

## REVIEW ARTIKEL

# Die Symptome der pulmonalen Sarkoidose

Originalartikel *Symptoms of Pulmonary Sarcoidosis* von  
**Marc A. Judson**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Lungen- und Intensivmedizin, Albany Medical College, Albany, NY 12208, USA; judsonm@amc.edu

Eingegangen: 24. August 2023; Überarbeitet: 12. September 2023; Angenommen: 15. September 2023; Veröffentlicht: 20. September 2023

**Zusammenfassung:** Ziel dieses Manuskripts ist es, einen umfassenden Überblick über die Ätiologie, Messung und Behandlung häufiger pulmonaler Symptome im Zusammenhang mit Sarkoidose zu geben. Die Beurteilung der mit pulmonaler Sarkoidose verbundenen Symptome ist ein wichtiger Bestandteil des Krankheitsmanagements. Einige Symptome der pulmonalen Sarkoidose sind sensitive, aber unspezifische Marker für die Krankheitsaktivität, und das Fehlen solcher Symptome liefert Hinweise darauf, dass die Krankheit inaktiv ist. Obwohl quantifizierbare objektive Messungen der Lungenphysiologie und der Brustbildgebung für die Beurteilung der pulmonalen Sarkoidose wichtig sind, korrelieren sie nur schlecht mit der Lebensqualität des Patienten. Da die Symptome der pulmonalen Sarkoidose in direktem Zusammenhang mit dem Befinden des Patienten stehen, sind sie sinnvolle Endpunkte für die klinische Forschung und die individuelle Patientenversorgung. Seit kurzem können die Symptome der pulmonalen Sarkoidose anhand von patientenberichteten Ergebnismaßen und elektronischen Geräten quantifiziert werden. Wir kommen zu dem Schluss, dass eine gründliche Beurteilung der mit der pulmonalen Sarkoidose verbundenen Symptome die Patientenversorgung verbessert, da sie ein nützliches Screening für Manifestationen der Erkrankung darstellt, Einblicke in die Pathophysiologie der Manifestationen der Sarkoidose liefert und zur Optimierung der Behandlung beitragen kann.

**Schlüsselwörter:** Sarkoidose; Lunge; Symptome; Husten; Keuchen; Dyspnoe

## 1. Einleitung

Sarkoidose ist eine multisystemische granulomatöse Erkrankung unbekannter Ursache. Die Lunge ist mit Abstand das am häufigsten betroffene Organ, wobei bei etwa 90 Prozent der Patienten eine pulmonale Beteiligung auftritt [1–3]. Die Beurteilung der pulmonalen Sarkoidose umfasst die Messung der Lungenphysiologie [4], bildgebende Verfahren des Brustkorbs [4] und die Verwendung von Biomarkern für die Krankheitsaktivität und Prognose [5]. Diese Untersuchungen sind arbeitsintensiv, komplex und kostspielig. Die Ermittlung der Symptome einer Lungensarkoidose ist zwar weniger aussagekräftig als objektivere Untersuchungen, kann jedoch einfach und kostengünstig durchgeführt werden. Die Ermittlung der Symptome erfordert nicht einmal einen Termin bei einem Arzt, da sie in Echtzeit über elektronische Geräte erfolgen kann [6]. Vor allem spiegeln die Symptome die Lebensqualität der Patienten wider, die eine wichtige Indikation für die Behandlung der Sarkoidose darstellt [7]. Es ist problematisch, einen Behandlungsplan für eine Krankheit zu erstellen, ohne die Empfindungen des Patienten zu berücksichtigen. Die Feststellung der Symptome einer pulmonalen Sarkoidose kann als Gatekeeper für teure und zeitaufwändige komplexe Untersuchungen dienen, um deren angemessene Anwendung zu optimieren und deren übermäßigen Einsatz zu vermeiden.

Wie bei den meisten Krankheiten ist das Vorliegen von Symptomen einer pulmonalen Sarkoidose eher ein sensitiver als ein spezifischer Marker für die Krankheitsaktivität. Das Vorliegen von Symptomen einer pulmonalen Sarkoidose kann auch prognostische Bedeutung haben. In diesem Manuskript werden die wichtigsten Symptome der pulmonalen Sarkoidose vorgestellt und ihre Ursachen, Auswirkungen auf die Behandlung und Auswirkungen auf die klinischen Ergebnisse beschrieben.

## 2. Husten

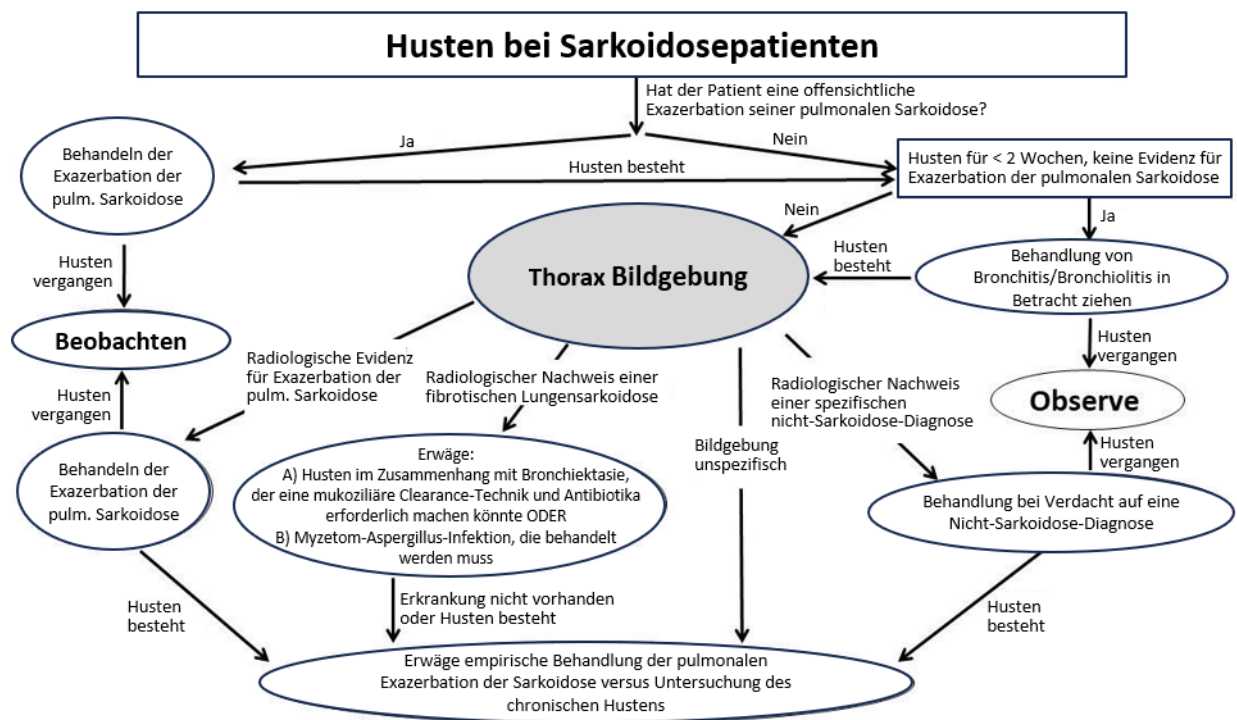
Husten ist ein äußerst häufiges Symptom der pulmonalen Sarkoidose. Im Vergleich zu Kontrollpersonen zeigte sich bei einer nicht ausgewählten Gruppe von Patienten mit pulmonaler Sarkoidose eine deutlich erhöhte Hustenhäufigkeit und -schwere [8]. Die gemeldete Hustenhäufigkeit variiert stark

zwischen verschiedenen Sarkoidose-Populationen, und wir vermuten, dass dies zum Teil mit der Heterogenität der analysierten Sarkoidose-Kohorten in Bezug auf Krankheitsaktivität, Sarkoidose-Behandlung und Prozentsatz der Patienten mit signifikanter Lungenbeteiligung zusammenhängt. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen wurde die Prävalenz von Husten bei Sarkoidose-Patienten auf 3 % bis 53 % geschätzt [9]. Es wurde festgestellt, dass Husten bei schwarzen Sarkoidose-Patienten schwerer ist als bei weißen, und dass er bei Frauen mit Sarkoidose schwerer und häufiger auftritt als bei Männern [9,10]. Die Schwere des Hustens scheint nicht mit der Spirometrie, dem Scadding-Stadium, dem Raucherstatus oder dem Alter zusammenzuhängen [8,10]. In einer Serie von 36 beobachteten Exazerbationen der pulmonalen Sarkoidose (definiert als Verschlechterung der pulmonalen Symptome, Verschlechterung der Spirometrie und kein klinischer Hinweis auf eine andere Ursache für die pulmonale Verschlechterung als die pulmonale Sarkoidose) [11] trat bei 88 Prozent der Patienten Husten auf, der häufiger auftrat als jedes andere pulmonale Symptom, einschließlich Dyspnoe, Keuchen und Brustschmerzen [11]. Daher ist Husten ein sensibler, wenn auch nicht spezifischer Befund einer aktiven pulmonalen Sarkoidose, die wir als symptomatische Erkrankung definieren, die durch die granulomatöse Entzündung der Sarkoidose verursacht wird. Es ist problematisch, festzustellen, ob eine pulmonale Sarkoidose aktiv ist. Obwohl die Bildgebung mittels Thorax-CT [12], die zelluläre Analyse der bronchoalveolären Lavage [13] und die Aufnahme von Fluordesoxyglucose F18 (FDG) in der Lunge mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [14] bei der Bestimmung der Aktivität einer pulmonalen Sarkoidose recht genau sind, sind sie teuer und/oder invasiv. Daher basiert die klinische Diagnose einer aktiven pulmonalen Sarkoidose häufig auf weniger spezifischen klinischen Merkmalen wie dem klinischen Erscheinungsbild und den vorliegenden Symptomen. In dieser Hinsicht verringert das Fehlen von Husten die Wahrscheinlichkeit einer aktiven pulmonalen Sarkoidose erheblich, schließt sie jedoch nicht aus.

Die Merkmale des Hustens sind bei Sarkoidose je nach Ätiologie unterschiedlich (siehe unten). Der Husten kann unproduktiv oder produktiv sein, wobei produktiver Husten häufiger bei Patienten mit hoher Hustenfrequenz auftritt [8]. Der mit einer pulmonalen Sarkoidose verbundene Husten tritt während des Schlafs deutlich seltener auf [8]. Bei Sarkoidose ist der Husten oft chronisch, wobei mehr als die Hälfte der Patienten mit pulmonaler Sarkoidose über einen Husten von mehr als 8 Wochen Dauer klagt; darüber hinaus leidet ein erheblicher Prozentsatz länger als ein Jahr unter Husten [8]. Daher ist es unwahrscheinlich, dass ein akutes, selbstlimitierendes Hustensyndrom, das ohne Sarkoidose-Therapie abklingt, durch eine aktive pulmonale Sarkoidose verursacht wurde. Patienten mit pulmonaler Sarkoidose, die husten, identifizieren häufig Umweltauslöser wie rauchige Umgebungen, Parfüms und Düfte [8]. Andere mit Husten verbundene Empfindungen sind ein Kitzeln oder Reizungen im Hals [8].

Husten im Zusammenhang mit pulmonaler Sarkoidose ist ein häufiger Grund für Patienten, einen Arzt aufzusuchen [15]. Anhand des Leicester Cough Questionnaire (LCQ), einem von Patienten berichteten Maß für die Lebensqualität bei Husten [16], wurde festgestellt, dass Sarkoidose-Patienten häufig unter einer erheblichen Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität im Zusammenhang mit Husten leiden [8,10,17]. Darüber hinaus wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der mit dem LCQ gemessenen Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Husten und der mit dem Short Form-36 (SF-36) gemessenen allgemeinen Beeinträchtigung der Lebensqualität festgestellt [17]. Diese Daten deuten darauf hin, dass sich eine Verschlimmerung des Hustens bei einem großen Teil der Sarkoidose-Patienten erheblich auf die Lebensqualität auswirkt. Die Lebensqualität ist ein wichtiger Indikator für die Behandlung von Sarkoidose [7]. Ärzte neigen jedoch dazu, sich bei der pulmonalen Sarkoidose auf objektive Messwerte wie die forcierte Vitalkapazität (FVC) oder radiologische Befunde als klinische Endpunkte zu stützen [4,18], wobei die Korrelation zwischen diesen Endpunkten und der Lebensqualität gering ist [19]. Da nachgewiesen wurde, dass die FVC und radiologische Befunde nicht mit der Schwere des Hustens bei Sarkoidose korrelieren [8,10], deutet dies darauf hin, dass die Überwachung des Hustens ein wichtiger klinischer Endpunkt für die pulmonale Sarkoidose sein könnte. Es gibt zahlreiche mögliche Ursachen für Husten bei pulmonaler Sarkoidose. Die wahrscheinlich häufigsten Mechanismen, die zu Husten im Zusammenhang mit pulmonaler Sarkoidose führen, sind Reizungen der Atemwege und mechanische Schäden an den Atemwegen, die direkt durch granulomatöse Entzündungen verursacht werden. Sarkoidgranulome neigen dazu, sich in den Atemwegen abzulagern [20], und das Vorhandensein von endobronchialen Sarkoidose-Läsionen wurde mit Husten in Verbindung gebracht [21,22]. Diese Reizung/mechanische Schädigung der Atemwege kann ein asthmaähnliches Syndrom [23] verursachen, bei dem afferente Nervenfasern stimuliert werden, wodurch Husten ausgelöst wird [15,24]. Bronchiale Hyperreaktivität mit einem positiven Methacholin-

Provokationstest ist bei pulmonaler Sarkoidose häufig [25–27] und spricht für einen asthmaähnlichen Hustenmechanismus. Allerdings verursacht Sarkoidose in der Regel kein eosinophiles Asthma, da der Serum-IgE-Spiegel bei Sarkoidose-Patienten tendenziell niedriger ist als in der Allgemeinbevölkerung [28] und die Werte für exhalierendes Stickstoffmonoxid (eNO) bei Sarkoidose nicht erhöht sind [23]. Es ist auch möglich, dass der chronische Husten bei Sarkoidose eine primäre Störung der sensorischen Nerven ist, wie dies bei anderen chronischen Hustensyndromen der Fall ist [29]. „Überempfindlichkeit des Hustenreflexes“ ist der Begriff, der zur Beschreibung dieses Phänomens verwendet wird, und dies wurde bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose mithilfe eines Capsaicin-Hustenprovokationstests nachgewiesen [8]. Eine Verformung der Atemwege durch fibrotische Lungensarkoidose (Scadding-Stadium IV) kann zu einer signifikanten Bronchiektasie führen [30]. Wie bei anderen Formen der Bronchiektasie kann die mukoziliäre Clearance beeinträchtigt sein, was zu einem oft produktiven Husten führt. Solche Patienten haben ein erhöhtes Risiko, eine Infektion der Atemwege und des Lungparenchyms zu entwickeln [31]. Das akute Auftreten oder die Verschlimmerung von Husten bei diesen Patienten kann auf eine akute Bronchitis, eine Lungenentzündung oder eine akute Exazerbation der pulmonalen Sarkoidose hindeuten [23]. Eine Sarkoidose der oberen Atemwege (SURT) kann zu schweren Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, des Kehlkopfes oder des Rachens führen, die erheblichen Husten und andere Symptome der oberen Atemwege verursachen können [32]. Darüber hinaus ist Husten, wie bereits erwähnt, kein spezifisches Symptom der pulmonalen Sarkoidose und tritt häufig bei einer Vielzahl von Lungenerkrankungen auf. Der Kliniker sollte nicht davon ausgehen, dass das Auftreten von Husten bei einem Patienten mit pulmonaler Sarkoidose in direktem Zusammenhang mit der Erkrankung steht, und sollte nach einer alternativen Erklärung suchen. Ein vorgeschlagener Algorithmus zur Beurteilung von Husten bei einem Patienten mit pulmonaler Sarkoidose ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1.** Vorgeschlagener Algorithmus zur Beurteilung von Husten bei einem Patienten mit pulmonaler Sarkoidose.

t: Beispiele für ein solches Szenario sind (A) das gleichzeitige Wiederauftreten von Sarkoidose-Hautläsionen oder anderen extrapulmonalen Manifestationen der Sarkoidose; (B) ein Krankheitsbild, das dem ursprünglichen Krankheitsbild der pulmonalen Sarkoidose sehr ähnlich ist.

Die Messung von Husten ist problematisch, da es sich um eine mehrdimensionale Beurteilung handelt, die sowohl subjektive als auch objektive Eingaben umfasst. Die Hustenfrequenz kann vom Patienten subjektiv bestimmt werden, aber diese Methode ist nicht sehr genau. In klinischen Studien wurden Hustenfrequenzmonitore eingesetzt [8,33]. Seit kurzem sind Smartphone-basierte Apps zur Hustenüberwachung mit künstlicher Intelligenz (KI) verfügbar, die das Potenzial haben, die

Hustenfrequenz in klinischen Umgebungen genau zu überwachen [34]. Darüber hinaus können Schallleistung und Schallenergie nun als nicht-invasives Maß für die Hustenintensität gemessen werden [34]. Obwohl die Häufigkeit und Intensität des Hustens für die Beurteilung der Therapiewirkung wichtig sein mögen, geben sie keinen genauen Aufschluss über die Auswirkungen des Hustens auf die Lebensqualität des Patienten. Es wurden verschiedene patientenberichtete Ergebnismaße (PROMs) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei Husten entwickelt, darunter der bereits erwähnte Leicester Cough Questionnaire [16] (LCQ) und der Cough-specific Quality of Life Questionnaire (CQLQ) [35], die beide gut validiert sind und für die minimale klinisch relevante Unterschiede (MCIDs) ermittelt wurden [33,35]. Der LCQ wurde bereits häufig bei Sarkoidose eingesetzt [8,10,17]. Da diese HRQoL-PROMs für Husten aus vielen Punkten bestehen, deren Ausfüllen mehrere Minuten in Anspruch nimmt, kann die Schwere des Hustens auch anhand einer visuellen Analogskala (VAS) bewertet werden. VAS-Hustenskalen wurden bereits in früheren Sarkoidose-Studien verwendet [8,10] und haben sich in einer großen Sarkoidose-Kohorte als gut mit dem LCQ korrelierend erwiesen [10].

Die Behandlung von Husten im Zusammenhang mit pulmonaler Sarkoidose hängt von dessen Ursache ab. Wenn der Husten ein Symptom im Zusammenhang mit einer aktiven pulmonalen Sarkoidose ist, spricht er in der Regel auf eine Therapie dieser Erkrankung an, insbesondere mit Kortikosteroid-Dosen von 20 mg/Tag Prednison oder weniger [11]. Sehr häufig sprechen Husten und andere pulmonale Symptome im Zusammenhang mit einer aktiven pulmonalen Sarkoidose innerhalb weniger Tage auf die Behandlung an. Da es unwahrscheinlich ist, dass sich Sarkoidgranulome in diesem kurzen Zeitraum merklich zurückbilden, ist es wahrscheinlich, dass Husten und viele andere Symptome der akuten pulmonalen Sarkoidose mit der bereits in diesem Manuskript beschriebenen Reizung der Atemwege oder asthmaähnlichen Mechanismen zusammenhängen. Patienten mit fibrozystischer Sarkoidose entwickeln häufig Husten aufgrund von fibrosebedingten bronchiektatischen Veränderungen der Atemwege [30], was oft die Gabe von Bronchodilatoren und andere mukoziliäre Techniken zur Reinigung der Atemwege erforderlich macht. Diese Patienten entwickeln häufig Lungeninfektionen [31], die eine geeignete antimikrobielle Therapie zur Kontrolle des Hustens erfordern. Wenn Husten das auffälligste Symptom der pulmonalen Sarkoidose ist und der Patient offenbar keinen Krankheitsschub erleidet, können inhalative Kortikosteroide (ICS) hilfreich sein. Die empfohlenen Dosen sind in dieser Situation hoch: 800–1600 mcg/Tag inhalatives Budesonid [36] oder 800 mcg/Tag inhalatives Fluticason [37]. Es ist unklar, ob die Vorteile von ICS bei Husten im Zusammenhang mit pulmonaler Sarkoidose auf eine direkte Wirkung auf die granulomatöse Beteiligung der Atemwege oder auf die Unterdrückung der Hyperreaktivität der Atemwege zurückzuführen sind. Obwohl eine Metaanalyse darauf hindeutet, dass ICS bei Husten im Zusammenhang mit pulmonaler Sarkoidose von Vorteil sind [38], zeigte eine nachfolgende Metaanalyse keinen eindeutigen Nutzen [39]. Obwohl inhalative Bronchodilatoren bei chronischer pulmonaler Sarkoidose nicht besonders wirksam sind [40], können sie die Unterdrückung des Hustens bei akuten Exazerbationen der Sarkoidose verstärken, wenn asthmaähnliche Mechanismen vorliegen. Offensichtlich kann der Husten bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose eine Ätiologie haben, die nicht mit der Erkrankung zusammenhängt und andere Therapien erfordert.

### 3. Keuchen

Keuchen ist ein sehr häufiges Symptom der pulmonalen Sarkoidose. Keuchen war nach Husten das zweithäufigste Symptom einer akuten pulmonalen Exazerbation der Sarkoidose [11]. Obwohl die pulmonale Sarkoidose oft als interstitielle Lungenerkrankung klassifiziert wird, von der man eine restriktive Lungenphysiologie erwarten würde, kommt es bei der Sarkoidose häufig zu einer Atemwegsobstruktion, die über verschiedene Mechanismen auftreten kann. Das Unverständnis der Mechanismen der Atemwegsobstruktion bei pulmonaler Sarkoidose führt häufig dazu, dass die Krankheit fälschlicherweise als eine weit verbreitete obstruktive Lungenerkrankung wie Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung diagnostiziert wird [23].

Ein wichtiger Mechanismus für die Atemwegsobstruktion bei Sarkoidose sind endobronchiale Sarkoidgranulome, die die Atemwege verengen, verformen oder in seltenen Fällen vollständig verschließen können [41]. Eine Beteiligung der Atemwege ist bei Sarkoidose häufig, da zufällige endobronchiale Biopsien bei fast 60 Prozent der Patienten mit pulmonaler Sarkoidose eine granulomatöse Entzündung gezeigt haben [20]. Wie bereits erwähnt, können Granulome auch die Atemwege reizen und durch Stimulation afferenter Nervenfasern [8,15,29] oder asthmaähnliche Mechanismen [23]

Bronchospasmen verursachen. Wie bereits erwähnt, deutet die Tatsache, dass sich einige Patienten mit akuten Exazerbationen der pulmonalen Sarkoidose nach einigen Tagen Therapie bessern [42], darauf hin, dass Bronchospasmen, Nervenfasern der Atemwege oder asthmaphähnliche Mechanismen beteiligt sind, da dies eine zu schnelle Reaktion zu sein scheint, um sie auf die Auflösung der granulomatösen Entzündung zurückzuführen. Endobronchiale Granulome können zu erheblichen Vernarbungen und Verformungen der Atemwege führen, was häufig eine Atemwegsobstruktion zur Folge hat [12,30]. Dies tritt häufig bei fibrozystischer Sarkoidose im Stadium IV nach Scadding auf (Abbildung 2). Tatsächlich weisen diese Patienten mit fibrotischer pulmonaler Sarkoidose häufiger eine signifikante Atemwegsobstruktion auf als alle anderen Formen [43]. Die Atemwegsobstruktion bei fibrotischer pulmonaler Sarkoidose tritt nicht nur in den großen Atemwegen auf, sondern auch in den kleinen Atemwegen, die erheblich zur Pathophysiologie beitragen [44]. Seltene Ursachen für eine Atemwegsobstruktion bei pulmonaler Sarkoidose sind die Entwicklung einer signifikanten bullösen Erkrankung bei fibrotischen Patienten [45] und eine Atemwegskompression durch mediastinale Lymphadenopathie. Obwohl letztere radiologisch häufig auftritt, verursacht sie in der Regel keine signifikante Atemwegsobstruktion, es sei denn, die Lymphknoten sind stark verkalkt [46]. Tabelle 1 listet die häufigsten Ursachen für eine Atemwegsobstruktion bei einer fibrotischen pulmonalen Sarkoidose auf.



**Abbildung 2.** Thorax-CT-Scan eines Patienten mit fibrotischer pulmonaler Sarkoidose. Eine Verformung der Atemwege (gelbe Kreise) ist bei dieser Erkrankung häufig und resultiert aus einer granulomatösen Fibrose der Atemwege.

Das Keuchen ist schwer zu quantifizieren. Obwohl Smartphone-basierte KI-Überwachungs-Apps für Husten entwickelt wurden [34], sind uns keine Apps bekannt, die zur Überwachung von Keuchen entwickelt wurden. Natürlich kann die Atemwegsobstruktion, die physiologische Grundlage für das Keuchen, mithilfe von Lungenfunktionstests beurteilt werden. Unabhängig von den mit dem Keuchen verbundenen physiologischen Anomalien oder dem dabei entstehenden Geräusch beeinträchtigt das Keuchen jedoch die Lebensqualität. Uns sind keine spezifischen HRQoL-PROMs bekannt, die sich mit

Keuchen befallen, obwohl Keuchen ein häufiger Bestandteil allgemeiner PROMs für Atemwegserkrankungen ist [47]. Wir vermuten, dass die spezifische Quantifizierung des Schweregrads von Keuchen bei pulmonaler Sarkoidose wahrscheinlich nur einen minimalen Nutzen hat, da die Messung problematisch ist und Keuchen in der Regel mit anderen klinischen Manifestationen der Erkrankung einhergeht, die leichter zu überwachen sind.

**Tabelle 1.** Häufige Ursachen für Atemwegsobstruktionen bei Sarkoidose (die zu Keuchen führen können).

Ursache	Form der pulmonalen Sarkoidose
Endobronchiale Ablagerung von Granulomen	Aktive pulmonale Sarkoidose
Hustenreflex Überempfindlichkeit Granulomatöse Entzündung der Atemwege	Aktive pulmonale Sarkoidose
Bronchospasmus durch granulomatöse Entzündung der Atemwege	Aktive pulmonale Sarkoidose
Fibrose der Atemwege aufgrund einer früheren granulomatösen Entzündung der Atemwege	Fibrotische pulmonale Sarkoidose
Entwicklung einer bullösen Erkrankung/Emphysem *	Fibrotische pulmonale Sarkoidose
Kompression der Atemwege durch mediastinale Lymphadenopathie *, †	Mediastinale Lymphadenopathie durch Sarkoidose

\* Selten; † Diese Manifestation tritt am häufigsten bei Patienten mit stark verkalkter mediastinaler Lymphadenopathie auf.

Bei pulmonaler Sarkoidose wird das Keuchen in der Regel nicht speziell behandelt. Da Keuchen eine Manifestation akuter pulmonaler Exazerbationen der Sarkoidose ist [11], ist eine systemische Therapie dieser Erkrankung (häufig zunächst mit oralen Kortikosteroiden) in der Regel wirksam, um das Keuchen zu lindern. Inhalative Kortikosteroide können wirksam sein, wie für den mit pulmonaler Sarkoidose assoziierten Husten beschrieben (siehe oben). Es gibt fast keine klinischen Daten zur Verwendung von Beta-Agonisten oder Anticholinergika-Inhalatoren bei Sarkoidose. Eine Studie ergab eine Verbesserung des forcierten Expirationsvolumens in einer Sekunde (FEV1) unter Salmeterol und Ipratropium, wobei erstere Wirkung durch die gleichzeitige Inhalation von Budesonid verstärkt wurde [48]. Sicherlich wäre es ratsam, bei Patienten mit ausgeprägtem Keuchen die Zugabe eines Beta-Agonisten-Inhalators zur Standardbehandlung der pulmonalen Sarkoidose in Betracht zu ziehen, obwohl diese Maßnahme noch nie untersucht wurde. Bei Atemnot aufgrund einer Atemwegsobstruktion im Zusammenhang mit endobronchialer Fibrose und Verformungen bei fibrotischer Lungensarkoidose ist nicht zu erwarten, dass Bronchodilatoren wirken [49]. Da solche Patienten unter erheblicher Bronchiektasie und zurückgebliebenen Atemwegssekreten leiden, können sie von Techniken zur mukoziliären Clearance profitieren [30].

## 4. Dyspnoe

Dyspnoe ist ein äußerst häufiges Symptom bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose. Dyspnoe tritt bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose häufiger auf als bei gesunden Kontrollpersonen, wobei moderate bis schwere Dyspnoe in der Gruppe mit pulmonaler Sarkoidose mehr als zehnmals häufiger auftritt (56 % gegenüber 4 %) [50]. Dyspnoe war auch das dritthäufigste Symptom akuter Exazerbationen der pulmonalen Sarkoidose nach Husten und Keuchen [11].

Es gibt zahlreiche Ursachen für Dyspnoe bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose. Zu diesen Ursachen zählen die Ablagerung von Sarkoidose-Granulomen in der Lunge, Manifestationen einer fibrotischen Sarkoidose, verschiedene Mechanismen, die zu pulmonaler Hypertonie führen können, Komplikationen der Behandlung, Manifestationen einer extrapulmonalen Sarkoidose, psychosoziale/funktionelle Probleme und Erkrankungen, die in keinem Zusammenhang mit der Sarkoidose stehen. Diese Mechanismen der Dyspnoe sind in Tabelle 2 aufgeführt. Offensichtlich sind diese Ursachen für Dyspnoe so vielfältig, dass der Kliniker die Ursache der Dyspnoe bei einem Patienten mit pulmonaler Sarkoidose rigoros

**Tabelle 2.** Häufige Ursachen für Dyspnoe bei Sarkoidose.

Hauptkategorie	Mechanismus	Mechanismus der Dyspnoe	Behandlung
<b>Intrathorakale Ablagerung von Granulomen</b>	Intrapulmonale Ablagerung von Granulomen in Alveolen/Interstitium	Verminderte Lungencompliance	Anti-granulomatöse Therapie
	Intrapulmonale Ablagerung von Granulomen in den Atemwegen	Erhöhter Atemwegswiderstand	Anti-granulomatöse Therapie
	Asthma Bronchospasmus	Erhöhter Atemwegswiderstand	Anti-granulomatöse Therapie, Anti-Asthma-Therapie
	Sarkoidose-assoziiierter Pleuraerguss (Ablagerung von Granulomen in der Pleura) *	Vermindertes Lungenvolumen, Überdehnung der Atemmuskulatur	Anti-granulomatöse Therapie
<b>Lungenfibrose</b>	Fibrose in Alveolen/Interstitium	Verminderte Lungencompliance	Antifibrotische Therapie?; Anti-granulomatöse Therapie?
	Fibrose in den Atemwegen	Erhöhter Atemwegswiderstand	Antifibrotische Therapie?; Anti-granulomatöse Therapie?
<b>Multiple Prozesse: Intrapulmonale Ablagerungen von Granulomen, Lungenfibrose, hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion aufgrund von parenchymaler Sarkoidose</b>	Lungen-Hypertonie	Erhöhte Lungengefäßwiderstände Widerstand, Hypoxämie	Pulmonale Vasodilatoren; Anti-granulomatöse Therapie?
<b>Komplikationen der Behandlung</b>	Gewichtszunahme durch Kortikosteroide	Restriktiver Ventilationsdefekt	Gewichtsverlust; Kortikosteroid-Dosis nach Möglichkeit reduzieren
	Lungeninfektion	Immunsuppressive Medikamente	Behandlung des infektiösen Erregers; wenn möglich, Verringerung der Immunsuppression
	Atemmuskelschwäche	Kortikosteroid-Myopathie	Kortikosteroid-Dosis reduzieren
	Ischämische/hypertensive Kardiomyopathie	Kortikosteroid-induzierte Hypertonie/Diabetes	Behandlung von Hypertonie/Diabetes und ischämische Herzerkrankung; Kortikosteroid-Dosis nach Möglichkeit reduzieren
<b>Extrapulmonale Sarkoidose</b>	Herz-Sarkoidose	Kardiomyopathie	Anti-granulomatöse Therapie bei Herzsarkoidose
	Beteiligung der Atemmuskulatur bei Sarkoidose *	Atemmuskelschwäche	Anti-granulomatöse Therapie bei Sarkoidose der Atemmuskulatur
	Lungenembolie	Hypoxämie, erhöhter Lungengefäßwiderstand	Anti-granulomatöse Therapie bei Sarkoidose der Atemmuskulatur
<b>Psychischer/emotionaler/körperlicher Zustand im Zusammenhang mit Sarkoidose</b>	Mehrere Mechanismen: Depression, Müdigkeit, kognitive Beeinträchtigung	Zunahme des Dyspnoegeföhls	Behandlung des zugrundeliegenden Mechanismus
<b>Prozess, der nicht mit Sarkoidose in Zusammenhang steht</b>	Unzählige Mechanismen	Unzählige Ursachen	Behandeln der zugrundeliegenden Mechanismen

?: fragwürdige/umstrittene Behandlung; \*: selten.

untersuchen muss, um eine angemessene Behandlung dieses Symptoms sicherzustellen. Darüber hinaus kann die Ursache der Dyspnoe bei einem Patienten mit pulmonaler Sarkoidose völlig unabhängig von der Erkrankung sein, und alle diese Ursachen sollten ebenfalls in Betracht gezogen werden

Dyspnoe ist ein Gefühl, das emotionale, psychologische und soziale Zustände beeinflussen oder von diesen beeinflusst werden kann. Aus diesem Grund können diese vier Zustände nicht isoliert betrachtet werden, und Veränderungen in einem dieser Zustände können sich auf alle anderen auswirken. Die gegenseitige Abhängigkeit dieser Zustände wurde speziell bei Sarkoidose bestätigt [51–53], was bedeutet, dass Dyspnoe bei pulmonaler Sarkoidose stark von nicht-physiologischen Faktoren beeinflusst wird.

Da Dyspnoe ein subjektives Maß ist, wird sie in der Regel mittels PROM oder VAS quantifiziert [54]. Es wurde eindeutig nachgewiesen, dass die Korrelation zwischen Lungenfunktionsmessungen und Dyspnoe gering ist [19,51]. Daher können die Ergebnisse von Lungenfunktionstests nicht zuverlässig als Ersatz für Dyspnoe herangezogen werden. Zu den spezifischen Dyspnoe-Messgrößen bei Sarkoidose gehören der Baseline Dyspnea Index (BDI) [51,55], der Transitional Dyspnea Index (TDI) [51], die Borg-Dyspnoe-Skala [51,56] und die modifizierte Dyspnoe-Skala des Medical Research Council (MRC) [51]. Die modifizierte MRC-Dyspnoe-Skala wurde häufig als Einschlusskriterium in klinischen Sarkoidose-Studien verwendet [18]. Obwohl diese PROM- und VAS-Messungen der Dyspnoe in klinischen Studien mit großen Patientenkohorten gut funktionieren, weisen die meisten von ihnen erhebliche Schwankungen auf, die ihre Verwendung bei einzelnen Patienten zur Beurteilung signifikanter Veränderungen der Dyspnoe im Zeitverlauf problematisch machen. Die meisten Ärzte verwenden diese Dyspnoe-Messungen nicht, um bei einzelnen Patienten Maßnahmen zu ergreifen, sondern um eine gründlichere Untersuchung des Patienten anzuregen, wenn die Dyspnoe-Messungen auf eine signifikante Veränderung hindeuten.

Da es unzählige Ursachen für Dyspnoe gibt, hängt ihre Behandlung von der jeweiligen Ursache ab. Obwohl sich gezeigt hat, dass Trainingsprogramme bei Sarkoidose-Patienten die 6-Minuten-Gehstrecke verbessern und die Müdigkeit verringern, haben sie keinen signifikanten Einfluss auf die Dyspnoe, gemessen anhand der Borg-Dyspnoe-Skala [57]. Es wurde nachgewiesen, dass das Training der Einatemmuskulatur bei Sarkoidose-Patienten die Dyspnoe signifikant reduziert [58].

## 5. Brustschmerzen

Brustschmerzen sind ein häufiges Symptom der pulmonalen Sarkoidose. Brustschmerzen wurden bei 9 Prozent der Sarkoidose-Patienten [59], bei 12 Prozent der Patienten mit einer Exazerbation der pulmonalen Sarkoidose [11] und bei 27 Prozent der Patienten mit einer etablierten Sarkoidose [60] als Beschwerde angegeben.

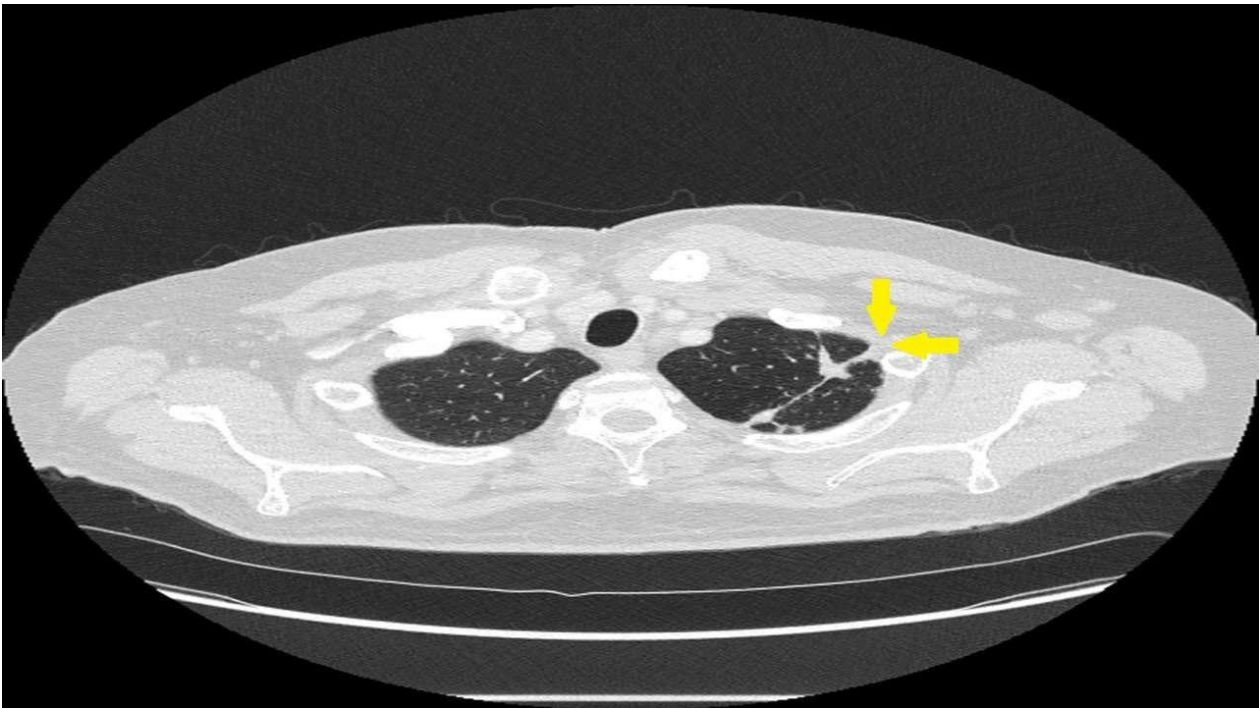
Die mit pulmonaler Sarkoidose verbundenen Brustschmerzen sind in der Regel pleuritischer Natur und treten am häufigsten im substernalen und infraskapulären Bereich auf [61]. Die Brustschmerzen gehen oft mit Husten einher [61]. Der pleuritische Charakter der Schmerzen und ihr Zusammenhang mit Husten lassen vermuten, dass sie durch hustenbedingte muskuloskelettale Reizungen der Brustwand verursacht werden könnten [61]. Es wurde keine Korrelation zwischen pulmonaler Sarkoidose-assoziierten Brustschmerzen und den folgenden bildgebenden Merkmalen der Brust gefunden: Scadding-Stadium im Röntgenbild der Brust, Lage der Sarkoidose-assoziierten Lungenknoten, mediastinale Lymphknotenbelastung und Lage der Pleuraerkrankung [61]. Obwohl es sich hierbei um eine vereinzelte Beobachtung handelt, haben wir bestimmte Patienten mit pulmonaler Sarkoidose identifiziert, bei denen eine lokalisierte Pleuraerkrankung vorliegt, die gut mit der Lokalisation ihrer Schmerzen korreliert (Abbildung 3). Wir glauben daher, dass eine pleurale und subpleurale Sarkoidose in seltenen Fällen zu Brustschmerzen führen kann.

Es gibt weitere Ursachen für Brustschmerzen im Zusammenhang mit Sarkoidose und pulmonaler Sarkoidose. Wie bereits erwähnt, treten Brustschmerzen bei etwa 10 Prozent der Patienten mit einer Verschlimmerung der Sarkoidose auf [11]. Patienten mit einer Sarkoidose-assoziierten kleinen Faser-Neuropathie können ein Gefühl von Taubheit und Brennen an verschiedenen Stellen, einschließlich der Brust, entwickeln [62]. Sarkoidose ist mit Lungenembolie assoziiert [63,64], was bei Sarkoidose mit plötzlich auftretender Dyspnoe und pleuritischen Brustschmerzen in Betracht gezogen werden sollte. In seltenen Fällen kann es bei pulmonaler Sarkoidose aufgrund einer Nekrose subpleuraler Granulome oder einer Ruptur einer zystischen Läsion bei Patienten mit fibrozystischer Erkrankung im

Stadium 4 nach Scadding zu einem Pneumothorax kommen [65]. Ein mit Sarkoidose assoziierter Pleuraerguss ist selten, kann jedoch Brustschmerzen verursachen [66].

Die Behandlung von Brustschmerzen im Zusammenhang mit einer pulmonalen Sarkoidose hängt von ihrer Ätiologie ab. Wenn Brustschmerzen mit einer akuten pulmonalen Exazerbation der Sarkoidose auftreten, sprechen sie in der Regel auf die Therapie dieser Erkrankung an [11]. Die oben erwähnte häufige Erscheinungsform von Brustschmerzen im Zusammenhang mit einer pulmonalen Sarkoidose mit pleuritischen substernalen oder infraskapulären Schmerzen spricht oft auf nichtsteroidale Antirheumatika an.

Es gibt unzählige alternative Ursachen für Brustschmerzen bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose, die nicht mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen. Der Arzt sollte diese Möglichkeiten sorgfältig abklären und nicht reflexartig davon ausgehen, dass die Brustschmerzen bei pulmonaler Sarkoidose durch die Sarkoidose verursacht werden.



**Abbildung 3.** Obwohl die meisten Brustschmerzen bei pulmonaler Sarkoidose nicht mit spezifischen Lungenläsionen zusammenhängen, können sie gelegentlich mit Pleuraläsionen in Verbindung stehen. Der CT-Scan zeigt eine intraparenchymale pulmonale Sarkoidose-Läsion, die sich bis zur Pleura erstreckt (Pfeile). Dies war genau die Stelle, an der der Patient pleuritische Brustschmerzen hatte. Die Schmerzen sprachen auf eine Anti-Sarkoidose-Therapie an.

## 6. Hämoptyse

Hämoptyse ist ein seltenes Symptom der pulmonalen Sarkoidose. Die umfassendste Übersicht über Hämoptyse bei pulmonaler Sarkoidose wurde vor mehr als 35 Jahren veröffentlicht und ergab, dass sechs Prozent von 433 Sarkoidose-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Hämoptyse entwickelten [67]. Eine Literaturübersicht über 144 Fälle von Sarkoidose-assoziiierter Hämoptyse ergab, dass die gemeldete Inzidenz von Hämoptyse bei Sarkoidose zwischen 1 und 11 Prozent variierte [68]. Nur bei 22 Prozent (31/144) dieser Patienten wurde eine Bronchoskopie durchgeführt, die bei einem Drittel von ihnen unauffällig war und bei den übrigen eine Schleimhautverdickung, Hyperämie, Stauung und/oder Verengung der Atemwege ergab [68]. Interessanterweise wiesen die meisten dieser Patienten im Röntgenbild der Brust das Scadding-Stadium 1 (beidseitige Hilusadenopathie ohne Parenchymtrübungen) oder Stadium 2 (beidseitige Hilusadenopathie und Parenchymtrübungen ohne Fibrose) auf. In den meisten dieser Fälle klang die Hämoptyse ab, wobei nur ein Todesfall und fünf Rezidive gemeldet wurden.

Hämoptyse kann in seltenen Fällen ein erstes Symptom einer Sarkoidose sein, wobei nur vier Prozent von 433 Patienten dieses Symptom aufweisen [67]. Vereinzelt Berichte über Hämoptyse zu Beginn einer Sarkoidose deuten darauf hin, dass sie in der Regel mit einer Kortikosteroidbehandlung abklingt [68–70]. Eine Biopsie einer endobronchialen Läsion in einem solchen Fall ergab „nicht verkäsende Granulome mit zentraler Nekrose“ [68], und wir vermuten, dass eine mit einer granulomatösen Entzündung verbundene Nekrose der Atemwege die häufigste Ursache für dieses Symptom ist. Dieser Mechanismus steht im Einklang mit der Tatsache, dass Hämoptyse bei Auftreten einer Sarkoidose in der Regel auf Kortikosteroide anspricht.

Bei Patienten mit fibrozystischer Sarkoidose im Stadium 4 nach Scadding kann es aufgrund verschiedener Mechanismen zu Hämoptyse kommen. Sarkoidose-assoziierte Bronchiektasien treten bei bis zu 50 Prozent der Patienten mit fibrotischer Sarkoidose auf [30,31]. Diese Bronchiektasien sind in der Regel vom Traktionstyp und am ausgeprägtesten in den zentralen Atemwegen (Abbildung 2) [30,71]. Bronchiektasien bei fibrotischer Sarkoidose stehen höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit einer Fibrose der Atemwege, die durch eine granulomatöse Entzündung der Atemwege verursacht wird [72]. Bronchiektasien können zu Infektionen der Atemwege führen, die eine signifikante Hämoptyse verursachen [73].

Chronische Aspergillus-Infektionen, darunter Aspergillom, chronische kavernöse Lungenaspergillose und chronische fibrosierende Aspergillose, treten häufig bei pulmonaler Sarkoidose auf, und zwar fast ausschließlich bei Patienten mit fibrozystischer Erkrankung [30,74]. Diese Patienten leiden häufig unter lebensbedrohlicher Hämoptyse (Abbildung 4) [75]. Obwohl pulmonale Hypertonie bei jeder radiologischen Darstellung einer Sarkoidose auftreten kann [76], ist sie am häufigsten bei Patienten mit fibrozystischer Erkrankung zu beobachten [76]. Pulmonale Hypertonie kann zu signifikanter Hämoptyse führen, indem sie eine Gefäßverstopfung und eine hämorrhagische Diathese verursacht [77]. Die Behandlung von Hämoptyse bei fibrozystischer Sarkoidose umfasst die schnelle Identifizierung der Ursache und die rasche Einleitung einer Therapie. Wir haben eine niedrige Schwelle für die empirische Einleitung einer Antibiotikatherapie bei einer bronchiektasiebedingten Infektion. Außerdem entnehmen wir routinemäßig Atemwegsproben, um eine Infektion zu beurteilen. Bildgebende oder mikrobiologische Hinweise auf eine Aspergillus-Infektion sollten zur Entnahme von Lungenproben und Serologien zur Identifizierung dieser Erreger veranlassen. Wenn die Pilzerkrankung lokalisiert ist, ist die Embolisation der Bronchialarterie ein vorübergehendes Verfahren, mit dem die Blutung akut kontrolliert werden kann [78,79], obwohl für eine langfristige Kontrolle möglicherweise Antimykotika [74], die transkutane Instillation von Antimykotika [75] oder eine chirurgische Resektion [74] erforderlich sind. Diese Patienten sollten auf pulmonale Hypertonie untersucht werden, da diese nicht nur direkt eine Hämoptyse verursachen kann [80], sondern auch die Hämoptyse bei Patienten verschlimmern kann, die eine andere primäre Ursache für dieses Symptom haben [75]. Natürlich können Patienten mit fibrozystischer Sarkoidose aus zahlreichen anderen Gründen, die nicht mit dieser spezifischen Form der Erkrankung in Zusammenhang stehen, eine Hämoptyse entwickeln; diese sollten gesucht und behandelt werden.

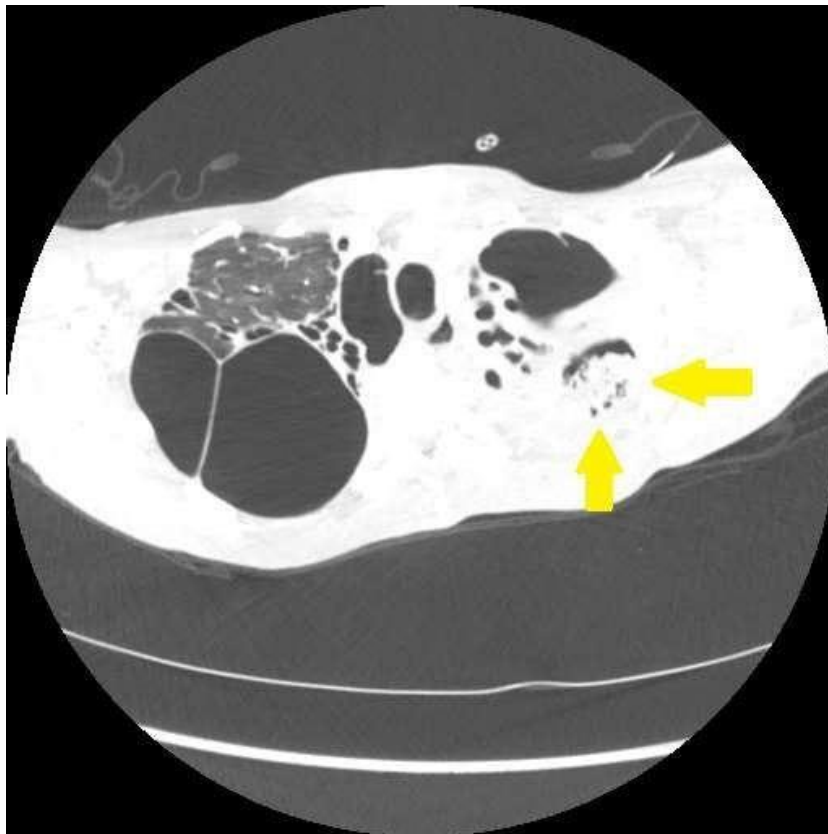
Weitere Ursachen für Hämoptyse bei Sarkoidose sind nekrotisierende Sarkoidgranulomatose (NSG), eine Erkrankung, bei der die Granulome typischerweise konfluent und nekrotisch sind [68,81]. Die Nekrose kann das Ergebnis von Granulomen sein, die sich um komprimierte Lungengefäße ablagern und zu einem Lungenparenchyminfarkt und Nekrose führen [82]. Radiologisch zeigt die NSG häufig multiple Lungenknoten mit Kavitation [83]. Derzeit ist unklar, ob es sich bei der NSG um eine eigenständige Erkrankung oder um eine Form der Sarkoidose handelt [82]. Es wurde auch über die seltene Erkrankung der sarkoidoseassoziierten venookklusiven Lungenerkrankung berichtet, die mit wiederkehrender Hämoptyse einhergeht [84].

Es gibt mehrere Erkrankungen, die mit Sarkoidose in Verbindung stehen und zu Hämoptyse führen können. Sarkoidose-Patienten scheinen ein höheres Risiko für Lungenembolien [63,85,86] und Lungenkrebs [87,88] zu haben, die beide häufig mit Hämoptyse einhergehen. Immunsuppressiva, die zur Behandlung von Sarkoidose eingesetzt werden, können das Risiko einer nekrotischen Lungeninfektion erhöhen, die zu Hämoptyse führen kann.

Tabelle 3 listet mehrere Ursachen für Hämoptyse auf, die direkt oder indirekt mit pulmonaler Sarkoidose zusammenhängen. Der Kliniker sollte sich bewusst sein, dass bei diesen Patienten auch Ursachen für Hämoptyse auftreten können, die nicht mit Sarkoidose zusammenhängen.

**Tabelle 3.** Ursachen für Hämoptyse bei pulmonaler Sarkoidose.

Ursache	Form der Sarkoidose	Mechanismus
Granulomatöse Läsionen der Atemwege	Aktive pulmonale Sarkoidose (granulomatöse Entzündung)	Granulomatöse Nekrose einer Atemwegsverletzung
Bronchiektasie	Fibrozystische Sarkoidose	Bronchiektasie aufgrund einer Atemwegs-Fibrose infolge einer früheren granulomatösen Entzündung. Hämoptyse aufgrund einer infektiösen Bronchitis/Bronchiektasie
Aspergillom/chronische Aspergillus-Lungeninfektion	Fibrozystische Sarkoidose	Aspergillus-Besiedlung der devitalisierten Lunge mit anschließender lokal invasiver Erkrankung
Pulmonale Hypertonie	Viele Formen der Sarkoidose, am häufigsten fibrozystische Erkrankung	Pulmonale Hypertonie führt zu vaskulären Stauung und hämorrhagische Diathese, die durch Infektion zum Ausbruch kommt, granulomatöse Entzündung
Nekrotisierende Sarkoidgranulomatose	Nekrotisierende Sarkoidose Granulomatose – unklar, ob es sich um eine Form der Sarkoidose oder eine eigenständige Erkrankung handelt	Parenchymale Nekrose
Lungenembolie	Epidemiologisch mit Sarkoidose assoziiert	Lungeninfarkt; pulmonale Hypertonie
Lungenkrebs	Epidemiologisch mit Sarkoidose assoziiert	Parenchymale/Atemwegs-Nekrose
Lungeninfektion	Im Zusammenhang mit Immunsuppressiva zur Behandlung von Sarkoidose	Parenchymale/Atemwegs-Nekrose
Hämoptyse, die nicht spezifisch mit Sarkoidose in Zusammenhang steht	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend



**Abbildung 4.** Thorax-CT-Aufnahme eines Patienten mit fibrozystischer Lungensarkoidose, die ein Myzetom (Pfeile) zeigt. Diese sind häufig mit einer signifikanten Pleuraverdickung verbunden.

## 7. Pulmonale Sarkoidose ohne pulmonale Symptome

Es wird geschätzt, dass 50 [59,89] bis 85 [90] Prozent der Patienten mit pulmonaler Sarkoidose keine pulmonalen Symptome aufweisen. Bei einigen dieser Patienten wird die pulmonale Sarkoidose zufällig bei einer aus anderen Gründen durchgeführten Bildgebung des Brustkorbs diagnostiziert. Obwohl etwa 50 Prozent der Fälle von Lungensarkoidose auf diese Weise durch Röntgenuntersuchungen der Brust bei Massenuntersuchungen entdeckt werden können [91], tritt dies bei weniger als 10 Prozent der in der klinischen Praxis behandelten Patienten mit Lungensarkoidose auf [89,90,92]. Etwa ein Viertel der Patienten mit Lungensarkoidose weist isolierte Symptome von extrapulmonaler Organbeteiligung (z. B. Augensymptome, Hautläsionen) [89]. Das Löfgren-Syndrom, bestehend aus beidseitiger Hilusadenopathie im Röntgenbild, erythematösen Hautläsionen ohne Erythem und häufig Fieber und einer Periarthritis der Sprunggelenke [93,94], ist eine häufige Erscheinungsform der Sarkoidose, wobei pulmonale Symptome oft fehlen. Die Häufigkeit des Löfgren-Syndroms ist weltweit sehr unterschiedlich, wobei es in Nordeuropa besonders häufig und in Spanien und Japan selten auftritt [95]. In bis zu 50 Prozent der Fälle kann die pulmonale Sarkoidose mit konstitutionellen Symptomen wie Fieber, Unwohlsein, Nachtschweiß und Gewichtsverlust einhergehen, die nicht auf ein bestimmtes Organ zurückzuführen sind [59].

Patienten mit asymptomatischer pulmonaler Sarkoidose weisen in den meisten Fällen keine Anzeichen einer parenchymalen Lungenerkrankung im Röntgenbild des Brustkorbs auf, entweder mit einem normalen Röntgenbild des Brustkorbs (Scadding-Stadium 0) oder einer beidseitigen Hilus-/Mediastinallymphadenopathie ohne parenchymale Trübungen (Scadding-Stadium 1) [96,97]. Die Spirometrie von Patienten mit asymptomatischer pulmonaler Sarkoidose ist in mehr als 90 Prozent der Fälle normal [96,97].

Die Prognose der asymptomatischen pulmonalen Sarkoidose ist besser als die der symptomatischen Patienten. In einer Serie von 660 Sarkoidose-Patienten, von denen 175 (27 %) asymptomatisch

waren und mindestens 145 (83 %) davon eine pulmonale Sarkoidose hatten, benötigten asymptomatische Patienten seltener eine Behandlung, entwickelten weniger Organbeteiligung und hatten eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität [98].

## 8. Zusammenfassung

Obwohl die mit der pulmonalen Sarkoidose verbundenen Symptome nicht spezifisch für die Erkrankung sind, liefern sie wichtige klinische Erkenntnisse. Husten ist das häufigste Symptom einer aktiven pulmonalen Sarkoidose, und das Fehlen von Husten senkt die Wahrscheinlichkeit einer Verschlimmerung der pulmonalen Sarkoidose erheblich. Keuchen wird bei pulmonaler Sarkoidose unterschätzt. Es ist ein sehr häufiges Symptom bei akuter pulmonaler Sarkoidose aufgrund der granulomatösen Beteiligung der Atemwege und bei chronischer Sarkoidose aufgrund einer Verformung der Atemwege durch Fibrose. Brustschmerzen sind ebenfalls ein unterschätztes Symptom der pulmonalen Sarkoidose. Sie sind typischerweise pleuritisch und stehen in der Regel nicht im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung. Hämoptyse ist ein relativ seltenes Anfangssymptom der pulmonalen Sarkoidose, das in der Regel gut auf Kortikosteroide anspricht. Hämoptyse bei chronischer fibrotischer pulmonaler Sarkoidose kann jedoch auf Bronchiektasie, Aspergillus-Infektion oder pulmonale Hypertonie hindeuten, die allesamt schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Komplikationen der Erkrankung sind. Asymptomatische Patienten mit pulmonaler Sarkoidose weisen in der Regel nur minimale Veränderungen in der Thoraxbildgebung auf, benötigen seltener eine Behandlung und haben langfristig eine bessere Lebensqualität als symptomatische Patienten.

Die Beurteilung der Symptome einer pulmonalen Sarkoidose ist einfach und mit keinen Kosten verbunden. Wir glauben, dass umfassende Kenntnisse dieser Symptome dem Kliniker helfen werden, verschiedene Manifestationen der Erkrankung zu erkennen und zu behandeln. Fortschritte in der künstlichen Intelligenz könnten eine genauere Überwachung dieser Symptome ermöglichen, was die Patientenversorgung erheblich verbessern könnte.

**Finanzierung:** Diese Forschung erhielt keine externe Finanzierung.

**Danksagung:** Der Autor bedankt sich bei Sooyeon Kwon, die ihn bei der Erstellung der Tabellen und Abbildungen in diesem Manuskript fachkundig unterstützt hat.

**Interessenkonflikte:** Der Autor hat folgende Interessenkonflikte: Finanzierung seiner Einrichtung: Mallinckrodt, aTyr Pharmaceuticals, Xentria Pharmaceuticals.

**Übersetzung:** 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.; Wijnenbeek, 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. Wijnenbeek, 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 zorgen 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.; Lubbecki, 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.; Wijsenbeek, 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.; Wijsenbeek, 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.; Wijnenbeek, 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.; Braehler, 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.; Arzubiaga, 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](#)]