Respiratory Medicine 226 (2024) 107605

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed

Original Research

Comparison of organ involvement clusters in Black and White American sarcoidosis patients from a prospectively collected patient registry

Logan J. Harper [a,*], Anoosha Tauquir [b], Shuaiqi Huang [c], Xiaofeng Wang [c], Jonas C. Schupp [d], Robert Baughman [e], Daniel A. Culver [a]

[a] Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Integrated Hospital Care Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA
[b] Department of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA
[c] Department of Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA
[d] Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany
[e] University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

ARTICLE INFO

Keywords:
Sarcoidosis
Cluster analysis
Organ involvement

ABSTRACT

Background: Due to the heterogeneity of sarcoidosis, there is a need to define clinical phenotypes to allow for tailoring of clinical care and identification of more homogenous populations to facilitate research.
Methods: We utilized data from a prospectively collected registry of sarcoidosis patients seen at a single quaternary referral center between January 2019 and February 2021. We used multiple correspondence analysis (MCA) and k-means clustering to investigate if the clusters previously identified in the GenPhenReSa study were reproducible in a US population. We also investigated if these clusters were stable when the population was stratified by race.
Results: We replicated 3 of the 5 clusters seen in the GenPhenReSa study in our cohort. We likewise identified similar clusters between White and Black patients with sarcoidosis. Differences in organ manifestations associations between White and Black patients were seen primarily in relation to cardiac, neurologic, and ocular involvement.
Conclusions: The organ clusters of liver-spleen, isolated pulmonary, and musculoskeletal-skin were reproducible in a US cohort, and in both Black and White patients.

1. Introduction

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease characterized by the presence of noncaseating granulomas in various organ systems primarily affecting the lungs [1]. Due to heterogeneity in the clinical course, many studies have sought to identify clinical phenotypes to improve understanding of the disease pathogenesis, risk stratify patients and to inform research design [2]. Multiple classification strategies have been developed. Some, including the influential Scadding stages [3], have focused primarily on pulmonary involvement [4,5]. Others have focused on patterns of organ involvement, given that multiorgan sarcoidosis is known to have worse outcomes [6]. The "Genotype-Phenotype Relationship in Sarcoidosis" project was a large scale multicenter European study that was designed to investigate the relationship between genotypes and phenotypes of sarcoidosis and identified six novel phenotypes of sarcoidosis defined by organ involvement patterns utilizing cluster analysis [7]. Other groups have likewise noted distinct associations of organ involvement [8–10].

The presence of organ involvement phenotypes observed in the European Genotype-Phenotype Relationship in Sarcoidosis project seems likely to apply to the sarcoidosis population encountered in the United States. The patterns of organ involvement may be different between Black and White patients given past work showing Black sarcoidosis patients in the United States have a higher incidence of sarcoidosis [11,12], more severe disease on presentation [13], more frequent hospitalizations [14], and increased mortality [15]. However, the history of systemic racism in the United States obscures whether these differences are due to variations in environmental exposures, access to medical care, genetics, or other biological factors [16]. This includes the differences in evaluation applied by various health care centers. We investigated if the organ clusters seen in the European Genotype-Phenotype Relationship in Sarcoidosis project were replicable in White and Black sarcoidosis

* Corresponding author.
E-mail address: Harperl3@ccf.org (L.J. Harper).

https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107605
Received 4 January 2024; Received in revised form 1 March 2024; Accepted 14 March 2024
Available online 26 March 2024
0954-6111/© 2024 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

patients in the US using prospectively collected sarcoidosis registry data from our large quaternary sarcoidosis clinic in which a standardized approach of assessment and data collection is used.

2. Methods

2.1. Study population

This was an observational cohort study of patients who had diagnosis of sarcoidosis made or confirmed at the Cleveland Clinic Sarcoidosis Center of Excellence. We included 1634 of 1788 patients seen between January 2019 and February 2021 who had a confirmed diagnosis of sarcoidosis. The diagnosis was confirmed by one or more of the following: bronchoscopic biopsy (41.4%), other biopsy (34.8% e.g. skin, liver, abdominal lymph node), mediastinoscopy (6.8%), surgical lung biopsy (6.5%), CT scan (8.8%), and clinical (5.8% e.g. physical exam, typical clinical course). Patients with "uncertain" or "pending" diagnoses were excluded unless subsequent visits led to confirmation of the diagnosis. Organ involvement was determined by the treating physician. All physicians had a clinical focus on sarcoidosis and the WASOG organ assessment tool is widely utilized throughout our department but we did not require any threshold of WASOG instrument certainty (e.g., highly probable) for this study, due to the lack of validation of the instrument. Spirometry values in our registry used race corrections for percent predicted values. For statistical analyses, we only compared White and Black spirometry absolute values, and have noted where race corrected spirometry values are used. The study was approved by the institutional review board, with a waiver of individual consent (IRB 22–295). Self-reported race was extracted from the electronic medical record.

2.2. Statistical analyses

Clinic demographic and organ involvement were summarized as median (lower quartile, upper quartile) for continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables.

The combination of multiple correspondence analysis (MCA) and k-means clustering was applied to 10 categorical variables representing various organ involvement (eye, heart, joints/muscle, kidney, liver, lung, neurologic, parotid, skin, spleen). MCA is an unsupervised machine learning method that allows studying the association for multivariate categorical data. It is used to detect and represent underlying structures in a categorical data set by representing data as points in a low-dimensional Euclidean space. Thus, it is viewed as a counterpart of principal component analysis for categorical data. K-means clustering analysis was then applied to the principal coordinates from the MCA, since the coordinates represent accurate distances between patients. The combination of MCA and k-means benefits the effectiveness of the calculation process and, in consequence, the clustering results.

The optimal number of clusters was decided by the elbow plot analysis based on the within sum of squares as well as silhouette scores, which reached a balance between minimal inner group and maximum intra-group difference. The stability of clustering analysis was assessed by generating bootstrap replicates and reclustering on them to determine the stability of clusters with respect to sampling noise. All the steps of the analysis were applied to both pooled data and subgroups of different races. All analyses were performed with the R software program (package FactoMineR and stats), version 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Table 1
Summary statistics for total cohort and stratified by race.

	Total	Black	White	Hispanic[a]	Other[b]
n (%)		396 (24%)	1101 (67%)	20 (1%)	117 (7%)
Sarcoidosis Diagnosis (n = 1634)					
Biopsy confirmed	84%	83%	84%	85%	83%
Smoking history (n = 1620)					
Never	62%	49%	67%	60%	66%
Former	32%	42%	29%	40%	29%
Current	5%	8%	4%	0%	4%
Pack years (n = 373)	9 (4–19)	7 (3–15)	10 (5–20)	20 (1–30)	10 (4–24)
BMI (n = 1152)	31 (27–36)	31 (27–37)	30 (27–35)	31 (25–39)	32 (28–37)
FVC L (n = 1145)**	3.3 (2.7–4.2)	2.7 (2.2–3.4)	3.5 (2.9–4.4)	3.2 (2.7–4.5)	3.4 (2.8–4.4)
FEV1 L (n = 1191)**	2.5 (2.0–3.2)	2.0 (1.6–2.6)	2.6 (2.1–3.3)	2.5 (1.8–3.5)	2.6 (2.1–3.3)
FEV1/FVC (n = 1145)	0.76 (0.70–0.80)	0.77 (0.71–0.81)	0.75 (0.70–0.79)	0.75 (0.72–0.77)	0.80 (0.76–0.84)
DLCO% (n = 1142)**	82% (69–94%)	68% (55–78%)	86% (73–97%)	84% (78–98%)	83% (71–96%)
Organ involvement (n = 1634)					
Eye*	12%	17%	10%	10%	10%
Heart*	16%	12%	18%	15%	12%
Joints/muscle*	9%	6%	10%	0%	7%
Kidney	4%	3%	4%	0%	2%
Liver	8%	10%	7%	15%	8%
Lung	83%	84%	82%	90%	86%
Neurologic	5%	4%	5%	0%	6%
Parotid	1%	2%	1%	5%	2%
Skin**	17%	24%	15%	20%	10%
Spleen	6%	5%	7%	10%	4%
Medication (n = 1623)					
Never	17%	12%	17%	25%	26%
Past	18%	24%	16%	20%	18%
Current	65%	64%	66%	55%	56%
MRC 3 or greater (n = 1300)	15%	16%	14%	27%	22%

FVC and FEV1 are reported in liters to avoid confounding from race corrections. *$p < 0.05$, **$p < 0.0001$.
[a] Of the 20 Hispanic patients, 3 identified as Black, 11 identified as White, and 7 neither White or Black.
[b] Patients in "Other" did not identify as Black, White, or Hispanic.

3. Results

3.1. Patient characteristics

Patient characteristics are outlined in Table 1. Our cohort of 1634 patients was 55% female and predominantly White (67%); 24% of patients were Black and 7% did not identify as White, Black, or Hispanic and were grouped as "Other". Pulmonary involvement, including intrathoracic lymph node enlargement (83%) was the most common organ manifestation. Skin (17%), eyes (12%) and heart (16%) were the next most commonly involved organs. Median pulmonary function test values were in the normal range for the cohort utilizing race corrected percent predicted values (FEV1 87%, FVC 91%, DLCO 81%). A minority of patients had substantial respiratory symptoms defined as medical research council (MRC) dyspnea scale ≥3 (15%). A majority (65%) of patients were on active systemic treatment for sarcoidosis.

Race has been previously shown to be associated with varying disease outcomes, so we investigated if there were differences between White and Black patients (Table 1). There was a higher rate of never smoking in White patients compared to Black patients (67% vs 49%, respectively). Black patients had lower spirometry (raw) and DLCO (raw and percent predicted) than White patients ($p < 0.0001$). Black patients had higher rates of ocular (17% vs. 10% $p < 0.01$) and skin (24% vs. 15% $p < 0.001$) involvement. White patients had higher rates of cardiac (15% vs. 12% $p = 0.02$) and joint (10% vs. 6% $p = 0.04$) involvement. These comparisons were not adjusted for multiple testing.

The organ involvement seen in our cohort was similar to the GenPhenReSa and the ACCESS [11] cohorts. The ACCESS cohort was a multicentered, US, prospective case-control cohort of incident sarcoidosis patients (diagnosed within 6 months of enrollment to study) with age and sex matched controls. The majority of patients in our cohort had pulmonary involvement, defined as parenchymal or mediastinal lymph node involvement (79% vs. 95% in ACCESS, 93% in GenPhenReSa). Skin (15% vs. 16% in ACCESS, 16% in GenPhenReSa) and eye (12% vs. 12% in ACCESS, 8% in GenPhenReSa) involvement were common. Spleen (6% vs. 7% in ACCESS, 4% in GenPhenReSa), liver involvement (7% vs. 12% in ACCESS, 5% in GenPhenReSa) and kidney (4% vs. 1% in ACCESS, 3% in GenPhenReSa) were rarer. While neurologic involvement was comparable to past studies (5% vs. 5% in ACCESS, 3% in GenPhenReSa), cardiac sarcoidosis was over-represented in our sample (17% vs. 2% in ACCESS, 3% inGenPhenReSa). This is likely selection bias due to our status as a quaternary referral center with a focus on cardiac sarcoidosis and to temporal trends favoring more diagnoses of cardiac sarcoidosis.

3.2. Organ involvement clusters

We carried out multiple correspondence analysis (MCA) followed by hierarchical clustering on Principal components (HCPC) analysis in accordance with the methodology outlined by GenPhenReSa [7]. We identified 6 clusters that had substantial similarities to the clusters identified by GenPhenReSa (Tables 2 and 3). We also noted that most of these clusters remained intact when clustering was repeated using race stratification.

Hepatic/Splenic/Pulmonary: We identified a cluster of patients with hepatic and splenic involvement comparable to GenPhenReSa "abdominal" cluster. This cluster was defined by patients with either liver or spleen involvement but with only 27% of patients in the cluster having both liver and spleen involved. In our sample, however, renal involvement did not cluster with splenic and hepatic involvement. This cluster had the highest rate of moderate/severe liver disfunction (3%, $p = 0.003$) and in concordance with GenPhenReSa, had the lowest median FEV1 (% and absolute) of all six clusters ($p < 0.0001$).

Ocular/neurologic/without pulmonary: We partially recapitulated GenPhenReSa "ocular-cardiac-cutaneous-CNS" cluster, with a cluster enriched for ocular and neurologic involvement, but without increased cardiac and cutaneous sarcoidosis involvement. In our sample this cluster had a high rate of patients with absence of pulmonary

Table 2
Comparison of the 6 clusters identified in our cohort, to the 5 clusters identified by Schupp et al. with the 6 clusters identified in our cohort. We report the percent of patients in each cluster who have each organ involved. We likewise report percent of patients in the total sample who were included in each cluster. Shading is proportional to prevalence of organ involvement.

	Cluster 1 -Liver/Spleen				Cluster 2 - Neuro/eye				Cluster 3 - Joint/skin			
	GenPhenReSa - "Abdominal"				GenPhenReSa - "OCCC"				GenPhenReSa - "Musculoskeletal-Cutaneous"			
	All	Black	White	GenPhenReSa	All	Black	White	GenPhenReSa	All	Black	White	GenPhenReSa
n	162	36	106	133	94	15	155	240	274	108	183	189
Eyes	11%	3%	9%	3%	30%	13%	13%	55%	18%	48%	14%	12%
Heart	14%	8%	15%	5%	9%	0%	43%	21%	4%	1%	6%	2%
Joint/Muscle	4%	3%	6%	8%	4%	13%	1%	3%	48%	19%	63%	71%
Kidney	1%	0%	2%	11%	0%	0%	0%	2%	0%	0%	0%	4%
Liver	70%	67%	67%	68%	3%	7%	1%	2%	0%	5%	0%	3%
Lungs	77%	78%	76%	99%	40%	40%	18%	100%	82%	83%	81%	94%
Neuro	1%	3%	0%	4%	83%	100%	37%	27%	0%	0%	1%	2%
Parotid	0%	0%	0%	9%	1%	7%	0%	24%	0%	0%	0%	7%
Skin	27%	36%	24%	14%	7%	13%	4%	29%	72%	65%	66%	42%
Spleen	58%	50%	65%	58%	1%	0%	1%	0%	1%	0%	1%	2%

	Cluster 4 -Pulmonary				Cluster 5 - Cardiac				Cluster 6 - Renal			White only - Parotid
	GenPhenReSa - "Pulmonary-Lymphonodal"				GenPhenReSa - "Extrapulmonary"				Not seen in GenPhenReSa			
	All	Black	White	GenPhenReSa	All	Black	White	GenPhenReSa	All	Black	White	White
n	768	176	605	1257	261	44		113	75	17	41	11
Eyes	11%	0%	9%	0%	0%	11%		7%	13%	35%	0%	27%
Heart	1%	0%	17%	0%	82%	100%		7%	7%	6%	10%	0%
Joint/Muscle	0%	0%	0%	0%	0%	0%		13%	15%	12%	12%	9%
Kidney	0%	0%	0%	2%	0%	0%		20%	79%	76%	100%	18%
Liver	0%	0%	0%	0%	0%	9%		4%	13%	24%	2%	27%
Lungs	100%	91%	100%	100%	53%	75%		12%	84%	82%	80%	91%
Neuro	0%	0%	0%	0%	0%	0%		0%	1%	0%	2%	0%
Parotid	0%	0%	0%	0%	0%	0%		3%	25%	29%	0%	100%
Skin	0%	0%	0%	12%	3%	14%		30%	20%	29%	15%	0%
Spleen	0%	0%	0%	0%	0%	0%		3%	8%	6%	7%	9%

Table 3
Summary of identified clusters by clinical characteristics and treatment regimens.

	Organ Involvement	Clinical	Treatment
Cluster 1	Liver (70%)	Moderate/severe liver dysfunction (3%)	
	Spleen (58%)	Lowest FEV1 (2.4L)	
Cluster 2	Neuro (83%)	Treatment directed toward neurologic	Prednisone (38%)
	Eyes (30%)	Treatment directed toward ocular	Methotrexate (37%)
	Lungs (40%)		Infliximab (30%)
Cluster 3	Skin (72%)	Treatment directed toward skin	Hydroxychloroquine (20%)
	Musculoskeletal (48%)	Treatment directed toward joints	
Cluster 4	Isolated Pulmonary (89%)	Highest proportion MRC 3 or more (18%) Second lowest FEV1 (2.4L) Lowest FVC (3.3L) Second lowest DLCO (81%)	
Cluster 5	Heart (82%)	Congestive heart failure (18%)	Prednisone (48%)
	Lungs (53%)	Treatment targeting cardiac (51%)	Methotrexate (38%)
Cluster 6	Kidney (79%) Parotid (20%)	Lowest DLCO (78%)	Hydroxychloroquine (25%)

involvement, opposite of what was seen in GenPhenReSa. In this cluster 13% of patients had both CNS and ocular involvement and 4% of the cluster had eye and CNS involvement without lung involvement. This cluster had the second highest rate of prednisone (38%, $p < 0.0001$) and methotrexate (37%, $p < 0.0001$) use, exceeded only by the cardiac cluster, along with the highest rate of infliximab use (30%, $p < 0.0001$). This cluster also had the highest rate of sarcoidosis treatment directed toward neurologic involvement (54% of patients, $p < 0.0001$) or ocular involvement (16% $p < 0.0001$).

Joint/cutaneous/pulmonary: We identified a cluster similar to GenPhenReSa "musculoskeletal-cutaneous" cluster with a high linkage of skin and joint/muscle symptoms. In this all patients had joint or skin involvement, but only 20% of patients had both joint and skin involvement. This cluster had the second highest frequency of hydroxychloroquine use (20%, $p < 0.0001$) after the renal cluster, and the highest frequency of treatment directed at skin (23%, $p < 0.0001$) or joints (18%, $p < 0.0001$). Interestingly, we saw a substantial group of patients in this cluster with eye involvement (18%), which supports the eye-skin linkage seen in the original OCCC cluster but that was not observed in our sample.

Isolated pulmonary: We likewise observed a cluster of patients who were defined by pulmonary involvement without other organ involvement. This was the most homogenous cluster, with 89% of patients having isolated pulmonary sarcoidosis. This cluster had the largest proportion of patients with MRC 3 or higher dyspnea (18%, $p = 0.008$), second lowest DLCO percent predicted behind the renal cluster (80.9%, $p = 0.0002$), second lowest FEV1 ($p = 0.001$) following the liver spleen cluster, and the lowest FVC ($p = 0.01$).

Cardiac: We did not recapitulate the "extrapulmonary" cluster seen in GenPhenReSa. Instead, we identified a cluster of patients with cardiac sarcoidosis with lower rates of pulmonary involvement. This group included patients with cardiac involvement (82%) and a substantial proportion had isolated cardiac sarcoidosis (28%). This cluster had the highest rate of congestive heart failure (18%, $p < 0.0001$), the highest rate of treatment targeting cardiac involvement (51%, $p < 0.0001$), and the highest rate of use of prednisone (48%, $p < 0.0001$) and methotrexate (38%, $p < 0.0001$).

Renal/Parotid: We also identified a cluster with renal and parotid involvement. While all the patients in this cluster had renal or parotid involvement, only 4% had both renal and parotid involvement. Given the small number of patients in this cohort and the lack of comparator in previous studies, this group is of unclear clinical significance.

3.3. Organ cluster by race

We investigated for differing organ involvement clusters between White and Black sarcoidosis patients, based on past work showing differences in disease prognosis [11,12], and rates of organ involvement by race [11]. The clusters identified in the original analysis remained relatively constant when the population was stratified by race, but with differences in ocular, neurologic, and cardiac organ associations (Table 2). In Black patients, there was a high amount of ocular involvement in the "musculoskeletal-cutaneous" cluster and no ocular involvement in the "pulmonary cluster", while White patients had baseline amounts of ocular involvement in both the "musculoskeletal" and "pulmonary" clusters. Both White and Black patients had a neurologic involvement cluster with a lack of pulmonary involvement (cluster 2). In White patients, cardiac involvement clustered with neurologic involvement in cluster 2 while in Black patients did not have substantial cardiac involvement in cluster 2. Both White and Black patients had a small cluster including renal and lung involvement (cluster 6), although Black patients also had substantial ocular involvement in this cluster. While Black patients had a separate cluster defined by pulmonary and cardiac involvement (cluster 5), cardiac involvement in White patients was clustered with lack of pulmonary involvement in cluster 2. Finally, White patients had a small unique cluster of patients with parotid involvement that is of unclear clinical relevance.

4. Discussion

We utilized a large prospectively collected patient registry containing 1634 unique patients at a quaternary sarcoidosis referral center to replicate the results of a large multicenter European study (GenPhenReSa) [7]. Within this cohort, we were able to identify similar organ involvement clusters to those identified in GenPhenReSa. Additionally, we identified similar organ involvement patterns between White and Black sarcoidosis patients in most of the clusters, but with variation in the associations of heart and ocular involvement.

The GenPhenReSa study was a multicenter prospectively recruited sarcoidosis cohort that identified five sarcoidosis phenotypes by cluster analysis. It was unclear how widely applicable these results would be, given the limiting of recruitment to local Caucasian parentage for two generations. We sought to investigate if the clusters identified in the GenPhenReSa study could be identified in a United States cohort that included a sizable proportion of Black patients. We identified 3 of the 5 clusters described in GenPhenReSa in our cohort (abdominal, musculoskeletal-cutanous, and pulmonary-lymphonodal). We also recapitulated the observed correlation of neurologic and ocular involvement, as well as the association of ocular and cutaneous involvement in Black patients. In White patients we confirmed the association of cardiac and neurologic involvement. We did not identify an "extrapulmonary cluster" and instead identified a cluster defined by cardiac sarcoidosis. It was noted that our sample had a large representation of cardiac sarcoidosis. It is possible that referral bias or other factors limited our ability to identify typical associations of cardiac sarcoidosis in the general sarcoidosis population. Alternatively, this referral bias may have allowed us to see an under-recognized but previously described phenotype of sarcoidosis (isolated cardiac sarcoidosis) [10]. It is less clear if the small cluster defined by parotid and renal involvement is clinically significant. Further work will be required to confirm these results. Future work will need to identify if these disease clusters predict outcomes or treatment response, or are related to genetic or environmental drivers of sarcoidosis.

It is notable that while as a population our data replicated 3 of the 5 GenPhenSeRa clusters, it would be challenging for clinicians at the

bedside to determine to which cluster an individual patient would belong. Few patients had involvement of 2 or more organs in a pattern that was readily available as belonging to one of the described clusters (ex. only 20% of patients in the "liver/spleen" cluster had both liver and spleen involvement). The most clinically identifiable cluster was the "isolated pulmonary" cluster of which 89% of patients matched the description of the cluster. While these clusters may be helpful for identifying biological underpinnings of the disease, it is important to note that these results do not suggest that the complexity of sarcoidosis organ involvement can be explained by 6 distinct clusters. This may explain why there have been divergent results when cluster methodology is applied to distinct samples of sarcoidosis patients [7,17]. At this point, the best use of these clusters may be to understand the disease mechanisms by comparing patients from replicable clusters (e.g. liver and spleen vs. isolated pulmonary sarcoidosis).

There are multiple possible explanations for differences in cardiac and ocular organ associations we observed between Black and White patients with sarcoidosis. Extreme care must be taken when attributing differences based on race to genetic mechanisms given known structural inequities. Race is a social construct that mediates powerful effects on health outcomes through forces such as structural racism, nationalism, and classism [18]. These forces have created challenges in parsing the biologic and social mediators of health outcomes in sarcoidosis [19–21]. Cardiac sarcoidosis presentation and severity have been shown to vary by race and gender [22], but at this point there are little data to suggest if these differences are related to genetics, differing exposures, or differing access to care. Differences in biology are possible, with past work showing ocular involvement to be more prevalent in Black patients than White patients [11,23], and identifying HLA-DRB1 alleles associated with uveitis [24] to have variable prevalence between White and Black sarcoidosis patients [25]. Given the ample evidence that self-reported race is a poor marker of genetic variability [26], it will be vital that future work investigating differences in disease manifestations and outcome between White and Black sarcoidosis patients consider the impact of systemic differences in environment and social environment for White and Black patients in the United States, many of which are driven by a history of systemic racism [27]. Recent work identified differing organ phenotypes between White and Black sarcoidosis patients in three rigorously phenotype cohorts [17]. While these cohorts were meticulously collected, there may have been selection bias, especially in the Black cohort, related to concerns of participating in genetic studies and recruitment strategies. Our work highlights the need for continued investigation to understand to what extent, and why, race is associated with organ involvement phenotype.

Our study has several notable strengths. Our large database provides a robust sample for analysis. Our distribution of White vs. Black sarcoidosis patients was in line with healthcare analysis, which suggests ~30% of US sarcoidosis patients are Black and ~60% are White [28,29]. Additionally, our distributions of organ involvement were largely in line with past published data. All patients' organ involvement was documented at their outpatient clinic visits by a pulmonologist with a special focus on sarcoidosis. We have utilized robust statistical methodology to replicate a previous high-quality study. Unlike past studies, we have provided data quantifying the rate of organ co-presentation within our clusters.

Our study has several limitations. Our study sample, while large, is a single center, and prone to selection bias as described above. Additionally, while data were collected prospectively, organ involvement data are derived from provider assessment, dependent on physician aggressiveness to uncover organ involvement, and were not rigorously adjudicated. Testing patterns could also possibly have contributed to observed organ linkages (e.g. abdominal ultrasound identifying liver and spleen involvement). However, it is notable that the previously described sarcoidosis organ involvement clusters are replicable in a less rigorously collected sample, suggesting that they may be broadly applicable. The registry included only race corrected spirometry values, so we are unable to effectively compare spirometry values between White and Black patients. Finally, our database did not include detailed documentation of pulmonary involvement patterns or patient symptomology which prevents us from investigating if the organ clusters we identified are associated with specific clinical characteristics.

5. Conclusions

Using a large single center database, we were able to largely replicate the clusters identified in the GenPhenReSa study. We observed similar organ involvement clusters between White and Black patients, except for varying patterns of ocular and cardiac involvement. Our results suggest clustering methodology may be useful to identify biologically similar subgroups among groups of sarcoidosis patients. When seen in isolation however, many sarcoidosis patients will not be able to be accurately placed into a cluster, suggesting that at this point it is premature to use these clusters for individual clinical decision making. Future work is needed to understand the complexity of sarcoidosis organ manifestations, and the relationship between genetics, exposures, and health care access in driving disease course.

Funding

This project was supported by the National Institute on Minority Health and Health Disparities [K23MD017284] and the National Institute of General Medical Sciences [1R01GM152717-01]. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the NIH.

CRediT authorship contribution statement

Logan J. Harper: Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Project administration, Data curation. **Anoosha Tauquir:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Project administration, Formal analysis, Data curation. **Shuaiqi Huang:** Formal analysis. **Xiaofeng Wang:** Supervision, Formal analysis. **Jonas C. Schupp:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology. **Robert Baughman:** Writing – review & editing, Supervision. **Daniel A. Culver:** Writing – review & editing, Supervision, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

LJH, AT, SH, XW have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.JCS:Lecture honoraria - Kinevant, Boehringer IngelheimRB:Research Grants - Celgene, Actelion, aTyr, Genentech, Gilead, Bellerophon, Bayer, Mallinckrodt, Foundation for Sarcoidosis Research.Scientific Advisor - Astra Zeneca, Actelion, aTyr, Kinevant, Xentria, Mallinckrodt, Boehringer Ingelheim, Foresee Pharmaceuticals, Ann Theodore Foundation.Speaker's Bureau - Mallinckrodt, United Therapeutics, Boehringer IngelheimDAC:Steering Committee - Boehringer-IngelheimClinical Trials – Atyr, AI Therapeutics, MallinckrodtConsulting – Foresee Pharmaceuticals, Molecure, KinevantCommittee Honoraria – Pliant, FibroGen.

References

[1] E.D. Crouser, L.A. Maier, K.C. Wilson, et al., AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS Diagnosis and Detection of Sarcoidosis an Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline, 2020.
[2] C.A.C. Pereira, M.C. Dornfeld, R. Baughman, M.A. Judson, Clinical phenotypes in sarcoidosis, Curr. Opin. Pulm. Med. 20 (5) (2014) 496–502.
[3] J.G. Scadding, Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation, Br. Med. J. 2 (5261) (1961) 1165–1172.

[4] M. Sharp, K.J. Psoter, A. Balasubramanian, et al., Heterogeneity of lung function phenotypes in sarcoidosis: Role of race and sex differences, Ann Am Thorac Soc (2022).
[5] N.W. Lin, J. Arbet, M.M. Mroz, et al., Clinical phenotyping in sarcoidosis using cluster analysis, Respir. Res. 23 (1) (2022).
[6] W.H. Sauer, B.J. Stern, R.P. Baughman, D.A. Culver, W. Royal, High-risk sarcoidosis: Current concepts and research imperatives, Ann Am Thorac Soc 14 (2017) S437–S444.
[7] J.C. Schupp, S. Freitag-Wolf, E. Bargagli, et al., Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis, Eur. Respir. J. 51 (1) (2018).
[8] V. Oksanen, C. Grönhagen-Riska, F. Fyhrquist, H. Somer, Systemic manifestations and enzyme studies in sarcoidosis with neurologic involvement, Acta Med. Scand. 218 (1) (1985) 123–127.
[9] H.S. Te, D.M. Perlman, C. Shenoy, et al., Clinical characteristics and organ system involvement in sarcoidosis: comparison of the University of Minnesota Cohort with other cohorts, BMC Pulm. Med. 20 (2020) 155.
[10] D.R. Okada, P.E. Bravo, T. Vita, et al., Isolated cardiac sarcoidosis: a focused review of an under-recognized entity, J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol 25 (4) (2018) 1136.
[11] R.P. Baughman, A.S. Teirstein, M.A. Judson, et al., Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 164 (10 I) (2001) 1885–1889.
[12] R.P. Baughman, S. Field, U. Costabel, et al., Sarcoidosis in America: analysis based on health care use, Ann Am Thorac Soc 13 (8) (2016) 1244–1252.
[13] D. Rabin, B. Thompson, K. Brown, et al., Sarcoidosis: social predictors of severity at presentation, Eur. Respir. J. 24 (2004) 601–608.
[14] A.K. Gerke, M. Yang, F. Tang, J.E. Cavanaugh, P.M. Polgreen, Increased hospitalizations among sarcoidosis patients from 1998 to 2008: a population-based cohort study, BMC Pulm. Med. 12 (1) (2012) 1–6.
[15] J.J. Swigris, A.L. Olson, T.J. Huie, et al., Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 183 (11) (2011) 1524–1530.
[16] K.M. Hena, Sarcoidosis epidemiology: race matters, Front. Immunol. 11 (2020) 537382.
[17] A. Rasmussen, B.A. Dawkins, C. Li, et al., Multiple correspondence analysis and HLA-associations of organ involvement in a large cohort of african-American and European-American patients with sarcoidosis, Lung 201 (3) (2023) 297–302.
[18] G.C. Gee, C.L. Ford, Structural RACISM AND HEALTH INEQUITIES, Bois Rev Soc Sci Res Race 8 (1) (2011) 115–132.
[19] L.J. Harper, A.K. Gerke, X.-F. Wang, et al., Income and other Contributors to poor outcomes in U.S. Patients with sarcoidosis, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 201 (8) (2020) 955–964.
[20] L.J. Harper, G. Love, R. Singh, A. Smith, D.A. Culver, J.D. Thornton, Barriers to care among patients with sarcoidosis: a qualitative study, Ann Am Thorac Soc (2021). AnnalsATS.202011-1467OC.
[21] D.L. Rabin, M.S.A. Richardson, S.R. Stein, Y. H, Sarcoidosis severity and socioeconomic status, Eur. Respir. J. 18 (3) (2001) 499–506.
[22] C. Duvall, N. Pavlovic, N.S. Rosen, et al., Sex and race differences in cardiac sarcoidosis presentation, treatment and outcomes, J. Card. Fail. S1071916423001148 (2023).
[23] M.A. Judson, A.D. Boan, D.T. Lackland, 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. 29 (2) (2012) 119–127.
[24] P. Darlington, L. Tallstedt, L. Padyukov, et al., HLA-DRB1* alleles and symptoms associated with Heerfordt's syndrome in sarcoidosis, Eur. Respir. J. 38 (5) (2011) 1151–1157.
[25] A.A.M. Levin, I. Adrianto, I. Datta, et al., Association of HLA-DRB1 with sarcoidosis susceptibility and progression in African Americans, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 53 (2) (2015) 206–216.
[26] T.M. Duello, S. Rivedal, C. Wickland, A. Weller, Race and genetics versus 'race' in genetics, Evol Med Public Health 9 (1) (2021) 232–245.
[27] D.R. Moller, B.A. Rybicki, N.Y. Hamzeh, et al., Genetic, immunologic, and environmental basis of sarcoidosis, Ann Am Thorac Soc 14 (Suppl 6) (2017) S429–S436.
[28] R.P. Baughman, S. Field, U. Costabel, et al., Sarcoidosis in America: analysis based on health care use, Ann Am Thorac Soc 13 (8) (2016) 1244–1252.
[29] U.S. Census Bureau, Historical income tables [internet] [cited 2020 Aug 7];2010 (3/7/2010). Available from: https://www.census.gov/data/tables/time-series/demo/income-poverty/historical-income-households.html, 2010.

Übersetzt von Englisch nach Deutsch - www.onlinedoctranslator.com

Respiratory Medicine 226 (2024) 107605

Inhaltsverzeichnisse verfügbar unterScienceDirect

Atemwegsmedizin

Homepage der Zeitschrift:www.elsevier.com/locate/rmed

Originalforschung

Vergleich der Organbeteiligungscluster bei afroamerikanischen und weißen US-amerikanischen Sarkoidosepatienten aus einem prospektiv geführten Patientenregister

Logan J. HarperA,*, Anoosha TauquirB, Shuaiqi HuangC, Xiaofeng WangC, Jonas C. SchuppD Robert BaughmaneDaniel A. CulverA

A*Abteilung für Pneumologie und Intensivmedizin, Integrated Hospital Care Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA*
B*Abteilung für Pneumologie, Intensivmedizin und Schlafmedizin, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA*
C*Abteilung für quantitative Gesundheitswissenschaften, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA*
D*Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland*
e*Universität von Cincinnati, Cincinnati, OH, USA*

ARTIKELINFORMATIONEN

Schlüsselwörter:
Sarkoidose
Clusteranalyse
Organbeteiligung

ABSTRAKT

*Hintergrund:*Aufgrund der Heterogenität der Sarkoidose besteht die Notwendigkeit, klinische Phänotypen zu definieren, um eine individuellere klinische Versorgung zu ermöglichen und homogenere Patientengruppen zu identifizieren, um die Forschung zu erleichtern.
*Methoden:*Wir nutzten Daten aus einem prospektiv geführten Register von Sarkoidose-Patienten, die zwischen Januar 2019 und Februar 2021 in einem spezialisierten Zentrum behandelt wurden. Mithilfe der multiplen Korrespondenzanalyse (MCA) und des k-Means-Clustering untersuchten wir, ob die im Rahmen der GenPhenReSa-Studie identifizierten Cluster in einer US-amerikanischen Population reproduzierbar sind. Wir untersuchten außerdem, ob diese Cluster stabil bleiben, wenn die Population nach ethnischer Zugehörigkeit stratifiziert wird.
*Ergebnisse:*Wir konnten drei der fünf in der GenPhenReSa-Studie beobachteten Cluster in unserer Kohorte replizieren. Ebenso identifizierten wir ähnliche Cluster zwischen weißen und schwarzen Patienten mit Sarkoidose. Unterschiede in den Organmanifestationen zwischen weißen und schwarzen Patienten zeigten sich vor allem in Bezug auf die kardiale, neurologische und okuläre Beteiligung.

*Schlussfolgerungen:*Die Organcluster Leber-Milz, isolierte Lunge und Bewegungsapparat-Haut waren in einer US-Kohorte und sowohl bei schwarzen als auch bei weißen Patienten reproduzierbar.

1. Einleitung

Die Sarkoidose ist eine systemische granulomatöse Erkrankung, die durch das Vorhandensein nicht-verkäsenden Granulomen in verschiedenen Organsystemen gekennzeichnet ist und vorwiegend die Lunge betrifft.[1]Aufgrund der Heterogenität des klinischen Verlaufs haben zahlreiche Studien versucht, klinische Phänotypen zu identifizieren, um das Verständnis der Pathogenese der Erkrankung zu verbessern, Patienten nach Risiko zu stratifizieren und die Forschungsplanung zu optimieren.[2]Es wurden verschiedene Klassifizierungsstrategien entwickelt. Einige davon, darunter die einflussreichen Scadding-Stufen [3], haben sich vor allem auf die Lungenbeteiligung konzentriert [4,5]Andere Forscher konzentrierten sich auf die Muster der Organbeteiligung, da bekannt ist, dass eine Sarkoidose mit Multiorganbeteiligung eine schlechtere Prognose hat.[6]Das Projekt „Genotyp-Phänotyp-Beziehung bei Sarkoidose" war eine groß angelegte, multizentrische europäische Studie, die den Zusammenhang zwischen Genotypen und Phänotypen der Sarkoidose untersuchte und sechs neue Phänotypen der Sarkoidose identifizierte, die durch unterschiedliche Organbeteiligungsmuster definiert sind. unter Verwendung der Clusteranalyse [7]Auch andere Gruppen haben deutliche Zusammenhänge mit der Organbeteiligung festgestellt [8–10].

Das Vorhandensein von Organbeteiligungsphänomenen, die im Rahmen des europäischen Genotyp-Phänotyp-Beziehungsprojekts bei Sarkoidose beobachtet wurden, dürfte auch für die in den Vereinigten Staaten anzutreffende Sarkoidose-Population gelten. Die Muster der Organbeteiligung könnten sich zwischen schwarzen und weißen Patienten unterscheiden, da frühere Studien gezeigt haben, dass schwarze Sarkoidose-Patienten in den Vereinigten Staaten eine höhere Inzidenz von Sarkoidose aufweisen.[11, 12], schwerere Erkrankung bei der Vorstellung [13], häufigere Krankenhausaufenthalte [14], und erhöhte Sterblichkeit [15]Die Geschichte des systemischen Rassismus in den Vereinigten Staaten verschleiert jedoch, ob diese Unterschiede auf Variationen in Umwelteinflüssen, Zugang zur medizinischen Versorgung, Genetik oder anderen biologischen Faktoren zurückzuführen sind.[16]Dies schließt die unterschiedlichen Bewertungsmethoden verschiedener Gesundheitszentren ein. Wir untersuchten, ob die im europäischen Genotyp-Phänotyp-Beziehungsprojekt bei Sarkoidose beobachteten Organcluster bei weißer und schwarzer Sarkoidose reproduzierbar sind.

* Korrespondierender Autor.
*E-Mail-Adresse:*Harperl3@ccf.org (LJ Harper).

https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107605
Eingegangen am 4. Januar 2024; in überarbeiteter Form eingegangen am 1. März 2024; angenommen am 14. März 2024
Online verfügbar ab 26. März 2024
0954-6111/© 2024 Die Autoren. Veröffentlicht von Elsevier Ltd. Dies ist ein Open-Access-Artikel unter der CC BY-NC-ND-Lizenz (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Patienten in den USA, deren Sarkoidose-Registerdaten prospektiv aus unserer großen Spezialambulanz für Sarkoidose stammen, in der ein standardisiertes Verfahren zur Beurteilung und Datenerhebung angewendet wird.

2. Methoden

2.1. Studienpopulation

Dies war eine Beobachtungsstudie an Patienten, bei denen im Cleveland Clinic Sarcoidosis Center of Excellence eine Sarkoidose diagnostiziert oder bestätigt wurde. Wir schlossen 1634 von 1788 Patienten ein, die zwischen Januar 2019 und Februar 2021 behandelt wurden und bei denen eine Sarkoidose diagnostiziert wurde. Die Diagnose wurde durch eine oder mehrere der folgenden Methoden bestätigt: bronchoskopische Biopsie (41,4 %), andere Biopsie (34,8 %; z. B. Haut, Leber, abdominale Lymphknoten), Mediastinoskopie (6,8 %), chirurgische Lungenbiopsie (6,5 %), Computertomographie (8,8 %) und klinische Untersuchung (5,8 %; z. B. körperliche Untersuchung, typischer klinischer Verlauf). Patienten mit unklaren oder ausstehenden Diagnosen wurden ausgeschlossen, es sei denn, die Diagnose wurde durch nachfolgende Arztbesuche bestätigt. Der Organbefall wurde vom behandelnden Arzt beurteilt. Alle Ärzte hatten einen klinischen Schwerpunkt auf Sarkoidose, und das WASOG-Organbewertungsinstrument wird in unserer Abteilung häufig eingesetzt. Da das Instrument jedoch nicht validiert ist, haben wir für diese Studie keine Schwelle für die Sicherheit des WASOG-Instruments (z. B. „sehr wahrscheinlich“) festgelegt. Die Spirometriewerte in unserem Register wurden anhand der ethnischen Zugehörigkeit korrigiert (Prozentwerte des Sollwerts). Für die statistischen Analysen verglichen wir ausschließlich die absoluten Spirometriewerte von weißen und schwarzen Patienten und vermerkten, wo die korrigierten Werte verwendet wurden. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt, wobei auf die Einholung der individuellen Einwilligung verzichtet wurde (IRB 22–295). Die Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit wurden aus der elektronischen Patientenakte entnommen.

2.2. Statistische Analysen

Klinikdemografische Daten und Organbeteiligung wurden für stetige Variablen als Median (unteres Quartil, oberes Quartil) und für kategoriale Variablen als Häufigkeit (Prozentsatz) zusammengefasst.

Die Kombination aus multipler Korrespondenzanalyse (MCA) und K-Means-Clustering wurde auf zehn kategoriale Variablen angewendet, die verschiedene Organbeteiligungen repräsentieren (Auge, Herz, Gelenke/Muskeln, Niere, Leber, Lunge, neurologisches System, Ohrspeicheldrüse, Haut, Milz). MCA ist ein unüberwachtes maschinelles Lernverfahren, das die Untersuchung von Zusammenhängen in multivariaten kategorialen Daten ermöglicht. Es dient dazu, zugrundeliegende Strukturen in einem kategorialen Datensatz zu erkennen und darzustellen, indem die Daten als Punkte in einem niedrigdimensionalen euklidischen Raum abgebildet werden. Somit kann es als Pendant zur Hauptkomponentenanalyse für kategoriale Daten betrachtet werden. Anschließend wurde die K-Means-Clusteranalyse auf die Hauptkoordinaten der MCA angewendet, da diese die genauen Abstände zwischen den Patienten repräsentieren. Die Kombination von MCA und K-Means verbessert die Effektivität des Berechnungsprozesses und somit die Clustering-Ergebnisse.

Die optimale Anzahl an Clustern wurde mittels Ellbogenplot-Analyse anhand der Summe der Quadrate innerhalb der Gruppen sowie der Silhouette-Scores bestimmt. Dabei wurde ein Gleichgewicht zwischen minimaler innerer Gruppendifferenz und maximaler intraindividueller Differenz erreicht. Die Stabilität der Clusteranalyse wurde durch die Generierung von Bootstrap-Replikaten und deren Reclustering überprüft, um die Stabilität der Cluster gegenüber Stichprobenrauschen zu bestimmen. Alle Analyseschritte wurden sowohl auf die gepoolten Daten als auch auf Subgruppen verschiedener Ethnien angewendet. Alle Analysen wurden mit der Software R (Pakete FactoMineR und stats), Version 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich), durchgeführt.

Tabelle 1

Zusammenfassende Statistiken für die gesamte Kohorte und stratifiziert nach Rasse.

	Gesamt	Schwarz	Weiß	Hispanisch[A]	Andere[B]
N (%)		396 (24 %)	1101 (67 %)	20 (1 %)	117 (7 %)
Sarkoidose-Diagnose (n = 1634)					
Biopsie bestätigt	84 %	83 %	84 %	85%	83 %
Raucheranamnese (n = 1620)					
Niemals	62 %	49%	67 %	60%	66 %
Ehemalig	32 %	42 %	29%	40 %	29%
Aktuell	5%	8%	4%	0 %	4%
Packungsjahre (n =	9 (4–19)	7 (3–15)	10 (5–20)	20 (1–30)	10 (4–24)
373) BMI (n = 1152)	31 (27–36)	31 (27–37)	30 (27–35)	31 (25–39)	32 (28–37)
FVC L (n = 1145)**	3.3 (2.7–4.2)	2.7 (2.2–3.4)	3,5 (2,9–4,4)	3.2 (2.7–4.5)	3.4 (2.8–4.4)
FEV1 L (n = 1191)**	2,5 (2,0–3,2)	2,0 (1,6–2,6)	2.6 (2.1–3.3)	2,5 (1,8–3,5)	2.6 (2.1–3.3)
FEV1/FVC (n = 1145)	0,76 (0,70–0,80)	0,77 (0,71–0,81)	0,75 (0,70–0,79)	0,75 (0,72–0,77)	0,80 (0,76–0,84)
DLCO% (n = 1142)**	82 % (69–94 %)	68 % (55–78 %)	86 % (73–97 %)	84 % (78–98 %)	83 % (71–96 %)
Organbeteiligung (n = 1634)					
Auge*	12%	17%	10%	10%	10%
Herz*	16%	12%	18%	15%	12%
Gelenke/Muskeln*	9%	6%	10%	0 %	7%
Niere	4%	3%	4%	0 %	2%
Leber	8%	10%	7%	15%	8%
Lunge	83 %	84 %	82 %	90 %	86 %
Neurologisch	5%	4%	5%	0 %	6%
Ohrspeicheldrüse	1%	2%	1%	5%	2%
Haut**	17%	24 %	15%	20 %	10%
Milz	6%	5%	7%	10%	4%
Medikamente (n = 1623)					
Niemals	17%	12%	17%	25 %	26 %
Vergangenheit	18%	24 %	16%	20 %	18%
Aktuell	65%	64 %	66 %	55%	56 %
MRC 3 oder höher (n = 1300)	15%	16%	14%	27 %	22 %

FVC und FEV1 werden in Litern angegeben, um Verzerrungen durch ethnische Unterschiede zu vermeiden. *p <0,05, **p <0,0001.

[A]Von den 20 hispanischen Patienten bezeichneten sich 3 als schwarz, 11 als weiß und 7 weder als weiß noch schwarz.

[B]Die Patienten in der Kategorie „Sonstige“ identifizierten sich weder als schwarz, weiß noch hispanisch.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenmerkmale

Die Merkmale der Patienten werden in folgendem Dokument beschrieben:Tabelle 1 Unsere Kohorte von 1634 Patienten bestand zu 55 % aus Frauen und war überwiegend weiß (67 %); 24 % der Patienten waren schwarz und 7 % identifizierten sich weder als weiß, schwarz noch hispanisch und wurden der Gruppe „Andere" zugeordnet. Die häufigste Organmanifestation war die Lungenbeteiligung, einschließlich einer Vergrößerung der intrathorakalen Lymphknoten (83 %). Haut (17 %), Augen (12 %) und Herz (16 %) waren die nächsthäufigsten betroffenen Organe. Die medianen Lungenfunktionswerte lagen im Normbereich der Kohorte (FEV1 87 %, FVC 91 %, DLCO 81 %). Eine Minderheit der Patienten wies erhebliche respiratorische Symptome auf, die anhand der MRC-Dyspnoe-Skala (Medical Research Council Dyspnoe Scale) definiert wurden.≥3 (15%). Die Mehrheit (65%) der Patienten befand sich in aktiver systemischer Behandlung wegen Sarkoidose.

Es wurde bereits gezeigt, dass die ethnische Zugehörigkeit mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen zusammenhängt, daher untersuchten wir, ob es Unterschiede zwischen weißen und schwarzen Patienten gibt (Tabelle 1Bei weißen Patienten war der Anteil der Nichtraucher höher als bei schwarzen Patienten (67 % bzw. 49 %). Schwarze Patienten wiesen niedrigere Spirometrie-Werte (Rohwerte) und DLCO-Werte (Rohwerte und prozentualer Sollwert) auf als weiße Patienten (p < 0,05). <0,0001). Schwarze Patienten wiesen höhere Raten an Augenerkrankungen auf (17 % vs. 10 % p). <0,01) und Haut (24 % vs. 15 % p <0,001) Beteiligung. Weiße Patienten wiesen höhere Raten an Herzbeteiligung (15 % vs. 12 %, p = 0,02) und Gelenkbeteiligung (10 % vs. 6 %, p = 0,04) auf. Diese Vergleiche wurden nicht auf multiples Testen korrigiert.

Die in unserer Kohorte beobachtete Organbeteiligung ähnelte derjenigen der GenPhenReSa- und der ACCESS-Studie.11Die ACCESS-Kohorte war eine multizentrische, prospektive Fall-Kontroll-Studie in den USA mit neu aufgetretener Sarkoidose (Diagnose innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss) und alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen. Die Mehrheit der Patienten in unserer Kohorte wies eine Lungenbeteiligung auf, definiert als Befall der parenchymalen oder mediastinalen Lymphknoten (79 % vs. 95 % in ACCESS, 93 % in GenPhenReSa). Hautbeteiligung (15 % vs. 16 % in ACCESS, 16 % in GenPhenReSa) und Augenbeteiligung (12 % vs. 12 %) waren ebenfalls häufig. Eine Beteiligung der Milz (6 % vs. 7 % in ACCESS, 4 % in GenPhenReSa), der Leber (7 % vs. 12 % in ACCESS, 5 % in GenPhenReSa) und der Niere (4 % vs. 1 % in ACCESS, 3 % in GenPhenReSa) war häufig. Während eine neurologische Beteiligung mit früheren Studien vergleichbar war (5 % vs. 5 % in ACCESS, 3 % in GenPhenReSa), war die kardiale Sarkoidose in unserer Stichprobe überrepräsentiert (17 % vs. 2 % in ACCESS, 3 % in GenPhenReSa). Dies ist wahrscheinlich auf eine Selektionsverzerrung zurückzuführen, bedingt durch unseren Status als spezialisiertes Zentrum für kardiale Sarkoidose und durch zeitliche Trends, die zu mehr Diagnosen dieser Erkrankung führen.

3.2. Cluster mit Organbeteiligung

Wir führten eine multiple Korrespondenzanalyse (MCA) mit anschließender hierarchischer Clusteranalyse der Hauptkomponenten (HCPC) gemäß der von GenPhenReSa beschriebenen Methodik durch.7Wir identifizierten 6 Cluster, die wesentliche Ähnlichkeiten mit den von GenPhenReSa identifizierten Clustern aufwiesen (Tabellen 2 und 3Wir stellten außerdem fest, dass die meisten dieser Cluster intakt blieben, als die Clusterung unter Verwendung der Rassenstratifizierung wiederholt wurde.

*Leber/Milz/Lunge:*Wir identifizierten eine Patientengruppe mit Leber- und Milzbeteiligung, vergleichbar mit der „abdominalen" Gruppe in der GenPhenReSa-Studie. Diese Gruppe umfasste Patienten mit Leber- oder Milzbeteiligung, wobei jedoch nur 27 % der Patienten sowohl Leber- als auch Milzbeteiligung aufwiesen. In unserer Stichprobe zeigte sich jedoch keine Häufung von Nierenbeteiligungen in Verbindung mit Leber- und Milzbeteiligung. Diese Gruppe wies die höchste Rate an mittelschwerer/schwerer Leberfunktionsstörung auf (3 %, p < 0,05). =0,003) und in Übereinstimmung mit GenPhenReSa wies es den niedrigsten medianen FEV1-Wert (%) und absolut aller sechs Cluster auf (p < 0,001). <0,0001).

*Okulär/neurologisch/ohne pulmonale Beteiligung:*Wir konnten den GenPhenReSa-Cluster „okulär-kardial-kutan-ZNS" teilweise reproduzieren, mit einem Cluster, der durch eine erhöhte Beteiligung von Augen und Nervensystem gekennzeichnet war, jedoch ohne vermehrte Beteiligung von Herz und Haut bei Sarkoidose. In unserer Stichprobe wies dieser Cluster eine hohe Rate an Patienten ohne pulmonale Beteiligung auf.

Tabelle 2
Vergleich der in unserer Kohorte identifizierten 6 Cluster mit den 5 von Schupp et al. identifizierten Clustern. Wir geben den prozentualen Anteil der Patienten in jedem Cluster an, bei denen das jeweilige Organ betroffen ist. Ebenso geben wir den prozentualen Anteil der Patienten in der Gesamtstichprobe an, die zu jedem Cluster gehören. Die Schattierung ist proportional zur Prävalenz der Organbeteiligung.

	Cluster 1 -Leber/Milz				Cluster 2 – Neuro/Auge				Cluster 3 – Gelenk/Haut			
	GenPhenReSa - "Abdominal"				GenPhenReSa - "OCCC"				GenPhenReSa - "Muskuloskelettal-Haut"			
	Alle	Schwarz	Weiß	GenPhenReSa	Alle	Schwarz	Weiß	GenPhenReSa	Alle	Schwarz	Weiß	GenPhenReSa
N	162	36	106	133	94	15	155	240	274	108	183	189
Augen	11%	3%	9%	3%	30 %	13%	13%	55%	18%	48%	14%	12%
Herz	14%	8%	15%	5%	9%	0 %	43 %	21 %	4%	1%	6%	2%
Gelenk/Muskel	4%	3%	6%	8%	4%	13%	1%	3%	48%	19%	63 %	71 %
Niere	1%	0 %	2%	11%	0 %	0 %	0 %	2%	0 %	0 %	0 %	4%
Leber	70 %	67 %	67 %	68 %	3%	7%	1%	2%	0 %	5%	0 %	3%
Lunge	77 %	78 %	76 %	99%	40 %	40 %	18%	100%	82 %	83 %	81 %	94 %
Neuro	1%	3%	0 %	4%	83 %	100%	37 %	27 %	0 %	0 %	1%	2%
Ohrspeicheldrüse	0 %	0 %	0 %	9%	1%	7%	0 %	24 %	0 %	0 %	0 %	7%
Haut	27 %	36 %	24 %	14%	7%	13%	4%	29%	72 %	65%	66 %	42 %
Milz	58 %	50%	65%	58 %	1%	0 %	1%	0 %	1%	0 %	1%	2%

	Cluster 4 -Lungen				Cluster 5 - Herz				Cluster 6 - Niere			Nur weißes Blut – Ohrspeicheldrüse
	GenPhenReSa - "Pulmonal-Lymphonodal"				GenPhenReSa - "Extrapulmonal"				Nicht in GenPhenReSa gesehen			
	Alle	Schwarz	Weiß	GenPhenReSa	Alle	Schwarz	Weiß	GenPhenReSa	Alle	Schwarz	Weiß	Weiß
N	768	176	605	1257	261	44		113	75	17	41	11
Augen	11%	0 %	9%	0 %	0 %	11%		7%	13%	35 %	0 %	27 %
Herz	1%	0 %	17%	0 %	82 %	100%		7%	7%	6%	10%	0 %
Gelenk/Muskel	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %		13%	15%	12%	12%	9%
Niere	0 %	0 %	0 %	2%	0 %	0 %		20 %	79 %	76 %	100%	18%
Leber	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	9%		4%	13%	24 %	2%	27 %
Lunge	100%	91 %	100%	100%	53 %	75%		12%	84 %	82 %	80%	91 %
Neuro	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %		0 %	1%	0 %	2%	0 %
Ohrspeicheldrüse	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %		3%	25 %	29%	0 %	100%
Haut	0 %	0 %	0 %	12%	3%	14%		30 %	20 %	29%	15%	0 %
Milz	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %		3%	8%	6%	7%	9%

Tabelle 3
Zusammenfassung der identifizierten Cluster nach klinischen Merkmalen und Behandlungsregimen.

	Organbeteiligung	Klinisch	Behandlung
Cluster 1	Leber (70%)	Mittelgradig/schwer Leberfunktionsstörung (3%)	
	Milz (58%)	Niedrigster FEV1-Wert (2,4 l)	
Cluster 2	Neuro (83%)	Behandlungsgerichtet in Richtung neurologisch	Prednison (38 %)
	Augen (30 %)	Behandlungsgerichtet in Richtung Auge	Methotrexat (37%)
	Lunge (40%)		Infliximab (30%)
Cluster 3	Haut (72%)	Behandlungsgerichtet zur Haut	Hydroxychloroquin (20%)
	Bewegungsapparat (48%)	Behandlungsgerichtet in Richtung Gelenke	
Cluster 4	Isolierte pulmonale (89%)	Höchster Anteil MRC 3 oder mehr (18 %)	
		Zweitniedrigster FEV1 (2,4 l)	
		Niedrigster FVC-Wert (3,3 l)	
		Zweitniedrigster DLCO-Wert (81%)	
Cluster 5	Herz (82%)	Herzinsuffizienz Ausfall (18 %)	Prednison (48 %)
	Lunge (53 %)	Behandlungszielsetzung Herz (51%)	Methotrexat (38%)
Cluster 6	Niere (79 %)	Niedrigster DLCO-Wert (78 %)	Hydroxychloroquin (25%)
	Ohrspeicheldrüse (20 %)		

Im Gegensatz zu GenPhenReSa wiesen 13 % der Patienten in diesem Cluster sowohl eine ZNS- als auch eine Augenbeteiligung auf, während bei 4 % der Patienten eine Augen- und ZNS-Beteiligung ohne Lungenbeteiligung vorlag. Dieser Cluster zeigte die zweithöchste Prednison-Rate (38 %, p < 0,05). <0,0001) und Methotrexat (37 %, p <0,0001) Anwendung, nur übertroffen vom kardiologischen Cluster, zusammen mit der höchsten Infliximab-Anwendungsrate (30 %, p < 0,0001). <0,0001). In diesem Cluster wurde auch die höchste Rate an Sarkoidosebehandlungen mit Fokus auf neurologische Beteiligung festgestellt (54 % der Patienten, p < 0,0001). <0,0001) oder Augenbeteiligung (16 % p <0,0001).

Gelenke/Haut/Lunge: Wir identifizierten ein Cluster, das dem Gen-PhenReSa-Cluster „muskuloskelettal-kutan" ähnelte und eine hohe Kopplung von Haut- und Gelenk-/Muskelsymptomen aufwies. In diesem Cluster zeigten alle Patienten Gelenk- oder Hautbeteiligung, jedoch nur 20 % der Patienten sowohl Gelenk- als auch Hautbeteiligung. Dieses Cluster wies die zweithöchste Häufigkeit der Hydroxychloroquin-Anwendung auf (20 %, p < 0,05). <0,0001) nach dem Nierencluster und die höchste Behandlungshäufigkeit, die auf die Haut abzielte (23 %, p <0,0001) oder Gelenke (18 %, p <0,0001). Interessanterweise sahen wir in diesem Cluster eine beträchtliche Anzahl von Patienten mit Augenbeteiligung (18%), was die im ursprünglichen OCCC-Cluster beobachtete Verbindung zwischen Auge und Haut unterstützt, die in unserer Stichprobe jedoch nicht beobachtet wurde.

Isolierte pulmonale Erkrankung: Wir beobachteten ebenfalls eine Patientengruppe mit isolierter pulmonaler Sarkoidose ohne Beteiligung anderer Organe. Diese Gruppe war die homogenste; 89 % der Patienten wiesen eine isolierte pulmonale Sarkoidose auf. In dieser Gruppe war der Anteil der Patienten mit Dyspnoe vom MRC-Grad 3 oder höher am höchsten (18 %, p = 0,008). Sie zeigte den zweitniedrigsten DLCO-Prozentwert nach der Gruppe mit Nierenbeteiligung (80,9 %, p = 0,0002), den zweitniedrigsten FEV1-Wert (p = 0,001) nach der Gruppe mit Leber-Milz-Beteiligung und den niedrigsten FVC-Wert (p = 0,01).

Herz: Wir konnten das in GenPhenReSa beobachtete „extrapulmonale" Cluster nicht reproduzieren. Stattdessen identifizierten wir ein Cluster von Patienten mit kardialer Sarkoidose und einer geringeren Rate an pulmonaler Beteiligung. Diese Gruppe umfasste Patienten mit kardialer Beteiligung (82 %), wobei ein erheblicher Anteil eine isolierte kardiale Sarkoidose aufwies (28 %). Dieses Cluster zeigte die höchste Rate an Herzinsuffizienz (18 %, p < 0,05). <0,0001), die höchste Behandlungsrate mit Fokus auf die kardiale Beteiligung (51 %, p <0,0001) und die höchste Anwendungsrate von Prednison (48 %, p <0,0001) und Methotrexat (38 %, p <0,0001).

Nieren-/Ohrspeicheldrüsen: Wir identifizierten außerdem eine Gruppe von Patienten mit Nieren- und Ohrspeicheldrüsenbeteiligung. Alle Patienten dieser Gruppe wiesen eine Nieren- oder Ohrspeicheldrüsenbeteiligung auf. Bei nur 4 % der Patienten war sowohl die Niere als auch die Ohrspeicheldrüse betroffen. Aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Kohorte und des Fehlens einer Vergleichsgruppe in früheren Studien ist die klinische Bedeutung dieser Gruppe unklar.

3.3. Organcluster nach Rasse

Wir untersuchten, ob es bei weißen und schwarzen Sarkoidose-Patienten unterschiedliche Cluster von Organbeteiligungen gibt, basierend auf früheren Arbeiten, die Unterschiede in der Krankheitsprognose aufzeigten [11,12], und die Häufigkeit der Organbeteiligung nach ethnischer Zugehörigkeit [11Die in der ursprünglichen Analyse identifizierten Cluster blieben relativ konstant, als die Bevölkerung nach Rasse stratifiziert wurde, jedoch mit Unterschieden in den Assoziationen mit Augen-, neurologischen und kardialen Organen (Tabelle 2Bei schwarzen Patienten zeigte sich im Cluster „Muskuloskelettal-Haut" eine hohe Anzahl an Augenbeteiligungen, im Cluster „Lunge" hingegen keine. Weiße Patienten wiesen zu Beginn sowohl im Cluster „Muskuloskelettal" als auch im Cluster „Lunge" Augenbeteiligungen auf. Sowohl weiße als auch schwarze Patienten hatten einen Cluster mit neurologischer Beteiligung ohne Lungenbeteiligung (Cluster 2). Bei weißen Patienten trat die Herzbeteiligung zusammen mit der neurologischen Beteiligung in Cluster 2 auf, während bei schwarzen Patienten in Cluster 2 keine wesentliche Herzbeteiligung vorlag. Sowohl weiße als auch schwarze Patienten hatten einen kleinen Cluster mit Nieren- und Lungenbeteiligung (Cluster 6), wobei schwarze Patienten in diesem Cluster auch eine erhebliche Augenbeteiligung aufwiesen. Während schwarze Patienten einen separaten Cluster mit Lungen- und Herzbeteiligung (Cluster 5) bildeten, trat die Herzbeteiligung bei weißen Patienten zusammen mit der fehlenden Lungenbeteiligung in Cluster 2 auf. Schließlich wiesen weiße Patienten einen kleinen, einzigartigen Cluster mit Parotisbeteiligung auf, dessen klinische Relevanz unklar ist.

4. Diskussion

Wir nutzten ein großes, prospektiv angelegtes Patientenregister mit 1634 einzigartigen Patienten eines spezialisierten Sarkoidose-Zentrums, um die Ergebnisse einer großen europäischen Multicenter-Studie (Gen-PhenReSa) zu replizieren.7Innerhalb dieser Kohorte konnten wir ähnliche Cluster von Organbeteiligungen identifizieren wie in GenPhenReSa. Darüber hinaus stellten wir in den meisten Clustern ähnliche Muster der Organbeteiligung zwischen weißen und schwarzen Sarkoidosepatienten fest, jedoch mit Unterschieden in den Zusammenhängen zwischen Herz- und Augenbeteiligung.

Die GenPhenReSa-Studie war eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie mit Sarkoidosepatienten, in der mittels Clusteranalyse fünf Sarkoidose-Phänotypen identifiziert wurden. Aufgrund der Beschränkung der Rekrutierung auf Patienten mit kaukasischer Abstammung über zwei Generationen war die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf andere Bevölkerungsgruppen unklar. Wir untersuchten daher, ob die in der GenPhenReSa-Studie identifizierten Cluster auch in einer US-amerikanischen Kohorte mit einem hohen Anteil schwarzer Patienten nachweisbar sind. In unserer Kohorte konnten wir drei der fünf in GenPhenReSa beschriebenen Cluster identifizieren (abdominal, muskuloskelettal-kutan und pulmonal-lymphonodal). Wir bestätigten zudem die beobachtete Korrelation zwischen neurologischer und okulärer Beteiligung sowie den Zusammenhang zwischen okulärer und kutaner Beteiligung bei schwarzen Patienten. Bei weißen Patienten bestätigten wir den Zusammenhang zwischen kardialer und neurologischer Beteiligung. Wir identifizierten keinen „extrapulmonalen Cluster", sondern einen Cluster, der durch kardiale Sarkoidose definiert ist. Es wurde festgestellt, dass unsere Stichprobe einen hohen Anteil an kardialer Sarkoidose aufwies. Möglicherweise schränkten Überweisungsselektion oder andere Faktoren unsere Fähigkeit ein, typische Assoziationen der kardialen Sarkoidose in der allgemeinen Sarkoidose-Population zu identifizieren. Alternativ könnte diese Überweisungsselektion es uns ermöglicht haben, einen bisher wenig beachteten, aber bereits beschriebenen Phänotyp der Sarkoidose (isolierte kardiale Sarkoidose) zu beobachten.10Es ist weniger klar, ob die kleine Gruppe mit Beteiligung der Ohrspeicheldrüse und der Nieren klinisch relevant ist. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Zukünftige Studien müssen klären, ob diese Krankheitscluster den Krankheitsverlauf oder das Ansprechen auf die Behandlung vorhersagen oder ob sie mit genetischen oder umweltbedingten Faktoren der Sarkoidose zusammenhängen.

Es ist bemerkenswert, dass unsere Daten zwar als Population 3 der 5 GenPhenSeRa-Cluster replizierten, es aber für Kliniker auf der

Die Zuordnung eines Patienten zu einem Cluster erfolgte am Krankenbett. Nur wenige Patienten wiesen einen Befall von zwei oder mehr Organen in einem Muster auf, das sich eindeutig einem der beschriebenen Cluster zuordnen ließ (z. B. hatten nur 20 % der Patienten im Cluster „Leber/Milz" sowohl Leber- als auch Milzbefall). Der klinisch am besten identifizierbare Cluster war der „isolierte pulmonale" Cluster, dessen Beschreibung bei 89 % der Patienten zutraf. Obwohl diese Cluster hilfreich sein können, um die biologischen Grundlagen der Erkrankung zu identifizieren, ist es wichtig zu beachten, dass diese Ergebnisse nicht darauf hindeuten, dass die Komplexität des Organbefalls bei Sarkoidose durch sechs verschiedene Cluster erklärt werden kann. Dies könnte erklären, warum die Cluster-Methodik bei der Anwendung auf unterschiedliche Patientengruppen mit Sarkoidose zu abweichenden Ergebnissen geführt hat.7,17Zum jetzigen Zeitpunkt besteht der beste Nutzen dieser Cluster möglicherweise darin, die Krankheitsmechanismen zu verstehen, indem man Patienten aus reproduzierbaren Clustern vergleicht (z. B. Leber- und Milz-Sarkoidose vs. isolierte pulmonale Sarkoidose).

Es gibt mehrere mögliche Erklärungen für die Unterschiede in den Zusammenhängen zwischen Herz- und Augenorganen, die wir bei schwarzen und weißen Sarkoidose-Patienten beobachtet haben. Angesichts bekannter struktureller Ungleichheiten ist äußerste Vorsicht geboten, wenn Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit auf genetische Mechanismen zurückgeführt werden. Ethnische Zugehörigkeit ist ein soziales Konstrukt, das durch Faktoren wie strukturellen Rassismus, Nationalismus und Klassismus starke Auswirkungen auf die Gesundheitsergebnisse hat.18Diese Kräfte haben Herausforderungen bei der Analyse der biologischen und sozialen Faktoren, die die Gesundheitsergebnisse bei Sarkoidose beeinflussen, geschaffen.19–21Es hat sich gezeigt, dass sich das Erscheinungsbild und der Schweregrad der kardialen Sarkoidose je nach ethnischer Zugehörigkeit und Geschlecht unterscheiden.22], aber derzeit liegen nur wenige Daten vor, die darauf hindeuten, ob diese Unterschiede auf genetische Faktoren, unterschiedliche Expositionen oder einen unterschiedlichen Zugang zur Gesundheitsversorgung zurückzuführen sind. Biologische Unterschiede sind möglich; frühere Studien haben gezeigt, dass Augenbeteiligung bei schwarzen Patienten häufiger vorkommt als bei weißen Patienten [11,23], und die Identifizierung von HLA-DRB1-Allelen, die mit Uveitis assoziiert sind [24] eine unterschiedliche Prävalenz zwischen weißen und schwarzen Sarkoidose-Patienten aufweisen [25Angesichts der zahlreichen Belege dafür, dass die selbstberichtete ethnische Zugehörigkeit ein unzuverlässiger Indikator für genetische Variabilität ist [26Daher wird es von entscheidender Bedeutung sein, dass zukünftige Arbeiten, die Unterschiede in den Krankheitsmanifestationen und -ergebnissen zwischen weißen und schwarzen Sarkoidosepatienten untersuchen, die Auswirkungen systemischer Unterschiede im Umwelt- und Sozialumfeld für weiße und schwarze Patienten in den Vereinigten Staaten berücksichtigen, von denen viele durch eine Geschichte von systemischem Rassismus bedingt sind.27Jüngste Arbeiten identifizierten unterschiedliche Organphänotypen zwischen weißen und schwarzen Sarkoidosepatienten in drei streng phänotypisierten Kohorten [17Obwohl diese Kohorten sorgfältig zusammengestellt wurden, könnte es insbesondere in der schwarzen Kohorte zu Selektionsverzerrungen gekommen sein, bedingt durch Bedenken hinsichtlich der Teilnahme an genetischen Studien und Rekrutierungsstrategien. Unsere Arbeit unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um zu verstehen, in welchem Ausmaß und warum die ethnische Zugehörigkeit mit dem Phänotyp der Organbeteiligung zusammenhängt.

Unsere Studie weist mehrere bemerkenswerte Stärken auf. Unsere große Datenbank bietet eine robuste Stichprobe für die Analyse. Unsere Verteilung von weißen und schwarzen Sarkoidosepatienten stimmte mit Analysen im Gesundheitswesen überein, die darauf hindeuten, dass etwa 30 % der US-amerikanischen Sarkoidosepatienten schwarz und etwa 60 % weiß sind.28,29Darüber hinaus entsprachen unsere Verteilungen der Organbeteiligung weitgehend den bisher veröffentlichten Daten. Die Organbeteiligung aller Patienten wurde im Rahmen ihrer ambulanten Klinikbesuche von einem auf Sarkoidose spezialisierten Pneumologen dokumentiert. Wir haben eine robuste statistische Methodik angewendet, um eine frühere, qualitativ hochwertige Studie zu replizieren. Im Gegensatz zu früheren Studien haben wir Daten zur Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens mehrerer Organe innerhalb unserer Cluster bereitgestellt.

Unsere Studie weist mehrere Einschränkungen auf. Unsere Studienpopulation ist zwar groß, stammt aber aus einem einzigen Zentrum und ist, wie oben beschrieben, anfällig für Selektionsverzerrungen. Obwohl die Daten prospektiv erhoben wurden, basieren die Daten zum Organbefall auf der Beurteilung der behandelnden Ärzte, die wiederum von deren Engagement bei der Feststellung eines Organbefalls abhängen und keiner strengen Überprüfung unterzogen wurden. Auch die Testmuster könnten zu den beobachteten Organverknüpfungen beigetragen haben (z. B. die Identifizierung von Leber- und Milzbefall mittels Abdomensonographie). Es ist jedoch bemerkenswert, dass die zuvor beschriebenen Cluster von Organbefall bei Sarkoidose auch in einer weniger streng erhobenen Stichprobe reproduzierbar sind, was auf eine breite Anwendbarkeit hindeutet. Das Register enthielt ausschließlich nach ethnischer Zugehörigkeit korrigierte Spirometriewerte. Daher können wir die Spirometriewerte weißer und schwarzer Patienten nicht effektiv vergleichen. Zudem enthielt unsere Datenbank keine detaillierte Dokumentation der Lungenbeteiligungsmuster oder der Patientensymptomatik, was uns daran hindert zu untersuchen, ob die von uns identifizierten Organcluster mit spezifischen klinischen Merkmalen assoziiert sind.

5. Schlussfolgerungen

Anhand einer großen Datenbank eines einzelnen Zentrums konnten wir die in der GenPhenReSa-Studie identifizierten Cluster weitgehend replizieren. Wir beobachteten ähnliche Cluster mit Organbeteiligung bei weißen und schwarzen Patienten, mit Ausnahme unterschiedlicher Muster der Augen- und Herzbeteiligung. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Clusteranalyse hilfreich sein kann, um biologisch ähnliche Subgruppen innerhalb von Sarkoidose-Patientengruppen zu identifizieren. Betrachtet man jedoch viele Sarkoidose-Patienten isoliert, lassen sie sich nicht präzise einem Cluster zuordnen. Daher ist es zum jetzigen Zeitpunkt verfrüht, diese Cluster für individuelle klinische Entscheidungen zu nutzen. Zukünftige Forschung ist notwendig, um die Komplexität der Organmanifestationen der Sarkoidose und den Zusammenhang zwischen Genetik, Expositionen und Zugang zur Gesundheitsversorgung im Hinblick auf den Krankheitsverlauf besser zu verstehen.

Finanzierung

Dieses Projekt wurde vom National Institute on Minority Health and Health Disparities [K23MD017284] und dem National Institute of General Medical Sciences [1R01GM152717-01] gefördert. Die Inhalte liegen in der alleinigen Verantwortung der Autoren und spiegeln nicht notwendigerweise die offizielle Meinung der NIH wider.

CRediT-Autorenbeitragserklärung

Logan J. Harper: Schreiben – Überarbeitung & Redaktion, Schreiben – Originalentwurf, Betreuung, Projektverwaltung, Datenaufbereitung.**Anoosha Tauquir:**Schreiben – Überarbeitung & Redaktion, Schreiben – Originalentwurf, Projektverwaltung, Formale Analyse, Datenaufbereitung.**Shuaiqi Huang:**Formale Analyse.**Xiaofeng Wang:**Supervision, Formale Analyse.**Jonas C. Schupp:**Schreiben – Überprüfung & Bearbeitung, Betreuung, Methodik.**Robert Baughman:** Schreiben – Überprüfung & Bearbeitung, Betreuung.**Daniel A. Culver:** Schreiben – Überprüfung & Bearbeitung, Betreuung, Konzeptentwicklung.

Erklärung zu konkurrierenden Interessen

Die Autoren erklären folgende finanzielle Interessen/persönliche Beziehungen, die als potenzielle Interessenkonflikte angesehen werden könnten:

LJH, AT, SH und XW haben keine bekannten finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte, die die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse beeinflusst haben könnten. JCS: Honorare für Vorträge – Kinevant, Boehringer Ingelheim. RB: Forschungsförderung – Celgene, Actelion, aTyr, Genentech, Gilead, Bellerophon, Bayer, Mallinckrodt, Stiftung für Sarkoidoseforschung. Wissenschaftliche Beratung – AstraZeneca, Actelion, aTyr, Kinevant, Xentria, Mallinckrodt, Boehringer Ingelheim, Foresee Pharmaceuticals, Ann Theodore Foundation. Referententätigkeit – Mallinckrodt, United Therapeutics, Boehringer Ingelheim. DAC: Mitglied des Lenkungsausschusses – Boehringer Ingelheim. Klinische Studien – Atyr, AI Therapeutics, Mallinckrodt, Foresee Pharmaceuticals, Molecure, KinevantCommittee Honorare – Pliant, FibroGen.

Referenzen

[1]ED Crouser, LA Maier, KC Wilson, et al., AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS Diagnose und Erkennung von Sarkoidose – Eine offizielle klinische Leitlinie der American Thoracic Society, 2020Die
[2]CAC Pereira, MC Dornfeld, R. Baughman, MA Judson, Klinische Phänotypen bei Sarkoidose, Curr. Meinung. Pulm. Med. 20 (5) (2014) 496–502Die
[3]JG Scadding, Prognose der intrathorakalen Sarkoidose in England. Eine Übersicht über 136 Fälle nach fünfjähriger Beobachtung, Br. Med. J. 2 (5261) (1961) 1165–1172Die

[4]M. Sharp, KJ Psoter, A. Balasubramanian, et al., Heterogenität der Lungenfunktionsphänotypen bei Sarkoidose: Rolle von Rassen- und Geschlechtsunterschieden, Ann Am Thorac Soc (2022)Die

[5]NW Lin, J. Arbet, MM Mroz, et al., Klinische Phänotypisierung bei Sarkoidose mittels Clusteranalyse, Respir. Res. 23 (1) (2022)Die

[6]WH Sauer, BJ Stern, RP Baughman, DA Culver, W. Royal, Hochrisiko-Sarkoidose: Aktuelle Konzepte und Forschungsnotwendigkeiten, Ann Am Thorac Soc 14 (2017) S437–S444Die

[7]JC Schupp, S. Freitag-Wolf, E. Bargagli, et al., Phänotypen der Organbeteiligung bei Sarkoidose, Eur. Atmung. J. 51 (1) (2018)Die

[8]V. Oksanen, C. Grönhagen-Riska, F. Fyhrquist, H. Somer, Systemische Manifestationen und Enzymstudien bei Sarkoidose mit neurologischer Beteiligung, Acta Med. Scand. 218 (1) (1985) 123–127Die

[9]HS Te, DM Perlman, C. Shenoy et al., Klinische Merkmale und Organbeteiligung bei Sarkoidose: Vergleich der University of Minnesota Kohorte mit anderen Kohorten, BMC Pulm. Med. 20 (2020) 155Die

[10]DR Okada, PE Bravo, T. Vita, et al., Isolierte kardiale Sarkoidose: ein fokussierter Überblick über eine wenig beachtete Entität, J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol 25 (4) (2018) 1136Die

[11]RP Baughman, AS Teirstein, MA Judson, et al., Klinische Merkmale von Patienten in einer Fall-Kontroll-Studie zur Sarkoidose, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 164 (10 I) (2001) 1885–1889Die

[12]RP Baughman, S. Field, U. Costabel, et al., Sarkoidose in Amerika: Analyse basierend auf der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, Ann Am Thorac Soc 13 (8) (2016) 1244–1252Die

[13]D. Rabin, B. Thompson, K. Brown u. a., Sarkoidose: Soziale Prädiktoren des Schweregrades bei der Erstvorstellung, Eur. Respir. J. 24 (2004) 601–608Die

[14]AK Gerke, M. Yang, F. Tang, JE Cavanaugh, PM Polgreen, Zunehmende Krankenhausaufenthalte bei Sarkoidose-Patienten von 1998 bis 2008: eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie, BMC Pulm. Med. 12 (1) (2012) 1–6Die

[15]JJ Swigris, AL Olson, TJ Huie, et al., Sarkoidosebedingte Mortalität in den Vereinigten Staaten von 1988 bis 2007, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 183 (11) (2011) 1524–1530Die

[16]KM Hena, Epidemiologie der Sarkoidose: Die ethnische Zugehörigkeit spielt eine Rolle, Front. Immunol. 11 (2020) 537382Die

[17]A. Rasmussen, BA Dawkins, C. Li, et al., Multiple Korrespondenzanalyse und HLA-Assoziationen der Organbeteiligung in einer großen Kohorte afroamerikanischer und europäisch-amerikanischer Patienten mit Sarkoidose, Lung 201 (3) (2023) 297–302Die

[18]GC Gee, CL Ford, Struktureller Rassismus und gesundheitliche Ungleichheiten, Bois Rev Soc Sci Res Race 8 (1) (2011) 115–132Die

[19]LJ Harper, AK Gerke, X.-F. Wang et al., Einkommen und andere Faktoren, die zu einem ungünstigen Krankheitsverlauf bei US-Patienten mit Sarkoidose beitragen, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 201 (8) (2020) 955–964Die

[20]LJ Harper, G. Love, R. Singh, A. Smith, DA Culver, JD Thornton, Barrieren in der Versorgung von Patienten mit Sarkoidose: eine qualitative Studie, Ann Am Thorac Soc (2021). AnnalsATS.202011-1467OCDie

[21]DL Rabin, MSA Richardson, SR Stein, Y. H, Schweregrad der Sarkoidose und sozioökonomischer Status, Eur. Respir. J. 18 (3) (2001) 499–506Die

[22]C. Duvall, N. Pavlovic, NS Rosen, et al., Geschlechts- und Rassenunterschiede in der Präsentation, Behandlung und den Ergebnissen der kardialen Sarkoidose, J. Card. Fail. S1071916423001148 (2023)Die

[23]MA Judson, AD Boan, DT Lackland, Der klinische Verlauf der Sarkoidose: Präsentation, Diagnose und Behandlung in einer großen Kohorte weißer und schwarzer Patienten in den Vereinigten Staaten, Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 29 (2) (2012) 119–127Die

[24]P. Darlington, L. Tallstedt, L. Padyukov u. a., HLA-DRB1*-Allele und Symptome im Zusammenhang mit dem Heerfordt-Syndrom bei Sarkoidose, Eur. Respir. J. 38 (5) (2011) 1151–1157Die

[25]AAM Levin, I. Adrianto, I. Datta, et al., Assoziation von HLA-DRB1 mit der Sarkoidoseanfälligkeit und -progression bei Afroamerikanern, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 53 (2) (2015) 206–216Die

[26]TM Duello, S. Rivedal, C. Wickland, A. Weller, Rasse und Genetik versus „Rasse“ in der Genetik, Evol Med Public Health 9 (1) (2021) 232–245Die

[27]DR Moller, BA Rybicki, NY Hamzeh, et al., Genetische, immunologische und umweltbedingte Grundlagen der Sarkoidose, Ann Am Thorac Soc 14 (Suppl 6) (2017) S429–S436Die

[28]RP Baughman, S. Field, U. Costabel, et al., Sarkoidose in Amerika: Analyse basierend auf der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, Ann Am Thorac Soc 13 (8) (2016) 1244–1252Die

[29] US Census Bureau, Historische Einkommenstabellen [Internet] [zitiert am 7. August 2020]; 2010 (7.3.2010). Verfügbar unter:https://www.census.gov/data/tables/time-series/demo/income-poverty/historical-income-households.html, 2010.