen und Diabetes mellitus die häufigsten Komorbiditäten sind [86]. Eine andere Studie fand eine signifikant höhere Prävalenz von chronischen Lebererkrankungen, Autoimmunerkrankungen, chronischen Lungenerkrankungen und Krebs bei Patienten mit Sarkoidose [87]. Eine Studie an afroamerikanischen Sarkoidose-Patienten berichtete, dass 90 % der Patienten eine oder mehrere Komorbiditäten hatten [89]. Die Anzahl der Komorbiditäten ist bei älteren Patienten, bei Patienten mit Beteiligung mehrerer Organe und bei Patienten mit geringerem Einkommen höher [4,86]. Patienten mit Komorbiditäten weisen offensichtlich eine höhere Komplexität der Erkrankung auf, was eine multidisziplinäre Behandlung der Sarkoidose umso wichtiger macht [87]. Das Vorliegen von Komorbiditäten sollte daher während des Krankheitsverlaufs sorgfältig (neu) bewertet werden.

2.4 Krankheitsmodifizierende Behandlung (Disease-modifying treatment)

Nicht alle Patienten mit Sarkoidose benötigen eine medikamentöse Behandlung, da bei der Mehrheit der Erkrankung eine spontane Rückbildung eintritt [2]. Die Behandlung zielt in erster Linie darauf ab, das Immunsystem zu unterdrücken und dadurch Organschäden zu verhindern. Die Hauptgründe für den Beginn einer Behandlung sind „die Vermeidung von Gefahren oder die Verbesserung der Lebensqualität“ [90]. Zu berücksichtigende Faktoren sind die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Heilung, das Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung, das Ausmaß der Erkrankung, Organfunktionsstörungen, die Aktivität der Sarkoidose, die Symptombelastung und die Präferenzen des Patienten [2,5,12,16].

Eine medikamentöse Behandlung der pulmonalen Sarkoidose sollte bei Patienten mit signifikanten pulmonalen Symptomen und bei Patienten mit eingeschränkter oder sich verschlechternder Lungenfunktion in Betracht gezogen werden [16,91]. Bei extrapulmonaler Sarkoidose sollten gemäß den ATS/ERS/WASOG-Leitlinien immer dann mit einer Behandlung begonnen werden, wenn eine kardiale Sarkoidose, eine Beteiligung des Zentralnervensystems, eine Hyperkalzämie oder eine okuläre Sarkoidose vorliegt, die nicht auf eine topische Behandlung anspricht [92]. Weitere häufige Indikationen für eine Behandlung sind eine Beteiligung der Leber (beeinträchtigte Leberfunktion, portale Hypertonie), eine Beteiligung der Milz, eine Beteiligung des Knochenmarks (Zytopenie), Nephrolithiasis und eine Beteiligung der Haut mit entstellenden Läsionen [16]. Die Behandlung kann bei Patienten mit behindernden Symptomen ohne Organschäden eingeleitet werden; dies sollte jedoch immer in gemeinsamer Entscheidung mit den Patienten erfolgen, da Medikamente auch zehrende Nebenwirkungen haben können [12,16]. Daher sollten die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen der Behandlung bei jedem ambulanten Arztbesuch überprüft werden.

Die aktuelle Leitlinie aus dem Jahr 1999 besagt, dass „die geeignete Behandlung nicht für alle Patienten klar definiert ist“ [92]. Derzeit werden orale Kortikosteroide (z. B. Prednisolon) als Therapie der ersten Wahl bei Sarkoidose empfohlen [92]. Diese Empfehlung basiert hauptsächlich auf Expertenmeinungen und einigen relativ kleinen Beobachtungsstudien sowie randomisierten Studien von geringer Qualität, die vor über 20 Jahren durchgeführt wurden [91,93]. Ältere Studien haben gezeigt, dass Kortikosteroide zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führen, insbesondere bei Patienten mit anfänglich schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion [94,95]. Obwohl die Behandlung mit Kortikosteroiden zu einer kurzfristigen Verbesserung der Lungenfunktion, einer radiologischen Besserung und einer Verringerung der Symptome führt, haben frühere Studien keine schlüssigen Beweise für eine positive Wirkung hinsichtlich der Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung erbracht [16,91]. Bei über 30 % der Patienten tritt nach Absetzen der Kortikosteroide ein Rückfall der Erkrankung auf. Darüber hinaus sind aufgrund des Mangels an größeren randomisierten Studien die optimale Dosierung und Dauer der Behandlung weiterhin unklar [93].

Die am häufigsten verwendete Zweitlinienbehandlung ist der Folsäureantagonist Methotrexat [96]. Methotrexat hat eine signifikante steroidsparende Wirkung und verbessert die Lungenfunktion [97,98]. Methotrexat wird zunehmend als Erstlinienmittel bei (relativen) Kontraindikationen für Kortikosteroide

eingesetzt [96]. Eine zweite Wahl als Zweitlinienbehandlung ist Azathioprin. Eine retrospektive Studie in den Niederlanden und Belgien zeigte, dass Azathioprin und Methotrexat gleich wirksam waren, Azathioprin jedoch mehr Nebenwirkungen zu haben schien [97]. Mycophenolatmofetil und Leflunomid sind weitere Alternativen der Zweitlinienbehandlung [1]. Malariamittel (Chloroquin, Hydroxychloroquin) werden regelmäßig bei Patienten mit Hautbefall oder Hyperkalzämie verschrieben [99,100].

Bei refraktärer Sarkoidose können TNF-Hemmer als Drittlinienmedikament verschrieben werden. Infliximab wurde in randomisierten kontrollierten Studien untersucht und kann bei einer Untergruppe sorgfältig ausgewählter Patienten sowohl bei pulmonaler als auch bei extrapulmonaler Sarkoidose positive Wirkungen zeigen [101–103]. Auch Adalimumab scheint wirksam zu sein [104]. Für Patienten mit progressiver Sarkoidose sind kürzlich weitere Behandlungsoptionen hinzugekommen. Die INBUILD-Studie hat gezeigt, dass Nintedanib die Abnahme der forcierten Vitalkapazität bei Patienten mit fibrotischer interstitieller Lungenerkrankung, einschließlich Sarkoidose, wirksam reduziert [105]. Die Wirksamkeit von Pirfenidon bei progressiver fibrotischer Sarkoidose wird ebenfalls untersucht (NCT03260556). Kürzlich wurde die Hemmung des JAK-STAT-Signalwegs als vielversprechendes neues Behandlungsziel bei Sarkoidose identifiziert; prospektive Forschungsarbeiten sind im Gange (NCT03910543, NCT03793439) [106]. Es besteht nicht nur weiterer Forschungsbedarf hinsichtlich der refraktären Sarkoidose, sondern es besteht auch ein großer Bedarf an einer besseren evidenzbasierten Erstlinientherapie, die auf ein besseres Gleichgewicht zwischen Wirkungen und Nebenwirkungen abzielt. In den Niederlanden wurde kürzlich eine multizentrische Studie gestartet, in der die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Prednison und Methotrexat als Erstlinientherapie bei pulmonaler Sarkoidose untersucht werden. Eine detaillierte Beschreibung der Medikamente zur Behandlung der Sarkoidose würde den Rahmen dieser Übersicht sprengen; für einen umfassenden Überblick verweisen wir auf andere veröffentlichte Übersichtsarbeiten, die sich speziell mit diesem Thema befassen [1,2,12,16,90,93].

2.5 Spezialisten für extrapulmonale Erkrankungen (Extrapulmonary specialists)

Lungenfachärzte spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Sarkoidose-Patienten, da bei bis zu 90 % der Patienten die Lunge betroffen ist. Dennoch ist ein multidisziplinäres Team erforderlich, um die Effizienz der Versorgung und die Ergebnisse für die Patienten zu verbessern, da viele Organe betroffen sein können und die Symptome sehr vielfältig sind [7,107]. Es liegt auf der Hand, dass andere Fachärzte ihr Fachwissen in Fällen von extrapulmonaler Sarkoidose einbringen, aber auch Gesundheitsdienstleister wie Arbeitsmediziner, Schmerzspezialisten oder Fachkrankenschwestern sollten nicht vergessen werden [7,18] (Abbildung 2). Die Erwerbsbeteiligung ist bei Patienten mit Sarkoidose geringer; Patienten haben mehr gesundheitsbedingte Krankheitstage und einen erheblichen Einkommensverlust im Vergleich zur Normalbevölkerung [3,4,18,20]. Daher werden viele Patienten einer Arbeitsfähigkeitsprüfung unterzogen, und Arbeitsmediziner müssen über fundierte Kenntnisse der Sarkoidose verfügen [13,18]. Obwohl die Rolle von Fachkrankenschwestern nicht so etabliert ist wie bei anderen interstitiellen Lungenerkrankungen, könnten Fachkrankenschwestern als Koordinatorinnen der Versorgung bei Sarkoidose fungieren und den Patienten praktische und emotionale Unterstützung bieten. Bei einer kleinen Minderheit der Patienten schreitet die Krankheit trotz aller Behandlungsmaßnahmen fort. Bei einer Untergruppe dieser Patienten kann eine Lungentransplantation eine Option sein. Auch wenn die Mortalität bei Sarkoidose insgesamt gering ist, sollte ein multidisziplinärer Ansatz bei Patienten im Endstadium oder bei hoher Krankheitslast auch Palliativmediziner einbeziehen.

3. Schlussfolgerungen

Ein umfassender, multidisziplinärer Ansatz ist für die Behandlung von Patienten mit einer so heterogenen Erkrankung wie Sarkoidose unerlässlich. Neben dem Ziel einer Krankheitsmodifikation durch pharmakologische Interventionen sollte den Patienten auch eine umfassende unterstützende Versorgung angeboten werden, die auf die Linderung der Symptome und die Optimierung der Lebensqualität abzielt. Alle Behandlungsentscheidungen sollten sich an den Präferenzen der Patienten orientieren. Um in Zukunft eine bessere evidenzbasierte Behandlung zu ermöglichen, sind weitere Forschungsarbeiten zu pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Behandlungsoptionen dringend erforderlich.

Beiträge der Autoren: Alle Autoren waren an der Erstellung und kritischen Überarbeitung des Manuskripts beteiligt. Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und ihr zugestimmt.

Finanzierung: Diese Forschung erhielt keine externe Finanzierung.

Interessenkonflikte: CM gibt Fördermittel und sonstige Zuwendungen von Boehringer Ingelheim außerhalb der eingereichten Arbeit an. VK erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht. DC gibt Fördermittel von der Foundation for Sarcoidosis Research, Fördermittel und sonstige Zuwendungen von Boehringer Ingelheim sowie institutionelle Forschungsfördermittel von Araim Pharma außerhalb der eingereichten Arbeit an. MW gibt Fördermittel von der Lung Foundation, Fördermittel und andere Zuwendungen von Boehringer Ingelheim sowie Fördermittel und andere Zuwendungen von Hoffman la Roche außerhalb der eingereichten Arbeit an.

Übersetzung: Verantwortlich: Johann Hochreiter, der erklärt im Rahmen seiner Tätigkeit als Patientenvertreter keine Interessenkonflikte zu haben und keine finanzielle Förderungen bekommen zu haben.

Referenzen

1. Grunewald, J.; Grutters, J.C.; Arkema, E.V.; Saketkoo, L.A.; Moller, D.R.; Muller-Quernheim, J. Sarcoidosis. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2019**, *5*, 45. [CrossRef] [PubMed]
2. Valeyre, D.; Prasse, A.; Nunes, H.; Uzunhan, Y.; Brillet, P.Y.; Muller-Quernheim, J. Sarcoidosis. *Lancet* **2014**, *383*, 1155–1167. [CrossRef]
3. Gerke, A.K.; Judson, M.A.; Cozier, Y.C.; Culver, D.A.; Koth, L.L. Disease burden and variability in sarcoidosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2017**, *14*, S421–S428. [CrossRef] [PubMed]
4. Harper, L.J.; Gerke, A.K.; Wang, X.F.; Ribeiro Neto, M.L.; Baughman, R.P.; Beyer, K.; Drent, M.; Judson, M.A.; Maier, L.A.; Serchuck, L.; et al. Income and other contributors to poor outcomes in us sarcoidosis patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**. [CrossRef] [PubMed]
5. Cox, C.E.; Donohue, J.F.; Brown, C.D.; Kataria, Y.P.; Judson, M.A. Health-related quality of life of persons with sarcoidosis. *Chest* **2004**, *125*, 997–1004. [CrossRef] [PubMed]
6. Baughman, R.P.; Judson, M.A.; Wells, A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2017**, *34*, 280–282.
7. Baughman, R.P.; Barriuso, R.; Beyer, K.; Boyd, J.; Hochreiter, J.; Knoet, C.; Martone, F.; Quadder, B.; Richardson, J.; Spitzer, G.; et al. Sarcoidosis: Patient treatment priorities. *ERJ Open Res.* **2018**. [CrossRef]
8. Judson, M.A.; Baughman, R.P.; Teirstein, A.S.; Terrin, M.L.; Yeager, H., Jr. Defining organ involvement in sarcoidosis: The access proposed instrument. Access research group. A case control etiologic study of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **1999**, *16*, 75–86.
9. Judson, M.A. The clinical features of sarcoidosis: A comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2015**, *49*, 63–78. [CrossRef]
10. van Manen, M.J.; Geelhoed, J.J.; Tak, N.C.; Wijzenbeek, M.S. Optimizing quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **2017**, *11*, 157–169. [CrossRef]
11. Kreuter, M.; Bendstrup, E.; Russell, A.M.; Bajwah, S.; Lindell, K.; Adir, Y.; Brown, C.E.; Calligaro, G.; Cassidy, N.; Corte, T.J.; et al. Palliative care in interstitial lung disease: Living well. *Lancet Respir. Med.* **2017**, *5*, 968–980. [CrossRef]
12. Nunes, H.; Jeny, F.; Bouvry, D.; Uzunhan, Y.; Valeyre, D. Indications for treatment of sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2019**, *25*, 505–518. [CrossRef] [PubMed]
13. Drent, M.; Strookappe, B.; Hoitsma, E.; De Vries, J. Consequences of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* **2015**, *36*, 727–737. [CrossRef] [PubMed]
14. Judson, M.A.; Costabel, U.; Drent, M.; Wells, A.; Maier, L.; Koth, L.; Shigemitsu, H.; Culver, D.A.; Gelfand, J.; Valeyre, D.; et al. The wasog sarcoidosis organ assessment instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2014**, *31*, 19–27.
15. Drent, M.; Marcellis, R.; Lenssen, A.; De Vries, J. Association between physical functions and quality of life in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2014**, *31*, 117–128.
16. Wijzenbeek, M.S.; Culver, D.A. Treatment of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* **2015**, *36*, 751–767. [CrossRef]
17. Voortman, M.; Hendriks, C.M.R.; Elfferich, M.D.P.; Bonella, F.; Moller, J.; De Vries, J.; Costabel, U.; Drent, M. The burden of sarcoidosis symptoms from a patient perspective. *Lung* **2019**, *197*, 155–161. [CrossRef]
18. Hendriks, C.M.R.; Saketkoo, L.A.; Elfferich, M.D.P.; De Vries, J.; Wijnen, P.; Drent, M. Sarcoidosis and work participation: The need to develop a disease-specific core set for assessment of work ability. *Lung* **2019**, *197*, 407–413. [CrossRef]
19. Waverijn, G.; Spreeuwenberg, P.; Heijmans, M. Leven met een Longziekte in Nederland: Cijfers en Trends over de zorg- en Leefsituatie van Mensen met een Longziekte 2016. Available online: <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/publicat%3A1003084> (accessed on 30 January 2017).
20. Arkema, E.V.; Eklund, A.; Grunewald, J.; Bruze, G. Work ability before and after sarcoidosis diagnosis in sweden. *Respir. Med.* **2018**, *144*, S7–S12. [CrossRef]
21. Voortman, M.; Hendriks, C.M.R.; Lodder, P.; Drent, M.; De Vries, J. Quality of life of couples living with sarcoidosis. *Respiration* **2019**, *98*, 373–382. [CrossRef]
22. Wirnsberger, R.M.; de Vries, J.; Breteler, M.H.; van Heck, G.L.; Wouters, E.F.; Drent, M. Evaluation of quality of life in sarcoidosis patients. *Respir. Med.* **1998**, *92*, 750–756. [CrossRef]
23. De Vries, J.; Drent, M. Quality of life and health status in sarcoidosis: A review of the literature. *Clin. Chest Med.* **2008**, *29*, 525–532. [CrossRef] [PubMed]
24. Michielsen, H.J.; Drent, M.; Peros-Golubicic, T.; De Vries, J. Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients. *Chest* **2006**, *130*, 989–994. [CrossRef] [PubMed]
25. Michielsen, H.J.; Peros-Golubicic, T.; Drent, M.; De Vries, J. Relationship between symptoms and quality of life in a sarcoidosis population. *Respiration* **2007**, *74*, 401–405. [CrossRef]
26. Jastrzebski, D.; Ziora, D.; Lubecki, M.; Zieleznik, K.; Maksymiak, M.; Hanzel, J.; Poczatek, A.; Kolczynska, A.; Nguyen Thi, L.; Zebrowska, A.; et al. Fatigue in sarcoidosis and exercise tolerance, dyspnea, and quality of life. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2015**, *833*, 31–36.

27. Moor, C.C.; van Manen, M.J.G.; van Hagen, P.M.; Miedema, J.R.; van den Toorn, L.M.; Gur-Demirel, Y.; Berendse, A.P.C.; van Laar, J.A.M.; Wijzenbeek, M.S. Needs, perceptions and education in sarcoidosis: A live interactive survey of patients and partners. *Lung* **2018**, *196*, 569–575. [CrossRef]
28. WHO. Measuring Quality of Life. Available online: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/> (accessed on 17 December 2019).
29. FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Available online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims> (accessed on 17 December 2019).
30. Thunold, R.F.; Løkke, A.; Cohen, A.L.; Hilberg, O.; Bendstrup, E. Patient reported outcome measures (proms) in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2017**, *34*, 2–17.
31. Judson, M.A. Quality of life in sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *38*, 546–558. [CrossRef]
32. Judson, M.A.; Mack, M.; Beaumont, J.L.; Watt, R.; Barnathan, E.S.; Victorson, D.E. Validation and important differences for the sarcoidosis assessment tool. A new patient-reported outcome measure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *191*, 786–795. [CrossRef]
33. De Vries, J.; Michielsen, H.; Van Heck, G.L.; Drent, M. Measuring fatigue in sarcoidosis: The fatigue assessment scale (fas). *Br. J. Health Psychol.* **2004**, *9*, 279–291. [CrossRef]
34. Cox, C.E.; Donohue, J.F.; Brown, C.D.; Kataria, Y.P.; Judson, M.A. The sarcoidosis health questionnaire: A new measure of health-related quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, *168*, 323–329. [CrossRef] [PubMed]
35. Hendriks, C.; Drent, M.; Elfferich, M.; De Vries, J. The fatigue assessment scale: Quality and availability in sarcoidosis and other diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2018**, *24*, 495–503. [CrossRef] [PubMed]
36. Ishaque, S.; Karnon, J.; Chen, G.; Nair, R.; Salter, A.B. A systematic review of randomised controlled trials evaluating the use of patient-reported outcome measures (proms). *Qual. Life Res.* **2019**, *28*, 567–592. [CrossRef] [PubMed]
37. Basch, E. Patient-reported outcomes: An essential component of oncology drug development and regulatory review. *Lancet Oncol.* **2018**, *19*, 595–597. [CrossRef]
38. Khan, N.A.; Donatelli, C.V.; Tonelli, A.R.; Wiesen, J.; Ribeiro Neto, M.L.; Sahoo, D.; Culver, D.A. Toxicity risk from glucocorticoids in sarcoidosis patients. *Respir. Med.* **2017**, *132*, 9–14. [CrossRef]
39. Judson, M.A.; Chaudhry, H.; Louis, A.; Lee, K.; Yucel, R. The effect of corticosteroids on quality of life in a sarcoidosis clinic: The results of a propensity analysis. *Respir. Med.* **2015**, *109*, 526–531. [CrossRef]
40. Victorson, D.E.; Cella, D.; Grund, H.; Judson, M.A. A conceptual model of health-related quality of life in sarcoidosis. *Qual. Life Res.* **2014**, *23*, 89–101. [CrossRef]
41. Pohle, S.; Baty, F.; Brutsche, M. In-hospital disease burden of sarcoidosis in Switzerland from 2002 to 2012. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0151940. [CrossRef]
42. Van Helmond, S.J.; Polish, L.B.; Judson, M.A.; Grutters, J.C. Patient perspectives in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2019**, *25*, 478–483. [CrossRef]
43. Elwyn, G.; Durand, M.A.; Song, J.; Aarts, J.; Barr, P.J.; Berger, Z.; Cochran, N.; Frosch, D.; Galasinski, D.; Gulbrandsen, P.; et al. A three-talk model for shared decision making: Multistage consultation process. *BMJ* **2017**, *359*, j4891. [CrossRef]
44. Karazivan, P.; Dumez, V.; Flora, L.; Pomey, M.P.; Del Grande, C.; Ghadiri, D.P.; Fernandez, N.; Jouet, E.; Las Vergnas, O.; Lebel, P. The patient-as-partner approach in health care: A conceptual framework for a necessary transition. *Acad. Med.* **2015**, *90*, 437–441. [CrossRef] [PubMed]
45. Maier, L.A.; Crouser, E.D.; Martin, W.J.; Eu, J. Executive summary of the nhlbi workshop report: Leveraging current scientific advancements to understand sarcoidosis variability and improve outcomes. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2017**, *14*, S415–S420. [CrossRef] [PubMed]
46. Tavee, J.; Culver, D. Nonorgan manifestations of sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2019**, *25*, 533–538. [CrossRef] [PubMed]
47. Bonella, F.; Wijzenbeek, M.; Molina-Molina, M.; Duck, A.; Mele, R.; Geissler, K.; Wuyts, W. European idiopathic pulmonary fibrosis patient charter: A missed opportunity. *Eur. Respir. J.* **2016**, *48*, 283–284. [CrossRef] [PubMed]
48. Kingod, N.; Cleal, B.; Wahlberg, A.; Husted, G.R. Online peer-to-peer communities in the daily lives of people with chronic illness: A qualitative systematic review. *Qual. Health Res.* **2017**, *27*, 89–99. [CrossRef] [PubMed]
49. Bodenheimer, T.; Wagner, E.H.; Grumbach, K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* **2002**, *288*, 1775–1779. [CrossRef]
50. Schulman-Green, D.; Jaser, S.S.; Park, C.; Whittemore, R. A metasynthesis of factors affecting self-management of chronic illness. *J. Adv. Nurs.* **2016**, *72*, 1469–1489. [CrossRef]
51. Moor, C.C.; Gur-Demirel, Y.; Wijzenbeek, M.S. Feasibility of a comprehensive home monitoring program for sarcoidosis. *J. Pers. Med.* **2019**. [CrossRef]

52. Broos, C.E.; Wapenaar, M.; Looman, C.W.N.; van den Toorn, L.M.; Overbeek, M.J.; Grootenboers, M.; Heller, R.; Mostard, R.L.; Poell, L.H.; Hoogsteden, H.C.; et al. Daily home spirometry to detect early steroid treatment effects in newly treated pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **2018**, *51*, 1702089. [CrossRef]
53. Bahmer, T.; Watz, H.; Develaska, M.; Waschki, B.; Rabe, K.F.; Magnussen, H.; Kirsten, D.; Kirsten, A.M. Physical activity and fatigue in patients with sarcoidosis. *Respiration* **2018**, *95*, 18–26. [CrossRef]
54. Froidure, S.; Kyheng, M.; Grosbois, J.M.; Lhuissier, F.; Stelianides, S.; Wemeau, L.; Wallaert, B. Daily life physical activity in patients with chronic stage iv sarcoidosis: A multicenter cohort study. *Health Sci. Rep.* **2019**, *2*, e109. [CrossRef] [PubMed]
55. Pilzak, K.; Zebrowska, A.; Sikora, M.; Hall, B.; Lakomy, O.; Kostorz, S.; Ziora, D.; Jastrzebski, D. Physical functioning and symptoms of chronic fatigue in sarcoidosis patients. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2018**, *1040*, 13–21. [PubMed]
56. Strookappe, B.; Saketkoo, L.A.; Elfferich, M.; Holland, A.; De Vries, J.; Knevel, T.; Drent, M. Physical activity and training in sarcoidosis: Review and experience-based recommendations. *Expert Rev. Respir. Med.* **2016**, *10*, 1057–1068. [CrossRef] [PubMed]
57. Strookappe, B.; Swigris, J.; De Vries, J.; Elfferich, M.; Knevel, T.; Drent, M. Benefits of physical training in sarcoidosis. *Lung* **2015**, *193*, 701–708. [CrossRef] [PubMed]
58. Marcellis, R.; Van der Veeke, M.; Mesters, I.; Drent, M.; De Bie, R.; De Vries, G.; Lenssen, A. Does physical training reduce fatigue in sarcoidosis? *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2015**, *32*, 53–62.
59. Naz, I.; Ozalevli, S.; Ozkan, S.; Sahin, H. Efficacy of a structured exercise program for improving functional capacity and quality of life in patients with stage 3 and 4 sarcoidosis: A randomized controlled trial. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* **2018**, *38*, 124–130. [CrossRef]
60. Karadalli, M.N.; Bosnak-Guclu, M.; Camcioglu, B.; Kokturk, N.; Turktas, H. Effects of inspiratory muscle training in subjects with sarcoidosis: A randomized controlled clinical trial. *Respir. Care* **2016**, *61*, 483–494. [CrossRef]
61. Holland, A.E.; Dowman, L.M.; Hill, C.J. Principles of rehabilitation and reactivation: Interstitial lung disease, sarcoidosis and rheumatoid disease with respiratory involvement. *Respiration* **2015**, *89*, 89–99. [CrossRef]
62. Goracci, A.; Fagiolini, A.; Martinucci, M.; Calossi, S.; Rossi, S.; Santomauro, T.; Mazzi, A.; Penza, F.; Fossi, A.; Bargagli, E.; et al. Quality of life, anxiety and depression in sarcoidosis. *Gen. Hosp. Psychiatry* **2008**, *30*, 441–445. [CrossRef]
63. Saketkoo, L.A.; Karpinski, A.; Young, J.; Adell, R.; Walker, M.; Hennebury, T.; Wickremasinghe, M.; Russell, A.M. Feasibility, utility and symptom impact of modified mindfulness training in sarcoidosis. *ERJ Open Res.* **2018**, *4*, 00085–2017. [CrossRef]
64. TIREd trial: A randomized controlled trial of a web-based psychological Intervention to reduce stress and fatigue in patients with sarcoidosis. Available online: <https://www.trialregister.nl/trial/7816> (accessed on 20 June 2019).
65. Tully, T.; Birring, S.S. Cough in sarcoidosis. *Lung* **2016**, *194*, 21–24. [CrossRef] [PubMed]
66. Sinha, A.; Lee, K.K.; Rafferty, G.F.; Yousaf, N.; Pavord, I.D.; Galloway, J.; Birring, S.S. Predictors of objective cough frequency in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **2016**, *47*, 1461–1471. [CrossRef] [PubMed]
67. Baughman, R.P.; Iannuzzi, M.C.; Lower, E.E.; Moller, D.R.; Balkissoon, R.C.; Winget, D.B.; Judson, M.A. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2002**, *19*, 198–204. [PubMed]
68. du Bois, R.M.; Greenhalgh, P.M.; Southcott, A.M.; Johnson, N.M.; Harris, T.A. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: A pilot study. *Eur. Respir. J.* **1999**, *13*, 1345–1350. [CrossRef]
69. Milman, N.; Graudal, N.; Grode, G.; Munch, E. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: A double-blind, placebo-controlled study. *J. Intern. Med.* **1994**, *236*, 285–290. [CrossRef]
70. Birring, S.S.; Kavanagh, J.E.; Irwin, R.S.; Keogh, K.A.; Lim, K.G.; Ryu, J.H.; Adams, T.M.; Altman, K.W.; Azoulay, E.; Barker, A.F.; et al. Treatment of interstitial lung disease associated cough: Chest guideline and expert panel report. *Chest* **2018**, *154*, 904–917. [CrossRef]
Prasse, A.; Zissel, G.; Lutzen, N.; Schupp, J.; Schmiedlin, R.; Gonzalez-Rey, E.; Rensing-Ehl, A.; Bacher, G.; Cavalli, V.; Bevec, D.; et al. Inhaled vasoactive intestinal peptide exerts immunoregulatory effects in sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, *182*, 540–548. [CrossRef]
71. Lower, E.E.; Harman, S.; Baughman, R.P. Double-blind, randomized trial of dexamethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest* **2008**, *133*, 1189–1195. [CrossRef]
72. Lower, E.E.; Malhotra, A.; Surdulescu, V.; Baughman, R.P. Armodafinil for sarcoidosis-associated fatigue: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J. Pain Symptom Manag.* **2013**, *45*, 159–169. [CrossRef]
73. Elfferich, M.D.; Nelemans, P.J.; Ponds, R.W.; De Vries, J.; Wijnen, P.A.; Drent, M. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: The prevalence and the effect of anti-tnf-alpha treatment. *Respiration* **2010**, *80*, 212–219. [CrossRef]
74. Parambil, J.G.; Tavee, J.O.; Zhou, L.; Pearson, K.S.; Culver, D.A. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir. Med.* **2011**, *105*, 101–105. [CrossRef] [PubMed]
75. Tavee, J.O.; Karwa, K.; Ahmed, Z.; Thompson, N.; Parambil, J.; Culver, D.A. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: Clinical aspects and response to ivig and anti-tnf alpha treatment. *Respir. Med.* **2017**, *126*, 135–138. [CrossRef] [PubMed]

76. Benn, B.S.; Lehman, Z.; Kidd, S.A.; Miaskowski, C.; Sunwoo, B.Y.; Ho, M.; Sun, S.; Ramstein, J.; Gelfand, J.M.; Koth, L.L. Sleep disturbance and symptom burden in sarcoidosis. *Respir. Med.* **2018**, *144S*, S35–S40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Fleischer, M.; Hinz, A.; Brahler, E.; Wirtz, H.; Bosse-Henck, A. Factors associated with fatigue in sarcoidosis. *Respir. Care* **2014**, *59*, 1086–1094. [[CrossRef](#)]
78. Strookappe, B.; De Vries, J.; Elfferich, M.; Kuijpers, P.; Knevel, T.; Drent, M. Predictors of fatigue in sarcoidosis: The value of exercise testing. *Respir. Med.* **2016**, *116*, 49–54. [[CrossRef](#)]
79. van Manen, M.J.G.; Wester, V.L.; van Rossum, E.F.C.; van den Toorn, L.M.; Dorst, K.Y.; de Rijke, Y.B.; Wijsenbeek, M.S. Scalp hair cortisol and testosterone levels in patients with sarcoidosis. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0215763. [[CrossRef](#)]
80. Hendriks, C.; Drent, M.; De Kleijn, W.; Elfferich, M.; Wijnen, P.; De Vries, J. Everyday cognitive failure and depressive symptoms predict fatigue in sarcoidosis: A prospective follow-up study. *Respir. Med.* **2018**, *138S*, S24–S30. [[CrossRef](#)]
81. Culver, D.A.; Dahan, A.; Bajorunas, D.; Jeziorska, M.; van Velzen, M.; Aarts, L.; Tavee, J.; Tannemaat, M.R.; Dunne, A.N.; Kirk, R.I.; et al. Cibinetide improves corneal nerve fiber abundance in patients with sarcoidosis-associated small nerve fiber loss and neuropathic pain. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2017**, *58*, BIO52–BIO60. [[CrossRef](#)]
82. Ireland, J.; Wilsher, M. Perceptions and beliefs in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2010**, *27*, 36–42.
83. Chang, B.; Steimel, J.; Moller, D.R.; Baughman, R.P.; Judson, M.A.; Yeager, H., Jr.; Teirstein, A.S.; Rossman, M.D.; Rand, C.S. Depression in sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163*, 329–334. [[CrossRef](#)]
84. Drent, M.; Wirnsberger, R.M.; Breteler, M.H.; Kock, L.M.; de Vries, J.; Wouters, E.F. Quality of life and depressive symptoms in patients suffering from sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **1998**, *15*, 59–66. [[PubMed](#)]
85. Martusewicz-Boros, M.M.; Boros, P.W.; Wiatr, E.; Roszkowski-Sliz, K. What comorbidities accompany sarcoidosis? A large cohort (n=1779) patients analysis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2015**, *32*, 115–120. [[PubMed](#)]
86. Brito-Zeron, P.; Acar-Denizli, N.; Siso-Almirall, A.; Bosch, X.; Hernandez, F.; Vilanova, S.; Villalta, M.; Kostov, B.; Paradela, M.; Sanchez, M.; et al. The burden of comorbidity and complexity in sarcoidosis: Impact of associated chronic diseases. *Lung* **2018**, *196*, 239–248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Nowinski, A.; Puscinska, E.; Goljan, A.; Peradzynska, J.; Bednarek, M.; Korzybski, D.; Kaminski, D.; Stoklosa, A.; Czystowska, M.; Sliwinski, P.; et al. The influence of comorbidities on mortality in sarcoidosis: A observational prospective cohort study. *Clin. Respir. J.* **2017**, *11*, 648–656. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Westney, G.E.; Habib, S.; Quarshie, A. Comorbid illnesses and chest radiographic severity in african-american sarcoidosis patients. *Lung* **2007**, *185*, 131–137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. James, W.E.; Baughman, R. Treatment of sarcoidosis: Grading the evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2018**, *11*, 677–687. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Paramothayan, N.S.; Lasserson, T.J.; Jones, P.W. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2005**, CD001114. [[CrossRef](#)]
91. Statement on sarcoidosis. Joint statement of the american thoracic society (ats), the european respiratory society (ers) and the world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders (wasog) adopted by the ats board of directors and by the ers executive committee, february 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1999**, *160*, 736–755.
92. Aryal, S.; Nathan, S.D. Contemporary optimized practice in the management of pulmonary sarcoidosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **2019**, *13*, 1753466619868935. [[CrossRef](#)]
93. Sharma, O.P.; Colp, C.; Williams, M.H., Jr. Course of pulmonary sarcoidosis with and without corticosteroid therapy as determined by pulmonary function studies. *Am. J. Med.* **1966**, *41*, 541–551. [[CrossRef](#)]
94. Johns, C.J.; Zachary, J.B.; Ball, W.C., Jr. A ten-year study of corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. *Johns Hopkins Med. J.* **1974**, *134*, 271–283. [[PubMed](#)]
95. Cremers, J.P.; Drent, M.; Bast, A.; Shigemitsu, H.; Baughman, R.P.; Valeyre, D.; Sweiss, N.J.; Jansen, T.L. Multinational evidence-based world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: Integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin Pulm. Med.* **2013**, *19*, 545–561. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Vorselaars, A.D.M.; Wuyts, W.A.; Vorselaars, V.M.M.; Zanen, P.; Deneer, V.H.M.; Veltkamp, M.; Thomeer, M.; van Moorsel, C.H.M.; Grutters, J.C. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* **2013**, *144*, 805–812. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Baughman, R.P.; Winget, D.B.; Lower, E.E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: Results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2000**, *17*, 60–66.
98. Adams, J.S.; Diz, M.M.; Sharma, O.P. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin d and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann. Intern. Med.* **1989**, *111*, 437–438. [[CrossRef](#)]
99. Zic, J.A.; Horowitz, D.H.; Arzubiga, C.; King, L.E., Jr. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. Review of the literature. *Arch. Dermatol.* **1991**, *127*, 1034–1040. [[CrossRef](#)]
100. Rossman, M.D.; Newman, L.S.; Baughman, R.P.; Teirstein, A.; Weinberger, S.E.; Miller, W., Jr.; Sands, B.E. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2006**, *23*, 201–208.

101. Judson, M.A.; Baughman, R.P.; Costabel, U.; Flavin, S.; Lo, K.H.; Kavuru, M.S.; Drent, M.; Centocor, T.S.I. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: Results from a randomised trial. *Eur. Respir. J.* **2008**, *31*, 1189–1196. [[CrossRef](#)]
102. Vorselaars, A.D.; Crommelin, H.A.; Deneer, V.H.; Meek, B.; Claessen, A.M.; Keijsers, R.G.; van Moorsel, C.H.; Grutters, J.C. Effectiveness of infliximab in refractory fdg pet-positive sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **2015**, *46*, 175–185. [[CrossRef](#)]
103. Crommelin, H.A.; van der Burg, L.M.; Vorselaars, A.D.; Drent, M.; van Moorsel, C.H.; Rijkers, G.T.; Deneer, V.H.; Grutters, J.C. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. *Respir. Med.* **2016**, *115*, 72–77. [[CrossRef](#)]
104. Flaherty, K.R.; Wells, A.U.; Cottin, V.; Devaraj, A.; Walsh, S.L.F.; Inoue, Y.; Richeldi, L.; Kolb, M.; Tetzlaff, K.; Stowasser, S.; et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 1718–1727. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Wei, J.J.; Kallenbach, L.R.; Kreider, M.; Leung, T.H.; Rosenbach, M. Resolution of cutaneous sarcoidosis after janus kinase inhibitor therapy for concomitant polycythemia vera. *JAAD Case Rep.* **2019**, *5*, 360–361. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Drent, M. Sarcoidosis: Benefits of a multidisciplinary approach. *Eur. J. Intern. Med.* **2003**, *14*, 217–220. [[CrossRef](#)]