

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) bei Sarkoidose: Diagnose, Management und Gesundheitsergebnisse

Lesley Ann Saketkoo, Anne-Marie Russell, Kelly Jensen, Jessica Mandizha, Jinny Tavee, Jacqui Newton, Frank Rivera, Mike Howie, Rodney Reese, Melanie Goodman et al.

Zusammenfassung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) wird zwar selten als primärer Endpunkt in klinischen Studien betrachtet, kann aber das einzige Ergebnis sein, das die Prioritäten der Patienten beim Leben mit einer Erkrankung widerspiegelt. Die HRQoL ist ein mehrdimensionales Konzept, das das Ausmaß widerspiegelt, in dem ein Gesundheitszustand die Teilnahme an wichtigen Lebensbereichen und deren Erfüllung beeinträchtigt. Die HRQoL soll den zusammengesetzten Grad der körperlichen, physiologischen, psychologischen und sozialen Beeinträchtigung erfassen, der sich aus der Symptombelastung, der vom Patienten wahrgenommenen Krankheitsschwere und den Nebenwirkungen der Behandlung ergibt. Eine verminderte HRQoL korreliert erwartungsgemäß mit einer Verschlechterung der Behinderung und dem Tod; Maßnahmen zur Verbesserung der HRQoL sind jedoch mit einer Verlängerung der Überlebenszeit verbunden. Die Sarkoidose ist eine Multiorganerkrankung, die mit einer Vielzahl von Symptomen, Komplikationen und medikamentösen Nebenwirkungen einhergeht, die mit einer reduzierten HRQoL verbunden sind. Eine verringerte HRQoL bei Sarkoidose steht im Zusammenhang mit einer verminderten körperlichen Funktion, Schmerzen, erheblichen Einkommensverlusten, Fehlzeiten am Arbeitsplatz und einer Belastung der persönlichen Beziehungen. Die Symptombelastung kann eindeutig aus einer Sarkoidosemanifestation resultieren (z. B. Augenschmerzen, Atemnot, Husten), kann aber auch unspezifisch sein, wie Schmerzen oder Müdigkeit. Ein einzelnes unspezifisches Symptom, z. B. Müdigkeit, kann direkt auf eine Sarkoidose zurückzuführen sein (z. B. Entzündungszustand, neurologische, hormonelle oder kardiopulmonale Ursachen), medikamentös bedingt sein (z. B. Anämie, Schlaflosigkeit, Gewichtszunahme, subklinische Infektionen) oder eine indirekte Komplikation darstellen (z. B. Schlafapnoe, körperliche Dekonditionierung, Depression). Die Identifizierung und Unterscheidung der Ursachen für die Beeinträchtigung der HRQoL bietet Möglichkeiten für Behandlungsstrategien, die die Funktion, das Wohlbefinden und den Krankheitsverlauf eines Patienten erheblich beeinflussen können. In diesem Buch stellen wir ein Referenzhandbuch vor, das den aktuellen Wissensstand zur sarkoidosebedingten HRQoL beschreibt und zwischen verschiedenen Ursachen für Symptombelastung und anderen Einflüssen auf die sarkoidosebedingte HRQoL unterscheidet. Wir bieten Instrumente zur Bewertung, Untersuchung und Diagnose der beeinträchtigten HRQoL und ihrer Einflussfaktoren. Es werden Strategien zur Behandlung veränderbarer HRQoL-Faktoren durch Linderung von Symptomen und Methoden zur Verbesserung des Sarkoidose-Gesundheitsprofils sowie eine vorgeschlagene Forschungsagenda für die sarkoidosebedingte HRQoL skizziert.

1. Einleitung

Die Sarkoidose ist eine phänotypisch heterogene, systemische Erkrankung unbekannter Ätiologie, die pathologisch durch das Vorhandensein von nicht-verkäsenden Granulomen in einem oder mehreren Organen gekennzeichnet ist. Das Erscheinungsbild der Sarkoidose ist sehr variabel. Obwohl die Sarkoidose potenziell in jedem Organ vorkommen kann und am häufigsten mit pulmonaler, kutaner und ophthalmologischer Beteiligung erkannt wird, werden neurologische, kardiale, gastrointestinale, hepatische und renale Beteiligung wahrscheinlich unterschätzt. Das Vorhandensein von Granulomen kann stumm verlaufen oder schwere oder lebensbedrohliche Organdysfunktionen verursachen, die zu vielfältigen und unterschiedlichen Symptomen führen, die die körperliche Funktion und die psychosozialen Funktionsbereiche aufgrund direkter Krankheits- oder Behandlungseffekte beeinträchtigen. Sarkoidosebedingte Beeinträchtigungen können Routineaktivitäten des täglichen Lebens (ADL) behindern und wichtige Lebensbereiche wie Arbeit, Familie und Soziales/Freizeit stören und auch das psychische Wohlbefinden beeinträchtigen.

Verlassen sich Ärzte bei der Behandlung vorwiegend auf positive Biomarker, radiologische und physiologische Tests, werden die körperlichen, psychologischen und kognitiven Beeinträchtigungen eines Sarkoidose-Patienten oft

übersehen [1,2]. Die Erkenntnis des Arztes, dass „das Fehlen von Beweisen nicht gleichbedeutend mit dem Fehlen von Beweisen ist“, ist von entscheidender Bedeutung bei der Betrachtung der Patientenanamnese, insbesondere wenn kein PET/CT verfügbar ist. Es sollte anerkannt werden, dass Sarkoidose-Patienten Fragen der Lebensqualität gegenüber den meisten objektiven klinischen Tests zur Bewertung ihrer Krankheit den Vorrang geben [1,2].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) ist zwar selten ein primärer Endpunkt in klinischen Studien, kann aber das einzige Ergebnis sein, das die Prioritäten der Patienten beim Leben mit einer Erkrankung am besten widerspiegelt [3]. Die HRQoL ist ein mehrdimensionales Konzept, das den Grad der Beeinträchtigung durch den Gesundheitszustand widerspiegelt, mit dem man in der Lage ist, wichtige Bereiche des Lebens zu bewältigen: den Lebensunterhalt zu verdienen, mit geliebten Menschen zusammenzuarbeiten und den Interessen des Lebens nachzugehen [4]. Der Gesundheitszustand bzw. die körperliche Funktion ist nur eine Komponente der HRQoL, und daher messen Messungen, die sich auf den Gesundheitszustand/die körperliche Funktion beziehen, nicht das Ausmaß der HRQoL [5]. Die HRQoL spiegelt wider, wie wichtige Lebensbereiche durch den Gesundheitszustand, die Behandlung und Umwelteinflüsse verbessert oder verschlechtert werden. Die Einführung, Pflege und Förderung von patientenzentrierten Ansätzen in allen Aspekten der Gesundheitsversorgung berücksichtigt und verbessert natürlich die HRQoL, wie sie vom Patienten und seiner Familie erlebt wird [6]. Die HRQoL bei Sarkoidose ist ein umfangreiches Thema; dieses Kapitel soll als kurzes „Nachschlagewerk“ dienen, um sich mit interventionsfähigen HRQoL-Aspekten vertraut zu machen, einen Ansatz zur Bewertung der HRQoL zu entwickeln und eine vorläufige Forschungsagenda für die sarkoidosebezogene HRQoL zu erstellen.

2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL)

Die Entwicklung der Gesundheitsparadigmen hat zu der Erkenntnis geführt, dass körperliche, soziale und psychische Gesundheit untrennbar miteinander verbunden sind. Dies wird als das bio-psycho-soziale Modell der Gesundheit beschrieben (Abbildung 1) [7]. Die HRQoL erfasst die Auswirkungen der Symptombelastung, des vom Patienten wahrgenommenen Schweregrads der Erkrankung, der Nebenwirkungen der Behandlung und der Interaktionen mit dem Gesundheitswesen auf das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden sowie den Grad der Leichtigkeit, mit der man an wichtigen Lebensbereichen (Familie, Arbeit/Schule, Gesellschaft, Hobbys) teilnehmen kann. BILD

Abbildung 1. Bio-Psycho-Soziales Modell. Die Optimierung der Gesundheitsergebnisse berücksichtigt die Bedeutung psychologischer und sozialer Einflüsse auf den biologischen Krankheitsprozess sowie die Auswirkungen des biologischen Krankheitsprozesses auf wesentliche Lebensbereiche. (Mit freundlicher Genehmigung von LA Saketkoo, Rechte vorbehalten).

Obwohl die Bedeutung dessen, was für die Patienten von Bedeutung ist, zunehmend anerkannt wird, ist es nach wie vor problematisch, HRQoL-Fragen nahtlos in das Paradigma des klinikerzentrierten medizinischen Managements einzubinden [1,8,9]. Die Komplexität der Interpretation mehrerer Bereiche, die die HRQoL umfassen, z. B. körperliche, soziale, mentale, kognitive und spirituelle, neben den so genannten „objektiven“ Standardmaßen des Gesundheitszustands, stellt für die westliche Medizin nach wie vor eine große Herausforderung dar, um einen praktischen, umsetzbaren Ansatz zu finden. Darüber hinaus korrelieren „objektive“ Krankheitsbewertungen möglicherweise nicht mit der berichteten Symptomatik oder der beeinträchtigten HRQoL.

Die HRQoL kann durch [10] positiv oder negativ beeinflusst werden (Abbildung 2):

Abbildung 2. Kernkomponenten der HRQoL mit Faktoren, die die HRQoL erhöhen, auf der rechten Seite und Faktoren, die die HRQoL verringern, auf der linken Seite (mit freundlicher Genehmigung von LA Saketkoo, Rechte vorbehalten).

- Zu den persönlichen Faktoren gehören die Anpassungsfähigkeit und das Bewältigungsverhalten des Patienten, die Dauer des Lebens mit der Erkrankung und die zunehmende Vertrautheit mit Selbstmanagementstrategien für Symptome und Beeinträchtigungen;
- Zu den Umweltfaktoren gehören das Ausmaß der familiären Unterstützung, finanzielle Ressourcen sowie Hilfsmittel, Geräte oder Techniken, die die körperliche, geistige oder emotionale Funktion verbessern. Dazu gehört auch der Zugang zu medizinischer Versorgung und, im Falle der Sarkoidose, ausdrücklich der Zugang zu Ärzten mit ausreichenden Kenntnissen über Sarkoidose [8];

- Die Symptombelastung umfasst krankheitsbedingte Symptome und Beeinträchtigungen, Nebenwirkungen von Medikamenten [11] und die psychologischen Auswirkungen des Lebens mit der Krankheit.

Jeder dieser Bereiche kann durch vom Arzt initiierte Interventionen beeinflusst werden; der Bedarf an solchen Interventionen steigt im Allgemeinen bei komplexen Krankheiten wie der Sarkoidose [1,8,9].

2.1. Symptom- und Beeinträchtigungsbelastung

Es hat sich gezeigt, dass die Symptombelastung sowohl mit der HRQoL als auch mit dem Überleben in einem umgekehrten Verhältnis steht (Abbildung 2). Diese Beziehung wurde bei zahlreichen Gesundheitszuständen gut untersucht, wobei sich gezeigt hat, dass eine geringere körperliche Funktion und HRQoL wichtige Prädiktoren für einen schlechteren Gesundheitszustand sein können, unabhängig von den traditionellen objektiven Krankheitsschweregraden [12,13,14,15,16,17]. Bei einer Reihe von lebensbedrohlichen Erkrankungen hat sich gezeigt, dass die HRQoL unabhängig von objektiven Schweregradparametern wie Tumorgröße, vaskulären Ereignissen oder Organschäden die Sterblichkeit vorhersagt, und höhere HRQoL-Werte sind mit dem Überleben verbunden [14,15,17]. Bei allen onkologischen Erkrankungen war der Symptomstress vorhersehbar ein Hindernis für die HRQoL und das Überleben. Interventionen zur Verringerung von Symptomen und Symptombelastung scheinen das Überleben zu verlängern [18,19,20,21]. Der Arzt, der die verschiedenen potenziellen Beeinträchtigungen bei jedem Gesundheitszustand kennt, ist besser in der Lage, den HRQoL-Status eines Patienten zu verbessern.

Ein Arzt, der sich mit dem Umfang und der Komplexität der Sarkoidose-Behandlung auskennt, ist jedoch auch besser in der Lage, die Wahrscheinlichkeit einzuschätzen, ab der die Symptome entlang des Verlaufs der Krankheitsaktivität < --- > Schädigung auftreten (Abbildung 3), was zu einer raschen Erkennung, Diagnose und Vorbeugung der von den Patienten berichteten, die HRQoL verschlechternden Gesundheitszustände führt [1,8,9,11]. Dazu gehören Fehldiagnosen, verpasste Behandlungsmöglichkeiten, die Vermeidung von Volkskrankheiten und medikamentenbedingte Komplikationen, z. B. Hyperkalzämie/Vitamin-D-Übersupplementierung, Sonnenschutz usw. Dazu gehören auch pharmakologische und nicht-pharmakologische Palliativmaßnahmen, die gerechtfertigt sind, um die Grenzen irreversibler Schäden zu überwinden, wie z. B. die Diurese bei Herzinsuffizienz bei nicht-aktiver kardialer Sarkoidose oder die Inanspruchnahme von Physio-, Atem- oder Beschäftigungstherapie zur Verbesserung der Funktion bei Behinderungen infolge von Schäden durch nicht-aktive Neurosarkoidose oder Lungenfibrose [1,8,9,11].

Abbildung 3. Der Verlauf einer andauernden Entzündung im Verhältnis zu Gewebeschäden und der Reversibilität der Symptome. (Mit freundlicher Genehmigung von LA Saketkoo, Rechte vorbehalten).

Als heterogene Multiorganerkrankung ist die Sarkoidose mit einem diffusen Spektrum an reversiblen (noch behandelbar und bei rechtzeitiger Behandlung unwahrscheinlich) und irreversiblen (pharmakologisch nicht behandelbare Schäden) Manifestationen verbunden. Die Sarkoidose kann sowohl organbezogene als auch nicht-organbezogene Symptome hervorrufen, zusammen mit weniger leicht definierbaren oder unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Bewegungsunverträglichkeit, Atemnot und depressiven Symptomen, die zu den häufigsten körperlichen Symptomen gehören, die von Menschen mit Sarkoidose erlebt werden [22,23]. Eine kritische Betrachtungsweise, die diese großen Unterschiede im Krankheitsphänotyp, in der Symptomatik und im Krankheitsverhalten sowie das umgekehrte Verhältnis zwischen behandelbarer Entzündung und irreversiblen fibrotischen Schäden (Abbildung 3) berücksichtigt, bietet sich für Maßnahmen an, die diese HRQoL-Probleme potenziell verringern können.

Art, Anzahl und Schweregrad der körperlichen Symptome sind bei der Sarkoidose aufgrund des Multiorgancharakters der Krankheit und der verschiedenen Behandlungen sehr unterschiedlich (Tabelle 1), und in allen Fällen ist eine sorgfältige Prüfung sowohl pharmakologischer als auch nicht-pharmakologischer Interventionen erforderlich. Bei jedem dieser Faktoren hängen die Behandlungsansätze davon ab, ob die Symptome auf eine bestimmte Ursache zurückzuführen sind (Abbildung 3):

Tabelle 1. Die Symptombelastung ist die Hauptursache für eine verminderte HRQoL bei Sarkoidose. Symptome bei Sarkoidose können krankheits- oder behandlungsbedingt sein. Diese Tabelle ist ein Hilfsmittel zur Erkennung von

Symptomen und zur Einleitung angemessener Untersuchungen zur Ermittlung der Ursache. Die Symptome lassen sich häufig durch ein Management verbessern, das entweder auf die Ursache abzielt oder unterstützende Maßnahmen einleitet, die die Beeinträchtigung lindern. Es ist wichtig, neben sarkoidosebedingten Ursachen immer auch alltägliche Ursachen für die Symptomatik in Betracht zu ziehen.

- Die Krankheitsaktivität der Sarkoidose deutet klinisch auf eine granulomatöse Entzündung hin, die sich auf den Gesundheitszustand auswirkt, und daher ist die Beeinträchtigung potenziell reversibel, wenn die Krankheitsaktivität zum Stillstand kommt, entweder durch eine pharmakologische Behandlung oder durch Selbstremission der Krankheit.
- Sarkoidoseschäden sind die Schäden und Narben, die im Gefolge einer früheren destruktiven Sarkoidoseentzündung und granulomatösen Aktivität zurückbleiben; diese Gewebeschäden sind nicht irreversibel.
- Eine Kombination oder Überschneidung von aktiver Krankheit und irreversibler Schädigung; dieser chronisch-progrediente Phänotyp lässt vermuten, dass die Reversibilität der Beeinträchtigung vom Ausmaß der Schädigung gegenüber der behandelbaren entzündlichen Erkrankung abhängt.
- Behandlungsbedingte Wirkungen, Komplikationen oder unerwünschte Ereignisse, z. B. Amiodaron-Thyreoiditis als Folge einer Arrhythmie-Behandlung, Elektrolytstörungen aufgrund der Diurese bei einer Kardiomyopathie-Behandlung oder steroidbedingte Myopathie oder Gewichtszunahme usw. [11,24].
- Vorbestehende und koexistierende Komorbiditäten können die Interpretation der Symptome erschweren und erfordern immer eine differenzialdiagnostische Abklärung, z. B. eine vorbestehende Hyperthyreose mit Tachykardie bei ansonsten kontrollierter Sarkoidose oder ein kürzlich aufgetretenes Lymphom, das Sarkoidose-ähnliche Symptome imitiert, selbst bei gleichzeitiger granulomatöser Beteiligung.
- Nicht sarkoidosebedingt, z. B. Beteiligung der Koronararterien usw.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Berücksichtigung von Symptomen bei der Sarkoidose (a) ein solides kritisches Denken erfordert und (b) stets zu bedenken ist, dass Symptome, die aus klinischer Sicht als geringfügig empfunden werden, für die Patienten eine erhebliche Belastung darstellen können, um einen positiven Einfluss auf die HRQoL zu haben.

2.2. Beteiligung

Partizipation ist die Leichtigkeit, mit der eine Person in der Lage ist, an wichtigen Lebensbereichen wie Arbeit/Ausbildung, Familie, Gesellschaft und Freizeit teilzunehmen. Symptombelastung, ob körperlich, unspezifisch oder psychisch, kann die Teilhabe in unterschiedlichem Maße beeinträchtigen. Eine Verbesserung der Symptombelastung und eine Verringerung der Beeinträchtigung kann diese Schwierigkeiten lindern und hoffentlich zu mehr Leichtigkeit in Beruf und Familie führen. Wenn sich die Symptome/Beeinträchtigungen nicht durch Behandlung oder Hilfsmittel ändern lassen, müssen die Erwartungen an den betreffenden Lebensbereich, z. B. Arbeit oder Haushalt, möglicherweise vorübergehend oder langfristig angepasst werden.

2.2.1. Arbeitsleben

Arbeitsfähigkeit/Produktivität ist ein zusammengesetztes Konzept aus Präsentismus (Anwesenheit bei der Arbeit im Gegensatz zu Absentismus) und Leistung und stellt ein robustes Beispiel für die bio-psycho-soziale Konvergenz bei Sarkoidose dar [25]. In mehreren neueren Studien wurde die gesellschaftliche Belastung durch die Sarkoidose im Hinblick auf die Arbeitsfähigkeit und die finanziellen Kosten untersucht, wobei berichtet wurde, dass die durchschnittliche Zahl der Krankheitstage mit 30 Tagen pro Jahr viel höher ist als bei Kontrollpersonen und auch mindestens fünf Jahre nach der Diagnose noch viel höher ist als in der Allgemeinbevölkerung [26,27,28,29]. Sarkoidose-bedingte Fehlzeiten ergaben in einer Studie einen jährlichen Einkommensverlust von durchschnittlich 8 % [26,27,28,29]. Hinzu kommen unvorhergesehene krankheitsbedingte finanzielle Verluste, wie z. B. die Abwesenheit von Familienangehörigen wegen Terminen/Krankenhausaufenthalten, Reisen, Zuzahlungen zu Medikamenten/Gesundheitsfürsorge und zusätzliche Kosten im Zusammenhang mit der Linderung von Symptomen, die nicht von der Versicherung übernommen werden (rezeptfreie Medikamente, Massagen, Akupunktur, Hilfsmittel und Anpassungen im Haushalt/am Arbeitsplatz). Diese finanziellen Härten treffen diejenigen, die bereits wirtschaftlich benachteiligt sind, noch härter [30,31,32].

Eine Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität oder -zufriedenheit wirkt sich negativ auf verschiedene Aspekte der HRQoL aus, und zwar auf die finanzielle Stabilität, das Selbstwertgefühl, die familiäre Situation und die Gemeinschaft am Arbeitsplatz. Das Ausmaß, in dem solche Verluste diese Dynamiken beeinträchtigen, wird wiederum von den intrinsischen Qualitäten dieser Dynamiken beeinflusst, wie z. B. dem wirtschaftlichen Status und der Verfügbarkeit von verfügbarem Einkommen/Ersparnissen, der Arbeitsplatzpolitik und der Einstellung der Mitarbeiter, der hierarchischen Position, den unterstützenden Beziehungen und sogar dem Wetter [33].

Die Bewältigung dieser Probleme erfordert die sorgfältige Entwicklung und systematische Umsetzung von Aufklärungsmaßnahmen für Patienten, Familien und Arbeitgeber, die eine vorausschauende Anleitung zu präventiven Gesundheitsmaßnahmen, die Beachtung potenzieller finanzieller Veränderungen, lösungsorientierte Arbeitsplatzphilosophien, wie z. B. Programme für die Arbeit von zu Hause aus und die Spende von Krankheitstagen, sowie eine Umstrukturierung der klinischen Abläufe umfassen, so dass Klinik- und Diagnosetermine zu einem einzigen Besuch zusammengefasst werden, um Fehlzeiten, Zuzahlungen und Reisekosten zu reduzieren, zusammen mit robusteren Bemühungen zur Entwicklung von Programmen für die Therapie zu Hause und die Gesundheitsüberwachung [34,35].

Die Bewertung der sarkoidosebedingten Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit und die Quantifizierung der Krankheitslast für die Geltendmachung von Ansprüchen auf Arbeitsunfähigkeit können sich ebenfalls auf die HRQoL auswirken. Sarkoidosepatienten können eine Krankheitschwere und Behinderung erfahren, die über die Bewertungsprotokolle und Messgrößen zur Beurteilung von Ansprüchen auf Arbeitsunfähigkeit hinausgeht [25]. So scheint z. B. die Lungenfunktion erhalten zu sein, doch Müdigkeit und kognitives Versagen stellen starke Einschränkungen der Arbeitsproduktivität dar. Die Ergebnisse von Lungenfunktionstests sollten nicht als einziges zuverlässiges Kriterium für die Beurteilung der Arbeitsunfähigkeit angesehen werden. Seit der COVID-19-Pandemie sind Medizin und Arbeitswelt jedoch gezwungen, die potenzielle langfristige Beeinträchtigung auch bei anderen chronischen Erkrankungen wie der Sarkoidose als Realität anzuerkennen und zu berücksichtigen [8].

2.2.2. Familie

In dem Maße, in dem mehr Informationen über die HRQoL bei Sarkoidose zur Verfügung stehen, wird wahrscheinlich auch eine Charakterisierung der familiären und sozialen Auswirkungen auftauchen. Eine Extrapolation aus den verfügbaren Untersuchungen der familiären und sozialen Auswirkungen bei anderen Erkrankungen ist sinnvoll. Die Symptombelastung (Schmerzen, Müdigkeit, Dyspnoe, Übelkeit, Depressionen, Angstzustände) beeinträchtigt häufig die Fähigkeit, mit unseren Angehörigen in Kontakt zu treten und ihnen Freude, Verantwortung und einfache Kommunikation zu bereiten.

Es ist zwar bekannt, dass eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) neuro-hormonelle Aspekte der sexuellen Aktivität beeinträchtigt, doch wurden in keiner Studie die Auswirkungen der Sarkoidose-Symptombelastung auf die Intimität untersucht. Es wird jedoch angenommen, dass Müdigkeit, Dyspnoe, Schmerzen, körperliche Dekonditionierung und psychologische Auswirkungen der Krankheit, wie sie von anderen Krankheiten extrapoliert wurden [36], die HRQoL in Bezug auf die Suche nach und Aufrechterhaltung von intimen Beziehungen bei Sarkoidose beeinträchtigen.

2.2.3. Soziales Leben

Im Hinblick auf das soziale Engagement können Symptome wie Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot, Husten und Mobilitätseinschränkungen ein Gefühl der Selbstunsicherheit und Isolation hervorrufen [37,38]. Bei der Sarkoidose [39] und anderen Erkrankungen [37,38] tragen außerdem mangelndes öffentliches Bewusstsein und manchmal auch Stigmatisierung zu Missverständnissen und Isolation bei. Patienten mit erheblichen unspezifischen und „unsichtbaren“ Beeinträchtigungen verinnerlichen kulturelle Stigmata im Zusammenhang mit „Faulheit“ und „Willenskraft“, was zu einem abwärts gerichteten komplexen Zusammenspiel von körperlicher und psychologischer Symptomatik führt, das die Isolation konkretisiert [2,40].

3. Patientenzentriertheit

Vom Arzt initiierte Strategien zur Steigerung der HRQoL beginnen mit einem Umfeld, in dem sich der Patient respektiert fühlt, in dem ihm zugehört und geglaubt wird, gefolgt von aufgeschlossenen Untersuchungen auf der Grundlage der Krankengeschichte. Die anschließenden Bemühungen zielen auf den Bericht des Patienten über die

Symptombelastung, die körperliche Beeinträchtigung sowie auf mögliche Anpassungen der häuslichen/beruflichen Teilhabe ab. Dies geschieht im Zusammenhang mit einer kontinuierlichen sorgfältigen Prüfung der vorhandenen Ressourcen, wie z. B. andere verfügbare Programme und interdisziplinäre Betreuungsmitglieder, wie z. B. Ergo- oder Physiotherapie.

Patientenzentriertheit ist das Herzstück von Ansätzen und Maßnahmen, die darauf abzielen, die HRQoL eines Patienten im Bereich der Gesundheitsversorgung zu erhöhen. Patientenzentriertheit bedeutet im weitesten Sinne, dass die von den Patienten geäußerten Prioritäten, Anliegen und Perspektiven in allen Bereichen der Pflege auf breiter oder individueller Ebene zum Tragen kommen können. Dazu gehören Behandlung/Management, Kommunikation, klinisches Umfeld, Richtlinien und Verfahren sowie die Bereitstellung von und der Zugang zu Pflege. Abbildung 2 skizziert den starken Einfluss, den klinikerbezogene Faktoren auf die HRQoL haben.

Die Patientenzentrierung setzte sich in den 1960er Jahren durch, wobei die Patienten als einzigartige menschliche Wesen und nicht als Kohorten kranker Patienten betrachtet wurden und biologische Prozesse für die Gesundheitsgleichung, d. h. den psychosozialen Kontext, nur teilweise relevant waren, wobei die HRQoL das zu messende Konzept war [41]. Darüber hinaus gewinnt das Fachwissen der Patienten und ihre Entwicklung zu einem Partner bei der Entscheidungsfindung in klinischen, forschungsbezogenen und politischen Bereichen zunehmend an Bedeutung, was durch große Veränderungen in der nationalen Gesundheitspolitik belegt wird [42].

Bei der Sarkoidose gibt es jedoch nur sehr wenig Literatur, die die Patientenperspektive in Bezug auf die Krankheit, die Behandlung, die HRQoL und die großen Schwierigkeiten beschreibt, sich in den Gesundheitssystemen zurechtzufinden und gehört zu werden, was weitgehend als Mangel an Wissen über die aktuelle Sarkoidoseversorgung wahrgenommen wird [8,9]. Das Picker Institute hat acht miteinander verbundene Grundsätze definiert, die für eine patientenzentrierte Versorgung [43] wesentlich sind und in das NHS Patient Experience Framework integriert wurden. (Abbildung 4).

Abbildung 4. Zusammenhängende Prinzipien der Patientenzentriertheit. Abgeändert von Department of Health NHS Patient Experience Framework NHS National Quality Board (NQB) 2011 Gateway-Referenznummer 17273 (Public Access Diagram, mit uneingeschränkter Genehmigung).

- Respekt für die Werte, Präferenzen und geäußerten Bedürfnisse der Patienten;
- Koordinierung und Integration der Pflege;
- Information, Kommunikation und Aufklärung;
- Physischer Komfort;
- Emotionale Unterstützung und Linderung von Ängsten und Befürchtungen;
- Einbindung von Familie und Freunden;
- Kontinuität und Übergang;
- Zugang zur Pflege.

Darüber hinaus kann die Berücksichtigung kultureller und spiritueller Unterschiede in Pflegegesprächen ein wichtiger patientenzentrierter Faktor für die Gesundheitsergebnisse sein [8,44].

3.1. Patientenzentrierte Umgebungen

Der Stress, der mit schweren Krankheiten einhergeht, wirkt sich erheblich auf die Gesundheitsergebnisse aus. Darüber hinaus wird der Stress für Patienten und Familien durch eine Vielzahl logistischer und finanzieller Belastungen verstärkt, wie z. B. Transport, Arbeitsausfall von Patienten und Familienmitgliedern, Terminkonflikte und Probleme mit der Krankenversicherung. Telemedizin, wo dies angebracht ist, für Termine zu Hause oder am Arbeitsplatz und die Integration von Tests zu Hause, z. B. Spirometrie, Oximetrie, Elektrokardiogramm usw. [34,35], können die multifaktoriellen Belastungen für Patienten/Familienangehörige ausgleichen.

Das klinische Umfeld kann entweder zu weiterem Stress führen oder eine Quelle der Beruhigung und des Stressabbaus für den Patienten/die Familie sein. Lärm, kompliziertes Navigieren zwischen den Servicepunkten, schwierige Park-/Transportmöglichkeiten, Überfüllung, unangenehme Gerüche und grelles oder zu schwaches Licht sind Stressfaktoren für Patienten und ihre Familien. Patientenzentrierte Umgebungen erleichtern die Navigation,

Termine und Verfahren und bieten eine sichere, physisch komfortable und einladende Atmosphäre mit natürlichem Licht, Grünflächen und pflanzlichem Leben, wo möglich, sowie blumigen, pflanzlichen oder holzigen natürlichen Düften [45,46]. Patientenzentrierte Umgebungen sorgen dafür, dass sich die Menschen wohlfühlen, und es wurde wiederholt nachgewiesen, dass sie sich positiv auf die Gesundheitsergebnisse auswirken [47]. Zu diesen Ergebnissen gehören kürzere Krankenhausaufenthalte, weniger postoperative Komplikationen und ein geringerer Bedarf an Schmerzmitteln, bessere Operationsergebnisse, Depressionen und kognitive Fähigkeiten sowie höhere Krankenhauseinnahmen und eine höhere Produktivität der Mitarbeiter [47,48]. Große strukturelle Veränderungen sind nicht erforderlich, um wirksam zu sein; einfache Verschönerungs- und Logistikstrategien, wie z. B. eine klare Beschilderung, freundliches und hilfsbereites Personal usw., machen einen großen Unterschied in der Wahrnehmung der Patienten/Familien durch die Pflege.

Stressabbauende Aufklärung (siehe Abschnitt unten) und die Unterstützung integrativer Ansätze (z. B. Meditation, gesunde Ernährung, Bewegung, Tai Chi, Yoga, Singen) [49,50,51] im klinischen Umfeld durch Programme vor Ort oder die Information der Patienten über integrierte Möglichkeiten zum Stressabbau schaffen einen fürsorglichen Ton. Die Unterstützung dieser Konzepte als Routinebestandteil des klinischen Umfelds führt zu günstigen Gesundheitsergebnissen und verbessert das Wohlbefinden des Personals.

3.2. Kommunikation

Unabhängig von der Art oder dem Schweregrad eines HRQoL-Faktors kann die vom Kliniker kommunizierte Anerkennung des Leidens des Patienten/der Familie und der potenziellen Isolation die Unterstützung bieten, die der Patient/die Familie benötigt, um selbstmotivierte Veränderungen einzuleiten [52,53]. Somit können kleine, einfache Gesten der Kommunikation eine starke Wirkung auf Patienten/Familien haben.

3.2.1. Trauma-Informierte Patientenkommunikation

Fachgesellschaften und Initiativen fördern die Einführung von traumainformierten/sensiblen Praktiken in der gesamten Patientenversorgung [54]. Diese Förderung erkennt an, dass Trauma - sei es im Zusammenhang mit sexuellen oder rassistischen Erlebnissen oder dem Trauma, eine seltene komplexe Krankheit zu haben - existiert [55,56], allgegenwärtig ist und meist nicht erkannt wird. Es wird auch anerkannt, dass die Neigung zu unbeabsichtigter medikamentöser Retraumatisierung weit verbreitet ist und daher eine traumainformierte Patientenversorgung [57] als grundlegende Kommunikationsstrategie vorherrschen sollte. Traumainformierte Pflege ist einfach ein Bekenntnis zu Respekt, Mitgefühl, Sicherheit und der Befähigung der Patienten [58]. Sie zeichnet sich durch eine patientenzentrierte Beziehung aus, die auf mitfühlenden Prinzipien beruht, die von den sechs einfachen traumainformierten Praktiken geleitet werden [52,53,59]:

- Sicherheit;
- Vertrauenswürdigkeit und Transparenz;
- Peer-Unterstützung;
- Zusammenarbeit und Gegenseitigkeit;
- Befähigung und Wahlmöglichkeit;
- Kulturelle, historische und geschlechtsspezifische Aspekte.

Die ärztliche Ausbildung unterstützt diese Konzepte; die Einhaltung dieser Grundsätze ist jedoch anfällig für die rasche Aushöhlung unbewusster Voreingenommenheit, da zeit- und einkommensbedingte Zwänge mit einer authentischen humanistischen Kommunikation konkurrieren. Das Vorhandensein einer respektvollen, mitfühlenden klinischen Beziehung ist ein starkes Bündnis, das dazu beitragen kann, den Schleier des Defätismus zu lüften und Potenzial und Hoffnung freizulegen [54]. Diese Stärke der mitfühlenden Kommunikation scheint auch im Zusammenhang mit anerkanntermaßen schlechten Prognosen zu gelten [52,53].

3.2.2. Gemeinsame Entscheidungsfindung

Die gemeinsame Entscheidungsfindung (Shared Decision Making, SDM) ist eine der wichtigsten Praktiken der Patientenzentriertheit. Da es sich bei der Sarkoidose um eine komplexe Erkrankung handelt, die sich durch eine Vielzahl von Erscheinungsformen, Symptomen und gleichzeitig verabreichten Medikamenten auszeichnet, stellt die

gemeinsame Entscheidungsfindung hohe Anforderungen an die Patienten/Arzt-Dyade. Bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung sind die Ärzte am Prozess beteiligt, die endgültige Entscheidung liegt jedoch beim Patienten.

Die Rolle des Arztes besteht darin, so weit wie möglich alle bekannten und unbekannt Elemente zu vermitteln und dem Patienten bei der Navigation durch die Informationen zu helfen, die ihn dabei unterstützen, die besten Entscheidungen entsprechend seinen Prioritäten und Präferenzen zu treffen. Die respektvolle Unterstützung des Arztes in diesem Prozess ist mit dem Wohlbefinden des Patienten [39,60], dem Vertrauen in die Behandlung und der Therapietreue sowie mit verbesserten Gesundheitsergebnissen verbunden [39].

Bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung werden die Risiken von Tests und Behandlungen gegen die Vorteile für die lang- und kurzfristige Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten abgewogen. Die Bewertung der Patientenerwartungen vor Beginn der Behandlung, gefolgt von einer systematischen Bewertung der Ausgangssituation und der Intervalle, in denen der Patient die Krankheit erlebt, verbessern die gemeinsame Entscheidungsfindung und die Therapietreue der Patienten.

Speziell bei der Sarkoidose hängen die Behandlungserwartungen von formelhaften Gesprächen ab, bei denen es auf die Gewichtung ankommt:

Symptomatik/Beeinträchtigung durch die Krankheitsaktivität versus verbleibende Krankheitsschäden

- + Risiko einer schweren Organdysfunktion versus geringe oder keine Progression oder Chance auf Remission
- + Krankheitsüberwachung versus aktive Behandlung
- + Erwarteter Nutzen der Behandlung versus Risiko der Toxizität
- = vorläufige Entscheidung

Die gemeinsame Entscheidungsfindung wird durch die Prioritäten und Präferenzen des Patienten zu diesem Zeitpunkt bestimmt und ist daher ein dynamischer Prozess, der sich ständig weiterentwickelt. Das Krankheitsverhalten, das Ansprechen auf die Therapie und die Toxizität sowie die Lebensumstände können die zuvor festgelegten Prioritäten und Präferenzen verändern; als Teil des Konstrukts der gemeinsamen Entscheidungsfindung bleiben die Ärzte offen und gehen darauf ein.

Die Sarkoidose-Hautbeteiligung liefert Beispiele, die auf andere Bereiche der Sarkoidose-Organbeteiligung übertragbar sind und zeigen, wie SDM eine zentrale Rolle bei der Überbrückung der Arzt-Patienten-Wahrnehmung spielt, um die HRQoL zu beeinflussen:

- Die kutane Sarkoidose als Beispiel könnte zu einem Missverhältnis zwischen Anbieter und Patient in Bezug auf die Auswirkungen der Krankheit und die Behandlung führen. Bei einer nicht-gesichtlichen kutanen Beteiligung ohne behandlungsbedürftige Organbeteiligung kann der Patient in einem Gespräch das Vorhandensein und/oder die Belastung durch körperliche Symptome (z. B. Juckreiz, Brennen usw.) sowie die psychologischen Auswirkungen dieser Symptome und das kosmetische Erscheinungsbild schildern. Nachdem der Arzt die Behandlungsmöglichkeiten mit ihrem Nutzen-Risiko-Verhältnis erläutert hat (z. B. Hydroxychloroquin, topische Steroide usw.), kann der Patient, wenn alle Symptommfaktoren nicht oder nur minimal vorhanden sind, beschließen, die Behandlung zugunsten einer Beobachtung aufzuschieben; der Patient kann sich aber auch für eine Behandlung entscheiden, wenn das kosmetische Erscheinungsbild oder die Belastung durch körperliche Symptome für ihn spürbar ist und somit die medikamentenbedingten Nebenwirkungen oder Kosten überwiegen.
- Bei einem Lupus pernio ist häufig eine aggressive Behandlung erforderlich, um eine angemessene Krankheitskontrolle zu erreichen (z. B. durch den Einsatz von Biologika). Da Patienten mit diesem Phänotyp oft sehr stark von der Krankheit betroffen sind und typischerweise eine behandlungsbedürftige Erkrankung außerhalb der Haut haben, sind sich Patient und Arzt in der Regel einig, dass die aktive Krankheit behandelt werden muss. Nach der Behandlung der aktiven Erkrankung kann der Arzt jedoch das Ausbleiben der aktiven

granulomatösen Entzündung als zufriedenstellendes Endergebnis ansehen, während Restschäden in Form von Dyspigmentierung und Narbenbildung für die Patienten kosmetisch und psychosozial sehr störend sein können. Ohne Diskussion erkennt der Arzt möglicherweise nicht, dass die Narbenbildung dem Patienten erheblichen Kummer bereitet (z. B. depressive Symptome, Selbstwertgefühl). Durch das Gespräch erfährt der Arzt von dem Leid der Patientin und ist nun in der Lage, sie zu unterstützen, indem er ihr mitteilt, dass er ihr Leid anerkennt, sie psychologisch unterstützt und mögliche kosmetische Eingriffe in Betracht zieht (Kasten 1).

Kasten 1. Checkliste zur Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung (mit freundlicher Genehmigung von LA Saketkoo, Rechte vorbehalten).

Checkliste für die gemeinsame Entscheidungsfindung

- Nennen Sie die vom Patienten vorgetragene Anliegen des Patienten und, wenn möglich, welche davon höchste Priorität haben
- Ermitteln Sie die Gedanken des Patienten über die mögliche(n) zugrunde liegende(n) Ursache(n)
- Nennen Sie die aus klinischer Sicht besorgniserregenden Punkte, einschließlich kurz- und langfristiger Aspekte (z. B. mögliche fortschreitende Schäden, damit verbundene plötzliche Komplikationen usw.)
- Reagieren Sie auf die Wahrnehmungen des Patienten über die mögliche Ursache, um Abweichungen von den Wahrnehmungen des Patienten zu unterstützen und zu klären. Bleiben Sie transparent in Bezug auf das, was bekannt ist, was nicht bekannt ist, was noch nicht bekannt ist und was vom Kliniker erforscht werden muss
- Nennen Sie die verfügbaren Behandlungsoptionen, einschließlich aller nicht-pharmakologischen Optionen, unter besonderer Berücksichtigung der vom Patienten vorgeschlagenen Optionen
- Erörterung von Sicherheit, Nebenwirkungen und Wirksamkeit (einschließlich des voraussichtlichen Wirkungseintritts) der verfügbaren und der vom Patienten vorgeschlagenen Therapien
- Einschätzung der Erwartungen des Patienten an die Behandlung
- Festlegung der Behandlungserwartungen, einschließlich der Prognose, des erwarteten Grads der Symptom-/Beeinträchtigungsbeseitigung, der Heilung bzw. Verlangsamung des Fortschreitens, der Krankheitsaktivität bzw. des Schadens

3.3. Die Familie als verlängerter Arm des Patienten

Sarkoidose wirkt sich auf die Familienmitglieder und/oder diejenigen aus, die eine informelle pflegende oder unterstützende Rolle übernehmen. Die Gesundheit und das Wohlbefinden der pflegenden Angehörigen wirken sich direkt auf die gesundheitlichen Ergebnisse des Patienten aus [6]. Familienmitglieder wissen instinktiv, dass ihre Fürsorge die gesundheitlichen Ergebnisse ihres Angehörigen beeinflusst [61,62,63]. Die Verantwortung der Familie kann über die Unterstützung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADLs), der Ernährung, der Organisation und Verabreichung von Medikamenten, der Verwaltung der Finanzen und der Bewältigung der Herausforderungen des Gesundheitssystems hinausgehen, wobei sie oft mit vorweggenommener Trauer leben [61,62,63,64].

Mehr als 90 % der pflegenden Angehörigen berichten von einer Verschlechterung ihres Gesundheitszustands, von Depressionen, von der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Pflege und von emotionalen Sorgen, häufig über die Zukunft, sowie von der Angst vor dem Leiden und dem Tod des geliebten Menschen. 67 % der Befragten leiden unter Schlafmangel, weil sie sich Sorgen machen, bei der Körperpflege oder der Einnahme von Medikamenten helfen oder nach ihrem Angehörigen sehen müssen. Mehr als 50 % gaben an, dass sich die Pflege auf die familiären Beziehungen, die Arbeit und das Studium sowie die Finanzen auswirkt.

Diese Belastungen wirken sich auf die Gesundheit von Pflegenden und Patienten aus [65,66,67]. Iterative Studien zeigen, dass eine höhere Belastung der Pflegenden zu mehr Depressionen, Stress und erhöhter Sterblichkeit führt. Die Sterblichkeitsrate liegt im Allgemeinen bei 63 % und bei den höchsten Belastungsgraden bei 84 %, wobei die

Zahl der kardiovaskulären Ereignisse bei den Pflegenden in einem Zeitraum von nur 30 Monaten um 134 % anstieg. Übereinstimmend zeigen Studien, dass die Depressivität der Pflegenden proportional zur Belastung der Pflegenden und zur erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit zunimmt.

Depressive Symptome, das Gefühl, überfordert zu sein, und schlechte Werte auf Pflegeskalen sagen einen schlechten Gesundheitszustand der Pflegenden voraus. Gezielte Interventionen wie Strategien zur Stressreduzierung, Aufklärung über die Belastung der Pflegenden, antizipativen Stress und damit verbundene Depressionen sowie eine einfühlsame Kommunikation [68], die den Pflegenden Ressourcen für die Selbstpflege zur Verfügung stellt, führen zu einer Verringerung der Belastung, der Depression und der negativen Folgen. Durch die Förderung der Gesundheitspolitik werden die finanziellen und körperlichen Anforderungen der Pflege eines Angehörigen anerkannt, so dass praktische Rahmenbedingungen zu ihrer Unterstützung geschaffen werden können [69,70].

3.3 Die Familie als verlängerter Arm des Patienten

Sarkoidose hat Auswirkungen auf Familienmitglieder und/oder diejenigen, die eine informelle Pflege- oder Unterstützungsrolle übernehmen. Die Gesundheit und das Wohlbefinden der pflegenden Angehörigen haben einen direkten Einfluss auf die gesundheitlichen Ergebnisse des Patienten [6]. Familienmitglieder wissen instinktiv, dass ihre Pflege die gesundheitlichen Ergebnisse ihres Angehörigen beeinflusst [61,62,63]. Die Verantwortung der Familie kann über die Unterstützung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADLs), der Ernährung, der Organisation und Verabreichung von Medikamenten, der Verwaltung der Finanzen und der Bewältigung von Herausforderungen in der Gesundheitsversorgung hinausgehen, wobei sie oft mit vorweggenommener Trauer leben [61,62,63,64].

Mehr als 90 % der pflegenden Angehörigen berichten über eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands, Depressionen, Beeinträchtigungen bei den täglichen Aktivitäten aufgrund der Pflege und emotionale Sorgen, häufig über die Zukunft, sowie über Angst vor dem Leiden und dem Tod des geliebten Menschen. 67 % der Befragten leiden unter Schlafmangel, weil sie sich Sorgen machen, bei der Körperpflege oder der Einnahme von Medikamenten helfen oder nach ihrem Angehörigen sehen müssen. Mehr als 50 % gaben an, dass sich die Pflege auf die familiären Beziehungen, die Arbeit und das Studium sowie auf die Finanzen auswirkt.

Diese Belastungen wirken sich auf die Gesundheit von Pflegenden und Patienten aus [65,66,67]. Iterative Studien zeigen, dass eine höhere Belastung der Pflegenden zu mehr Depressionen, Stress und erhöhter Sterblichkeit führt. Die Sterblichkeitsrate beträgt im Allgemeinen 63 % und 84 % bei den höchsten Belastungsgraden, wobei die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse bei den Pflegenden in einem Zeitraum von nur 30 Monaten um 134 % anstieg. Studien zeigen übereinstimmend, dass Depressionen bei Pflegenden proportional zur Belastung der Pflegenden und zur erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit zunehmen.

Depressive Symptome, das Gefühl, überfordert zu sein, und schlechte Werte auf Pflegeskalen sagen einen schlechten Gesundheitszustand der Pflegenden voraus. Gezielte Maßnahmen wie Strategien zur Stressreduzierung, Aufklärung über die Belastung der Pflegenden, antizipatorischen Stress und damit verbundene Depressionen sowie eine einfühlsame Kommunikation [68], die den Pflegenden Ressourcen für die Selbstpflege zur Verfügung stellt, führen zu einer Verringerung der Belastung, der Depressionen und der negativen Folgen. Die gesundheitspolitische Förderung erkennt die finanziellen und körperlichen Anforderungen an, die mit der Pflege eines Angehörigen verbunden sind, so dass praktische Rahmenbedingungen geschaffen werden können, um sie zu unterstützen [69,70].

3.4. Organisationen, die sich für Patienten einsetzen

Patientenorganisationen spielen eine wichtige Rolle bei der Aufklärung, Forschung und Interessenvertretung. Patientenorganisationen sensibilisieren Laien und Mediziner für gesundheitliche Probleme und richten ihre Aufklärungsarbeit auf diese Bevölkerungsgruppen aus, um die Gesundheitsergebnisse einschließlich der HRQoL zu verbessern [8]. Patientenorganisationen sind oft sensibilisiert für krankheitsspezifische Situationen, krankheitsbedingte Übergänge und Bereiche, die den Patienten am meisten Sorgen bereiten, und bieten entsprechende Aufklärung und Unterstützung an. Patientenorganisationen, Netzwerke und Selbsthilfegruppen verfügen über einen Erfahrungsschatz, der es ermöglicht, persönliche Beziehungen zu knüpfen und Informationen

über das Leben auszutauschen, die über die Möglichkeiten eines Gesundheitsteams hinausgehen. Patienten und ihre Angehörigen sollten über Patientenorganisationen informiert werden, die ein wesentlicher Bestandteil der Unterstützung von Patienten und Familien sein können.

4. Patientenzentrierte und HRQoL-Instrumente

Eine Reihe von Instrumenten kann den Patienten, den Arzt und den Forscher bei patientenzentrierten Prozessen unterstützen, von denen wir einige im Folgenden vorstellen. Dazu gehören:

- Vom Patienten berichtete Ergebnismessungen (PROMs), die Veränderungen bei Symptomen, der Wahrnehmung des Gesundheitszustands oder der HRQoL erfassen;
- Patientenbezogene Erfahrungsmessungen (PREMs), die die von den Patienten wahrgenommenen Stärken und Schwächen des Gesundheitssystems ermitteln, um das System und damit die Patientenerfahrung und die HRQoL zu verbessern;
- Maßnahmen zur Patientenbeteiligung (oder -aktivierung) (PEMs/PAMs), die Bereiche wie Krankheits- oder Medikamentenwissen, Vertrautheit mit Gesundheitssystemen oder Bewusstsein für den Lebensstil bewerten, so dass Patienten Aufklärung oder Beratung erhalten können, um ihre Selbstmanagementfähigkeiten zu stärken und dadurch die HRQoL zu verbessern;
- Messungen der Patientenpräferenzen, die die Entscheidungsfindung der Patienten unterstützen oder Daten für wertorientierte gesundheitsökonomische Entscheidungen liefern;
- Klinische Checklisten, die die Ergebnisse für die Patienten verbessern, indem sie Komplikationen verringern und eine patientenzentrierte Pflege unterstützen, was alles die HRQoL erhöht.

4.1. Überblick über Bewertungen bei Sarkoidose

Register, staatliche und kommerzielle Datenbanken helfen bei der Schätzung grober Aspekte der Krankheitslast. Allerdings können patientenbezogene Messungen feinere Informationen sowohl auf Gruppen- als auch auf individueller Ebene für epidemiologische, verfahrenstechnische und klinische Beurteilungen liefern.

PROMs sind insbesondere Instrumente, die aus Fragen bestehen, die von Patienten entweder in der klinischen Versorgung oder in klinischen Studien beantwortet werden, um (normalerweise) die Symptombelastung (z. B. Atemnot, Husten, Müdigkeit oder Kognition), die körperliche Funktion, den Gesundheitszustand oder das umfassendere Konstrukt der HRQoL zu bewerten. PROMs werden entweder als „allgemein“ oder als „krankheitsspezifisch“ eingestuft. Krankheitsspezifische Messungen sind solche, die entwickelt wurden, um Informationen zu erfassen, die ausschließlich für einen bestimmten Gesundheitszustand relevant sind.

Allgemeine PROMs werden für eine Vielzahl von Gesundheitszuständen und sogar für allgemeine oder gesunde Bevölkerungsgruppen verwendet und validiert. Zu den häufig verwendeten generischen PROMs gehören der SF-36, der EQ-5D oder PROMIS. Generische HRQoL-Messungen können allein verwendet werden, wenn noch keine krankheitsspezifischen Messungen verfügbar sind, oder neben krankheitsspezifischen Messungen, um Konstruktvalidität zu gewährleisten. Generische Messgrößen werden auch verwendet, um die HRQoL und die Krankheitslast zwischen verschiedenen Krankheiten und über verschiedene Krankheiten hinweg zu vergleichen, z. B. ein Vergleich der HRQoL zwischen Lungenkrebs und interstitieller Lungenerkrankung (ILD), der bei der Zuweisung von Ressourcen und der Entwicklung von Strategien und Programmen hilfreich sein kann.

Zu den krankheitsspezifischen Messinstrumenten bei Sarkoidose gehören der Sarcoidosis Health Questionnaire (SHQ) [71], der King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ) [72,73,74] und das Sarcoidosis Assessment Tool (SAT) [75]. Die Fatigue Assessment Scale (FAS) wurde wiederholt bei Sarkoidose sowie bei verschiedenen anderen Erkrankungen zur Bewertung der Müdigkeit validiert. Die FAS, die KSQ und die SAT haben alle einen definierten minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied (MCID), was sie zu nützlichen Instrumenten für die Beurteilung der Reaktion auf die Krankheit und auf Interventionen macht [72,75,76]. Für den KSQ Allgemeine Gesundheit wurde ein MCID von 8, für die KSQ Lungenskala von 4 und für die Patient Global Assessment Scale von 2 ermittelt, wobei jeder dieser Werte mehr als 90 % der untersuchten Parameter erfasst. Diese MCID-Werte unterscheiden auch zwischen Veränderungen bei anderen HRQoL-Instrumenten. Weitere Bewertungsinstrumente werden weiter unten unter spezifischen Symptomen erörtert.

Für die klinische Praxis und als explorativer Endpunkt bei Krankheiten mit heterogenen Erscheinungsformen werden Messinstrumente wie die Patient Specific Functional Scale (PSFS) [77] und der McMaster Toronto Arthritis patient preference questionnaire (MACTAR) [78] individuell erstellt, indem die Patienten die für sie wichtigsten Routinekonzepte (z. B. ein Symptom, eine Aktivität oder eine Aufgabe) auflisten und priorisieren, um sie im Laufe der Zeit zu verfolgen. Diese werden dann auf einer vorher festgelegten Antwortskala (z. B. VAS oder Likert) bewertet, wobei der Zeitbezug und die Formulierung der Antwortskala sorgfältig beachtet werden. Wenn beispielsweise Husten das störendste Symptom ist, könnte das Item wie folgt lauten: „In der letzten Woche, in welchem Ausmaß der Husten Sie einschränkt, wobei 0 für ‚überhaupt nicht‘ und 10 für ‚völlig funktionsunfähig‘ steht. Ein anderes Beispiel wäre: „In der letzten Woche, inwieweit ich in der Lage bin, meinen Kindern vorzulesen“, wobei 0 für „kein Problem beim Vorlesen“ und 10 für „überhaupt nicht in der Lage, vorzulesen“ steht.

4.2. Patientenzentrierte Checklisten

Checklisten bieten Klinikern einen organisierten Rahmen zur Verbesserung des Patientenkomforts, der Sicherheit, der Fähigkeiten und der Gesundheitsergebnisse bei gleichzeitiger Verringerung des Patientenleidens durch umfassende Bewertungs- und Qualitätssicherungsmaßnahmen [79,80,81]. Darüber hinaus stärkt die Qualität, die sich aus der umfassenden Abfrage und Verwaltung von Checklisten ergibt, das Vertrauen der Patienten/Familien in ihre Versorgung, stärkt die Arzt-Patienten-Beziehung und wirkt sich somit auf mehrere HRQoL-Bereiche aus und verringert das Ausbrennen der Kliniker [79,80,81,82]. Die Checklisten können einzeln vorliegen, miteinander kombiniert werden oder zu einer Gesamt-Checkliste zusammengeführt werden.

Eine Symptom-Checkliste könnte Fragen zu krankheits- oder medikamentenbezogenen Symptomen enthalten, die zu Untersuchungs- oder Managementüberlegungen führen könnten, z. B. Husten, Dyspnoe, Übelkeit oder Durchfall oder das Ausmaß der körperlichen Aktivität. Eine Medikamenten-Checkliste könnte den Arzt daran erinnern, dass bei der Einnahme von Glukokortikoiden ein Screening auf Komorbiditäten, Kontraindikationen und/oder Schutzmaßnahmen, z. B. für Knochen oder Magen, erforderlich ist. Checklisten können ein Screening, eine Untersuchung oder eine Intervention z. B. bei Depressionen oder Schlafapnoe erforderlich machen. Der Präventionsabschnitt einer Checkliste kann Impfanforderungen oder aktualisierte Tests enthalten, z. B. jährliche Hepatitis-B-Tests für bestimmte Immunsuppressiva. Checklisten können auch zu Messinstrumenten werden, die Häufigkeit, Dauer und Veränderung im Laufe der Zeit aufzeigen. Es gibt viele Beispiele für Checklisten, die im Laufe der Zeit entwickelt und überarbeitet werden können, um die Qualität der Pflege zu verbessern.

Es gibt zwei Disziplinen im Zusammenhang mit Checklisten, die einen großen Einfluss auf die HRQoL haben und den Ärzten helfen können, die Sarkoidose-Diagnose und das Management zu verbessern. Die erste ist die systematische Berücksichtigung der Mitglieder des multidisziplinären Teams. Durch eine bedarfsorientierte ganzheitliche Bewertung werden relevante Subspezialisten, Therapeuten usw. einbezogen, um die Verbesserung gezielter Aspekte der HRQoL zu unterstützen. Diese Bemühungen werden durch eine reibungslose Kommunikation zwischen den Teammitgliedern unterstützt, um die Konsistenz der Behandlungsstrategien zu fördern.

Der zweite Aspekt sind algorithmische Checklisten, die eine kritische Prüfung der vielfältigen symptomatischen oder funktionellen Veränderungen des Gesundheitszustands eines Patienten erleichtern. Die Patienten berichten über Gefühle der Frustration, der Sorge und des Bedauerns, wenn sich die Diagnose ständig und wiederholt verzögert. Diese Gefühle werden auf die uninformierte Entscheidungsfindung der Ärzte, die vorschnelle Ablehnung von Symptomen als nicht relevant für die Sarkoidose oder die mangelnde Proaktivität von Spezialisten zur Koordinierung der gesamten Sarkoidoseversorgung zurückgeführt [8]. Die überstürzte Eskalation von Prednison durch Ärzte ist eine häufig kommunizierte Erfahrung von Patienten, die im Zusammenhang mit Atemwegsveränderungen, die auf einen Sarkoidose-Schub hindeuten, ohne Berücksichtigung anderer häufig koexistierender Erkrankungen wie mykotische oder mykobakterielle Infektionen, pulmonale Hypertonie oder Herzinsuffizienz. Im anderen Extremfall berichten Patienten von Sarkoidose-Komplikationen, die von Klinikern vorschnell als nicht sarkoidosebedingt abgetan werden, z. B. Herzklopfen als Angstzustände statt als kardiale Sarkoidose, oder Kopfschmerzen und Schwächegefühl bei Neurosarkoidose [8]. Die Patienten berichten von einem Vertrauensverlust bei klinischer Eile, während diagnostische Fehler trotz sorgfältiger Untersuchung bei einer komplexen Erkrankung akzeptabel sind [8].

4.3. Operationalisierung von Instrumenten

Die meisten Instrumente oder Hilfsmittel stellen nur eine Momentaufnahme des Gesundheitszustandes eines Patienten dar. Die Art und Weise, wie die Instrumente eingesetzt und interpretiert werden, sowie ihre Grenzen sind wesentliche Faktoren. Die Absicht, die hinter der Quantifizierung des Gesundheitszustands eines Patienten steht, und die Art und Weise, wie diese Informationen verwendet werden sollen, sollten sowohl für den Arzt als auch für den Patienten klar und zielführend sein. Drei übergreifende Bereiche des sinnvollen Einsatzes, die die Patientenversorgung unterstützen und eine Quelle für die Unterstützung der Kliniker sind:

- a. Als Erkennungsinstrument, um die Notwendigkeit einer medizinischen oder anderen Intervention in Bezug auf die Gesundheit oder das Umfeld des Patienten aufzudecken, z. B. Depressions-Screening, Schweregrad-Scores, Symptom-Skalen, Checklisten für Kliniker.
- b. Als Instrument zur Verfolgung von Symptomen, um eine Verbesserung der vom Patienten festgelegten Prioritäten zu markieren [77], und andere vom Patienten angegebene Messwerte, die im Laufe der Zeit zusammen mit anderen Werten verfolgt werden können, z. B. zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung, traditionelle Marker und historische Patienteneignisse, z. B. Krankenhausaufenthalte, Exazerbationen, Antibiotika-/Steroidgebrauch; so können Patienten und Kliniker Trends erkennen, die zu wiederkehrenden Komplikationen führen und diese verhindern [34,83,84].
- c. Als Instrument für die Diskussion zwischen Patient und Arzt, wobei die Ergebnisse die Möglichkeit bieten, Diskussionen über mögliche Gründe für Veränderungen der Werte durch den Patienten anzustoßen, gefolgt von dem Arzt, der dann eine zusätzliche Perspektive anbieten oder Missverständnisse klären kann. Darüber hinaus kann die psychologische, emotionale, physische und intellektuelle Erschöpfung und das Burnout, das engagierte Kliniker erleiden [79,80,81,82], zusätzlich zu den Checklisten durch den Rahmen ausgeglichen werden, den PROMs und andere Instrumente bieten, um schwierige Diskussionen über Meilenstein-Veränderungen im Gesundheitszustand zu unterstützen, z. B. die Beurteilung der Notwendigkeit einer Lungentransplantation.

5. Häufige Ursachen der Symptombelastung bei Sarkoidose

5.1. Psychische Belastung

Die psychologischen Auswirkungen der Sarkoidose sind enorm und weitreichend [5,85,86], mit einer sehr hohen Rate an Angstzuständen, depressiven Symptomen, Stress, vermindertem Selbstwertgefühl und Isolation [85,87,88,89]. Der Schweregrad der Erkrankung, die respiratorischen Symptome, die Beteiligung mehrerer Organe und die Chronizität der Erkrankung korrelieren mit dem Grad der Depression. Unabhängig vom tatsächlichen Krankheitsstatus können Patienten, die ihren Zustand als schwerwiegend empfinden, unter Angstzuständen und depressiven Symptomen leiden, was die Bedeutung der Kommunikation mit dem Arzt unterstreicht. Getreu diesem Konzept geben 75 % der Sarkoidosepatienten an, dass sie eine Patientenaufklärung benötigen, die auch die psychologischen Auswirkungen der Sarkoidose berücksichtigt. Obwohl depressive Symptome weniger wahrscheinlich zu einer Beeinträchtigung der HRQoL führen als körperliche Beeinträchtigungen, wie z. B. Müdigkeit [90], sind depressive Symptome durch psychologische Unterstützung oder Medikamente behandelbar und sollten daher in der Klinik angesprochen werden [85,87,89].

Ein Sarkoidose-Patient ist oft mit kurz- und langfristigen Unsicherheiten konfrontiert. Schwankende Symptome, Planänderungen aufgrund sinkender Energiewerte, logistische Belastungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Tabletten oder der Verwaltung von Sauerstoffgeräten oder die Frage, ob er angesichts von unbezahltem Urlaub an Terminen teilnehmen soll, schaffen täglich angstbesetzte kurzfristige Unsicherheiten, die zu Entscheidungen führen [3,8,37,38]. Die ständige Sorge um das Überleben, die Arbeitsfähigkeit, die Schwerbehinderung sowie die finanzielle, familiäre und häusliche Sicherheit kann hingegen zu langfristigen Unsicherheiten führen, die das psychische Funktionieren beeinträchtigen und das Wohlbefinden mindern.

Darüber hinaus wird die psychische Belastung der Patienten durch die schmerzliche Erkenntnis verstärkt, dass ihre Krankheit bei ihren Angehörigen erhebliche Sorgen und vorweggenommenen Kummer auslöst [6,39] und diese Beziehungen beeinträchtigen kann [6,8,91]. Daher bemühen sich die Patienten häufig, die persönlichen Auswirkungen ihrer Erkrankung zu minimieren, um ihre Angehörigen zu schützen [3], aber auch um ihre Unabhängigkeit und Selbstidentität zu bewahren [3,37].

Andere sarkoidosebedingte Symptome wirken sich auf die psychische Gesundheit bei Sarkoidose aus, z. B. kognitive Dysfunktion, Schmerzen, Juckreiz und Entstellung durch kutane Manifestationen, verändertes Aussehen durch steroidbedingte Striae, Akne, Cushingoid-Merkmale oder Gewichtszunahme sowie Abnahme der körperlichen Funktion. Wichtig ist, dass eine noch nicht diagnostizierte Neurosarkoidose, eine sarkoidosebedingte Hormonstörung und ein erhöhter Vitamin-D-/Kalzium-Spiegel berücksichtigt werden müssen. Darüber hinaus stören Glukokortikoide als primäre Quelle oder durch beeinträchtigte Schlafqualität die psychische Verfassung mit Schwankungen von Manie bis Depression, Dysphorie, kognitiven Beeinträchtigungen und sogar Psychosen.

5.2. Kognition

Wie bei Müdigkeit, Bewegungsunverträglichkeit und depressiven Symptomen können auch kognitive Symptome im Zusammenhang mit Konzentrationsstörungen trotz „objektiver“ diagnostischer Maßnahmen bei Sarkoidose fortbestehen. Kognitive Beeinträchtigungen können sich in Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsproblemen äußern. Kognitive Beeinträchtigungen wirken sich negativ auf die Therapietreue und andere Bereiche des Selbstmanagements aus. Der Fragebogen zur kognitiven Funktion (Cognitive Function Questionnaire, CFQ) ist ein globales subjektives Screening-Instrument für kognitive Beeinträchtigungen. Mehr als die Hälfte der Patienten mit Neurosarkoidose berichten über kognitive Defizite, verglichen mit einem Drittel der allgemeinen Sarkoidosepopulation [92]. Müdigkeit und Small-Fiber-Neuropathie spielen bei kognitiven Störungen eine Rolle [92], wobei das Vorhandensein von kognitiven Störungen ein unabhängiger Prädiktor für Müdigkeit ist [40]. Interessanterweise war der einzige Faktor, der mit einem signifikant höheren kognitiven Niveau assoziiert war, eine kürzlich erfolgte TNF-alpha-Hemmung [93]. Auch diese Ergebnisse bekräftigen die Frage, ob eine subradiologische und behandelbare Sarkoidose vorliegt [94]. Zusätzlich zur optimalen Unterdrückung der Sarkoidose können psychologische Interventionen, die sich auf Bewältigung, Stressabbau, kognitive Verhaltenstherapie und achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie konzentrieren, die kognitive Funktion unterstützen.

5.3. Schmerzen

Schmerzen bei Sarkoidose sind das Ergebnis verschiedener Ursachen oder einer Kombination von Ursachen; sie erfordern einen sorgfältig geschliffenen Ansatz zur Unterscheidung zwischen den Qualitäten der Symptomerfahrung, die die Art, den Verlauf, die Dauer und andere Faktoren wie den aktuellen Gesundheitszustand und die aktuelle Medikation einschließen, um die wahrscheinlichsten Ursachen zu identifizieren. Zu den Schmerzen gesellt sich oft die Frustration der Patienten, weil sie nicht sorgfältig nach behandelbaren Ursachen suchen oder weil sie Angst vor der Einnahme von Schmerzmitteln haben oder deren Auswirkungen fürchten. Aufgrund mangelnder Erfahrung oder fehlender Zeit in der Klinik werden Schmerzen, die keine offensichtliche Ursache haben, oft als hoffnungsloses Unterfangen abgetan, das nichts mit der Sarkoidose zu tun hat, oder, wie bei vielen Patienten mit Multisystemerkrankungen, in die Schublade „Fibromyalgie“ gesteckt, die per Definition eine Ausschlussdiagnose ist [95,96]. Der Kliniker, der die mit der Sarkoidose verbundenen Gesundheitsprobleme betreut, trägt unabhängig von der primären Fachrichtung die Verantwortung für die Einleitung einer Untersuchung zur Ermittlung der Ursache.

Die Small-Fiber-Neuropathie (SFN) ist bei Sarkoidose vor allem durch neuropathische Schmerzen, Parästhesien, Allodynie und Störungen des Temperaturempfindens bekannt. SFN-bedingte Schmerzen sind in der Regel regionaler Art, z. B. mit Hautbeteiligung. SFN-bedingte Brustschmerzen bei Sarkoidose, die jedoch entsprechend auf eine kardiopulmonale Beteiligung untersucht werden sollten, treten mit einem oft beschriebenen schmerzhaften Greifen auf, das die Ausdehnung der Brust einschränken kann. SFN ist jedoch viel umfassender und schließt autonome Dysfunktion, Hypohidrose oder Hyperhidrose, gastrointestinale Störungen, z. B. Durchfall, Verstopfung oder Gastroparese, Miktionsstörungen, Sicca-Symptome (trockene Augen und/oder trockener Mund), verschwommenes Sehen mit Akkommodationsproblemen, Hitzewallungen, orthostatischer Schwindel, sexuelle Dysfunktion, Herzklopfen/(Prä-)Synkope ein [94,97]. SFN tritt in Nordeuropa zu 86 % auf [23]. Die SFN-Screening-Liste (SFNSL) kann verwendet werden, um sowohl das Vorhandensein von SFN zu erkennen als auch Veränderungen der SFN im Laufe der Nachsorge und des Managements mit einem minimalen wichtigen Unterschied von 3,5 Punkten zu verfolgen [98].

Kopfschmerzen bei Sarkoidose bedürfen der Abklärung und können auf krankheitsbedingte Ereignisse, z.B. ZNS-, Augen- oder hormonelle Komplikationen, zurückzuführen sein. Medikamente können allgemeine Kopfschmerzsymptome hervorrufen, z.B. Glukokortikoide oder Methotrexat, oder eine schlechte Schlafqualität in Verbindung mit Glukokortikoiden oder einer zugrunde liegenden Schlafapnoe. Glukokortikoide verursachen häufig einen erhöhten Augeninnendruck, der über den normalen Druck hinausgeht und nicht nur Schmerzen verursacht, sondern auch zu Augenschäden führen kann. Die chronische Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) oder deren Überempfindlichkeit kann ebenfalls zu einer aseptischen Meningitis führen; dies kann auch bei idiosynkratischen Reaktionen auf einige krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) auftreten. Wichtig ist, dass Kopfschmerzen ein Zeichen einer systemischen Infektion sein können.

Augenschmerzen bei Sarkoidose sind häufig mit besorgniserregenden krankheitsbedingten Erscheinungen verbunden, z. B. Uveitis, Glaukom, Sehnervenentzündung, Drüsenbeteiligung oder medikamentösen Ursachen. Wie bereits bei den Kopfschmerzen erwähnt, können Glukokortikoide den Augeninnendruck erhöhen, was zu Schmerzen führt, und sowohl Prednison als auch Biologika können das Risiko infektionsbedingter Augenkomplikationen, wie Tuberkulose oder Zoster, erhöhen. Auch Schmerzen oder Druck durch eine Sinusitis oder eine Sarkoidose mit Beteiligung der Nasennebenhöhlen können sich in Augenschmerzen äußern.

Gesichtsschmerzen bei Sarkoidose können mehrere Ursachen haben, darunter eine krankheits- oder infektionsbedingte Trigeminusneuralgie wie bei Zoster oder Sinusitis, aber auch sarkoidosebedingte Ursachen: SFN, Hirnnerv, Gesichtsknochen oder Sinusbeteiligung.

Kopf- und Gesichtsschmerzen, insbesondere Kieferschmerzen, können auch durch Verspannungen der Hals-, Schulter- und Unterkiefermuskulatur entstehen, die auf Dekonditionierung, überwiegend sitzende Tätigkeit und psychisch hohen Stress zurückzuführen sind, was unterstreicht, wie wichtig es ist, sich so weit wie möglich an die Empfehlungen der WHO für körperliche Aktivität zu halten [99].

Knochenschmerzen bei Sarkoidose können mit einer knöchernen Sarkoidose zusammenhängen, die, wenn sie nicht frühzeitig behandelt wird, zu einer fortschreitenden und schmerzhafteren Zerstörung und Behinderung führen kann. Glukokortikoide sind für osteoporotische Frakturen und nicht selten für avaskuläre Nekrosen bei Sarkoidosepatienten verantwortlich.

Gelenkschmerzen bei Sarkoidose können vor allem in den Füßen und Knöcheln auftreten, sind aber auch in anderen Gelenken des Körpers verbreitet und oft ein Zeichen einer systemischen Erkrankung. Patientenberichte über eine Gelenkbeteiligung können mit einer ossären Sarkoidose in Verbindung gebracht werden. Auch hier ist es im besten Interesse des Patienten, eine breite Differenzialdiagnose in Betracht zu ziehen, die Infektionen, andere Autoimmunkrankheiten, bösartige Erkrankungen und gewöhnliche Ursachen von Gelenkschmerzen, z. B. Gicht, einschließt.

Die Hautbeteiligung bei Sarkoidose ist diffus und kann die meisten anderen Hauterkrankungen imitieren. Zu den sarkoidosebedingten Hautbeschwerden gehören neben SFN auch häufige schmerzhaftes Hautmanifestationen wie Erythema nodosum, Pannikulitis und seltener schmerzhaftes und/oder juckende kutane granulomatöse Entzündungen sowie selten Ulzerationen. Zu den medikamentenbedingten Hautbeschwerden, insbesondere bei Glukokortikoiden, gehören Infektionen wie Candida oder Zoster, Hautbrüchigkeit, Risse und Empfindlichkeit.

Zu den weiteren potenziellen Schmerzentitäten gehören Nierensteine bei aktiven Sarkoidose-Phänotypen mit hohem Granulomvolumen. Da die Nieren bestrebt sind, zu verhindern, dass die Kalziumhomöostase in eine Hyperkalzämie kippt, beginnt das Kalzium bei Erreichen der Kalziumsekretionskapazität, sich in den Nieren abzusetzen.

5.4. Müdigkeit

Müdigkeit wird als das häufigste und am stärksten beeinträchtigende Symptom bei Patienten mit Sarkoidose angegeben [2,39]. Müdigkeit ist ein mehrdimensionales, oft multifaktorielles Symptom, das oft überlappende Ursachen hat. Müdigkeit lässt sich grob in geistige und körperliche Ermüdung unterteilen, wobei ein Spektrum miteinander verbundener Facetten berücksichtigt wird: kognitiv, emotional, motivational, körperlich, muskulär,

zentrales Nervensystem usw. Die Müdigkeit wird durch zahlreiche physiologische und psychologische Mechanismen moduliert, die direkt und indirekt mit der Sarkoidose und anderen Krankheiten zusammenhängen: entzündliche/zytokine, mitochondriale, hormonelle, hypothalamische, zirkulatorische, neurologische und psychiatrische Mechanismen sowie psychosoziale Einflüsse. Es ist bekannt, dass Müdigkeit bei anderen systemischen Erkrankungen wie systemischem Lupus erythematoses und rheumatoider Arthritis mit der entzündlichen Krankheitsaktivität korreliert [100,101]. Bei der Behandlung der Sarkoidose ist es wichtig zu erkennen, dass eine Vielzahl von Faktoren die Müdigkeit und ihre vielen Komponenten beeinflussen.

5.4.1. Körperliche Müdigkeit

Körperliche Müdigkeit hat vielfältige krankheitsbedingte Ursachen [102]. Patienten mit pulmonaler und extrapulmonaler Sarkoidose berichten über ein höheres Maß an Müdigkeit als Patienten mit einer alleinigen pulmonalen Erkrankung, was auf einen additiven Einfluss hinweist [103,104]. Systemische entzündliche Erkrankungen können eine überwältigende Müdigkeit hervorrufen, wobei die Behandlung der zugrunde liegenden entzündlichen Erkrankung Linderung verschaffen kann. Eine suboptimale Behandlung der Sarkoidose kann auch zu anhaltender Müdigkeit und möglicherweise zu kognitiven Funktionsstörungen führen [94]. Eine frühere aktive entzündliche Erkrankung kann zu verbleibenden Veränderungen der muskulären und vaskulären Infrastruktur führen, die möglicherweise eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit und körperliche Ermüdung zur Folge haben. Eine schwächende Krankheit führt dazu, dass die Patienten zunehmend sesshaft werden und zunehmend Muskelmasse und Kondition verlieren, was zu Schwäche und Müdigkeit führt. In jedem dieser Fälle kann, wie weiter unten erläutert, gezieltes körperliches Training die Müdigkeit lindern. Eine verringerte Muskelausdauer oder -kraft kann jedoch als „Müdigkeit“ wahrgenommen werden; die Patienten erkennen oft nicht das Vorhandensein einer sarkoidose- oder steroidbedingten Myopathie, die im PET-CT und/oder bei der körperlichen Untersuchung festgestellt wurde.

5.4.2. Andere Arten und Ursachen von Müdigkeit

Schmerzen sind ein prototypisches Beispiel für ein Symptom, das sowohl körperliche als auch geistige Ermüdung hervorrufen kann, da Schmerzen die körperliche Funktion einschränken und geistige Energie zur Bewältigung und Bewältigung erfordern. Die pharmakologische Behandlung der Sarkoidose kann eine weitere Ursache für geistige und körperliche Müdigkeit sein. Müdigkeit kann auch mit anderen behandelbaren medikamentenbedingten Nebenwirkungen wie Übelkeit zusammenhängen, die manchmal durch eine Anpassung der Formulierung, der Darreichungsform, des Zeitpunkts oder der Geschwindigkeit der Titration des Medikaments gemildert werden können. Andere psychologische Aspekte der Müdigkeit können durch alltägliches kognitives Versagen entstehen; depressive Symptome, SFN und Dyspnoe werden als positive Prädiktoren für Müdigkeit identifiziert [40]. Angst und depressive Symptome verstärken die Müdigkeit; chronische Müdigkeit wurde erfolgreich mit kognitiver Verhaltenstherapie behandelt.

5.4.3. Bewertung und Managementüberlegungen zur Müdigkeit

Wie bereits erwähnt, wird die FAS, die sowohl eine psychische als auch eine physische Komponente hat, sowohl zur Messung des Schweregrads als auch der Veränderung im Laufe der Zeit verwendet [105], korreliert mit sarkoidosespezifischen und allgemeinen HRQoL-Maßen [106], ist in 21 Sprachen verfügbar und kann in der klinischen Praxis und der klinischen Forschung zur Quantifizierung und Überwachung von Folgeänderungen der Müdigkeit verwendet werden [107].

Das Management der Müdigkeit ist für die Verbesserung der HRQoL bei Sarkoidose von entscheidender Bedeutung und beginnt mit einer guten Anamnese und dem Ausschluss allgemeiner, behandelbarer Erkrankungen wie Anämie, koronare Herzkrankheit, Schlafapnoe usw. sowie der Berücksichtigung sarkoidosebedingter Ursachen, z. B. noch nicht diagnostizierte pulmonale Hypertonie, Neurosarkoidose, Myopathie und hormonelle Dysfunktion. Mehrere Studien belegen, dass eine Steigerung der körperlichen Aktivität und der sportlichen Betätigung die Müdigkeit und die depressiven Symptome bei Sarkoidose deutlich verringern [108,109,110,111], wobei das Tragen eines Aktivitätsmessgeräts einen großen Einfluss auf die Steigerung der körperlichen Aktivität der Patienten und die damit einhergehende Verringerung des Müdigkeitsgrads hat [112]. Neurostimulanzien, wie Methylphenidat und Modafinil, könnten bei ausgewählten Patienten nützlich sein.

5.5. Probleme mit der Schlafqualität bei Sarkoidose

Eine schlechte Schlafqualität tritt bei bis zu 67 % der Sarkoidosepatienten auf [113] und beeinflusst die psychische Gesundheit, das Selbstwertgefühl und die Entzündungswerte [114,115,116,117,118,119]. Wie bei der Müdigkeit gibt es auch bei der Sarkoidose mehrere mögliche Ursachen für eine beeinträchtigte Schlafqualität, und der gestörte Schlaf kann multifaktoriell bedingt sein [120], mit einer hohen Inzidenz von obstruktiver Schlafapnoe (OSA), Syndrom der unruhigen Beine und erheblichen periodischen Beinbewegungen. Die Schlafqualität verschlechtert sich mit zunehmender Dyspnoe [113,114], wobei eine schlechtere Schlafqualität mit einer höheren Rate an Müdigkeit, Depressionen, Angstzuständen und kognitiven Funktionsstörungen einhergeht. Exzessive Tagesschläfrigkeit (>10 Epworth Sleepiness Scale) ist bei Sarkoidose extrem häufig und geht mit einem hohen Maß an Müdigkeit, Angst und Depression sowie einer verminderten körperlichen Funktion und HRQoL einher [115]. Darüber hinaus sind schlafbezogene Atmungsstörungen und OSA bei Sarkoidose weit verbreitet und können durch eine Glukokortikoidbehandlung verschlimmert werden [116,120].

Schlafqualität und Entzündung stehen in einer bidirektionalen Wechselwirkung [117,118]. Eine schlechte Schlafqualität steht bei vielen Erkrankungen in umgekehrtem Zusammenhang mit Entzündungen. Es hat sich gezeigt, dass Zytokinkaskaden, die denen bei aktiver Sarkoidose ähneln, bei verbessertem Schlaf reduziert werden [117,118,119]. Der Dreiklang aus Schlafqualität, Entzündung und Bewegung ist faszinierend. Bei der Muskelkontraktion beeinflussen mehrere myokingesteuerte Signalwege die Entzündung und die ZNS-Mediatoren für Angst und Depression sowie die Förderung eines erholsamen Schlafs [121,122,123,124,125,126]. Die Schlafqualität kann bei entzündlichen Erkrankungen, wie z. B. Sarkoidose, Auswirkungen auf die Behandlung haben, wobei eine Rolle für die Verlaufsbeurteilung und gegebenenfalls für die diagnostische Weiterverfolgung und Intervention zu spielen ist.

5.6. Kardio-respiratorische Symptome: Kurzatmigkeit und Husten

Die kardiopulmonale Beteiligung ist ein vorherrschendes Merkmal der Sarkoidose mit erheblicher Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD), Bronchiektasien, obstruktiven und infektiösen Lungenerkrankungen sowie pulmonaler Hypertonie. Eine kardiale Dekompensation kann sekundär zu den pulmonalen Manifestationen der Sarkoidose oder als Folge einer primären sarkoidosebedingten Myokard- oder Perikarderkrankung oder einer neuronalen Dysfunktion auftreten. Atemnot (Dyspnoe) ist bei Sarkoidose häufig und korreliert mit Belastungsintoleranz, verminderter HRQoL aufgrund körperlicher Beeinträchtigung und depressiven Symptomen [113,114,115].

Bei pulmonaler Sarkoidose kann ein behindernder Einatmungshusten die Atemnot verschlimmern [3,37,127,128,129,130], und durch unbewusste Einschränkung oder Verlangsamung des Aktivitätsniveaus zur Vermeidung von Symptomen erkennen viele Patienten leichte bis mittelschwere Symptome möglicherweise nicht, wissen aber, dass sie langsamer sind und ihre Aktivitätskapazität geringer ist. Muskuloskelettale Beeinträchtigungen, Sarkoidose-bedingte Myopathie und die Beteiligung der Gelenke der unteren Extremitäten schränken die Aktivität ein, so dass auch kardiopulmonale Einschränkungen weniger deutlich erkennbar sind. Wenn jedoch kontextbezogene und zeitliche Fragen gestellt werden, erkennen die Patienten möglicherweise, dass sie im Laufe der Zeit bestimmte Aktivitäten vermieden haben, z. B. das Gehen an einer Steigung, das Bücken oder die Verlängerung der Zeit, um eine Strecke zu gehen oder das Bett zu machen. Das Verständnis und die Unterstützung der Patienten bei der Benennung von Komponenten der Beeinträchtigung verbessern die HRQoL, indem sie die vage Wahrnehmung aufheben, dass „alles“ hilflos falsch ist, und indem sie ein definierbares Ziel bzw. definierbare Ziele für Verbesserungen bieten.

Bei kardiopulmonalen Erkrankungen ist die Atemnot im Gegensatz zu anderen Belastungsatmen mit neurophysiologischen, kognitiven und emotionalen Belastungen verbunden [131,132,133]. Die Patienten machen sich große Sorgen über die Atemnot und darüber, was die Atemnot zu einem bestimmten Zeitpunkt bedeuten könnte. Diese Ängste im Zusammenhang mit der Atemnot behindern die Teilnahme am Leben und gesunde Bewegung. Gespräche zwischen Patient und Arzt, in denen die Gewissheit vermittelt wird, dass Atemnot und Enttäuschung unterschiedliche Merkmale sind, die bis zu einem gewissen Grad voneinander unabhängig sind, sind der Schlüssel zu einem erfolgreichen, selbstbewussten Umgang mit dem Patienten [3,38,131,132]. Enttäuschung ist ein chemisches Phänomen, während Atemnot ein komplexes, multifaktorielles, mehrdimensionales Erlebnis ist, zu

dem neben dem kardiopulmonalen Zustand auch Dekonditionierung, Angst und ungünstige Atemmuster gehören können, und an sich ist Atemnot nicht physiologisch schädlich [132]. Patienten, die sich in Bezug auf körperliche Aktivität ängstlich oder frustriert fühlen, können wie folgt beruhigt werden: „Körperliche Untauglichkeit führt zu Atemnot und Müdigkeit“, „Bewegung/körperliche Aktivität hilft, die Fitness zu steigern, Bewegung führt auch zu Atemnot, kann aber auf eine nicht belastende Weise durchgeführt werden, um die Atemnot mit der Zeit zu verringern“.

Eine weitere weit verbreitete Möglichkeit zur Intervention bei kardiopulmonalen Symptomen betrifft dysfunktionale Atemmuster wie Hyperventilieren oder Atemanhalten. Bei Patienten mit kardiopulmonalen Grunderkrankungen besteht möglicherweise ein höheres Risiko für nicht hilfreiche gewohnheitsmäßige Atemmuster, die zu neurophysiologischen Mechanismen beitragen, die die Empfindungen von Atemnot durch die Grunderkrankung überlagern [134]. Störungen des Atemmusters und dysfunktionale Atemmuster können durch geübte Atemregulierung erfolgreich in unterstützende Atmungsmuster umgewandelt werden, indem der Atem durch Übungen und Achtsamkeitstechniken körperlich wahrgenommen wird und Körperempfindungen als Anker für die Atemstabilität und -verstärkung genutzt werden. Handgehaltene Ventilatoren zur Behandlung von Symptomen der Atemnot funktionieren auf ähnliche Weise, wobei die Aufmerksamkeit auf das kühle Gefühl auf der Haut gelenkt wird, das auch die parasymphatische Aktivität anregt und die Herz- und Atemfrequenz verlangsamt.

5.7. Belastungsintoleranz und Beeinträchtigung der Muskulatur

Belastungsintoleranz (45 %) und Muskelschwäche (Prävalenz 12-27 %) sind bei Sarkoidose häufig [102], wobei viele Patienten unter Dekonditionierung und Behinderung leiden. In den meisten Fällen wird davon ausgegangen, dass die Belastungsintoleranz auf eine kardiopulmonale Erkrankung oder Dekonditionierung zurückzuführen ist. Werden jedoch andere mögliche Ursachen, die häufig multifaktoriell bedingt sind, übersehen, werden die Behandlungsmöglichkeiten eingeschränkt. Zu den häufigen Ursachen für Belastungsintoleranz gehören Myopathie, neuromuskuläre Dysfunktion, psychische Belastung, kognitive Desorganisation, Müdigkeit, Glukokortikoideinnahme und offene oder subklinische Entzündungen. Die Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie die Beurteilung der Muskelfunktion (Kraft und Ausdauer) sind wichtige Kriterien für den Schweregrad und das Ausmaß der behandelbaren Erkrankung bei symptomatischen Sarkoidosepatienten und damit für die HRQoL [108].

Bei Sarkoidose sind Patienten mit eingeschränkter peripherer Muskelkraft ermüdet und weisen im Vergleich zu Patienten ohne reduzierte periphere Muskelkraft eine schlechtere Lungenfunktionsprüfung, eine schlechtere Sechsen-Minuten-Gehstrecke (6WMD) und eine schlechtere HRQoL auf [102,108]. Der Zusammenhang zwischen verminderter Muskelkraft, Bewegungseinschränkung und Ermüdung bei Sarkoidose ist nicht genau geklärt, kann aber durch eine multifaktorielle Skelettmuskelschwäche (Granulom, Steroid, systemische Entzündung, Atrophie durch Nichtgebrauch) in Verbindung mit einem negativen Teufelskreis aus abnehmender körperlicher Aktivität und Lungenfunktion und zunehmender Dekonditionierung erklärt werden [102,135,136,137]. Eine „asymptomatische“ Myopathie findet sich bei 50-80 % der Patienten mit Sarkoidose, während klinische Symptome bei weniger als 5 % auftreten. Myopathische Symptome können durch überlappende Müdigkeit und kardiopulmonale Dekonditionierung verwechselt werden. Eine signifikante Muskelaufnahme im globalen PET-CT, die auf entzündliche myopathische Prozesse hindeutet, tritt bei etwa 12 % der Sarkoidose-Patienten auf [138], während der Rest der Sarkoidose-Myopathie wahrscheinlich auf nicht-entzündliche myopathische Prozesse zurückzuführen ist, z. B. Steroid-Myopathie, Atrophie oder fibrotische Beteiligung [138].

Die pulmonale Hypertonie (PH) wird ebenfalls unterschätzt, und obwohl die tatsächliche Prävalenz nicht bekannt ist, wurde sie bei 6-23 % der Sarkoidosepatienten in Ruhe und bei mehr als 40 % der Patienten während der Belastung festgestellt [139]. Die Prävalenz der PH nimmt bei fortgeschrittener parenchymatöser Erkrankung zu, was eine deutlich verschlechterte Prognose bedeutet [140]. Die PH kann aufgrund der kardiopulmonalen und systemischen Auswirkungen der kardiopulmonalen Beeinträchtigung auf den Kreislauf, die Muskeln und die Nerven eine verborgene Ursache für die Belastungsintoleranz sein.

Die Belastungstoleranz wird häufig anhand der Belastungsfähigkeit oder der kardiorespiratorischen Ausdauer oder Fitness gemessen. Die Muskeln sind ein wichtiges Organ zur Aufrechterhaltung dieser kardiopulmonalen Fitness, die durch die Muskelausdauer gemessen wird. In der klinischen Praxis werden verschiedene Tests zur Bewertung der

körperlichen Leistungsfähigkeit eingesetzt, die sich in maximale Belastungstests (kardiopulmonale Belastungstests (CPET)) und submaximale Belastungstests (Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)) unterteilen lassen; im Mittelpunkt der meisten Myopathien, einschließlich der Sarkoidose-bedingten Myopathie, steht jedoch die Beeinträchtigung der Muskelausdauer und nicht die momentane Kraftanstrengung. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden noch keine genauen Routineuntersuchungen der Muskelausdauer bei Sarkoidose durchgeführt, aber wir schlagen vor, die Verwendung einer validierten, muskelausdauerspezifischen Bewertung, des Functional Index 2 (FI-2) und des FI-3, zu prüfen, die die Ausdauer von 7 bzw. 3 Muskelgruppen untersuchen [141].

Die Bewertung der Bewegungstoleranz, der Muskelfunktion, des körperlichen Aktivitätsniveaus und des Bewegungsengagements kann zu Interventionen führen, wie z. B. der Überweisung zu einem körperlichen Training oder einer Bewegungsberatung, die für die Verbesserung der HRQoL von entscheidender Bedeutung sein können. Prospektive Studien sind erforderlich, um die optimalen Trainingsparameter, die Dauer und Häufigkeit des Trainings sowie die Möglichkeiten zur Erzielung eines optimalen, lang anhaltenden Effekts zu ermitteln.

6. Medikamentenbedingte und komplikationsbedingte HRQoL

6.1. Medikamentenbedingte HRQoL

6.1.1. Unerwünschte Wirkungen

Das Management von Medikamentennebenwirkungen bietet weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der HRQoL. Der Arzt erkennt an, dass die Nebenwirkungen der Medikamente paradoxerweise die HRQoL verschlechtern können, obwohl die Sarkoidose mit Medikamenten wirksam behandelt und dadurch die HRQoL verbessert werden kann. Auch hier gilt: Wenn sich der Arzt ausschließlich auf objektive Messungen der physiologischen Verbesserung und des Rückgangs der granulomatösen Entzündung konzentriert, können Nebenwirkungen der Medikamente, die die HRQoL beeinträchtigen, unerkant bleiben.

Die Auswirkungen von Glukokortikoiden auf die HRQoL und unerwünschte Wirkungen können nicht hoch genug eingeschätzt werden. Obwohl sie in einigen Fällen lebensrettend sind, führen Glukokortikoide vorhersehbar zu kurzfristigen Unverträglichkeiten und bergen langfristig das Risiko einer dauerhaften Beeinträchtigung mehrerer Organsysteme. Bei Sarkoidose-Patienten, die Prednison und ähnliche Glukokortikoide einnehmen, wurde bei langfristiger Anwendung von Glukokortikoiden über zahlreiche und unterschiedliche unerwünschte Ereignisse berichtet [11,24,142,143,144], darunter schwere Infektionen, Psychosen, Schlaflosigkeit, Katarakte, Glaukom, gastrointestinale Blutungen, Myopathie, hormonelle Störungen sowie Haut- und Schleimhautbrüchigkeit [145].

In einer Studie wurde eine signifikante Verschlechterung der HRQoL bei Patienten nachgewiesen, die selbst geringe Dosen von Prednison erhielten [11]. Dies gilt auch für die Gewichtszunahme, die sich als dosisabhängig erwies [146]. Bei mehr als 900 Sarkoidosepatienten aus dem Vereinigten Königreich, den USA und den Niederlanden war die stärkste Assoziation zwischen einer gemeldeten Nebenwirkung und der Medikamenteneinnahme die Gewichtszunahme im Zusammenhang mit erhöhtem Appetit unter Prednison [24]. Zusätzlich zur Fettleibigkeit sind Glukokortikoide, die vorhersehbar Hyperglykämie, Bluthochdruck und Fettleibigkeit verursachen, besonders besorgniserregend in Bevölkerungsgruppen, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Morbidität haben [30,31,32,144], die zusammen mit anderen steroidbedingten Komplikationen je nach Ethnie, Geschlecht und wirtschaftlichem Status größere Auswirkungen haben. Avaskuläre Nekrosen, die zu starken Schmerzen, Behinderungen und Operationen führen, sowie eine geringe Knochendichte mit Frakturen sind häufige Komplikationen bei der Langzeitanwendung von Glukokortikoiden [30,31,32]. In der Fachwelt werden ein erhöhter BMI, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, eine niedrige Knochenmineraldichte, frühere avaskuläre Nekrosen, frühere gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen sowie eine psychiatrische Vorgeschichte als relative Kontraindikationen für den Einsatz von Glukokortikoiden diskutiert.

Andere Medikamente zur Sarkoidosebekämpfung haben bei angemessener Anwendung und Überwachung ein gutes Sicherheitsprofil. Die Autoren setzen Prednison mit Bedacht ein, je nach Schwere der Erkrankung, und nur als Überbrückung bis zum Einstieg in eine steroidsparende Anti-Sarkoidose-Behandlung, z. B. mit Methotrexat. Anschließend wird Prednison vorsichtig und proaktiv abgesetzt, wenn die steroidsparende Behandlung an Wirksamkeit gewinnt [30,31,32,147]. Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 geben einen Überblick über häufige unerwünschte Ereignisse, Kontraindikationen und Schutzmaßnahmen bei der Anwendung von Glukokortikoiden.

Tabelle 2. Unerwünschte Nebenwirkungen von Glukokortikoiden nach Systemen. Da Glukokortikoide in hohem Maße zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und zu langfristigen Komplikationen beitragen, ist es für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten von entscheidender Bedeutung, die häufigen und häufigen unerwünschten Nebenwirkungen von Glukokortikoiden zu kennen.

Tabelle 3. Glukokortikoide sind bei Sarkoidose mit einem hohen Maß an unerwünschten Wirkungen, langfristigen Komplikationen und Behinderungen verbunden. Daher können Glukokortikoide bei unsachgemäßer Anwendung und Überwachung zu einer stärkeren Beeinträchtigung der HRQoL führen als der Krankheitsprozess der Sarkoidose selbst. Diese Tabelle enthält eine Checkliste von Präventivmaßnahmen bei der Anwendung von Glukokortikoiden.

Tabelle 4. Diese Tabelle hebt die relativen Kontraindikationen für den Einsatz von Glukokortikoiden hervor, die häufig zu schlechten Gesundheitsergebnissen und einer verminderten Lebensqualität der Patienten führen. Obwohl es wichtig ist, den Einsatz von Glukokortikoiden bei allen Patienten einzuschränken, sind die unten aufgeführten Bedingungen wichtige Überlegungen für Behandlungsalternativen zu Glukokortikoiden. Wenn der Schweregrad einer Erkrankung (z. B. Augen-, Herz- oder Nervenerkrankungen) eine Behandlung mit Glukokortikoiden erforderlich macht, wird eine engmaschige Beobachtung mit Dosisreduzierung empfohlen, sobald alternative Behandlungen wirksam werden.

6.1.2. Verbesserung der Behandlungsverträglichkeit

Auf der Grundlage eines SDM-Kommunikationsmodells können vorausschauende Beratung, aufmerksame Anamneseerhebung und Überwachung zusammen mit einer Kombination aus verbessernden Strategien die Therapietreue erhöhen und die Abneigung gegen Sarkoidosebehandlungen verringern. Durch häufigere Besuche oder Nachfragen bei den Patienten während der Medikamenteneinführung können Probleme abgefangen und frühzeitige Strategien wie eine vorübergehende Dosisreduzierung, Medikamentenpausen, Dosisanpassung, Dosisaufteilung, Rezepturänderungen oder gleichzeitige PRN-Medikamente zur Verbesserung der Verträglichkeit ergriffen werden. Beispielsweise vertragen die meisten Patienten Methotrexat sehr gut, einige wenige Patienten leiden jedoch unter Übelkeit oder Müdigkeit. Die Einnahme mit dem Essen hilft, die Übelkeitssymptome zu verringern, und wenn es mit dem Abendessen eingenommen wird, ist die Übelkeit/Müdigkeit während des Schlafs möglicherweise nicht spürbar. Die Aufteilung der Methotrexat-Dosis auf zwei Tage, die Umstellung von oraler Einnahme auf Selbstinjektion, PRN-Antiemetika oder die Anpassung der gleichzeitigen Folsäuredosierung können zur Linderung der Symptome beitragen. Darüber hinaus helfen Achtsamkeitstechniken - die Praxis, die eigene Aufmerksamkeit unvoreingenommen in den gegenwärtigen Moment zu lenken, indem man sich normalerweise mit dem Körpergefühl des Atems verbindet -, die Intensität der von den Patienten wahrgenommenen Symptome zu minimieren [151].

6.2. Komplikationsbedingte HRQoL

Die Prävention von Komplikationen im Zusammenhang mit der Sarkoidose oder ihrer Behandlung schützt den HRQoL-Status (Tabelle 5). Ein großer Teil der behandlungsbedingten Komplikationen wurde bereits erwähnt. Auch hier können Checklisten dazu beitragen, die Patientenerfahrungen zu steuern und Komplikationen zu vermeiden; im Folgenden werden Präventionsstrategien vorgestellt.

Tabelle 5. Möglichkeiten zur Verbesserung der HRQoL.

- Regelmäßig geplante Tests zur Überwachung der Medikamententoxizität, um eine Unterbrechung der Medikation zu vermeiden und gleichzeitig die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten [8,152].
- Verschreibung einer ausreichenden Menge an Medikamenten nur bis zum Zeitpunkt des nächsten Toxizitäts-Screening-Tests, um eine längere Anwendung von Medikamenten ohne Toxizitätsprüfung zu vermeiden.
- Überwachung und Protokollierung der Prednison- und NSAID-Dosierungen und -Dauer, um ein proaktives Auslaufen oder den Übergang zu nachhaltigeren Medikamentenoptionen zu unterstützen.
- Beratung der Patienten zur Vitamin-D-Regulierung bei Sarkoidose, um eine Hypervitaminose zu vermeiden.
- Verringerung des Risikos einer schweren Infektion durch:
 - Sicherstellen, dass die Impfungen auf dem neuesten Stand sind;
 - eine Antibiotikaphylaxe in Betracht ziehen;
 - Beratung über die besten Praktiken zur Prävention, z. B. Händewaschen, Abdecken usw.

- Beratung über medikamentenbedingte Warnsignale für Komplikationen und Präventionsmaßnahmen für jedes Medikament.
- Beratung über die Verwendung von Sonnenschutzmitteln und Sonnenexposition bei bestimmten DMARDs und der Verwendung von Biologika [152].
- Die Unterstützung von Bewegung als Medizin und als Strategie zum Stressabbau wird weiter unten erläutert.

7. HRQoL-Selbstmanagement-Strategien für Patienten und Familienmitglieder

Wie oben in Bezug auf PEM erörtert, ist die Aufklärung der Patienten über die Krankheit, die Medikamente zur Behandlung der Krankheit und die Elemente des Gesundheitssystems von entscheidender Bedeutung, um das Engagement zu motivieren, die Therapietreue zu verbessern und die Fähigkeit zu erhöhen, potenzielle Komplikationen zu erkennen und abzuwenden und somit die HRQoL zu schützen. Der Aufbau von Kontakten zu Patientenorganisationen, wie oben beschrieben, kann für Patienten und Angehörige eine Stütze sein. Interventionen, die, wenn sie bis zu einem gewissen Grad zur Gewohnheit werden, die HRQoL durch eine potenzielle Verbesserung der Krankheitsaktivität, eine gesteigerte Fitness und körperliche Funktion sowie eine Verbesserung des psychischen Wohlbefindens verbessern.

7.1. Stressreduzierung zur Verbesserung der HRQoL

Wellness-Interventionen wie Achtsamkeit [151], Yoga, Tai Chi und körperliche Aktivität können dazu beitragen, dass Patienten psychische, physische und logistische Belastungen im Gesundheitswesen leichter bewältigen können [49,50,51]. Der myogene Einfluss, der weiter unten in Abschnitt 7.2. erörtert wird, und andere Aktivitäten, die die Stressreaktion reduzieren, induzieren diffuse physiologische Aktivitäten, von denen die Stimulation und Konditionierung des Vagusnervs eine wichtige Komponente ist, die vielschichtige Mechanismen innerhalb des Herz-Lungen-Systems, des Immunsystems, des Gehirns und des zentralen Nervensystems sowie kultivierte gastrointestinale Reaktionen in Gang setzt. Mit der Zeit wird es durch diese Praktiken leichter, diese parasympathische Entspannungsreaktion zu aktivieren und zu verlängern. Bei einer reduzierten Stressreaktion entspannt sich beispielsweise der Herzmuskel als Reaktion auf den parasympathischen Antrieb, wobei sich die Herzfrequenz verlangsamt, was mit der Zeit zu einer Stärkung der Herzfrequenzvariabilität führt. Während chronischer Stress die mit Malignität, Autoimmunität und Fibrose verbundenen chromosomalen Telomere verkürzt, können integrative Interventionen die Verkürzung der Telomere aufhalten und scheinen sie zu verlängern [153,154]. Die Bandbreite der Interventionen kann programmatisch/systembedingt oder selbst geschaffen sein (z. B. das Spielen eines Musikinstruments, Malen oder ein Dekompressionsritual vor dem Schlafengehen) oder selbst gewählt werden (z. B. die Teilnahme an einem Sportkurs oder einer Selbsthilfegruppe).

7.2. Bewegung und körperliche Aktivität zur Verbesserung der HRQoL

Bewegung fördert eine Fitness, die kardiopulmonale Defizite ausgleichen kann und es den Patienten erleichtert, sich mit ihren Lebenserfahrungen und Aktivitäten zu beschäftigen. Daher ist es für die HRQoL von entscheidender Bedeutung, dass der Arzt die sichere Bewegung als zentralen Bestandteil der Sarkoidosebehandlung unterstützt oder andere Mitglieder des Behandlungsteams mit einbezieht. Dies gilt für alle Stufen der Leistungsfähigkeit oder des Schweregrads der Erkrankung, wobei auch mögliche Krankheitsschübe berücksichtigt werden müssen. Der Schwerpunkt der Beratung liegt auf der Förderung der muskulären und kardiopulmonalen Fitness, der Stimulierung krankheitsmodifizierender Mechanismen der Bewegung und der Steigerung der körperlichen Aktivität und körperlichen Leistungsfähigkeit. Vom Arzt initiierte Diskussionen über Fettleibigkeit werden dem Patienten wahrscheinlich nicht helfen, sich mit der wichtigen Botschaft der Fitness verbunden zu fühlen [155].

Es ist anerkannt, dass aerobes und muskelstärkendes Training bei gesunden Bevölkerungsgruppen und Gesundheitszuständen die HRQoL sowie die kardiovaskuläre, endotheliale, metabolische/glanduläre, muskuläre Struktur und Funktion, die Lungenmechanik, die Mobilität und systemische Entzündungen, Müdigkeit und depressive Symptome signifikant verbessert, mit insgesamt positiven Auswirkungen auf ein breites Spektrum physiologischer und psychologischer Eigenschaften. Die pulmonale Rehabilitation ist eine praktikable, sichere und wirksame [156,157] Strategie zur Verbesserung der Atmung, der Belastungstoleranz, der Müdigkeit und des Hustens durch Schulung, unabhängig von der zugrunde liegenden Diagnose (z. B. ILD, PH). Die Sicherheit von Übungen und die Sicherheitsparameter bei Sarkoidose-bedingter kardiopulmonaler Beteiligung [157,158] sowie

programmatische Überlegungen und Verbesserungen für diese Patientengruppe sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 [159] aufgeführt.

Tabelle 6. Stratifizierung von Patienten mit Sarkoidose für die Teilnahme an sportlichen Aktivitäten.

Tabelle 7. Allgemeine Überlegungen zum Sport bei Sarkoidose.

Es gibt nur wenige, aber vielversprechende Belege für die Bedeutung von körperlichem Training bei Sarkoidose. Dazu gehören die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit [110,111,160], der Muskelkraft [110] und der HRQoL [160] sowie die Verringerung der Müdigkeit nach einer 12-wöchigen ambulanten körperlichen Trainingsmaßnahme. Die anhaltenden Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit (VO₂max und 6MWD) und die HRQoL, gemessen mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), blieben auch nach 6 Monaten erhalten [160].

Bewegung ist eine geübte Koordination von Bewegung und Atmung und erhöht die Fähigkeit, komplexe, schwere oder anstrengende Aktivitäten auszuführen. Die Stärkung des Zwerchfells, eine Folge vieler Formen von Bewegung, ist ein weiteres Beispiel für die Fähigkeit von Bewegung, die Atmungsdynamik zu stärken und Eigenschaften zu verbessern, die die Atmungskapazität unterstützen, z. B. Gleichgewicht, Rumpfkraft und Gesundheit des unteren Rückens [161]. Ein großer Muskel, das Zwerchfell, unterstützt potenziell die Verstärkung gesunder myogener Bahnen, die mit Entzündungen, Fibrose, psychischer Gesundheit und kardiovaskulärer Gesundheit zusammenhängen. Daher werden Zwerchfellstrategien mit mehreren Auswirkungen auf die Gesundheit bei entzündlichen und kardiopulmonalen Erkrankungen zunehmend untersucht, z. B. Singen für die Lungengesundheit [162,163,164], yogische Atmung, Tai Chi [49,50,51,165] sowie einige Yoga- und Tanztechniken [166]. Diese Praktiken kultivieren gesündere Atemmuster und eine höhere Effizienz und tragen damit insgesamt zur Fitness bei.

8. Schlussfolgerungen

Die vom Arzt initiierte Beeinflussung der HRQoL hängt von patientenzentrierten Werten ab. Die Möglichkeiten sind grenzenlos und haben potenziell tief greifende Auswirkungen. Patientenzentrierte Strategien müssen keine großartigen Interventionen oder heroischen operativen Veränderungen sein, um eine sinnvolle Wirkung zu erzielen. Authentisches Zuhören und das Anerkennen des Leidens durch den Arzt fördert die Motivation und die Eigenverantwortung des Patienten und hilft dem Arzt, Schlüsselsymptome zu erkennen - unabhängig davon, ob es sich um körperliche oder psychische Symptome handelt - und das Ausmaß, in dem sie die HRQoL beeinträchtigen. Patienten sind Partner in der Forschung, der Politikgestaltung, der Bildung und der Unterstützung ihrer eigenen Gesundheit und der Gesundheit anderer Patienten - alles andere ist ein veraltetes Paradigma der Patientenversorgung.

Symptome sind eine wichtige Triebkraft für Beeinträchtigungen und HRQoL. Die Identifizierung von Symptomen ist ein Tor, das zahlreiche Möglichkeiten zur Verbesserung der HRQoL und anderer wichtiger Gesundheitsergebnisse aufzeigt. Ein Kliniker, der das breite Spektrum der Sarkoidosemanifestationen und -symptome sowie die Vielzahl möglicher damit verbundener Ursachen kennt, ist besser in der Lage, die wahrscheinlichen Ursachen sorgfältig abzuleiten und zu klären. Kritisches Denken braucht Zeit, trägt aber dazu bei, Fehldiagnosen zu vermeiden, die Diagnosezeit zu verkürzen, Patienten vor schlechten Ergebnissen zu schützen und das Vertrauen der Patienten in den Arzt zu stärken. Alles Faktoren, die sich auf die HRQoL auswirken.

Ein einladendes, komfortables und sicheres Umfeld und eine engagierte, patientenzentrierte Kommunikation sind entscheidend dafür, wie Patienten ihre Behandlung wahrnehmen und sich in sie einbringen. Instrumente wie Checklisten, SDM und patientenbezogene Messungen bieten Klinikern vielseitige Unterstützung bei der Untersuchung und Verbesserung der HRQoL. Sie können nicht nur zur einfachen Erkennung und Intervention eingesetzt werden, sondern auch zur Kommunikation über Veränderungen der Symptombelastung und der Krankheitsmeilensteine, zur Erfassung der Krankheitsaktivität, um das vom Patienten berichtete Krankheitsverhalten im Laufe der Zeit aufzuzeichnen, und zur Entwicklung von Aktionsplänen zur Vermeidung wiederkehrender Komplikationen.

Das Erkennen und Vermeiden von medikamentenbedingten Symptomen und Komplikationen sowohl für kurz- als auch langfristige Gesundheitsergebnisse und unnötige Behinderungen, insbesondere im Hinblick auf

Glukokortikoide, ist ein wichtiger Einflussfaktor auf die HRQoL. Der sparsame und umsichtige Einsatz von Glukokortikoiden mit dem Einsatz von steroidsparenden Behandlungsalternativen gegen Sarkoidose wird von den Autoren als proaktive HRQoL-Maßnahme unterstützt.

Tabelle 8 enthält eine vorläufige Forschungsagenda zur Untersuchung oder Entwicklung eines breiten Spektrums von HRQoL-bezogenen Korrelationen, Untersuchungen und Interventionen. Müdigkeit, das am häufigsten als behindernd identifizierte Symptom, und auch das heterogene Konzept der Sarkoidose-„Schübe“ erfordern dringende Aufmerksamkeit, um zwischen Ursache, Komplikationen, Art und sicheren Interventionen zur Genesung zu unterscheiden. Die Entwicklung patientenbezogener Messgrößen, wie z. B. Patient Engagement Measures (PEM), wird zur Offenlegung spezifischer Selbstmanagementfähigkeiten beitragen, wodurch die Ausbildung und die Fähigkeiten der Patienten gestärkt werden können, was eine wichtige Strategie zur Verbesserung der HRQoL darstellt. Darüber hinaus ist die Entwicklung einer Messung der Patientenerfahrung (PREM) bei Sarkoidose geplant, die dazu beitragen wird, die Patientenzentriertheit der Kliniken auf lokaler, regionaler und nationaler Ebene zu bewerten und zu steuern. Gesundheitliche Ungleichheiten sind nach wie vor ein zentraler ungedeckter Bedarf zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung und der Überlebensrate. Darüber hinaus kann die Entwicklung und Erprobung von Kommunikationsprotokollen und formalen Checklisten zur Unterstützung der klinischen Praxis bei dieser sehr komplexen Krankheit Lücken in den vielfältigen Disparitäten schließen und die Versorgung von Menschen mit Sarkoidose verbessern.

Tabelle 8. Forschungsagenda für Sarkoidose-bezogene HRQoL.

Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator (kostenlose Version)

SARKOIDOSE
SELBSTHILFE





diagnostics



Review

Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Sarcoidosis: Diagnosis, Management, and Health Outcomes

Lesley Ann Saketkoo, Anne-Marie Russell, Kelly Jensen, Jessica Mandizha, Jinny Tavee, Jacqui Newton, Frank Rivera, Mike Howie, Rodney Reese, Melanie Goodman et al.

Special Issue

Diagnosis and Management of Sarcoidosis

Edited by
Dr. Claudio Tana



<https://doi.org/10.3390/diagnostics11061089>

Review

Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Sarcoidosis: Diagnosis, Management, and Health Outcomes

Lesley Ann Saketkoo^{1,2,3,4,*}, Anne-Marie Russell^{5,6,*} , Kelly Jensen^{1,4,7}, Jessica Mandizha⁸, Jinny Tavee⁹, Jacqui Newton¹⁰, Frank Rivera^{11,12} , Mike Howie^{10,13}, Rodney Reese^{11,12,14}, Melanie Goodman¹⁵, Patricia Hart¹⁶, Bert Strookappe^{17,18} , Jolanda De Vries^{19,20}, Misha Rosenbach²¹, Mary Beth Scholand²², Mathew R. Lammi^{1,2,3} , Marjon Elfferich^{17,18}, Elyse Lower²³, Robert P. Baughman²³, Nadera Sweiss²⁴, Marc A. Judson²⁵ and Marjolein Drent^{18,26,27} 

- 1 New Orleans Scleroderma and Sarcoidosis Patient Care and Research Center, New Orleans, LA 70112, USA; kjensen1@tulane.edu (K.J.); mlammi@lsuhsc.edu (M.R.L.)
- 2 Comprehensive Pulmonary Hypertension Center and Interstitial Lung Disease Clinic Programs, University Medical Center, New Orleans, LA 70112, USA
- 3 Section of Pulmonary Medicine, Louisiana State University School of Medicine, New Orleans, LA 70112, USA
- 4 Tulane University School of Medicine, Tulane University, New Orleans, LA 70112, USA
- 5 College of Medicine and Health, University of Exeter, Devon EX1 2LU, UK
- 6 Imperial College Healthcare NHS Foundation Trust, London W2 1NY, UK
- 7 Department of Internal Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR 97239, USA
- 8 Respiratory Medicine, Royal Devon and Exeter Hospital NHS Foundation Trust, Exeter EX2 5DW, UK; jessica.mandizha@nhs.net
- 9 Department of Neurology, National Jewish Health, Denver, CO 80206, USA; taveej@njhealth.org
- 10 Sarcoidosis UK, China Works, Black Prince Road, London SE1 7SJ, UK; jacquijnewton@gmail.com (J.N.); mikesarco73@gmail.com (M.H.)
- 11 Foundation for Sarcoidosis Research, Chicago, IL 60614, USA; fjr311@gmail.com (F.R.); rreese1956@gmail.com (R.R.)
- 12 National Sarcoidosis Support Group, Stronger than Sarcoidosis, New York, NY 11727, USA
- 13 CGI UK, Space Defense & Intelligence (Cyber Security Operations), London EC3M 3BY, UK
- 14 Sarcoidosis Awareness Foundation of Louisiana, Baton Rouge, LA 70812, USA
- 15 New Orleans Sarcoidosis Support Group, New Orleans, LA 70112, USA; nosarcoidosis@gmail.com
- 16 iHart Wellness Holistic Approach to Sarcoidosis Certified Health & Wellness Coach, International Association of Professionals, New York, NY 11727, USA; pebhart@gmail.com
- 17 Department of Physiotherapy, Gelderse Vallei Hospital, 10, 6716 RP Ede, The Netherlands; strookappeb@zgv.nl (B.S.); marjon.elfferich@hetnet.nl (M.E.)
- 18 ildcare Foundation Research Team, 6711 NR Ede, The Netherlands; m.drent@hetnet.nl (M.D.)
- 19 Admiraal de Ruyter Hospital (Adrz), 114, 4462 RA Goes, The Netherlands; jolanda.devries@adrz.nl
- 20 Department of Medical and Clinical Psychology, Tilburg University, 5037 AB Tilburg, The Netherlands
- 21 Cutaneous Sarcoidosis Clinic, Department of Dermatology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA; Misha.Rosenbach@pennmedicine.upenn.edu
- 22 Division of Pulmonary Medicine, Interstitial Lung Disease Center, University of Utah, Salt Lake City, UT 84132, USA; scholand@genetics.utah.edu
- 23 Department of Medicine, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, OH 45267, USA; lowere@ucmail.uc.edu (E.L.); BAUGHMRP@ucmail.uc.edu (R.P.B.)
- 24 Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL 60612, USA; nsweiss@uic.edu
- 25 Division of Pulmonary Medicine and Critical Care, Albany Medical College, Albany, NY 12208, USA; JudsonM@amc.edu
- 26 Interstitial Lung Diseases (ILD) Center of Excellence, Department of Pulmonology, St. Antonius Hospital, Koekoekslaan 1, 3435 CM Nieuwegein, The Netherlands
- 27 Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Health and Life Sciences, Maastricht University, 40, 6229 ER Maastricht, The Netherlands
- * Correspondence: lsaketkoo@tulane.edu (L.A.S.); a.russell4@exeter.ac.uk (A.-M.R.)



Citation: Saketkoo, L.A.; Russell, A.-M.; Jensen, K.; Mandizha, J.; Tavee, J.; Newton, J.; Rivera, F.; Howie, M.; Reese, R.; Goodman, M.; et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Sarcoidosis: Diagnosis, Management, and Health Outcomes. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1089. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061089>

Academic Editor: Claudio Tana

Received: 30 April 2021

Accepted: 2 June 2021

Published: 15 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Health-related quality of life (HRQoL), though rarely considered as a primary endpoint in clinical trials, may be the single outcome reflective of patient priorities when living with a health condition. HRQoL is a multi-dimensional concept that reflects the degree to which a health condition interferes with participation in and fulfillment of important life areas. HRQoL is intended to capture

the composite degree of physical, physiologic, psychological, and social impairment resulting from symptom burden, patient-perceived disease severity, and treatment side effects. Diminished HRQoL expectedly correlates to worsening disability and death; but interventions addressing HRQoL are linked to *increased survival*. Sarcoidosis, being a multi-organ system disease, is associated with a diffuse array of manifestations resulting in multiple symptoms, complications, and medication-related side effects that are linked to reduced HRQoL. Diminished HRQoL in sarcoidosis is related to decreased physical function, pain, significant loss of income, absence from work, and strain on personal relationships. Symptom distress can result clearly from a sarcoidosis manifestation (e.g., ocular pain, breathlessness, cough) but may also be non-specific, such as pain or fatigue. More complex, a single non-specific symptom, e.g., fatigue may be directly sarcoidosis-derived (e.g., inflammatory state, neurologic, hormonal, cardiopulmonary), medication-related (e.g., anemia, sleeplessness, weight gain, sub-clinical infection), or an indirect complication (e.g., sleep apnea, physical deconditioning, depression). Identifying and distinguishing underlying causes of impaired HRQoL provides opportunity for treatment strategies that can greatly impact a patient's function, well-being, and disease outcomes. Herein, we present a reference manual that describes the current state of knowledge in sarcoidosis-related HRQoL and distinguish between diverse causes of symptom distress and other influences on sarcoidosis-related HRQoL. We provide tools to assess, investigate, and diagnose compromised HRQoL and its influencers. Strategies to address modifiable HRQoL factors through palliation of symptoms and methods to improve the sarcoidosis health profile are outlined; as well as a proposed research agenda in sarcoidosis-related HRQoL.

Keywords: sarcoidosis; quality of life; symptom burden; symptom distress; shared decision making; patient-centeredness; patient centered care; mindfulness; exercise; physical activity

1. Introduction

Sarcoidosis is a phenotypically heterogeneous, systemic disease of unknown etiology characterized pathologically by the presence of non-caseating granulomas in one or multiple organs. The presentation of sarcoidosis is highly variable. Though sarcoidosis potentially resides in any organ and most commonly recognized with pulmonary, cutaneous, ophthalmologic involvement; neurologic, cardiac, gastrointestinal, hepatic, and renal involvement are likely under-recognized. The presence of granulomas may be silent or cause severe or life-threatening organ dysfunction resulting in multiple and diverse symptoms that impair physical function and psycho-social realms of function due to direct effects of disease or treatment effects. Sarcoidosis-related impairments can impede routine activities of daily living (ADLs) and disrupt critical life areas: work, family, and social/leisure; and also impact psychological well-being.

When relying predominantly on positive biomarkers, radiologic, and physiologic testing to guide treatment, a patient's physical, psychological, and cognitive impairment in sarcoidosis can often be overlooked by clinicians [1,2]. Clinician-recognition that "absence of evidence does not mean evidence of absence", especially when PET/CT is not available, is crucial in considering patient history. It should be acknowledged that sarcoidosis patients prioritize quality of life issues over most objective clinical tests to assess their disease [1,2].

Health-related quality of life (HRQoL), though rarely a primary endpoint in clinical trials, may be the single outcome most reflective of patient priorities when living with a health condition [3]. HRQoL is a multi-dimensional concept that reflects the degree to which one's health condition impairs the ease with which one is able to interface with crucial areas of life activity: making a living, engaging with loved ones, and pursuing life's interests [4]. Health status, or physical function, is only one component of HRQoL, and therefore measures that are specific to health status/physical function do not measure the extent of HRQoL [5]. HRQoL reflects how important life areas are enhanced or diminished by the health condition, treatment, and environmental influences. Adopting, cultivating, and advocating for patient-centered approaches throughout all aspects of healthcare de-

lively, naturally address and augment HRQoL as experienced by the patient and their family [6]. HRQoL in sarcoidosis is an expansive topic; this chapter is meant to serve as an abbreviated ‘reference manual’ to cultivate familiarity with HRQoL aspects amenable to intervention, develop an approach to assessing HRQoL, and consider a preliminary research agenda in sarcoidosis-related HRQoL.

2. Health-Related Quality of Life (HRQoL)

The evolution of health paradigms has evolved to recognize that physical, social and psychological health are inextricably inter-influential. This is outlined as the Bio–Psycho–Social Model of Health (Figure 1) [7]. HRQoL captures the composite impact of symptom burden, patient-perceived disease severity, treatment side effects, and healthcare interactions on physical, psychological, and social well-being as well as the degree of ease with which one is able to participate in important life areas (family, work/school, social, hobbies).

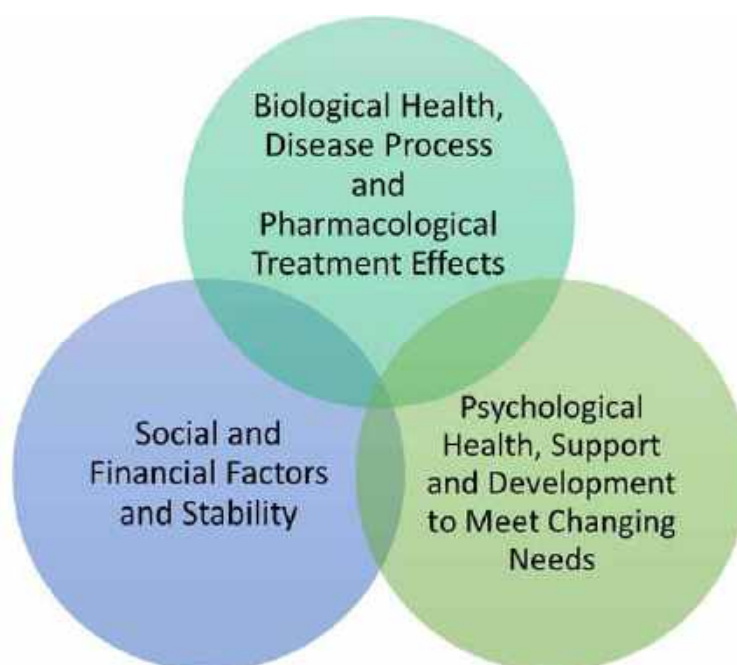


Figure 1. Bio–Psycho–Social Model. The optimization of health outcomes addresses the importance of psychological and social influences on the biological disease process; as well as how the biological disease process impacts essential life areas. (Courtesy of LA Saketkoo, with permission, rights reserved).

Though increasingly recognized for its importance of what is meaningful to patients, it has remained problematic to incorporate HRQoL issues seamlessly within the clinician-centered medical management paradigm [1,8,9]. The complexity of interpreting multiple domains that comprise HRQoL, e.g., physical, social, mental, cognitive, and spiritual, alongside so-called standard ‘objective’ measures of health status, largely remain a challenge for western medicine, to find a practical actionable approach. Further, ‘objective’ disease assessments may not correlate with reported symptomatology nor impaired HRQoL.

HRQoL can be favorably or negatively (Figure 2) influenced by [10]:

- *Personal factors* include a patient’s intrinsic potential for adaptability and coping behavior, length of time living with a condition, increasing familiarity with self-management strategies for symptoms and impairment;
- *Environmental factors* include the extent of family support, financial resources, as well as assistive aids, devices, or techniques that improve physical, mental, or emotional

function. This includes access to care and expressly, in the case of sarcoidosis, access to clinicians with sufficient knowledge of sarcoidosis [8];

- *Symptom burden* includes disease-related symptoms and impairment, medication side effects [11], and the psychological impact of living with the health condition.

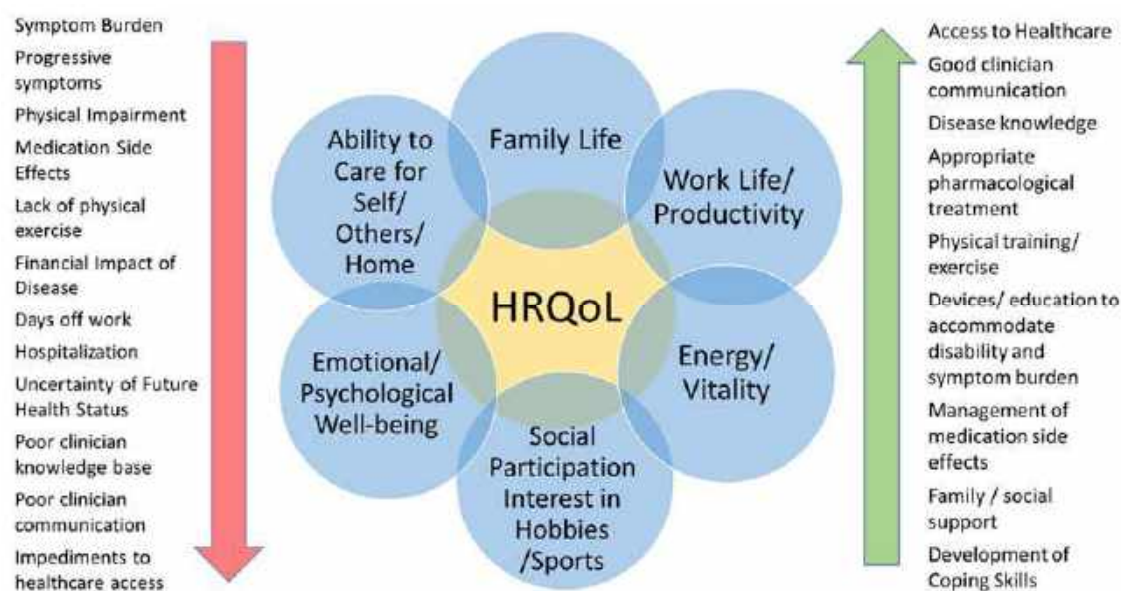


Figure 2. Core components of HRQoL with factors that augment HRQoL on the right or factors that diminish HRQoL on the left (courtesy of LA Saketkoo, with permission, rights reserved).

Any of these areas can be influenced by clinician-initiated interventions; the need for which generally increases in complex diseases, such as sarcoidosis [1,8,9].

2.1. Symptom and Impairment Burden

Symptom distress has been shown to have an inverse relationship with both HRQoL and survival (Figure 2). This relationship has been well-studied in numerous health conditions, demonstrating that lower physical function and HRQoL may be important predictors of worse health independently of traditional objective disease severity measures [12–17]. A number of life-threatening conditions have demonstrated that HRQoL is predictive of mortality independent of objective severity parameters, such as tumor size, vascular events, or organ damage scores; and higher HRQoL scores are associated with survival [14,15,17]. Across oncological diseases, symptom distress, predictably, was an impediment to HRQoL and survival. While interventions to decrease symptoms and symptom distress appeared to extend survival [18–21]. The clinician cognizant of the diverse potential impairments in any health condition is in a better position to increase a patient’s HRQoL status.

However, the clinician who is current on the expanse and complexity of sarcoidosis care, is also better able to gauge the likelihood from where symptoms arise along the *disease activity* < — > *damage trajectory* (Figure 3), leading to prompt recognition, diagnosis, and prevention of the HRQoL diminishing health occurrences reported by patients [1,8,9,11]. These include misdiagnosis, missed opportunities for treatment, avoidance of common disease, and medication related complications, e.g., hypercalcemia/vitamin D over-supplementation, sun protection, etc. This also encompasses pharmacological and non-pharmacological palliative measures warranted to overcome the confines of irreversible damage, such as diuresis for heart failure in non-active cardiac sarcoidosis or enlisting physical, respiratory, or occupational therapy to augment function in disability resultant damage from non-active neurosarcoidosis or pulmonary fibrosis [1,8,9,11].

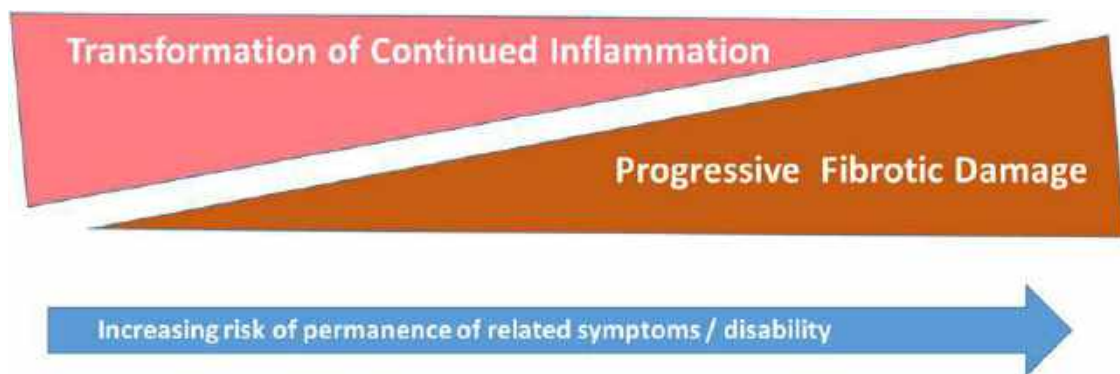


Figure 3. The trajectory of unremitting, ongoing inflammation in relation to tissue damage and reversibility of symptoms. (Courtesy of LA Saketkoo, with permission, rights reserved).

Being a heterogeneous multi-organ system disease, sarcoidosis, is associated with a diffuse array of both reversible (still treatable and unlikely to leave damage with timely treatment) and irreversible (pharmacologically untreatable damage) manifestations. Sarcoidosis may cause symptoms that are organ- and non-organ-related, along with less easily definable or non-specific symptoms, such as fatigue, exercise intolerance, breathlessness, and depressive symptoms, which are of the most frequent physical symptoms experienced by people living with sarcoidosis [22,23]. Critical thinking that considers this wide variation in disease phenotype, symptomatology, and disease behavior, alongside the inverse relationship between treatable inflammation and irreversible fibrotic damage (Figure 3), lends itself to interventions that potentially diminish these HRQoL struggles.

The type, number, and severity of physical symptoms are widely variable in sarcoidosis due to the multi-organ system nature of the disease and the various treatments (Table 1), and all cases warrant careful consideration of both pharmacological and non-pharmacological interventions. For each of these factors, treatment approaches hinge upon whether the symptoms are the result of (Figure 3):

- *Sarcoidosis disease activity* clinically suggests granulomatous inflammation impacting health status and, therefore, impairment is potentially reversible with quiescence of disease activity, either through pharmacological treatment or disease self-remission.
- *Sarcoidosis damage* is the damage and scarring left in the wake of prior destructive sarcoidosis inflammation and granulomatous activity; this tissue damage is not irreversible.
- A *combination* or an *overlap* of active disease and irreversible damage; this chronic progressive phenotype suggests reversibility of impairment depends on extent of damage versus treatable inflammatory disease.
- *Treatment-related* effects, complications, or adverse events, e.g., amiodarone thyroiditis resulting from arrhythmia treatment, electrolyte disturbance from diuresis from cardiomyopathy treatment, or steroid-related myopathy, or weight gain, etc. [11,24].
- *Pre-existing and co-existing comorbidity* can confound symptom interpretations and always deserve differential diagnostic attention, e.g., pre-existing hyperthyroidism with presentation with tachycardia in otherwise controlled sarcoidosis, or recent lymphoma mimicking sarcoidosis-like symptoms, even with concomitant granulomatous involvement.
- *Non-sarcoidosis related*, e.g., coronary artery involvement, etc.

Table 1. Symptom burden is the main driver of diminished HRQoL in sarcoidosis. Symptoms in sarcoidosis can be disease or treatment-related. This table provides a tool to recognize symptoms and initiate reasonable investigations as to cause. Symptoms are often ameliorated with management that either targets the cause or institutes supportive measures that relieves impairment. *Of note, it is important to always consider commonplace causes of symptomatology, in addition to sarcoidosis-related causes.*

Category	Manifestation	Source of Disability/Potential Causes to be Investigated
CONSTITUTIONAL	Fevers	Sub-clinical infection, systemic sarcoid
	Weight Loss	Systemic disease, medication-related nausea, depressive symptoms
	Weight Gain	CNS/endocrine involvement, impairment-related deconditioning, GCs
	Fatigue	Anxiety, body pain, DMARDS/GCs, dyspnea, headache, hormonal (e.g., thyroid, testosterone), GC or anxiety-related insomnia, GC or sarcoid myopathy, HF, hypercalcemia, nutritional, OSA, PH, systemic disease
PSYCHOLOGICAL	Insomnia/Poor sleep	Anxiety, body pain, depressive symptoms, dyspnea, GCs, HF, hypercalcemia, OSA, periodic leg syndrome, restless leg syndrome
	Anxiety	Dyspnea, impaired coping, GC, hypercalcemia, poor sleep quality, uncertainty about future health/finances, vitamin D dysregulation
	Cognitive impairment	Anxiety, body pain, CNS involvement eye discomfort, GC, fatigue, headaches, hypercalcemia
	Depressed feelings	Anxiety, body pain, cutaneous disfigurement; CNS involvement, fatigue, GCs, hypercalcemia, impaired coping, progressive/irreversible impairment, social isolation, uncertainty about future health/finances, vitamin D dysregulation
NEUROLOGICAL	Seizures	CNS involvement
	Headache	CNS, endocrine or ocular involvement, dyspnea, DMARDS/GCs, hypercalcemia, insomnia, OSA
	Weakness	CNS/spinal cord involvement, fatigue, GC or sarcoid myopathy, or large fiber neuropathy, hypercalcemia
	Falls/Gait imbalance	CNS/spinal cord, involvement myopathy, small and/or large fiber neuropathy involvement
	Numbness/Tingling	CNS/PNS, small fiber neuropathy, hypercalcemia
	Dysautonomia (palpitations, sweating abnormalities, orthostatic intolerance, bloating, constipation, diarrhea)	Hypercalcemia, small fiber neuropathy associated symptoms
OCULAR	Acuity impairment	Glaucoma, medication, ocular muscle or nerve involvement, synechiae, uveitis
	Dryness	Lacrimal gland involvement, medication related
	Pain, pressure	Glaucoma, uveitis; CNS, lacrimal gland or sinus involvement,
	Tearing	
OTOLARYNGOLOGICAL	Sinus congestion	GC/DMARD related infection; sarcoid sinus involvement
CARDIAC	Dyspnea, exercise intolerance, palpitations	Conduction abnormalities, HF, hypercalcemia, PH
PULMONARY	Dyspnea, cough, exercise intolerance	Infection, ILD, PH
GASTROINTESTINAL	Dyspepsia	GC/DMARD related
	Nausea, vomiting	CNS, GC/DMARD related, hypercalcemia, renal calculi
ENDOCRINE	Fatigue	Testosterone, thyroid-related, sarcoid or treatment related hyperglycemia, SIADH
	Bone fracture	Systemic disease, GCs, primary or secondary osteoporosis, hormone deficiency
	Weight gain/loss	hypothalamic involvement, inflammation, GC-related
DERMATOLOGICAL	Disfigurement	Dyspigmentation, lupus pernio, facial lesions
	Pruritus	Lesion-related, medication-related
	Pain	Erythema nodosum, ulceration, deep subcutaneous granulomas

Table 1. Cont.

Category	Manifestation	Source of Disability/Potential Causes to be Investigated
MUSCULOSKELETAL		
	Body pain	Boney lesions, joint, hypercalcemia, muscle, neurological, poor sleep
	Bone fracture	See above
	Exercise intolerance	Cardiac or pulmonary involvement (e.g., HF, ILD, PH), Hypercalcemia, Muscle weakness, Deconditioning, Underlying Infection
	Myopathy/Myalgia	Sarcoidosis or GC related
	Weakness	CNS or muscle involvement

Causes of disability and diminished health-related quality of life with preliminary amelioration strategies reported in literature (in sarcoidosis or other conditions) DMARDS: disease modifying anti-rheumatic drugs; GC: glucocorticoids; HF: heart failure; ILD: interstitial lung disease; OSA: obstructive sleep apnea PH: pulmonary hypertension; PNS: peripheral nervous system SIADH: syndrome inappropriate secretion of anti-diuretic hormone.

In summary, consideration of symptoms in sarcoidosis requires (a) robust critical thinking, and (b) always keeping in mind that though symptoms that are perceived as mild from a clinical perspective, may be of significant distress to patients in order to have a beneficial impact on HRQoL.

2.2. Participation

Participation is the ease with which a person is able to interface with important life fulfillment areas such as work/education, family, social and leisure. Symptoms distress, whether physical, non-specific, or psychological can impede to varying degrees. Improvements in symptom distress and reduction of impairment can lessen this struggle and hopefully restoring ease at work and family. When symptoms/impairment are not modifiable with treatment or assistive devices, then expectations of in that life area, e.g., work or household, may need temporary or more long-term adjustment.

2.2.1. Work Life

Work ability/productivity is a composite concept of presenteeism (being present for work, versus absenteeism) and performance and provides a robust example of bio-psycho-social convergence in sarcoidosis [25]. Several recent studies examined the societal burden of sarcoidosis in terms of work ability and financial cost with average sick days reported as much higher than controls at 30 days yearly, which continues to be much higher than general population at least five years out from diagnosis [26–29]. Sarcoidosis-related absenteeism in one study revealed an averaged 8% income lost yearly [26–29]. These are compounded by unforeseen disease-related financial losses including absenteeism of family for appointments/hospitalizations, travel, medication/healthcare co-pays, and additional costs related to symptom amelioration not covered by insurance (over-the-counter medications, massage, acupuncture, adaptive devices and home/work modifications). These financial hardships are experienced more severely by those already economically disadvantaged [30–32].

Impairment of work productivity or satisfaction adversely impacts several aspects of HRQoL in terms of financial stability, self-worth, family hardship, and workplace community. The degree to which such losses interfere with these dynamics are in turn influenced by these dynamic's intrinsic qualities, such as economic status and availability of disposable income/savings, workplace policies, and co-worker attitudes, hierarchical position, supportive relationships, and even weather [33].

Tackling these issues requires the careful development and systematic implementations of education for patients, families, and employers that include anticipatory guidance on preventive health measures, attention to potential financial changes, solution-driven workplace philosophies, such as work-from-home and sick-day-donation programs; as well as re-structuring of clinical throughputs, such that clinic and diagnostic appointments

are consolidated on single visits to reduce absenteeism, co-pay, and travel costs, along with more robust efforts to develop home therapeutic and health monitoring programs [34,35].

Assessing sarcoidosis-related impact on work ability and quantification of disease burden for disability claims may also impact HRQoL. Sarcoidosis patients may experience disease severity and disability beyond the assessment protocols and measures used to assess disability claims [25], e.g., lung function appears to be preserved, yet fatigue and cognitive failure present strong limitations on work productivity. Lung function test results should not be considered the only reliable criterion for disability assessment. However, since the COVID-19 pandemic, the medical and employment worlds are being forced to recognize and accommodate the potential long-term debilitation as a reality also in other chronic conditions, such as sarcoidosis [8].

2.2.2. Family

As information on HRQoL in sarcoidosis becomes more available, characterization of family and social impact are likely to emerge. Extrapolating from available investigations of family and social impact in other health conditions is reasonable. Symptom burden (pain, fatigue, dyspnea, nausea, depression, anxiety) often interferes with ability to connect with and engage in pleasure, responsibilities and easy communication with our loved ones.

While central nervous system (CNS) involvement is recognized to interfere with neuro-hormonal aspects of sexual activity, no studies have assessed the impact of sarcoidosis symptom burden on intimacy. However, fatigue, dyspnea, pain, physical deconditioning, and psychological effects of disease, as extrapolated from other diseases [36], are hypothesized to diminish HRQoL as it relates to seeking and maintaining intimate relationships in sarcoidosis.

2.2.3. Social Life

In terms of social engagement, symptoms such as fatigue, pain, dyspnea, cough, and mobility impairment can create a sense of self-consciousness and isolation [37,38]. Further, in sarcoidosis [39] and other conditions [37,38], lack of public awareness, and sometimes stigma, fuel misunderstanding and isolation. Patients with significant non-specific and 'invisible' impairment internalize cultural stigmas related to 'laziness' and 'will-power', resulting in a downward complex interplay of physical and psychological symptomatology concretizing isolation [2,40].

3. Patient-Centeredness

Clinician-initiated strategies to increase HRQoL begin with an environment whereby a patient feels respected, listened to, and believed, followed by open-minded investigations based on patient history. Subsequent efforts target the patient's report of symptom burden, physical impairment, as well as potential adaptations to home/work participation. This occurs in the context of continued thoughtful consideration of resources at hand, such as other available programs and inter-disciplinary care members, such as occupational or physical therapy.

Patient-centeredness is at the heart of approaches and actions directed toward increasing a patient's HRQoL within the sphere of healthcare delivery. Patient-centeredness broadly translates to patients' voiced priorities, concerns, and perspectives that can guide anything to do with care on large-scale or individual levels. This includes treatment/management, communication, clinical environment, policy and procedures, in addition to delivery of and access to care. Figure 2 outlines the powerful impact that clinician-related factors have on HRQoL.

Patient-centeredness took hold in the 1960s with patients being viewed as unique human beings rather than cohorts of diseased patients and biological processes being of partial relevance to the health equation, namely the psychosocial context with HRQoL the concept to be measured [41]. Further, the expertise of patients and their evolution

into a decision-making partner, in clinical, research and policymaking arenas, is gaining increasing value, as evidenced by large shifts in national healthcare policies [42].

However, in sarcoidosis, very scarce literature describes patient perspective of disease, treatment, HRQoL and the extensive difficulties of navigating and being heard within the healthcare systems, which is largely perceived lacking knowledge of current sarcoidosis care [8,9]. Eight inter-related principles essential to patient-centered care [43] are defined by The Picker Institute and integrated into the NHS Patient Experience Framework (Figure 4).

- Respect for patients' values, preferences, and expressed needs;
- Coordination and integration of care;
- Information, communication, and education;
- Physical comfort;
- Emotional support and alleviation of fear and anxiety;
- Involvement of family and friends;
- Continuity and transition;
- Access to care.

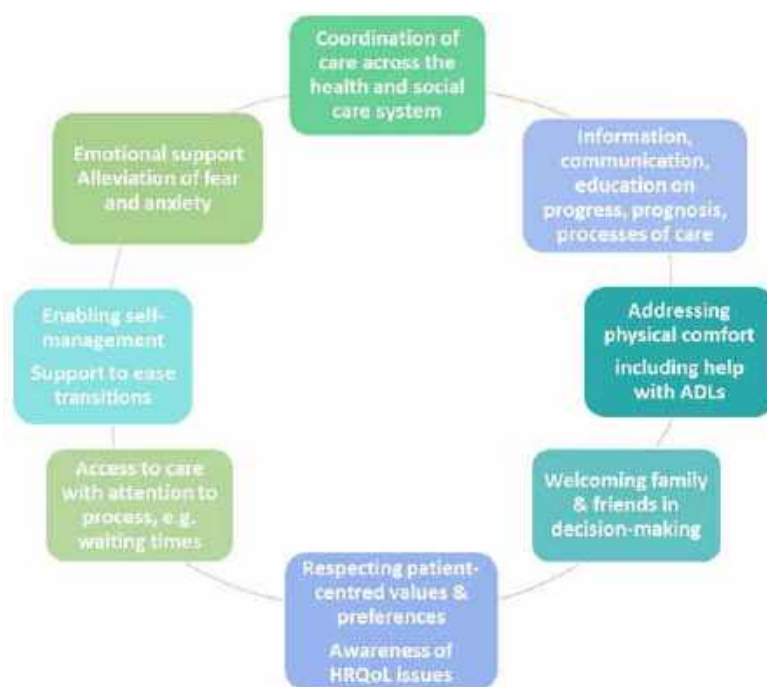


Figure 4. Inter-related principles of patient-centeredness. Modified from Department of Health NHS Patient Experience Framework NHS National Quality Board (NQB) 2011 Gateway reference number 17273 (Public Access Diagram, with unrestricted permission).

Additionally, attention to cultural and spiritual differences in care discussions may be a key patient-centered factor in health outcomes [8,44].

3.1. Patient-Centered Environments

The baseline stress that comes with serious illnesses significantly impacts health outcomes. Beyond this stress, patient/family stress is compounded by a myriad of logistical and financial burdens, such as transportation, work absenteeism for patients and family members, appointment conflicts, and health insurance challenges. Telehealth, where appropriate, for home-based or work-based appointments and integration of home-based testing, e.g., spirometry, oximetry, electrocardiogram etc. [34,35], can offset multi-factorial burdens on patients/family members.

The clinical environment can either perpetuate further stress or be a source of reassurance and *stress-reduction* for the patient/family. Noise, complicated navigation between

service points, difficult parking/transportation, over-crowding, unpleasant odors, and harsh or too dim lighting, are environmental stressors on patients and their families. Patient-centered environments support ease of navigation, appointments, procedures, and provide safe, physically comfortable, and welcoming atmospheres with natural light, green spaces, and vegetal life where possible, as well as floral, herbal, or woody natural fragrances [45,46]. Patient-centered environments make people feel happy and repeatedly demonstrate benefits on health outcomes [47]. These outcomes include shorter hospitalizations, reduced post-surgical complications, and the need for pain medications; improved surgical outcomes, depression, and cognition; as well as increased hospital revenue and employee productivity [47,48]. Large structural changes are not required to be effective; simple beautification and logistical strategies, such as clear sign-posting, friendly and helpful staff, etc., make big differences to patient/family perceptions of care.

Stress-relieving education (see section below) and the support of integrative approaches (e.g., meditation, healthy diet, exercise, tai chi, yoga, singing) [49–51] in the clinical environment through on-site programs or apprising patients of integrated opportunities for stress-reduction set a caring tone. Supporting these concepts as a routine part of the clinical environment, result in favorable health outcomes and improve staff well-being.

3.2. Communication

Regardless of the type or severity of an HRQoL factor, clinician communicated recognition of patient/family suffering and potential isolation, can provide the support patients/family need to initiate self-motivated modifications [52,53]. Thus, small simple gestures of communications can have a powerful impact on patients/families.

3.2.1. Trauma-Informed Patient Communication

Professional societies and initiatives are promoting the adoption of trauma-informed/sensitive practices in all patient-care [54]. This promotion acknowledges that trauma—whether related to sexual, racial, or the trauma of having a rare complex disease—exists [55,56], is pervasive, and is predominantly not recognizable. It also acknowledges that the propensity for inadvertent medicalized re-traumatization is common and, therefore, trauma-informed patient care [57] should prevail as a baseline communication strategy. Trauma-informed care is simply a commitment to respect, compassion, safety, and patient empowerment [58]. It characterizes a patient-centered relationship built upon compassionate principles as guided by the six simple trauma-informed practices [52,53,59]:

1. Safety;
2. Trustworthiness and transparency;
3. Peer support;
4. Collaboration and mutuality;
5. Empowerment and choice;
6. Cultural, historical, and gender considerations.

Medical training supports these concepts; however, upholding these principles are vulnerable to the rapid erosion into unconscious bias as time- and revenue-based pressures compete with authentic humanistic communication. The presence of a respectful, compassionate clinical relationship is a powerful alliance that can help lift a veil defeatism and reveal potential and hopefulness [54]. This strength of compassionate communication appears to be true in the context of acknowledged poor prognoses [52,53].

3.2.2. Shared Decision-Making

Shared decision-making (SDM) is one of the most integral practices to patient-centeredness. Sarcoidosis, being a complex disease in terms of manifestations, symptomatology, and coincident medications, make SDM more demanding on the patient–clinician dyad. In shared decision-making, clinicians share in the process, but final decisions belong to the patient.

The role of the clinician is to convey, as much as possible, all the elements that are known and unknown, and to assist the patient in navigating through the information that will support them in making the best decisions according to their priorities and preferences. The respectful support of the clinician in this process is tied to patient well-being [39,60], confidence in and adherence to treatment, and improved health outcomes [39].

Shared decision-making assesses risks of testing and treatments weighed against the benefits in terms of patients' long- and short-term health and wellbeing. Assessment of patient expectations before initiation of treatment, followed by systematic baseline and interval evaluation of how a patient is experiencing the disease, enhance shared-decision making and patient adherence.

Specifically in sarcoidosis, treatment expectations will hinge on formulaic discussions weighing:

$$\begin{aligned}
 & \text{symptomatology/impairment resulting from disease activity versus residual disease damage} \\
 & + \text{risk of serious organ dysfunction versus low or no progression or chance of remission} \\
 & \quad + \text{disease monitoring versus active treatment} \\
 & + \text{anticipated benefit of treatment versus risk of toxicity} \\
 & = \text{preliminary decision}
 \end{aligned}$$

SDM is informed by patient priorities and preferences at that time and, therefore, shared decision-making is a dynamic process overtime. Disease behavior and therapeutic responsiveness and toxicity, along with life circumstances, may shift previously stated priorities and preferences; and as part of the shared decision-making construct, clinicians remain open and responsive to this.

Sarcoidosis skin involvement provides examples reverberant for other areas of sarcoidosis organ involvement of how SDM is pivotal in bridging clinician–patient perception to impact HRQoL:

- Cutaneous sarcoidosis, as an example, could lead to a provider-patient mismatch in terms of disease impact and treatment. In a case of non-facial cutaneous involvement with no other organ involvement necessitating treatment, discussion allows the patient to convey the presence and/or burden of physical symptoms (e.g., pruritus, burning, etc.), and also any psychological impact these symptoms and the cosmetic appearance might have. After the clinician explains treatment options with their benefit vs risk implications (e.g., hydroxychloroquine, topical steroids, etc.), if all symptom factors are none to minimal, the patient may decide to delay treatment in favor of observation; while the patient may opt for treatment if the cosmetic appearance or physical symptom burden is noticeable to them, thus outweighing medication-related side effects or costs.
- In a case of lupus pernio, aggressive treatment is often necessary to achieve adequate disease control (e.g., use of biologic therapy). As patients with this phenotype are often quite impacted by the disease, and typically have extra-cutaneous disease requiring treatment, generally the patient and clinician are aligned in the necessity of treating active disease. However, once active disease has been treated, the clinician may see a lack of active granulomatous inflammation as a satisfactory end result, whereas residual damage in the form of dyspigmentation and scarring may be quite troubling to patients cosmetically and psychosocially. Without discussion, the clinician may fail to recognize that the scarring is causing the patient significant distress (e.g., depressive symptoms, self-esteem). With discussion, the clinician learns of the patient's distress, and is now in a position to provide support via communicating recognition of the patient's distress, psychological support, and considering possible cosmetic interventions (Box 1).

Box 1. Checklist to support shared decision-making (*Courtesy of LA Saketkoo, rights reserved*).

Shared Decision-Making Checklist

- Name the patient's items of concern** as presented by the patient and if possible, which are highest priority
- Ascertain patient's thoughts** on the potential underlying cause/s
- Name the items of concern** from the clinical perspective including short and long-term (e.g., potential progressive damage, associated abrupt complications etc)
- Respond to patient's perceptions** of potential cause in support of & clarifying divergence from patient perceptions. Remain transparent in what is known, unknown, yet to be known and that which requires researching by the clinician
- Name the treatment options available**, including any nonpharmacological with particular attention those suggested by the patient
- Discuss safety, side effects and efficacy** (including anticipated onset) of available therapies and those suggested by the patient
- Assess Patient Expectations of treatment**
- Set Treatment Expectations** including prognosis, anticipated degree of symptom/impairments resolution, cure versus slowing progression, disease activity versus damage

3.3. Family as an Extension of the Patient

Sarcoidosis impacts the family members and/or those who provide an informal caring or supportive role. Caregiver health and well-being directly impacts patient health outcomes [6]. Family members instinctively know their care influences their loved one's health outcomes [61–63]. Family responsibilities can extend beyond assisting with activities of daily living (ADLs), nutrition, organizing and administering medications, managing finances, and dealing with the healthcare system challenges, often while living with anticipatory grief [61–64].

Greater than 90% of caregivers report declining health, depression, with caregiving taking a toll on daily activities, while being plagued emotionally by worry, often about the future, and fearful of their loved one's suffering and death. Sleep loss occurred in 67% because of worrying, helping with personal hygiene or medication, or the need to check on their loved one. Greater than 50% reported caregiving impacting family relationships, work and study, and finances.

These expressions of distress translate to detrimental health outcomes for caregivers and patients [65–67]. Iterative studies identify higher caregiver strain as leading to increased depression, stress and increased mortality. Increased mortality at 63% generally, and at 84% at the highest levels of strain, with 134% increase for cardiovascular events in caregivers over a mere 30-month period. Consistently, studies demonstrate increased caregiver depression as proportional to caregiver strain and increasing cardiovascular mortality.

Depressive symptoms, the perception of being overwhelmed, and poor scores on caregiver scales predict poor caregiver health outcomes. Decreased strain, depression, and adverse outcomes result from targeted interventions, including stress-reduction strategies, education on caregiver strain, anticipatory stress, related depression, as well as empathetic communication [68], providing caregiver with available self-care resources. *Advocacy* for healthcare policy recognizes the financial and physical demands of caring for a loved one, such that practical frameworks might be instituted to support them [69,70].

3.4. Patient Advocacy Organizations

Patient organizations have an important role in education, research, and advocacy. Patient organizations raise awareness about health conditions in the lay and medical communities and targeting education to these populations to impact health outcomes including HRQoL [8]. Patient organizations often are sensitized to and provide educational and other support for situations unique to the disease, disease-related transitions, and areas of greatest concern to patients. Patient organizations, networks, and support groups have the lens of lived experiences that facilitate personal bonds and shared-information

on living that are beyond the abilities of a healthcare team. Patients and their loved ones should be apprised of patient organizations, which can be an integral part of patient and family sustenance.

4. Patient-Centered and HRQoL Instruments

A range of instruments can support the patient, clinician, and researcher in patient-centered processes, some of which we touch upon below. These include:

- *Patient-reported outcome measures* (PROMs) that capture changes in symptoms, health status perception, or HRQoL;
- *Patient-reported experience measures* (PREMs) that identify patient-experienced strengths and weakness of healthcare delivery systems in order to improve the system and thereby, patient experience and HRQoL;
- *Patient engagement* (or *activation*) *measures* (PEMs/PAMs) that assess areas such as disease or medication knowledge, health systems familiarity, or lifestyle awareness, so that patients might receive education or counseling to strengthen self-management skills, and thereby enhance HRQoL;
- *Patient preference measures* supporting patient decision-making or provide data for value-based health economic choices;
- *Clinical checklists* that enhance patient outcomes, through decreasing complications and supporting patient-centered care, all of which increase HRQoL.

4.1. Overview of Assessments in Sarcoidosis

Registries, government, and commercial databases help to estimate crude aspects of disease burden. However, patient-reported measures can provide finer information on both group and individualized levels for epidemiological, procedural, as well as clinical assessment.

PROMs, in particular, are instruments comprised of questions answered by patients either in clinical care or clinical trial settings to (usually) assess symptom burden (e.g., dyspnea, cough, fatigue, or cognition), physical function, health status, or the more expansive construct of HRQoL. PROMs are considered to be either ‘generic’ or ‘disease-specific’. Disease-specific measures are those that have been developed to capture information uniquely relevant to a particular health condition.

Generic measures are used and validated across a wide variety of health conditions and even general or healthy populations. Commonly used generic PROMs include the SF-36, EQ-5D, or PROMIS. Generic HRQoL measures can be used alone when disease-specific measures are not yet available, or alongside disease-specific measures to provide construct validity. Generic measures are also used to compare HRQoL and disease burden between and across various diseases, for example, a comparison of HRQoL between lung cancer and interstitial lung disease (ILD), which can guide allocation of resources and policy or program developments.

Disease-specific measures in sarcoidosis include the Sarcoidosis Health Questionnaire (SHQ) [71], King’s Sarcoidosis Questionnaire (KSQ) [72–74], and the Sarcoidosis Assessment Tool (SAT) [75]. The Fatigue Assessment Scale (FAS) has been repeatedly validated in sarcoidosis, as well as several other health conditions, to assess fatigue. The FAS, KSQ, and SAT all have defined minimal clinically important difference (MCID), making them useful tools in assessing response to disease and interventions [72,75,76]. The KSQ General Health was found to have an MCID of 8, the KSQ Lung Scale of 4, and the Patient Global Assessment Scale of 2, each of these values capturing >90% of the parameters studied. These MCID values also discriminated between changes in other HRQoL instruments. Further assessment tools are discussed below under specific symptoms.

For clinical practice and as an exploratory endpoint in diseases with heterogeneous manifestations, measures, such as Patient Specific Functional Scale (PSFS) [77] and the McMaster Toronto Arthritis patient preference questionnaire (MACTAR) [78], are created individually by patients listing and prioritizing routine concepts most important to them

(e.g., symptom, an activity, or task) to be tracked over time. These are then rated on a pre-determined response scale e.g., VAS or Likert, with careful attention to time reference and wording of response scale. An example of *coughing* being the most troubling symptom, the item might become: 'In the past week, the degree to which cough limits you, 0 being 'not at all' and 10 being 'completely unable to function'. Another example, might be 'In the past week, how able I am to read aloud to my children', 0 being 'no problem reading aloud' and 10 being 'unable to read aloud at all'.

4.2. Patient-Centered Checklists

Checklists provide clinician support with organized frameworks to improve patient comfort, safety, ability and health outcomes while reducing patient suffering through comprehensive assessment and quality assurance measures [79–81]. Further, the quality resulting from comprehensiveness inquiry and management of checklists, fortifies patient/family confidence in their care, strengthening the clinician–patient relationship and thus impacts several HRQoL areas, and reducing clinician burn-out [79–82]. Checklists might be discrete, work in concert with each other, or coalesce to form a master checklist.

A symptom checklist might include disease- or medication-related symptom queries that might spark investigatory or management considerations, e.g., cough, dyspnea, nausea or diarrhea, or extent of physical activity. While a medication checklist might remind the practitioner that glucocorticoids requires screening for co-morbidities, contra-indications, and/or protective measures for, e.g., bone or gastric. Checklists may prompt screening, investigation, or intervention for, e.g., depression or for sleep apnea. The prevention section of a checklist may include vaccination requirements or update of testing, e.g., annual hepatitis B for certain immunosuppressants. Checklists can also become metrics marking incidence, duration, and change over time. Many examples of checklists exist or can be devised and revised over time to improve quality care.

There are two disciplines related to checklists that can have high impact on HRQoL and help clinicians strengthen sarcoidosis diagnostic approach and management. The first is the systematic consideration of the enlisting members of *the multi-disciplinary team*. Through a needs-based holistic assessment, relevant subspecialists, therapists, etc., are engaged to assist in improving targeted aspects of HRQoL. These efforts are supported by fluent communication between team members to promote consistency in treatment strategies.

The second being algorithmic checklists that facilitate *critical examination of the diverse array of symptomatic or functional changes in a patient's health status*. Patients report feelings of frustration, worry and regret where continual and repeated delays in diagnosis are encountered. These feelings are attributed to uninformed decision-making by clinicians, hurried dismissal of symptoms as not being relevant to sarcoidosis or lack of specialist proactivity to coordinate overall sarcoidosis care [8]. Hasty escalation of prednisone by clinicians is a commonly communicated patient experience, in the setting of respiratory changes presumptive of sarcoidosis flare without consideration of other common co-existent entities such as mycotic or mycobacterial infections, pulmonary hypertension or heart failure. At the other extreme, patients report having sarcoidosis complications precipitously dismissed by clinicians as not being sarcoidosis-related, e.g., palpitations as anxiety instead of cardiac sarcoidosis, or headache, and feeling weak in cases of neurosarcoidosis [8]. Patients report erosion of confidence with clinical hastiness, whereas diagnostic errors despite thoughtful investigation are acceptable in a complex disease [8].

4.3. Operationalizing Instruments

Most instruments, or tools, extract only snapshot in time from a continuum of a patient's health condition. How tools or instruments are implemented and interpreted, as well as their limitations, are essential considerations. The intention behind quantifying a patient's health experience and how this information is to be used should be clear and purposeful to both the clinician and patient. Three overarching areas of meaningful use sustaining patient care and being a source of clinician-support:

- (a) As a *detection tool* to disclose the need for medical or other intervention in regards to patient health or environment, e.g., depression screening, severity scores, symptom scales, clinician checklists.
- (b) As a *tracking tool* of symptoms, to mark improvement in patient-designated priorities [77], and other patient-reported measures to be trended over time alongside other scores, e.g., to gauge efficacy of treatment, traditional markers, and historical patient events, e.g., hospitalizations, exacerbations, antibiotic/steroid use; thus, enabling patients and clinicians to identify trends leading up to and to prevent recurrent complications [34,83,84].
- (c) As a *patient–clinician discussion tool*, whereby results provide opportunities to initiate discussions on potential reasons for score changes by the patient followed by the clinician who can then offer additional perspective or clarify any misunderstandings. Further, the psychological, emotional, physical, and intellectual exhaustion and burnout incurred by dedicated clinicians [79–82], can be offset, in addition to checklists, by the framework that PROMs and other tools provide to support difficult discussions regarding milestone health changes, e.g., need for lung transplantation assessment.

5. Common Causes of Symptom Burden in Sarcoidosis

5.1. Psychological Distress

Psychological impact of sarcoidosis is vast and far-reaching [5,85,86], with very high rates of anxiety, depressive symptoms, stress, diminished self-esteem, and isolation [85,87–89]. Severity of disease, respiratory symptoms, multi-organ involvement, and disease chronicity correlate with degree of depression. Regardless of actual disease status, patients who perceive their conditions as severe may suffer from anxiety and depressive symptoms, underscoring importance of clinician communication. True to this concept, 75% of sarcoidosis patients voice a need for patient education that includes the psychological impact of sarcoidosis. Although depressive symptoms are less likely to drive HRQoL impairment over physical impairments, such as fatigue [90], depressive symptoms are treatable through psychological support or medication and, therefore, should be addressed in the clinic [85,87,89].

A sarcoidosis patient is often beleaguered with short-term and long-term uncertainty. Fluctuating symptoms, plans changing due to plummeting energy levels, logistical burdens related to tablet intake or managing oxygen equipment, or whether to attend appointments in the face of unpaid leave create daily anxiety-laden short-term uncertainties causing decisions [3,8,37,38]. Whereas, continuous concerns about survival, work ability, severe disability, as well as financial, family, and home security can become goading long-term uncertainties that plague one's psychological functioning and erode well-being.

Further, patients' psychological distress intensifies with the painful awareness that their illness causes significant worrying and anticipatory grief in their loved ones [6,39], and can impair these relationships [6,8,91]. Thus, patients often strive to minimize the personal impact of their health conditions to protect loved ones [3], but also to preserve independence and self-identity [3,37].

Other sarcoidosis-related symptoms impact mental health in sarcoidosis, such as cognitive dysfunction, pain, pruritus, and disfigurement from cutaneous manifestations, altered appearance from steroid-related striae, acne, Cushingoid features, or weight gain, as well as decline in physical function. Importantly, yet diagnosed neurosarcoidosis, sarcoidosis-related hormonal dysfunction, and elevation vitamin D/calcium levels require consideration. Further, glucocorticoids, as a primary source or through impaired sleep quality, disrupt mental states with swings from mania to depression, dysphoria, cognitive impairment, and even psychosis.

5.2. Cognition

As with fatigue, exercise intolerance, and depressive symptoms, cognitive symptoms related to impaired concentration may persist despite 'objective' diagnostic measures of

sarcoidosis. Cognitive impairment can manifest as problems with memory, attention, and concentration. Cognitive impairment negatively affects medication adherence and other areas of self-management. The Cognitive Function Questionnaire (CFQ) is a global subjective screening tool for cognitive impairment. More than half of patients with neurosarcoidosis report cognitive deficits, compared to one-third of a general sarcoidosis population [92]. Fatigue and small fiber neuropathy play a role in cognitive failure [92], with the presence of cognitive failure being an independent predictor of fatigue [40]. Interestingly, the only factor associated with a significantly higher level of cognition was recent TNF-alpha-inhibition [93]. Again, such findings re-assert the question of sub-radiological and treatable sarcoidosis being present [94]. In addition to optimally suppressing sarcoidosis, psychological interventions that focus on coping, stress reduction, cognitive-behavioral therapy, and mindfulness-based cognitive therapy can support cognitive function.

5.3. Pain

Pain in sarcoidosis is the result of diverse causes or combination of causes; requiring a carefully honed approach to distinguish between qualities of symptom experience that include pain type, trajectory, duration, and other factors, such as current health state and current medications to identify most likely causes. Pain often is compounded with patient frustrations of lack of careful enquiry for treatable causes or because of fear or implications of seeking pain medications. Due to lack of practiced acumen or clinic time, pain without an overt and immediately obvious cause, tends to be dismissed as a hopeless endeavor, not related to sarcoidosis, or, as with many with multi-systems, thrown into the default bin of 'fibromyalgia', which, by definition, is a diagnosis of exclusion [95,96]. The clinician overseeing the sarcoidosis-related health concerns, regardless of primary specialty, bears the responsibility of initiating investigation to identify cause.

Small Fiber Neuropathy (SFN) is most recognized in sarcoidosis for neuropathic pain, paresthesia, allodynia, and temperature sensation dysfunction. SFN-related pain tends to be regional, such as skin involvement. SFN-related chest pain in sarcoidosis, though should be investigated for cardiopulmonary involvement accordingly, occurs with an often described painful, gripping that can restrict chest expansion. However, SFN is much more extensive and includes autonomic dysfunction, hypohidrosis or hyperhidrosis, gastrointestinal disturbances, e.g., diarrhea, constipation or gastroparesis, micturition disturbances, sicca symptoms (dry eyes and/or dry mouth), blurry vision with accommodation problems, hot flushes, orthostatic dizziness, sexual dysfunction, cardiac palpitations/(pre)syncope [94,97]. SFN occurs as frequently as 86% in northern Europe [23]. The SFN Screening List (SFNSL) can be used to both detect the presence of SFN and track SFN changes overtime in follow-up and management with a minimal important difference of 3.5 point [98].

Headache in sarcoidosis requires investigation, and may arise from disease-related events, e.g., CNS, ocular or hormonal complications. Medications can cause general headache symptoms, e.g., glucocorticoids or methotrexate, or poor sleep quality related to glucocorticoids or underlying sleep apnea. Glucocorticoids commonly cause elevated intraocular pressure, beyond normal pressures, and not only cause pain, but can lead to ocular damage. Chronic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use or sensitivity can also produce an aseptic meningitis picture; this may also occur with idiosyncratic reactions to some disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Importantly, a headache can be a sign of systemic infection.

Eye pain in sarcoidosis is often associated with a worrisome disease-related manifestations, e.g., uveitis, glaucoma, optic neuritis, glandular involvement, or medication-related causes. As above for headache, glucocorticoids can increase intraocular pressure creating pain, and both prednisone and biologic agents can increase risk of infection-related ocular complications, such as tuberculosis or zoster. Referred pain or pressure from sinusitis or sarcoidosis sinus involvement can also result in ocular pain.

Facial pain in sarcoidosis can result from multiple causes, including disease- or infection-related trigeminal neuralgia as with zoster or sinusitis; as well as from sarcoidosis-related causes: SFN, cranial nerve, facial bone, or sinus involvement.

Headache and facial pain, especially jaw pain, can also arise from cervical, shoulder, and mandibular muscle tension related to deconditioning, being predominantly sedentary and psychologically high stress levels, which underscores the importance of adhering as much as possible to WHO physical activity recommendations [99].

Bone pain in sarcoidosis can be related to osseous sarcoidosis, which, if not treated early, can result in ongoing and more painful destruction and disability. Glucocorticoids are culprits in osteoporotic fractures and not uncommonly avascular necrosis in sarcoidosis patients.

Joint pain in sarcoidosis can predominate in the feet and ankles, but is also common throughout other joints in the body and often a sign of systemic disease. Patient reports of joint involvement can be related to osseous sarcoidosis. Again, considering a wide differential including infection, other autoimmune diseases, malignancy, and commonplace causes of joint pain, e.g., gout, etc., is in the best interest of the patient.

Skin involvement in sarcoidosis has diffuse presentations and can mimic most other skin conditions. Sarcoidosis-related skin discomfort, in addition to SFN, includes common painful skin manifestations, such as erythema nodosum, panniculitis and, less frequently, painful and/or pruritic cutaneous granulomatous inflammation, and rarely ulcerations. Medication-related skin discomfort, especially with glucocorticoids, includes infections, such as candida, or zoster, skin fragility, tears, and sensitivity.

Other potential pain entities include renal calculi in active, high granuloma volume sarcoidosis phenotypes. As the kidneys strive to prevent calcium homeostasis from tipping into hypercalcemia, upon reaching calcium-secreting capacity, calcium begins to precipitate in the kidneys.

5.4. Fatigue

Fatigue is reported as the most frequent and highly impacting symptom affecting patients with sarcoidosis [2,39]. Fatigue is a multi-dimensional, often multifactorial, symptom; often with overlapping causes. Fatigue crudely falls under mental and physical fatigue under which a spectrum of inter-related facets are considered: cognitive, emotional, motivational, physical, muscular, central nervous system, etc. Fatigue is modulated by numerous physiologic and psychological mechanisms directly and indirectly related to sarcoidosis and other diseases: inflammatory/cytokine, mitochondrial, hormonal, hypothalamic, circulatory, neurological, and psychiatric mechanisms, as well as psychosocial influences. Fatigue in other systemic diseases, such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, are acknowledged to correlate with inflammatory disease activity [100,101]. It is important in sarcoidosis management, to recognize that a myriad of factors drive fatigue and its many components.

5.4.1. Physical Fatigue

Physical fatigue arises from multiple disease-related causes [102]. Patients with pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis report higher fatigue levels than those with solitary pulmonary disease, suggesting an additive impact [103,104]. Systemic inflammatory disease may generate overwhelming fatigue whereby treating the underlying inflammatory condition can provide relief. Suboptimal treatment of sarcoidosis can also result in lingering fatigue, and possibly cognitive dysfunction [94]. Prior active inflammatory disease might result in residual changes to the muscular and vascular infrastructure, potentially resulting in a lower exercise capacity and physical fatigue. Debilitating illness creates a situation whereby, patients increasingly become sedentary and increasingly lose muscle mass and conditioning, leading to weakness and fatigue. For each of these, as discussed below, targeted physical training, can alleviate fatigue. However, decreased muscle endurance or strength can be perceived as 'fatigue'; patients often do not recognize

the presence of sarcoidosis-related or steroid-related myopathy found on PET-CT and/or physical exam.

5.4.2. Other Types and Causes of Fatigue

Pain is a prototypical example of a symptom that can levy both physical and mental types of fatigue as pain impedes physical function and requires mental energy to cope and manage. Sarcoidosis pharmacological treatment can be another source of mental and physical fatigue. Fatigue can also be related to other treatable medication-related side effects, such as nausea, both of which can sometimes be mitigated by adjusting formulation, route, timing, or rate of titration of medication. Other related psychological realms of fatigue can arise from everyday cognitive failure; depressive symptoms, SFN, and dyspnea are identified as positive predictors of fatigue [40]. Anxiety and depressive symptoms potentiate fatigue; chronic fatigue has been successfully treated with cognitive-behavioral therapy.

5.4.3. Assessment and Management Considerations of Fatigue

As above, the FAS, which has both a mental and physical component, is used for both measuring severity and change over time [105], correlates to sarcoid-specific and generic HRQoL measures [106], is available in 21 languages, and can be used in clinical practice and clinical research to quantify and monitor follow-up changes in fatigue [107].

Management of fatigue is essential for enhancing HRQoL in sarcoidosis, and begins with a good history and exclusion of commonplace treatable conditions, such as anemia, coronary artery disease, sleep apnea, etc.; as well as considering sarcoidosis-related culprits, e.g., yet diagnosed pulmonary hypertension, neurosarcoidosis, myopathy, and hormonal dysfunction. Several studies support increasing physical activity and exercise to significantly reduce fatigue and depressive symptoms in sarcoidosis [108–111], with the wearing of an activity tracker greatly influencing patient increase in physical activity and correlative decrease in fatigue levels [112]. Neurostimulants, such as methylphenidate and modafinil, might be useful in select patients.

5.5. Issues of Sleep Quality in Sarcoidosis

Poor sleep quality occurs in as high as 67% of sarcoidosis patients [113] and influences mental health, self-esteem, and inflammation levels [114–119]. As with fatigue, potential causes for impaired sleep quality are multiple in sarcoidosis and impaired sleep may be multifactorial [120], with high incidence of obstructive sleep apnea (OSA), restless leg syndrome, and significant periodic leg movement. Sleep quality worsens with increasing dyspnea [113,114], with worse sleep quality associated with high rates of fatigue, depression, anxiety, and cognitive dysfunction. Excessive daytime sleepiness (>10 Epworth Sleepiness Scale) is extremely common in sarcoidosis, and associated with high levels of fatigue, anxiety, and depression, along with diminished physical function and HRQoL [115]. Further, sleep-disordered breathing and OSA have high prevalence in sarcoidosis, and may be worsened by glucocorticoid treatment [116,120].

Sleep quality and inflammation have a bi-directional interplay [117,118]. Poor sleep quality has been inversely associated with inflammation in many health conditions. Cytokine cascades mirroring those found in active sarcoidosis have been shown to be reduced with improved sleep [117–119]. The triad of sleep quality, inflammation, and exercise is intriguing. Upon muscle contraction, multiple myokine-driven pathways impact inflammation and CNS mediators of anxiety and depression, as well as promotion of restorative sleep [121–126]. Sleep quality may have treatment implications in inflammatory diseases, such as sarcoidosis, with a role for historical assessment and, where applicable, diagnostic follow-up and intervention.

5.6. Cardio-Respiratory Symptoms: Breathlessness and Cough

Cardiopulmonary involvement is a predominant feature of sarcoidosis with significant morbidity and mortality related to interstitial lung disease (ILD) bronchiectasis, obstructive, and infectious lung diseases, as well as pulmonary hypertension. Cardiac decompensation may occur secondarily to sarcoidosis pulmonary manifestations, or from primary sarcoidosis-related myocardial or pericardial disease, or neuronal dysfunction. Breathlessness (dyspnea) is common in sarcoidosis, and correlates with exercise intolerance, diminished HRQoL due to physical impairment, and depressive symptoms [113–115].

In pulmonary sarcoidosis, a disabling inspiratory cough can exacerbate breathlessness [3,37,127–130] and by unconsciously restricting or slowing activity levels to avoid symptoms many patients may not recognize mild–moderate symptoms, but know that they are slower and their activity capacity is less. Musculoskeletal impairments, sarcoidosis-related myopathy, and lower extremity joint involvement restrict activity, also making recognition of cardiopulmonary limitations less apparent. However, when queried with contextual and temporal questions, patients might recognize that overtime they have avoided certain activities, e.g., walking up-slope, bending over, or increased the time to walk a distance or make the bed. Understanding and helping patients name/identify components of impairment improve HRQoL by lifting the vague perception that ‘everything’ is helplessly wrong and by providing a definable target/s for improvement.

With cardiopulmonary conditions, *breathlessness* carries neurophysiologic, cognitive and emotional distress, unlike other exertional breathlessness [131–133]. Patients worry considerably over breathlessness and what being breathlessness at any given moment might signify. This distress surrounding breathlessness hinders life participation and healthful exercise. Patient–clinician discussions conveying reassurance that *breathlessness* and *desaturation* are distinct attributes, to some degree independent of each other, are key to successful, confident patient engagements [3,38,131,132]. Desaturation is a chemical phenomenon; while breathlessness is a complex multi-factorial, multi-dimensional experience that might include deconditioning, anxiety, unhelpful breath patterns in addition to the cardiopulmonary condition, and of itself, breathlessness is not physiologically harmful [132]. For patients who feel fearful or frustrated regarding physical activity, the following reassurance might be provided: ‘*Being physically unfit causes breathlessness and fatigue*’, ‘*Exercise/physical activity helps to increase fitness, exercise also causes breathlessness, but can be done in non-distressing manner to help diminish breathlessness over time*’.

Another pervasive opportunity for intervention in cardiopulmonary symptoms relates to dysfunctional breathing patterns, such as hyperventilating or breath-holding. Patients with underlying cardiopulmonary conditions, may be at higher risk for unhelpful habituated breathing patterns that contribute to neurophysiologic mechanisms super-imposed on the breathlessness sensations of the primary health condition [134]. Breathing pattern disorders and dysfunctional breathing patterns can be successfully re-habituated to more supportive respiratory patterns with practiced breath regulation, afforded by physicalizing the breath through exercise and mindfulness techniques, by using body sensation as anchor for breath stability and strengthening. Handheld fans for breathlessness symptoms work in a similar way, with one’s attention being directed to the cool sensation on the skin, which also stimulates parasympathetic activity, slowing heart and respiratory rate.

5.7. Exercise Intolerance and Muscle Impairment

Exercise intolerance (45%), as well as muscle weakness (prevalence 12–27%) are common in sarcoidosis [102], with many patients suffering from deconditioning and disability. Exercise intolerance is most commonly considered as rooted in a cardiopulmonary disease or deconditioning. However, overlooking other possible causes, often multi-factorial, diminishes management opportunities. Common contributors of exercise intolerance include myopathy, neuromuscular dysfunction, psychological distress, cognitive disorganization, fatigue, glucocorticoid use, and overt or subclinical inflammation. Evaluation of exercise capacity, as well as muscle function (strength and endurance) assessments, are key assess-

ments for severity and extent of treatable disease in symptomatic sarcoidosis patients and, therefore, HRQoL [108].

In sarcoidosis, patients with impaired peripheral muscle strength are more fatigued and demonstrate impaired pulmonary function testing, six-minute walking distance (6WMD), and HRQoL compared with patients without reduced peripheral muscle strength [102,108]. The relationship between decreased muscle strength, exercise limitation, and fatigue in sarcoidosis is not well-understood, but may be explained by multi-factorial skeletal muscle weakness (granuloma, steroid, systemic inflammation, disuse atrophy) combined with a negative vicious cycle of decreasing physical activity and pulmonary function and increasing deconditioning [102,135–137]. ‘Asymptomatic’ myopathy is found in 50–80% of patients with sarcoidosis, whereas clinical symptoms are reported in less than 5%. Myopathic symptoms may be conceivably confused by overlapping fatigue and cardiopulmonary deconditioning. Significant muscle uptake on global PET-CT, suggesting inflammatory myopathic processes, occurs in approximately 12% of patients with sarcoidosis [138], with the remainder of sarcoidosis-myopathy likely being related to non-inflammatory myopathic processes, e.g., steroid myopathy, atrophy, or fibrotic involvement [138].

Pulmonary hypertension (PH) is also under-recognized and, though the true prevalence is unknown, was reported in 6–23% of sarcoidosis patients at rest and in greater than 40% of patients during exercise [139]. The prevalence of PH increases in advanced parenchymal disease portending a significantly worsened prognosis [140]. Underlying, PH may be an occult contributor of exercise intolerance due to both cardiopulmonary and systemic effects of cardiopulmonary compromise on circulation, muscles, and nerves.

Exercise tolerance is often measured by *exercise capacity* or cardiorespiratory endurance or fitness. Muscle is an important organ to sustain this cardiopulmonary fitness as measured by muscle endurance. In clinical practice, several tests are used to evaluate exercise capacity, and can be subdivided in maximal exercise testing (cardiopulmonary exercise test (CPET)) and submaximal exercise testing (six-minute walking test (6MWT)); however, impairment of muscle endurance, rather than momentous exertion of strength, is at the heart of most myopathies, including sarcoidosis-related myopathy. At this time, routine accurate assessments of muscle endurance in sarcoidosis have not been undertaken, but we suggest examining the use of a validated muscle endurance specific assessment, the Functional Index 2 (FI-2) and the FI-3, which examines the endurance of 7 and 3 muscle groups, respectively [141].

The assessment of exercise tolerance, muscle function, physical activity level and exercise engagement, may lead to interventions, such as referral to physical training or exercise counselling that can be pivotal to enhancing HRQoL. Prospective studies are warranted to identify optimal training parameters, duration, frequency, and ways to achieve an optimal long-lasting effect.

6. Medication-Related and Complication-Related HRQoL

6.1. Medication-Related HRQoL

6.1.1. Adverse Outcomes

Management of medication side effects, offers further opportunity to improve HRQoL. Clinician acknowledgement that, although anti-sarcoidosis medication may effectively treat sarcoidosis and thereby improve HRQoL, the side effects of medication may paradoxically worsen HRQoL. Again, if the clinician focuses solely on objective measures of physiologic improvement and lessening of granulomatous inflammation, medication side effects that impair HRQoL may go undetected.

The impact of glucocorticoids on HRQoL and adverse outcomes cannot be overstressed. While in some cases life-saving, glucocorticoids predictably create short-term intolerability and pose long-term risk of lasting detrimental harm to multiple organ systems. Long-term use of glucocorticoids has resulted in reports of multiple and diverse adverse events in sarcoidosis patients on prednisone and similar glucocorticoids [11,24,142–144],

including severe infection, psychosis, insomnia, cataracts, glaucoma, gastrointestinal bleeding, myopathy, hormonal dysfunction, and skin and mucosal fragility [145].

One study demonstrated a significantly worse HRQoL for patients receiving even mild doses of prednisone [11]. This includes weight gain, which was found to be dose related [146]. Across >900 sarcoidosis patients from the UK, U.S., and the Netherlands, the strongest association between a reported side effect and drug use was that of weight gain associated with increased appetite among prednisone use [24]. In addition to obesity, glucocorticoids predictably causing hyperglycemia, hypertension, and obesity are particularly worrisome in populations that are at high risk for cardiovascular morbidity [30–32,144], which, along with other steroid-related complications, have higher impact by race, gender, and economic status. Avascular necrosis, a source of severe pain, disability, and cause for surgery, and low bone density with a fracture, commonly complicate long-term use of glucocorticoids [30–32]. Discussions in the expert community favor elevated BMI, the presence of cardiovascular disease, diabetes, low bone mineral density, prior avascular necrosis, prior gastrointestinal bleeding or ulceration, and psychiatric history as relative contraindications to glucocorticoid use.

Other anti-sarcoidosis medications, if implemented and monitored appropriately, have good safety profiles. The authors employ prednisone judiciously, as dictated by disease severity, and only as a bridge to on-boarding steroid-sparing anti-sarcoidosis treatment, such as methotrexate. This is followed by vigilant proactive tapering of prednisone as the steroid-sparing treatment gains efficacy [30–32,147]. Tables 2–4 outline common adverse events, contraindications, and protective measures with glucocorticoid use.

Table 2. Adverse side effects of glucocorticoids by system. As glucocorticoids are a major contributor to diminishing HRQoL and long-term complications, recognizing the frequent and common adverse side effects of glucocorticoids is essential to a patient’s health and well-being.

Central Nervous System
Steroid induced psychosis
Changes in mood and behavior
Dysphoria
Insomnia
Changes in memory
Cerebral atrophy
Ocular
Glaucoma
Cataracts
Cardiovascular
Hypertension
Dyslipidemia
Thrombosis
Vascular frailty
Gastrointestinal
Peptic ulcer
Gastrointestinal bleeding
Pancreatitis
Hepatic steatosis
Renal
Increased sodium retention
Increased potassium excretion
Endocrine

Table 2. *Cont.*

Central Nervous System
Diabetes mellitus
Weight gain
Cushing's syndrome
Adrenal suppression
Hypogonadism
Male gynecomastia
Musculoskeletal
Osteoporosis
Bone necrosis
Muscle atrophy
Myopathy
Skin
Striae rubrae distensae
Skin frailty and tearing
Delayed wound healing
Glucocorticoid induced acne
Secondary infections, including candidiasis
Perioral dermatitis
Telangiectasia
Skin atrophy
Seborrheic dermatitis
Immune
Reactivation of latent viruses
Increased risk of infection
Immunosuppression
Serious Infection
Candidiasis: oral/cutaneous/vaginal

Table 3. Glucocorticoids are associated with a high level of adverse effects, long-term complications, and disability in sarcoidosis. Thus, inappropriately used and monitored, glucocorticoids can result in greater diminishment of HRQoL, the sarcoidosis disease process itself. This table provides a checklist of preventive measures when using glucocorticoids.

Bone Health [148–150]

Counsel patients about the risk of osteoporosis and screen for risk factors.
 Baseline DEXA scan (for patients anticipated to need glucocorticoids for >3 months).
 Initiation of bisphosphonate for prevention according to American College of Rheumatology guidelines.
 Calcium supplementation is controversial in sarcoidosis and vitamin D supplementation, only if 1,25 dihydroxy is low.
 Counseling on lifestyle modifications—smoking cessation, weight-bearing activities.
 Baseline height as surrogate for vertebral height/compression fracture.

Gastrointestinal [148]

Counsel on gastric protection, take with food, H2 Blocker, or PPI depending on risk level.
 Assess for risk factors for PUD—history of PUD, heavy smokers, heavy alcohol use, age >65 years old, other medications that increase risk of PUD.
 For patients on glucocorticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, start PPI.
 For patients with multiple risk factors for PUD, consider addition of PPI.

Endocrinology [148]

In patients with diabetes, glucose monitoring with sliding scale insulin instructions.
 Consider screening for diabetes—hemoglobin A1C, basic metabolic panel, or fingerstick glucose.
 Monitoring fingerstick glucose or basic metabolic panel in patients.
 Consider prescribing home glucometer for patients on long-term high dose glucocorticoids.
 Monitoring of electrolytes.

Table 3. Cont.

Bone Health [148–150]
Cardiovascular [148]
Baseline lipid panel. Blood pressure monitoring and treatment of hypertension if indicated.
Immunizations [148]
Inquire about vaccination history. Live vaccines should be given 2–4 weeks prior to initiation of glucocorticoids if possible. Administer vaccines according to standard schedule as indicated; withholding live vaccines.
Psychiatric [148]
Inquire about history of neuropsychiatric disease, suicidal ideation, and self-harm. Referral to psychiatrist if indicated. Counsel family members on risk of mood and behavior changes and advise physician if any changes are noted. Dose glucocorticoids in the morning to reduce insomnia. Monitor for insomnia, manage insomnia as needed.
Ocular [148]
Assess for personal and/or family history of glaucoma or cataracts. Obtain baseline ophthalmologic exam for patients who may need long-term glucocorticoid treatment.
Infectious [148]
Consider PCP prophylaxis for patients taking the equivalent of ≥ 20 mg prednisone for ≥ 4 weeks, especially if a second risk factor is present—hematologic malignancy, interstitial lung disease, or use of other immunosuppressant medication. Inquire about infection history and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections, and screen if indicated.

DEXA: dual energy x-ray absorptiometry; PCP: pneumocystis pneumonia; PPI: proton pump inhibitor; PUD: peptic ulcer disease.

Table 4. This table highlights the relative contraindications of glucocorticoid use that frequently result in poor health outcomes and diminished HRQoL for patients. Though limiting glucocorticoid use for all patients is important, the below conditions are critical considerations for treatment alternatives for glucocorticoids. Or if disease severity (e.g., ocular, cardiac, neuro, etc.) necessitates glucocorticoid treatment, close observation with dose reduction, as soon as alternative treatments take effect, is recommended.

Hypersensitivity to any component of formulation
Concurrent administration of live or live-attenuated vaccines
Depression, uncontrolled anxiety, or history of psychosis
History of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleed
Osteoporosis
Current or recent joint infection
Glaucoma/elevated intraocular pressure
Cataract
Diabetes mellitus/uncontrolled hyperglycemia
Uncontrolled hypertension
Elevated BMI/metabolic syndrome
Uncontrolled bacterial or viral infection
Systemic fungal infection

6.1.2. Enhancing Treatment Tolerability

Based on an SDM model of communication, employing anticipatory guidance, vigilant history-taking, and monitoring, along with a combination of ameliorating strategies, can increase adherence and reduce aversion to anti-sarcoidosis treatments. More frequent visits,

or checking in with patients during the initiation of medication, can intercept problems, early strategies, such as temporary dose reduction, drug holidays, dose timing, dose splitting, formulation changes, or concomitant PRN medications to improve tolerability. For example, most patients tolerate methotrexate very well; however, a few patients experience nausea or fatigue. Taking with food helps to reduce nausea symptoms, and if taken with evening meal; nausea/fatigue may not be noticeable during sleep. Splitting the methotrexate dose over two days, switching from oral to self-injection; PRN anti-emetics or modulating concomitant folic acid dosing all may help to mitigate symptoms. In addition to these, mindfulness techniques—the practice of bringing one’s nonjudgmental attention into the present moment usually by connecting with the body’s sensation of the breath—help to minimize the intensity of patient symptom perceptions [151].

6.2. Complication-Related HRQoL

Prevention of complications related to sarcoidosis or its treatment will protect HRQoL status (Table 5). A good proportion of treatment-related complications are mentioned above. Checklists, again, can help navigate patient experience and prevent complications; supplied below are preventive strategies.

- Regularly planned testing for medication toxicity monitoring to ensure avoidance of medication interruption and, at the same time, patient safety [8,152].
- Prescribe sufficient medication, only up until the time for the next toxicity screening test to avoid prolonged use of medication without toxicity check.
- Monitoring and logging prednisone and NSAID dosages and duration to support proactive tapering or transitioning to more sustainable medication options.
- Counseling patients on vitamin D regulation in sarcoidosis to prevent hypervitaminosis.
- Mitigate the risk of serious infection by:
 - Ensuring vaccinations are up to date;
 - Considering antibiotic prophylaxis;
 - Counseling on the best practices, in terms of prevention, e.g., handwashing, masking, etc.
- Counseling on medication-related red flags for complications and preventive measures for each medication.
- Counseling on sunscreen use and sun exposure with certain DMARDs and biologic use [152].
- Supporting exercise as medicine and a stress reduction strategy are expanded upon below.

Table 5. Opportunities for enhancing HRQoL.

Strategies to Improve and Preserve HRQoL
Screening with review of systems; investigate and address other potential sarcoidosis manifestations.
Continually keep in mind that new or worsening symptoms may not be sarcoidosis.
Screening for treatment side effects to improve adherence and tolerability.
Screening for fatigue, assessment, and intervention for predominant causes.
Screening for impaired sleep quality and OSA.
Screening for and treating depression and anxiety.
Ensuring patient health literacy as a priority of treatment.
Essential clinician communication using shared-decision making regarding their interpretation of test results, disease severity, anticipated medication response, and prognosis.
Ascertain, through reflecting back to the patient’s understanding and opinion.

Table 5. Cont.

Strategies to Improve and Preserve HRQoL
Recognition that disease activity may not be reflected in the results of the ‘objective’ tests and that lack of evidence on ‘objective’ testing does not preclude disease activity.
Anticipatory guidance regarding medication side effects.
Encouragement to perceive exercise as medicine, regardless of ability.
Referral for physical training and pulmonary rehabilitation for those with reduced exercise tolerance and unexplained fatigue. Patient engagement depends on their report of debilitation at any given time, as certain types of flares are globally incapacitating.
Publicize patient support group meetings as well as reliable patient education sources.
Preventive strategies for complications of disease or treatment: immunizations; medication monitoring, bone, and gastric protection; prophylactic antibiotic, as appropriate.
Opportunities for patients to learn skills for well-being, such as coping, mindfulness techniques, and organizational skills.

7. HRQoL Self-Management Strategies for Patients and Family Members

As discussed above, in regards to PEMs, patient education about the disease, medications that treat disease, and elements of the healthcare system are essential to motivating engagement, enhancing adherence, and increasing ability to detect and avert potential complications, and therefore protect HRQoL. Making connections with patient organizations, as described above, can provide sustenance to patients and family. Exposure to interventions that, if habituated to some degree into practice, enhance HRQoL through potential amelioration of disease activity, increased fitness, and physical function and enhancing psychological well-being.

7.1. Stress Reduction to Enhance HRQoL

Wellness interventions, such as mindfulness [151], yoga, tai chi, and physical activity can help fortify a patient’s ability to cope more easefully with psychological, physical and with logistical healthcare burdens [49–51]. The myogenic influence, discussed below in Section 7.2., and other activities that reduce the stress response, induce diffuse physiologic activity, of which vagus nerve stimulation and conditioning is an important component that sets in motion multi-faceted mechanisms within cardiopulmonary, immune system, brain, and central nervous system, and cultivated gastrointestinal responses. Over time, these practices make it easier to engage and prolong this parasympathetic-driven relaxation response. As an example, with reduced stress response, the myocardium relaxes in response to parasympathetic drive, with heart rate slowing that, over time, leads to strengthening heart rate variability. While chronic stress shortens chromosomal telomeres associated malignancy, autoimmunity and fibrosis, integrative interventions halt and appear to increase telomere length [153,154]. The breadth of interventions can be programmatic/system-derived or self-created (e.g., playing musical instrument, painting, or a bedtime decompression ritual), or self-elected (e.g., joining an exercise class or a support group).

7.2. Exercise and Physical Activity to Enhance HRQoL

Exercise cultivates a fitness that can offset cardiopulmonary deficiency, thus facilitating greater ease, capacity and reserve for patients to interface with life experience and activities. Thus, a critical component to HRQoL is the clinician supporting, or enlisting other care team members, in safe exercise as a central part of sarcoidosis care. This applies to all levels of ability or disease severity, while taking into consideration possible flares. The focus of counseling is promoting muscular and cardiopulmonary fitness, stimulating disease-modifying mechanisms of exercise, and increasing physical activity and physical capacity. Clinician-initiated discussions on obesity are unlikely to help the patient feel connected with the important message of fitness [155].

Aerobic and muscle-strengthening exercise is recognized across healthy populations and health conditions to significantly improve HRQoL as well as cardiovascular, endothelial, metabolic/glandular, muscle structure and function, lung mechanics, mobility and systemic inflammation, fatigue and depressive symptoms, with overall beneficial effect on a wide spectrum of physiological and psychological attributes. Pulmonary rehabilitation is a feasible, safe, and effective [156,157] strategy for improving breathing, exercise tolerance, fatigue, and cough through education, regardless of underlying diagnosis (e.g., ILD, PH). Exercise safety and safety parameters in sarcoidosis-related cardiopulmonary involvement [157,158] and programmatic considerations, and enhancements in this population, are outlined in Tables 6 and 7 [159].

Table 6. Stratifies patients with sarcoidosis for engagement in exercise.

Strata of Engagement	Advisement	Comments
No cardiopulmonary involvement	Unrestricted but targeted to and guided by patient needs, and tolerance	Gradual increment of intensity, repetitions, and duration
Mild cardiopulmonary symptoms	Moderate aerobic intensity with moderate-load resistance exercises	Gradual increment of intensity, repetitions, and duration
Severe cardiopulmonary symptoms	Individualized modification of intensity and duration, with supplemental oxygen as needed	Can be intensified up to 75–80% of a patient’s projected maximal load
Desaturation with exercise	As above for severe	
Increase of systolic pulmonary artery pressure with exercise	Load reduction on systemic and pulmonary circulation is an important consideration	Rapid changes in pulmonary hemodynamics interval training may increase risk of syncope

Table 7. General considerations for exercise in sarcoidosis.

Concept	Advisement	Comments
Exercise Initiation	All patients screened for clinically significant ILD and PH	
	Assess current activity levels with FITT	FITT = Frequency, Intensity, Type, Time, an exercise program/prescription created by patient or clinician
	Consider assessing patient goals with PSFS	PSFS = Patient Specific Functional Scale, a patient created scale of their unique priorities
Sustaining exercise	Given the fairly high prevalence of sarcoid myopathy and neuropathy, aerobic and muscle testing prior start of exercise	Submaximal ergometer cycle test or treadmill test and muscle tests like TST, 30-sec CST and FI-2
	Anticipatory guidance of fluctuating fatigue/pain challenging exercise	Encourage mindfulness practice and pleasure principals during exercise to redirect frustration and disappointments
	Education on stretching safety	Emphasis on consistency of practice and expectations of incremental improvement
	Developing alternate options for inclement weather or GI exacerbations	Indoor options Online class options
	Consider monitoring achievement with PSFS	
	Start gently and escalate with improvement	
	Recommendation for home general physical activity (e.g., walks) 30 min/5 days weekly	
Aerobic and muscle testing after exercise period to evaluate intervention	Submaximal ergometer cycle test or treadmill test and muscle tests like TST, 30-sec CST and FI-2	

CST: Chair to Stand Test; FI-2: Functional Index-2; FITT: Frequency, Intensity, Type, and Time (referring to an exercise program); GI: gastrointestinal; PSFS: Patient-Specific Functional Scale; TST: Timed Stands Test.

Evidence for the role of physical training in sarcoidosis is limited, but promising, and includes improved exercise capacity [110,111,160], muscle strength [110], and HRQoL [160], and decreased fatigue after a 12-week outpatient physical training intervention. Enduring effects on exercise capacity (VO₂max and 6MWD) and HRQoL as measured by the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) were maintained at a 6-month follow-up [160].

Exercise being a practiced coordination of movement with breath, increases skilled capacity for complex, weighty, or effort intense activities. Diaphragmatic strengthening, a consequence of many forms of exercise, is another example of exercise's ability to fortify respiratory dynamics and to improve attributes that support respiratory capacity, e.g., balance, core strength and lower back health [161]. A large muscle, the diaphragm, potentially supports amplification of healthful myogenic pathways related to inflammation, fibrosis, mental health and cardiovascular health. Thus diaphragmatic multi-impact health strategies are increasingly being studied in inflammatory and cardiopulmonary conditions, such as singing for lung health [162–164], yogic breathing, tai chi [49–51,165], as well as some yoga and dance techniques [166]. These practices cultivate healthier breath patterns and efficiency, rendering an overall contribution to fitness.

8. Conclusions

Clinician-initiated influence on HRQoL hinges on patient-centered values. The possibilities are boundless with potentially profound impacts. Patient-centered strategies need not be grand interventions or heroic operational changes to have meaningful impact. Authentic listening and acknowledgement of distress by the clinician enhances the patient's motivation and empowerment, and guides the clinician to recognize key symptoms—whether they be physical or psychological—and the degree to which they impair HRQoL. Patients are partners in research, policy-making, education, and supporting their own health and the health of other patients—offering any less than this is an outdated paradigm of patient care.

Symptoms are a major force behind impairment and HRQoL. The identification of symptoms is a gateway to revealing multiple opportunities for enhancing HRQoL and other important health outcomes. A clinician cognizant of the broad spectrum of sarcoidosis manifestations and symptoms, as well as their array of potential related causes, is in a better position to carefully deduce and elucidate probable causes. Critical thinking takes time, but helps avoid misdiagnosis, shortens diagnostic delay, protects patients from poor outcomes, and inspires patient confidence in the clinician. All factors that impact HRQoL.

A welcoming, comfortable, safe environment and dedicated patient-centered communication are pivotal to how patients perceive and engage in their care. Tools, such as checklists, SDM, and patient-reported measures, provide multi-purpose support for clinicians to investigate and enhance HRQoL. Beyond simple detection–intervention use, they can each be tools for communication, in regards to changes in symptom distress and disease milestones, disease activity markers to chart patient-reported disease behavior over time, and development of action plans to prevent recurrent complications.

The recognition and prevention of medication-related symptoms and complications for both short-term and long-term health outcomes and unnecessary disability, especially in regard to glucocorticoids, is a major influencer on HRQoL. The sparing and vigilant use of glucocorticoids with the employment of steroid-sparing anti-sarcoidosis treatment alternatives is supported by the authors as a proactive HRQoL measure.

Table 8 offers a preliminary research agenda to investigate or develop a broad range of HRQoL-related correlations, examinations, and interventions. Fatigue, the symptom most frequently identified as disabling, and also the heterogeneous concept of sarcoidosis 'flares', require pressing attention to distinguish between cause, complications, type, and safe interventions for recovery. The development of patient reported measures, such as patient engagement measures (PEM), will contribute to the disclosure of specific self-management capabilities, whereby patient education and skills can be strengthened, as an important strategy to enhancing HRQoL. Further, the development of a patient-reported

experience measure (PREM) in sarcoidosis is planned and will help assess and guide clinic-based patient-centeredness on local, regional, and national levels. Health disparities continue to be a central unmet need to improve healthcare and survival. Further, the development and testing of communication protocols and formal checklists to support clinical practice in this very complex disease may bridge gaps in multifaceted disparities and elevate care for people living with sarcoidosis.

Table 8. Research Agenda for Sarcoidosis-Related HRQoL.

Expansive patient perspective investigations.
Isolate determinants of racial disparities in sarcoidosis, develop proactive interventions for targeted reversal of identified disparities.
Characterize presentations and descriptors to help identify type and cause of fatigue in sarcoidosis.
Develop protocol for management of fatigue according to type and cause.
Investigations to characterize ‘flare’ types, relational causes and recovery.
Integrated mind–body strategy impacts on inflammation, pulmonary functioning, fatigue, and HRQoL.
Exercise and physical activity impact on inflammation and other biomarkers, HRQoL.
Testing muscle endurance with FI-2/FI-3 in correlation with fatigue and other assessment parameters.
Identify optimal parameters of physical training in sarcoidosis.
Impact of sarcoidosis-related psychological distress on patient perceptions of their loved ones’ anxiety and emotional distress.
Impact of home-based prescriptions for physical activity and exercise on depressive symptoms, fatigue, inflammation, and activity levels in patients with sarcoidosis.
Examine HRQoL in the context of morbidity and survival in sarcoidosis.
Examine HRQoL interventions on symptom distress and survival.
Examine exercise on HRQoL and survival as stratified for disease severity.
Development of sarcoidosis-specific patient-reported experience measure (PREM).
Development of sarcoidosis-specific patient engagement measure (PEM).
Develop and test CME practice modules on:
- Healthcare disparities in sarcoidosis, impact of differential treatment on complications, and financial distress,
- HRQoL determinants in sarcoidosis, especially fatigue and medication-related management

Author Contributions: Writing—review and editing, L.A.S., A.-M.R., K.J., J.M., J.T., J.N., F.R., M.H., R.R., M.G., P.H., B.S., J.D.V., M.R., M.B.S., M.R.L., M.E., E.L., R.P.B., N.S., M.A.J. and M.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Charles and Elizabeth Wetmore Foundation (L.A.S), Sarcoidosis Awareness Foundation of Louisiana (L.A.S), National Institutes of Health (US) NIH/NHLBI L30 HL129466 (M.R.L.). National Institute of Health Research UK (A.-M.R.), Pulmonary Fibrosis Trust UK (A.-M.R.). AM Russell is a National Institute for Health Research (NIHR) 70@70 Senior Research Fellow. The views expressed in this article are those of the author(s) and not necessarily those of the NIHR, or the Department of Health and Social Care.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: Sarcoidosis UK, Sarcoidosis Awareness Foundation of Louisiana, National Sarcoidosis Support Network, New Orleans Sarcoidosis Support Group, Stronger than Sarcoidosis National Patient Network. Foundation for Sarcoidosis Research.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest in relation to this content.

References

1. Baughman, R.P.; Barriuso, R.; Beyer, K.; Boyd, J.; Hochreiter, J.; Knoet, C.; Martone, F.; Quadder, B.; Richardson, J.; Spitzer, G.; et al. Sarcoidosis: Patient Treatment Priorities. *ERJ Open Res.* **2018**, *4*, 00141–02018. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Drent, M.; Lower, E.E.; De Vries, J. Sarcoidosis-Associated Fatigue. *Eur. Respir. J.* **2012**, *40*, 255–263. [[CrossRef](#)]
3. Saketkoo, L.A.; Mittoo, S.; Huscher, D.; Khanna, D.; Dellaripa, P.F.; Distler, O.; Flaherty, K.R.; Frankel, S.; Oddis, C.V.; Denton, C.P.; et al. Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Diseases and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Provisional Core Sets of Domains and Instruments for Use in Clinical Trials. *Thorax* **2014**, *69*, 436–444. [[CrossRef](#)]
4. Drent, M.; Strookappe, B.; Hoitsma, E.; De Vries, J. Consequences of Sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* **2015**, *36*, 727–737. [[CrossRef](#)]
5. De Vries, J.; Lower, E.; Drent, M. Quality of Life in Sarcoidosis: Assessment and Management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, *31*, 485–493. [[CrossRef](#)]
6. Voortman, M.; Hendriks, C.M.R.; Lodder, P.; Drent, M.; De Vries, J. Quality of Life of Couples Living with Sarcoidosis. *Respiration* **2019**, *98*, 373–382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Borrell-Carrió, F.; Suchman, A.L.; Epstein, R.M. The Biopsychosocial Model 25 Years Later: Principles, Practice, and Scientific Inquiry. *Ann. Fam. Med.* **2004**, *2*, 576–582. [[CrossRef](#)]
8. Saketkoo, L.A.; Jensen, K.; Nikolettou, D.; Newton, J.J.; Rivera, F.J.; Howie, M.; Reese, R.K.; Goodman, M.; Hart, P.B.; Bemby, W.; et al. Sarcoidosis Illuminations on Living During COVID-19: Patient Experiences of Diagnosis, Management and Survival Before and During the Pandemic. 2021; under review.
9. van Helmond, S.J.; Polish, L.B.; Judson, M.A.; Grutters, J.C. Patient Perspectives in Sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2019**, *25*, 478–483. [[CrossRef](#)]
10. Saketkoo, L.A.; Escorpizo, R.; Keen, K.J.; Fligelstone, K.; Distler, O.; EUSTAR. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set Construction in Systemic Sclerosis and Other Rheumatic Diseases: A EUSTAR Initiative. *Rheumatology* **2012**, *51*, 2170–2176. [[CrossRef](#)]
11. Judson, M.A.; Chaudhry, H.; Louis, A.; Lee, K.; Yucel, R. The Effect of Corticosteroids on Quality of Life in a Sarcoidosis Clinic: The Results of a Propensity Analysis. *Respir. Med.* **2015**, *109*, 526–531. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Blok, I.M.; van Riel, A.C.M.J.; Schuur, M.J.; Duffels, M.G.; Vis, J.C.; van Dijk, A.P.J.; Hoendermis, E.S.; Mulder, B.J.M.; Bouma, B.J. Decrease in Quality of Life Predicts Mortality in Adult Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Due to Congenital Heart Disease. *Neth. Heart J.* **2015**, *23*, 278–284. [[CrossRef](#)]
13. Jaeger, V.K.; Distler, O.; Maurer, B.; Czirják, L.; Lóránd, V.; Valentini, G.; Vettori, S.; Del Galdo, F.; Abignano, G.; Denton, C.; et al. Functional Disability and Its Predictors in Systemic Sclerosis: A Study from the DeSSciper Project within the EUSTAR Group. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2018**, *57*, 441–450. [[CrossRef](#)]
14. Liang, J.W.; Cheung, Y.K.; Willey, J.Z.; Moon, Y.P.; Sacco, R.L.; Elkind, M.S.V.; Dhamoon, M.S. Quality of Life Independently Predicts Long-Term Mortality but Not Vascular Events: The Northern Manhattan Study. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* **2017**, *26*, 2219–2228. [[CrossRef](#)]
15. Kanwal, F.; Gralnek, I.M.; Hays, R.D.; Zeringue, A.; Durazo, F.; Han, S.B.; Saab, S.; Bolus, R.; Spiegel, B.M.R. Health-Related Quality of Life Predicts Mortality in Patients with Advanced Chronic Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **2009**, *7*, 793–799. [[CrossRef](#)]
16. Berg, S.K.; Rasmussen, T.B.; Mols, R.E.; Thorup, C.B.; Borregaard, B.; Christensen, A.V.; Cromhout, P.F.; Ekholm, O.; Juel, K.; Thrysoe, L. Both Mental and Physical Health Predicts One Year Mortality and Readmissions in Patients with Implantable Cardioverter Defibrillators: Findings from the National DenHeart Study. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* **2019**, *18*, 96–105. [[CrossRef](#)]
17. Baekelandt, B.M.G.; Hjermstad, M.J.; Nordby, T.; Fagerland, M.W.; Kure, E.H.; Heiberg, T.; Buanes, T.; Labori, K.J. Preoperative Cognitive Function Predicts Survival in Patients with Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *HPB* **2016**, *18*, 247–254. [[CrossRef](#)]
18. Irwin, K.E.; Greer, J.A.; Khatib, J.; Temel, J.S.; Pirl, W.F. Early Palliative Care and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Potential Mechanisms of Prolonged Survival. *Chron. Respir. Dis.* **2013**, *10*, 35–47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Giese-Davis, J.; Collie, K.; Rancourt, K.M.S.; Neri, E.; Kraemer, H.C.; Spiegel, D. Decrease in Depression Symptoms Is Associated with Longer Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 413–420. [[CrossRef](#)]
20. Bakitas, M.; Lyons, K.D.; Hegel, M.T.; Balan, S.; Brokaw, F.C.; Seville, J.; Hull, J.G.; Li, Z.; Tosteson, T.D.; Byock, I.R.; et al. Effects of a Palliative Care Intervention on Clinical Outcomes in Patients With Advanced Cancer: The Project ENABLE II Randomized Controlled Trial. *JAMA* **2009**, *302*, 741. [[CrossRef](#)]
21. Ratjen, I.; Schafmayer, C.; Enderle, J.; di Giuseppe, R.; Waniek, S.; Koch, M.; Burmeister, G.; Nöthlings, U.; Hampe, J.; Schlesinger, S.; et al. Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors of Colorectal Cancer and Its Association with All-Cause Mortality: A German Cohort Study. *BMC Cancer* **2018**, *18*, 1156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Michielsen, H.J.; Peros-Golubicic, T.; Drent, M.; De Vries, J. Relationship between Symptoms and Quality of Life in a Sarcoidosis Population. *Respiration* **2007**, *74*, 401–405. [[CrossRef](#)]
23. Voortman, M.; Hendriks, C.M.R.; Elfferich, M.D.P.; Bonella, F.; Møller, J.; De Vries, J.; Costabel, U.; Drent, M. The Burden of Sarcoidosis Symptoms from a Patient Perspective. *Lung* **2019**, *197*, 155–161. [[CrossRef](#)]
24. Drent, M.; Proesmans, V.L.J.; Elfferich, M.D.P.; Jessurun, N.T.; de Jong, S.M.G.; Ebner, N.M.; Lewis, E.D.O.; Bast, A. Ranking Self-Reported Gastrointestinal Side Effects of Pharmacotherapy in Sarcoidosis. *Lung* **2020**, *198*, 395–403. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Hendriks, C.M.R.; Saketkoo, L.A.; Elfferich, M.D.P.; De Vries, J.; Wijnen, P.A.H.M.; Drent, M. Sarcoidosis and Work Participation: The Need to Develop a Disease-Specific Core Set for Assessment of Work Ability. *Lung* **2019**, *197*, 407–413. [CrossRef]
26. Arkema, E.V.; Eklund, A.; Grunewald, J.; Bruze, G. Work Ability before and after Sarcoidosis Diagnosis in Sweden. *Respir. Med.* **2018**, *144S*, S7–S12. [CrossRef]
27. Gerke, A.K.; Judson, M.A.; Cozier, Y.C.; Culver, D.A.; Koth, L.L. Disease Burden and Variability in Sarcoidosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2017**, *14* (Suppl. S6), S421–S428. [CrossRef] [PubMed]
28. Rice, J.B.; White, A.; Lopez, A.; Conway, A.; Wagh, A.; Nelson, W.W.; Philbin, M.; Wan, G.J. Economic Burden of Sarcoidosis in a Commercially-Insured Population in the United States. *J. Med. Econ.* **2017**, *20*, 1048–1055. [CrossRef]
29. Kawalec, P.P.; Malinowski, K.P. The Indirect Costs of Systemic Autoimmune Diseases, Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis and Sarcoidosis: A Summary of 2012 Real-Life Data from the Social Insurance Institution in Poland. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* **2015**, *15*, 667–673. [CrossRef]
30. Sharp, M.; Eakin, M.N.; Drent, M. Socioeconomic Determinants and Disparities in Sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2020**, *26*, 568–573. [CrossRef] [PubMed]
31. Hena, K.M. Sarcoidosis Epidemiology: Race Matters. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 537382. [CrossRef] [PubMed]
32. Harper, L.J.; Gerke, A.K.; Wang, X.-F.; Ribeiro Neto, M.L.; Baughman, R.P.; Beyer, K.; Drent, M.; Judson, M.A.; Maier, L.A.; Serchuck, L.; et al. Income and Other Contributors to Poor Outcomes in U.S. Patients with Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *201*, 955–964. [CrossRef] [PubMed]
33. Markham, S.E.; Markham, I.S. Biometeorological Effects on Worker Absenteeism. *Int. J. Biometeorol.* **2005**, *49*, 317–324. [CrossRef] [PubMed]
34. Russell, A.-M.; Adamali, H.; Molyneaux, P.L.; Lukey, P.T.; Marshall, R.P.; Renzoni, E.A.; Wells, A.U.; Maher, T.M. Daily Home Spirometry: An Effective Tool for Detecting Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2016**, *194*, 989–997. [CrossRef]
35. Tuckson, R.V.; Edmunds, M.; Hodgkins, M.L. Telehealth. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 1585–1592. [CrossRef]
36. Hassanin, A.M.; Ismail, N.N.; El Guindi, A.; Sowailam, H.A. The Emotional Burden of Chronic Skin Disease Dominates Physical Factors among Women, Adversely Affecting Quality of Life and Sexual Function. *J. Psychosom. Res.* **2018**, *115*, 53–57. [CrossRef]
37. Saketkoo, L.A.; Mittoo, S.; Frankel, S.; LeSage, D.; Sarver, C.; Phillips, K.; Strand, V.; Matteson, E.L. OMERACT Connective Tissue Disease–Interstitial Lung Diseases Working Group; OMERACT Connective Tissue Disease–Interstitial Lung Diseases Working Group. Reconciling Healthcare Professional and Patient Perspectives in the Development of Disease Activity and Response Criteria in Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Diseases. *J. Rheumatol.* **2014**, *41*, 792–798. [CrossRef]
38. Mittoo, S.; Frankel, S.; LeSage, D.; Strand, V.; Shah, A.A.; Christopher-Stine, L.; Danoff, S.; Hummers, L.K.; Swigris, J.J.; Huscher, D.; et al. Patient Perspectives in OMERACT Provide an Anchor for Future Metric Development and Improved Approaches to Healthcare Delivery in Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Curr. Respir. Med. Rev.* **2015**, *11*, 175–183. [CrossRef]
39. Moor, C.C.; van Manen, M.J.G.; van Hagen, P.M.; Miedema, J.R.; van den Toorn, L.M.; Gür-Demirel, Y.; Berendse, A.P.C.; van Laar, J.A.M.; Wijsenbeek, M.S. Needs, Perceptions and Education in Sarcoidosis: A Live Interactive Survey of Patients and Partners. *Lung* **2018**, *196*, 569–575. [CrossRef]
40. Hendriks, C.; Drent, M.; De Kleijn, W.; Elfferich, M.; Wijnen, P.; De Vries, J. Everyday Cognitive Failure and Depressive Symptoms Predict Fatigue in Sarcoidosis: A Prospective Follow-up Study. *Respir. Med.* **2018**, *138S*, S24–S30. [CrossRef]
41. Wuyts, W.A.; Peccatori, F.A.; Russell, A.-M. Patient-Centred Management in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Similar Themes in Three Communication Models. *Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc.* **2014**, *23*, 231–238. [CrossRef]
42. Gierisch, J.M.; Hughes, J.M.; Williams, J.W.; Gordon, A.M.; Goldstein, K.M. Qualitative Exploration of Engaging Patients as Advisors in a Program of Evidence Synthesis: Cobuilding the Science to Enhance Impact. *Med. Care* **2019**, *57* (Suppl. S3), S246–S252. [CrossRef]
43. Principles of Person Centred Care. Available online: <https://www.picker.org/about-us/picker-principles-of-person-centred-care/> (accessed on 29 April 2021).
44. Coats, H.L. African American Elders’ Psychological-Social-Spiritual Cultural Experiences across Serious Illness: An Integrative Literature Review through a Palliative Care Lens. *Ann. Palliat. Med.* **2017**, *6*, 253–269. [CrossRef]
45. Nicholas, S.O.; Giang, A.T.; Yap, P.L.K. The Effectiveness of Horticultural Therapy on Older Adults: A Systematic Review. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2019**, *20*, 1351-e1–1351-e11. [CrossRef] [PubMed]
46. Freeman, M.; Ayers, C.; Peterson, C.; Kansagara, D. *Aromatherapy and Essential Oils: A Map of the Evidence*; VA Evidence-Based Synthesis Program Reports; Department of Veterans Affairs (US): Washington, DC, USA, 2019.
47. Engineer, A.; Ida, A.; Sternberg, E.M. Healing Spaces: Designing Physical Environments to Optimize Health, Wellbeing, and Performance. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 1155. [CrossRef]
48. Eagle, A. Interiors: Distinctive Design. Creating the [Patient Centered] Room. *Health Facil. Manag.* **2007**, *20*, 40–44.
49. Tavee, J. *The Last Day of Suffering: Five Steps to Health and Happiness*. 2011. Available online: <https://www.amazon.com/Last-Day-Suffering-Health-Happiness/dp/0615542751> (accessed on 7 June 2021).
50. Tavee, J. *Bloom: Stories to Heal the Mind*. 2015. Available online: <https://www.amazon.com/Bloom-stories-Jinny-Tavee-M-D/dp/0692421238> (accessed on 7 June 2021).

51. Tavee, J. *The Regret Vaccine: Stories for a Healthy Mind and a Happy Life*. 2020. Available online: <https://www.amazon.com/Regret-Vaccine-stories-healthy-happy/dp/0578795833> (accessed on 7 June 2021).
52. Nixon, J.; Gray, L.; Turner, J.; Bernard, A.; Scaife, J.; Cartmill, B. Communicating Actively Responding Empathically (CARE): Comparison of Communication Training Workshops for Health Professionals Working in Cancer Care. *J. Cancer Educ. Off. J. Am. Assoc. Cancer Educ.* **2020**, *35*, 54–60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Fauchon, C.; Faillenot, I.; Perrin, A.M.; Borg, C.; Pichot, V.; Chouchou, F.; Garcia-Larrea, L.; Peyron, R. Does an Observer's Empathy Influence My Pain? Effect of Perceived Empathetic or Unempathetic Support on a Pain Test. *Eur. J. Neurosci.* **2017**, *46*, 2629–2637. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Caring for Patients Who Have Experienced Trauma: ACOG Committee Opinion, Number 825. *Obstet. Gynecol.* **2021**, *137*, e94–e99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Preventing Sexual Violence | Violence Prevention | Injury Center | CDC. Available online: <https://www.cdc.gov/violenceprevention/sexualviolence/fastfact.html> (accessed on 29 April 2021).
56. Bird, C.M.; Webb, E.K.; Schramm, A.T.; Torres, L.; Larson, C.; deRoon-Cassini, T.A. Racial Discrimination Is Associated with Acute Posttraumatic Stress Symptoms and Predicts Future Posttraumatic Stress Disorder Symptom Severity in Trauma-Exposed Black Adults in the United States. *J. Trauma. Stress* **2021**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Temkin, D.; Harper, K.; Stratford, B.; Sacks, V.; Rodriguez, Y.; Bartlett, J.D. Moving Policy Toward a Whole School, Whole Community, Whole Child Approach to Support Children Who Have Experienced Trauma. *J. Sch. Health* **2020**, *90*, 940–947. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Hall, S.; White, A.; Ballas, J.; Saxton, S.N.; Dempsey, A.; Saxer, K. Education in Trauma-Informed Care in Maternity Settings Can Promote Mental Health During the COVID-19 Pandemic. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* **2021**, *50*, 340–351. [[CrossRef](#)]
59. Infographic: 6 Guiding Principles To A Trauma-Informed Approach | CDC. Available online: https://www.cdc.gov/cpr/infographics/6_principles_trauma_info.htm (accessed on 29 April 2021).
60. Elwyn, G.; Cochran, N.; Pignone, M. Shared Decision Making-The Importance of Diagnosing Preferences. *JAMA Intern. Med.* **2017**, *177*, 1239–1240. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Tan, J.-Y.; Molassiotis, A.; Lloyd-Williams, M.; Yorke, J. Burden, Emotional Distress and Quality of Life among Informal Caregivers of Lung Cancer Patients: An Exploratory Study. *Eur. J. Cancer Care* **2018**, *27*, e12691. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Strang, S.; Osmanovic, M.; Hallberg, C.; Strang, P. Family Caregivers' Heavy and Overloaded Burden in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Palliat. Med.* **2018**, *21*, 1768–1772. [[CrossRef](#)]
63. Russell, A.-M.; Ripamonti, E.; Vancheri, C. Qualitative European Survey of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Patients' Perspectives of the Disease and Treatment. *BMC Pulm. Med.* **2016**, *16*, 10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Sanfod, D.; Reynolds, P. The Psychological Distress That Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients And Caregivers Experience. The Invisible Injury That Adds Complexity To Management And Treatment. *Respirology* **2019**, *24*, 89. [[CrossRef](#)]
65. Schulz, R.; Beach, S.R.; Friedman, E.M. Caregiving Factors as Predictors of Care Recipient Mortality. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* **2021**, *29*, 295–303. [[CrossRef](#)]
66. Moon, H.E.; Haley, W.E.; Rote, S.M.; Sears, J.S. Caregiver Well-Being and Burden: Variations by Race/Ethnicity and Care Recipient Nativity Status. *Innov. Aging* **2020**, *4*, igaa045. [[CrossRef](#)]
67. Perkins, M.; Howard, V.J.; Wadley, V.G.; Crowe, M.; Safford, M.M.; Haley, W.E.; Howard, G.; Roth, D.L. Caregiving Strain and All-Cause Mortality: Evidence from the REGARDS Study. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* **2013**, *68*, 504–512. [[CrossRef](#)]
68. Lindell, K.O.; Nouraie, M.; Klesen, M.J.; Klein, S.; Gibson, K.F.; Kass, D.J.; Rosenzweig, M.Q. Randomised Clinical Trial of an Early Palliative Care Intervention (SUPPORT) for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Their Caregivers: Protocol and Key Design Considerations. *BMJ Open Respir. Res.* **2018**, *5*, e000272. [[CrossRef](#)]
69. Lee, J.; Cagle, J.G. Measures of Financial Burden for Families Dealing with Serious Illness: A Systematic Review and Analysis. *Palliat. Med.* **2021**, *35*, 280–294. [[CrossRef](#)]
70. Biden, J. The Biden Plan for Mobilizing American Talent and Heart to Create a 21st Century Caregiving and Education Workforce. Available online: <https://medium.com/@JoeBiden/the-biden-plan-for-mobilizing-american-talent-and-heart-to-create-a-21st-century-caregiving-and-af5ba2a2dfeb> (accessed on 29 April 2021).
71. Cox, C.E.; Donohue, J.F.; Brown, C.D.; Kataria, Y.P.; Judson, M.A. The Sarcoidosis Health Questionnaire: A New Measure of Health-Related Quality of Life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, *168*, 323–329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Baughman, R.P.; Judson, M.A.; Beaumont, J.L.; Maier, L.A.; Sweiss, N.J.; Culver, D.A.; Chen, E.S.; Singh, N.; Lower, E.E.; Reeves, R.; et al. Evaluating the Minimal Clinically Important Difference of the King's Sarcoidosis Questionnaire in a Multicenter Prospective Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2021**, *18*, 477–485. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Patel, A.S.; Siegert, R.J.; Creamer, D.; Larkin, G.; Maher, T.M.; Renzoni, E.A.; Wells, A.U.; Higginson, I.J.; Biring, S.S. The Development and Validation of the King's Sarcoidosis Questionnaire for the Assessment of Health Status. *Thorax* **2013**, *68*, 57–65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Van Manen, M.J.G.; Wapenaar, M.; Strookappe, B.; Drent, M.; Elfferich, M.; de Vries, J.; Gosker, H.R.; Biring, S.S.; Patel, A.S.; van den Toorn, L.; et al. Validation of the King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ) in a Dutch Sarcoidosis Population. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. Off. J. WASOG* **2016**, *33*, 75–82.

75. Judson, M.A.; Mack, M.; Beaumont, J.L.; Watt, R.; Barnathan, E.S.; Victorson, D.E. Validation and Important Differences for the Sarcoidosis Assessment Tool. A New Patient-Reported Outcome Measure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *191*, 786–795. [[CrossRef](#)]
76. de Kleijn, W.P.E.; De Vries, J.; Wijnen, P.A.H.M.; Drent, M. Minimal (Clinically) Important Differences for the Fatigue Assessment Scale in Sarcoidosis. *Respir. Med.* **2011**, *105*, 1388–1395. [[CrossRef](#)]
77. Stratford, P. Assessing Disability and Change on Individual Patients: A Report of a Patient Specific Measure. *Physiother. Can.* **1995**, *47*, 258–263. [[CrossRef](#)]
78. Tugwell, P.; Bombardier, C.; Buchanan, W.W.; Goldsmith, C.H.; Grace, E.; Hanna, B. The MACTAR Patient Preference Disability Questionnaire—An Individualized Functional Priority Approach for Assessing Improvement in Physical Disability in Clinical Trials in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* **1987**, *14*, 446–451.
79. Gasperino, J. The Leapfrog Initiative for Intensive Care Unit Physician Staffing and Its Impact on Intensive Care Unit Performance: A Narrative Review. *Health Policy Amst. Neth.* **2011**, *102*, 223–228. [[CrossRef](#)]
80. Gao, M.C.; Martin, P.B.; Motal, J.; Gingras, L.F.; Chai, C.; Maikoff, M.E.; Sarkisian, A.M.; Rosenthal, N.; Eiss, B.M. A Multi-disciplinary Discharge Timeout Checklist Improves Patient Education and Captures Discharge Process Errors. *Qual. Manag. Health Care* **2018**, *27*, 63–68. [[CrossRef](#)]
81. Patel, H.; Virapongse, A.; Baduashvili, A.; Devitt, J.; Barr, R.; Bookman, K. Implementing a COVID-19 Discharge Pathway to Improve Patient Safety. *Am. J. Med. Qual.* **2021**, *36*, 84–89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Committee on Systems Approaches to Improve Patient Care by Supporting Clinician Well-Being; National Academy of Medicine; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Taking Action Against Clinician Burnout: A Systems Approach to Professional Well-Being*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2019; p. 25521. [[CrossRef](#)]
83. Moor, C.C.; Mostard, R.L.M.; Grutters, J.C.; Bresser, P.; Aerts, J.G.J.V.; Chavannes, N.H.; Wijnsbeek, M.S. Home Monitoring in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *202*, 393–401. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Kelly, C.; Grundy, S.; Lynes, D.; Evans, D.J.; Gudur, S.; Milan, S.J.; Spencer, S. Self-Management for Bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *2*, CD012528. [[CrossRef](#)]
85. Wilsher, M.L. Psychological Stress in Sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2012**, *18*, 524–527. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. De Vries, J.; Drent, M. Relationship between Perceived Stress and Sarcoidosis in a Dutch Patient Population. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. Off. J. WASOG* **2004**, *21*, 57–63.
87. Ireland, J.; Wilsher, M. Perceptions and Beliefs in Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. Off. J. WASOG* **2010**, *27*, 36–42.
88. Goracci, A.; Fagiolini, A.; Martinucci, M.; Calossi, S.; Rossi, S.; Santomauro, T.; Mazzi, A.; Penza, F.; Fossi, A.; Bargagli, E.; et al. Quality of Life, Anxiety and Depression in Sarcoidosis. *Gen. Hosp. Psychiatry* **2008**, *30*, 441–445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Chang, B.; Steimel, J.; Moller, D.R.; Baughman, R.P.; Judson, M.A.; Yeager, H.; Teirstein, A.S.; Rossman, M.D.; Rand, C.S. Depression in Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163*, 329–334. [[CrossRef](#)]
90. Elfferich, M.D.P.; De Vries, J.; Drent, M. Type D or “distressed” Personality in Sarcoidosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. Off. J. WASOG* **2011**, *28*, 65–71.
91. Sklenarova, H.; Krümpelmann, A.; Haun, M.W.; Friederich, H.-C.; Huber, J.; Thomas, M.; Winkler, E.C.; Herzog, W.; Hartmann, M. When Do We Need to Care about the Caregiver? Supportive Care Needs, Anxiety, and Depression among Informal Caregivers of Patients with Cancer and Cancer Survivors. *Cancer* **2015**, *121*, 1513–1519. [[CrossRef](#)]
92. Voortman, M.; de Vries, J.; Hendriks, C.M.R.; Elfferich, M.D.P.; Wijnen, P.A.H.M.; Drent, M. Everyday Cognitive Failure in Patients Suffering from Neurosarcoidosis: Cognitive Failure in Neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis.* **2019**, *36*, 2–10. [[CrossRef](#)]
93. Elfferich, M.D.; Nelemans, P.J.; Ponds, R.W.; De Vries, J.; Wijnen, P.A.; Drent, M. Everyday Cognitive Failure in Sarcoidosis: The Prevalence and the Effect of Anti-TNF- α Treatment. *Respiration* **2010**, *80*, 212–219. [[CrossRef](#)]
94. Voortman, M.; Stern, B.J.; Saketkoo, L.A.; Drent, M. The Burden of Neurosarcoidosis: Essential Approaches to Early Diagnosis and Treatment. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *41*, 641–651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Saketkoo, L.A. Wildflowers Abundant in the Garden of Systemic Sclerosis Research, While Hopeful Exotics Will One Day Bloom. *Rheumatology* **2018**, *57*, 410–413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Di Franco, M.; Iannuccelli, C.; Bazzichi, L.; Atzeni, F.; Consensi, A.; Salaffi, F.; Pietropaolo, M.; Alessandri, C.; Basili, S.; Olivieri, M.; et al. Misdiagnosis in Fibromyalgia: A Multicentre Study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2011**, *29* (Suppl. S69), S104–S108. [[PubMed](#)]
97. Voortman, M.; Fritz, D.; Vogels, O.J.M.; Eftimov, F.; van de Beek, D.; Brouwer, M.C.; Drent, M. Small Fiber Neuropathy: A Disabling and Underrecognized Syndrome. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2017**, *23*, 447–457. [[CrossRef](#)]
98. Voortman, M.; Beekman, E.; Drent, M.; Hoitsma, E.; De Vries, J. Determination of the Smallest Detectable Change (SDC) and the Minimal Important Difference (MID) for the Small Fiber Neuropathy Screening List (SFNSL) in Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis.* **2018**, *35*, 333–341. [[CrossRef](#)]
99. World Health Organisation. *WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour: At a Glance*; World Health Organisation: Geneva, Switzerland, 2020.
100. Petri, M.A.; Martin, R.S.; Scheinberg, M.A.; Furie, R.A. Assessments of Fatigue and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Enrolled in the Phase 2 Clinical Trial with Blisibimod. *Lupus* **2017**, *26*, 27–37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

101. Minnock, P.; Kirwan, J.; Bresnihan, B. Fatigue Is a Reliable, Sensitive and Unique Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2009**, *48*, 1533–1536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. Marcellis, R.G.J.; Lenssen, A.F.; Elfferich, M.D.P.; De Vries, J.; Kassim, S.; Foerster, K.; Drent, M. Exercise Capacity, Muscle Strength and Fatigue in Sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **2011**, *38*, 628–634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Fleischer, M.; Hinz, A.; Brähler, E.; Wirtz, H.; Bosse-Henck, A. Factors Associated with Fatigue in Sarcoidosis. *Respir. Care* **2014**, *59*, 1086–1094. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Gvozdenovic, B.S.; Mihailovic-Vucinic, V.; Ilic-Dudvarski, A.; Zugic, V.; Judson, M.A. Differences in Symptom Severity and Health Status Impairment between Patients with Pulmonary and Pulmonary plus Extrapulmonary Sarcoidosis. *Respir. Med.* **2008**, *102*, 1636–1642. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. De Vries, J.; Michielsen, H.; Van Heck, G.L.; Drent, M. Measuring Fatigue in Sarcoidosis: The Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br. J. Health Psychol.* **2004**, *9 Pt 3*, 279–291. [[CrossRef](#)]
106. De Boer, S.; Wilsher, M.L. Validation of the Sarcoidosis Health Questionnaire in a Non-US Population. *Respirol. Carlton Vic.* **2012**, *17*, 519–524. [[CrossRef](#)]
107. Hendriks, C.; Drent, M.; Elfferich, M.; De Vries, J. The Fatigue Assessment Scale: Quality and Availability in Sarcoidosis and Other Diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2018**, *24*, 495–503. [[CrossRef](#)]
108. Strookappe, B.; Sacketkoo, L.A.; Elfferich, M.; Holland, A.; De Vries, J.; Knevel, T.; Drent, M. Physical Activity and Training in Sarcoidosis: Review and Experience-Based Recommendations. *Expert Rev. Respir. Med.* **2016**, *10*, 1057–1068. [[CrossRef](#)]
109. Strookappe, B.; De Vries, J.; Elfferich, M.; Kuijpers, P.; Knevel, T.; Drent, M. Predictors of Fatigue in Sarcoidosis: The Value of Exercise Testing. *Respir. Med.* **2016**, *116*, 49–54. [[CrossRef](#)]
110. Strookappe, B.; Swigris, J.; De Vries, J.; Elfferich, M.; Knevel, T.; Drent, M. Benefits of Physical Training in Sarcoidosis. *Lung* **2015**, *193*, 701–708. [[CrossRef](#)]
111. Strookappe, B.; Elfferich, M.; Swigris, J.; Verschoof, A.; Verschakelen, J.; Knevel, T.; Drent, M. Benefits of Physical Training in Patients with Idiopathic or End-Stage Sarcoidosis-Related Pulmonary Fibrosis: A Pilot Study. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis.* **2015**, *32*, 43–52.
112. Drent, M.; Elfferich, M.; Breedveld, E.; Vries, J.D.; Strookappe, B. Benefit of Wearing an Activity Tracker in Sarcoidosis. *J. Pers. Med.* **2020**, *10*, 97. [[CrossRef](#)]
113. Bosse-Henck, A.; Wirtz, H.; Hinz, A. Subjective Sleep Quality in Sarcoidosis. *Sleep Med.* **2015**, *16*, 570–576. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Benn, B.S.; Lehman, Z.; Kidd, S.A.; Miaskowski, C.; Sunwoo, B.Y.; Ho, M.; Sun, S.; Ramstein, J.; Gelfand, J.M.; Koth, L.L. Sleep Disturbance and Symptom Burden in Sarcoidosis. *Respir. Med.* **2018**, *144S*, S35–S40. [[CrossRef](#)]
115. Hinz, A.; Geue, K.; Zenger, M.; Wirtz, H.; Bosse-Henck, A. Daytime Sleepiness in Patients Diagnosed with Sarcoidosis Compared with the General Population. *Can. Respir. J.* **2018**, *2018*, 6853948. [[CrossRef](#)]
116. Lal, C.; Medarov, B.I.; Judson, M.A. Interrelationship between Sleep-Disordered Breathing and Sarcoidosis. *Chest* **2015**, *148*, 1105–1114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Liu, P.Y.; Irwin, M.R.; Krueger, J.M.; Gaddameedhi, S.; Van Dongen, H.P.A. Night Shift Schedule Alters Endogenous Regulation of Circulating Cytokines. *Neurobiol. Sleep Circadian Rhythm.* **2021**, *10*, 100063. [[CrossRef](#)]
118. Dolsen, M.R.; Crosswell, A.D.; Prather, A.A. Links Between Stress, Sleep, and Inflammation: Are There Sex Differences? *Curr. Psychiatry Rep.* **2019**, *21*, 8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
119. Moon, S.; Schmidt, M.; Smirnova, I.V.; Colgrove, Y.; Liu, W. Qigong Exercise May Reduce Serum TNF- α Levels and Improve Sleep in People with Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Medicines* **2017**, *4*, 23. [[CrossRef](#)]
120. Verbraecken, J.; Hoitsma, E.; van der Grinten, C.P.M.; Cobben, N.A.M.; Wouters, E.F.M.; Drent, M. Sleep Disturbances Associated with Periodic Leg Movements in Chronic Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. Off. J. WASOG* **2004**, *21*, 137–146. [[CrossRef](#)]
121. Mehdipoor, M.; Damirchi, A.; Razavi Tousi, S.M.T.; Babaei, P. Concurrent Vitamin D Supplementation and Exercise Training Improve Cardiac Fibrosis via TGF- β /Smad Signaling in Myocardial Infarction Model of Rats. *J. Physiol. Biochem.* **2021**, *77*, 75–84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
122. Lin, Y.-Y.; Hong, Y.; Zhou, M.-C.; Huang, H.-L.; Shyu, W.-C.; Chen, J.-S.; Ting, H.; Cheng, Y.-J.; Yang, A.-L.; Lee, S.-D. Exercise Training Attenuates Cardiac Inflammation and Fibrosis in Hypertensive Ovariectomized Rats. *J. Appl. Physiol.* **2020**, *128*, 1033–1043. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Bay, M.L.; Pedersen, B.K. Muscle-Organ Crosstalk: Focus on Immunometabolism. *Front. Physiol.* **2020**, *11*, 567881. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
124. Sveaas, S.H.; Smedslund, G.; Hagen, K.B.; Dagfinrud, H. Effect of Cardiorespiratory and Strength Exercises on Disease Activity in Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br. J. Sports Med.* **2017**, *51*, 1065–1072. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Cronin, O.; Keohane, D.M.; Molloy, M.G.; Shanahan, F. The Effect of Exercise Interventions on Inflammatory Biomarkers in Healthy, Physically Inactive Subjects: A Systematic Review. *QJM Int. J. Med.* **2017**, *110*, 629–637. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
126. Ouchi, N.; Oshima, Y.; Ohashi, K.; Higuchi, A.; Ikegami, C.; Izumiya, Y.; Walsh, K. Follistatin-like 1, a Secreted Muscle Protein, Promotes Endothelial Cell Function and Revascularization in Ischemic Tissue through a Nitric-Oxide Synthase-Dependent Mechanism. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 32802–32811. [[CrossRef](#)]

127. Sinha, A.; Lee, K.K.; Rafferty, G.F.; Yousaf, N.; Pavord, I.D.; Galloway, J.; Birring, S.S. Predictors of Objective Cough Frequency in Pulmonary Sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **2016**, *47*, 1461–1471. [[CrossRef](#)]
128. Tully, T.; Birring, S.S. Cough in Sarcoidosis. *Lung* **2016**, *194*, 21–24. [[CrossRef](#)]
129. Gvozdenovic, B.S.; Mihailovic-Vucinic, V.; Vukovic, M.; Stjepanovic, M.; Buha, I.; Mihailovic, S.V.; Maric, N.B. Predictors of Cough-Specific and Generic Quality of Life in Sarcoidosis Patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis.* **2020**, *37*, 158–168. [[CrossRef](#)]
130. Fraser, S.D.; Thackray-Nocera, S.; Shepherd, M.; Flockton, R.; Wright, C.; Sheedy, W.; Brindle, K.; Morice, A.H.; Kaye, P.M.; Crooks, M.G.; et al. Azithromycin for Sarcoidosis Cough: An Open-Label Exploratory Clinical Trial. *ERJ Open Res.* **2020**, *6*, 00534–02020. [[CrossRef](#)]
131. Carel, H. *Phenomenology of Illness*, 1st ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2016.
132. Herigstad, M.; Faull, O.K.; Hayen, A.; Evans, E.; Hardinge, F.M.; Wiech, K.; Pattinson, K.T.S. Treating Breathlessness via the Brain: Changes in Brain Activity over a Course of Pulmonary Rehabilitation. *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 1701029. [[CrossRef](#)]
133. Malpass, A.; Dodd, J.; Feder, G.; Macnaughton, J.; Rose, A.; Walker, O.; Williams, T.; Carel, H. Disrupted Breath, Songlines of Breathlessness: An Interdisciplinary Response. *Med. Humanit.* **2019**, *45*, 294–303. [[CrossRef](#)]
134. Bruton, A.; Lee, A.; Yardley, L.; Raftery, J.; Arden-Close, E.; Kirby, S.; Zhu, S.; Thiruvothiyur, M.; Webley, F.; Taylor, L.; et al. Physiotherapy Breathing Retraining for Asthma: A Randomised Controlled Trial. *Lancet Respir. Med.* **2018**, *6*, 19–28. [[CrossRef](#)]
135. Spruit, M.A.; Thomeer, M.J.; Gosselink, R.; Troosters, T.; Kasran, A.; Debrock, A.J.T.; Demedts, M.G.; Decramer, M. Skeletal Muscle Weakness in Patients with Sarcoidosis and Its Relationship with Exercise Intolerance and Reduced Health Status. *Thorax* **2005**, *60*, 32–38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
136. Baydur, A.; Alavy, B.; Nawathe, A.; Liu, S.; Louie, S.; Sharma, O.P. Fatigue and Plasma Cytokine Concentrations at Rest and during Exercise in Patients with Sarcoidosis. *Clin. Respir. J.* **2011**, *5*, 156–164. [[CrossRef](#)]
137. Nessrine, A.; Zahra, A.F.; Taoufik, H. Musculoskeletal Involvement in Sarcoidosis. *J. Bras. Pneumol.* **2014**, *40*, 175–182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
138. Cremers, J.P.; Van Kroonenburgh, M.J.; Mostard, R.L.; Vöö, S.A.; Wijnen, P.A.; Koek, G.H.; Drent, M. Extent of Disease Activity Assessed by 18F-FDG PET/CT in a Dutch Sarcoidosis Population. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. Off. J. WASOG* **2014**, *31*, 37–45.
139. Huitema, M.P.; Grutters, J.C.; Rensing, B.J.W.M.; Reesink, H.J.; Post, M.C. Pulmonary Hypertension Complicating Pulmonary Sarcoidosis. *Neth. Heart J. Mon. J. Neth. Soc. Cardiol. Neth. Heart Found.* **2016**, *24*, 390–399. [[CrossRef](#)]
140. Baughman, R.P.; Engel, P.J.; Nathan, S. Pulmonary Hypertension in Sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* **2015**, *36*, 703–714. [[CrossRef](#)]
141. Ernste, F.C.; Chong, C.; Crowson, C.S.; Kermani, T.A.; Mhuirheartaigh, O.N.; Alexanderson, H. Functional Index-3: A Valid and Reliable Functional Outcome Assessment Measure in Patients With Dermatomyositis and Polymyositis. *J. Rheumatol.* **2021**, *48*, 94–100. [[CrossRef](#)]
142. Baughman, R.P.; Iannuzzi, M.C.; Lower, E.E.; Moller, D.R.; Balkissoon, R.C.; Winget, D.B.; Judson, M.A. Use of Fluticasone in Acute Symptomatic Pulmonary Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. Off. J. WASOG* **2002**, *19*, 198–204.
143. Khan, N.A.; Donatelli, C.V.; Tonelli, A.R.; Wiesen, J.; Ribeiro Neto, M.L.; Sahoo, D.; Culver, D.A. Toxicity Risk from Glucocorticoids in Sarcoidosis Patients. *Respir. Med.* **2017**, *132*, 9–14. [[CrossRef](#)]
144. Proesmans, V.L.J.; Drent, M.; Elfferich, M.D.P.; Wijnen, P.A.H.M.; Jessurun, N.T.; Bast, A. Self-Reported Gastrointestinal Side Effects of Antifibrotic Drugs in Dutch Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients. *Lung* **2019**, *197*, 551–558. [[CrossRef](#)]
145. Goldman, C.; Judson, M.A. Corticosteroid Refractory Sarcoidosis. *Respir. Med.* **2020**, *171*, 106081. [[CrossRef](#)]
146. Broos, C.E.; Wapenaar, M.; Looman, C.W.N.; In 't Veen, J.C.C.M.; van den Toorn, L.M.; Overbeek, M.J.; Grootenboers, M.J.J.H.; Heller, R.; Mostard, R.L.; Poell, L.H.C.; et al. Daily Home Spirometry to Detect Early Steroid Treatment Effects in Newly Treated Pulmonary Sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **2018**, *51*, 1702089. [[CrossRef](#)]
147. Pande, A.; Culver, D.A. Knowing When to Use Steroids, Immunosuppressants or Biologics for the Treatment of Sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* **2020**, *14*, 285–298. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
148. Caplan, A.; Fett, N.; Rosenbach, M.; Werth, V.P.; Micheletti, R.G. Prevention and Management of Glucocorticoid-Induced Side Effects: A Comprehensive Review: A Review of Glucocorticoid Pharmacology and Bone Health. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2017**, *76*, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
149. Baughman, R.P.; Janovcik, J.; Ray, M.; Sweiss, N.; Lower, E.E. Calcium and Vitamin D Metabolism in Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis. Off. J. WASOG* **2013**, *30*, 113–120.
150. Zhou, Y.; Lower, E.E. Balancing Altered Calcium Metabolism with Bone Health in Sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *41*, 618–625. [[CrossRef](#)]
151. Saketkoo, L.A.; Karpinski, A.; Young, J.; Adell, R.; Walker, M.; Hennebury, T.; Wickremasinghe, M.; Russell, A.-M. Feasibility, Utility and Symptom Impact of Modified Mindfulness Training in Sarcoidosis. *ERJ Open Res.* **2018**, *4*, 00085–02017. [[CrossRef](#)]
152. Buckley, L.; Guyatt, G.; Fink, H.A.; Cannon, M.; Grossman, J.; Hansen, K.E.; Humphrey, M.B.; Lane, N.E.; Magrey, M.; Miller, M.; et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* **2017**, *69*, 1521–1537. [[CrossRef](#)]
153. Duckworth, A.; Gibbons, M.A.; Allen, R.J.; Almond, H.; Beaumont, R.N.; Wood, A.R.; Lunnon, K.; Lindsay, M.A.; Wain, L.V.; Tyrrell, J.; et al. Telomere Length and Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Mendelian Randomisation Study. *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, 285–294. [[CrossRef](#)]

154. Arsenis, N.C.; You, T.; Ogawa, E.F.; Tinsley, G.M.; Zuo, L. Physical Activity and Telomere Length: Impact of Aging and Potential Mechanisms of Action. *Oncotarget* **2017**, *8*, 45008–45019. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
155. Sole-Smith, V. In Obesity Research, Fatphobia Is Always the X Factor. *Sci. Am.* **2021**. Available online: <https://www.scientificamerican.com/article/in-obesity-research-fatphobia-is-always-the-x-factor/> (accessed on 3 June 2021).
156. Tonelli, R.; Coconcelli, E.; Lanini, B.; Romagnoli, I.; Florini, F.; Castaniere, I.; Andrisani, D.; Cerri, S.; Luppi, F.; Fantini, R.; et al. Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Patients with Interstitial Lung Disease of Different Etiology: A Multicenter Prospective Study. *BMC Pulm. Med.* **2017**, *17*, 130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
157. Grünig, E.; MacKenzie, A.; Peacock, A.J.; Eichstaedt, C.A.; Benjamin, N.; Nechwatal, R.; Ulrich, S.; Saxer, S.; Bussotti, M.; Sommaruga, M.; et al. Standardized Exercise Training Is Feasible, Safe, and Effective in Pulmonary Arterial and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results from a Large European Multicentre Randomized Controlled Trial. *Eur. Heart J.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
158. Nakazawa, A.; Cox, N.S.; Holland, A.E. Current Best Practice in Rehabilitation in Interstitial Lung Disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **2017**, *11*, 115–128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
159. Kerti, M.; Balogh, Z.; Kelemen, K.; Varga, J.T. The Relationship between Exercise Capacity and Different Functional Markers in Pulmonary Rehabilitation for COPD. *Int. J. Chron. Obstr. Pulm. Dis.* **2018**, *13*, 717–724. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
160. 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*, 1–9. [[CrossRef](#)]
161. Yoon, H.S.; Cha, Y.J.; You, J.; Sung, H. Effects of Dynamic Core-Postural Chain Stabilization on Diaphragm Movement, Abdominal Muscle Thickness, and Postural Control in Patients with Subacute Stroke: A Randomized Control Trial. *Neurorehabilitation* **2020**, *46*, 381–389. [[CrossRef](#)]
162. Lewis, A.; Cave, P.; Hopkinson, N. Singing for Lung Health: Service Evaluation of the British Lung Foundation Programme. *Perspect. Public Health* **2018**, *138*, 215–222. [[CrossRef](#)]
163. Kang, J.; Scholp, A.; Jiang, J.J. A Review of the Physiological Effects and Mechanisms of Singing. *J. Voice Off. J. Voice Found.* **2018**, *32*, 390–395. [[CrossRef](#)]
164. Idrose, A.M.; Juliana, N.; Azmani, S.; Yazit, N.A.A.; Muslim, M.S.A.; Ismail, M.; Amir, S.N. Singing Improves Oxygen Saturation in Simulated High-Altitude Environment. *J. Voice* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
165. Zhu, S.; Shi, K.; Yan, J.; He, Z.; Wang, Y.; Yi, Q.; Huang, H. A Modified 6-Form Tai Chi for Patients with COPD. *Complement. Ther. Med.* **2018**, *39*, 36–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
166. Saketkoo, L.A.; Alexanderson, H.; Lammi, M.R.; LeSage, D.; Jensen, K.; Scholand, M.B.; Volkmann, E.R.; Russell, A.-M. An Ode to the Primal Tonic of Dance—Congratulating the Life of Breath Project. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, e90–e91. [[CrossRef](#)]