



Sarcoidosis: a state-of-the-art review

Jelle R. Miedema¹, Francesco Bonella ², Katharina Buschulte³, Daniel A. Culver⁴, Florence Jeny ⁵,
Ogugua Ndili Obi ⁶, Natalia V. Rivera ^{7,8}, Paolo Spagnolo⁹, Marcel Veltkamp^{10,11} and
Marlies Wijsenbeek¹

¹Center of Excellence for ILD and Sarcoidosis, member of European Reference Network-Lung, Department of Respiratory Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. ²Center for Interstitial and Rare Lung Diseases, member of European Reference Network-Lung, Pneumology Department, Ruhrlandklinik University Hospital, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany. ³Center for Interstitial and Rare Lung Diseases, Pneumology and Respiratory Critical Care Medicine, member of European Reference Network-Lung, Thoraxklinik, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany. ⁴Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA. ⁵Department of Pulmonology, AP-HP, Avicenne University Hospital, INSERM UMR 1272, member of European Reference Network-Lung, University Sorbonne Paris Nord, Bobigny, France. ⁶Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville, NC, USA. ⁷Division of Immunology and Respiratory Medicine, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Solna, Sweden. ⁸Center for Molecular Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. ⁹Respiratory Disease Unit, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, member of European Reference Network-Lung, University of Padova, Padova, Italy. ¹⁰ILD Center of Excellence, member of European Reference Network-Lung, St Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands. ¹¹Division of Heart and Lungs, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

Corresponding author: Marlies Wijsenbeek (m.wijsenbeek-lourens@erasmusmc.nl)



Shareable abstract (@ERSpublications)

Sarcoidosis is a complex, heterogeneous disease requiring individualised care. Evolving insights into pathogenesis and treatments call for revised treatment strategies, reduced corticosteroid use and better biomarkers to tailor care and improve outcomes. <https://bit.ly/4hLimkZ>

Cite this article as: Miedema JR, Bonella F, Buschulte K, *et al.* Sarcoidosis: a state-of-the-art review. *Eur Respir J* 2026; 67: 2501324 [DOI: 10.1183/13993003.01324-2025].

Copyright ©The authors 2026.
For reproduction rights and
permissions contact
permissions@ersnet.org

Received: 27 June 2025
Accepted: 25 Oct 2025

Abstract

Sarcoidosis is a complex systemic granulomatous disease that can affect multiple organs, with pulmonary involvement being the most common. Its pathogenesis involves genetic predisposition and chronic immune dysregulation, which increase susceptibility to environmental or endogenous triggers, leading to an aberrant immune response. Imaging plays a central role in diagnosis and has evolved from traditional chest radiography Scadding staging to a computed tomography-based classification and radiomics that improves disease phenotyping. Due to its variable presentation, diagnosing sarcoidosis and attributing symptoms to the disease can be challenging; therefore, awareness and consideration of alternative diagnoses remain essential. The clinical course of sarcoidosis is unpredictable; many patients do not require therapy. Treatment decisions must be individualised, balancing disease severity, risk of organ damage, quality of life and potential toxicity of medication. However, the lack of both reliable prognostic tools and clear criteria for high-risk cases contributes to substantial heterogeneity in disease management. While the guidelines still recommend corticosteroids as first-line treatment, recent data show that methotrexate and prednisone have comparable effects on pulmonary function, although differ in side-effect profiles and time to efficacy. For refractory cases, second-line therapy involves combining or switching drugs, with anti-tumour necrosis factor agents representing third-line options, ideally in expert hands. Novel therapies targeting pathways involved in disease pathogenesis are under investigation. There is growing consensus on the need to revise current treatment algorithms to minimise corticosteroid use and adopt more evidence-based approaches. Future priorities include identifying prognostic biomarkers, refining trial design and establishing meaningful end-points to improve individualised care for the heterogeneous population of patients with sarcoidosis.

Introduction

Sarcoidosis, a systemic granulomatous disease, was first recognised in its cutaneous form in 1869. By the 1920s, autopsy studies and roentgenograms had defined it as a disease that may affect all organ systems. A systematic description of the disease was not undertaken until 1937, but interest in sarcoidosis accelerated dramatically with the establishment of dedicated sarcoidosis clinics in the 1950s and 1960s and

the introduction of corticosteroids as treatment. Over the following 40 years, basic aspects of sarcoidosis immunology, its natural course and the role of therapy were partially elucidated. Remarkably, however, for the individual patient little about disease management or outcome changed over the entire second half of the 20th century.

The past 25 years have witnessed a substantial growth in knowledge about sarcoidosis, including its epidemiology, etiopathogenesis, impact on quality of life and mortality risk, complications, and treatment paradigm, which is moving quickly away from corticosteroids. Sarcoidosis is now recognised as a systemic disease more than a pulmonary one. Burgeoning interest from rheumatologists, cardiologists, neurologists and other specialists has enhanced appreciation of important organ manifestations and fostered an integrated, collaborative environment. Nonetheless, sarcoidosis remains a disease that is primarily recognised and diagnosed by pulmonologists as lung involvement remains the most prevalent. Pulmonologists likewise are most commonly the individuals who coordinate holistic patient care. This review summarises recent advances in sarcoidosis, with a focus on pathogenesis, diagnostic evaluation and emerging treatments for pulmonary sarcoidosis.

Epidemiology

Sarcoidosis occurs worldwide, most commonly affecting young and middle-aged individuals of both sexes and all races, with substantial geographic variations [1]. The annual incidence of sarcoidosis ranges between 1 and 15 per 100 000 persons, with rates being lowest in Eastern Asian countries [2] and highest in Scandinavia [3]. The incidence is also highest in African Americans (17.8 per 100 000) [4] and in individuals of Afro-Caribbean and North African ancestry (16.9 and 9.7 per 100 000 per year, respectively) [5]. Notably, sarcoidosis tends to affect Black patients more severely than other populations [6, 7]; additionally, some extrathoracic manifestations are more prevalent in specific groups, such as chronic uveitis in African Americans and Japanese, lupus pernio in African Americans, and erythema nodosum in Scandinavians [6]. Variable incidence estimates can be attributed to discrepancies in data sources and methods of case ascertainment, selection bias and misclassification, as well as differences in genetic background and environmental exposures. The female-to-male ratio varies between studies and the average age at diagnosis is ~50 years, but more males are diagnosed at the age of 20–45 years and more females at the age of 50–65 years [3]. Conversely, sarcoidosis is infrequently diagnosed above the age of 65 years [8]. Interestingly, smoking is associated with a reduced sarcoidosis risk, but the mechanisms underlying this negative association remain poorly understood [9]. Sarcoidosis mortality appears to be increasing, with female sex, older age, Black patients and higher social vulnerability status being consistently associated with increased risk [10–14].

Genetics

Recent genetic studies have highlighted the substantial role that DNA variation plays in the susceptibility and progression of sarcoidosis. The genetics of sarcoidosis can be primarily categorised into two genomic domains: human leukocyte antigen (HLA)-related and non-HLA-related genes [15]. *HLA-DRB1*, a highly polymorphic major histocompatibility complex (MHC) class II gene locus, has consistently been associated with sarcoidosis, particularly with increased disease risk, progression and clinical phenotypes [16, 17]. Genome-wide association studies (GWASs) using high-throughput assays based on single nucleotide polymorphisms (SNPs) have also identified genomic loci outside the MHC region, particularly as the number of samples and the coverage of the genome increases. The first GWAS conducted in a German cohort revealed genetic associations within *BTNL2* and *ANXA11* genes [18]. A GWAS conducted in a cohort of African and European Americans identified genetic variants in *HLA-C*, *HLA-B*, *HLA-DRA*, *HLA-DRB5*, *HLA-DRB1*, *BTNL2* and *ANXA11* genes [19].

Variations in DNA are believed to play a significant role in the diverse manifestations of the disease, *i.e.* its underlying heterogeneity. For instance, a genetic study using a custom high-resolution SNP array based on genes associated with autoimmunity and immune-mediated diseases revealed that the genetic architecture of sarcoidosis is immunologically driven and that genetic architectures of clinical phenotypes (*e.g.* Löfgren's syndrome (LS) and non-LS sarcoidosis) differed in many aspects [20]. From this study, it was learned that the genetic architecture underlying LS is mainly driven by genes located in the extended MHC region [21], whereas genetic determinants of non-LS are likely to reside in genes located in the HLA class II subregion and across other chromosomes. Within the group of LS patients, *HLA-DRB1* is associated with disease course and accompanying clinical phenotype at the time of relapse [22].

Recent GWASs on clinical phenotypes of sarcoidosis have identified significant associations with genetic variants in the plasmacytoma variant translocation 1 (*PVT1*) region which appear to predispose to pulmonary fibrosis [23].

Triggers and immunopathogenesis

Well-formed non-necrotising granulomas are the key histopathological feature of sarcoidosis. Aggregates of macrophages undergo epithelioid transformation, which may fuse into multinucleated giant cells, forming the core of the granuloma (supplementary figure S1a and b). A rim of predominantly T-cells, together with a limited number of dendritic cells (DC) and B-cells, forms the outer layer [24, 25]. Multiple studies support the role for an external or internal inciting antigen (or antigens) in the development of sarcoid granulomas. Seasonal incidence variation, with peaks in winter and early spring, and the North-to-South geographic gradient of sarcoidosis distribution suggest the existence of environmental triggers [26, 27]. The increased incidence of sarcoidosis in firefighters following exposure to dust from the collapsed World Trade Center in New York supports an association between inorganic triggers and sarcoidosis [28]. Increased sarcoidosis prevalence was also found in regions with metal industry and agriculture [29]. An elevated occupational disease risk has been observed in workers exposed to either silica or metals, although no causal relationship has been confirmed [29, 30]. Moreover, worse disease outcome has been associated with occupational and air pollution exposures [31–33]. Environmental exposures also influence epigenetic regulation of gene expression, particularly in individuals with a genetic susceptibility for the disease, highlighting the potential importance of epigenetic mechanisms in sarcoidosis, where risk and disease course are linked to genetic, environmental and immunological factors [34].

Organic triggers, including *Cutibacterium acnes*, mycobacteria and *Aspergillus nidulans*, have also been proposed as antigens, but the presence of DNA in tissue and memory T-cell response to mycobacteria or *A. nidulans* does not prove causality [35–39]. Other studies suggest the possibility of internal inciting antigens. In *HLA-DRB1*03*-positive patients, mostly with LS, structural modelling of a clonal CD4⁺ T-cell receptor from the lung and *HLA-DRB1*03* molecules suggested epitopes derived from vimentin, a cytoskeletal protein, as potential autoantigen [40]. Additionally, several drug categories are associated with the occurrence of a systemic granulomatous disease referred to as DISR (drug-induced sarcoidosis-like reaction) [41]. This would support the emerging paradigm that sarcoidosis can be triggered by several antigens, with the aberrant immune response as a key factor related to disease risk and long-term outcome [42]. Indeed, systemic inflammatory markers are increased in patients many years before the diagnosis of sarcoidosis [43]. It is unclear whether this represents a very long pre-clinical disease phase. Alternatively, it can be hypothesised that a long-lasting dysregulated immune response predisposes healthy individuals to develop sarcoidosis after exposure to an inciting antigen(s), but this needs confirmation [42].

The proposed immunopathogenesis of sarcoidosis further involves a dynamic interaction between the innate and adaptive immune system (figure 1a). Upon sensing of an antigen by pattern recognition receptors (*e.g.* Toll-like receptors), innate immune cells like monocytes and macrophages secrete pro-inflammatory cytokines and chemokines that contribute to the formation of granulomas and recruitment of adaptive immune cells (figure 1a) [44–46]. This results in a complex interplay of activated pathways, which may potentially vary over time and between patients. Macrophage-intrinsic pathways, including the activation of mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1), are important in sarcoid granuloma formation [47]. In sarcoidosis, monocytes and alveolar macrophages are a major source of tumour necrosis factor (TNF)- α , which is one of the central cytokines in sarcoid granuloma formation and maintenance [48, 49]. Alongside the innate immune response, the adaptive immune system is activated. Upon antigen uptake, dendritic cells activate naïve T-cells and guide CD4⁺ T-helper (Th) cells to differentiate into specialised Th1 and Th17 lineages [50]. In sarcoidosis, Th cells typically accumulating in the lung and bronchoalveolar lavage (BAL) fluid demonstrate an increased Th1 cytokine profile, including interleukin (IL)-2, IL-12, IL-18, TNF- α , interferon (IFN)- γ and inflammatory chemokines [50–53]. Importantly, IFN- γ and several other cytokines signal through the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) pathway [50, 54, 55]. The excessive production of IFN- γ , which plays a central role in granuloma formation, primarily originates from an expanded pulmonary Th17.1 cell population which correlates with worse outcome [56, 57]. In addition to enhanced T-cell-mediated responses, impaired survival and function of regulatory T-cells have been observed [58–60]. Innate lymphoid cells [61], CD8⁺ T-cells [51, 53] and B-cells [62] may be involved in disease pathogenesis, but their contribution is less well known [50]. Single-cell and spatial transcriptomic analysis by KRAUSGRUBER *et al.* [63] identified pathogenic macrophages, Th17.1 cells and fibroblasts as central contributors to sarcoidosis granuloma formation. Because sarcoid granulomas share features with tertiary lymphoid structures, KRAUSGRUBER *et al.* [63] propose that granulomas may represent a form of aberrant lymphoid tissue that uses similar mechanisms to form, but lacks self-limiting capacity.

Clinical presentation

Sarcoidosis affects multiple organs and presents with a variety of clinical manifestations, ranging from entirely asymptomatic to life-threatening symptoms.

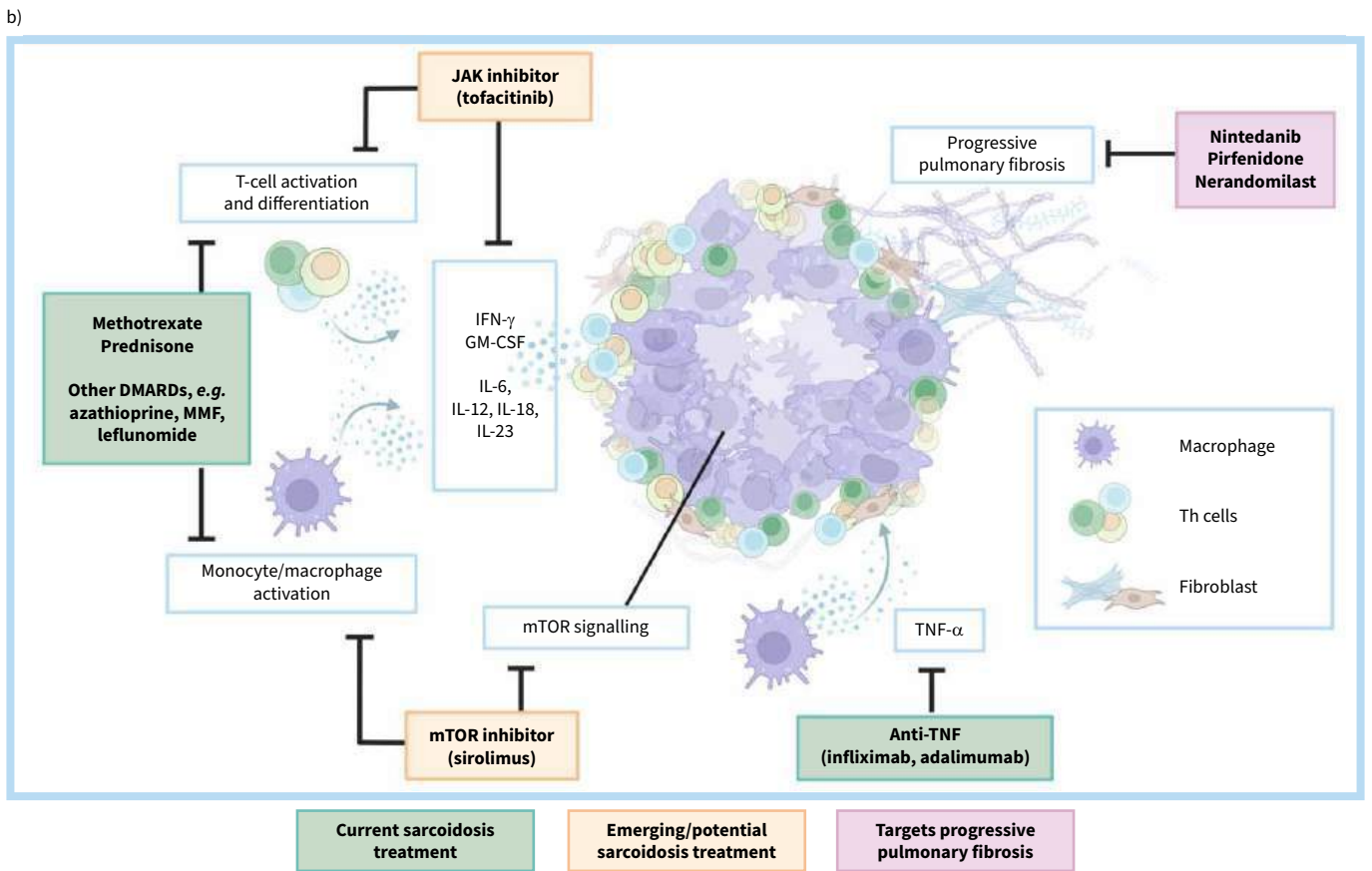
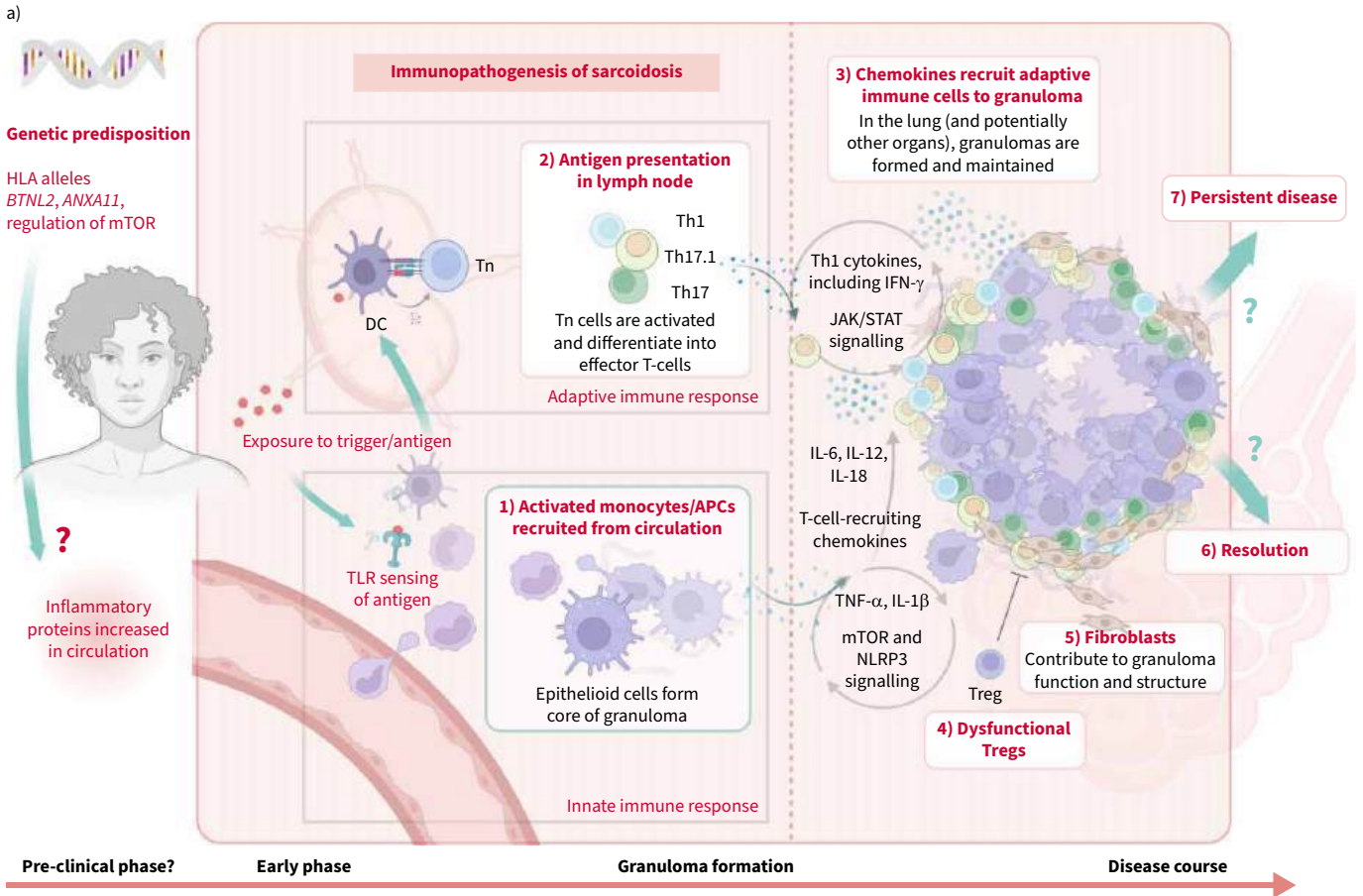


FIGURE 1 a) Proposed immunopathogenesis of sarcoidosis. Genetic predisposition and a long-standing immune dysregulation with increased inflammatory proteins probably increase susceptibility to a trigger. Upon sensing of an antigen with pattern recognition receptors, including Toll-like receptors (TLRs), an exaggerated immune cascade leads to the onset and amplification of granulomatous inflammation. 1) The innate immune response involves circulating monocytes, tissue-resident and monocyte-derived macrophages, and their subsequent release of cytokines and chemokines that contribute to the formation of the granuloma. Upon activation, macrophages can transform into epithelioid cells and fuse into multinucleated giant cells to form the core of the granuloma. Activated mechanistic target of rapamycin (mTOR) signalling and NLRP3 pathways have been demonstrated in sarcoidosis, the latter being a key protein of the inflammasome. 2) Activated dendritic cells (DCs) are highly potent antigen-presenting cells (APCs) and subsequently bridge innate and adaptive immune responses in the lymph node. DCs activate naïve T-cells (T_n) by presenting antigen to the T-cell receptor and guide the differentiation of CD4⁺ T-helper (Th) cells into Th1, Th17 and Th17.1 cells. 3) Many of the typical Th1 cytokines signal through the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) pathway and further amplify the inflammatory cascade. Cytokines and chemokines produced locally recruit T-cells to the site of inflammation where they surround the granuloma. 4) Regulatory T-cells (Treg) can regulate immune responses through suppression of T-cell activation, but their function seems hampered in sarcoidosis; an increased susceptibility to apoptosis further adds to their aberrant state. 5) Fibroblasts contribute to the local inflammatory micro-environment and structure of the granuloma. 6, 7) Currently, the immunological mechanisms that drive persistent granulomatous inflammation or “switch” the immune system towards complete disease resolution remain less well known. b) Current and potential therapeutic targets in sarcoidosis. HLA: human leukocyte antigen; IFN: interferon; IL: interleukin; TNF: tumour necrosis factor; DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; MMF: mycophenolate mofetil; GM-CSF: granulocyte macrophage colony-stimulating factor. Figure partially created using BioRender.com.

Pulmonary sarcoidosis

In patients with sarcoidosis, involvement of the lungs and mediastinal lymph nodes occurs in >90% of cases in most series [64–67]. Respiratory symptoms are usually non-specific, and the most common complaints include fatigue, dyspnoea, cough and chest discomfort [64]. Physical examination of the lungs is frequently unremarkable and baseline pulmonary function tests can be normal. However, physiological tests may fail to capture respiratory disease activity or disease burden [64, 67]. Sarcoidosis may be diagnosed in patients without symptoms, presenting with bilateral hilar lymphadenopathy (BHL) with or without pulmonary parenchymal involvement on a routine medical exam [68]. A subgroup of clinically distinct patients presents with LS. This disease phenotype is characterised by BHL and acute onset of erythema nodosum, periarticular inflammation or arthritis of the ankles and fever [69].

Extrapulmonary sarcoidosis

Clinically manifest extrapulmonary sarcoidosis occurs in up to 50% of patients [65]. The most frequently involved organs are shown in figure 2. Reported prevalences vary considerably in studies and depend on the geographic area, studied population and study design [64, 66, 67, 70]. The eyes and skin are most frequently affected besides the lung [64, 66, 67, 70]. Although less common, involvement of the central nervous system or heart may lead to severe and potentially life-threatening complications, and will therefore be discussed separately. Non-organ specific symptoms like fatigue and small fibre neuropathy (SFN) are often present, and will also be addressed separately [71].

Diagnostic approach

The diagnosis of sarcoidosis is based on a compatible clinical presentation, supporting biopsy results and the exclusion of other causes of granulomatous disease [24].

Imaging

Imaging plays a central role in the diagnosis of sarcoidosis. For decades, Scadding staging of chest radiography has been used to classify and stratify patients. However, computed tomography (CT) imaging is superior to conventional chest radiography in detecting parenchymal abnormalities and mediastinal/hilar structures [72–74]. Mediastinal and/or hilar adenopathy is typically symmetrical and homogenous, with ~50% of patients showing calcified lymph nodes [75, 76]. Interstitial changes range from micronodules with perilymphatic distribution or surrounding dense alveolar opacities (“galaxy sign”) to fibrotic changes with prevalent localisation in the upper lobes (supplementary figure S2). Airway involvement is common, which may lead to air trapping [77]. Ground-glass opacification can reflect granulomas, fine fibrosis or vascular disease [77, 78]. Evaluation of extrapulmonary sarcoidosis often requires additional imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI). ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET has high sensitivity for pulmonary involvement, but the radiotracer lacks specificity [79]. In selected cases, ¹⁸F-FDG-PET may be useful to guide selection of a biopsy site or assess residual inflammatory activity when therapy-refractory sarcoidosis is suspected. Moreover, the maximum standardised uptake value has potential as an imaging biomarker in the assessment of treatment effect [79].

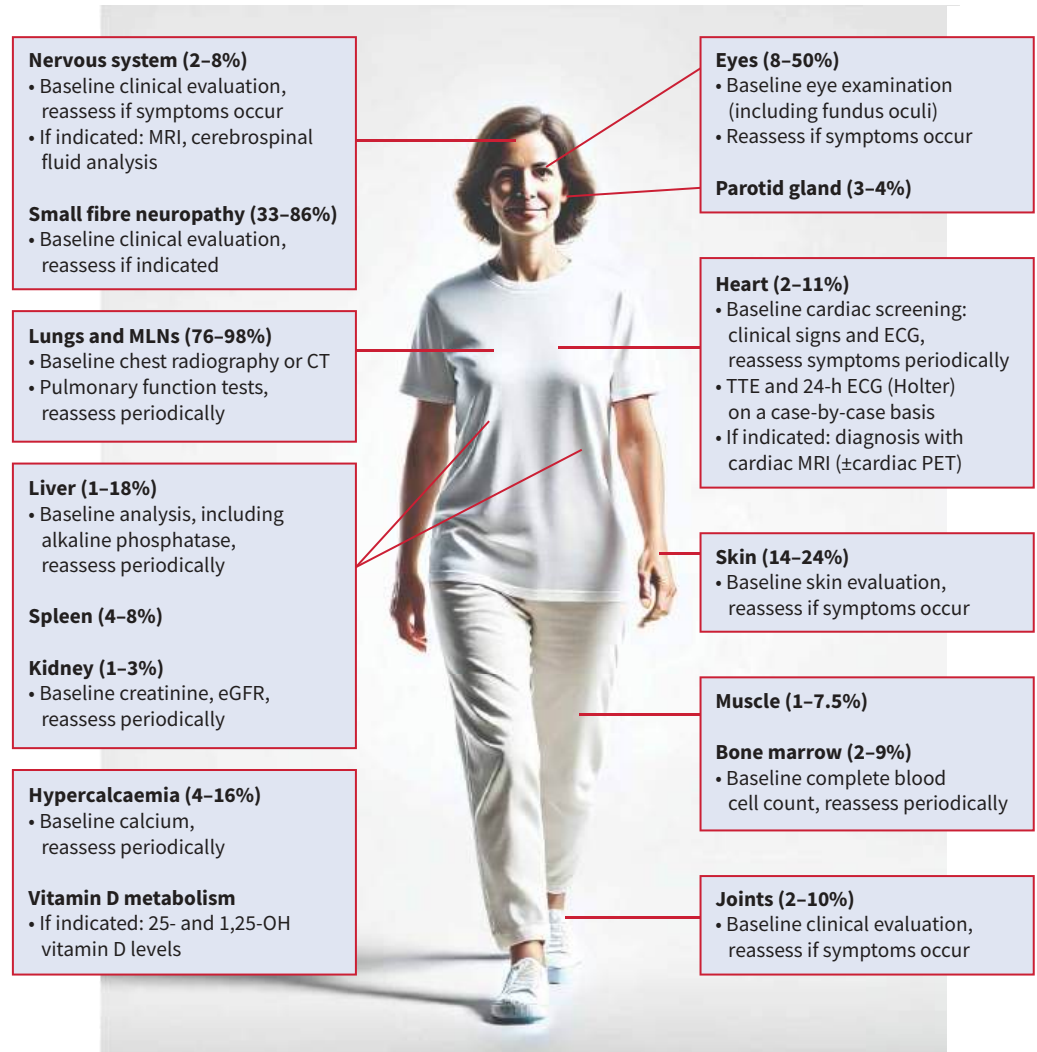


FIGURE 2 Estimated prevalence of extrathoracic disease and proposed assessment [24, 64–67, 89, 90]. MRI: magnetic resonance imaging; MLN: mediastinal lymph node; CT: computed tomography; eGFR: estimated glomerular filtration rate; TTE: transthoracic echocardiography; PET: positron emission tomography. Image of female figure generated with AI (ChatGPT). Figure partially created using BioRender.com.

Biopsy

Histological evidence of granulomatous inflammation is one of the criteria to diagnose sarcoidosis, although this may not be required when the disease manifests as LS, lupus pernio or Heerfordt syndrome [24]. For patients with asymptomatic BHL, the decision to biopsy should be made on a case-by-case basis [24]. For patients with asymptomatic BHL not undergoing biopsy, a close clinical follow-up is recommended as an alternative diagnosis cannot be excluded [24]. Importantly, all patients with systemic symptoms like weight loss, fever or night sweats and BHL should undergo biopsy, if possible. In general, the preferred approach is to select the most easily accessible biopsy site. Endobronchial ultrasound-guided (EBUS) or oesophageal ultrasound-guided lymph node sampling of mediastinal/hilar nodes has a diagnostic yield of \sim 80% and is recommended over mediastinoscopy [24, 80]. If EBUS is not available, endobronchial or transbronchial lung biopsy can be considered [81–83]. EBUS cryobiopsy and transbronchial lung cryobiopsy show promise in diagnosing mediastinal lymphadenopathy and pulmonary sarcoidosis (supplementary figure S1b) [84, 85], but further validation is needed before their routine use. BAL fluid analysis typically shows a lymphocyte count $>$ 15% and a CD4/CD8 ratio $>$ 3.5, and may be helpful in excluding alternative diagnoses [24].

Differential diagnosis

The differential diagnosis of granulomatous diseases is broad and should rely on the integration of clinical, radiological and histopathological features [24]. Histopathological features alone cannot discriminate

sarcoidosis from other granulomatous disorders [86]. Indeed, the typical sarcoidosis histology with well-formed granulomas is not pathognomonic, and atypical characteristics can be present [24]. Table 1 summarises key differential diagnoses that should be considered as alternative causes of granulomatous inflammation in a biopsy. Tissue culture can be helpful to detect infections that are associated with granulomas.

Initial screening for organ involvement

The American Thoracic Society (ATS) guideline provides recommendations for the screening of extrapulmonary disease (ocular, cardiac, renal, hepatic, haematological, calcium and vitamin D metabolism) in the absence of specific symptoms [24]. Figure 2 includes the most common initial assessments. In patients with ocular involvement, ~20% may not have symptoms [24, 66]. The ATS guideline recommends a baseline eye examination in all patients with sarcoidosis [24], while the British Thoracic Society statement suggests to perform ophthalmic review only in patients with ocular symptoms [67]. A thorough evaluation of cardiac symptoms, including palpitations, chest pain, light headedness and (near) syncope, is warranted in all patients. Despite the low sensitivity to detect cardiac sarcoidosis, a baseline ECG should be performed in all patients to screen for potential heart involvement, as it is accessible, safe and can identify patients at increased risk of cardiac events [24]. The transthoracic echocardiogram and Holter monitor do not provide sufficient sensitivity to screen for cardiac involvement in asymptomatic patients. The ATS guideline advises against their routine use at baseline, although they may be considered in selected cases [24].

Rare but serious extrapulmonary involvement

Cardiac sarcoidosis

Cardiac sarcoidosis is one of the leading causes of death in patients with sarcoidosis [87, 88]. Clinically manifest disease occurs in 2–11% of patients [64–67, 89, 90], although autopsy studies suggest prevalence rates as high as 26–47% [91–93]. Cardiac involvement typically occurs as part of a multi-organ disease, but isolated cardiac sarcoidosis can also occur [94, 95]. Clinically manifest cardiac sarcoidosis may present as conduction abnormalities [96, 97], ventricular and supraventricular dysrhythmias [98], and heart failure [99, 100]. Sudden cardiac death may be the initial presentation in 4–14% of patients [101, 102]. Complete heart block occurs commonly and is associated with poor prognosis [103, 104]. Additionally, ventricular dysrhythmias are common dysrhythmias [101, 102]. Heart failure was documented as a main manifestation at diagnosis in 18% of cardiac sarcoidosis patients [94].

In patients with suspected heart involvement, cardiac MRI is recommended for diagnosis and prognostic assessment [24, 105]. Additionally, a cardiac ¹⁸F-FDG-PET scan can be used to assess disease activity and monitor treatment response [105]. The presence of late gadolinium enhancement on cardiac MRI and patchy myocardial uptake on cardiac ¹⁸F-FDG-PET scans are typical signs of cardiac involvement [100, 106] and may also have prognostic significance [107, 108]. While both imaging modalities are complimentary, recent data suggest that perfusion defect extent is more strongly associated with adverse

TABLE 1 Aetiology-based differential diagnosis of granulomatous inflammation

Infectious diseases	
Mycobacteria	Tuberculosis and non-tuberculosis mycobacteria
Fungal infection	e.g. Aspergillosis, cryptococcosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, pneumocystosis
Other infectious agents	<i>Brucella</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Tropheryma whipplei</i> (Whipple's disease), <i>Mycobacterium leprae</i> (leprosy), <i>Francisella tularensis</i> (tularemia), <i>Bartonella henselae</i> (cat scratch disease), parasitic infection (e.g. <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Leishmania</i> spp., <i>Echinococcus</i> spp., <i>Enterobius</i> spp., <i>Dirofilaria</i> spp.)
Aspiration pneumonia	
Non-infectious diseases	
Inflammatory	Necrotising sarcoid granulomatosis, bronchocentric granulomatosis, inflammatory bowel disease, primary biliary cholangitis, histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi disease)
Exposures	Drug-induced granulomatous disease, pneumoconiosis (e.g. beryllium, talc, silica, aluminium, zirconium, etc.), hypersensitivity pneumonitis, foreign body reaction
Vasculitis	Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (e.g. granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)
Autoimmune disease	Rheumatic nodules, autoimmune hepatitis, interstitial lung disease in Sjögren's syndrome
Malignancy	Sarcoid-like lesions in tumour, lymphomatoid granulomatosis, lymphoma
Others	Common variable immunodeficiency with granulomatous lymphocytic, interstitial lung disease, Blau syndrome
Information from [24].	

outcomes than ^{18}F -FDG uptake [109, 110]. Four sets of diagnostic criteria for cardiac sarcoidosis are now available and all rely on advanced cardiac imaging, yet none has been prospectively validated [100, 105, 111, 112]. In patients who do not yet have a diagnosis of sarcoidosis, demonstration of granulomas for diagnostic confirmation is generally needed since there are numerous mimickers that can be misdiagnosed as isolated cardiac sarcoidosis [113–115]. Endomyocardial biopsy has a low sensitivity (<25%) to detect cardiac granulomas due to the patchy distribution of the lesions [24, 100]. Alternative biopsy sites with higher diagnostic yield are the first choice to confirm the presence of granulomas in patients suspected of having sarcoidosis.

Neurosarcoidosis

Neurosarcoidosis occurs in 2–8% of patients with sarcoidosis (figure 2) [64–66, 89]. Any part of the nervous system may be involved but the most common sites include the cranial nerves, leptomeninges (especially the basal leptomeninges), hypothalamus–pituitary axis, brain parenchyma and spinal cord [116–118]. Most patients with neurosarcoidosis have extraneural involvement [116]; however, isolated neurosarcoidosis can occur and presents a diagnostic challenge [119]. Because central nervous system biopsy in suspected neurosarcoidosis is often not feasible, clinical diagnostic criteria incorporating the presence of suggestive clinical and radiological evidence of disease, along with pathological confirmation of granulomatous inflammation in extraneural tissue, has been widely adopted [112, 120]. MRI with gadolinium contrast is the preferred imaging modality in patients with suspected neurosarcoidosis [120]. Lumbar puncture should also be considered in the diagnostic workup. Cerebrospinal fluid analysis often reveals a lymphocytosis and increased protein content, sometimes accompanied by low glucose and oligoclonal bands, although none of these abnormalities is pathognomonic for sarcoidosis [121].

Fatigue and small fibre neuropathy

Fatigue

Fatigue is the most common symptom of sarcoidosis [122, 123]. It occurs in >80% of patients [123, 124], can persist long after remission of active disease and may be present even in the absence of other organ involvement [125]. The Fatigue Assessment Scale (FAS) is the most widely used and validated tool for assessing fatigue in sarcoidosis [126]. Sarcoidosis-associated fatigue is a strong predictor of poor health-related quality of life in patients with sarcoidosis [127], and has been correlated with the presence of depression, anxiety, chronic pain and reduced exercise tolerance [125, 128]. The causes of fatigue in sarcoidosis include the disease itself (sarcoidosis-induced fatigue), comorbidities and complications of therapy [129]. Obstructive sleep apnoea (OSA) is a common non-sarcoidosis-related cause of fatigue and OSA screening should be considered in patients presenting with fatigue [130, 131]. All non-disease-related causes of fatigue must be addressed before a diagnosis of sarcoidosis-induced fatigue can be made [132].

Small fibre neuropathy

SFN results from damage to both small myelinated (A δ -type) and unmyelinated (C-type) nerve fibres [133]. It is estimated that 33–86% of patients with sarcoidosis suffer from SFN-related symptoms, which negatively impact quality of life [124, 133, 134]. Symptoms suggesting underlying SFN are pain, dysesthesia, allodynia (sensory symptoms) or dry eyes, hypo/hyperhidrosis, diarrhoea, constipation, orthostatic and sexual dysfunction (dysautonomia symptoms) [135, 136].

A widely used and validated tool to assess whether SFN might be present in individual patients is the Small Fiber Neuropathy Screening List, a 21-item self-administered questionnaire [137]. In the absence of a diagnostic gold standard, best practice diagnostic criteria for SFN recommend that a diagnosis can be made when characteristic symptoms are present along with clinical signs of sensory dysfunction, normal nerve conduction studies and either abnormal findings on quantitative sensory testing or decreased intra-epidermal nerve fibre density [136].

Disease course

The clinical course of sarcoidosis is highly variable and unpredictable. The World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) classified the outcome of 500 patients from 10 centres worldwide based on disease duration, symptoms and need for treatment [138]. Resolution within 5 years occurred in 38% of patients, whereas 43% had persistent disease (*e.g.* >5 years) despite systemic therapy. Patients with LS have a better prognosis, with 80% of them experiencing spontaneous resolution, particularly when carrying the *HLA-DRB1*03* allele [69]. Factors associated with persistent disease included age >40 years, self-reported African American, chest radiographic abnormalities or spleen involvement at diagnosis, lupus pernio and need for treatment [138]. Black patients are more likely to be hospitalised for sarcoidosis [139, 140]. Lower family income and extrapulmonary disease are additional risk factors for worse outcomes [141–143]. An overview of factors associated with prognosis is provided

in supplementary table S1. Depending on the clinical context, <50% of patients may require initial systemic therapy for sarcoidosis [66], while this is reported in up to 60% of selected patient populations in tertiary referral settings [64, 142, 144].

Importantly, delayed onset of extrapulmonary sarcoidosis manifestations after negative baseline screening can occur. It is estimated that ~25% of patients develop new disease manifestations within 3 years of diagnosis [24]. Therefore, extrapulmonary organ involvement should be reassessed routinely during follow-up visits and when symptoms occur (figure 2).

Manifestations of advanced pulmonary sarcoidosis

Pulmonary fibrosis

Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis occurs in 10–20% of patients with lung involvement, and is associated with morbidity and significantly increased mortality [145, 146]. Pulmonary function tests may reveal a restrictive pattern with reduced diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (D_{LCO}), but bronchial distortion may cause airway obstruction [145]. Airway dilatation, traction bronchiectasis, and parenchymal linear and reticular changes can be seen on CT imaging, typically with a middle and upper lobe predominance (supplementary figure S2) [145, 146]. The mechanism that drives fibrogenesis in patients with sarcoidosis is poorly understood and may result from persistent granulomatous inflammation in genetically susceptible patients [145, 146]. The optimal treatment has not been established and should be individualised based on disease characteristics [146]. If persistent pulmonary inflammation is present on ^{18}F -FDG-PET scan, anti-inflammatory treatment should be considered [145, 147]. A small subset of patients will have progressive pulmonary fibrosis (PPF) related to sarcoidosis despite anti-inflammatory therapy or in the absence of inflammation [147]. The antifibrotic drug nintedanib is approved for the treatment of PPF, but the INBUILD trial of PPF included only 12 patients with sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis [147]. Therefore, the effect of antifibrotic therapy in this group remains largely unknown. In some patients with end-stage pulmonary fibrosis, lung transplantation can be a therapeutic option [145].

Infections

It is estimated that up to half of the patients with advanced pulmonary fibrosis will have sarcoidosis-associated bronchiectasis, most prominently in the central airways, which can lead to less efficient mucus clearance and bacterial, atypical mycobacterial and fungal infections [146]. Additionally, long-term immunosuppressive therapy can increase the risk of infections (table 2) [146]. Disease management includes optimising mucociliary clearance and antibiotic treatment in case of bacterial infections [146]. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CPA) is the most common form of pulmonary aspergillosis in sarcoidosis and it is estimated to complicate 3–12% of cases [148, 149]. In the largest study on CPA in sarcoidosis [150], pulmonary fibrosis was present in nearly 90%, and high occupational mould exposure was a risk factor for CPA. Co-infection with bacteria, especially *Pseudomonas aeruginosa*, was observed in 29% of patients. The survival rate, however, was comparable to that of a control group of sarcoidosis patients without *Aspergillus* infection, with 73% survival at 5 years, likely due to interventional radiology and antifungal treatment. However, complete recovery and long-term response were rare. A recent study on itraconazole treatment duration for CPA in other lung diseases showed better outcomes (*e.g.* reduced relapse rate) at 2 years when treatment lasted 12 months compared to 6 months [149].

Pulmonary hypertension

Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension (SAPH) is a rare disease manifestation, with a prevalence ranging from 3% in unselected sarcoidosis populations [151, 152] to 30% in patients with sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis [153] and 75–98% in lung transplant candidates [154–156]. The median onset of pulmonary hypertension after sarcoidosis diagnosis is significantly delayed, occurring 12–16 years later [157, 158]. SAPH can result from multiple and sometimes overlapping mechanisms, including pulmonary fibrosis, granulomatous vascular involvement, vessel compression by enlarged lymph nodes or fibrosing mediastinitis. In very rare cases, it may be linked to veno-occlusive disease [155]. SAPH has an estimated 5-year survival rate of 55% [157]. Predictors of worse outcomes include D_{LCO} <35% predicted, 6-min walk distance (6MWD) <300 m, mean pulmonary arterial pressure >40 mmHg and pulmonary vascular resistance ≥ 5 WU [158, 159]. Treatment options for SAPH are limited. Immunosuppressive medication should be part of the treatment regimen in case of active inflammation [155, 157]. Two double-blind, placebo-controlled trials showed that bosentan improves haemodynamics but does not affect 6MWD, while riociguat improves the time to clinical worsening and enhances exercise capacity [160, 161]. Lung transplantation may be an option for selected patients with SAPH, including those with end-stage fibrosis [154].

TABLE 2 Overview of different drugs and dosing used in pulmonary sarcoidosis

Drug	Dosage	Common side-effects	Monitoring	Comments	References
Prednisone	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg per day • Taper to ≤10 mg per day 	<ul style="list-style-type: none"> • Insomnia • Weight gain • Fatigue • Diabetes • Hypertension • Osteoporosis • Infections 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone density • Blood pressure • Serum glucose 	<ul style="list-style-type: none"> • Cumulative toxicity 	[167, 182–185]
Methotrexate	<ul style="list-style-type: none"> • 15–20 mg once a week • Folic acid the following day 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Fatigue • Infections • Leukopenia • Hepatotoxicity 	<ul style="list-style-type: none"> • Complete blood cell count • Hepatic and renal function testing 	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid in advanced kidney disease • Discuss reproductive health 	[167, 169, 186–189]
Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"> • 50–200 mg per day 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Diarrhoea • Leukopenia • Infections • Malignancy 	<ul style="list-style-type: none"> • Complete blood cell count • Hepatic function testing 	<ul style="list-style-type: none"> • Trough levels and toxic metabolites can be measured to guide dosing 	[169]
Leflunomide	<ul style="list-style-type: none"> • 10–20 mg per day 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Hepatotoxicity • Pulmonary toxicity • Neuropathy 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatic and renal function testing 	<ul style="list-style-type: none"> • Avoid in advanced kidney disease • Discuss reproductive health 	[170]
Mycophenolate mofetil	<ul style="list-style-type: none"> • 500–1500 mg twice daily 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoea • Leukopenia • Infections • Malignancy 	<ul style="list-style-type: none"> • Complete blood cell count 	<ul style="list-style-type: none"> • Less evidence than for other drugs • Discuss reproductive health 	[171]
Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> • 3–5 mg·kg⁻¹ initially, 2 weeks later, then once every 4–6 weeks • Intravenous[#] 	<ul style="list-style-type: none"> • Infections • Allergic reaction 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening for prior TB and hepatitis B/C • Checking vaccination status • Monitoring for allergic reactions • Contraindicated in: severe CHF (NYHA III/IV)[¶], demyelinating neurological disease, active TB, current infections 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergic reactions can be life threatening • Caution in recent malignancies 	[176–179, 181, 190]
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg every 1–2 weeks • Subcutaneous 	<ul style="list-style-type: none"> • Infections 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening for prior TB • Monitoring for allergic reactions • Contraindicated in: severe CHF (NYHA III/IV)[¶], demyelinating neurological disease, active TB, current infections 	<ul style="list-style-type: none"> • Caution in recent malignancies 	[178, 191, 192]

TB: tuberculosis; CHF: congestive heart failure; NYHA: New York Heart Association. For management of reproductive health, contraception and immunisations, we refer to the relevant summary of product characteristics. [#]: infliximab is also available as subcutaneous treatment; [¶]: discuss in multidisciplinary team if there is a cardiac indication for treatment. Adapted from [162].

Treatment and disease monitoring

When to treat?

Clinical assessment of patients with sarcoidosis is essential to obtain a comprehensive overview of the extent and severity of organ involvement. Treatment decisions are subsequently guided by potential risk of death, organ impairment and reduced quality of life, and balanced against the likelihood of disease remission and potential medication-related side-effects [162]. Treatment advice should be individualised and discussed with patients. In case of established organ impairment or a clear risk of irreversible damage or death, the potential consequences of withholding therapy are substantial and should be clearly communicated. In contrast, when organ impairment and clinical urgency are low, but with a high symptom burden, more weight can be given to the patient's perspective [163]. Overall, many patients with sarcoidosis do not require treatment; this particularly holds true for patients with LS and patients without impairment of organ function or quality of life [162].

Treatment of pulmonary sarcoidosis

The European Respiratory Society (ERS) guideline on treatment of sarcoidosis recommends treatment with glucocorticoids as first-line therapy in "high-risk" patients with substantial pulmonary involvement and elevated risk of serious outcome or persistent disability, but this recommendation is based on low quality of evidence [162]. The guideline suggests an initial treatment with 20 mg prednisone with a taper to ≤ 10 mg over time. After the publication of the guideline, a randomised controlled trial that compared treatment with 20 and 40 mg in treatment-naïve patients with pulmonary sarcoidosis tapered over 6 months [164] revealed neither differences in relapse rate or treatment failure nor in change in forced vital capacity (FVC) or adverse events, thereby reinforcing current guideline indications on using lower initial dosing. However, long-term complications of systemic corticosteroids are well known and may worsen quality of life [165]. The available evidence on the efficacy of inhaled corticosteroids is limited, with three small placebo-controlled trials not demonstrating an effect on symptoms or pulmonary function tests [162, 166]. As a consequence, inhaled corticosteroids are not generally recommended as therapy for pulmonary sarcoidosis [162].

Methotrexate, which is currently recommended as second-line therapy [162], has emerged as an effective first-line treatment option for symptomatic pulmonary sarcoidosis in a recently published trial [167]. This randomised open-label study comparing first-line treatment with methotrexate and prednisone showed a similar effect on FVC at 24 weeks, although the impact on FVC occurred more gradually in methotrexate compared to prednisone. The number of adverse effects was similar, although generally more transient in the methotrexate group, while the side-effect spectrum was clearly different [167]. The most frequent and persistent adverse events were fatigue (15%), nausea (13%) and abnormal liver function tests (12%) in the methotrexate group *versus* increased appetite (13%), weight gain (39%) and insomnia (16%) in the prednisone group. In this trial, 40 mg prednisone daily was tapered over time. As mentioned, a starting dose of 40 mg does not demonstrate superior clinical efficacy compared to 20 mg prednisone and adverse effects are comparable [164]. Therefore, 20 mg prednisone daily is advised if corticosteroids are preferred as initial therapy. If methotrexate is initiated as first-line therapy, a target dose of 15–20 mg methotrexate weekly is advised if tolerated, based on the mean daily dose of 20 mg in the trial [167].

The decision to initiate methotrexate or prednisone as first-line therapy for pulmonary sarcoidosis is a matter of shared decision making between healthcare provider and patient, taking personal preferences, time to clinical effect, comorbidities and potential side-effects into account (figure 3). Although this strategy has not been assessed in a clinical trial in pulmonary sarcoidosis, patients treated with first-line methotrexate and high symptom burden may benefit from a short course of add-on prednisone for rapid symptom relief [168]. Patients who require initial treatment tend to respond well to therapy: >90% of patients treated with initial 20 mg prednisone experienced disease resolution, improvement or stabilisation at 18 months [164] and only two out of 68 patients treated with first-line methotrexate required additional prednisone due to persistent disease activity in a 24-week treatment trial [167]. In patients with persistent disease activity despite first-line therapy, combination therapy with prednisone and methotrexate can be offered as a second-line treatment regimen. Although evidence is limited to low-quality studies, several other drugs have shown efficacy as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis (table 2). In a retrospective study, azathioprine was as effective as methotrexate in terms of steroid-sparing effect and FVC preservation [169]. More infections were seen with azathioprine, but other side-effects were comparable. Additionally, there are limited data on the efficacy of leflunomide and mycophenolate mofetil in sarcoidosis [162, 170, 171]. These therapies can therefore be considered as alternatives if methotrexate is not tolerated. Although hydroxychloroquine can be included as part of a second-line treatment regimen, it is rarely used as monotherapy for pulmonary involvement in clinical practice [162, 172].



Weigh and discuss factors that influence the decision to start treatment: symptom burden, lung function impairment, inflammatory activity, risk of (fibrotic) progression and potential medication-related side-effects

If treatment is indicated for pulmonary sarcoidosis:

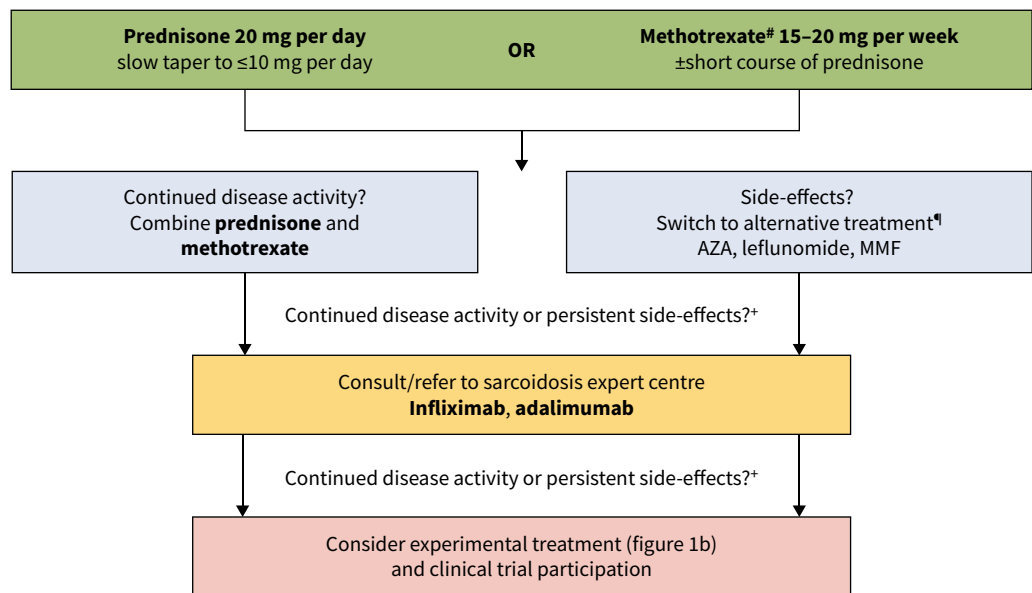


FIGURE 3 Proposed treatment schedule for pulmonary sarcoidosis. Methotrexate and prednisone monotherapy as first-line therapy are comparable with regard to effect on lung function but differ in onset of action and side-effects. The patient’s comorbidities and preferences, childbearing age, and family planning may further guide the shared selection of the appropriate first-line treatment. Of note, a short course (weeks) of prednisone may be added to initial methotrexate for patients who need rapid relief of symptoms. In case of continued disease, the alternative drug (prednisone or methotrexate) is added to the first-line regimen. If sarcoidosis is not well controlled with second-line therapy, a consultation with (or referral to) a sarcoidosis expert centre is recommended, before third-line therapy with anti-tumour necrosis factor (TNF) biologicals is started. Alternative immunosuppressive therapies for patients who have failed second-line therapy mentioned in the European Respiratory Society guideline are azathioprine (AZA), leflunomide, mycophenolate mofetil (MMF), rituximab and hydroxychloroquine, but evidence for their use is limited [162]. All patients with chronic pulmonary sarcoidosis that have continued disease or side-effects while on anti-TNF treatment should be treated at a sarcoidosis expert centre, e.g. in a clinical trial or with experimental treatment on a case-by-case basis. Management of severe or life-threatening extrapulmonary organ involvement may require higher prednisone dose. #: aim for 15–20 mg per week if tolerated; ¶: consider methotrexate if prednisone was used as first-line treatment; +: despite ameliorating measures. Image of human figures generated with AI (ChatGPT). Figure partially created using BioRender.com.

Monitoring and long-term management

Monitoring of patients with or without treatment is not standardised and depends on presentation, organ involvement and risk of progression. In patients without therapy, follow-up including lung function is advised every 3–12 months [67, 173]. For patients on therapy, the frequency of follow-up is usually 3–6 months. In patients with normal baseline values, annual testing of calcium, alkaline phosphatase and kidney function are advised by the ATS guideline to detect delayed onset of extrapulmonary sarcoidosis manifestations, while routine testing for cardiac or ocular involvement in asymptomatic patients after negative baseline screening is not recommended during follow-up [24].

In patients treated with corticosteroids for only 6 months, ~45% experience treatment failure or relapse [164]. It is therefore recommended to taper immunosuppression to the lowest effective maintenance dose, in order to sustain remission or disease stability and prevent disease relapse [67, 162, 174]. The duration of treatment should be tailored to the individual patient. Very few studies have tried to determine the optimal duration of first- and second-line therapy for pulmonary sarcoidosis, but 6–24 months is usually recommended based on expert opinion [67, 164, 174]. The optimal length of immunosuppression in sarcoidosis represents an important unmet research need [162]. A relapse during reduction or withdrawal of therapy can usually be managed by reintroducing the initial or lowest efficacious treatment [175].

Treatment of refractory pulmonary disease

We advise patients who have side-effects and/or active disease despite second-line treatment (refractory pulmonary sarcoidosis) to seek an opinion at a sarcoidosis expert centre to evaluate treatable traits, potential reasons for treatment failure and explore additional management options. Third-line treatment with anti-TNF biologicals infliximab or adalimumab should be offered to symptomatic patients with pulmonary sarcoidosis considered to be at increased risk for fatal or disabling complications, in whom second-line treatment is insufficient to control the disease (table 2) [162]. Several studies have confirmed a response to infliximab in refractory pulmonary sarcoidosis. Randomised trials have shown a significant improvement in FVC [176–178]. A Dutch study showed a particularly good improvement in FVC of 6.6% in the presence of high initial ¹⁸F-FDG uptake in the lung parenchyma [179]. However, relapses often occur when infliximab is discontinued [180]. Biosimilars of infliximab also seem effective [181] and can be considered for cost-effectiveness. Management of patients with continued disease activity despite treatment with infliximab or adalimumab or with intolerance to this therapy should include the consideration of experimental therapy and trial participation in a sarcoidosis expert centre (figure 3).

Management of cardiac and neurosarcoidosis

Management of cardiac and neurosarcoidosis may require a distinct approach compared to pulmonary sarcoidosis, for which we refer to the current ERS guideline [162]. Given the risk of serious, potentially life-threatening complications, referral to a sarcoidosis expert centre and involvement of a multidisciplinary team including cardiologists and neurologists is recommended.

Additional management strategies

Non-pharmacological treatment plays an important role in the comprehensive care of patients with sarcoidosis. The main goals are to achieve better symptom control and to improve quality of life. This particularly applies to non-organ-related manifestations such as fatigue and SFN, for which the effect of immunosuppressive drugs is often limited [163]. Another important step is the identification and appropriate management of comorbidities [193]. Subsequently, various non-pharmacological approaches should be considered, with patient preference and engagement playing a critical role to promote adherence and increase the chance of success [194]. Several studies of pulmonary rehabilitation, which consisted of supervised exercise training and breathing exercises, have shown improvements in quality of life, exercise capacity [195] and fatigue [196], although long-term effects have not been sufficiently studied [194]. Psychological methods can be used to target symptoms such as fatigue, anxiety and depression [194]. Online mindfulness-based cognitive therapy showed a significant and clinically relevant improvement in fatigue that was sustained at 3-month follow-up [197]. A health app for sarcoidosis-related fatigue is also undergoing testing [198]. Another important component is patient education. Patients expressed a strong need for more information about their own disease and to be involved in treatment decisions through shared decision making [122]. Patients should be made aware of the support available from patient organisations and peer support groups [194].

Future directions

Several key knowledge gaps persist in sarcoidosis. We currently lack biomarkers that predict disease progression, stratify patients by risk and guide treatment decisions. Nevertheless, novel techniques have identified promising biomarkers that need validation [199]. Approaches to cluster patients based on

endotypes [200] or phenotypes [64] could create more homogenous patient groups for biomarker research. Recently, a new CT classification of fibrotic and non-fibrotic phenotypes of sarcoidosis has been proposed as a basis for the possible definition of separate diseases phenotypes [201]. Future AI-based tools will certainly facilitate characterisation and quantification of lung involvement [202]. Our understanding of the immunological pathways driving persistence or resolution of disease remains limited, hindering the development of targeted therapies that shift persistent inflammation towards durable remission. Multiple targets have been suggested as potential therapy, including abnormal T-cell and macrophage activation, TNF- α , mTORC1 signalling, IFN- γ and other cytokines that signal through the JAK/STAT pathway, and immunomodulation by binding of efzofitmod to the neuropilin 2 receptor (figure 1b) [50, 54, 203–205]. A phase III randomised controlled trial investigating the effect efzofitmod in pulmonary sarcoidosis failed to meet its primary end-point in change of mean daily corticosteroid dose at week 48; its positive effect on quality of life measured with the King's Sarcoidosis Questionnaire-Lung score (a secondary outcome) merits further exploration [206]. Clinical trials to evaluate new compounds in sarcoidosis remain challenging due to the variation in disease manifestations, clinical behaviour and expression, as well as the lack of standardised measures to assess treatment response or definition of complete disease remission. As a field, we should strive to develop biomarkers to inform predictive and personalised disease management with better stratification of patients for care, research and optimisation of trial design, including better validated meaningful end-points.

Conclusion

Emerging imaging modalities and advances in genetics, when integrated with clinical characteristics, are beginning to enable more refined stratification and risk prediction in the heterogeneous population of patients with sarcoidosis. Improved understanding of disease pathogenesis has also facilitated the development of novel therapeutic approaches, with clinical trials now targeting specific pathways. There is a growing recognition that the current treatment algorithm requires revision, with an emphasis on minimising corticosteroid use and implementing more evidence-based therapies.

Acknowledgement: The authors would like to thank A.E. Odink (radiologist), B.J. Mathot (pulmonologist) and L.P. Priesterbach-Ackley (pathologist), all at Erasmus University Medical Center (Rotterdam, The Netherlands), for providing the CT and pathology images used in supplementary figure S1.

Conflict of interest: J.R. Miedema reports grants from Erasmus MC, Lexces Academy and Sarcoidosis.nl, consultancy fees from Boehringer Ingelheim, payment or honoraria for lectures, presentations, manuscript writing or educational events from Novartis, Boehringer Ingelheim and GSK, and a leadership role with the ILD Group of the Dutch National Respiratory Society. F. Bonella reports consultancy fees from Boehringer Ingelheim, Sanofi, Avalyn Pharma, Vicore and Savara Pharma, payment or honoraria for lectures, presentations, manuscript writing or educational events from Boehringer Ingelheim, Sanofi and Savara Pharma, payment for expert testimony from Vicore, support for attending meetings from Boehringer Ingelheim, Sanofi, Savara Pharma and ATyr, and is a member of the Editorial Board of the *European Respiratory Journal*. K. Buschulte reports consultancy fees from Boehringer Ingelheim and AstraZeneca, and payment or honoraria for lectures, presentations, manuscript writing or educational events from Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Chiesi and Apontis Pharma. D.A. Culver reports grants from the National Institutes of Health and Foundation for Sarcoidosis Research, consultancy fees from Merck and Boehringer Ingelheim, payment or honoraria for lectures, presentations, manuscript writing or educational events from Boehringer Ingelheim, support for attending meetings from aTyr and Foresee, participation on a data safety monitoring board or advisory board with Pliant, leadership roles with WASOG and AASOG, and receipt of equipment, materials, drugs, medical writing, gifts or other services from Boehringer Ingelheim. F. Jeny reports consultancy fees from Boehringer Ingelheim and support for attending meetings from Oxyvie. O.N. Obi reports grants from aTyr, Xentria, Novartis, Kinevant and Priovent Therapeutics Inc., consultancy fees from CSL Behring, Atheneum, KeyQuest Health Inc., DDB Health West, GLG Consulting and aTyr, support for attending meetings from Xentria, WASOG, aTyr and Priovent Therapeutics Inc., and a leadership role with the Foundation for Sarcoidosis Research and Ann Theodore Foundation. N.V. Rivera reports payment for expert testimony from Horizon Marie Skłodowska-Curie Actions Postdoctoral Fellowships and National Institutes of Health Review Panel, support for attending meetings from the Swedish Heart-Lung Foundation, leadership roles with the American Society of Human Genetics, International Society of Genetic Epidemiology and Foundation of Sarcoidosis Research, and was Chair of the WASOG 2023 Congress. P. Spagnolo reports grants from PPM Services, Roche, Boehringer Ingelheim and Chiesi, consultancy fees from PPM Services and Novartis, payment or honoraria for lectures, presentations, manuscript writing or educational events from Boehringer Ingelheim, support for attending meetings from PPM Services, participation on a data safety monitoring board or advisory board with AstraZeneca, CSL Behring, Trevi, MSD, Novartis and Structure Therapeutics, and the following financial (or non-financial) interests: spouse is an employee of AstraZeneca; P. Spagnolo is a member of the Editorial Board of the *European*

Respiratory Journal. M. Veltkamp reports grants from Lexces Academy, consultancy fees from Boehringer Ingelheim, payment or honoraria for lectures, presentations, manuscript writing or educational events from aTyr Pharma, Boehringer Ingelheim and Chiesi Pharmaceuticals, support for attending meetings from WASOG and the European Respiratory Society, and participation on a data safety monitoring board or advisory board with Xentria. M.S. Wijsenbeek reports grants from AstraZeneca/Daiichi, Boehringer Ingelheim, Erasmus MC, Hoffmann-La Roche, Sarcoidosis.nl, The Dutch Lung Foundation, The Dutch Pulmonary Fibrosis Patients Association, The Netherlands Organization for Health Research and Development and The Thorax Foundation, consultancy fees from Agomab, Amgen, AstraZeneca, Avalyn Pharma, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Calluna, Chiesi, CSL Behring, Galapagos, Galecto, GSK, Hoffmann-La Roche, Horizon Therapeutics, Kinevant Sciences, MSD, Molecure, NeRRe Therapeutics, Novartis, Pulmongene, PureTech Health, Trevi and Vicore, payment or honoraria for lectures, presentations, manuscript writing or educational events from Avalyn Pharma, Boehringer Ingelheim, Sanofi, CSL Behring and Novartis, support for attending meetings from Avalyn, Boehringer Ingelheim, GSK and Hoffmann-La Roche, leadership roles with the ILD assembly of the European Respiratory Society, Netherlands Respiratory Society, European Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Related Disorders Federation, European Reference Network for Rare Lung Diseases and the Dutch Lung Fibrosis and Sarcoidosis Patient Associations, and is an Associate Editor of the *European Respiratory Journal*.

References

- 1 Cozier YC, Arkema EV. Epidemiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2024; 45: 1–13.
- 2 Yoon HY, Kim HM, Kim YJ, *et al.* Prevalence and incidence of sarcoidosis in Korea: a nationwide population-based study. *Respir Res* 2018; 19: 158.
- 3 Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, *et al.* Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* 2016; 48: 1690–1699.
- 4 Baughman RP, Field S, Costabel U, *et al.* Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1244–1252.
- 5 Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, *et al.* Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017; 50: 602419.
- 6 Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of sarcoidosis and its management. *N Engl J Med* 2021; 385: 1018–1032.
- 7 Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, *et al.* Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234–241.
- 8 Rubio-Rivas M, Corbella X, Mana J. Elderly sarcoidosis: a comparative study from a 42-year single-centre experience. *Respir Med* 2019; 152: 1–6.
- 9 Dehara M, Sachs MC, Grunewald J, *et al.* Modifiable lifestyle risk factors for sarcoidosis: a nested case-control study. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00492–2022.
- 10 Harada K, Hagiya H, Koyama T, *et al.* Trends in sarcoidosis mortality rate in Japan from 2001 to 2020: a population-based study. *Respir Med* 2022; 196: 106828.
- 11 Harper LJ, Gerke AK, Wang XF, *et al.* Income and other contributors to poor outcomes in U.S. patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 955–964.
- 12 Rabin DL, Richardson MS, Stein SR, *et al.* Sarcoidosis severity and socioeconomic status. *Eur Respir J* 2001; 18: 499–506.
- 13 Raza FA, Kumar S, Mohammad A, *et al.* Shifting temporal trends and disparities in sarcoidosis mortality in the United States: a retrospective analysis from 1999 to 2020. *PLoS One* 2025; 20: e0317237.
- 14 Tan MC, Yeo YH, Mirza N, *et al.* Trends and disparities in cardiovascular death in sarcoidosis: a population-based retrospective study in the United States from 1999 to 2020. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e031484.
- 15 Lenz TL. HLA genes: a hallmark of functional genetic variation and complex evolution. *Methods Mol Biol* 2024; 169: 1–18.
- 16 Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 696–702.
- 17 Levin AM, Adrianto I, Datta I, *et al.* Association of HLA-DRB1 with sarcoidosis susceptibility and progression in African Americans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015; 53: 206–216.
- 18 Fischer A, Ellinghaus D, Nutsua M, *et al.* Identification of immune-relevant factors conferring sarcoidosis genetic risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 727–736.
- 19 Adrianto I, Lin CP, Hale JJ, *et al.* Genome-wide association study of African and European Americans implicates multiple shared and ethnic specific loci in sarcoidosis susceptibility. *PLoS One* 2012; 7: e43907.
- 20 Rivera NV, Ronninger M, Shchetynsky K, *et al.* High-density genetic mapping identifies new susceptibility variants in sarcoidosis phenotypes and shows genomic-driven phenotypic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1008–1022.
- 21 Horton R, Wilming L, Rand V, *et al.* Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 889–899.
- 22 Karakaya B, Veltkamp M, van Moorsel CHM, *et al.* Disease relapse rate from long-term follow-up data in Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 1026–1028.

- 23 Liao SY, Maier LA, Fingerlin TE. Genome and transcriptome-wide association study of fibrotic sarcoidosis in European Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 334–337.
- 24 Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: e26–e51.
- 25 Pagan AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. *Annu Rev Immunol* 2018; 36: 639–665.
- 26 Bardinas F, Morera J, Fite E, et al. Seasonal clustering of sarcoidosis. *Lancet* 1989; 2: 455–456.
- 27 Brito-Zeron P, Kostov B, Superville D, et al. Geoepidemiological big data approach to sarcoidosis: geographical and ethnic determinants. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 1052–1064.
- 28 Webber MP, Yip J, Zeig-Owens R, et al. Post-9/11 sarcoidosis in WTC-exposed firefighters and emergency medical service workers. *Respir Med* 2017; 132: 232–237.
- 29 Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, et al. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *Eur Respir J* 2010; 35: 1088–1097.
- 30 Graff P, Larsson J, Bryngelsson IL, et al. Sarcoidosis and silica dust exposure among men in Sweden: a case-control study. *BMJ Open* 2020; 10: e038926.
- 31 Liu H, Patel D, Welch AM, et al. Association between occupational exposures and sarcoidosis: an analysis from death certificates in the United States, 1988–1999. *Chest* 2016; 150: 289–298.
- 32 Mustafa AM, Psoter KJ, Koehler K, et al. The association between air pollution and lung function in sarcoidosis and implications for health disparities. *Chest* 2025; 167: 507–517.
- 33 Kim SE, Assayag D, Broerman M, et al. Particulate matter associations with lung function in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 211: 1846–1854.
- 34 Konigsberg IR, Maier LA, Yang IV. Epigenetics and sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210076.
- 35 Beijer E, Seldenrijk K, Meek B, et al. Detection of *Cutibacterium acnes* in granulomas of patients with either hypersensitivity pneumonitis or vasculitis reveals that its presence is not unique for sarcoidosis. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00930-2020.
- 36 Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* 2012; 25: 1284–1297.
- 37 Oswald-Richter KA, Culver DA, Hawkins C, et al. Cellular responses to mycobacterial antigens are present in bronchoalveolar lavage fluid used in the diagnosis of sarcoidosis. *Infect Immun* 2009; 77: 3740–3748.
- 38 Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992; 339: 1012–1015.
- 39 Greaves SA, Ravindran A, Santos RG, et al. CD4⁺ T cells in the lungs of acute sarcoidosis patients recognize an *Aspergillus nidulans* epitope. *J Exp Med* 2021; 218: e20210785.
- 40 Grunewald J, Kaiser Y, Ostadkarampour M, et al. T-cell receptor–HLA-DRB1 associations suggest specific antigens in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2016; 47: 898–909.
- 41 Miedema J, Nunes H. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27: 439–447.
- 42 Spagnolo P, Culver DA. More evidence that sarcoidosis is a host disease, and the identity of the aetiological triggers is irrelevant. *Eur Respir J* 2024; 64: 2402051.
- 43 Arkema EV, Sachs MC, Dominicus A, et al. Inflammatory plasma protein levels are elevated years before sarcoidosis diagnosis: a nested case–control study in Sweden. *Eur Respir J* 2024; 64: 2400277.
- 44 Busuttill A, Weigt SS, Keane MP, et al. CXCR3 ligands are augmented during the pathogenesis of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2009; 34: 676–686.
- 45 Schnerch J, Prasse A, Vlachakis D, et al. Functional Toll-like receptor 9 expression and CXCR3 ligand release in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 55: 749–757.
- 46 Wiken M, Grunewald J, Eklund A, et al. Higher monocyte expression of TLR2 and TLR4, and enhanced pro-inflammatory synergy of TLR2 with NOD2 stimulation in sarcoidosis. *J Clin Immunol* 2009; 29: 78–89.
- 47 Linke M, Pham HT, Katholnig K, et al. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. *Nat Immunol* 2017; 18: 293–302.
- 48 Fehrenbach H, Zissel G, Goldmann T, et al. Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor- α in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 421–428.
- 49 Lepzien R, Liu S, Czarnewski P, et al. Monocytes in sarcoidosis are potent tumour necrosis factor producers and predict disease outcome. *Eur Respir J* 2021; 58: 2003468.
- 50 Miedema J, Cinetto F, Smed-Sorensen A, et al. The immunopathogenesis of sarcoidosis. *J Autoimmun* 2024; 149: 103247.
- 51 Prasse A, Georges CG, Biller H, et al. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 241–248.
- 52 Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-gamma production in sarcoid lungs. *J Immunol* 2001; 166: 642–649.
- 53 Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H, et al. Analysis of intracellular cytokines in CD4⁺ and CD8⁺ lung and blood T cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 115–121.

- 54 Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, *et al.* Tofacitinib treatment and molecular analysis of cutaneous sarcoidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 2540–2546.
- 55 Hu X, Li J, Fu M, *et al.* The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 402.
- 56 Broos CE, Koth LL, van Nimwegen M, *et al.* Increased T-helper 17.1 cells in sarcoidosis mediastinal lymph nodes. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701124.
- 57 Ramstein J, Broos CE, Simpson LJ, *et al.* IFN-gamma-producing T-helper 17.1 cells are increased in sarcoidosis and are more prevalent than T-helper type 1 cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1281–1291.
- 58 Broos CE, van Nimwegen M, In 't Veen JC, *et al.* Decreased cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 expression on regulatory T cells and Th17 cells in sarcoidosis: double trouble? *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 763–765.
- 59 Broos CE, van Nimwegen M, Kleinjan A, *et al.* Impaired survival of regulatory T cells in pulmonary sarcoidosis. *Respir Res* 2015; 16: 108.
- 60 Kumari R, Chakraborty S, Jain R, *et al.* Inhibiting OX40 restores regulatory T-cell function and suppresses inflammation in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2021; 160: 969–982.
- 61 Sati S, Huang J, Kersh AE, *et al.* Recruitment of CXCR4⁺ type 1 innate lymphoid cells distinguishes sarcoidosis from other skin granulomatous diseases. *J Clin Invest* 2024; 134: e178711.
- 62 Bauer L, Muller LJ, Volkens SM, *et al.* Follicular helper-like T cells in the lung highlight a novel role of B cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 1403–1417.
- 63 Krausgruber T, Redl A, Barreca D, *et al.* Single-cell and spatial transcriptomics reveal aberrant lymphoid developmental programs driving granuloma formation. *Immunity* 2023; 56: 289–306.
- 64 Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, *et al.* Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1700991.
- 65 Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, *et al.* Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–1889.
- 66 Van Woensel J, Koopman B, Schiefer M, *et al.* Organ involvement in newly diagnosed sarcoidosis patients in the Netherlands: the first large European multicentre prospective study. *Respir Med* 2024; 226: 107608.
- 67 Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, *et al.* BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2021; 76: 4–20.
- 68 Iriarte A, Rubio-Rivas M, Villalba N, *et al.* Clinical features and outcomes of asymptomatic pulmonary sarcoidosis. A comparative cohort study. *Respir Med* 2020; 169: 105998.
- 69 Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 307–312.
- 70 Lhote R, Annesi-Maesano I, Nunes H, *et al.* Clinical phenotypes of extrapulmonary sarcoidosis: an analysis of a French, multi-ethnic, multicentre cohort. *Eur Respir J* 2021; 57: 2001160.
- 71 Tavee J. Peripheral neuropathy in sarcoidosis. *J Neuroimmunol* 2022; 368: 577864.
- 72 Sider L, Horton ES. Hilar and mediastinal adenopathy in sarcoidosis as detected by computed tomography. *J Thorac Imaging* 1990; 5: 77–80.
- 73 Zappala CJ, Desai SR, Copley SJ, *et al.* Accuracy of individual variables in the monitoring of long-term change in pulmonary sarcoidosis as judged by serial high-resolution CT scan data. *Chest* 2014; 145: 101–107.
- 74 Hennebicque AS, Nunes H, Brillet PY, *et al.* CT findings in severe thoracic sarcoidosis. *Eur Radiol* 2005; 15: 23–30.
- 75 Gawne-Cain ML, Hansell DM. The pattern and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis: a CT study. *Clin Radiol* 1996; 51: 263–267.
- 76 Calandriello L, Walsh SLF. Imaging for sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 417–436.
- 77 Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, *et al.* Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J* 2012; 40: 750–765.
- 78 Nunes H, Humbert M, Capron F, *et al.* Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006; 61: 68–74.
- 79 Donnelly R, McDermott M, McManus G, *et al.* Meta-analysis of [¹⁸F]FDG-PET/CT in pulmonary sarcoidosis. *Eur Radiol* 2025; 35: 2222–2232.
- 80 von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, *et al.* Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2457–2464.
- 81 Gupta D, Dadhwal DS, Agarwal R, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 2014; 146: 547–556.
- 82 Agarwal R, Aggarwal A, Gupta D. Efficacy and safety of conventional transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2013; 58: 683–693.
- 83 Shorr A, Torrington K, Hnatiuk O. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest* 2001; 120: 109–114.

- 84 Hantschel M, Eberhardt R, Petermann C, *et al.* Diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in patients with sarcoidosis in a prospective, randomized, multicentre cross-over trial. *J Clin Med* 2021; 10: 5686.
- 85 Aragaki-Nakahodo AA, Baughman RP, Shipley RT, *et al.* The complimentary role of transbronchial lung cryobiopsy and endobronchial ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med* 2017; 131: 65–69.
- 86 Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, *et al.* Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170012.
- 87 Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, *et al.* Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1524–1530.
- 88 Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 167–172.
- 89 Zhou Y, Gerke AK, Lower EE, *et al.* The impact of demographic disparities in the presentation of sarcoidosis: a multicenter prospective study. *Respir Med* 2021; 187: 106564.
- 90 Te HS, Perlman DM, Shenoy C, *et al.* Clinical characteristics and organ system involvement in sarcoidosis: comparison of the University of Minnesota Cohort with other cohorts. *BMC Pulm Med* 2020; 20: 155.
- 91 Iwai K, Tachibana T, Takemura T, *et al.* Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 372–376.
- 92 Webb M, Conway KS, Ishikawa M, *et al.* Cardiac involvement in sarcoidosis deaths in Wayne County, Michigan: a 20-year retrospective study. *Acad Forensic Pathol* 2018; 8: 718–728.
- 93 Hu X, Carmona EM, Yi ES, *et al.* Causes of death in patients with chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 33: 275–280.
- 94 Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, *et al.* Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation* 2015; 131: 624–632.
- 95 Kawai H, Sarai M, Kato Y, *et al.* Diagnosis of isolated cardiac sarcoidosis based on new guidelines. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 2662–2671.
- 96 Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, *et al.* Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 875–881.
- 97 Fussner LA, Karlstedt E, Hodge DO, *et al.* Management and outcomes of cardiac sarcoidosis: a 20-year experience in two tertiary care centres. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1713–1720.
- 98 Nery PB, Mc Ardle BA, Redpath CJ, *et al.* Prevalence of cardiac sarcoidosis in patients presenting with monomorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 364–374.
- 99 Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, *et al.* Challenges in cardiac and pulmonary sarcoidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1878–1901.
- 100 Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, *et al.* HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1305–1323.
- 101 Lehtonen J, Uusitalo V, Poyhonen P, *et al.* Cardiac sarcoidosis: phenotypes, diagnosis, treatment, and prognosis. *Eur Heart J* 2023; 44: 1495–1510.
- 102 Ekstrom K, Lehtonen J, Nordenswan HK, *et al.* Sudden death in cardiac sarcoidosis: an analysis of nationwide clinical and cause-of-death registries. *Eur Heart J* 2019; 40: 3121–3128.
- 103 Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K, *et al.* Outcome of cardiac sarcoidosis presenting with high-grade atrioventricular block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11: e006145.
- 104 Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, *et al.* Outcomes in patients with high-degree atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2015; 115: 505–509.
- 105 Cheng RK, Kittleson MM, Beavers CJ, *et al.* Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2024; 149: e1197–e1216.
- 106 Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Lancellotti P, *et al.* A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 298–319.
- 107 Murtagh G, Laffin LJ, Beshai JF, *et al.* Prognosis of myocardial damage in sarcoidosis patients with preserved left ventricular ejection fraction: risk stratification using cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e003738.
- 108 Blankstein R, Osborne M, Naya M, *et al.* Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 329–336.
- 109 Aitken M, Davidson M, Chan MV, *et al.* Prognostic value of cardiac MRI and FDG PET in cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2023; 307: e222483.
- 110 Okafor J, Khattar R, Kouranos V, *et al.* Role of serial ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in determining the therapeutic efficacy of immunosuppression and clinical outcome in patients with cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2024; 35: 101842.

- 111 Terasaki F, Azuma A, Anzai T, *et al.* JCS 2016 guideline on diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis – digest version. *Circ J* 2019; 83: 2329–2388.
- 112 Judson MA, Costabel U, Drent M, *et al.* The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: an update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 19–27.
- 113 Ribeiro Neto ML, Jellis CL, Cremer PC, *et al.* Cardiac sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2024; 45: 105–118.
- 114 Castrichini M, Agboola KM, Vyas H, *et al.* Cardiac sarcoidosis mimickers: genetic testing in undifferentiated inflammatory cardiomyopathies. *Circ Genom Precis Med* 2023; 16: 478–479.
- 115 Ezzeddine FM, Kapa S, Rosenbaum A, *et al.* Electrogram-guided endomyocardial biopsy yield in patients with suspected cardiac sarcoidosis and relation to outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021; 32: 2486–2495.
- 116 Culver DA, Ribeiro Neto ML, Moss BP, *et al.* Neurosarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 499–513.
- 117 Carlson ML, White JR, Espahbodi M, *et al.* Cranial base manifestations of neurosarcoidosis: a review of 305 patients. *Otol Neurotol* 2015; 36: 156–166.
- 118 Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2016; 16: 220.
- 119 Nozaki K, Scott TF, Sohn M, *et al.* Isolated neurosarcoidosis: case series in 2 sarcoidosis centers. *Neurologist* 2012; 18: 373–377.
- 120 Stern BJ, Royal W, Gelfand JM, *et al.* Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1546–1553.
- 121 Harper LJ, Farver CF, Yadav R, *et al.* A framework for exclusion of alternative diagnoses in sarcoidosis. *J Autoimmun* 2024; 149: 103288.
- 122 Moor CC, van Manen MJG, van Hagen PM, *et al.* Needs, perceptions and education in sarcoidosis: a live interactive survey of patients and partners. *Lung* 2018; 196: 569–575.
- 123 Obi ON, Polite PY, Fish KM, *et al.* A snapshot of United States sarcoidosis patients and their perceived disease impact: results of the Sarcoidosis Research Institute Survey. *Lung* 2025; 203: 31.
- 124 Voortman M, Hendriks CMR, Elfferich MDP, *et al.* The burden of sarcoidosis symptoms from a patient perspective. *Lung* 2019; 197: 155–161.
- 125 Korenromp IHE, Heijnen CJ, Vogels OJM, *et al.* Characterization of chronic fatigue in patients with sarcoidosis in clinical remission. *Chest* 2011; 140: 441–447.
- 126 De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, *et al.* Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol* 2004; 9: 279–291.
- 127 Michielsen HJ, Peros-Golubicic T, Drent M, *et al.* Relationship between symptoms and quality of life in a sarcoidosis population. *Respiration* 2007; 74: 401–405.
- 128 Hendriks C, Drent M, De Kleijn W, *et al.* Everyday cognitive failure and depressive symptoms predict fatigue in sarcoidosis: a prospective follow-up study. *Respir Med* 2018; 138S: S24–S30.
- 129 Fleischer M, Hinz A, Brähler E, *et al.* Factors associated with fatigue in sarcoidosis. *Respir Care* 2014; 59: 1086–1094.
- 130 Mari PV, Pasciuto G, Siciliano M, *et al.* Obstructive sleep apnea in sarcoidosis and impact of CPAP treatment on fatigue. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2020; 37: 169–178.
- 131 Ataoglu O, Annakkaya AN, Arbak PM, *et al.* Clinical and polysomnographic evaluation of sleep-related breathing disorders in patients with sarcoidosis. *Sleep Breath* 2022; 26: 1847–1855.
- 132 Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J* 2012; 40: 255–263.
- 133 Raasing LRM, Vogels OJM, Veltkamp M, *et al.* Current view of diagnosing small fiber neuropathy. *J Neuromuscul Dis* 2021; 8: 185–207.
- 134 Bakkers M, Merkies IS, Lauria G, *et al.* Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009; 73: 1142–1148.
- 135 Moor CC, Gur-Demirel Y, Koudstaal T, *et al.* Sexual dysfunction in patients with sarcoidosis. *Chest* 2024; 166: 1473–1475.
- 136 Devigili G, Cazzato D, Lauria G. Clinical diagnosis and management of small fiber neuropathy: an update on best practice. *Expert Rev Neurother* 2020; 20: 967–980.
- 137 Hoitsma E, De Vries J, Drent M. The small fiber neuropathy screening list: construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respir Med* 2011; 105: 95–100.
- 138 Baughman RP, Nagai S, Balter M, *et al.* Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 56–64.
- 139 Foreman MG, Mannino DM, Kamugisha L, *et al.* Hospitalization for patients with sarcoidosis: 1979–2000. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 124–129.
- 140 Gerke AK, Yang M, Tang F, *et al.* Increased hospitalizations among sarcoidosis patients from 1998 to 2008: a population-based cohort study. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 19.
- 141 Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, *et al.* Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 204–211.

- 142 Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29: 119–127.
- 143 Rabin DL, Thompson B, Brown KM, et al. Sarcoidosis: social predictors of severity at presentation. *Eur Respir J* 2004; 24: 601–608.
- 144 Fernandez-Ramon R, Gaitan-Valdizan JJ, Gonzalez-Mazon I, et al. Systemic treatment in sarcoidosis: experience over two decades. *Eur J Intern Med* 2023; 108: 60–67.
- 145 Bandyopadhyay D, Mirsaeidi MS. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 230085.
- 146 Gupta R, Judson MA, Baughman RP. Management of advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 495–506.
- 147 Jeny F, Valeyre D, Lower EE, et al. Advanced pulmonary sarcoidosis. *J Autoimmun* 2025; 152: 103397.
- 148 Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 621–626.
- 149 Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, et al. Efficacy of 12-months oral itraconazole versus 6-months oral itraconazole to prevent relapses of chronic pulmonary aspergillosis: an open-label, randomised controlled trial in India. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1052–1061.
- 150 Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602396.
- 151 Huitema MP, Bakker ALM, Mager JJ, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in pulmonary sarcoidosis: the first large European prospective study. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900897.
- 152 Pabst S, Grohe C, Skowasch D. Prevalence of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: cumulative analysis of two PULSAR studies. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902223.
- 153 Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J* 2011; 38: 1368–1373.
- 154 Le Pavec J, Valeyre D, Gazengel P, et al. Lung transplantation for sarcoidosis: outcome and prognostic factors. *Eur Respir J* 2021; 58: 2003358.
- 155 Savale L, Huitema M, Shlobin O, et al. WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210165.
- 156 Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783–788.
- 157 Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700465.
- 158 Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, et al. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901747.
- 159 Gayen SK, Baughman RP, Nathan SD, et al. Pulmonary hemodynamics and transplant-free survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *Pulm Circ* 2023; 13: e12297.
- 160 Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest* 2014; 145: 810–817.
- 161 Baughman RP, Shlobin OA, Gupta R, et al. Riociguat for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results of a 1-year double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2022; 161: 448–457.
- 162 Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004079.
- 163 Wijnsbeek MS, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015; 36: 751–767.
- 164 Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, et al. High-dose (40 mg) versus low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial). *Eur Respir J* 2023; 62: 2300198.
- 165 Judson MA, Chaudhry H, Louis A, et al. The effect of corticosteroids on quality of life in a sarcoidosis clinic: the results of a propensity analysis. *Respir Med* 2015; 109: 526–531.
- 166 Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1301–1307.
- 167 Kahlmann V, Janssen Bonas M, Moor CC, et al. First-line treatment of pulmonary sarcoidosis with prednisone or methotrexate. *N Engl J Med* 2025; 393: 231–242.
- 168 Baughman RP, Lower EE. Methotrexate as initial therapy for symptomatic pulmonary sarcoidosis? *N Engl J Med* 2025; 393: 303–305.
- 169 Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013; 144: 805–812.
- 170 Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43–48.
- 171 Hamzeh N, Voelker A, Forssen A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med* 2014; 108: 1663–1669.

- 172 Vermeer B, Veltkamp M, Raasing LRM, *et al.* Hydroxychloroquine monotherapy in sarcoidosis: Indications, efficacy, and side effects. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2024; 41: e2024039.
- 173 Belperio JA, Shaikh F, Abtin FG, *et al.* Diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis: a review. *JAMA* 2022; 327: 856–867.
- 174 American Thoracic Society, European Respiratory Society and World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. 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.
- 175 Baughman RP, Lower EE. Frequency of acute worsening events in fibrotic pulmonary sarcoidosis patients. *Respir Med* 2013; 107: 2009–2013.
- 176 Baughman RP, Drent M, Kavuru M, *et al.* Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795–802.
- 177 Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, *et al.* A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 201–208.
- 178 Bechman K, Biddle K, Miracle A, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy of biologic and targeted synthetic therapies in sarcoidosis. *Thorax* 2025; 80: 702–710.
- 179 Vorselaars AD, Crommelin HA, Deneer VH, *et al.* Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur Respir J* 2015; 46: 175–185.
- 180 Vorselaars AD, Verwoerd A, van Moorsel CH, *et al.* Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 602–609.
- 181 Schimmelpennink MC, Vorselaars ADM, van Beek FT, *et al.* Efficacy and safety of infliximab biosimilar Inflectra in severe sarcoidosis. *Respir Med* 2018; 138S: S7–S13.
- 182 Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 609–614.
- 183 Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, *et al.* British Thoracic Society sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238–247.
- 184 James DG, Carstairs LS, Trowell J, *et al.* Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; 2: 526–528.
- 185 Rossides M, Kullberg S, Eklund A, *et al.* Risk of first and recurrent serious infection in sarcoidosis: a Swedish register-based cohort study. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000767.
- 186 Fang C, Zhang Q, Wang N, *et al.* Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: a single center real-world study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 217–227.
- 187 Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 846–851.
- 188 Rossides M, Kullberg S, Di Giuseppe D, *et al.* Infection risk in sarcoidosis patients treated with methotrexate compared to azathioprine: a retrospective ‘target trial’ emulated with Swedish real-world data. *Respirology* 2021; 26: 452–460.
- 189 Baughman RP, Cremers JP, Harmon M, *et al.* Methotrexate in sarcoidosis: hematologic and hepatic toxicity encountered in a large cohort over a six year period. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2020; 37: e2020001.
- 190 Adler BL, Wang CJ, Bui TL, *et al.* Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: a systematic review of efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48: 1093–1104.
- 191 Minnis PA, Poland M, Keane MP, *et al.* Adalimumab for refractory pulmonary sarcoidosis. *Ir J Med Sci* 2016; 185: 969–971.
- 192 Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, *et al.* Efficacy results of a 52-week trial of adalimumab in the treatment of refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 46–54.
- 193 Moor CC, Kahlmann V, Culver DA, *et al.* Comprehensive care for patients with sarcoidosis. *J Clin Med* 2020; 9: 390.
- 194 Moor CC, Obi ON, Kahlmann V, *et al.* Quality of life in sarcoidosis. *J Autoimmun* 2024; 149: 103123.
- 195 Strookappe B, Saketkoo LA, Elfferich M, *et al.* Physical activity and training in sarcoidosis: review and experience-based recommendations. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 1057–1068.
- 196 Marcellis R, Van der Veeke M, Mesters I, *et al.* Does physical training reduce fatigue in sarcoidosis? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32: 53–62.
- 197 Kahlmann V, Moor CC, van Helmond SJ, *et al.* Online mindfulness-based cognitive therapy for fatigue in patients with sarcoidosis (TIRED): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 265–272.
- 198 Chandler J, Christon LM, Benfield K, *et al.* Design and rationale of a pilot randomized clinical trial investigating the use of a mHealth app for sarcoidosis-associated fatigue. *Contemp Clin Trials Commun* 2023; 32: 101062.
- 199 Jbeli AH, Crouser ED, Bhargava M. Deciphering sarcoidosis immunopathogenesis through systems biology. *Curr Opin Pulm Med* 2025; 31: 526–533.
- 200 Vukmirovic M, Yan X, Gibson KF, *et al.* Transcriptomics of bronchoalveolar lavage cells identifies new molecular endotypes of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021; 58: 2002950.

- 201 Desai SR, Sivarasan N, Johannson KA, *et al.* High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir Med* 2024; 12: 409–418.
- 202 Wells AU, Walsh SLF. Quantitative computed tomography and machine learning: recent data in fibrotic interstitial lung disease and potential role in pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2022; 28: 492–497.
- 203 Culver DA, Aryal S, Barney J, *et al.* Efizofitmod for the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2023; 163: 881–890.
- 204 Damsky W, Wang A, Kim DJ, *et al.* Inhibition of type 1 immunity with tofacitinib is associated with marked improvement in longstanding sarcoidosis. *Nat Commun* 2022; 13: 3140.
- 205 Redl A, Doberer K, Unterluggauer L, *et al.* Efficacy and safety of mTOR inhibition in cutaneous sarcoidosis: a single-centre trial. *Lancet Rheumatol* 2024; 6: e81–e91.
- 206 aTyr Pharma. aTyr Pharma presents additional findings from phase 3 EFZO-FIT study in late-breaking oral abstract at the European Respiratory Society (ERS) Congress 2025. 2025. <https://investors.atyrpharma.com/news-releases/news-release-details/atyr-pharma-presents-additional-findings-phase-3-efzo-fittm> Date last accessed: 7 November 2025.



Sarkoidose: ein aktueller Überblick

Jelle R. Miedema¹, Francesco Bonella², Katharina Buschulte³, Daniel A. Culver⁴, Florence Jenys⁵,
Ogugua Ndili Obi⁶, Natalia V. Rivera^{7,8}, Paolo Spagnolo⁹, Marcel Veltkamp^{10,11} und
Marlies Wijsenbeek¹

¹Zentrum für Exzellenz für interstitielle Lungenerkrankungen und Sarkoidose, Mitglied des Europäischen Referenznetzwerks Lunge, Abteilung für Atemwegsmedizin, Erasmus Universitätsklinikum Rotterdam, Niederlande. ²Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Mitglied des Europäischen Referenznetzwerks Lunge, Abteilung für Pneumologie, Ruhrlandklinik Universitätsklinikum, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland. ³Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Pneumologie und respiratorische Intensivmedizin, Mitglied des Europäischen Referenznetzwerks Lunge, Thoraxklinik, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland. ⁴Abteilung für Pneumologie und Intensivmedizin, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA. ⁵Abteilung für Pneumologie, AP-HP, Universitätsklinikum Avicenne, INSERM UMR 1272, Mitglied des Europäischen Referenznetzwerks Lunge, Universität Sorbonne Paris Nord, Bobigny, Frankreich. ⁶Abteilung für Pneumologie, Intensivmedizin und Schlafmedizin, Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville, NC, USA. ⁷Abteilung für Immunologie und Atemwegsmedizin, Abteilung für Medizin Solna, Karolinska Institutet, Karolinska-Universitätskrankenhaus, Solna, Schweden. ⁸Zentrum für Molekulare Medizin, Karolinska Universitätskrankenhaus, Stockholm, Schweden. ⁹Einheit für Atemwegserkrankungen, Abteilung für Herz-, Thorax-, Gefäßwissenschaften und öffentliche Gesundheit, Mitglied des Europäischen Referenznetzwerks Lunge, Universität Padua, Padua, Italien. ¹⁰ILD Center of Excellence, Mitglied des European Reference Network-Lung, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, Niederlande. ¹¹Abteilung für Herz und Lunge, Universitätsklinikum Utrecht, Utrecht, Niederlande.

Korrespondierende Autorin: Marlies Wijsenbeek (m.wijsenbeek-lourens@erasmusmc.nl)



Teilbarer Abstract (@ERSpublications)

Die Sarkoidose ist eine komplexe, heterogene Erkrankung, die eine individualisierte Behandlung erfordert. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und zu Therapien erfordern überarbeitete Behandlungsstrategien, einen reduzierten Kortikosteroideinsatz und bessere Biomarker, um die Behandlung anzupassen und die Behandlungsergebnisse zu verbessern. <https://bit.ly/4hLimkZ>

Zitieren Sie diesen Artikel wie folgt: Miedema JR, Bonella F, Buschulte K, et al. Sarkoidose: ein aktueller Überblick. Eur Respir J 2026; 67: 2501324 [DOI: 10.1183/13993003.01324-2025].

Copyright © Die Autoren 2026. Für
Vervielfältigungsrechte und
Genehmigungen kontaktieren Sie bitte
permissions@ersnet.org

Eingegangen: 27. Juni 2025
Angenommen: 25. Oktober 2025

Abstrakt

Die Sarkoidose ist eine komplexe systemische granulomatöse Erkrankung, die mehrere Organe befallen kann, wobei die Lunge am häufigsten betroffen ist. Ihre Pathogenese beruht auf genetischer Prädisposition und chronischer Immunfehlregulation, die die Anfälligkeit für Umwelt- oder endogene Auslöser erhöht und zu einer aberranten Immunantwort führt. Die Bildgebung spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik und hat sich von der traditionellen Röntgen-Thorax-Klassifikation nach Scadding hin zu einer CT-basierten Klassifikation und Radiomics weiterentwickelt, die die Phänotypisierung der Erkrankung verbessert. Aufgrund der variablen Symptomatik kann die Diagnose der Sarkoidose und die Zuordnung von Symptomen zu dieser Erkrankung schwierig sein; daher ist die Berücksichtigung alternativer Diagnosen weiterhin unerlässlich. Der klinische Verlauf der Sarkoidose ist unvorhersehbar; viele Patienten benötigen keine Therapie. Behandlungsentscheidungen müssen individuell getroffen werden, wobei der Schweregrad der Erkrankung, das Risiko von Organschäden, die Lebensqualität und die potenzielle Toxizität der Medikamente abgewogen werden müssen. Das Fehlen sowohl zuverlässiger Prognoseinstrumente als auch klarer Kriterien für Hochrisikofälle trägt jedoch zu einer erheblichen Heterogenität im Krankheitsmanagement bei. Obwohl die Leitlinien Kortikosteroide weiterhin als Erstlinientherapie empfehlen, zeigen aktuelle Daten, dass Methotrexat und Prednison vergleichbare Auswirkungen auf die Lungenfunktion haben, sich jedoch hinsichtlich ihrer Nebenwirkungsprofile und der Zeit bis zum Wirkungseintritt unterscheiden. Bei therapieresistenten Fällen besteht die Zweitlinientherapie in der Kombination oder dem Wechsel von Medikamenten, wobei TNF- α -Hemmer als Drittlinientherapie – idealerweise in erfahrenen Händen – eingesetzt werden. Neue Therapien, die auf an der Pathogenese der Erkrankung beteiligte Signalwege abzielen, werden derzeit erforscht. Es besteht zunehmend Einigkeit darüber, dass die aktuellen Behandlungsalgorithmen überarbeitet werden müssen, um den Kortikosteroideinsatz zu minimieren und evidenzbasierte Ansätze stärker zu verfolgen. Zukünftige Prioritäten umfassen die Identifizierung prognostischer Biomarker, die Verfeinerung des Studiendesigns und die Festlegung aussagekräftiger Endpunkte, um die individualisierte Versorgung der heterogenen Patientengruppe mit Sarkoidose zu verbessern.

Einführung

Die Sarkoidose, eine systemische granulomatöse Erkrankung, wurde erstmals 1869 in ihrer kutanen Form beschrieben. In den 1920er Jahren wurde sie durch Autopsiestudien und Röntgenaufnahmen als eine Erkrankung definiert, die alle Organsysteme betreffen kann. Eine systematische Beschreibung der Krankheit erfolgte erst 1937, doch das Interesse an der Sarkoidose nahm mit der Einrichtung spezialisierter Sarkoidose-Kliniken in den 1950er und 1960er Jahren sprunghaft zu.

Die Einführung von Kortikosteroiden als Behandlungsmethode. In den folgenden 40 Jahren wurden grundlegende Aspekte der Sarkoidose-Immunologie, ihres natürlichen Verlaufs und der Rolle der Therapie teilweise aufgeklärt. Bemerkenswerterweise änderte sich jedoch für den einzelnen Patienten in der gesamten zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts kaum etwas an der Krankheitsbehandlung oder dem Krankheitsverlauf.

In den letzten 25 Jahren hat das Wissen über Sarkoidose erheblich zugenommen, insbesondere hinsichtlich ihrer Epidemiologie, Ätiopathogenese, Auswirkungen auf die Lebensqualität und das Mortalitätsrisiko, Komplikationen und des Behandlungsparadigmas, das sich zunehmend von Kortikosteroiden abwendet. Sarkoidose wird heute eher als systemische denn als pulmonale Erkrankung betrachtet. Das wachsende Interesse von Rheumatologen, Kardiologen, Neurologen und anderen Fachärzten hat das Verständnis für wichtige Organmanifestationen verbessert und ein integriertes, kooperatives Umfeld gefördert. Dennoch wird Sarkoidose weiterhin primär von Pneumologen erkannt und diagnostiziert, da die Lungenbeteiligung am häufigsten auftritt. Pneumologen sind auch in der Regel diejenigen, die die ganzheitliche Patientenversorgung koordinieren. Dieser Übersichtsartikel fasst die jüngsten Fortschritte in der Sarkoidoseforschung zusammen, mit Schwerpunkt auf Pathogenese, Diagnostik und neuen Therapieansätzen für die pulmonale Sarkoidose.

Epidemiologie

Die Sarkoidose tritt weltweit auf und betrifft am häufigsten junge und mittelalte Menschen beiderlei Geschlechts und aller Ethnien, wobei erhebliche geografische Unterschiede bestehen [1]. Die jährliche Inzidenz der Sarkoidose liegt zwischen 1 und 15 Fällen pro 100.000 Einwohner, wobei die Raten in ostasiatischen Ländern am niedrigsten [2] und in Skandinavien am höchsten sind [3]. Die Inzidenz ist auch bei Afroamerikanern (17,8 Fälle pro 100.000 Einwohner) [4] sowie bei Menschen afrokaribischer und nordafrikanischer Abstammung (16,9 bzw. 9,7 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr) am höchsten [5]. Auffällig ist, dass die Sarkoidose Schwarze Patienten tendenziell schwerer betrifft als andere Bevölkerungsgruppen [6, 7]. Darüber hinaus treten einige extrathorakale Manifestationen häufiger in bestimmten Gruppen auf, wie beispielsweise die chronische Uveitis bei Afroamerikanern und Japanern, der Lupus pernio bei Afroamerikanern und das Erythema nodosum bei Skandinaviern [6]. Die unterschiedlichen Inzidenzschätzungen lassen sich auf Diskrepanzen in den Datenquellen und Methoden der Fallermittlung, Selektionsbias und Fehlklassifizierung sowie Unterschiede im genetischen Hintergrund und in Umwelteinflüssen zurückführen. Das Verhältnis von Frauen zu Männern variiert zwischen den Studien, und das durchschnittliche Alter bei der Diagnose beträgt Sarkoidose tritt im Alter von 50 Jahren häufiger auf, jedoch erhalten mehr Männer die Diagnose im Alter von 20–45 Jahren und mehr Frauen im Alter von 50–65 Jahren [3]. Umgekehrt wird Sarkoidose nach dem 65. Lebensjahr selten diagnostiziert [8]. Interessanterweise ist Rauchen mit einem reduzierten Sarkoidoserisiko verbunden, die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch noch weitgehend unerforscht [9]. Die Mortalität durch Sarkoidose scheint zuzunehmen, wobei weibliches Geschlecht, höheres Alter, schwarze Hautfarbe und ein höherer sozioökonomischer Status durchgängig mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind [10–14].

Genetik

Jüngste genetische Studien haben die bedeutende Rolle hervorgehoben, die DNA-Variationen bei der Anfälligkeit und dem Fortschreiten der Sarkoidose spielen. Die Genetik der Sarkoidose lässt sich primär in zwei genomische Domänen unterteilen: HLA-assoziierte und nicht-HLA-assoziierte Gene [15]. HLA-DRB1, ein hochpolymorpher Genlocus des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) Klasse II wurde wiederholt mit Sarkoidose in Verbindung gebracht, insbesondere mit einem erhöhten Krankheitsrisiko, Krankheitsverlauf und klinischen Phänotypen [16, 17]. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) mit Hochdurchsatz-Assays basierend auf Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) haben auch Genloci außerhalb der MHC-Region identifiziert, insbesondere mit zunehmender Probenanzahl und Genomabdeckung. Die erste GWAS an einer deutschen Kohorte zeigte genetische Assoziationen innerhalb der MHC-Region. BTNL2 und ANXA11 Gene [18]. Eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) an einer Kohorte von Afroamerikanern und Europäern identifizierte genetische Varianten in HLA-C, HLA-B, HLA-DRA, HLA-DRB5, HLA-DRB1, BTNL2 und ANXA11 Gene [19].

Variationen in der DNA spielen vermutlich eine bedeutende Rolle bei den vielfältigen Erscheinungsformen der Krankheit. d.h. ihre zugrunde liegende Heterogenität. Beispielsweise zeigte eine genetische Studie mit einem speziell entwickelten hochauflösenden SNP-Array, basierend auf Genen, die mit Autoimmunität und immunvermittelten Erkrankungen assoziiert sind, dass die genetische Architektur der Sarkoidose immunologisch bedingt ist und dass die genetischen Architekturen klinischer Phänotypen (z.B. Das Löfgren-Syndrom (LS) und die nicht-LS-Sarkoidose unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht [20]. Aus dieser Studie ging hervor, dass die genetische Architektur des LS hauptsächlich durch Gene in der erweiterten MHC-Region bestimmt wird [21], während die genetischen Determinanten der nicht-LS-Sarkoidose wahrscheinlich in Genen der HLA-Klasse-II-Subregion und auf anderen Chromosomen lokalisiert sind. Innerhalb der Gruppe der LS-Patienten HLA-DRB1 steht im Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf und dem begleitenden klinischen Phänotyp zum Zeitpunkt des Rückfalls [22].

Aktuelle GWAS-Studien zu klinischen Phänotypen der Sarkoidose haben signifikante Assoziationen mit genetischen Varianten in der Plasmozytom-Varianten-Translokation 1 identifiziert (PVT1) Region, die anscheinend eine Prädisposition für Lungenfibrose aufweist [23].

Auslöser und Immunpathogenese

Gut ausgebildete, nicht-nekrotisierende Granulome sind das wichtigste histopathologische Merkmal der Sarkoidose. Makrophagenaggregate durchlaufen eine epitheloide Transformation und können zu mehrkernigen Riesenzellen fusionieren, die den Kern des Granuloms bilden (Ergänzungsabbildung S1a und b). Ein Saum, der überwiegend aus T-Zellen besteht, bildet zusammen mit einer begrenzten Anzahl dendritischer Zellen (DC) und B-Zellen die äußere Schicht [24, 25]. Zahlreiche Studien belegen die Rolle eines oder mehrerer externer oder interner auslösender Antigene bei der Entwicklung von Sarkoidose-Granulomen. Saisonale Schwankungen der Inzidenz mit Häufigkeitsgipfeln im Winter und im frühen Frühling sowie der geografische Gradient der Sarkoidose-Verteilung von Nord nach Süd deuten auf die Existenz umweltbedingter Auslöser hin [26, 27]. Die erhöhte Inzidenz von Sarkoidose bei Feuerwehrleuten nach Exposition gegenüber Staub des eingestürzten World Trade Centers in New York stützt einen Zusammenhang zwischen anorganischen Auslösern und Sarkoidose [28]. Eine erhöhte Prävalenz der Sarkoidose wurde auch in Regionen mit Metallindustrie und Landwirtschaft festgestellt [29]. Bei Arbeitern, die entweder Siliziumdioxid oder Metallen ausgesetzt waren, wurde ein erhöhtes Risiko für berufsbedingte Erkrankungen beobachtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht bestätigt werden konnte [29, 30]. Darüber hinaus wurde ein schwererer Krankheitsverlauf mit berufsbedingter Exposition und Luftverschmutzung in Verbindung gebracht [31–33]. Umwelteinflüsse beeinflussen auch die epigenetische Regulation der Genexpression, insbesondere bei Personen mit einer genetischen Prädisposition für die Erkrankung. Dies unterstreicht die potenzielle Bedeutung epigenetischer Mechanismen bei der Sarkoidose, bei der Risiko und Krankheitsverlauf mit genetischen, umweltbedingten und immunologischen Faktoren verknüpft sind [34].

Organische Auslöser, einschließlich *Cutibacterium acnes*, Mykobakterien und *Aspergillus nidulans*, wurden auch als Antigene vorgeschlagen, aber das Vorhandensein von DNA im Gewebe und die Gedächtnis-T-Zell-Antwort auf Mykobakterien oder *A. nidulans* beweist keinen Kausalzusammenhang [35–39]. Andere Studien deuten auf die Möglichkeit interner auslösender Antigene hin. HLA-DRB1*03-positive Patienten, meist mit LS, Strukturmodellierung eines klonalen CD4-T-Zell-Rezeptor aus der Lunge und HLA-DRB1*03 Moleküle deuteten auf Epitope hin, die von Vimentin, einem Zytoskelettprotein, abgeleitet sind und als potenzielle Autoantigene gelten [40]. Darüber hinaus werden mehrere Arzneimittelgruppen mit dem Auftreten einer systemischen granulomatösen Erkrankung, der sogenannten DISR (Arzneimittelinduzierte Sarkoidose-ähnliche Reaktion), in Verbindung gebracht [41]. Dies stützt das sich abzeichnende Paradigma, dass Sarkoidose durch verschiedene Antigene ausgelöst werden kann, wobei die aberrante Immunantwort ein Schlüsselfaktor für das Krankheitsrisiko und den Langzeitverlauf ist [42]. Tatsächlich sind systemische Entzündungsmarker bei Patienten viele Jahre vor der Diagnose einer Sarkoidose erhöht [43]. Es ist unklar, ob dies eine sehr lange präklinische Krankheitsphase darstellt. Alternativ kann angenommen werden, dass eine lang anhaltende, dysregulierte Immunantwort gesunde Personen nach Exposition gegenüber einem oder mehreren auslösenden Antigenen für die Entwicklung einer Sarkoidose prädisponiert; dies bedarf jedoch der Bestätigung [42].

Die vorgeschlagene Immunpathogenese der Sarkoidose beinhaltet ferner eine dynamische Interaktion zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem (Abbildung 1a). Nach der Erkennung eines Antigens durch Mustererkennungsrezeptoren (z.B. Toll-like-Rezeptoren) aktivieren Zellen des angeborenen Immunsystems wie Monozyten und Makrophagen, die proinflammatorische Zytokine und Chemokine sezernieren. Diese tragen zur Granulombildung und zur Rekrutierung adaptiver Immunzellen bei (Abbildung 1a) [44–46]. Dies führt zu einem komplexen Zusammenspiel aktivierter Signalwege, das sich potenziell im Zeitverlauf und zwischen Patienten unterscheiden kann. Makrophagen-eigene Signalwege, einschließlich der Aktivierung des Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1), spielen eine wichtige Rolle bei der Granulombildung bei Sarkoidose [47]. Bei Sarkoidose sind Monozyten und Alveolarmakrophagen eine Hauptquelle für Tumornekrosefaktor (TNF)- α , eines der zentralen Zytokine bei der Bildung und Aufrechterhaltung von Granulomen bei Sarkoidose [48, 49]. Neben der angeborenen Immunantwort wird auch das adaptive Immunsystem aktiviert. Nach Antigenaufnahme aktivieren dendritische Zellen naive T-Zellen und leiten CD4⁺-Zellen. T-Helferzellen (Th-Zellen) differenzieren sich in spezialisierte Th1- und Th17-Zelllinien [50]. Bei Sarkoidose weisen die typischerweise in der Lunge und der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BAL) akkumulierenden Th-Zellen ein erhöhtes Th1-Zytokinprofil auf, darunter Interleukin (IL)-2, IL-12, IL-18, TNF- α , Interferon (IFN)- γ und inflammatorische Chemokine [50–53]. IFN- γ und einige andere Zytokine signalisieren über den JAK/STAT-Signalweg [50, 54, 55]. Die übermäßige Produktion von IFN- γ , das eine zentrale Rolle bei der Granulombildung spielt, geht primär von einer expandierten pulmonalen Th17.1-Zellpopulation aus, die mit einer schlechteren Prognose korreliert [56, 57]. Neben verstärkten T-Zell-vermittelten Immunantworten wurde eine beeinträchtigte Überlebensfähigkeit und Funktion regulatorischer T-Zellen beobachtet [58–60]. Angeborene lymphoide Zellen [61], CD8-T-Zellen [51, 53] und B-Zellen [62] könnten an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sein, ihr Beitrag ist jedoch weniger gut bekannt [50]. Einzelzell- und räumliche Transkriptomanalysen mittels KRAUSGRUBER

et al. [63] identifizierten pathogene Makrophagen, Th17.1-Zellen und Fibroblasten als zentrale Faktoren bei der Granulombildung bei Sarkoidose. Da Sarkoidose-Granulome Merkmale mit tertiären lymphatischen Strukturen teilen, KRAUSGRUBER et al. [63] schlagen vor, dass Granulome eine Form von aberrantem lymphatischem Gewebe darstellen könnten, das ähnliche Mechanismen zur Bildung nutzt, aber keine Selbstlimitierungsfähigkeit besitzt.

Klinisches Bild

Die Sarkoidose betrifft mehrere Organe und äußert sich in einer Vielzahl klinischer Manifestationen, von völlig asymptomatisch bis hin zu lebensbedrohlichen Symptomen.

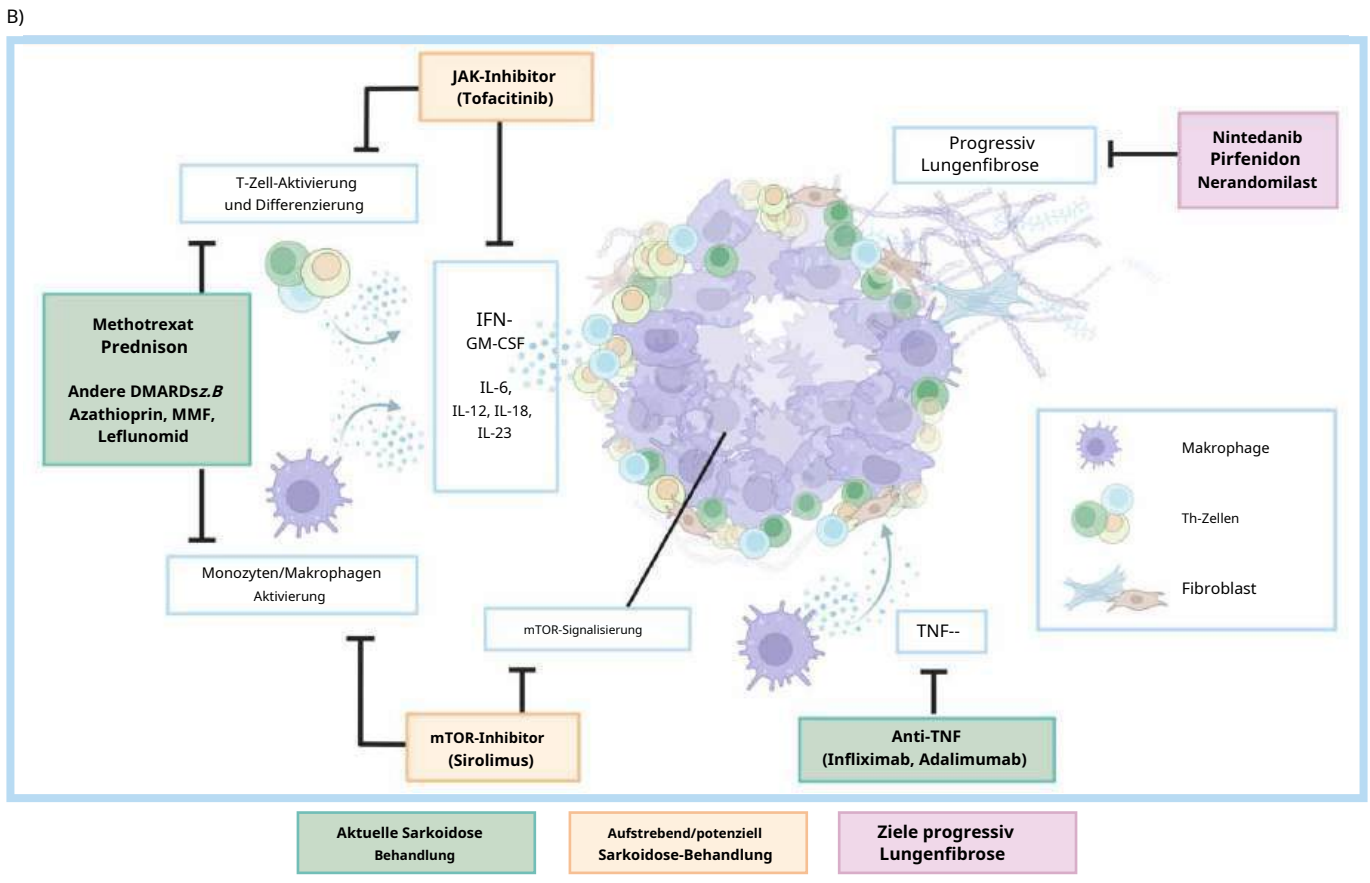
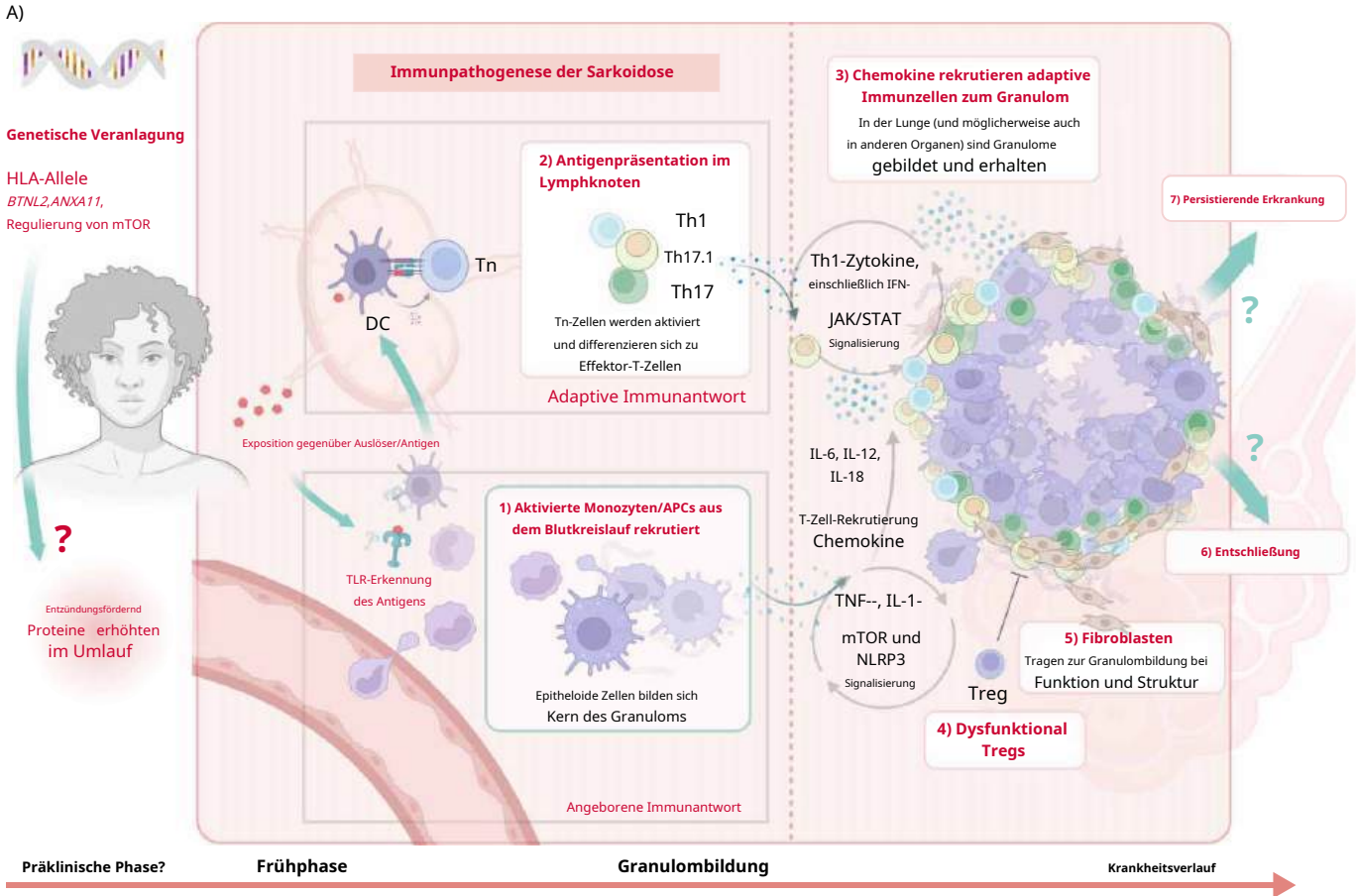


ABBILDUNG 1A) Vorgeschlagene Immunpathogenese der Sarkoidose. Eine genetische Prädisposition und eine langjährige Immunfehlregulation mit erhöhten Entzündungsproteinen erhöhen wahrscheinlich die Anfälligkeit für einen Auslöser. Nach Erkennung eines Antigens durch Mustererkennungsrezeptoren, einschließlich Toll-like-Rezeptoren (TLRs), führt eine überschießende Immunkaskade zum Ausbruch und zur Verstärkung einer granulomatösen Entzündung. **1)** Die angeborene Immunantwort umfasst zirkulierende Monozyten, gewebsständige und von Monozyten abstammende Makrophagen sowie deren nachfolgende Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen, die zur Granulombildung beitragen. Nach Aktivierung können sich Makrophagen in epitheloide Zellen transformieren und zu mehrkernigen Riesenzellen fusionieren, die den Kern des Granuloms bilden. Aktivierte mTOR- und NLRP3-Signalwege wurden bei Sarkoidose nachgewiesen, wobei NLRP3 ein Schlüsselprotein des Inflammasoms darstellt. **2)** Aktivierte dendritische Zellen (DCs) sind hochpotente Antigen-präsentierende Zellen (APCs) und bilden somit eine Brücke zwischen angeborener und adaptiver Immunantwort im Lymphknoten. DCs aktivieren naive T-Zellen (T_n), indem sie Antigen dem T-Zell-Rezeptor präsentieren und die Differenzierung von CD4-Zellen steuern. T-Helferzellen (Th) in Th1-, Th17- und Th17.1-Zellen. **3)** Viele der typischen Th1-Zytokine signalisieren über den JAK/STAT-Signalweg und verstärken so die Entzündungskaskade. Lokal produzierte Zytokine und Chemokine rekrutieren T-Zellen zum Entzündungsherd, wo sie das Granulom umgeben. **4)** Regulatorische T-Zellen (Treg) können Immunreaktionen durch Unterdrückung der T-Zell-Aktivierung regulieren, aber ihre Funktion scheint bei Sarkoidose beeinträchtigt zu sein; eine erhöhte Anfälligkeit für Apoptose trägt zusätzlich zu ihrem abweichenden Zustand bei. **5)** Fibroblasten tragen zur lokalen entzündlichen Mikroumgebung und zur Struktur des Granuloms bei. **6, 7)** Die immunologischen Mechanismen, die eine persistierende granulomatöse Entzündung auslösen oder das Immunsystem in Richtung einer vollständigen Krankheitsauflösung „umschalten“, sind derzeit noch nicht gut bekannt. **B)** Aktuelle und potenzielle Therapieziele bei Sarkoidose. HLA: Humanes Leukozytenantigen; IFN: Interferon; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MMF: Mycophenolatmofetil; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor. Abbildung teilweise erstellt mit BioRender.com.

Pulmonale Sarkoidose

Bei Patienten mit Sarkoidose sind in den meisten Studien in über 90 % der Fälle Lunge und mediastinale Lymphknoten betroffen [64–67]. Die respiratorischen Symptome sind meist unspezifisch; am häufigsten treten Müdigkeit, Dyspnoe, Husten und Brustschmerzen auf [64]. Die körperliche Untersuchung der Lunge ist oft unauffällig, und die Lungenfunktionswerte können normal sein. Allerdings erfassen physiologische Tests die respiratorische Krankheitsaktivität oder -last möglicherweise nicht vollständig [64, 67]. Sarkoidose kann auch bei asymptomatischen Patienten diagnostiziert werden, die im Rahmen einer Routineuntersuchung eine beidseitige hiläre Lymphadenopathie (BHL) mit oder ohne Lungenparenchyembeteiligung aufweisen [68]. Eine klinisch distinkte Patientengruppe zeigt ein Lynch-Syndrom (LS). Dieser Phänotyp ist durch BHL und ein akutes Auftreten von Erythema nodosum, periartikulärer Entzündung oder Arthritis der Sprunggelenke sowie Fieber gekennzeichnet [69].

Extrapulmonale Sarkoidose

Klinisch manifeste extrapulmonale Sarkoidose tritt bei bis zu 50 % der Patienten auf [65]. Die am häufigsten betroffenen Organe sind in Abbildung 2 dargestellt. Die berichteten Prävalenzen variieren in Studien erheblich und hängen vom geografischen Gebiet, der untersuchten Population und dem Studiendesign ab [64, 66, 67, 70]. Neben der Lunge sind am häufigsten Augen und Haut betroffen [64, 66, 67, 70]. Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems oder des Herzens ist zwar seltener, kann aber zu schweren und potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen führen und wird daher gesondert besprochen. Nicht-organspezifische Symptome wie Müdigkeit und Small-Fiber-Neuropathie (SFN) treten häufig auf und werden ebenfalls gesondert behandelt [71].

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer Sarkoidose basiert auf einem entsprechenden klinischen Bild, unterstützenden Biopsiebefunden und dem Ausschluss anderer Ursachen einer granulomatösen Erkrankung [24].

Bildgebung

Die Bildgebung spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik der Sarkoidose. Seit Jahrzehnten wird die Scadding-Klassifikation anhand von Röntgenaufnahmen des Thorax zur Einteilung und Stratifizierung von Patienten verwendet. Die Computertomographie (CT) ist jedoch der konventionellen Thoraxröntgenaufnahme in der Darstellung von Parenchymveränderungen und mediastinalen/hilären Strukturen überlegen [72–74]. Mediastinale und/oder hiläre Lymphadenopathie ist typischerweise symmetrisch und homogen. ~Bei 50 % der Patienten finden sich verkalkte Lymphknoten [75, 76]. Die interstitiellen Veränderungen reichen von Mikronoduli mit perilymphatischer Verteilung oder umgebenden dichten alveolären Verschattungen („Galaxiezeichen“) bis hin zu fibrotischen Veränderungen mit vorwiegender Lokalisation in den Oberlappen (Abbildung S2 im Anhang). Eine Beteiligung der Atemwege ist häufig und kann zu Air Trapping führen [77]. Milchglasartige Verschattungen können auf Granulome, feine Fibrose oder Gefäßkrankungen hinweisen [77, 78]. Die Abklärung einer extrapulmonalen Sarkoidose erfordert oft zusätzliche bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Magnetresonanztomographie (MRT).

¹⁸F-Fluorodesoxyglukose (FDG)-PET weist eine hohe Sensitivität für die Lungenbeteiligung auf, jedoch mangelt es dem Radiotracer an Spezifität [79]. In ausgewählten Fällen¹⁸Die F-FDG-PET kann hilfreich sein, um die Auswahl einer Biopsiestelle zu steuern oder die verbleibende Entzündungsaktivität bei Verdacht auf therapieresistente Sarkoidose zu beurteilen. Darüber hinaus hat der maximale standardisierte Aufnahmewert Potenzial als bildgebender Biomarker zur Beurteilung des Behandlungseffekts [79].



ABBILDUNG 2 Geschätzte Prävalenz extrathorakaler Erkrankungen und vorgeschlagene Beurteilungsmethoden [24, 64-67, 89, 90]. MRT: Magnetresonanztomographie; MLN: mediastinaler Lymphknoten; CT: Computertomographie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; TTE: transthorakale Echokardiographie; PET: Positronenemissionstomographie. Abbildung einer weiblichen Figur, generiert mit KI (ChatGPT). Die Abbildung wurde teilweise mit BioRender.com erstellt.

Biopsie

Der histologische Nachweis einer granulomatösen Entzündung ist eines der Kriterien für die Diagnose einer Sarkoidose, obwohl dies bei Manifestationen wie dem Lynch-Syndrom, dem Lupus pernio oder dem Heerfordt-Syndrom möglicherweise nicht erforderlich ist [24]. Bei Patienten mit asymptomatischer benigner lymphatischer Leukämie (BHL) sollte die Entscheidung für eine Biopsie individuell getroffen werden [24]. Bei Patienten mit asymptomatischer BHL, bei denen keine Biopsie durchgeführt wird, wird eine engmaschige klinische Nachbeobachtung empfohlen, da eine alternative Diagnose nicht ausgeschlossen werden kann [24]. Wichtig ist, dass bei allen Patienten mit systemischen Symptomen wie Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß und BHL nach Möglichkeit eine Biopsie durchgeführt werden sollte. Im Allgemeinen ist es ratsam, die am einfachsten zugängliche Biopsiestelle zu wählen. Die endobronchiale (EBUS) oder ösophageale ultraschallgesteuerte Lymphknotenentnahme aus mediastinalen/hilaren Lymphknoten hat eine diagnostische Ausbeute von ~Die EBUS-Kryobiopsie ist in 80 % der Fälle wirksamer und wird der Mediastinoskopie vorgezogen [24, 80]. Steht die EBUS nicht zur Verfügung, kann eine endobronchiale oder transbronchiale Lungenbiopsie erwogen werden [81-83]. EBUS-Kryobiopsie und transbronchiale Lungenkryobiopsie zeigen vielversprechende Ergebnisse bei der Diagnose von mediastinaler Lymphadenopathie und pulmonaler Sarkoidose (siehe Abbildung S1b im Anhang) [84, 85], bedürfen jedoch weiterer Validierung vor ihrem routinemäßigen Einsatz. Die BAL-Flüssigkeitsanalyse zeigt typischerweise eine Lymphozytenzahl von >15 % und ein CD4/CD8-Verhältnis von >3,5 und kann hilfreich sein, um alternative Diagnosen auszuschließen [24].

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose granulomatöser Erkrankungen ist breit gefächert und sollte auf der Integration klinischer, radiologischer und histopathologischer Merkmale beruhen [24]. Histopathologische Merkmale allein reichen nicht aus, um zu differenzieren.

Sarkoidose kann von anderen granulomatösen Erkrankungen unterschieden werden [86]. Tatsächlich ist die typische Histologie der Sarkoidose mit gut ausgebildeten Granulomen nicht pathognomonisch, und es können atypische Merkmale auftreten [24]. Tabelle 1 fasst die wichtigsten Differenzialdiagnosen zusammen, die als alternative Ursachen einer granulomatösen Entzündung in einer Biopsie in Betracht gezogen werden sollten. Die Gewebekultur kann hilfreich sein, um mit Granulomen assoziierte Infektionen nachzuweisen.

Erstes Screening auf Organbeteiligung

Die Leitlinie der American Thoracic Society (ATS) enthält Empfehlungen für das Screening auf extrapulmonale Erkrankungen (Augen, Herz, Nieren, Leber, Blutbild, Kalzium- und Vitamin-D-Stoffwechsel) bei Fehlen spezifischer Symptome [24]. Abbildung 2 zeigt die häufigsten Erstuntersuchungen. Bei Patienten mit Augenbeteiligung ~20 % der Patienten weisen möglicherweise keine Symptome auf [24, 66]. Die ATS-Leitlinie empfiehlt eine augenärztliche Basisuntersuchung bei allen Patienten mit Sarkoidose [24], während die Stellungnahme der British Thoracic Society eine augenärztliche Untersuchung nur bei Patienten mit okulären Symptomen vorschlägt [67]. Eine gründliche Abklärung der kardialen Symptome, einschließlich Palpitationen, Brustschmerzen, Schwindel und (Prä-)Synkopen, ist bei allen Patienten angezeigt. Trotz der geringen Sensitivität für den Nachweis einer kardialen Sarkoidose sollte bei allen Patienten ein Basis-EKG durchgeführt werden, um eine mögliche Herzbeteiligung auszuschließen, da es leicht zugänglich und sicher ist und Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse identifizieren kann [24]. Die transthorakale Echokardiographie und das Langzeit-EKG (Holter-Monitoring) bieten keine ausreichende Sensitivität für das Screening auf eine Herzbeteiligung bei asymptomatischen Patienten. Die ATS-Leitlinie rät von deren routinemäßiger Anwendung bei der Basisuntersuchung ab, obwohl sie in ausgewählten Fällen erwogen werden können [24].

Seltene, aber schwerwiegende Beteiligung außerhalb der Lunge Kardiale Sarkoidose

Die kardiale Sarkoidose ist eine der häufigsten Todesursachen bei Patienten mit Sarkoidose [87, 88]. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung bei 2–11 % der Patienten [64–67, 89, 90], wobei Autopsiestudien Prävalenzraten von bis zu 26–47 % nahelegen [91–93]. Die kardiale Beteiligung tritt typischerweise im Rahmen einer Multiorganerkrankung auf, kann aber auch als isolierte kardiale Sarkoidose vorkommen [94, 95]. Klinisch manifestiert sich die kardiale Sarkoidose durch Reizleitungsstörungen [96, 97], ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien [98] sowie Herzinsuffizienz [99, 100]. Der plötzliche Herztod kann bei 4–14 % der Patienten die Erstmanifestation sein [101, 102]. Ein kompletter AV-Block tritt häufig auf und ist mit einer schlechten Prognose verbunden [103, 104]. Ventrikuläre Arrhythmien sind zudem häufige Herzrhythmusstörungen [101, 102]. Herzinsuffizienz wurde bei 18 % der Patienten mit kardialer Sarkoidose als Hauptmanifestation zum Zeitpunkt der Diagnose dokumentiert [94].

Bei Patienten mit Verdacht auf Herzbeteiligung wird eine kardiale MRT zur Diagnose und Prognoseeinschätzung empfohlen [24, 105]. Darüber hinaus ist eine kardiale MRT von Bedeutung.¹⁸Die F-FDG-PET-Untersuchung kann zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zur Überwachung des Therapieansprechens eingesetzt werden [105]. Das Vorhandensein einer späten Gadoliniumanreicherung im kardialen MRT und einer fleckenförmigen myokardialen Aufnahme im kardialen MRT sind Hinweise auf Krankheitsaktivität.¹⁸F-FDG-PET-Scans sind typische Anzeichen einer kardialen Beteiligung [100, 106] und können auch prognostische Bedeutung haben [107, 108]. Obwohl sich beide Bildgebungsverfahren ergänzen, deuten neuere Daten darauf hin, dass das Ausmaß des Perfusionsdefekts stärker mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf korreliert.

TABELLE 1 Ätiologiebasierte Differentialdiagnose der granulomatösen Entzündung

Infektionskrankheiten	
Mykobakterien	Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakterien
Pilzinfektion	z.B. Aspergillose, Kryptokokkose, Kokzidioidomykose, Histoplasmosis, Blastomykose, Pneumocystose
Andere Infektionserreger	Brucella, Coxiella burnetii, Tropheryma whipplei (Morbus Whipple), Mycobacterium leprae (Lepra), Francisella tularensis
Agenten	(Tularämie), Bartonella henselae (Katzenkratzkrankheit), Parasitenbefall (z. B. Toxoplasma gondii, Schistosoma mansoni, Leishmaniaspp., Echinococcus spp., Enterobius spp., Dirofilaria spp.)
Aspirationspneumonie	
Nichtinfektiöse Krankheiten	
Entzündungsfördernd	Nekrotisierende Sarkoidgranulomatose, bronchozentrische Granulomatose, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, primäre biliäre Granulomatose, Cholangitis, histiozytäre nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Krankheit)
Expositionen	Arzneimittelinduzierte granulomatöse Erkrankung, Pneumokoniose (z. B. Beryllium, Talkum, Siliciumdioxid, Aluminium, Zirkonium, usw.), Überempfindlichkeitspneumonitis, Fremdkörperreaktion
Vaskulitis	Antineutrophilenzytoplasmatischen Antikörper-assoziierten Vaskulitis (z. B. Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis und eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)
Autoimmunkrankheit	Rheumatische Knoten, Autoimmunhepatitis, interstitielle Lungenerkrankung beim Sjögren-Syndrom
Malignität	Sarkoidoseähnliche Läsionen im Tumor, lymphomatoide Granulomatose, Lymphom
Andere	Häufige variable Immundefizienz mit granulomatöser lymphozytärer interstitieller Lungenerkrankung, Blau-Syndrom
Informationen aus [24].	

Ergebnisse als ¹⁸Die F-FDG-Aufnahme [109, 110] wurde untersucht. Vier Diagnosekriterien für die kardiale Sarkoidose stehen mittlerweile zur Verfügung. Alle basieren auf fortgeschrittenen kardialen Bildgebungsverfahren, jedoch wurde keines prospektiv validiert [100, 105, 111, 112]. Bei Patienten ohne Sarkoidose-Diagnose ist der Nachweis von Granulomen zur Bestätigung der Diagnose in der Regel erforderlich, da zahlreiche Erkrankungen ähnliche Symptome aufweisen und fälschlicherweise als isolierte kardiale Sarkoidose diagnostiziert werden können [113–115]. Die endomyokardiale Biopsie weist aufgrund der fleckenförmigen Verteilung der Läsionen eine geringe Sensitivität (<25 %) für den Nachweis kardialer Granulome auf [24, 100]. Alternative Biopsiestellen mit höherer diagnostischer Ausbeute sind daher die erste Wahl zur Bestätigung des Vorhandenseins von Granulomen bei Patienten mit Verdacht auf Sarkoidose.

Neurosarkoidose

Neurosarkoidose tritt bei 2–8 % der Patienten mit Sarkoidose auf (Abbildung 2) [64–66, 89]. Jedes Organ des Nervensystems kann betroffen sein, am häufigsten jedoch die Hirnnerven, die Leptomeninx (insbesondere die basalen Leptomeninx), die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, das Hirnparenchym und das Rückenmark [116–118]. Bei den meisten Patienten mit Neurosarkoidose liegt eine extraneurale Beteiligung vor [116]; jedoch kann auch eine isolierte Neurosarkoidose auftreten, die eine diagnostische Herausforderung darstellt [119]. Da eine Biopsie des zentralen Nervensystems bei Verdacht auf Neurosarkoidose oft nicht durchführbar ist, haben sich klinische Diagnosekriterien, die den Nachweis von klinischen und radiologischen Hinweisen auf die Erkrankung sowie die pathologische Bestätigung einer granulomatösen Entzündung im extraneuralen Gewebe berücksichtigen, weit verbreitet [112, 120]. Die MRT mit Gadolinium-Kontrastmittel ist die Methode der Wahl bei Patienten mit Verdacht auf Neurosarkoidose [120]. Eine Lumbalpunktion sollte ebenfalls in die Diagnostik einbezogen werden. Die Liquoruntersuchung zeigt häufig eine Lymphozytose und einen erhöhten Proteingehalt, mitunter begleitet von niedrigem Glukosespiegel und oligoklonalen Banden, wobei jedoch keine dieser Auffälligkeiten pathognomonisch für eine Sarkoidose ist [121].

Müdigkeit und Neuropathie der kleinen Nervenfasern

Ermüdung

Müdigkeit ist das häufigste Symptom der Sarkoidose [122, 123]. Sie tritt bei über 80 % der Patienten auf [123, 124], kann lange nach Abklingen der aktiven Krankheitsphase fortbestehen und selbst bei fehlender Beteiligung anderer Organe vorhanden sein [125]. Die Fatigue Assessment Scale (FAS) ist das am weitesten verbreitete und validierte Instrument zur Beurteilung von Müdigkeit bei Sarkoidose [126]. Sarkoidose-assoziierte Müdigkeit ist ein starker Prädiktor für eine geringe gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Sarkoidose-Patienten [127] und korreliert mit dem Vorliegen von Depressionen, Angstzuständen, chronischen Schmerzen und reduzierter Belastbarkeit [125, 128]. Zu den Ursachen der Müdigkeit bei Sarkoidose zählen die Erkrankung selbst (sarkoidosebedingte Müdigkeit), Begleiterkrankungen und Komplikationen der Therapie [129]. Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine häufige, nicht durch Sarkoidose bedingte Ursache von Müdigkeit. Bei Patienten mit Müdigkeit sollte daher ein OSA-Screening in Betracht gezogen werden [130, 131]. Alle nicht krankheitsbedingten Ursachen der Müdigkeit müssen abgeklärt werden, bevor die Diagnose einer durch Sarkoidose bedingten Müdigkeit gestellt werden kann [132].

Neuropathie der kleinen Nervenfasern

Die Small-Fiber-Neuropathie (SFN) entsteht durch Schädigungen sowohl kleiner myelinisierter (A δ -Typ) als auch unmyelinisierter (C-Typ) Nervenfasern [133]. Schätzungsweise 33–86 % der Sarkoidose-Patienten leiden unter SFN-bedingten Symptomen, die ihre Lebensqualität erheblich beeinträchtigen [124, 133, 134]. Zu den Symptomen, die auf eine zugrunde liegende SFN hindeuten, zählen Schmerzen, Dysästhesien, Allodynie (sensorische Symptome) oder trockene Augen, Hypo-/Hyperhidrose, Diarrhö, Obstipation sowie orthostatische und sexuelle Funktionsstörungen (Dysautonomie-Symptome) [135, 136].

Ein weit verbreitetes und validiertes Instrument zur Beurteilung, ob bei einzelnen Patienten eine Small-Fiber-Neuropathie (SFN) vorliegen könnte, ist die Small Fiber Neuropathy Screening List, ein 21-teiliger Fragebogen zur Selbsteinschätzung [137]. Da es keinen diagnostischen Goldstandard gibt, empfehlen die aktuellen Diagnosekriterien für SFN, dass die Diagnose gestellt werden kann, wenn charakteristische Symptome zusammen mit klinischen Zeichen einer sensorischen Dysfunktion, normalen Nervenleitgeschwindigkeitsmessungen und entweder pathologischen Befunden in der quantitativen sensorischen Testung oder einer verminderten intraepidermalen Nervenfaserdichte vorliegen [136].

Krankheitsverlauf

Der klinische Verlauf der Sarkoidose ist sehr variabel und unvorhersehbar. Die Weltvereinigung für Sarkoidose und andere granulomatöse Erkrankungen (WASOG) klassifizierte den Krankheitsverlauf von 500 Patienten aus 10 Zentren weltweit anhand der Krankheitsdauer, der Symptome und des Behandlungsbedarfs [138]. Bei 38 % der Patienten trat innerhalb von 5 Jahren eine Remission ein, während bei 43 % die Erkrankung persistierte. z.B. >5 Jahre) trotz systemischer Therapie. Patienten mit LS haben eine bessere Prognose, bei 80 % von ihnen tritt eine spontane Remission ein, insbesondere wenn sie das Gen tragen. HLA-DRB1*03Allel [69]. Zu den mit einer persistierenden Erkrankung assoziierten Faktoren zählten ein Alter über 40 Jahre, die Angabe, Afroamerikaner zu sein, radiologische Auffälligkeiten im Thorax oder eine Milzbeteiligung bei Diagnosestellung, Lupus pernio und die Notwendigkeit einer Behandlung [138]. Schwarze Patienten werden häufiger aufgrund einer Sarkoidose stationär behandelt [139, 140]. Ein geringeres Familieneinkommen und eine extrapulmonale Erkrankung stellen weitere Risikofaktoren für einen ungünstigeren Krankheitsverlauf dar [141–143]. Ein Überblick über die mit der Prognose assoziierten Faktoren wird gegeben.

in der ergänzenden Tabelle S1. Je nach klinischem Kontext benötigen <50 % der Patienten eine initiale systemische Therapie der Sarkoidose [66], während dies bei bis zu 60 % der ausgewählten Patientenpopulationen in tertiären Überweisungseinrichtungen berichtet wird [64, 142, 144].

Wichtig ist, dass es nach einem negativen Ausgangsbefund zu einem verzögerten Auftreten extrapulmonaler Sarkoidose-Manifestationen kommen kann. Es wird geschätzt, dass bei 25 % der Patienten treten innerhalb von 3 Jahren nach der Diagnose neue Krankheitsmanifestationen auf [24]. Daher sollte die Beteiligung extrapulmonaler Organe routinemäßig bei Nachuntersuchungen und beim Auftreten von Symptomen erneut beurteilt werden (Abbildung 2).

Manifestationen einer fortgeschrittenen pulmonalen Sarkoidose

Lungenfibrose

Die mit Sarkoidose assoziierte Lungenfibrose tritt bei 10–20 % der Patienten mit Lungenbeteiligung auf und ist mit Morbidität und einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden [145, 146]. Lungenfunktionsprüfungen können ein restriktives Muster mit reduzierter Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid aufzeigen (DLCO), jedoch kann eine Bronchialverformung zu einer Atemwegsobstruktion führen [145]. Atemwegserweiterung, Traktionsbronchiektasen sowie lineare und retikuläre Parenchymveränderungen sind in der CT-Bildgebung sichtbar, typischerweise mit einer Betonung des Mittel- und Oberlappens (Ergänzungsabbildung S2) [145, 146]. Der Mechanismus, der die Fibrogenese bei Patienten mit Sarkoidose antreibt, ist noch nicht vollständig verstanden und könnte auf einer persistierenden granulomatösen Entzündung bei genetisch prädisponierten Patienten beruhen [145, 146]. Die optimale Behandlung ist noch nicht etabliert und sollte individuell auf die Krankheitsmerkmale abgestimmt werden [146]. Bei Vorliegen einer persistierenden pulmonalen Entzündung sollte eine entzündungshemmende Therapie erwogen werden [145, 147]. Eine kleine Patientengruppe entwickelt trotz entzündungshemmender Therapie oder auch ohne Entzündung eine progressive Lungenfibrose (PPF) im Zusammenhang mit Sarkoidose [147]. Das antifibrotische Medikament Nintedanib ist zur Behandlung von PPF zugelassen, jedoch umfasste die INBUILD-Studie zu PPF nur 12 Patienten mit Sarkoidose-assoziiertes Lungenfibrose [147]. Daher ist die Wirkung einer antifibrotischen Therapie in dieser Patientengruppe weitgehend unbekannt. Bei einigen Patienten mit Lungenfibrose im Endstadium kann eine Lungentransplantation eine Therapieoption darstellen [145].

Infektionen

Schätzungsweise bis zu die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittener Lungenfibrose weisen eine Sarkoidose-assoziiertes Bronchiektasie auf, vorwiegend in den zentralen Atemwegen. Dies kann zu einer verminderten Schleimclearance und bakteriellen, atypischen mykobakteriellen und Pilzinfektionen führen [146]. Darüber hinaus kann eine Langzeittherapie mit Immunsuppressiva das Infektionsrisiko erhöhen (Tabelle 2) [146]. Die Behandlung umfasst die Optimierung der mukoziliären Clearance und die antibiotische Therapie bei bakteriellen Infektionen [146]. Die chronische kavernöse pulmonale Aspergillose (CPA) ist die häufigste Form der pulmonalen Aspergillose bei Sarkoidose und tritt schätzungsweise in 3–12 % der Fälle als Komplikation auf [148, 149]. In der größten Studie zu CPA bei Sarkoidose [150] lag bei fast 90 % der Patienten eine Lungenfibrose vor, und eine hohe berufsbedingte Schimmelpilzbelastung erwies sich als Risikofaktor für CPA. Koinfektion mit Bakterien, insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*, wurde bei 29 % der Patienten beobachtet. Die Überlebensrate war jedoch vergleichbar mit der einer Kontrollgruppe von Sarkoidose-Patienten ohne diese Erkrankung. Bei Infektion lag die Überlebensrate nach 5 Jahren bei 73 %, was wahrscheinlich auf interventionelle Radiologie und Antimykotika-Behandlung zurückzuführen ist. Eine vollständige Genesung und ein langfristiges Ansprechen waren jedoch selten. Eine kürzlich durchgeführte Studie zur Behandlungsdauer mit Itraconazol bei chronischer pulmonaler Aspergillose (CPA) in anderen Lungenerkrankungen zeigte bessere Ergebnisse (z. B. eine verringerte Rückfallrate nach 2 Jahren wurde beobachtet, wenn die Behandlung 12 Monate dauerte, im Vergleich zu 6 Monaten [149]).

Pulmonale Hypertonie

Die mit Sarkoidose assoziiertes pulmonale Hypertonie (SAPH) ist eine seltene Krankheitsmanifestation mit einer Prävalenz von 3 % in nicht selektierten Sarkoidose-Populationen [151, 152] bis zu 30 % bei Patienten mit Sarkoidose-assoziiertes Lungenfibrose [153] und 75–98 % bei Kandidaten für eine Lungentransplantation [154–156]. Der mediane Beginn der pulmonalen Hypertonie nach der Sarkoidose-Diagnose ist signifikant verzögert und tritt 12–16 Jahre später auf [157, 158]. SAPH kann durch verschiedene und teilweise überlappende Mechanismen verursacht werden, darunter Lungenfibrose, granulomatöse Gefäßbeteiligung, Gefäßkompression durch vergrößerte Lymphknoten oder fibrosierende Mediastinitis. In sehr seltenen Fällen kann sie mit einer veno-okklusiven Erkrankung assoziiertes sein [155]. Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate bei SAPH beträgt 55 % [157]. Zu den Prädiktoren für einen ungünstigeren Krankheitsverlauf gehören DLCO <35 % des Sollwerts, 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) <300 m, mittlerer pulmonalarterieller Druck >40 mmHg und pulmonaler Gefäßwiderstand ≥5 WU [158, 159]. Die Behandlungsmöglichkeiten für SAPH sind begrenzt. Bei aktiver Entzündung sollte eine immunsuppressive Therapie Teil des Behandlungsschemas sein [155, 157]. Zwei doppelblinde, placebokontrollierte Studien zeigten, dass Bosentan die Hämodynamik verbessert, aber keinen Einfluss auf den 6-Minuten-Gehtest (6MWD) hat, während Riociguat die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verlängert und die Belastbarkeit steigert [160, 161]. Eine Lungentransplantation kann für ausgewählte SAPH-Patienten, einschließlich solcher mit terminaler Fibrose, eine Option sein [154].

TABELLE 2 Überblick über verschiedene Medikamente und Dosierungen, die bei pulmonaler Sarkoidose eingesetzt werden

Arzneimittel	Dosierung	Gemeinsam Nebenwirkungen	Überwachung	Kommentare	Referenzen
Prednison	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg pro Tag • Ausschleichen bis 10 mg pro Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • Schlaflosigkeit • Gewichtszunahme • Ermüdung • Diabetes • Hypertonie • Osteoporose • Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Knochendichte • Blutdruck • Serumglukose 	<ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Toxizität 	[167, 182–185]
Methotrexat	<ul style="list-style-type: none"> • 15–20 mg einmal pro Woche • Folsäure am folgenden Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • Brechreiz • Ermüdung • Infektionen • Leukopenie • Hepatotoxizität 	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Blutbild • Leber- und Nierenfunktionsprüfung 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei fortgeschrittener Nierenerkrankung vermeiden [167, 169, 186–189] • Sprechen Sie über reproduktive Gesundheit 	
Azathioprin	<ul style="list-style-type: none"> • 50–200 mg pro Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • Brechreiz • Durchfall • Leukopenie • Infektionen • Malignität 	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Blutbild • Leberfunktionsprüfung 	<ul style="list-style-type: none"> • Talspiegel und toxische Metaboliten können gemessen werden, um die Dosierung zu steuern. 	[169]
Leflunomid	<ul style="list-style-type: none"> • 10–20 mg pro Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • Brechreiz • Hepatotoxizität • Lunge Toxizität • Neuropathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Leber- und Nierenfunktionsprüfung 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei fortgeschrittener Nierenerkrankung vermeiden [170] • Sprechen Sie über reproduktive Gesundheit 	
Mycophenolat Mofetil	<ul style="list-style-type: none"> • 500–1500 mg zweimal täglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall • Leukopenie • Infektionen • Malignität 	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Blutbild 	<ul style="list-style-type: none"> • Weniger Belege als für andere Medikamente • Sprechen Sie über reproduktive Gesundheit 	[171]
Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> • 3–5 mg/kg 12 zunächst 2 Wochen später, dann einmal alle 4–6 Wochen • Intravenös# 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen • Allergische Reaktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening auf frühere Tuberkulose und Hepatitis B/C • Überprüfung des Impfstatus • Überwachung auf allergische Reaktionen • Kontraindiziert bei: schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)*, demyelinisierende neurologische Erkrankung, aktive Tuberkulose, aktuelle Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergische Reaktionen können lebensbedrohlich sein • Vorsicht bei kürzlich aufgetretenen malignen Erkrankungen 	[176–179, 181, 190]
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg alle 1–2 Wochen • Subkutan 	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening auf frühere Tuberkulose • Überwachung auf allergische Reaktionen • Kontraindiziert bei: schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)*, demyelinisierende neurologische Erkrankung, aktive Tuberkulose, aktuelle Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorsicht bei kürzlich aufgetretenen malignen Erkrankungen 	[178, 191, 192]

TB: Tuberkulose; CHF: Herzinsuffizienz; NYHA: New York Heart Association. Informationen zu reproduktiver Gesundheit, Empfängnisverhütung und Impfungen finden Sie in der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. #Infliximab ist auch als subkutane Behandlung erhältlich; *: Im multidisziplinären Team sollte besprochen werden, ob eine kardiale Indikation für eine Behandlung vorliegt. Adaptiert nach [162].

Behandlung und Krankheitsüberwachung

Wann sollte behandelt werden?

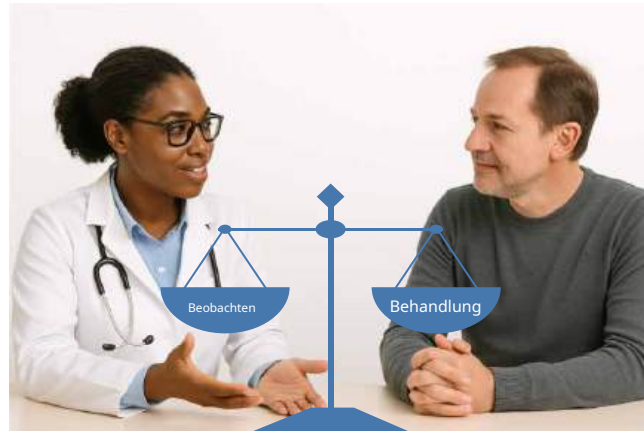
Die klinische Beurteilung von Patienten mit Sarkoidose ist unerlässlich, um einen umfassenden Überblick über Ausmaß und Schweregrad der Organbeteiligung zu erhalten. Die Therapieentscheidungen richten sich nach dem potenziellen Risiko von Tod, Organfunktionsstörung und verminderter Lebensqualität und werden gegen die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsremission sowie mögliche medikamentenbedingte Nebenwirkungen abgewogen [162]. Die Therapieempfehlung sollte individuell erfolgen und mit den Patienten besprochen werden. Bei bereits bestehender Organfunktionsstörung oder einem eindeutigen Risiko irreversibler Schäden oder des Todes sind die potenziellen Folgen eines Therapieverzichts erheblich und sollten klar kommuniziert werden. Sind Organfunktionsstörung und klinische Dringlichkeit hingegen gering, die Symptomlast jedoch hoch, kann der Patientenperspektive mehr Gewicht beigemessen werden [163]. Insgesamt benötigen viele Patienten mit Sarkoidose keine Behandlung; dies gilt insbesondere für Patienten mit Lynch-Syndrom und Patienten ohne Beeinträchtigung der Organfunktion oder Lebensqualität [162].

Behandlung der pulmonalen Sarkoidose

Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie (ERS) zur Behandlung der Sarkoidose empfiehlt Glukokortikoide als Erstlinientherapie bei Hochrisikopatienten mit ausgeprägter Lungenbeteiligung und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf oder bleibende Behinderung. Diese Empfehlung basiert jedoch auf einer geringen Evidenzqualität [162]. Die Leitlinie schlägt eine initiale Behandlung mit 20 mg Prednison und anschließender Dosisreduktion vor. ≤ 10 mg über einen bestimmten Zeitraum. Nach Veröffentlichung der Leitlinie zeigte eine randomisierte, kontrollierte Studie, die die Behandlung mit 20 und 40 mg bei therapie-naiven Patienten mit pulmonaler Sarkoidose über 6 Monate verglich [164], weder Unterschiede in der Rezidivrate oder im Therapieversagen noch in der Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) oder im Auftreten von Nebenwirkungen. Dies bekräftigt die aktuelle Leitlinienempfehlung zur Anwendung einer niedrigeren Initialdosis. Langzeitkomplikationen systemischer Kortikosteroide sind jedoch bekannt und können die Lebensqualität beeinträchtigen [165]. Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit inhalativer Kortikosteroide sind begrenzt. Drei kleine, placebokontrollierte Studien konnten keine Wirkung auf Symptome oder Lungenfunktionsprüfungen nachweisen [162, 166]. Daher werden inhalative Kortikosteroide generell nicht zur Therapie der pulmonalen Sarkoidose empfohlen [162].

Methotrexat, das derzeit als Zweitlinientherapie empfohlen wird [162], hat sich in einer kürzlich veröffentlichten Studie [167] als wirksame Erstlinienbehandlung der symptomatischen pulmonalen Sarkoidose erwiesen. Diese randomisierte, offene Studie, die Methotrexat und Prednison als Erstlinientherapie verglich, zeigte nach 24 Wochen einen ähnlichen Effekt auf die forcierte Vitalkapazität (FVC), wobei die Wirkung auf die FVC unter Methotrexat im Vergleich zu Prednison jedoch langsamer eintrat. Die Anzahl der Nebenwirkungen war vergleichbar, wenngleich diese in der Methotrexat-Gruppe im Allgemeinen vorübergehender waren, während sich das Nebenwirkungsspektrum deutlich unterschied [167]. Die häufigsten und anhaltendsten Nebenwirkungen in der Methotrexat-Gruppe waren Müdigkeit (15 %), Übelkeit (13 %) und pathologische Leberfunktionswerte (12 %). In der Prednison-Gruppe traten gesteigerter Appetit (13 %), Gewichtszunahme (39 %) und Schlaflosigkeit (16 %) auf. In dieser Studie wurde die Prednison-Dosis von 40 mg täglich schrittweise reduziert. Wie bereits erwähnt, zeigt eine Anfangsdosis von 40 mg keine überlegene klinische Wirksamkeit im Vergleich zu 20 mg Prednison, und die Nebenwirkungen sind vergleichbar [164]. Daher werden 20 mg Prednison täglich empfohlen, wenn Kortikosteroide als initiale Therapie bevorzugt werden. Wird Methotrexat als Erstlinientherapie eingesetzt, wird, sofern vertragen, eine Zieldosis von 15–20 mg Methotrexat wöchentlich empfohlen, basierend auf der mittleren Tagesdosis von 20 mg in der Studie [167].

Die Entscheidung für Methotrexat oder Prednison als Erstlinientherapie bei pulmonaler Sarkoidose erfolgt in gemeinsamer Absprache zwischen Arzt und Patient. Dabei werden persönliche Präferenzen, die Zeit bis zum klinischen Effekt, Begleiterkrankungen und mögliche Nebenwirkungen berücksichtigt (Abbildung 3). Obwohl diese Strategie in keiner klinischen Studie zur pulmonalen Sarkoidose untersucht wurde, können Patienten mit hoher Symptomlast, die mit Methotrexat als Erstlinientherapie behandelt werden, von einer kurzzeitigen zusätzlichen Prednison-Gabe zur raschen Linderung der Symptome profitieren [168]. Patienten, die eine Erstbehandlung benötigen, sprechen in der Regel gut auf die Therapie an: Über 90 % der Patienten, die initial mit 20 mg Prednison behandelt wurden, zeigten nach 18 Monaten eine Remission, Besserung oder Stabilisierung der Erkrankung [164]. In einer 24-wöchigen Behandlungsstudie benötigten nur zwei von 68 mit Methotrexat als Erstlinientherapie behandelten Patienten aufgrund persistierender Krankheitsaktivität zusätzliches Prednison [167]. Bei Patienten mit persistierender Krankheitsaktivität trotz Erstlinientherapie kann eine Kombinationstherapie mit Prednison und Methotrexat als Zweitlinienbehandlung angeboten werden. Obwohl die Evidenzlage auf Studien mit geringer Qualität beschränkt ist, haben sich mehrere andere Medikamente als Zweitlinienbehandlung bei pulmonaler Sarkoidose als wirksam erwiesen (Tabelle 2). In einer retrospektiven Studie war Azathioprin hinsichtlich Steroideinsparung und Erhalt der forcierten Vitalkapazität (FVC) genauso wirksam wie Methotrexat [169]. Unter Azathioprin traten zwar mehr Infektionen auf, die übrigen Nebenwirkungen waren jedoch vergleichbar. Darüber hinaus liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit von Leflunomid und Mycophenolatmofetil bei Sarkoidose vor [162, 170, 171]. Diese Therapien können daher als Alternativen in Betracht gezogen werden, wenn Methotrexat nicht vertragen wird. Obwohl Hydroxychloroquin als Bestandteil eines Zweitlinien-Behandlungsschemas eingesetzt werden kann, wird es in der klinischen Praxis selten als Monotherapie bei Lungenbeteiligung angewendet [162, 172].



Faktoren, die die Entscheidung für den Behandlungsbeginn beeinflussen, abwägen und diskutieren:
Symptomlast, Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Entzündungsaktivität, Risiko einer (fibrotischen) Progression und mögliche medikamentenbedingte Nebenwirkungen

Wenn eine Behandlung der pulmonalen Sarkoidose angezeigt ist:

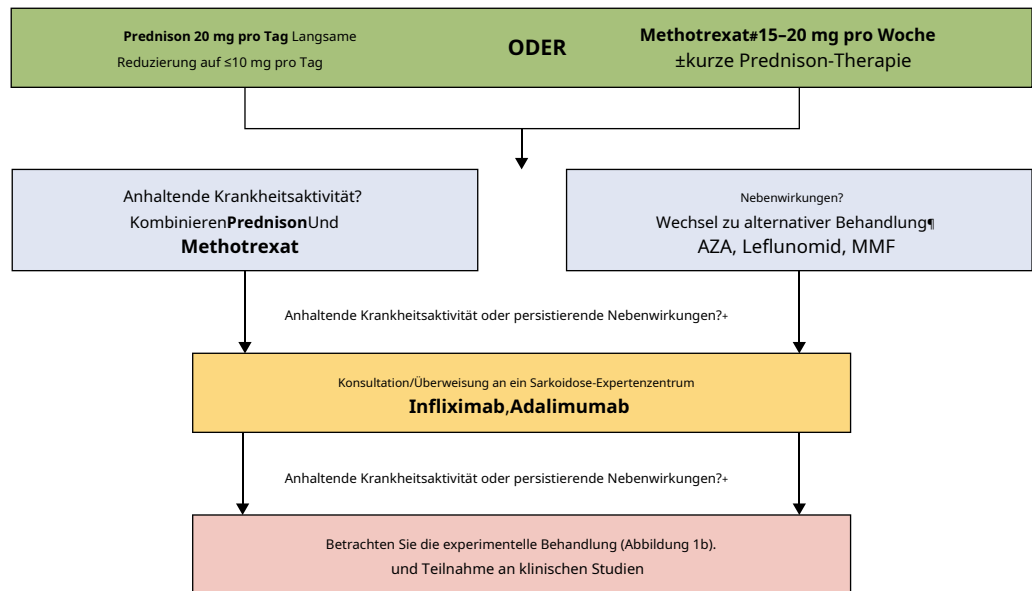


ABBILDUNG 3 Vorgeschlagenes Behandlungsschema für pulmonale Sarkoidose. Methotrexat und Prednison als Monotherapie der ersten Wahl sind hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Lungenfunktion vergleichbar, unterscheiden sich jedoch im Wirkungseintritt und den Nebenwirkungen. Begleiterkrankungen und Präferenzen des Patienten, das gebärfähige Alter und die Familienplanung können die gemeinsame Auswahl der geeigneten Erstlinientherapie beeinflussen. Bei Patienten, die eine rasche Linderung der Symptome benötigen, kann zusätzlich zur initialen Methotrexat-Therapie eine Kurzzeittherapie (über mehrere Wochen) mit Prednison verabreicht werden. Bei fortbestehender Erkrankung wird das jeweils andere Medikament (Prednison oder Methotrexat) in die Erstlinientherapie aufgenommen. Wenn die Sarkoidose mit einer Zweitlinientherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann, wird eine Konsultation (oder Überweisung) an ein spezialisiertes Sarkoidosezentrum empfohlen, bevor eine Drittlinientherapie mit TNF- α -Hemmern begonnen wird. Alternative immunsuppressive Therapien für Patienten, bei denen die Zweitlinientherapie versagt hat, sind laut Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie Azathioprin (AZA), Leflunomid, Mycophenolatmofetil (MMF), Rituximab und Hydroxychloroquin, jedoch ist die Evidenz für deren Anwendung begrenzt [162]. Alle Patienten mit chronischer pulmonaler Sarkoidose, bei denen die Erkrankung oder Nebenwirkungen unter einer Anti-TNF-Therapie fortbestehen, sollten in einem spezialisierten Sarkoidosezentrum behandelt werden. z.B. Im Rahmen einer klinischen Studie oder einer experimentellen Behandlung erfolgt die Dosierung im Einzelfall. Bei schwerer oder lebensbedrohlicher Beteiligung anderer Organe kann eine höhere Prednisondosis erforderlich sein. #: Anstreben einer Dosis von 15–20 mg pro Woche, sofern vertragen; #: Methotrexat sollte in Betracht gezogen werden, wenn Prednison als Erstlinientherapie eingesetzt wurde; -Trotz der ergriffenen Maßnahmen. Bild von menschlichen Figuren, generiert mit KI (ChatGPT). Die Figur wurde teilweise mit BioRender.com erstellt.

Überwachung und langfristiges Management

Die Überwachung von Patienten mit und ohne Behandlung ist nicht standardisiert und richtet sich nach dem klinischen Bild, der Organbeteiligung und dem Progressionsrisiko. Bei unbehandelten Patienten wird eine Nachsorge einschließlich Lungenfunktionsprüfung alle 3–12 Monate empfohlen [67, 173]. Bei behandelten Patienten erfolgt die Nachsorge üblicherweise alle 3–6 Monate. Bei Patienten mit normalen Ausgangswerten empfiehlt die ATS-Leitlinie jährliche Tests von Kalzium, alkalischer Phosphatase und Nierenfunktion, um ein verzögertes Auftreten extrapulmonaler Sarkoidosemanifestationen zu erkennen. Routinemäßige Untersuchungen auf kardiale oder okuläre Beteiligung bei asymptomatischen Patienten nach negativem Ausgangsbefund werden im Rahmen der Nachsorge nicht empfohlen [24].

Bei Patienten, die nur 6 Monate lang mit Kortikosteroiden behandelt wurden, ~Bei 45 % der Patienten kommt es zu Therapieversagen oder einem Rezidiv [164]. Daher wird empfohlen, die Immunsuppression auf die niedrigste wirksame Erhaltungsdosis zu reduzieren, um die Remission oder Krankheitsstabilität aufrechtzuerhalten und ein Rezidiv zu verhindern [67, 162, 174]. Die Behandlungsdauer sollte individuell angepasst werden. Bisherige Studien zur optimalen Dauer der Erst- und Zweitlinientherapie bei pulmonaler Sarkoidose sind rar, Experten empfehlen jedoch in der Regel 6–24 Monate [67, 164, 174]. Die optimale Dauer der Immunsuppression bei Sarkoidose stellt einen wichtigen Forschungsbedarf dar [162]. Ein Rezidiv während der Reduktion oder des Absetzens der Therapie kann üblicherweise durch Wiedereinführung der initialen oder der niedrigsten wirksamen Behandlung behandelt werden [175].

Behandlung von refraktären Lungenerkrankungen

Patienten mit Nebenwirkungen und/oder aktiver Erkrankung trotz Zweitlinientherapie (refraktäre pulmonale Sarkoidose) wird empfohlen, sich in einem spezialisierten Sarkoidosezentrum beraten zu lassen, um behandelbare Merkmale, mögliche Ursachen für das Therapieversagen und weitere Behandlungsoptionen zu erörtern. Symptomatischen Patienten mit pulmonaler Sarkoidose, bei denen ein erhöhtes Risiko für tödliche oder behindernde Komplikationen besteht und die unter Zweitlinientherapie keine ausreichende Krankheitskontrolle erreichen (Tabelle 2) [162], sollte eine Drittlinientherapie mit den Anti-TNF-Biologika Infliximab oder Adalimumab angeboten werden. Mehrere Studien bestätigen das Ansprechen auf Infliximab bei refraktärer pulmonaler Sarkoidose. Randomisierte Studien zeigen eine signifikante Verbesserung der forcierten Vitalkapazität (FVC) [176–178]. Eine niederländische Studie belegt eine besonders gute Verbesserung der FVC um 6,6 % bei hohem Ausgangswert.¹⁸Die Aufnahme von F-FDG im Lungenparenchym ist erhöht [179]. Nach Absetzen von Infliximab kommt es jedoch häufig zu Rezidiven [180]. Biosimilars von Infliximab scheinen ebenfalls wirksam zu sein [181] und können im Hinblick auf die Kosteneffektivität in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit fortbestehender Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit Infliximab oder Adalimumab oder mit Unverträglichkeit gegenüber dieser Therapie sollte die Möglichkeit einer experimentellen Therapie und die Teilnahme an einer Studie in einem spezialisierten Sarkoidosezentrum erwogen werden (Abbildung 3).

Management der kardialen und neurologischen Sarkoidose

Die Behandlung der kardialen und neurologischen Sarkoidose erfordert möglicherweise einen anderen Ansatz als die der pulmonalen Sarkoidose; hierzu verweisen wir auf die aktuelle ERS-Leitlinie [162]. Angesichts des Risikos schwerwiegender, potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen wird die Überweisung an ein spezialisiertes Sarkoidosezentrum und die Einbeziehung eines multidisziplinären Teams, bestehend aus Kardiologen und Neurologen, empfohlen.

Zusätzliche Managementstrategien

Nicht-medikamentöse Therapien spielen eine wichtige Rolle in der umfassenden Versorgung von Patienten mit Sarkoidose. Hauptziele sind eine bessere Symptomkontrolle und eine verbesserte Lebensqualität. Dies gilt insbesondere für nicht-organbedingte Manifestationen wie Fatigue und Small-Fiber-Neuropathie (SFN), bei denen die Wirkung von Immunsuppressiva oft begrenzt ist [163]. Ein weiterer wichtiger Schritt ist die Identifizierung und angemessene Behandlung von Begleiterkrankungen [193]. Anschließend sollten verschiedene nicht-medikamentöse Ansätze in Betracht gezogen werden, wobei die Präferenzen und die aktive Beteiligung der Patienten entscheidend für die Therapietreue und den Behandlungserfolg sind [194]. Mehrere Studien zur pulmonalen Rehabilitation, die aus angeleitetem Bewegungstraining und Atemübungen bestand, zeigten Verbesserungen der Lebensqualität, der Belastbarkeit [195] und der Fatigue [196], obwohl die Langzeitwirkungen noch nicht ausreichend untersucht wurden [194]. Psychologische Methoden können zur Behandlung von Symptomen wie Fatigue, Angstzuständen und Depressionen eingesetzt werden [194]. Online angebotene achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie zeigte eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Fatigue, die auch nach drei Monaten noch anhält [197]. Eine Gesundheits-App für Sarkoidose-bedingte Fatigue wird derzeit ebenfalls getestet [198]. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Patientenaufklärung. Patienten äußerten den dringenden Wunsch nach mehr Informationen über ihre Erkrankung und nach Einbeziehung in Behandlungsentscheidungen durch partizipative Entscheidungsfindung [122]. Patienten sollten über die Unterstützungsmöglichkeiten von Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen informiert werden [194].

Zukünftige Ausrichtungen

Bei der Sarkoidose bestehen weiterhin einige wichtige Wissenslücken. Derzeit fehlen uns Biomarker, die den Krankheitsverlauf vorhersagen, Patienten nach Risiko stratifizieren und Behandlungsentscheidungen leiten können. Dennoch wurden mit neuen Techniken vielversprechende Biomarker identifiziert, die noch validiert werden müssen [199]. Ansätze zur Clustering von Patienten basieren auf ...

Endotypen [200] oder Phänotypen [64] könnten homogenere Patientengruppen für die Biomarkerforschung schaffen. Kürzlich wurde eine neue CT-Klassifikation fibrotischer und nicht-fibrotischer Sarkoidose-Phänotypen als Grundlage für die mögliche Definition separater Krankheitsphänotypen vorgeschlagen [201]. Zukünftige KI-basierte Werkzeuge werden die Charakterisierung und Quantifizierung der Lungenbeteiligung sicherlich erleichtern [202]. Unser Verständnis der immunologischen Signalwege, die für das Fortbestehen oder die Auflösung der Erkrankung verantwortlich sind, ist weiterhin begrenzt, was die Entwicklung zielgerichteter Therapien behindert, die eine persistierende Entzündung in eine dauerhafte Remission überführen. Mehrere Zielstrukturen wurden als potenzielle Therapieansätze vorgeschlagen, darunter die abnorme Aktivierung von T-Zellen und Makrophagen, TNF- α , mTORC1-Signalisierung, IFN- γ und andere Zytokine, die über den JAK/STAT-Signalweg wirken, sowie die Immunmodulation durch die Bindung von Efzofitimid an den Neuropilin-2-Rezeptor (Abbildung 1b) [50, 54, 203–205]. Eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zur Wirkung von Efzofitimid bei pulmonaler Sarkoidose erreichte ihren primären Endpunkt – die Veränderung der mittleren täglichen Kortikosteroiddosis nach 48 Wochen – nicht. Ihr positiver Effekt auf die Lebensqualität, gemessen mit dem King's Sarcoidosis Questionnaire-Lung Score (einem sekundären Endpunkt), rechtfertigt jedoch weitere Untersuchungen [206]. Klinische Studien zur Bewertung neuer Wirkstoffe bei Sarkoidose stellen aufgrund der Variabilität der Krankheitsmanifestationen, des klinischen Verlaufs und der Ausprägung sowie des Mangels an standardisierten Messinstrumenten zur Beurteilung des Therapieansprechens oder zur Definition einer vollständigen Remission weiterhin eine Herausforderung dar. Wir sollten daher die Entwicklung von Biomarkern vorantreiben, um ein prädiktives und personalisiertes Krankheitsmanagement zu ermöglichen, Patienten für die Versorgung, die Forschung und die Optimierung des Studiendesigns zu stratifizieren und besser validierte, aussagekräftige Endpunkte zu definieren.

Abschluss

Neue Bildgebungsverfahren und Fortschritte in der Genetik ermöglichen in Kombination mit klinischen Merkmalen eine differenziertere Risikostratifizierung und -prognose für die heterogene Patientengruppe mit Sarkoidose. Ein besseres Verständnis der Pathogenese hat zudem die Entwicklung neuartiger Therapieansätze begünstigt, wobei klinische Studien nun auf spezifische Signalwege abzielen. Es setzt sich zunehmend die Erkenntnis durch, dass der aktuelle Behandlungsalgorithmus überarbeitet werden muss, wobei der Schwerpunkt auf der Minimierung des Kortikosteroideinsatzes und der Implementierung evidenzbasierter Therapien liegt.

Danksagung: Die Autoren danken AE Odink (Radiologe), BJ Mathot (Pulmologe) und LP Priesterbach-Ackley (Pathologe), alle am Erasmus University Medical Center (Rotterdam, Niederlande), für die Bereitstellung der CT- und Pathologiebilder, die in der ergänzenden Abbildung S1 verwendet wurden.

Interessenkonflikt: JR Miedema gibt an, Fördermittel vom Erasmus MC, der Lexces Academy und Sarcoidosis.nl erhalten zu haben, Beratungshonorare von Boehringer Ingelheim, Honorare für Vorträge, Präsentationen, Manuskripterstellung oder Fortbildungsveranstaltungen von Novartis, Boehringer Ingelheim und GSK sowie eine leitende Funktion in der ILD-Gruppe der Niederländischen Gesellschaft für Pneumologie innezuhaben. F. Bonella gibt an, Beratungshonorare von Boehringer Ingelheim, Sanofi, Avalyn Pharma, Vicore und Savara Pharma erhalten zu haben, Honorare für Vorträge, Präsentationen, Manuskripterstellung oder Fortbildungsveranstaltungen von Boehringer Ingelheim, Sanofi und Savara Pharma, Honorare für Gutachten von Vicore erhalten zu haben, Unterstützung für die Teilnahme an Tagungen von Boehringer Ingelheim, Sanofi, Savara Pharma und aTyr erhalten zu haben und Mitglied des Redaktionsausschusses zu sein. Europäische Zeitschrift für Atemwegserkrankungen. K. Buschulte gibt an, Beratungshonorare von Boehringer Ingelheim und AstraZeneca sowie Zahlungen oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, das Verfassen von Manuskripten oder die Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen von Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Chiesi und Apontis Pharma erhalten zu haben. D. A. Culver gibt an, Forschungsförderung von den National Institutes of Health und der Foundation for Sarcoidosis Research erhalten zu haben, Beratungshonorare von Merck und Boehringer Ingelheim, Zahlungen oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, das Verfassen von Manuskripten oder Fortbildungsveranstaltungen von Boehringer Ingelheim, Unterstützung für die Teilnahme an Tagungen von aTyr und Foresee, die Mitarbeit in einem Data Safety Monitoring Board oder einem Advisory Board von Pliant, Führungsrollen bei WASOG und AASOG sowie den Erhalt von Ausrüstung, Materialien, Medikamenten, medizinischer Dokumentation, Geschenken oder anderen Dienstleistungen von Boehringer Ingelheim. F. Jeny gibt an, Beratungshonorare von Boehringer Ingelheim und Unterstützung für die Teilnahme an Tagungen von Oxyvie erhalten zu haben. ON Obi gibt an, Fördermittel von aTyr, Xentria, Novartis, Kinevant und Priovant Therapeutics Inc. erhalten zu haben, Beratungshonorare von CSL Behring, Atheneum, KeyQuest Health Inc., DDB Health West, GLG Consulting und aTyr, Unterstützung für die Teilnahme an Tagungen von Xentria, WASOG, aTyr und Priovant Therapeutics Inc. erhalten zu haben sowie eine leitende Funktion bei der Foundation for Sarcoidosis Research und der Ann Theodore Foundation inne zu haben. NV Rivera gibt an, von Horizon Marie Sk für die Erstellung eines Gutachtens bezahlt worden zu sein. IP. Spagnolo erhielt Postdoktorandenstipendien im Rahmen der Odowska-Curie-Maßnahmen und war Mitglied des National Institutes of Health Review Panel. Zudem wurde er von der Schwedischen Herz-Lungen-Stiftung für die Teilnahme an Tagungen unterstützt und übernahm Führungsrollen in der American Society of Human Genetics, der International Society of Genetic Epidemiology und der Foundation of Sarcoidosis Research. Er war Vorsitzender des WASOG-Kongresses 2023. P. Spagnolo gibt an, Forschungsförderung von PPM Services, Roche, Boehringer Ingelheim und Chiesi erhalten zu haben, Beratungshonorare von PPM Services und Novartis, Honorare für Vorträge, Präsentationen, Manuskripterstellung oder Fortbildungsveranstaltungen von Boehringer Ingelheim, Unterstützung für die Teilnahme an Tagungen von PPM Services, die Mitgliedschaft in einem Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board von AstraZeneca, CSL Behring, Trevi, MSD, Novartis und Structure Therapeutics sowie folgende finanzielle (oder nicht-finanzielle) Interessen: Sein Ehepartner ist Mitarbeiter von AstraZeneca; P. Spagnolo ist Mitglied des Redaktionsausschusses der europäischen

Fachzeitschrift für Atemwegserkrankungen. M. Veltkamp gibt an, Fördermittel von der Lexces Academy, Beratungshonorare von Boehringer Ingelheim, Zahlungen oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, das Verfassen von Manuskripten oder die Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen von aTyr Pharma, Boehringer Ingelheim und Chiesi Pharmaceuticals, Unterstützung für die Teilnahme an Tagungen von WASOG und der European Respiratory Society sowie die Teilnahme an einem Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board von Xentria erhalten zu haben. MS Wijsenbeek gibt an, Fördermittel von AstraZeneca/Daiichi, Boehringer Ingelheim, Erasmus MC, Hoffmann-La Roche, Sarcoidosis.nl, der Niederländischen Lungenstiftung, der Niederländischen Vereinigung der Lungenfibrosepatienten, der Niederländischen Organisation für Gesundheitsforschung und -entwicklung und der Thorax-Stiftung erhalten zu haben; Beratungshonorare von Agomab, Amgen, AstraZeneca, Avalyn Pharma, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Calluna, Chiesi, CSL Behring, Galapagos, Galecto, GSK, Hoffmann-La Roche, Horizon Therapeutics, Kinevant Sciences, MSD, Molecure, NeRRe Therapeutics, Novartis, Pulmongene, PureTech Health, Trevi und Vicore erhalten zu haben; Zahlungen oder Honorare für Vorträge, Präsentationen, das Verfassen von Manuskripten oder die Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen von Avalyn Pharma, Boehringer Ingelheim, Sanofi, CSL Behring und Novartis erhalten zu haben; sowie Unterstützung für die Teilnahme an Tagungen von Avalyn erhalten zu haben. Boehringer Ingelheim, GSK und Hoffmann-La Roche, Führungspositionen in der ILD-Gruppe der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie, der Niederländischen Gesellschaft für Pneumologie, der Europäischen Föderation für idiopathische Lungenfibrose und verwandte Erkrankungen, dem Europäischen Referenznetzwerk für seltene Lungenerkrankungen und den Niederländischen Patientenvereinigungen für Lungenfibrose und Sarkoidose; außerdem ist er Mitherausgeber der Europäischen Zeitschrift für Atemwegserkrankungen.

Referenzen

- 1 Cozier YC, Arkema EV. Epidemiologie der Sarkoidose. *Klinische Brustmedizin* 2024; 45: 1–13.
- 2 Yoon HY, Kim HM, Kim YJ, et al. Prävalenz und Inzidenz der Sarkoidose in Korea: eine landesweite bevölkerungsbasierte Studie. *Respir Res* 2018; 19: 158.
- 3 Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, et al. Inzidenz und Prävalenz der Sarkoidose: eine landesweite registerbasierte Untersuchung in Schweden. *Eur Respir J* 2016; 48: 1690–1699.
- 4 Baughman RP, Field S, Costabel U, et al. Sarkoidose in Amerika. Analyse basierend auf der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1244–1252.
- 5 Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, et al. Prävalenz und Inzidenz interstitieller Lungenerkrankungen in einem multiethnischen Landkreis im Großraum Paris. *Eur Respir J* 2017; 50: 602419.
- 6 Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Herausforderungen bei der Sarkoidose und ihrer Behandlung. *N Engl J Med* 2021; 385: 1018–1032.
- 7 Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Rassenunterschiede in der Sarkoidose-Inzidenz: eine 5-Jahres-Studie in einer Krankenversicherungsorganisation. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234–241.
- 8 Rubio-Rivas M, Corbella X, Mana J. Sarkoidose im höheren Lebensalter: eine vergleichende Studie aus 42 Jahren Erfahrung eines einzelnen Zentrums. *Respir Med* 2019; 152: 1–6.
- 9 Dehara M, Sachs MC, Grunewald J, et al. Veränderbare Lebensstil-Risikofaktoren für Sarkoidose: eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00492-2022.
- 10 Harada K, Hagiya H, Koyama T, et al. Trends bei der Sarkoidose-Sterblichkeitsrate in Japan von 2001 bis 2020: eine bevölkerungsbasierte Studie. *Respir Med* 2022; 196: 106828.
- 11 Harper LJ, Gerke AK, Wang XF, et al. Einkommen und andere Faktoren, die zu einem ungünstigen Krankheitsverlauf bei US-amerikanischen Patienten mit Sarkoidose beitragen. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 955–964.
- 12 Rabin DL, Richardson MS, Stein SR, et al. Schweregrad der Sarkoidose und sozioökonomischer Status. *Eur Respir J* 2001; 18: 499–506.
- 13 Raza FA, Kumar S, Mohammad A, et al. Veränderte zeitliche Trends und Ungleichheiten bei der Sarkoidose-Mortalität in den Vereinigten Staaten: eine retrospektive Analyse von 1999 bis 2020. *PLoS One* 2025; 20: e0317237.
- 14 Tan MC, Yeo YH, Mirza N, et al. Trends und Unterschiede bei kardiovaskulären Todesfällen bei Sarkoidose: eine bevölkerungsbasierte retrospektive Studie in den Vereinigten Staaten von 1999 bis 2020. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e031484. Lenz TL. HLA-Gene: ein Kennzeichen funktioneller genetischer Variation und komplexer Evolution. *Methoden Mol Biol* 2024; 169: 1–18.
- 16 Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Allele des humanen Leukozytenantigens der Klasse I und der Krankheitsverlauf bei Sarkoidose-Patienten. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 696–702.
- 17 Levin AM, Adrianto I, Datta I, et al. Zusammenhang von HLA-DRB1 mit der Anfälligkeit für und dem Fortschreiten von Sarkoidose bei Afroamerikanern. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015; 53: 206–216.
- 18 Fischer A, Ellinghaus D, Nutsua M, et al. Identifizierung von immunrelevanten Faktoren, die ein genetisches Risiko für Sarkoidose bedingen. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 727–736.
- 19 Adrianto I, Lin CP, Hale JJ, et al. Eine genomweite Assoziationsstudie an Afroamerikanern und Europäern deutet auf mehrere gemeinsame und ethnisch spezifische Loci bei der Sarkoidose-Anfälligkeit hin. *PLoS One* 2012; 7: e43907. Rivera NV, Ronninger M, Shchetynsky K, et al. Mithilfe hochauflösender genetischer Kartierung werden neue Suszeptibilitätsvarianten in Sarkoidose-Phänotypen identifiziert und genomisch bedingte phänotypische Unterschiede aufgezeigt. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1008–1022.
- 21 Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Genkarte des erweiterten menschlichen MHC. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 889–899.
- 22 Karakaya B, Veltkamp M, van Moorsel CHM, et al. Rückfallrate bei Löfgren-Syndrom anhand von Langzeit-Follow-up-Daten. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 1026–1028.

- 23 Liao SY, Maier LA, Fingerlin TE. Genomweite und transkriptomweite Assoziationsstudie zur fibrotischen Sarkoidose bei Europäischstämmigen Amerikanern. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 334–337.
- 24 Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnose und Erkennung von Sarkoidose. Eine offizielle klinische Leitlinie der American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: e26–e51.
- 25 Pagan AJ, Ramakrishnan L. Die Entstehung und Funktion von Granulomen. *Annu Rev Immunol* 2018; 36: 639–665.
- 26 Bardinas F, Morera J, Fite E, et al. Saisonale Häufung von Sarkoidose. *Lancette* 1989; 2: 455–456.
- 27 Brito-Zeron P, Kostov B, Superville D, et al. Geoepidemiologischer Big-Data-Ansatz zur Sarkoidose: Geografische und ethnische Determinanten. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 1052–1064.
- 28 Webber MP, Yip J, Zeig-Owens R, et al. Sarkoidose nach dem 11. September bei Feuerwehrleuten und Rettungssanitätern, die dem World Trade Center ausgesetzt waren. *Respir Med* 2017; 132: 232–237.
- 29 Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, et al. Die Prävalenz der Sarkoidose in der Schweiz steht im Zusammenhang mit Umweltfaktoren. *Eur Respir J* 2010; 35: 1088–1097.
- 30 Graff P, Larsson J, Bryngelsson IL, et al. Sarkoidose und Quarzstaubbelastung bei Männern in Schweden: eine Fall-Kontroll-Studie. *BMJ Open* 2020; 10: e038926.
- 31 Liu H, Patel D, Welch AM, et al. Zusammenhang zwischen berufsbedingten Expositionen und Sarkoidose: eine Analyse anhand von Sterbeurkunden in den Vereinigten Staaten, 1988–1999. *Brust* 2016; 150: 289–298.
- 32 Mustafa AM, Psoter KJ, Koehler K, et al. Der Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Lungenfunktion bei Sarkoidose und die Auswirkungen auf gesundheitliche Ungleichheiten. *Brust* 2025; 167: 507–517.
- 33 Kim SE, Assayag D, Broerman M, et al. Zusammenhänge zwischen Feinstaubbelastung und Lungenfunktion bei pulmonaler Sarkoidose. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 211: 1846–1854.
- 34 Königsberg IR, Maier LA, Yang IV. Epigenetik und Sarkoidose. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210076.
- 35 Beijer E, Seldenrijk K, Meek B, et al. Erkennung von *Cutibacterium acnes* Der Nachweis von Granulomen bei Patienten mit entweder exogen-allergischer Alveolitis oder Vaskulitis zeigt, dass deren Vorhandensein nicht spezifisch für Sarkoidose ist. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00930–2020.
- 36 Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Lokalisierung von *Propionibacterium acnes* Das Vorkommen in Granulomen stützt die Annahme eines möglichen ätiologischen Zusammenhangs zwischen Sarkoidose und dem Bakterium. *Mod Pathol* 2012; 25: 1284–1297.
- 37 Oswald-Richter KA, Culver DA, Hawkins C, et al. Zelluläre Reaktionen auf mykobakterielle Antigene sind in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit nachweisbar, die zur Diagnose der Sarkoidose verwendet wird. *Infizieren Sie das Immunsystem* 2009; 77: 3740–3748.
- 38 Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Nachweis von mykobakterieller DNA bei Sarkoidose und Tuberkulose mittels Polymerase-Kettenreaktion. *Lancette* 1992; 339: 1012–1015.
- 39 Greaves SA, Ravindran A, Santos RG, et al. CD4⁺T-Zellen in der Lunge von Patienten mit akuter Sarkoidose erkennen einen *Aspergillus nidulans* Epitop. *J Exp Med* 2021; 218: e20210785.
- 40 Grunewald J, Kaiser Y, Ostadkarampour M, et al. Assoziationen zwischen T-Zell-Rezeptor und HLA-DRB1 deuten auf spezifische Antigene bei pulmonaler Sarkoidose hin. *Eur Respir J* 2016; 47: 898–909.
- 41 Miedema J, Nunes H. Arzneimittelinduzierte sarkoidoseähnliche Reaktionen. *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27: 439–447.
- 42 Spagnolo P, Culver DA. Weitere Belege dafür, dass Sarkoidose eine Wirtserkrankung ist und die Identität der ätiologischen Auslöser irrelevant ist. *Eur Respir J* 2024; 64: 2402051.
- 43 Arkema EV, Sachs MC, Dominicus A, et al. Entzündungsfördernde Plasmaproteinspiegel sind Jahre vor der Sarkoidose-Diagnose erhöht: eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie in Schweden. *Eur Respir J* 2024; 64: 2400277.
- 44 Busuttill A, Weigt SS, Keane MP, et al. Bei der Pathogenese der pulmonalen Sarkoidose kommt es zu einer erhöhten Konzentration von CXCR3-Liganden. *Eur Respir J* 2009; 34: 676–686.
- 45 Schnerch J, Prasse A, Vlachakis D, et al. Funktionelle Expression des Toll-like-Rezeptors 9 und Freisetzung des CXCR3-Liganden bei pulmonaler Sarkoidose. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 55: 749–757.
- 46 Wiken M, Grunewald J, Eklund A, et al. Höhere Expression von TLR2 und TLR4 auf Monozyten sowie verstärkte proinflammatorische Synergie von TLR2 mit NOD2-Stimulation bei Sarkoidose. *J Clin Immunol* 2009; 29: 78–89.
- 47 Linke M, Pham HT, Katholnig K, et al. Chronische Signalgebung über die metabolische Checkpoint-Kinase mTORC1 induziert die Bildung von Makrophagengranulomen und kennzeichnet das Fortschreiten der Sarkoidose. *Nat Immunol* 2017; 18: 293–302.
- 48 Fehrenbach H, Zissel G, Goldmann T, et al. Alveolarmakrophagen sind die Hauptquelle für Tumornekrosefaktor- α bei Patienten mit Sarkoidose. *Eur Respir J* 2003; 21: 421–428.
- 49 Lepzien R, Liu S, Czarnewski P, et al. Monozyten bei Sarkoidose sind starke Produzenten des Tumornekrosefaktors und lassen Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf zu. *Eur Respir J* 2021; 58: 2003468.
- 50 Miedema J, Cinetto F, Smed-Sorensen A, et al. Die Immunpathogenese der Sarkoidose. *J Autoimmun* 2024; 149: 103247.
- 51 Prasse A, Georges CG, Biller H, et al. Das Th1-Zytokinmuster bei Sarkoidose wird durch bronchoalveoläre CD4-Zellen exprimiert. - und CD8-T-Zellen. *Klinische Experimentelle Immunologie* 2000; 122: 241–248.
- 52 Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. IL-12 und IL-18 sind in Sarkoidose-Lungen erhöht und stimulieren die IFN- γ -Produktion. *J Immunol* 2001; 166: 642–649.
- 53 Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H, et al. Analyse intrazellulärer Zytokine in CD4⁺- und CD8⁺-Lungen- und Blut-T-Zellen bei Sarkoidose. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 115–121.

- 54 Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, et al. Tofacitinib-Behandlung und molekulare Analyse der kutanen Sarkoidose. *N Engl J Med* 2018; 379: 2540–2546.
- 55 Hu X, Li J, Fu M, et al. Der JAK/STAT-Signalweg: von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 402.
- 56 Broos CE, Koth LL, van Nimwegen M, et al. Erhöhte Anzahl von T-Helferzellen 17.1 in mediastinalen Lymphknoten bei Sarkoidose. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701124.
- 57 Ramstein J, Broos CE, Simpson LJ, et al. Bei Sarkoidose ist die Anzahl der IFN-gamma-produzierenden T-Helferzellen vom Typ 17.1 erhöht; sie sind häufiger anzutreffen als T-Helferzellen vom Typ 1. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1281–1291.
- 58 Broos CE, van Nimwegen M, In 't Veen JC, et al. Verminderte Expression des zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens 4 auf regulatorischen T-Zellen und Th17-Zellen bei Sarkoidose: doppeltes Problem? *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 763–765.
- 59 Broos CE, van Nimwegen M, Kleinjan A, et al. Beeinträchtigt Überleben regulatorischer T-Zellen bei pulmonaler Sarkoidose. *Respir Res* 2015; 16: 108.
- 60 Kumari R, Chakraborty S, Jain R, et al. Die Hemmung von OX40 stellt die Funktion regulatorischer T-Zellen wieder her und unterdrückt Entzündungen bei pulmonaler Sarkoidose. *Brust* 2021; 160: 969–982.
- 61 Sati S, Huang J, Kersh AE, et al. Rekrutierung von CXCR4-Angeborene lymphoide Zellen vom Typ 1 unterscheiden die Sarkoidose von anderen granulomatösen Hauterkrankungen. *J Clin Invest* 2024; 134: e178711.
- 62 Bauer L, Muller LJ, Volkers SM, et al. Follikuläre Helfer-ähnliche T-Zellen in der Lunge unterstreichen eine neue Rolle von B-Zellen bei der Sarkoidose. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 1403–1417.
- 63 Krausgruber T, Redl A, Barreca D, et al. Einzelzell- und räumliche Transkriptomik enthüllen aberrante lymphoide Entwicklungsprogramme, die die Granulombildung antreiben. *Immunität* 2023; 56: 289–306.
- 64 Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, et al. Phänotypen der Organbeteiligung bei Sarkoidose. *Eur Respir J* 2018; 51: 1700991.
- 65 Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Klinische Merkmale von Patienten in einer Fall-Kontroll-Studie zu Sarkoidose. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–1889.
- 66 Van Woensel J, Koopman B, Schiefer M, et al. Organbeteiligung bei neu diagnostizierten Sarkoidose-Patienten in den Niederlanden: die erste große europäische prospektive Multicenter-Studie. *Respir Med* 2024; 226: 107608.
- 67 Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, et al. BTS-Stellungnahme zur pulmonalen Sarkoidose. *Thorax* 2021; 76: 4–20.
- 68 Iriarte A, Rubio-Rivas M, Villalba N, et al. Klinische Merkmale und Krankheitsverläufe der asymptomatischen pulmonalen Sarkoidose. Eine vergleichende Kohortenstudie. *Respir Med* 2020; 169: 105998.
- 69 Grunewald J, Eklund A. Löfgren-Syndrom: Das humane Leukozytenantigen beeinflusst den Krankheitsverlauf stark. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 307–312.
- 70 Lhote R, Annesi-Maesano I, Nunes H, et al. Klinische Phänotypen der extrapulmonalen Sarkoidose: Eine Analyse einer französischen, multiethnischen Multicenter-Kohorte. *Eur Respir J* 2021; 57: 2001160.
- 71 Tavee J. Periphere Neuropathie bei Sarkoidose. *J Neuroimmunol* 2022; 368: 577864.
- 72 Sider L, Horton ES. Hiläre und mediastinale Lymphadenopathie bei Sarkoidose, nachgewiesen durch Computertomographie. *J Thorac Imaging* 1990; 5: 77–80.
- 73 Zappala CJ, Desai SR, Copley SJ, et al. Genauigkeit einzelner Variablen bei der Überwachung von Langzeitveränderungen bei pulmonaler Sarkoidose, beurteilt anhand serieller hochauflösender CT-Scandaten. *Brust* 2014; 145: 101–107.
- 74 Hennebicque AS, Nunes H, Brillet PY, et al. CT-Befunde bei schwerer thorakaler Sarkoidose. *Eur Radiol* 2005; 15: 23–30.
- 75 Gawne-Cain ML, Hansell DM. Das Muster und die Verteilung verkalkter mediastinaler Lymphknoten bei Sarkoidose und Tuberkulose: eine CT-Studie. *Klinische Radiologie* 1996; 51: 263–267.
- 76 Calandriello L, Walsh SLF. Bildgebung bei Sarkoidose. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 417–436.
- 77 Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, et al. Bildgebung der Sarkoidose der Atemwege und des Lungenparenchyms und Korrelation mit der Lungenfunktion. *Eur Respir J* 2012; 40: 750–765.
- 78 Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonale Hypertonie im Zusammenhang mit Sarkoidose: Mechanismen, Hämodynamik und Prognose. *Thorax* 2006; 61: 68–74.
- 79 Donnelly R, McDermott M, McManus G, et al. Metaanalyse von [¹⁸F]FDG-PET/CT bei pulmonaler Sarkoidose. *Eur Radiol* 2025; 35: 2222–2232.
- 80 von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, et al. Endosonographieverkonventionelle Bronchoskopie zur Diagnose der Sarkoidose: die randomisierte klinische Studie GRANULOMA. *JAMA* 2013; 309: 2457–2464.
- 81 Gupta D, Dadhwal DS, Agarwal R, et al. Endobronchialer Ultraschall-gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration vs konventionelle transbronchiale Nadelaspiration in der Diagnostik der Sarkoidose. *Brust* 2014; 146: 547–556.
- 82 Agarwal R, Aggarwal A, Gupta D. Wirksamkeit und Sicherheit der konventionellen transbronchialen Nadelaspiration bei Sarkoidose: eine systematische Übersicht und Metaanalyse. *Respir Care* 2013; 58: 683–693.
- 83 Shorr A, Torrington K, Hnatiuk O. Endobronchiale Biopsie bei Sarkoidose: eine prospektive Studie. *Brust* 2001; 120: 109–114.

- 84 Hantschel M, Eberhardt R, Petermann C, et al. Diagnostische Ausbeute der transbronchialen Lungenkryobiopsie im Vergleich zur transbronchialen Zangenbiopsie bei Patienten mit Sarkoidose in einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Cross-over-Studie. *J Clin Med* 2021; 10: 5686.
- 85 Aragaki-Nakahodo AA, Baughman RP, Shipley RT, et al. Die komplementäre Rolle der transbronchialen Lungenkryobiopsie und der endobronchialen Ultraschall-Feinnadelaspiration bei der Diagnose der Sarkoidose. *Respir Med* 2017; 131: 65–69.
- 86 Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, et al. Differenzialdiagnose der granulomatösen Lungenerkrankung: Hinweise und Fallstricke. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170012.
- 87 Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarkoidosebedingte Sterblichkeit in den Vereinigten Staaten von 1988 bis 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1524–1530.
- 88 Perry A, Vuitch F. Todesursachen bei Patienten mit Sarkoidose. Eine morphologische Studie von 38 Autopsien mit klinisch-pathologischen Korrelationen. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 167–172.
- 89 Zhou Y, Gerke AK, Lower EE, et al. Der Einfluss demografischer Unterschiede auf die Symptomatik der Sarkoidose: eine prospektive Multicenterstudie. *Respir Med* 2021; 187: 106564.
- 90 Te HS, Perlman DM, Shenoy C, et al. Klinische Merkmale und Organbeteiligung bei Sarkoidose: Vergleich der University of Minnesota Kohorte mit anderen Kohorten. *BMC Pulm Med* 2020; 20: 155. Iwai K, Tachibana T, Takemura T, et al. Pathologische Studien an Sarkoidose-Autopsien. I. Epidemiologische Merkmale von 320 Fällen in Japan. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 372–376.
- 92 Webb M, Conway KS, Ishikawa M, et al. Herzbeteiligung bei Todesfällen durch Sarkoidose im Wayne County, Michigan: eine retrospektive Studie über 20 Jahre. *Acad Forensic Pathol* 2018; 8: 718–728.
- 93 Hu X, Carmona EM, Yi ES, et al. Todesursachen bei Patienten mit chronischer Sarkoidose. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung* 2016; 33: 275–280.
- 94 Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Kardiale Sarkoidose: Epidemiologie, Merkmale und Verlauf über 25 Jahre in einer landesweiten Studie. *Verkehr* 2015; 131: 624–632.
- 95 Kawai H, Sarai M, Kato Y, et al. Diagnose der isolierten kardialen Sarkoidose auf Grundlage neuer Leitlinien. *ESC Herzversagen* 2020; 7: 2662–2671.
- 96 Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, et al. Atrioventrikulärer Block als erste Manifestation einer kardialen Sarkoidose bei Erwachsenen mittleren Alters. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 875–881.
- 97 Fussner LA, Karlstedt E, Hodge DO, et al. Management und Behandlungsergebnisse der kardialen Sarkoidose: 20 Jahre Erfahrung in zwei tertiären Versorgungszentren. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1713–1720.
- 98 Nery PB, Mc Ardle BA, Redpath CJ, et al. Prävalenz der kardialen Sarkoidose bei Patienten mit monomorpher ventrikulärer Tachykardie. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 364–374.
- 99 Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, et al. Herausforderungen bei kardialer und pulmonaler Sarkoidose: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1878–1901.
- 100 Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS-Expertenkonsensserklärung zur Diagnose und Behandlung von Arrhythmien im Zusammenhang mit kardialer Sarkoidose. *Herzrhythmus* 2014; 11: 1305–1323.
- 101 Lehtonen J, Uusitalo V, Poyhonen P, et al. Kardiale Sarkoidose: Phänotypen, Diagnose, Behandlung und Prognose. *Eur Heart J* 2023; 44: 1495–1510.
- 102 Ekstrom K, Lehtonen J, Nordenswan HK, et al. Plötzlicher Herztod bei kardialer Sarkoidose: Eine Analyse landesweiter klinischer Register und Todesursachenregister. *Eur Heart J* 2019; 40: 3121–3128.
- 103 Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K, et al. Krankheitsverlauf bei kardialer Sarkoidose mit hochgradigem AV-Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11: e006145.
- 104 Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, et al. Ergebnisse bei Patienten mit hochgradigem AV-Block als Erstmanifestation einer kardialen Sarkoidose. *Am J Cardiol* 2015; 115: 505–509.
- 105 Cheng RK, Kittleson MM, Beavers CJ, et al. Diagnose und Management der kardialen Sarkoidose: eine wissenschaftliche Stellungnahme der American Heart Association. *Verkehr* 2024; 149: e1197–e1216.
- 106 Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Lancellotti P, et al. Gemeinsame Verfahrenspositionserklärung zur Bildgebung bei kardialer Sarkoidose: von den Komitees für Herz-Kreislauf und Entzündung & Infektion der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Europäischen Gesellschaft für Kardiovaskuläre Bildgebung und der Amerikanischen Gesellschaft für Nuklearkardiologie. *J Nucl Cardiol* 2018; 25: 298–319.
- 107 Murtagh G, Laffin LJ, Beshai JF, et al. Prognose von Myokardschäden bei Sarkoidosepatienten mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion: Risikostratifizierung mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e003738.
- 108 Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Die kardiale Positronenemissionstomographie verbessert die Prognoseeinschätzung bei Patienten mit Verdacht auf kardiale Sarkoidose. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 329–336.
- 109 Aitken M, Davidson M, Chan MV, et al. Prognostischer Wert von kardialer MRT und FDG-PET bei kardialer Sarkoidose: eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse. *Radiologie* 2023; 307: e222483.
- 110 Okafor J, Khattar R, Kouranos V, et al. Rolle der Serie 18F-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie zur Bestimmung der therapeutischen Wirksamkeit der Immunsuppression und des klinischen Ergebnisses bei Patienten mit kardialer Sarkoidose. *J Nucl Cardiol* 2024; 35: 101842.

- 111 Terasaki F, Azuma A, Anzai T, et al. JCS-Leitlinie 2016 zur Diagnose und Behandlung der kardialen Sarkoidose – Kurzfassung. *Circ J*2019; 83: 2329–2388.
- 112 Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. Das WASOG-Instrument zur Beurteilung der Organfunktion bei Sarkoidose: eine Aktualisierung eines früheren klinischen Instruments. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung*2014; 31: 19–27.
- 113 Ribeiro Neto ML, Jellis CL, Cremer PC, et al. Kardiale Sarkoidose. *Klinische Brustmedizin*2024; 45: 105–118.
- 114 Castrichini M, Agboola KM, Vyas H, et al. Kardiale Sarkoidose-Imitatoren: Gentests bei undifferenzierten entzündlichen Kardiomyopathien. *Circ Genom Precis Med*2023; 16: 478–479.
- 115 Ezzeddine FM, Kapa S, Rosenbaum A, et al. Ausbeute der elektrogrammgesteuerten endomyokardialen Biopsie bei Patienten mit Verdacht auf kardiale Sarkoidose und deren Zusammenhang mit den Behandlungsergebnissen. *J Cardiovasc Electrophysiol*2021; 32: 2486–2495.
- 116 Culver DA, Ribeiro Neto ML, Moss BP, et al. Neurosarkoidose. *Semin Respir Crit Care Med*2017; 38: 499–513.
- 117 White JR, Espahbodi M, et al. Manifestationen der Neurosarkoidose an der Schädelbasis: eine Übersicht über 305 Patienten. *Otol Neurotol*2015; 36: 156–166.
- 118 Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Klinische Merkmale, Behandlung und Verlauf bei Neurosarkoidose: Systematische Übersicht und Metaanalyse. *BMC Neurol*2016; 16: 220.
- 119 Nozaki K, Scott TF, Sohn M, et al. Isolierte Neurosarkoidose: Fallserie in 2 Sarkoidosezentren. *Neurologie* 2012; 18: 373–377.
- 120 Stern BJ, Royal W, Gelfand JM, et al. Definition und Konsensdiagnosekriterien für Neurosarkoidose: von der Konsensusgruppe des Neurosarkoidose-Konsortiums. *JAMA Neurol*2018; 75: 1546–1553.
- 121 Harper LJ, Farver CF, Yadav R, et al. Ein Rahmenkonzept zum Ausschluss alternativer Diagnosen bei Sarkoidose. *J Autoimmun*2024; 149: 103288.
- 122 Moor CC, van Manen MJG, van Hagen PM, et al. Bedürfnisse, Wahrnehmungen und Aufklärung bei Sarkoidose: eine interaktive Live-Umfrage unter Patienten und Partnern. *Lunge*2018; 196: 569–575.
- 123 Obi ON, Polite PY, Fish KM, et al. Eine Momentaufnahme von Sarkoidose-Patienten in den Vereinigten Staaten und deren wahrgenommener Krankheitsbelastung: Ergebnisse der Umfrage des Sarcoidosis Research Institute. *Lunge*2025; 203: 31.
- 124 Voortman M, Hendriks CMR, Elfferich MDP, et al. Die Belastung durch Sarkoidose-Symptome aus Patientensicht. *Lunge*2019; 197: 155–161.
- 125 Korenromp IHE, Heijnen CJ, Vogels OJM, et al. Charakterisierung der chronischen Müdigkeit bei Patienten mit Sarkoidose in klinischer Remission. *Brust*2011; 140: 441–447.
- 126 De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, et al. Messung von Müdigkeit bei Sarkoidose: die Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol*2004; 9: 279–291.
- 127 Michielsen HJ, Peros-Golubic T, Drent M, et al. Zusammenhang zwischen Symptomen und Lebensqualität bei Sarkoidose-Patienten. *Atmung*2007; 74: 401–405.
- 128 Hendriks C, Drent M, De Kleijn W, et al. Alltägliche kognitive Beeinträchtigungen und depressive Symptome sagen Müdigkeit bei Sarkoidose voraus: eine prospektive Follow-up-Studie. *Respir Med*2018; 138S: S24–S30.
- 129 Fleischer M, Hinz A, Brähler E, et al. Faktoren, die mit Müdigkeit bei Sarkoidose in Zusammenhang stehen. *Respir Care*2014; 59: 1086–1094.
- 130 Mari PV, Pasciuto G, Siciliano M, et al. Obstruktive Schlafapnoe bei Sarkoidose und Auswirkungen der CPAP-Therapie auf die Müdigkeit. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung*2020; 37: 169–178.
- 131 Ataoglu O, Annakkaya AN, Arbak PM, et al. Klinische und polysomnographische Untersuchung von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit Sarkoidose. *Schlafatmung*2022; 26: 1847–1855.
- 132 Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarkoidose-assoziierte Müdigkeit. *Eur Respir J*2012; 40: 255–263.
- 133 Raasing LRM, Vogels OJM, Veltkamp M, et al. Aktueller Stand der Diagnostik der Small-Fiber-Neuropathie. *J Neuromuscul Dis*2021; 8: 185–207.
- 134 Bakkens M, Merkies IS, Lauria G, et al. Intraepidermale Nervenfaserdichte und ihre Anwendung bei Sarkoidose. *Neurologie*2009; 73: 1142–1148.
- 135 Moor CC, Gur-Demirel Y, Koudstaal T, et al. Sexuelle Funktionsstörungen bei Patienten mit Sarkoidose. *Brust*2024; 166: 1473–1475.
- 136 Devigili G, Cazzato D, Lauria G. Klinische Diagnose und Behandlung der Small-Fiber-Neuropathie: ein Update zu den besten Vorgehensweisen. *Experte Rev Neurother*2020; 20: 967–980.
- 137 Hoitsma E, De Vries J, Drent M. Die Liste für das Screening auf Neuropathie der kleinen Fasern: Konstruktion und Kreuzvalidierung bei Sarkoidose. *Respir Med*2011; 105: 95–100.
- 138 Baughman RP, Nagai S, Balter M, et al. Definition des klinischen Ergebnisstatus (COS) bei Sarkoidose: Ergebnisse der WASOG Task Force. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung*2011; 28: 56–64.
- 139 Foreman MG, Mannino DM, Kamugisha L, et al. Krankenhausaufenthalte von Patienten mit Sarkoidose: 1979–2000. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung*2006; 23: 124–129.
- 140 Gerke AK, Yang M, Tang F, et al. Zunahme der Krankenhausaufenthalte bei Sarkoidose-Patienten von 1998 bis 2008: eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie. *BMC Pulm Med*2012; 12: 19.
- 141 Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, et al. Zweijahresprognose bei Sarkoidose: die ACCESS-Erfahrung. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung*2003; 20: 204–211.

- 142 Judson MA, Boan AD, Lackland DT. Der klinische Verlauf der Sarkoidose: Präsentation, Diagnose und Behandlung in einer großen weißen und schwarzen Kohorte in den Vereinigten Staaten. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung* 2012; 29: 119–127.
- 143 Rabin DL, Thompson B, Brown KM, et al. Sarkoidose: Soziale Prädiktoren für den Schweregrad bei der Erstvorstellung. *Eur Respir J* 2004; 24: 601–608.
- 144 Fernandez-Ramon R, Gaitan-Valdizan JJ, Gonzalez-Mazon I, et al. Systemische Therapie bei Sarkoidose: Erfahrungen aus über zwei Jahrzehnten. *Eur J Intern Med* 2023; 108: 60–67.
- 145 Bandyopadhyay D, Mirsaeidi MS. Sarkoidose-assoziierte Lungenfibrose: Zusammenhänge erkennen. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 230085.
- 146 Gupta R, Judson MA, Baughman RP. Management der fortgeschrittenen pulmonalen Sarkoidose. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 495–506.
- 147 Jeny F, Valeyre D, Lower EE, et al. Fortgeschrittene pulmonale Sarkoidose. *J Autoimmun* 2025; 152: 103397.
- 148 Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Globale Belastung durch chronische pulmonale Aspergillose als Komplikation einer Sarkoidose. *Eur Respir J* 2013; 41: 621–626.
- 149 Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, et al. Wirksamkeit von oralem Itraconazol über 12 Monate gegen 6 Monate orale Itraconazol zur Verhinderung von Rückfällen bei chronischer pulmonaler Aspergillose: eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie in Indien. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1052–1061.
- 150 Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, et al. Chronische pulmonale Aspergillose als Komplikation einer Sarkoidose. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602396.
- 151 Huitema MP, Bakker ALM, Mager JJ, et al. Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei pulmonaler Sarkoidose: die erste große europäische prospektive Studie. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900897.
- 152 Pabst S, Grohe C, Skowasch D. Prävalenz der mit Sarkoidose assoziierten pulmonalen Hypertonie: kumulative Analyse zweier PULSAR-Studien. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902223.
- 153 Nardi A, Brilllet PY, Letoumelin P, et al. Sarkoidose im Stadium IV: Vergleich der Überlebensrate mit der Allgemeinbevölkerung und der Todesursachen. *Eur Respir J* 2011; 38: 1368–1373.
- 154 Le Pavec J, Valeyre D, Gazengel P, et al. Lungentransplantation bei Sarkoidose: Ergebnisse und prognostische Faktoren. *Eur Respir J* 2021; 58: 2003358.
- 155 Savale L, Huitema M, Shlobin O, et al. WASOG-Stellungnahme zur Diagnose und Behandlung der mit Sarkoidose assoziierten pulmonalen Hypertonie. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210165.
- 156 Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonale Hypertonie bei fortgeschrittener Sarkoidose: Epidemiologie und klinische Merkmale. *Eur Respir J* 2005; 25: 783–788.
- 157 Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management und Langzeitergebnisse der mit Sarkoidose assoziierten pulmonalen Hypertonie. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700465.
- 158 Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, et al. Physiologische Prädiktoren für das Überleben von Patienten mit Sarkoidose-assoziiierter pulmonaler Hypertonie: Ergebnisse eines internationalen Registers. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901747.
- 159 Gayen SK, Baughman RP, Nathan SD, et al. Pulmonale Hämodynamik und transplantationsfreies Überleben bei Sarkoidose-assoziiierter pulmonaler Hypertonie: Ergebnisse eines internationalen Registers. *Pulm Circ* 2023; 13: e12297.
- 160 Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan bei Sarkoidose-assoziiierter pulmonaler Hypertonie: eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie. *Brust* 2014; 145: 810–817.
- 161 Baughman RP, Shlobin OA, Gupta R, et al. Riociguat bei Sarkoidose-assoziiierter pulmonaler Hypertonie: Ergebnisse einer einjährigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie. *Brust* 2022; 161: 448–457.
- 162 Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. Klinische Leitlinien der ERS zur Behandlung der Sarkoidose. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004079.
- 163 Wijsenbeek MS, Culver DA. Behandlung der Sarkoidose. *Klinische Brustmedizin* 2015; 36: 751–767.
- 164 Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, et al. Hochdosis (40 mg) gegen Niedrig dosiertes (20 mg) Prednisolon zur Behandlung der Sarkoidose: eine randomisierte Studie (SARCORT-Studie). *Eur Respir J* 2023; 62: 2300198.
- 165 Judson MA, Chaudhry H, Louis A, et al. Der Einfluss von Kortikosteroiden auf die Lebensqualität in einer Sarkoidose-Klinik: Ergebnisse einer Propensity-Score-Analyse. *Respir Med* 2015; 109: 526–531.
- 166 Paramothayan S, Jones PW. Kortikosteroidtherapie bei pulmonaler Sarkoidose: eine systematische Übersicht. *JAMA* 2002; 287: 1301–1307.
- 167 Kahlmann V, Janssen Bonas M, Moor CC, et al. Erstlinientherapie der pulmonalen Sarkoidose mit Prednison oder Methotrexat. *N Engl J Med* 2025; 393: 231–242.
- 168 Baughman RP, Lower EE. Methotrexat als initiale Therapie bei symptomatischer pulmonaler Sarkoidose? *N Engl J Med* 2025; 393: 303–305.
- 169 Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, et al. Methotrexat vs Azathioprin in der Zweitlinientherapie der Sarkoidose. *Brust* 2013; 144: 805–812.
- 170 Baughman RP, Lower EE. Leflunomid bei chronischer Sarkoidose. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung* 2004; 21: 43–48.
- 171 Hamzeh N, Voelker A, Forssen A, et al. Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil bei Sarkoidose. *Respir Med* 2014; 108: 1663–1669.

- 172 Vermeer B, Veltkamp M, Raasing LRM, et al. Hydroxychloroquin-Monotherapie bei Sarkoidose: Indikationen, Wirksamkeit und Nebenwirkungen. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung* 2024; 41: e2024039.
- 173 Belperio JA, Shaikh F, Abtin FG, et al. Diagnose und Behandlung der pulmonalen Sarkoidose: ein Überblick. *JAMA* 2022; 327: 856–867.
- 174 Amerikanische Gesellschaft für Thoraxerkrankungen, Europäische Gesellschaft für Pneumologie und Weltverband für Sarkoidose und andere granulomatöse Erkrankungen. Stellungnahme zur Sarkoidose. Gemeinsame Stellungnahme der Amerikanischen Gesellschaft für Thoraxerkrankungen (ATS), der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie (ERS) und des Weltverbands für Sarkoidose und andere granulomatöse Erkrankungen (WASOG), verabschiedet vom Vorstand der ATS und vom Exekutivausschuss der ERS im Februar 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736–755.
- 175 Baughman RP, Lower EE. Häufigkeit akuter Verschlechterungsereignisse bei Patienten mit fibrotischer pulmonaler Sarkoidose. *Respir Med* 2013; 107: 2009–2013.
- 176 Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab-Therapie bei Patienten mit chronischer Sarkoidose und Lungenbeteiligung. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795–802.
- 177 Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, et al. Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Infliximab bei Patienten mit aktiver pulmonaler Sarkoidose. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung* 2006; 23: 201–208.
- 178 Biddle K, Miracle A, et al. Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur Wirksamkeit biologischer und zielgerichteter synthetischer Therapien bei Sarkoidose. *Thorax* 2025; 80: 702–710.
- 179 Vorselaars AD, Crommelin HA, Deneer VH, et al. Wirksamkeit von Infliximab bei refraktärer FDG-PET-positiver Sarkoidose. *Eur Respir J* 2015; 46: 175–185.
- 180 Vorselaars AD, Verwoerd A, van Moorsel CH, et al. Vorhersage eines Rückfalls nach Absetzen der Infliximab-Therapie bei schwerer Sarkoidose. *Eur Respir J* 2014; 43: 602–609.
- 181 Schimmelpennink MC, Vorselaars ADM, van Beek FT, et al. Wirksamkeit und Sicherheit des Infliximab-Biosimilars Inflectra bei schwerer Sarkoidose. *Respir Med* 2018; 138S: S7–S13.
- 182 Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. Eine kontrollierte Studie zur Prednison-Behandlung der Sarkoidose. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 609–614.
- 183 Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. Studie der British Thoracic Society zu Sarkoidose: Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden. *Thorax* 1996; 51: 238–247.
- 184 James DG, Carstairs LS, Trowell J, et al. Behandlung der Sarkoidose. Bericht über eine kontrollierte Therapiestudie. *Lancette* 1967; 2: 526–528.
- 185 Rossides M, Kullberg S, Eklund A, et al. Risiko einer erstmaligen und wiederkehrenden schweren Infektion bei Sarkoidose: eine schwedische registerbasierte Kohortenstudie. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000767.
- 186 Fang C, Zhang Q, Wang N, et al. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methotrexat bei pulmonaler Sarkoidose: eine Real-World-Studie eines einzelnen Zentrums. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung* 2019; 36: 217–227.
- 187 Lower EE, Baughman RP. Langzeitanwendung von Methotrexat bei Sarkoidose. *Arch Intern Med* 1995; 155: 846–851.
- 188 Kullberg S, Di Giuseppe D, et al. Infektionsrisiko bei Sarkoidose-Patienten unter Methotrexat-Therapie im Vergleich zu Azathioprin: eine retrospektive „Zielstudie“, simuliert mit schwedischen Real-World-Daten. *Atemwegserkrankungen* 2021; 26: 452–460.
- 189 Baughman RP, Cremers JP, Harmon M, et al. Methotrexat bei Sarkoidose: Hämatologische und hepatische Toxizität, die in einer großen Kohorte über einen Zeitraum von sechs Jahren beobachtet wurde. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung* 2020; 37: e2020001.
- 190 Adler BL, Wang CJ, Bui TL, et al. Anti-Tumornekrosefaktor-Wirkstoffe bei Sarkoidose: eine systematische Übersicht über Wirksamkeit und Sicherheit. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48: 1093–1104.
- 191 Minnis PA, Polen M, Keane MP, et al. Adalimumab bei refraktärer pulmonaler Sarkoidose. *Ir J Med Sci* 2016; 185: 969–971.
- 192 Sweiss NJ, Noth I, Mirsaedi M, et al. Ergebnisse zur Wirksamkeit einer 52-wöchigen Studie mit Adalimumab zur Behandlung von refraktärer Sarkoidose. *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung* 2014; 31: 46–54.
- 193 Moor CC, Kahlmann V, Culver DA, et al. Umfassende Betreuung von Patienten mit Sarkoidose. *J Clin Med* 2020; 9: 390.
- 194 Moor CC, Obi ON, Kahlmann V, et al. Lebensqualität bei Sarkoidose. *J Autoimmun* 2024; 149: 103123.
- 195 Strookappe B, Saketkoo LA, Elfferich M, et al. Körperliche Aktivität und Training bei Sarkoidose: Überblick und erfahrungsbasierte Empfehlungen. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 1057–1068.
- 196 Marcellis R, Van der Veeke M, Mesters I, et al. Reduziert körperliches Training die Müdigkeit bei Sarkoidose? *Sarkoidose, diffuse vaskuläre Lungenerkrankung* 2015; 32: 53–62.
- 197 Kahlmann V, Moor CC, van Helmond SJ, et al. Online-Achtsamkeits-basierte kognitive Therapie bei Müdigkeit von Patienten mit Sarkoidose (TIRED): eine randomisierte kontrollierte Studie. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 265–272.
- 198 Chandler J, Christon LM, Benfield K, et al. Konzeption und Begründung einer randomisierten Pilotstudie zur Untersuchung des Einsatzes einer mHealth-App bei Sarkoidose-bedingter Müdigkeit. *Contemp Clin Trials Commun* 2023; 32: 101062.
- 199 Jbeli AH, Crouser ED, Bhargava M. Entschlüsselung der Immunpathogenese der Sarkoidose durch Systembiologie. *Curr Opin Pulm Med* 2025; 31: 526–533.
- 200 Vukmirovic M, Yan X, Gibson KF, et al. Die Transkriptomik von bronchoalveolären Lavagezellen identifiziert neue molekulare Endotypen der Sarkoidose. *Eur Respir J* 2021; 58: 2002950.

- 201 Desai SR, Sivarasan N, Johannson KA, et al. Phänotypen der hochauflösenden Computertomographie bei pulmonaler Sarkoidose: eine multinationale Delphi-Konsensusstudie. *Lancet Respir Med* 2024; 12: 409–418.
- 202 Wells AU, Walsh SLF. Quantitative Computertomographie und maschinelles Lernen: Aktuelle Daten zur fibrotischen interstitiellen Lungenerkrankung und potenzielle Rolle bei pulmonaler Sarkoidose. *Curr Opin Pulm Med* 2022; 28: 492–497.
- 203 Culver DA, Aryal S, Barney J, et al. Efzofitimod zur Behandlung der pulmonalen Sarkoidose. *Brust* 2023; 163: 881–890.
- 204 Damsky W, Wang A, Kim DJ, et al. Die Hemmung der Typ-1-Immunität mit Tofacitinib ist mit einer deutlichen Verbesserung bei langjähriger Sarkoidose verbunden. *Nat Commun* 2022; 13: 3140.
- 205 Redl A, Doberer K, Unterluggauer L, et al. Wirksamkeit und Sicherheit der mTOR-Inhibition bei kutaner Sarkoidose: eine monozentrische Studie. *Lancet Rheumatol* 2024; 6: e81–e91.
- 206 aTyr Pharma. aTyr Pharma präsentiert zusätzliche Ergebnisse der Phase-3-Studie EFZO-FIT in einem Late-Breaking-Vortrag auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie (ERS) 2025. 2025. <https://investors.atyrpharma.com/news-releases/news-release-details/aty-pharma-presents-additional-findings-phase-3-efzo-fittm> Letzter Zugriff: 7. November 2025.