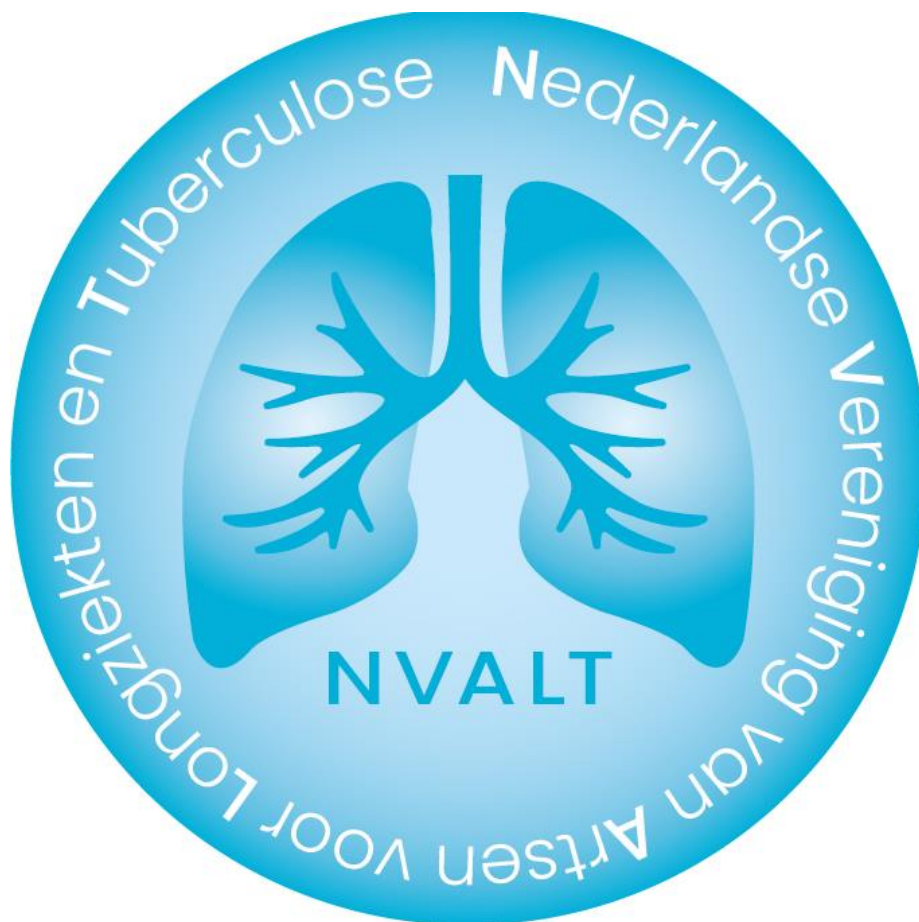


NVALT Leidraad sarcoïdose diagnostiek en behandeling van pulmonale sarcoïdose

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
Vastgesteld op Sectie Interstitiële Longziekten vergadering van 18 oktober 2024.



Samenstelling van de werkgroep

De sectie interstitiële longziekten van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft een werkgroep ingesteld om een leidraad op te stellen rondom de diagnostiek en behandeling van pulmonale sarcoïdose.

De leden van de werkgroep

- Drs. F. Akdim, cardioloog, werkzaam in het St. Antonius Ziekenhuis
- Drs. Annelies L.M. Bakker, cardioloog, werkzaam in het Amphia Ziekenhuis
- Dr. Paul van Daele, immunoloog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum
- Drs. Viresh A. Jagesar, longarts, werkzaam in het Hagaziekenhuis
- Drs. Vivienne Kahlmann, AIOS longziekten, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum (voorzitter)
- Drs. Sophie C. van der Mark, longarts, werkzaam in het Sint Antonius Ziekenhuis
- Dr. Rémy L.M. Mostard, longarts, werkzaam in het Zuyderland Medisch Centrum (voorzitter)
- Dr. Rob E.T. Nocker, longarts, werkzaam in het Haaglanden Medisch Centrum
- Prof. Dr. Marlies S. Wijsenbeek, longarts, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum

Sarcoidose.nl heeft vanuit patiëntperspectief aan de leidraad bijgedragen.

Inhoudsopgave

Algemene inleiding

Gebruikte afkortingen

Module 1: Diagnose pulmonale sarcoïdose

- 1.1. Diagnosticeren van sarcoïdose
- 1.2. Routine screening naar orgaanbetrokkenheid bij sarcoïdose

Module 2: Behandeling van pulmonale sarcoïdose

- 2.1. Behandelindicaties
- 2.2. Medicamenteuze behandeling van pulmonale sarcoïdose

Module 3 : Complex pulmonale sarcoïdose

- 3.1. Fibrose
- 3.2. Aspergillose
- 3.3. Pulmonale hypertensie

Module 4: Ondersteunende maatregelen bij sarcoïdose

Module 5: Behandeling van hypercalciëmie bij sarcoïdose

Module 6: Organisatie sarcoïdose zorg in Nederland

Algemene inleiding

Deze leidraad is tot stand gekomen op initiatief van de Sectie Interstitiële Longziekten van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Dit is de eerste Nederlandse leidraad die is opgesteld voor de diagnostiek en behandeling van pulmonale sarcoïdose.

Deze leidraad heeft tot doel handvatten te bieden bij de diagnostiek en behandeling van pulmonale sarcoïdose. Ook wordt beschreven welke screeningsonderzoeken voor andere sarcoïdose manifestaties wordt aanbevolen. Daarnaast wordt de organisatie van de sarcoïdose zorg in Nederland besproken, waarbij aanbevolen wordt wanneer patiënten naar een regionaal centrum dan wel expertisecentrum verwezen dienen te worden.

Voor het opstellen van deze leidraad hebben de internationale richtlijnen (ATS guideline Diagnosis and detection of sarcoidosis, 2020 (1) en ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis, 2021(2)) als uitgangspunt gediend, waar nodig zijn adviezen aangepast op basis van de Nederlands situatie. Het is hierbij belangrijk om op te merken dat als het gaat om de behandeling van pulmonale sarcoïdose het bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit is in afwezigheid van grote gerandomiseerde studies.

De leden van de Sectie Interstitiële Longziekten van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose zijn onafhankelijk. Er bestaat geen belangenverstrengeling of sponsoring die de richtlijn inhoudelijk kan beïnvloeden.

Gebruikte afkortingen

American Heart Association (AHA)
Angiotensine converting enzyme (ACE)
Antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)
Atrioventiculair (AV)
Broncho-alveolaire lavage (BAL)
Cardiale sarcoïdose (CS)
Chronische Thrombo-Embolische Pulmonale Hypertensie (CTEPH)
Common Variable Immunodeficiency Disorder (CVID)
Diffusiecapaciteit van de long voor koolmonoxide (DLCOc)
Electrocardiogram (ECG)
Extra cardiale sarcoïdose (ECS)
European Society of Cardiology (ESC)
Idiopathische pulmonale fibrose (IPF)
Interferon Gamma Release Assay (IGRA)
Endobronchial ultrasound (EBUS)
Endoscopic ultrasound (EUS)
Heart Rhythm Society (HRS)
Geforceerde vitale capaciteit (FVC)
Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD)
Late gadolinium enhancement' (LGE)
Multidisciplinair overleg (MDO)
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).
Pneumocystis jirovecii pneumonie (PJP)
Parathormoon (PTH)
Parathormoon gerelateerd peptide (PTHrp)
Pulmonale hypertensie (PH)
Pulmonale revalidatie (PR)
Sectie interstitiële longziekten (SIL)
Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R)
Usual interstitial pneumonia (UIP)
Ventriculaire tachycardie (VT)

Module 1: Diagnose sarcoïdose

1.1 Het diagnosticeren van sarcoïdose

Voor het stellen van de diagnose sarcoïdose bestaat er geen diagnostische test of procedure, die als gouden standaard kan dienen en de diagnose definitief kan bevestigen.

De diagnose sarcoïdose is gebaseerd op drie criteria(1):

- 1) Een klinische presentatie passend bij sarcoïdose
- 2) Aanwezigheid van niet-necrotiserende granulomateuze ontsteking in een weefselbiopt
- 3) Exclusie van alternatieve oorzaken van granulomateuze ziekte

De klinische presentatie en symptomen variëren afhankelijk van de aard en ernst van de betrokken organen. Het verkrijgen van histologische ondersteuning van de diagnose is vaak geïndiceerd. Bij patiënten met een hoge klinische verdenking op sarcoïdose, zoals bij het klassiek Löfgren syndroom, het Heerfordt syndroom of lupus pernio is histologisch bewijs niet noodzakelijk. Ook bij patiënten met asymptomatische bilaterale hilaire lymfadenopathie of een diagnose gesteld in het MDO op basis van een typisch klinisch beeld en typische radiologische bevindingen is een weefselbiopt niet altijd noodzakelijk(1).

Typische radiologische bevindingen staan beschreven in tabel 1(3).

Figuur 1 toont een voorgesteld diagnostisch algoritme bij verdenking op sarcoïdose. Bij patiënten zonder histologisch bewijs is strikte follow-up geïndiceerd en bij een afwijkend klinisch beloop zoals progressie binnen korte termijn of aanwezigheid van B-symptomen dient het verrichten van een weefselbiopt opnieuw overwogen te worden(1).

Omdat granulomen ook bij andere aandoeningen aanwezig kunnen zijn, dienen alternatieve oorzaken uitgesloten te worden (tabel 2)(1).

Bij patiënten met verdenking op sarcoïdose en mediastinale en/of hilaire lymfadenopathie bij wie een indicatie voor het verrichten van een weefselbiopt bestaat, heeft het verrichten van een endobronchial ultrasound (EBUS) of endoscopic ultrasound (EUS) geleide weefselafname de voorkeur boven een mediastinoscopie(1).

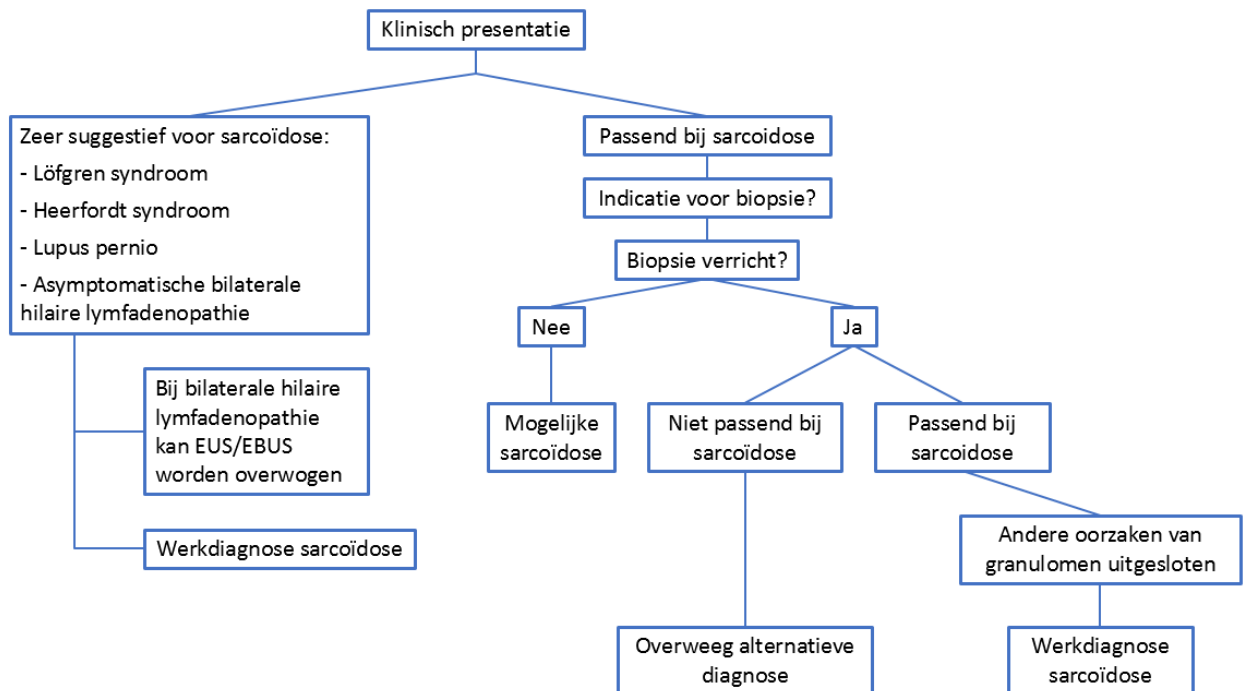
Indien routine onderzoeken zoals CT-thorax geen geschikte locatie voor weefselbiopt tonen en diagnostische interventies zoals bronchoscopie met transbronchiale bipten en broncho-alveolaire lavage (BAL) onvoldoende bewijs voor de diagnose sarcoïdose leveren, kan het verrichten van een PET/CT van meerwaarde zijn in het diagnostisch proces door het tonen van nog onbekende PET-positieve lokalisaties, die een weefselbiopt mogelijk maken (figuur 2)(3). Indien een longbiopt geïndiceerd is, kan het verrichten van een cryobiopsie als alternatief dienen voor een chirurgisch longbiopt(4).

Bij het merendeel van de mensen met sarcoïdose wordt de diagnose ondersteund door pathologische bevindingen met niet necrotiserende granulomateuze ontsteking, bij een klein percentage (<15%) kunnen er necrotiserende granulomen gevonden worden.

Tabel 1. Typische bevindingen voor sarcoïdose bij CT-thorax(3)

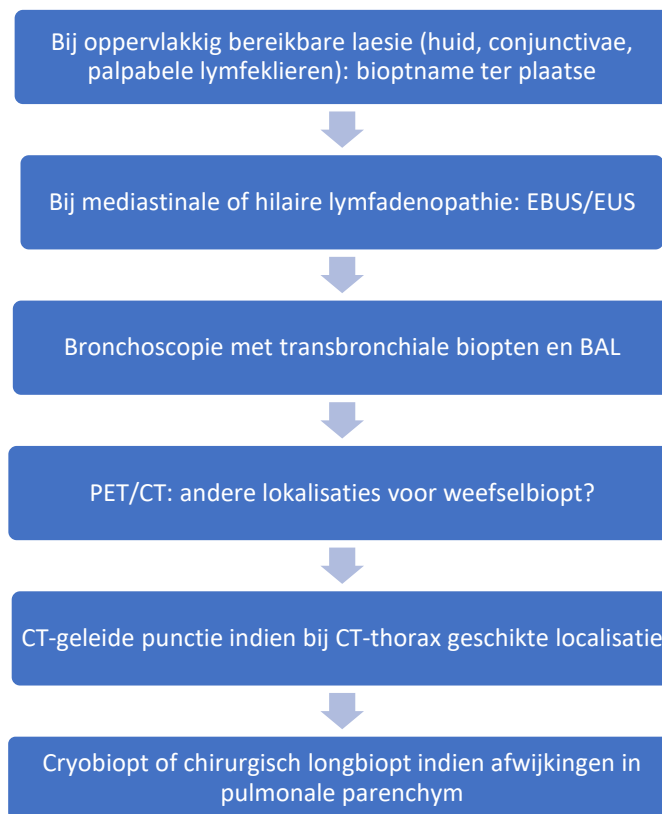
<ul style="list-style-type: none"> • Symmetrische hilaire en mediastinale lymfadenopathie, niet compressief en niet necrotisch • Bilaterale en symmetrische calcificaties in de lymfeklieren, vaak focaal (niet pathognomonisch voor sarcoïdose, kan ook voorkomen bij fungale en mycobacteriële infecties of beroepsgerelateerde longziekten)
<p><i>Non-fibrotische parenchymateuze afwijkingen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Micronodulair patroon, karakteristiek bilateraal, symmetrisch, met perilymfatische distributie en voorkeur voor midden en boven zones van het longweefsel • Macronodulaire en confluerende massa's, vaak vaag begrensd met overgang naar micronodulair patroon, en peribronchiale en subpleurale distributie met voorkeur voor midden en boven zones van het longweefsel • Galaxy sign: een centraal dominante nodule omgeven door talloze micronodules, typisch bilateraal en multifocaal • Sarcoïd cluster: clusters van talloze noduli die dicht bij elkaar liggen, maar niet conflueren • Bilaterale confluerende grote bronchocentrische massa's. Hierbij is anamnese naar beroepsmatige exposities belangrijk gezien D.D. silicose
<p><i>Fibrotische parenchymateuze afwijkingen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reticulatie, tractie bronchiëctasieën, architecturale distorsie (met name posterior verplaatsing van de hoofd- of bovenkwabsbronchus met geassocieerd volumeverlies) met of zonder perihilaire confluerende massa's, fissurale en bronchiale verplaatsing, volumeverlies (met name ter hoogte van midden en bovenvelden), honingraatvorming en emfysemateuze of bulleuze veranderingen.

Figuur 1. Diagnostisch algoritme bij verdenking sarcoïdose (aangepast op basis van ref.(1))



*Voor toelichting zie tekst

Figuur 2. Stroomschema voor verkrijgen weefseldiagnostiek bij sarcoïdose



Indien afwijkingen zoals bij een stap beschreven niet aanwezig zijn of verricht onderzoek niet conclusief: doorgaan naar volgende stap

Tabel 2. De voornaamste infectieuze en niet-infectieuze differentiaaldiagnose bij granulomateuze afwijkingen in biopsie van diverse organen(3)	
Infectieuze oorzaken	<ul style="list-style-type: none"> • Mycobacteria • Schimmels • Parasieten
Maligniteiten	<ul style="list-style-type: none"> • Maligne lymfomen • Paraneoplastische sarcoïd-like reaction • Lymfomatoïde granulomatosis • Kiemcel tumoren
(Auto-)immuun aandoeningen	<ul style="list-style-type: none"> • ANCA-geassocieerde vasculitiden • GLILD bij COVID • Reumatoïde noduli • Langerhans cel histiocytose • IgG4-gerelateerde ziekte • Inflammatoire darm ziekten • Primaire biliaire cholangitis • Primaire scleroserende cholangitis • Auto-immuun hepatitis
Blootstellingen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitiviteit pneumonitis • Pneumoconiose • Drug-induced granulomatosis • Vreemd lichaam materiaal geïnduceerde granulomatosis • Hot tub lung

Idiopathisch	<ul style="list-style-type: none">• Sarcoïdose• Necrotiserende sarcoïd granulomatose• Bronchocentrische granulomatose
--------------	---

*ANCA: antineutrophilic cytoplasmatic antibody, CVID: common variable immunodeficiency, GLILD: granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease

1.2. Routine screening naar orgaanbetrokkenheid

Naast lymfeklieren, zijn de long, huid en het oog het meest frequent klinisch betrokken.

- Diagnostiek naar pulmonale betrokkenheid en ernst:
X-thorax, laagdrempelig CT-thorax (eventueel met contrast voor betere beoordeling mediastinale/hilaire lymfadenopathie), longfunctieonderzoek: flow-volume, totale longcapaciteit/residu en diffusiecapaciteit. Op indicatie 6-minutenwandelttest.
- Cutane diagnostiek:
Bij inspectie van de huid verdienen tatoeages en littekens bijzondere aandacht. De aanwezigheid van huidafwijkingen zoals nodulaire verhevenheden biedt een goed toegankelijke lokalisatie voor biopsie.
- Oculaire diagnostiek:
Ieder onderdeel van het oog kan betrokken zijn bij sarcoïdose. Uveïtis en retinale betrokkenheid zijn de manifestaties met de meest ernstige gevolgen. Ten tijde van de nieuwe diagnose sarcoïdose, ook bij asymptomatische patiënten, wordt verwijzing naar de oogarts voor screening naar oogbetrokkenheid geadviseerd(1,5).
- Laboratoriumdiagnostiek:
 - ✓ Minimale serumbepalingen ten tijde van initiële diagnostiek: hemoglobine, leukocyten aantal en differentiatie, trombocyten, serum kreatinine, ASAT, ALAT, GGT, alkalische fosfatase, calcium, albumine. Overweeg IgG ter uitsluiting CVID.
 - ✓ Indien vitamine D metabolisme onderzocht wordt, wordt geadviseerd om zowel 25-OH als 1,25-OH vitamine D waarden te bepalen voor start van vitamine D suppletie.
 - ✓ Tuberculine huidtest of een Interferon Gamma Release Assay (IGRA)
 - ✓ Te overwegen: angiotensine convertende enzyme (ACE), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) (beide onvoldoende bruikbaar als diagnostische test, kunnen bepaald worden als uitgangswaarde voor monitoren ziekteactiviteit)
 - ✓ Overweeg calcium bepaling in 24-uurs urine verzameling, verricht dit routinematig wanneer er sprake is van nierstenen(1,5,6).
- PET/CT: behoort niet tot de standaarddiagnostiek. Bij geselecteerde patiënten kan dit, naast bovengenoemde waarde voor evaluatie van uitgebreidheid van orgaanbetrokkenheid voor lokalisatie van biopsie, ook van waarde zijn voor het verklaren van, met name extrathoracale, symptomen en bij verdenking op cardiale

sarcoïdose(3, 7-9). De waarde van de PET/CT voor evaluatie van inflammatoire activiteit wordt toegelicht in module 3: Complexe pulmonale sarcoïdose.

Tabel 3. Routine screening naar orgaan betrokkenheid (aangepast op basis van ref. (1))		
Test parameter	Routine Screening	Screening op basis van klachten
Calcium	Baseline en daarna jaarlijks	<ul style="list-style-type: none"> • Nierstenen • Acute of acuut op chronische nierinsufficiëntie
Urine calcium	Routinematige screening op baseline te overwegen	Aanbevolen bij nefrolithiasis
Creatinine	Baseline en daarna jaarlijks	-
Alkaline fosfatase	Baseline en daarna jaarlijks	-
Oog onderzoek	Baseline	Verandering in visus, roodheid, pijn, foto sensitiviteit
Cardiale screening	Baseline	Thoracale pijn, palpitations, syncope, bradycardie of tachycardie, disproportionele dyspnoe, ECG afwijkingen (zie Figuur 3)
Pulmonale hypertensie		Klinische tekenen van pulmonale hypertensie, disproportionele dyspnoe
Serum 1,25-[OH] ₂ en 25-[OH] vitamine D	-	<ul style="list-style-type: none"> • Bij hypercalciëmie of nefrolithiasis • Voorafgaand aan start van calcium/vitamine D suppletie en bij follow-up

Screening op cardiale sarcoïdose

Screening op cardiale betrokkenheid bij patiënten met sarcoïdose

Over screening naar cardiale sarcoïdose bestaat al jaren geen overeenstemming binnen de verschillende richtlijnen en consensus statements (HRS 2014, ATS 2020, AHA 2024 en ESC 2024) (1,7-9).

Het stroomschema (figuur 3) en de schriftelijke toelichting hieronder zijn gebaseerd op de recent (in 2024) gepubliceerde scientific statement van de AHA voor de diagnose en behandeling van cardiale sarcoïdose (8).

Ditzelfde jaar is er ook een consensus statement gepubliceerd vanuit de ESC (9). Alhoewel de Europese richtlijnen vaak leidend zijn, is de werkgroep van mening dat deze statement onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing bevat voor de geadviseerde strategie t.a.v. screening naar cardiale betrokkenheid en onterecht zou leiden tot een onnodig hoge zorgconsumptie. Het ESC-consensus statement is ook geen richtlijn, maar een samenvatting van de literatuur met kernpunten en bevat geen aanbevelingen met niveau van bewijsvoering of minimaal percentage van instemming van de leden die het document hebben samengesteld.

De huidige NVALT-leidraad bevat een praktisch stroomschema voor screening naar cardiale sarcoïdose door doelmatige inzet van aanvullend onderzoek aangepast aan ons Nederlandse zorgsysteem. Hierbij vindt enkel op indicatie verwijzing plaats naar de cardioloog.

Initiële screening

De initiële screening wordt uitgevoerd door een niet-cardioloog (longarts, internist, reumatoloog) en omvat een anamnese gericht op frequente palpitateklachten en collapsneiging. Mogelijk spelen er dergelijke klachten waar patiënt nog geen hulp voor heeft gezocht of hulp voor nodig achtte. Of, er is al wel diagnostiek verricht, maar de klachten zijn niet in verband gebracht met sarcoïdose. Alhoewel er nog geen prospectief onderzoek gedaan is naar klachten en de aanwezigheid van sarcoïdose wordt t.a.v. hartkloppingen wel gesuggereerd dat dit een prominente klacht moet zijn die meer dan 2 weken bestaat (1). Daarnaast dient een elektrocardiogram (ECG) te worden verricht en geïnterpreteerd. Hoewel (NT-)pro-BNP en troponine in sommige centra worden gebruikt voor screening en follow-up bij cardiale sarcoïdose is er nog geen overtuigend bewijs t.a.v. diagnostische accuratesse.

Optioneel kan een echocardiogram worden uitgevoerd, hoewel een normaal resultaat cardiale sarcoïdose zeker niet uitsluit (10). Bij disproportionele dyspnoe of een daling van de diffusie ten opzichte van de mate van longbetrokkenheid, is screening op pulmonale hypertensie aangewezen. Bij verdenking op pulmonale hypertensie is een echocardiogram wél geïndiceerd (zie module 3.3).

Bij afwijkingen in de initiële screening is er een indicatie voor MRI hart en Holter-onderzoek aanwezig. In Nederland is dit het moment om patiënten te verwijzen naar de cardioloog voor verdere screening. Het is efficiënt als deze onderzoeken al hebben plaatsgevonden voor het eerste poliklinische contact, maar dit moet lokaal worden geregeld per centrum.

MRI Hart

MRI kan ontsteking of litteken in het myocard aantonen door contrastaankleuring, ook wel 'late gadolinium enhancement' (LGE), wat het resultaat is van een vertraagde 'wash-out' van contrast uit de extracellulaire matrix.

Bij CS kunnen alle mogelijke lokalisaties voor LGE voorkomen. Het meest kenmerkend patroon betreft echter subepicardiale aankleuring met betrokkenheid van het septum, multifocaal en/of de rechterventrikel vrije wand. Patiënten met een dergelijk patroon hebben een hoger risico op cardiale events en patiënten zonder LGE of met een minder specifiek patroon hebben juist een zeer laag risico voor cardiale events. MRI heeft dus zowel een hoge negatief voorspellende waarde voor het uitsluiten van de ziekte als voor de kans op cardiale events. (11,12).

Het onderscheid tussen ontsteking of litteken kan niet goed worden gemaakt op basis van MRI alleen. Daarom wordt bij patiënten met LGE verdacht of mogelijk passend bij CS aanvullend een FDG-PET geadviseerd.

FDG-PET

Bij afwijkingen op MRI hart (o.b.v. LGE of verminderde LV functie < 50%) of Holter (2e of 3e graads AV blok of (non)sustained VTs) dient een aanvullende dedicated cardiac FDG-PET te worden verricht. Het is essentieel dat patiënten voorafgaand aan deze FDG-PET een koolhydraatarm dieet volgen om een 'metabole switch' te induceren. Hierdoor schakelen myocyten over van glucose naar vrije vetzuren als primaire energiebron, waardoor het glucoseverbruik van ontstekingscellen kan worden gevisualiseerd. Om het risico op fysiologisch uptake bij voorbaat zo laag mogelijk te maken wordt geadviseerd om minstens 48 uur een koolhydraatarm dieet te volgen en 12 uur te vasten. Daarnaast kan toediening van heparine vlak voor het onderzoek het vetzuur metabolisme bevorderen (13,14).

Vanuit praktisch oogpunt wordt geadviseerd om alle patiënten met verdenking op sarcoïdose bij wie een FDG-PET plaatsvindt altijd een cardiale voorbereiding af te spreken om hierbij direct eventuele cardiale betrokkenheid te kunnen beoordelen om onnodige herhaling van de PET te voorkomen.

Het karakteristieke patroon van CS bij FDG-PET bestaat uit (multi)focale FDG-uptake, vooral als dit overeenkomt met de lokalisatie van LGE op de MRI. Incomplete suppressie kan echter nog steeds leiden tot fysiologische FDG-uptake, vaak in het basolaterale segment. Dit moet door een ervaren specialist medische beeldvorming (radioloog of nucleair geneeskundige) worden onderscheiden van reële uptake. CS kan ook aanwezig zijn zonder cardiale FDG-uptake in het geval van uitgebluste cardiale sarcoïdose, waarbij eerder actieve granulomen zijn vervangen door metabool inactief fibrotisch weefsel (litteken).

Er wordt geadviseerd om alle patiënten met een verdenking op CS waarbij aanvullende diagnostiek wordt verricht te bespreken in een MDO cardiale sarcoïdose. Het is van belang dat dit MDO bestaat uit een longarts, een cardioloog met aandachtsgebied niet-invasieve beeldvorming en een specialist medische beeldvorming (radioloog en/of nucleair geneeskundige). In verschillende centra wordt het MDO ook bijgewoond door een reumatoloog, een klinisch immunoloog en een cardioloog-elektrofysioloog. In de afgelopen 10 jaar zijn vier diagnostische criteria opgesteld door drie gremia (Heart Rhythm Society (2014), WASOG (2014) en Japanese Circulation Society (2016)). De AHA heeft op basis van deze eerdere criteria en de expert opinie van de auteurs nieuwe, overzichtelijke en klinisch toepasbare criteria opgesteld. De aanwezigheid van CS wordt verdeeld in de volgende categorieën: definitief, zeer waarschijnlijk, waarschijnlijk, mogelijk/onwaarschijnlijk (tabel 4). Gezien de praktische toepasbaarheid adviseert de werkgroep deze criteria te hanteren in het MDO. Daarnaast zal in het MDO moeten worden vastgelegd of er sprake is van actieve en inactieve CS. Bij actieve CS moet er altijd met een behandelcentrum of expertisecentrum worden overlegd of worden doorverwezen t.a.v. behandeling met immuunsuppressiva. Daarnaast moet bij alle patiënten met cardiale sarcoïdose risicostratificatie plaatsvinden t.a.v. het risico op acute hartdood (8,12).

Tabel 4.	Waarschijnlijkheid van cardiale sarcoïdose op basis van klinische, pathologische en beeldvormende criteria.
Diagnostische categorie CS, AHA statement (8)	Criteria
Definitief	Histologische diagnose passend bij niet-verkazend granuloom in een myocardiobiopt (zonder andere verklaring)
Zeer waarschijnlijk	Voldoet aan <u>alle van de volgende 4 criteria</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Histologische diagnose ECS • Klinische kenmerken consistent met CS* • Kenmerken MRI hart of FDG-PET consistent met CS • Andere potentiële oorzaken voor afwijkingen bij beeldvorming zijn uitgesloten
Waarschijnlijk	Met histologische diagnose sarcoïdose, <u>minstens één van de volgende</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Klinische kenmerken consistent met CS* • Kenmerken MRI hart of FDG-PET consistent met CS • Andere potentiële oorzaken voor afwijkingen bij beeldvorming zijn uitgesloten
	Zonder histologische diagnose of klinische diagnose van extracardiale sarcoïdose <u>alle drie van de volgende</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Klinische kenmerken consistent met CS* • Kenmerken MRI hart of FDG-PET consistent met CS • Andere potentiële oorzaken voor afwijkingen bij beeldvorming zijn uitgesloten
Mogelijk/onwaarschijnlijk	Patiënten met of zonder histologisch of klinische diagnose extracardiale sarcoïdose die niet voldoen aan criteria voor definitieve diagnose, zeer waarschijnlijk of waarschijnlijk CS.
<p>* Klinisch kenmerken consistent met CS zijn: een verminderde LV of RV functie eci, ventriculaire aritmieën of 2e/3e graads AV blok. Gemodificeerd van 'Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis: A Scientific Statement From the American Heart Association'³. CS: cardiale sarcoïdose, ECS: extra cardiale sarcoïdose, AHA : American Heart Association</p>	

Screening op sarcoïdose bij patiënten met cardiale symptomen

Cardiale klachten, zoals ritme- of geleidingsstoornissen of hartfalen, kunnen de eerste manifestatie zijn van sarcoïdose. Vooral bij ritme- of AV-geleidingsstoornissen of hartfalen zonder ischemische oorzaak op jonge leeftijd moet cardiale sarcoïdose worden uitgesloten. Een kleine groep patiënten heeft geïsoleerde cardiale sarcoïdose en presenteert zich met cardiale symptomen.

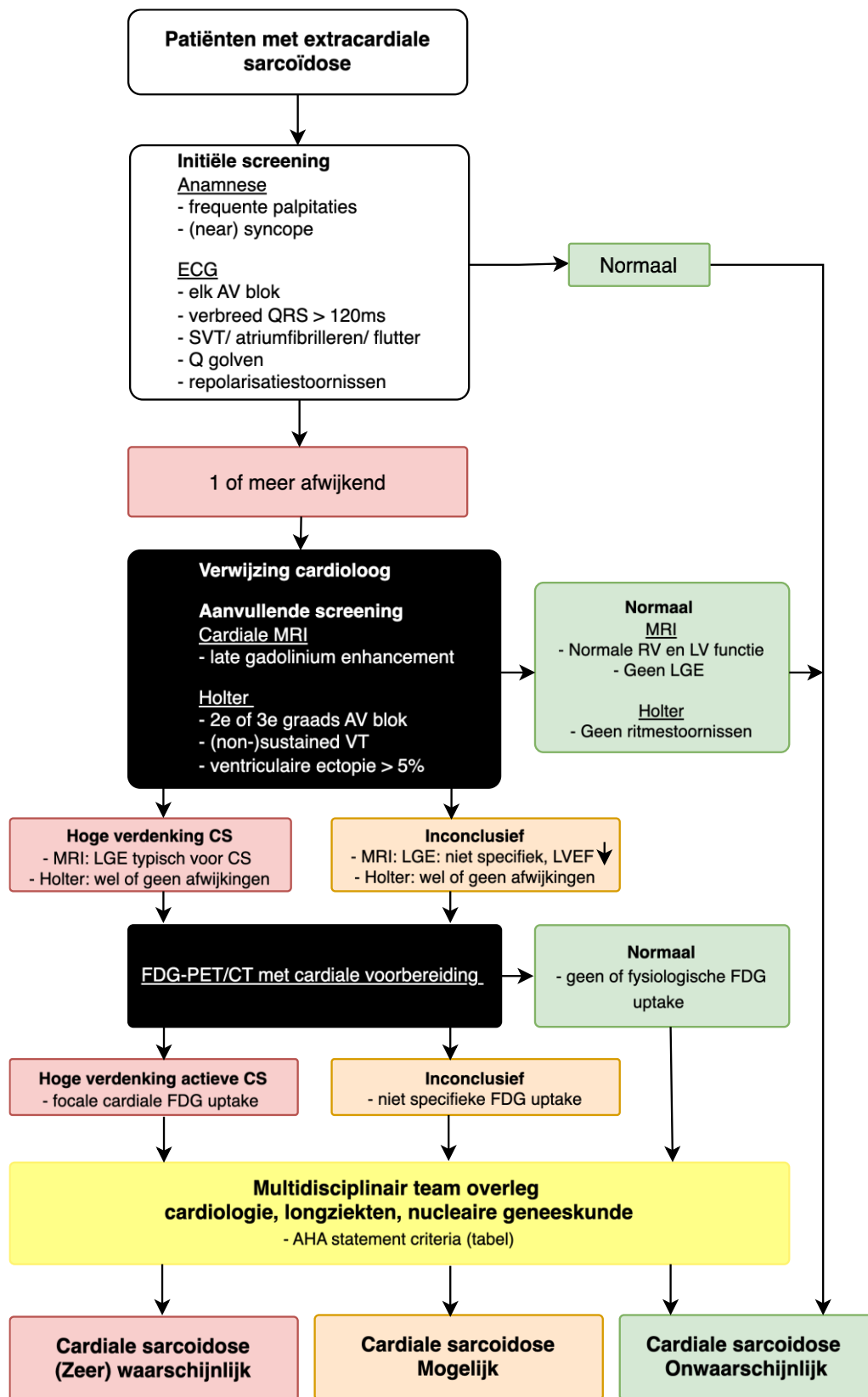
Vanuit de cardioloog kan om een consult ter screening op sarcoïdose worden gevraagd bij een cardiaal probleem (met name AV-blok, VTs of cardiomyopathie e.c.i. bij jonge mensen < 60 jaar). Vaak is een MRI al verricht in de work-up en vormt dit de aanleiding voor verdere diagnostiek.

Bij analyse van deze patiënten zijn een CT-thorax met ≤ 1 mm coupes en een FDG-PET/CT met voorbereiding middels een adequaat koolhydraatarm dieet geïndiceerd om cardiale activiteit te beoordelen en extracardiale sarcoïdose aan te tonen of uit te sluiten. Bij jonge patiënten (<60 jaar) met een AV-blok en zonder andere verklaring voor het AV-blok, kan een FDG-PET in zeldzame gevallen afwijkende uptake in het septum laten zien zonder dat dit al op de MRI is terug te zien. Dit is een van de weinige indicaties waarom bij een normale MRI nog een FDG-PET moet worden overwogen (8).

Organisatie van zorg

Bij verdenking op cardiale sarcoïdose of neurosarcoïdose is nader onderzoek noodzakelijk in een regionaal centrum. Indien er inderdaad sprake blijkt van cardiale sarcoïdose of neurosarcoïdose, dient het behandelplan opgesteld te worden in overleg met een expertisecentrum of met een regionaal centrum met specifieke expertise hierin.

Figuur 3: stroomschema screening cardiale sarcoïdose bij extracardiale sarcoïdose.



Module 2: Behandeling van pulmonale sarcoïdose

2.1. Behandelindicatie

De ernst van pulmonale sarcoïdose kan variëren van asymptomatisch (bij toeval ontdekte afwijkingen op een CT-scan) tot aan een levensbedreigende aandoening. Tevens is er een grote variabiliteit in het natuurlijk beloop van sarcoïdose. In ongeveer 70% van de patiënten zal de sarcoïdose in remissie gaan terwijl in 30% van de patiënten sarcoïdose een chronische dan wel progressief beloop kent. Dit maakt dat een zorgvuldige afweging voor het starten met immunosuppressieve behandeling gemaakt moet worden. In de beslisvorming dient het risico op orgaanschade, functionele beperking, mortaliteit, en verlies van kwaliteit van leven afgewogen te worden tegenover het risico op co-morbiditeit en juist het verlies van kwaliteit van leven door immunosuppressieve therapie (i.e. corticosteroiden)(2).

In 2021 is de internationale richtlijn voor de behandeling van sarcoïdose uitgebracht(2). Hierin wordt benadrukt dat er twee belangrijke indicaties zijn voor de medicamenteuze behandeling van sarcoïdose.

- Patiënten met orgaandysfunctie die risico lopen op toekomstige morbiditeit/mortaliteit
- Onacceptabel verlies van kwaliteit van leven (behandelregimes met lage doseringen immunosuppressiva)

Gezien de complexiteit van de ziekte en het grijze gebied voor het stellen van een behandelindicatie is het advies om laagdrempelig overleg te hebben met een regionaal of expertisecentrum.

Patiënten met orgaandysfunctie die risico lopen op toekomstige morbiditeit/mortaliteit

Voor de medicamenteuze behandelindicatie dient er een risicostratificatie te gebeuren om de patiënten met vergevorderde ziekte te identificeren (dangerous sarcoidosis), en patiënten met een verhoogde risico voor ziekteprogressie (potentially dangerous sarcoidosis)(2). Uitgebreide pulmonale betrokkenheid is geassocieerd met verhoogde mortaliteit ondanks behandeling. Daarom is het advies om in deze groep patiënten de behandeling vroegtijdig in te zetten. Daarnaast is het goed te realiseren dat in een klein deel van de patiënten met ernstige betrokkenheid van andere orgaansystemen (bijv. uveïtis met risico op visusverlies, cardiale of neurologische betrokkenheid) en milde longafwijkingen, de ernst van de extrapulmonale ziekte de behandelindicatie en intensiteit van de immunosuppressieve therapie bepaalt.

Er zijn geen absolute afkapwaarden voor longfunctieparameters vast te stellen waaronder een behandelindicatie voor pulmonale sarcoïdose vastgesteld kan worden. Een behandeling kan overwogen worden indien er significante reductie is de longfunctie, diffusiecapaciteit van de long voor koolmonoxide (DLCOc) <65% en geforceerde vitale capaciteit (FVC) <70%, dan wel een afname in baseline FVC van 10% of DLCOc van 15%. Medicamenteuze therapeutische opties voor pulmonale sarcoïdose worden besproken in paragraaf 2.2.

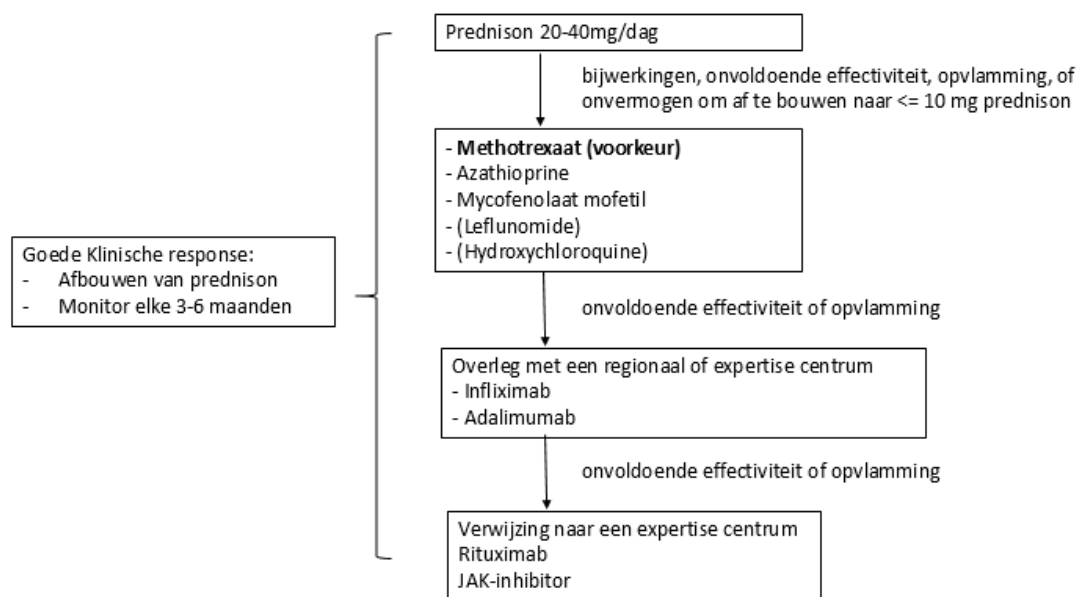
Onacceptabel verlies van kwaliteit van leven

Onacceptabel verlies van kwaliteit van leven is sterk afhankelijk van patiëntgebonden factoren. De impact van sarcoïdose op het dagelijks functioneren moet uitgebreid in kaart gebracht worden. Samen met de patiënt moet hierbij de risico-winst afweging gemaakt worden. Het advies blijft om; indien er geen strikte behandelindicatie is, terughoudend te zijn met hoge doseringen corticosteroiden, deze kunnen veel bijwerkingen geven en daardoor ook juist verlies van kwaliteit van leven. Een proefbehandeling kan overwogen indien er aanwijzingen zijn voor actieve inflammatie. Indien er een proefbehandeling met corticosteroiden wordt gestart is het van belang een realistisch beeld van de te verwachten effecten wordt gegeven en interval afspraken worden gemaakt voor evaluatie. Daarnaast is er ook een belangrijke rol voor niet medicamenteuze behandeling, deze worden hieronder besproken in module 4.

2.2. Medicamenteuze behandeling van pulmonale sarcoïdose

De behandeling van pulmonale sarcoïdose vindt plaats volgens een step-up approach, bij onvoldoende effect of bijwerkingen gaat men over naar de volgende lijn. Eerstelijns behandeling met corticosteroiden, tweedelijnsbehandeling bij voorkeur met methotrexaat en derdelijns behandeling met anti-tumornecrosefactor alfa (TNF alfa) (infiximab of adalimumab); figuur 1 en tabel 1.

Figuur 1. Algoritme voor de behandeling van pulmonale sarcoïdose aangepast voor Nederlandse situatie



Eerstelijns behandeling van pulmonale sarcoïdose

- Corticosteroiden worden aanbevolen als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met pulmonale sarcoïdose waarbij er een verhoogd risico is op mortaliteit of permanente morbiditeit door sarcoïdose

- Initieer prednison op een dosering tussen de 20-40mg/dag. Uit recent onderzoek is gebleken dat over het algemeen een startdosering van 20mg/dag afdoende is(15-17) Verlaag de prednison dosering stapsgewijs binnen 3-6 maanden naar een onderhoudsdosering van 5-10mg/dag of de laagst mogelijk effectieve dosering.
- Binnen de eerste 4 weken is de meeste verbetering te verwachten in longfunctie (vitale capaciteit en diffusie capaciteit). Evalueer na een 4-6 weken of prednison afgebouwd kan worden.
- Monitor bijwerkingen zoals o.a. gewichtstoename, diabetes mellitus, hypertensie, oedeem, stemmingswisselingen en osteoporose.
- Osteoporose profylaxe wordt geadviseerd (bisfosfonaten en vitamine D/calcium). Controleer de calcium huishouding (zie module 5).
- Pneumocystis jirovecii pneumonie (PJP) profylaxe hoeft niet standaard gegeven te worden; overweeg dit indien >20mg prednison/dag in combinatie met een andere risicofactor conform de SWAB richtlijn.
- In geval van (relatieve) contra-indicatie voor steroïden zoals DM, morbide obesitas, overweeg overleg met een regionaal of expertisecentrum over eventueel starten van alternatieve therapie zoals methotrexaat.

Tweedelijns behandeling van pulmonale sarcoïdose

- Tweedelijns behandeling met methotrexaat wordt aanbevolen indien prednison onvoldoende werkt, als het niet afgebouwd kan worden of als er onaanvaardbare bijwerkingen optreden ten gevolge van prednison gebruik. Overleg voor het opstarten van een tweedelijns behandeling met een sarcoïdose regionaal of expertisecentrum.
- Initieer methotrexaat op 10-15mg per week en verhoog dit stapsgewijs tot een streefdosering van 15-25mg/week op geleide van effectiviteit en verdraagbaarheid.
- Methotrexaat dient altijd voorgeschreven te worden in combinatie met foliumzuur 5mg 1x/week (geef dit niet op dezelfde dag),
- Bij methotrexaat-gerelateerde bijwerkingen kan overwogen worden om de dosering foliumzuur te verhogen en de dosering methotrexaat te spreiden over de dag of week.
- Monitor bijwerkingen zoals o.a. gastro-intestinale klachten, malaise, hepatotoxiciteit en leukopenie.
- Controleer bloedbeeld, nierfunctie en leverfunctie 2-4 weken na start van behandeling en bij doseringsveranderingen. Hierna dient dit elke 3-4 maanden gecontroleerd te worden.
- In geval van gastro-intestinale bijwerkingen: ga laagdrempelig over op subcutane injecties.
- In het geval van een relatieve contra-indicatie voor prednison, zoals obesitas of diabetes mellitus, valt het te overwegen om te kiezen voor methotrexaat als eerstelijnsbehandeling.

- De toxiciteit van methotrexaat (beenmergdepressie) kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van cotrimoxazol. Voor overwegingen met betrekking tot het voorschrijven van PJP profylaxe wordt geadviseerd om de SWAB richtlijn aan te houden
- Andere mogelijkheden voor een tweedelijns behandeling zijn: azathioprine of mycofenolaat.

Derdelijns behandeling van pulmonale sarcoïdose

- Derdelijns behandeling met infliximab of adalimumab wordt aanbevolen indien prednison en methotrexaat (of een andere tweedelijns behandeling) onvoldoende werken. Deze behandeling dient altijd plaats te vinden in een sarcoïdose regionaal of expertisecentrum
- Voor start van de behandeling dienen latente tuberculose en hepatitis uitgesloten te worden.

Vierdelijnsbehandeling

- Indien bovenstaande behandelingen onvoldoende response laten zien wordt geadviseerd om patiënt te verwijzen naar, dan wel te overleggen, met een expertisecentrum voor mogelijkheden voor vierdelijns (rituximab of JAK remmer) therapie of behandeling in studieverband.
- Indien er sprake is van progressieve pulmonale fibrose in afwezigheid van inflammatie kan een fibroseremmer overwogen worden in samenspraak met een expertisecentrum. Daarnaast dient eventueel longtransplantatie te worden overwogen te worden, laagdrempelig overleg met een expertisecentrum wordt aanbevolen.

Tabel 1. Immunosuppressiva voor pulmonale sarcoïdose*

Immunosuppressiva	Doseringen	Toxiciteit	Adviezen
Eerstelijns behandeling			
Oraal corticosteroiden	-Start met prednison 20-40 mg/dag -Evalueer na een maand of prednison afgebouwd kan worden -Afbouwen van prednison binnen 3-6 maanden naar 5-10mg/dag of de laagste effectieve dosering	- Diabetes mellitus - Hypertensie - Gewichtstoename - Osteoporose - Cataract - Glaucoom - Stemningswisselingen	- Monitor bloedglucose en bloeddruk - Start osteoporose profylaxe (bisfosfonaten en vitamine D) - Pneumocystis jirovecii pneumonia profylaxe hoeft niet standaard gegeven te worden; overweeg dit indien >20mg prednison/dag gedurende in combinatie met een andere risicofactor conform de SWAB richtlijn
Tweedelijns behandeling (overleg met regionaal of expertisecentrum)			

Immunosuppressiva	Doseringen	Toxiciteit	Adviezen
Methotrexaat	<ul style="list-style-type: none"> - Start met 10-15mg/week - Verhoog de dosering elke 2 weken met 5mg/week tot een streefdosering van 15-25mg/week - Overweeg subcutane toediening van methotrexaat bij gastro-intestinale bijwerkingen. -Om de kans op bijwerkingen te verlagen wordt methotrexaat altijd voorgeschreven in combinatie met foliumzuur 5-10mg/week 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastro-intestinale symptomen en vermoeidheid zijn de meest voorkomende symptomen en verbetering meestal binnen 1-2 dagen na inname van de wekelijkse dosering. - Leukopenie - Hepatotoxiciteit 	<ul style="list-style-type: none"> - Controleer bloedbeeld, nierfunctie en leverfunctie elke 2-4 weken na start van behandeling en bij doseringsveranderingen. Hierna dient dit elke 3 -4 maanden gecontroleerd te worden. - Uiterste voorzichtigheid aangewezen bij patiënten met nierziekten en leverziekten (let op doseringsaanpassingen). - Gebruik van alcohol vermijden - Adequate anticonceptieve maatregelen voor zowel mannen als vrouwen tijdens het gebruik en gedurende 6 maanden na het staken van methotrexaat.
Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"> - 50-250mg/dag - Start met een dosering van 50-100mg/week, verhoog elke 2-3 weken met 25-50mg totdat de onderhoudsdosering is bereikt (gemiddeld 2mg per kg) 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastro-intestinale klachten - Leukopenie en trombopenie - Infecties - toegenomen risico Maligniteit 	<ul style="list-style-type: none"> -Bepaling van thiopurine methyltransferase (TPMT) gehalte voorafgaande aan de behandeling kan overwogen worden. -Bij TPMT deficiëntie de dosering of het middel aanpassen - Controleer bloedbeeld, nierfunctie en leverfunctie elke 2-4 weken na start van behandeling en bij doseringsveranderingen. Hierna dient dit elke 3-4 maanden gecontroleerd te worden.
Mycofenolaat mofetil	<ul style="list-style-type: none"> -1000-3000mg per dag -Verdeel de dosering in twee doses over de dag -Start met 1000mg per dag, verhoog de dosering elke 2-4 weken met 1000mg tot een onderhoudsdosering van 3000mg/dag verdeeld over twee inname momenten 	<ul style="list-style-type: none"> - gastro-intestinale bijwerkingen - Leukopenie - Infecties - Maligniteit 	<ul style="list-style-type: none"> - Minder ervaring mee in sarcoïdose dan met methotrexaat en azathioprine - Controleer bloedbeeld, nierfunctie en leverfunctie elke 2-4 weken na start van behandeling en bij doseringsveranderingen. Hierna dient dit elke 3 maanden gecontroleerd te worden. - Mycofenolaat is sterk teratogeen. Adequate anticonceptieve maatregelen voor vrouwen tijdens het gebruik en gedurende 6 weken na het staken van mycofenolaat.
Leflunomide	-10-20mg/dag	<ul style="list-style-type: none"> -Gastro-intestinale klachten -Leukopenie -Infecties -Maligniteit 	<ul style="list-style-type: none"> - Controleer bloedbeeld, nierfunctie en leverfunctie elke 2-4 weken na start van behandeling en bij doseringsveranderingen. Hierna dient dit elke 3 maanden gecontroleerd te worden. - Gecontra-indiceerd bij matige tot ernstige nierfunctiestoornissen en bij lever insufficiëntie. - Gebruik van alcohol vermijden
Hydroxychloroquine (geen pulmonale sarcoïdose)	200-400mg/dag		<ul style="list-style-type: none"> -Voornameijk aanbevolen bij gewrichts- en huidklachten. - Hypercalciëmie - Oogheelkundig onderzoek voorafgaand aan de behandeling i.v.m. retinatotoxiciteit - Voorzichtigheid geadviseerd bij verlengde QTc-tijd, verminder lever- of nierfunctie
Derdelijks behandeling (patiënten verwijzen naar een regionaal of expertisecentrum)			

Immunosuppressiva	Doseringen	Toxiciteit	Adviezen
Infliximab of biosimilars	Start dosering 3-5mg/kg iv bij aanvang en 2 weken later, daarna elke 4-6 weken	- Infecties - Allergische reactie	- Screen voor latente tuberculose en hepatitis voor start van de behandeling - Monitor of er een allergische reactie optreedt - Gecontra-indiceerd bij matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III-IV), maligniteit, demyeliniserende neurologische ziekte, actieve tuberculose, ernstige schimmelinfecties - Overweeg om infliximab gecombineerd voor te schrijven met een ander immunosuppressiva (bijv. methotrexaat) om vorming van antistoffen tegen infliximab te voorkomen)
Adalimumab (wees alert op vergoeding zorgverzekeraar)	40mg subcutaan elke 1-2 weken	-Infecties -Gastro-intestinale klachten	- Screen voor latente tuberculose en hepatitis voor start van de behandeling - Monitor of er een allergische reactie optreedt - Gecontra-indiceerd bij matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III-IV), maligniteit, demyeliniserende neurologische ziekte, actieve tuberculose, ernstige schimmelinfecties - Overweeg om adalimumab gecombineerd voor te schrijven met een ander immunosuppressiva (bijv. methotrexaat) om vorming van antistoffen tegen adalimumab te voorkomen)
Vierde lijns behandeling (patiënten verwijzen naar een expertisecentrum)			
Rituximab	500-1000mg elke 6 maanden	Infecties	- Risico op reactivatie van virale infecties: Screen voor latente tuberculose, HIV en hepatitis voor start van de behandeling - Kan leiden tot IgG deficiëntie - vaccinaties voor start rituximab (pneumokok en COVID/influenza)
Tofacitinib (JAK-STAT inhibitor)	2 keer per dag 5mg	-Infecties - Gastro-intestinale klachten - Stijging van creatinekinase	- Effect aangetoond in kleine retrospectieve case series
Fibrose remmers (patiënten verwijzen naar een regionaal of expertisecentrum)			
Nintedanib	2 keer per dag 100-150mg per os	- Gastro-intestinale klachten - Verhoogde leverwaarden - Hypertensie - Bloedingen - let op bij gelijktijdig gebruik van Pgp-remmers of -inductoren	-Overweeg in patiënten met progressieve pulmonale fibrose in afwezigheid van inflammatie - Controleer leverfunctie en bloeddruk
Lopende studies			

Immunosuppressiva	Doseringen	Toxiciteit	Adviezen
Op de website van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) is onder de sectie interstitiële Longziekten is een actueel overzicht van lopende onderzoek te vinden.			

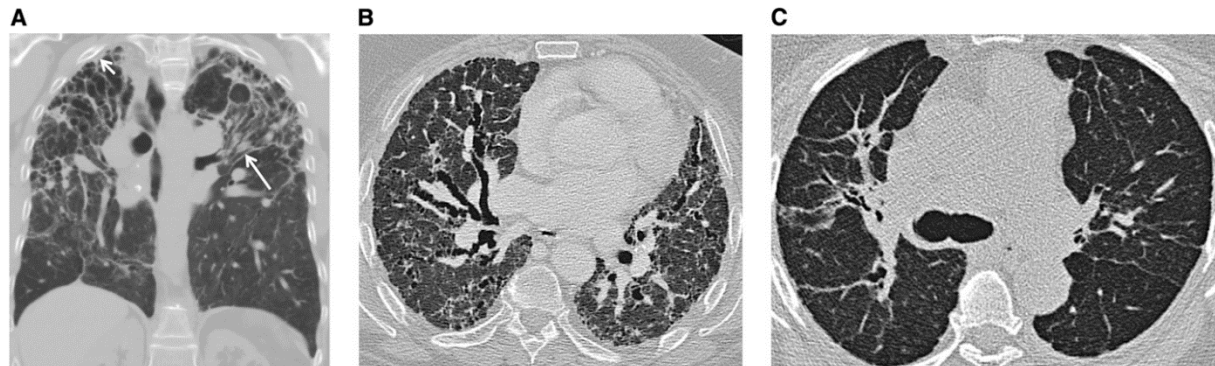
* Evidence voor de medicamenteuze behandeling voor pulmonale sarcoïdose is beperkt tot zeer beperkt

Module 3: Complexe Pulmonale sarcoïdose

3.1. Fibrose

Bij sarcoïdose kan door een persisterende granulomateuze inflammatoire reactie fibrose ontwikkelen. Hoewel longfibrose reeds bij de eerste presentatie van sarcoïdose aanwezig kan zijn, ontwikkelt het zich meestal bij langer bestaande en bekende ziekte(18). Deze fibrose kan resulteren in zuurstofopnameproblematiek, en bij uitgesproken restrictief verlies ook ventilatoire problematiek, pulmonale hypertensie, recidiverende infecties en de ontwikkeling van een aspergilloom bij holtevorming in de fibrotische gebieden. Naast cardiale sarcoïdose zijn deze allen geassocieerd met een hogere morbiditeit en mortaliteit.

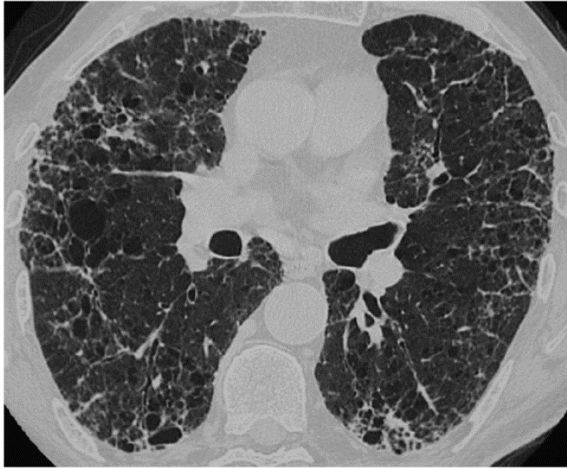
Het patroon en de mate van fibrose kan het best beoordeeld worden op een HRCT-thorax. Het patroon van fibrose kan, in tegenstelling tot bijvoorbeeld idiopathische pulmonale fibrose (IPF), erg divers zijn. De fibrotische veranderingen bij sarcoïdose zijn meestal gelokaliseerd in de boven- en middenvelden en in de peribronchovasculaire regio en tonen vaak bronchiale distorsie/tractiebronchiëctasieën (Fig. 1)(18). Indien er honeycombing voorkomt, is dat meestal in de bovenkwabben gelokaliseerd. Echter ook een usual interstitial pneumonia (UIP) patroon (bibasaal, subpleuraal met toegenomen reticulatie, tractiebronchiectasieën en honeycombing) kan bij sarcoïdose worden gezien, waarbij het niet altijd duidelijk is of het beeld een uiting is van eindstadium sarcoïdose of dat zowel sarcoïdose als IPF tegelijk aanwezig zijn. De aanwezigheid van een UIP-patroon bij sarcoïdose is een slechte prognostische factor. Collins e.a. beschreven een gemiddelde overleving van 3,3 jaar in IPF en 2,6 jaar bij sarcoïdose met UIP-patroon(19).



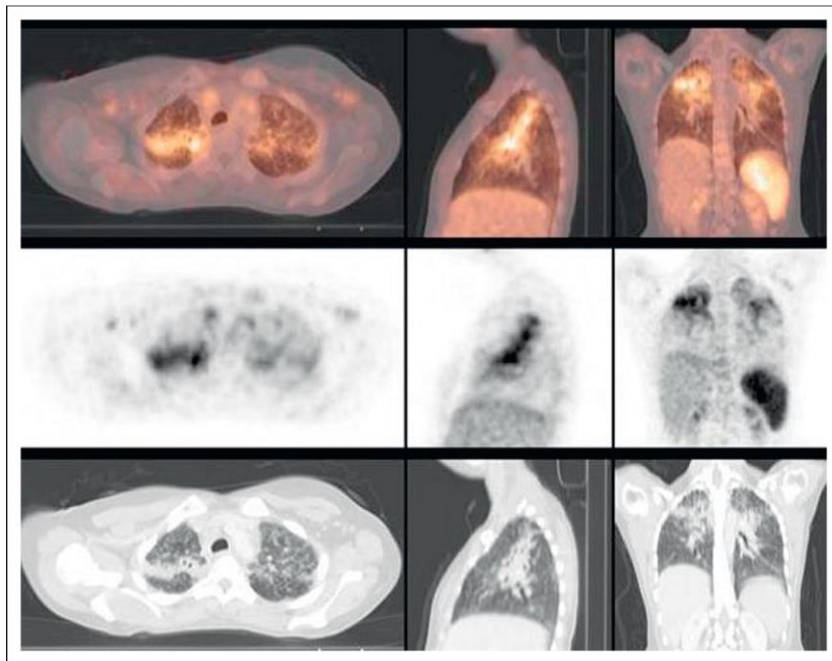
Figuur 1. Uit Pulmonary fibrosis in sarcoidosis Patterson et al. Ann Am Thorac Soc Vol 10, No 4, pp 362–370, Aug 2013

In tegenstelling tot IPF kan er bij pulmonale fibrose door sarcoïdose nog actieve inflammatie aanwezig zijn(20). Het kan lastig zijn te differentiëren tussen eindstadium fibrose en gecombineerde fibrotische-inflammatoire ziekte. Een FDG PET/CT kan actieve ziekte aantonen ook bij afwezigheid van serologische activiteit parameters(21). Deze laatste groep patiënten kan profijt hebben van een anti-inflammatoire behandeling. Daarnaast toonde de INBUILD-studie bij patiënten met een niet-IPF fibrotische longziekte (NSIP, extrinsieke allergische alveolitis en een zeer beperkt aantal patiënten met sarcoïdose) een minder snelle daling van de FVC bij patiënten behandeld met Nintedanib versus een controle groep en lijkt het toevoegen van een fibroseremmer van toegevoegde waarde bij sarcoïdose patiënten indien er sprake is van progressieve pulmonale fibrose ondanks adequate

immunosuppressieve therapie(22, 23). Hierbij moet worden opgemerkt dat het aantal mensen met sarcoïdose in de INBUILD-studie zeer beperkt was (n=4).



Figuur 2. UIP beeld bij sarcoïdose. Comorbidities of sarcoidosis. Tana et al Annals of Medicine 2022, Vol. 54, No. 1, 1014–1035



Figuur 3. PET positieve afwijkingen bij patiënt met sarcoïdose en fibrose. Gepubliceerd met toestemming van Wolters Kluwer. Figuur afkomstig uit: The role of the PET scan in the management of sarcoidosis. Mostard et al Curr Opin Pulm Med 2013, 19:538–544

3.2. Aspergillose

Chronisch pulmonale aspergillose kan voorkomen bij sarcoïdose en komt met name voor bij gevorderde fibrotische sarcoïdose (prevalentie 3-12%)(24). Risicofactoren zijn corticosteroiden, immunosuppressiva en roken, maar ook blootstelling aan schimmels (b.v. tuinieren, bouwwerkzaamheden) zijn beschreven(25). Uitingen van de aspergillose zijn meestal een chronisch caverende pulmonale aspergillose (60%) en/of een aspergilloom (38%). Andere vormen zijn zeldzamer. De belangrijkste symptomen zijn hemoptoë (37%) en gewichtsverlies (40%)(26).

Voor de behandeling van hemoptoë kan arteria bronchialis embolisatie nodig zijn(26). Chirurgische interventie van een aspergilloom heeft een groot risico op complicaties (persisterend luchttek, fisteling, pleurale aspergillus contaminatie, wondinfectie). Kortdurend effect van antischimmel behandeling (Azolen zijn meestal eerste keus) is in sommige studies beschreven, maar na stoppen ontstaat er vaak een recidief. Indien mogelijk moeten immuunsuppressiva en steroïden verminderd of gestopt worden(27).

3.3: Pulmonale hypertensie

Sarcoïdose geassocieerde pulmonale hypertensie (PH) is gerelateerd aan een hoge morbiditeit en mortaliteit. De prevalentie varieert met de gekozen studie populatie: circa 6% bij niet geselecteerde sarcoïdose patiënten, 47% bij patiënten met dyspnoe die disproportioneel is met longfunctie en 74% bij sarcoïdose longtransplantatie patiënten(28). Hoewel PH meer voorkomt bij fibrotische sarcoïdose, wordt het ook gezien bij weinig tot geen parenchymafwijkingen (o.a. vasculopathie). Disproportionele dyspnoe, hypoxemie (in rust of bij inspanning), een sterk verlaagde CO-diffusie of een verwijde arteria pulmonalis op de CT-thorax (≥ 29 mm) kunnen op PH wijzen(28). Verwijzing naar een specialist met expertise in PH voor het verrichten van echocardiografie en zo nodig rechter hartkatheterisatie wordt sterk aanbevolen. Specifieke PH therapie kan geïndiceerd zijn bij patiënten met sarcoïdose geassocieerde PH. Daarnaast is tijdig verwijzen naar een transplantatiecentrum noodzakelijk, bij patiënten die hiervoor mogelijk kandidaat zijn.

Tabel 1. Oorzaken van pulmonale hypertensie in patiënten met sarcoïdose, aangepast op basis van ref. (28)

Vasculair

Vasculitis
Granulomateuze vasculaire betrokkenheid
Veno-occlusieve ziekte

Chronische Thrombo-Embolische Pulmonale Hypertensie (CTEPH)

Interstitiële longziekten

Parenchymale longafwijkingen veroorzaakt door granulomen
Parenchymale longafwijkingen veroorzaakt door fibrose
Hilaire en mediastinale distorsie
Fibroserende mediastinitis

Extra pulmonale aandoeningen

Linker ventrikel systolische dysfunctie
Linker ventrikel diastolische dysfunctie
Slaap apnoe
Leverziekte

Module 4: Ondersteunende maatregelen bij sarcoïdose

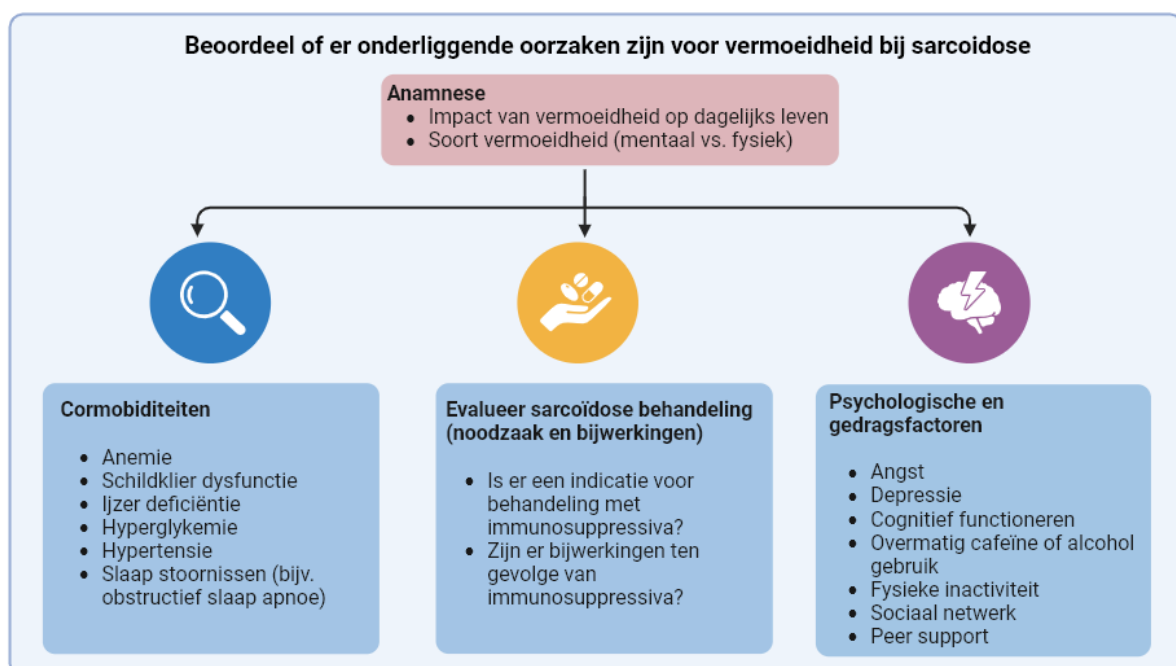
Patiënten met sarcoïdose ervaren vaak symptomen die een grote invloed hebben op het dagelijks leven. Veel voorkomende symptomen zijn vermoeidheid, stress, angst, depressie, pijn, geheugen- en concentratieproblemen en dunne vezel neuropathie (tabel 1)(29). Multidisciplinaire zorg, ondersteunende maatregelen en in sommige situaties medicamenteuze behandeling zijn vaak nodig om deze symptomen te verlichten en kwaliteit van leven te verbeteren.

Symptoom	Prevalentie (laagste – hoogste prevalentie gerapporteerd in de literatuur)
Vermoeidheid	30-90%
Dunne vezel neuropathie	40-60%
Angst	31-50%
Depressie	29-60%
Geheugen- en concentratiestoornissen	34-35%
Hoofdpijn	Tot 29%

Vermoeidheid bij patiënten met sarcoïdose

Vermoeidheid is het meest voorkomende symptoom van sarcoïdose en vaak tevens benoemd als het meest belastende symptoom. De etiologie van sarcoïdose-geassocieerde vermoeidheid is complex. Vermoeidheid blijft vaak bestaan ook nadat er geen tekenen meer zijn van actieve sarcoïdose inflammatie. Meerdere factoren, zoals fysieke, gedragsmatige en psychologische factoren lijken een rol te spelen bij het ontstaan en persisteren van vermoeidheid. Onderliggende oorzaken dienen te worden nagegaan (fig. 1)(30,31).

Figuur 1. Algoritme voor de beoordeling van vermoeidheid bij patiënten met sarcoïdose, aangepast op basis van ref. (32)



Multidisciplinaire behandeling om kwaliteit van leven te verbeteren

De afgelopen jaren zijn er verschillende interventies onderzocht voor het verbeteren van vermoeidheid bij sarcoïdose, als secundaire eindkomsten zijn vaak kwaliteit van leven, angst en depressie meegenomen.

Fysieke training en pulmonale revalidatie (PR)

Fysieke training en PR kunnen een positieve invloed hebben op vermoeidheid, kwaliteit van leven, uithoudingsvermogen, spierkracht, dyspnoe, angst en depressie(33-38). Data naar de lange termijneffecten van fysieke training en PR is beperkt en meer onderzoek is nodig. De laatste jaren is ook steeds meer onderzoek gedaan naar het effect van tele-rehabilitatie bij patiënten met chronische longaandoeningen, deze resultaten lijken vergelijkbaar met reguliere trainingsprogramma's(39).

Psychologische ondersteuning

Recent heeft een Nederlandse gerandomiseerde studie het effect van online cognitieve gedragstherapie gebaseerd op mindfulness onderzocht(40). De therapie bestond uit een programma van 12 weken waarin patiënten in een dagboek reflecteerden op hun gevoelens van welzijn, stress en vermoeidheid. Ook werden ze gevraagd 6 dagen per week 30 minuten per dag mindfulness-oefeningen te doen en hun ervaringen vast te leggen. Uit dit onderzoek is gebleken dat deze vorm van behandeling vermoeidheid, angst, depressie en kwaliteit van leven verbetert, de verbeteringen waren 2 weken na afronding van de therapie nog steeds aanwezig.

Educatie en support groepen


Sarcoïdose heeft niet alleen een grote invloed op het leven van patiënten, maar ook op het leven hun naasten(41,42). Patiënten gaven aan het gevoel te hebben vaak niet begrepen te worden door vrienden en familie. Het effect van counseling is nog niet onderzocht in patiënten met sarcoïdose, maar het lijkt aannemelijk dat het verbeteren van ziekte-inzicht kan zorgen voor een verbetering van kwaliteit van leven.

Voor peer support en lotgenotencontact kunnen patiënten verwezen worden naar sarcoïdose.nl (zie ook module 6).

Medicamenteuze behandeling

Twee kleine studies hebben het effect van methylfenidaat op vermoeidheid bij sarcoïdose onderzocht en laten zien dat dit een positief effect zou kunnen hebben(43,44).

Methylfenidaat kan worden voorgeschreven op individuele basis. Contra-indicaties voor methylfenidaat zijn onder andere cardiovasculaire aandoeningen, cerebrovasculaire aandoeningen en psychische aandoening. Indien een proefbehandeling wordt gestart is het van belang dat de verwachtingen realistisch worden gehouden en interval afspraken worden gemaakt voor evaluatie. Een lage dosering prednison zou mogelijk ook een positief effect kunnen hebben op vermoeidheid, echter kan natuurlijk ook leiden tot bijwerkingen. Voor de behandeling van depressieve klachten wordt aanbevolen om patiënten te verwijzen naar een psycholoog of psychiater, behandeling met antidepressiva valt te overwegen. Voor de medicamenteuze behandeling van dunne vezel therapie wordt een verwijzing naar een neuroloog met expertise geadviseerd, tricyclische antidepressiva en anti-epileptica kunnen verlichten geven van klachten.

Tabel 2. Non-farmacologische en farmacologische behandeling, aangepast op basis ref. (29)			
	Non-farmacologische behandeling		Farmacologische behandeling*
Vermoeidheid/cognitieve dysfunctie	Fysieke training programma's - Pulmonale rehabilitatie - Fysieke training - Fysiotherapie	 Als niet medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief is, overweeg dan farmacologische behandelingen	- Psychostimulantia: Methylfenidaat - Lage dosering immuunsuppressiva (zie tekst)
Pijn/dunnen vezel neuropathie	Psychologische ondersteuning - Psychologische counseling - Mindfulness training - Cognitieve gedragstherapie - Participatie in support groepen		Consultatie met neuroloog met expertise - Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - Anti-epileptica - Tricyclische anti-depressieva - Zenuwblokkade
Depressie/Angst	Multidisciplinaire Programma's: - Pijn management programma's, slaapverbetering		Consultatie met psycholoog/psychiater - Selectieve serotonine heropnameremmers - Serotonine en norepinefrine heropnameremmers - Langwerkende benzodiazepines (vermijd indien mogelijk)

*De meeste medicamenteuze behandelingen zijn slechts onderzocht in kleine cohort studies en wetenschappelijk bewijs voor deze behandelingen is beperkt tot zeer beperkt.

Module 5: Behandeling van hypercalciëmie bij sarcoïdose

Afwijkingen aan de calciumhuishouding, zowel symptomatisch als asymptomatisch, komen met enige regelmaat voor in patiënten met sarcoïdose(1). Hieronder valt onder andere hypercalciëmie en hypercalciurie; dit laatste kan leiden tot nefrolithiasis. Hypercalciëmie en nefrolithiasis komt voor bij circa 6-10% van de patiënten met sarcoïdose, dit kan ook leiden tot nierinsufficiëntie (1,5). Daarnaast kan nierinsufficiëntie ook direct resultaat zijn van renale betrokkenheid van granulomen in de nier. Goede diagnostiek naar de etiologie van de hypercalciëmie en/of de nierinsufficiëntie is essentieel (tabel 1).

Tabel 1. Diagnostiek naar etiologie hypercalciëmie en/of nierinsufficiëntie

Parameter	Routinematige bepaling	Extra bepaling indien
Serum calcium (gecorrigeerd voor albumine)	Baseline, gevolgd door jaarlijks	<ul style="list-style-type: none">NierstenenAcute of acuut op chronische nierinsufficiëntie
Urine calcium per 24 uur	Kan routinematig overwogen worden	Aanbevolen bij nefrolithiasis
Serum kreatinine	Baseline, gevolgd door jaarlijks	-
Serum 1,25-[OH] ₂ en 25-[OH] vitamine D	-	<ul style="list-style-type: none">Bij hypercalciëmie of nefrolithiasisVoorafgaand aan start van calcium/vitamine D suppletie en bij follow-up
Parathormoon (PTH) op indicatie PTH related peptide (PTHrp)	-	Bij hypercalciëmie of nefrolithiasis

De oorzaak van een abnormale calciumhuishouding is meest waarschijnlijk multifactorieel, onder andere door verhoogd 1 α -hydroxylase productie door macrofagen in granulomen, welke (inactief) 25-OH-vitamine D omzet naar (actief) 1,25-(OH)₂-vitamine D waardoor de opname van calcium in de darmen wordt bevorderd, maar ook verhoogde intake, exogene vitamine suppletie en toename van productie in de huid tijdens de zomermaanden draagt bij aan een verhoogd actief vitamine D en calcium(45). In zeldzame gevallen kan een hypercalciëmie ook veroorzaakt worden door productie van parathormoon gerelateerd peptide (PTHrp) door sarcoïde granulomen.

Wanneer er sprake is van hypercalciëmie of nefrolithiasis, wordt er geadviseerd om parathormoon (PTH), (inactief) 25-OH-vitamine D en (actief) 1,25-(OH)₂-vitamine D te controleren ter beoordeling van de oorzaak.

Over het standaard onderzoek van de urine zoals een 24uurs urine meting, zijn de meningen verdeeld. Het is een niet ingrijpende manier om hypercalciurie aan te kunnen tonen en derhalve kan dit overwogen worden, zeker als de patiënt bekend is met nefrolithiasis(1,5, 46).

Naar de meerwaarde van periodieke screening van 25-OH-vitamine D en 1,25-(OH)₂-vitamine D zijn weinig studies gedaan. Wel is er een hypothese dat 1,25-(OH)₂-vitamine D een biomarker kan zijn voor de granulomateuze burden met een associatie tussen chronische ziekte en 1,25-(OH)₂-vitamine D levels(47). In een studie onder patiënten met

uveïtis, bleek dat een ratio (actief) 1.25-(OH)₂-vitamine D/ (inactief) 25-OH-vitamine D >3.5 een aanwijzing is voor onderliggend sarcoïdose(48).

Indien het geven van vitamine D of calciumsuppletie wordt overwogen, ter verbetering van de botdichtheid of ter voorkoming van osteoporose bij het langdurig geven van steroïden, is het wel geadviseerd de vitamine D huishouding en calcium na het starten te controleren gezien de risico's hiervan. Indien het vitamine D of calcium gehalte in het serum verhoogd is, dient calcium en vitamine D gestaakt te worden. (49-51)

De behandeling van hypercalciëmie is afhankelijk van de oorzaak; bij adequate behandeling is de kans op verbetering meer dan 90% bij patiënten welke behandeld werden met immunosuppressieve medicatie(1). Vitamine D en calcium suppletie (tijdelijk) staken is een belangrijke stap. Tevens dient nagevraagd te worden of patiënten vitamine preparaten in eigen beheer gebruiken die kunnen lijden tot een hypercalciëmie (44). Chloroquine en hydroxychloroquine kunnen ook een zeer goed effect hebben met minder toxiciteit dan steroïden, met name effectief bij milde (asymptomatische) hypercalciëmie of alleen hypercalciurie(53).

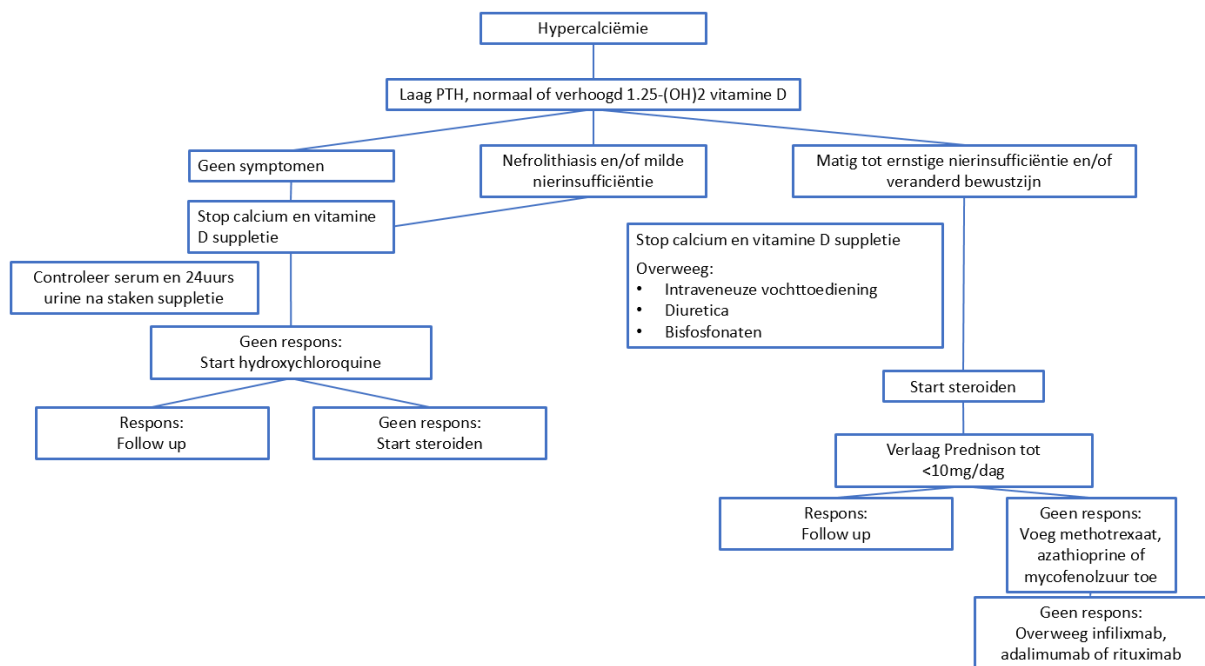
Prednison is vaak eerste keus bij symptomatische hypercalciëmie (meestal zijn doseringen <20mg afdoende). Als steroïd sparende opties kan methotrexaat bij nierinsufficiëntie gecontra-indiceerd zijn gezien de renale klaring; azathioprine of mycofenolaat zijn goede alternatieven(5,55).

Ook bij hypercalciurie of nefrolithiasis is het advies om vitamine D en calcium suppletie te staken. Bij nefrolithiasis in combinatie met milde renale dysfunctie of geen symptomen is na staken van de suppletie het advies na ten minste een maand bloed- en 24uurs urine metingen te herhalen. Bij persisterende afwijkende uitslagen kan worden gekozen voor hydroxychloroquine als eerste stap; bij geen respons kan er gestart worden met steroïden al dan niet met steroïd-sparende therapie.

Bij ernstige nierinsufficiëntie of verwardheid kan het nodig zijn om intraveneus vocht toe te dienen en zo nodig bisfosfonaten te geven in het acute moment. Dit is geen oplossing voor de langere termijn; immunosuppressieve medicatie zal moeten worden gestart ter behandeling van de sarcoïdose.

In patiënten met een diagnose van sarcoïdose geïnduceerde nierinsufficiëntie, door zowel granulomateuze interstiële nefritis of hypercalciëmie, wordt frequent een relapse gezien wanneer immunosuppressiva wordt gestopt; goede monitoring is derhalve zeer belangrijk(53).

Figuur 1 Behandeling hypercalciëmie, aangepast op basis van ref. (56)



Module 6: Organisatie sarcoïdose zorg in Nederland

Concentratie en spreiding van sarcoïdose zorg faciliteert optimale zorg, zo dicht mogelijk bij huis. Dit bevat zowel de klinische zorg, het wetenschappelijk onderzoek als ook het onderwijs. In analogie met de zorg voor longfibrose is hiervoor een netwerkstructuur opgezet.

De structuur van de sarcoïdose zorg in Nederland bevat een netwerk van 1^e, 2^e en 3^e echelons (Figuur 1). Binnen deze netwerkstructuur wordt expertise gedeeld en kan, afhankelijk van de complexiteit, bepaald worden op welke plek de beste zorg voor de betreffende patiënt kan plaatsvinden.

Het 1^e echelon betreft de ziekenhuizen waar de voldoende kennis, ervaring en diagnostische middelen aanwezig zijn voor de basis diagnostiek en zorg m.b.t. sarcoïdose. Dit bevat herkenning dan wel verdenking op aanwezigheid van sarcoïdose en follow-up of behandeling van laag complexe sarcoïdose. 1^e lijns behandeling kan hier gegeven worden. Laagdrempelig overleg met een regionaal centrum of expertisecentrum is hierbij aangewezen. Voor het opstarten van een tweedelijns behandeling dient altijd overleg met een sarcoïdose regionaal centrum of expertisecentrum plaats te vinden.

Het 2^e echelon bestaat uit regionale centra. Dit zijn centra met specifieke expertise in sarcoïdose en een (boven)regionale verwijs- en overlegfunctie voor centra binnen het 1^e echelon. Binnen de sectie interstitiële longziekten (SIL) van de NVALT zijn criteria vastgesteld waaraan de regionale centra dienen te voldoen. Hiertoe behoort onder andere de aanwezigheid van een kernteam ILD bestaande uit longartsen met aandachtsgebied ILD, thoraxradiologen met aandachtsgebied ILD en een klinisch patholoog met aandachtsgebied ILD. Op indicatie dienen andere specialismen (bijvoorbeeld cardiologen, neurologen, reumatologen) met expertise in sarcoïdose geconsulteerd te kunnen worden. Verder dient tenminste één ILD-verpleegkundige/verpleegkundig specialist longziekten met aandachtsgebied ILD in het regionaal centrum werkzaam te zijn. 3^e lijns therapie met TNF- α inhibitoren, kan hier gegeven worden indien het centrum hier ervaring mee heeft.

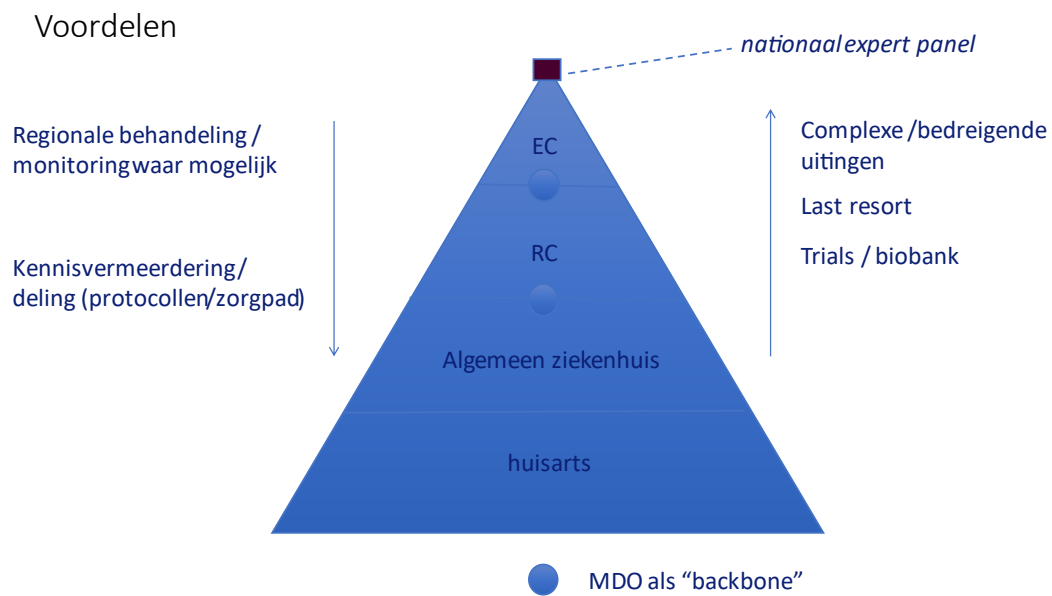
Andere criteria zijn een periodiek multidisciplinair overleg (MDO) ILD op locatie en een vastgelegde samenwerkingsovereenkomst tussen het betreffende regionaal centrum en één van de expertisecentra. Ook dient de centrumfunctie door de Raad van Bestuur van het ziekenhuis ondersteund te worden. Op regelmatige basis vindt met behulp van videoconference overleg met bespreking van casuïstiek plaats tussen het regionaal centrum en het gekoppelde expertisecentrum. Daarnaast worden de regionale centra geacht bij te dragen aan de kennis vermeerdering over sarcoïdose binnen en eventueel ook buiten de regio.

Het 3^e echelon bestaat uit expertisecentra. De expertisecentra voldoen aan de NFU-criteria, zijn erkend door VWS en hebben een (inter)nationale referentiefunctie. De behandeling van hoog complexe sarcoïdose wordt hier uitgevoerd of van hieruit gecoördineerd of geadviseerd. Bij cardiale sarcoïdose of neurosarcoïdose, complexe andere orgaan betrokkenheid, therapie refractaire sarcoïdose, sarcoidosis-associated pulmonary hypertension (SAPH) of diagnostische dilemma's, dient het behandelplan opgesteld te worden in overleg met een expertisecentrum of een regionaal centrum met specifieke expertise hierin. Tevens hebben expertisecentra een voortrekkersrol bij het initiëren van wetenschappelijk onderzoek. 4^e lijns therapie kan hier gegeven worden.

De lijst met expertise- en regionale centra is niet statisch. Door de heldere criteria is het voor een centrum met ambitie om een regionaal- dan wel expertisecentrum te worden duidelijk waaraan voldaan dient te worden. Om voldoende blootstelling en tegelijk geografische dekking te borgen is het aantal sarcoïdose centra begrensd tot 2-3 per OOR. Uiteindelijk zal laagdrempelig overleg en samenwerking optimale zorg, onderzoek en onderwijs ten goede komen.

Voor peer support en lotgenotencontact kunnen patiënten verwezen worden naar sarcoidose.nl. Deze patiëntenorganisatie organiseert informatiebijeenkomsten, en biedt daarnaast uitgebreide informatie over leven met sarcoïdose via hun website, brochures en het kwartaalblad SarcoScoop.

Figuur 1. Structuur van sarcoïdose zorg in Nederland



EC: expertisecentrum, RC: regionaal centrum

Referenties

1. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):e26-e51.
2. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021.
3. Mostard RL, Yadv R. Conventional and nuclear imaging techniques. Sarcoidosis (ERS Monograph) European Respiratory Society.75-99.
4. Korevaar DA, Colella S, Fally M, Camuset J, Colby TV, Hagemeyer L, et al. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2022;60(5).
5. Van Woensel J, Koopman B, Schiefer M, van Kan C, Janssen MTFH, Ramiro S, Magro-Checa C, Landewé RB, de Kruif MD, Bresser P, Mostard RLM. Organ involvement in newly diagnosed sarcoidosis patients in the Netherlands: The first large European multicentre prospective study. *Respir Med*. 2024 May;226:107608. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107608.
6. Janssen M, Landewe RBM, Post MC, Erckens RJ, Mostard RLM. Organ involvement and assessment in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2023;29(5):485-92.
7. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1305-23.
8. Cheng RK, Kittleson MM, Beavers CJ, Birnie DH, Blankstein R, Bravo PE, Gilotra NA, Judson MA, Patton KK, Rose-Bovino L. Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2024;149. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001240>
9. Sharma R, Kouranos V, Cooper LT, Metra M, Ristic A, Heidecker B, Baksi J, Wicks E, Merino JL, Klingel K, Imazio M, de Chillou C, Tschöpe C, Kuchynka P, Petersen SE, McDonagh T, Lüscher T, Filippatos G. Management of cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2024; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehae356/7699727>
10. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, Mavrogeni S, Aggeli K, Douskou M, Prasad S, Koulouris N, Sfrikakis P, Wells A, Gialafos E. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(12):1437-1447.
11. Athwal PSS, Chhikara S, Ismail MF, Ismail K, Ogugua FM, Kazmirczak F, Bawaskar PH, Elton AC, Markowitz J, Von Wald L, Roukoz H, Bhargava M, Perlman D, Shenoy C. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Phenotypes and Long-Term Outcomes in Patients with Suspected Cardiac Sarcoidosis. *JAMA Cardiol*. 2022;7:1057–1066.
12. Bakker A, Mathijssen H, Dorland G, Balt JC, van Dijk VF, Veltkamp M, Akdim F, Grutters JC, Post MC. Long-term monitoring of arrhythmias with cardiovascular implantable electronic devices in patients with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2022;19:352–360.
13. Kherajani P, Farag AA, Morgan WS, Hage FG, Bhambhani P. Complete resolution of focal-on-diffuse myocardial activity pattern on FDG PET-CT by prolonging the dietary preparation protocol in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2023;30:2525–30.
14. Ozutemiz C, Koksel Y, Froelich JW, Rubin N, Bhargava M, Roukoz H, Cogswell R, Markowitz J, Perlman DM, Steinberger D. Comparison of the effect of three different dietary

- modifications on myocardial suppression in (18)F-FDG PET/CT evaluation of patients for suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med.* 2021;62:1759–1767.
15. Broos CE, Poell LHC, Looman CWN, In 't Veen J, Grootenboers M, Heller R, et al. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2018;138S:S31-S7.
 16. McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, Judson MA. Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *Am J Med Sci.* 2010;339(1):1-4.
 17. Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, Muthu V, Prasad KT, Dogra P, 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(3).
 18. Patterson KC, Streck ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(4):362-70.
 19. Collins BF, McClelland RL, Ho LA, Mikacenic CR, Hayes J, Spada C, et al. Sarcoidosis and IPF in the same patient-a coincidence, an association or a phenotype? *Respir Med.* 2018;144S:S20-S7.
 20. Mostard RL, Verschakelen JA, van Kroonenburgh MJ, Nelemans PJ, Wijnen PA, Voo S, et al. Severity of pulmonary involvement and (18)F-FDG PET activity in sarcoidosis. *Respir Med.* 2013;107(3):439-47.
 21. Mostard RL, van Kroonenburgh MJ, Drent M. The role of the PET scan in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(5):538-44.
 22. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27.
 23. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-60.
 24. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013;41(3):621-6.
 25. Maitre T, Cottenet J, Godet C, Roussot A, Abdoul Carime N, Ok V, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: prevalence, favouring pulmonary diseases and prognosis. *Eur Respir J.* 2021;58(2).
 26. Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, Lacroix M, Brun S, Brillet PY, et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2017;49(6).
 27. Tana C, Drent M, Nunes H, Kouranos V, Cinetto F, Jessurun NT, et al. Comorbidities of sarcoidosis. *Ann Med.* 2022;54(1):1014-35.
 28. Savale L, Huitema M, Shlobin O, Kouranos V, Nathan SD, Nunes H, et al. WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163).
 29. Kahlmann V, Patel DC, Marts LT, Wijsenbeek MS. Non-organ-specific manifestations. In: Bonella F, Culver DA, Israël-Biet D, eds. *Sarcoidosis (ERS Monograph).* 2022. 206-22 p.
 30. Kahlmann V, Moor CC, Wijsenbeek MS. Managing Fatigue in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest.* 2020;158(5):2026-33.
 31. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J.* 2012;40(1):255-63.
 32. Kahlmann V, Moor CC, Veltkamp M, Wijsenbeek MS, all a. Sarcoidosis and fatigue: there is a useful cognitive treatment? - Authors' reply. *Lancet Respir Med.* 2023;11(7):e67.

33. Strookappe B, Swigris J, De Vries J, Elfferich M, Knevel T, Drent M. Benefits of Physical Training in Sarcoidosis. *Lung*. 2015;193(5):701-8.
34. Marcellis R, Van der Veeke M, Mesters I, Drent M, De Bie R, De Vries G, et al. Does physical training reduce fatigue in sarcoidosis? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32(1):53-62.
35. Guber E, Wand O, Epstein Shochet G, Romem A, Shitrit D. The Short- and Long-Term Impact of Pulmonary Rehabilitation in Subjects with Sarcoidosis: A Prospective Study and Review of the Literature. *Respiration*. 2021;100(5):423-31.
36. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, Winterkamp S, Schonheit-Kenn U, Neurohr C, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013;42(2):444-53.
37. Lingner H, Buhr-Schinner H, Hummel S, van der Meyden J, Grosshennig A, Nowik D, et al. Short-Term Effects of a Multimodal 3-Week Inpatient Pulmonary Rehabilitation Programme for Patients with Sarcoidosis: The ProKaSaRe Study. *Respiration*. 2018;95(5):343-53.
38. Naz I, Ozalevli S, Ozkan S, Sahin H. Efficacy of a Structured Exercise Program for Improving Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Stage 3 and 4 Sarcoidosis: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(2):124-30.
39. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, McDonald CF, Hill CJ, Zanaboni P, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013040.
40. Kahlmann V, Moor CC, van Helmond SJ, Mostard RLM, van der Lee ML, Grutters JC, et al. Online mindfulness-based cognitive therapy for fatigue in patients with sarcoidosis (TIRED): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022.
41. Moor CC, van Manen MJG, van Hagen PM, Miedema JR, van den Toorn LM, Gur-Demirel Y, et al. Needs, Perceptions and Education in Sarcoidosis: A Live Interactive Survey of Patients and Partners. *Lung*. 2018;196(5):569-75.
42. Voortman M, Hendriks CMR, Lodder P, Drent M, De Vries J. Quality of Life of Couples Living with Sarcoidosis. *Respiration*. 2019;98(5):373-82.
43. Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexamethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest*. 2008;133(5):1189-95.
44. Lower EE, Malhotra A, Surdulescu V, Baughman RP. Armodafinil for sarcoidosis-associated fatigue: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(2):159-69.
45. Zeimer HJ, Greenaway TM, Slavin J, Hards DK, Zhou H, Doery JC, et al. Parathyroid-hormone-related protein in sarcoidosis. *Am J Pathol*. 1998;152(1):17-21.
46. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 2021;76(1):4-20.
47. Kavathia D, Buckley JD, Rao D, Rybicki B, Burke R. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir Med*. 2010;104(4):564-70.
48. Rohmer J, Hadjadj J, Bouzerara A, Salah S, Paule R, Groh M, et al. Serum 1,25(OH)(2) Vitamin D and 25(OH) Vitamin D Ratio for the Diagnosis of Sarcoidosis-Related Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):341-7.
49. Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, van Laar JA, van Hagen PM, van Daele PL. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: is supplementation safe? *J Bone Miner Res*. 2014;29(11):2498-503.

50. Capolongo G, Xu LH, Accardo M, Sanduzzi A, Stanziola AA, Colao A, et al. Vitamin-D status and mineral metabolism in two ethnic populations with sarcoidosis. *J Investig Med*. 2016;64(5):1025-34.
51. Bolland MJ, Wilsher ML, Grey A, Horne AM, Fenwick S, Gamble GD, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation in sarcoidosis. *BMJ Open*. 2013;3(10):e003562.
52. Baughman RP, Janovcik J, Ray M, Sweiss N, Lower EE. Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(2):113-20.
53. Hilderson I, Van Laecke S, Wauters A, Donck J. Treatment of renal sarcoidosis: is there a guideline? Overview of the different treatment options. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1841-7.
54. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax*. 1999;54(8):742-6.
55. Rahaghi FF, Sweiss NJ, Saketkoo LA, Scholand MB, Barney JB, Gerke AK, et al. Management of repository corticotrophin injection therapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi study. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155).
56. Baughman; RP, Lower EE. The calcium–kidney–bone axis in sarcoidosis. *ERS monograph sarcoidosis*.2022.